

行政院衛生署及所屬機關出國報告
(出國類別：研究、實習、參訪)

赴澳州醫藥用品管理局參加「中草藥之分析與鑑定」課程

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局
出國人職稱：第三組薦任技正
姓名：林美智
出國地區：澳洲坎培拉、雪梨
出國期間：民國 92 年 08 月 23 日~民國 92 年 08 月 30 日
報告日期：92 年 11 月 24 日

C9/CO9203287

系統識別號:C09203287

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 28 含附件: 否

報告名稱:

中草藥之分析與鑑定

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

林美智 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第三組 薦任技正

出國類別: 研究 實習

出國地區: 澳大利亞

出國期間: 民國 92 年 08 月 23 日 -民國 92 年 08 月 30 日

報告日期: 民國 92 年 11 月 04 日

分類號/目: C9/國際文教關係 /

關鍵詞: 醫療用品管理局. 中草藥之分析與鑑定

內容摘要: 2003年由澳洲醫療用品管理局(TGA)舉辦之國際訓練課程五—中草藥之分析與鑑定，於92年8月26日至8月28日在澳洲坎培拉TGA舉行。該項訓練課程主要之對象為政府單位及實驗室人員。研習內容包括講解「澳洲之輔助藥管理」等五項主題及課後實習課程。此次有機會參加該訓練活動，深感榮幸。TGA實驗室為世界衛生組織藥品之品質保證合作中心，由其所舉辦之訓練課程，具有完整之規劃與設計，參加該項活動，可使其了解我國對中藥管理與檢驗之重視，希未來能有機會建立溝通與合作之管道，以提升本局於國際上之知名度及檢驗研究水準。在參與國際活動中，亦可與他國人員交談，了解該國之中草藥現況，學習他國之經驗，作為提升我國中藥水準之參考。赴澳洲西雪梨大學參觀「輔助藥研究中心」了解該國之中醫藥臨床研究、檢驗及教育正在澳洲深根茁壯中。中醫藥是我文化資產，吾人應善用老祖宗遺物，應用現代科學及理論基礎，提升我中醫藥之水準。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘 要

2003 年由澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 舉辦之國際訓練課程五—中草藥之分析與鑑定 (Herbal Medicine—Analysis and Identification)，於九十二年八月二十六日至八月二十八日在澳洲坎培拉 TGA 舉行。該項訓練課程主要之對象為政府單位及實驗室人員，是一種小型訓練活動，參加人員分別來自新加坡四名、台灣及沙烏地阿拉伯各一名，均屬政府單位之行政或實驗室人員。

研習內容包括理論與實習兩種。理論方面之課程內容又分管理面及執行面之介紹。以「澳洲之輔助藥管理」為主題切入，討論目前管理上之需求及變更，以及「中草藥之 GMP」等管理面議題。講解「中草藥分析與鑑定之背景問題及方法論」、「分析方法之確效」，最後以 TGA 之檢驗經驗，講解「以液相層析質譜儀偵測中藥中之摻雜物」做為理論課程之結束。實習課程則於每日下午進行，以分析鑑定番瀉葉為主題。先從基本的植物外觀觀察，顯微鏡檢觀察，進而以化學法做鑑別及分析。

此次有機會參加該訓練活動，深感榮幸。TGA 實驗室為世界衛生組織藥品之品質保證合作中心 (WHO Collaborating Center for Drug Quality Assurance)，由其所舉辦之訓練課程，具有完整之規劃與設計，參加該項活動，可使其了解我國對中藥管理與檢驗之重視，希未來能有機會建立溝通與合作之管道，以提升本局於國際上之知名度及檢驗研究水準。在參與國際活動中，亦可與他國人員交談，了解該國之中草藥現況，學習他國之經驗，作為提升我國中藥水準之參考。

利用參加研習課程之便，順赴澳洲西雪梨大學參觀「輔助藥研究中心」之「中藥檢驗分析實驗室」，證據為基礎之「臨床試驗」活動及「中醫藥教育課程」之簡介，了解該國之中醫藥臨床研究、檢驗及教育正在澳洲深根茁壯中。中醫藥是我文化資產，吾人應善用老祖宗遺物，應用現代科學及理論基礎，提升我中醫藥之水準。

目 次

一、目的.....	3
二、行程及工作紀要.....	4
三、研習內容重點概述	
(一)、理論課程內容重點	
(1)、澳洲之輔助藥管理.....	5
(2)、中草藥之 GMP.....	10
(3)、中草藥分析與鑑定之背景問題及方法論.....	12
(4)、分析方法之確效.....	15
(5)、以液相層析質譜儀偵測中藥中之摻雜物.....	18
(二)、實習內容重點	
(1)、番瀉葉藥材及市售茶包之觀察.....	21
(2)、番瀉葉及其檢體之萃取.....	21
(3)、薄層層析法.....	21
(4)、紫外光光譜法.....	22
(5)、高效液相層析法.....	22
(三)、參訪西雪梨大學輔助藥研究中心.....	25
四、心得.....	26
五、建議.....	27

一、目的

中醫藥為我國之國粹，具有悠久之使用歷史，其成效見諸於各典籍。隨著自然風興起，歐美各國對於替代醫學逐漸開放，使得全球中草藥市場大幅成長。據世界衛生組織統計，全球中藥市場一年超過六百億美元，並持續穩定地成長。隨著使用越多，以現代科學理論研究其有效性亦越多，然除對其有效性研究外，其品質及安全亦應進一步加以探討。政府於 1997 年將中草藥科學化列為國家重大發展目標之一，行政院在八十九年七月十日同意經濟部所提之「中草藥產業技術發展五年計畫」，並於九十年十月三日核定「加強生物技術產業推動方案」，將中草藥列為生物科技之重點。另行政院衛生署科技發展方案中綱計畫項下，本局擬定執行之「中藥品管安全評估研究計畫」，設有人才培訓計畫，期培育持續教育人才，加強計畫之完整性。

為提升我國中草藥之管理，赴國外研習，可促進國際間學術交流，了解該國之中草藥管理及檢驗現況與規定，並藉由參與國際活動，與他國人員互動交流，汲取經驗，藉以提昇我中草藥之國際地位。此次赴澳洲參加醫療用品管理局舉辦之國際訓練課程，了解該國之中草藥管理現況，是一難得之機會。藉由實驗活動，了解中藥之檢驗分析與重點，以提升我國檢驗水準。

二、行程及工作紀要

(一)、出發經過

本次國際訓練課程，原定於七月一日至七月三日於 TGA 舉行，TGA 於五月中來信通知，已通過其報名審核，但因講師臨時有事，擬將該訓練將延期，徵求報名參加者之改期意見，最後決定於八月二十六日舉行。因 SARS 之風暴，台灣被列為世界衛生組織之旅遊警告名單中，TGA 方面仍建議暫緩參與該項活動。經由政府及國人之共同努力，於六月十九日脫離旅遊警告名單後，TGA 隨即同意可赴該國參與該項訓練活動。

(二)、行程與工作內容

日期	工作內容
八月二十三日(六)	起程 (台北 ——▶雪梨)
八月二十四日(日)	起程 (台北 ——▶雪梨)
八月二十五日(一)	參訪西雪梨大學，雪梨 ——▶坎培拉
八月二十六日(二)	參加 TGA 訓練課程
八月二十七日(三)	參加 TGA 訓練課程
八月二十八日(四)	參加 TGA 訓練課程
八月二十九日(五)	坎培拉 ——▶雪梨，參訪西雪梨大學
八月三十日 (六)	回程 (雪梨 ——▶台北)

三、研習內容重點概述

TGA 屬於澳洲衛生及老人部 (Department of Health and Ageing) 下之部門，專門負責執行澳洲之醫療用品 (Therapeutic Goods) 管理。TGA 總部設於坎培拉，另有二工作辦公室位於雪梨與墨爾本負責查廠工作。化學安全辦公室設於雪梨，並不負責藥品方面之管理。

本次活動之主席為 TGA Chemistry Laboratory Dr. Larry Kelly，由其介紹活動內容及參與學員應注意事項。TGAL (TGA Laboratories) 曾於 2000 年獲得美國副總統 hammer award。Hammer 象徵經由團隊合作打破障礙，係頒給對公共事務有創新研究之發現者，TGAL 以「偵測中草藥中之偽品及次標準成分 (counterfeit and sub-standard ingredients)」獲獎，主要係以指紋圖譜偵測上該物質。由 Dr. Larry Kelly 與 Dr. Robert Prestidge 代表赴美領獎。

(一)、理論課程內容重點

(1)、澳洲之輔助藥管理 (The Regulation of Complementary Medicines in Australia)

由 TGA 之 Office of Complementary Medicine, Michelle Mac Laughlin 主講。

澳洲醫療用品管理法 (Therapeutic Goods Act 1989, *Act*) 於 1989 年制定，1991 年 2 月 15 日實施，其目地在於確保醫療用品之品質、安全、有效及可獲得性。該法案經過多次修正目前版本為 Therapeutic Goods Amendment Act (N0. 1) 2003。依據 *Act*，訂定 Therapeutic Goods Regulations (Regulations)，Therapeutic Goods Orders (TGO) and Determinations 等法律條文，並有州政府、領地之法律條文，管理醫療用品。

Act 第 7 條 (Section 7) 名詞定義「醫療用品」。目前其醫療用品登記 (Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG) 為一電腦資料庫，約有 25000 種藥品及 30000 種醫療器材之資料。具療效之醫療用品依 ARTG 分為查驗登記與列表醫藥品 (registered and listed medicines)。澳洲食品管理則依 Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) 1991 執行，係由 TGA/ANZFA 共同制定。化粧品管理方面之相關法令如 Cosmetic Claims Guidelines, Trade Practices Regulations 等，與醫療用品之區別在於療效訴求 (claims)，若提及療效，則需進入 ARTG。

醫療用品之管理架構為「風險管理 (risk management)」，目的為促進公共健康與安全及減少業界免於不必要負擔。其概念如藥品用於危急狀態或需於醫師監督指示下使用，則需更高等級之審查，評估其品質、有效性及安全性。至於輔助性醫藥品 (complementary medicine) 如中藥、維他命、礦物質等僅需評估其品質及安全性。評估風險性之標準包括產品強度 (strength)、副作用、長期使用後之潛在性傷害、毒性及產品用後之嚴重性。

什麼是屬危險性 (risk) 之醫療用品?

醫療用品所含成分列於 SUSDP (medicine contains a substance scheduled in the Standard for the Uniform Scheduling of Drugs and Poisons)、產品用後可導致重要之副作用、用於治療致命性或很嚴重之疾病、長期使用或不適當之自我醫療下可能有副作用。

SUSDP 含 8 個工作表及許多附錄，表 8 (Schedule 8, S8) 為管制藥 (controlled drugs)，S4 為調劑藥 (prescription)，S3 為自藥師供應之非調劑藥 (non-prescription)，S2 需藥師建議之非調劑藥，S5 及 S6 如大蒜製劑及某些精油 (head lice preparations and some essential oils)。成分若不屬於 SUSDP 所列者，如小包裝疼痛緩解

劑、大部分維生素及礦物質，其可販賣於超級市場或健康食品店。

對於醫藥用品列為需查驗登記或列表者，依主成分、劑型及產品具有促進或療效等三主要因素評估。屬於查驗登記醫療用品，其標籤上有 AUST R number，屬於列表醫療用品者，藥品標籤上有 AUST L number，前者需進行品質、安全及有效性評估，後者僅進行品質、安全之評估，至於產品之有效性評估，由申請者自行保留。以下就澳洲藥品申請過程略述之。

1. 列表 (Listing system) :

屬低危險性、不列入 SUSDP 之成分。上市前僅由 TGA 進行品質及安全之評估。例如輸出藥及部分之輔助藥屬於此類。

申請流程：申請者向 TGA 提出申請案 ⇨ 商業管理部門 (Business Management Unit) 繳費取得號碼 (TGAIN) ⇨ 輔助藥辦事處 (Office of Complementary Medicine) ⇨ AUST L number。可採書面或電子文件申請，繳費後，若未能通過申請並不退與該項費用。至於該產品上市後監控則包括以下四項：品質 (製造、配方、規格及安定性試驗)、安全需 Regulations 表 4 所許可之成分、標示 (Labeling) 依 TGO No. 69 之規定及隨機或具目標性之審查 (Random and Targeted Reviews)。

2. 查驗登記 (Registration system)

- 低危險性 (Low risk)—非處方藥，包括輔助藥及非輔助藥。所含成分不屬於 SUSDP 之 S4, S8 or S9，通常是 S2, S3 有時候屬 S5 or S6 之成分。屬 Regulations Schedule 10 Part 2 非輔助藥或 Schedule 10 Part 2 輔助藥者依下圖徑申請。

申請流程：申請者向化學性及非調劑藥部門 (Chemical and Non-prescription Medicines Branch) 提出申請案 ⇨ 商業管理部門繳費後給予識別碼 ⇨ 分成藥或輔助藥。

輔助藥：□⇒ 輔助藥辦事處 □⇒ 輔助藥評估委員會 (Complementary Medicines Evaluation Committee) □⇒ TGA 審查 □⇒ 國家藥品、毒物計畫委員會 (National Drugs & Poisons Schedule Committee, NDPSC) □⇒ TGA 判定 □⇒ 產品列入 ARTG 並給予 AUST R number。

- **高危險性(High risk)** — 處方藥，所含成分屬於 SUSDP 之 S4, S8 or S9 者。屬 Regulations Schedule Part 1 藥品者依下圖徑申請。申請流程：申請者向 TGA 提出申請登記 □⇒ 申請表送至藥物安全評估委員會 (Drug Safe Evaluation Committee) □⇒ 審核商業管理部門繳費後給予識別碼 (如果未能申請通過付費百分之十或收費五千元) □⇒ 藥物安全評估委員會審查。

本類醫藥用品上市後之監控內容如下：

- 品質 (製造、配方、規格、安定性)
- 安全 (用藥成分歷史、生物活性、毒理學、臨床試驗、副作用)
- 有效性 (已文件證明之成分、提出資料與其品質，他國使用情形)
- 標籤 (Labelling)：產品資料 (Product information documents)、消費者注意事項 (Consumer medicine documents)

◆ 名詞解釋

輔助藥 (Complementary medicine, CM) (*Act* Section 52F)

含整個或基本上一或多個指定之成分，具有一清楚可建立之身分，以及傳統上在使用或任何其它在管理上用於調劑者。

Complementary (traditional, alternative) medicines 包括維他命、礦物質、植物藥 (herbal)、芳香治療油 (Aromatherapy oils)、同種療法 (homeopathic) 藥及其他天然物質等。可參考 Regulations 表 14 所列。CM 大部分是 listed medicines，部份 registered medicines。

傳統用法 (Traditional use) (*Act* Section 52F)

使用之活性成分為已經文件化或依據許多傳統健康照護從業人員長期使用累積建立之報告，符合已建立之製劑、應用及劑量等過程。例如中醫藥即為傳統使用之例。

Regulations 2 有許多專有名詞解釋，如草藥物質 (herbal substance) 。 herbal substance 一般多是 listed medicine 。目前評定 herbal medicine 可作 listed medicine 因素如下: 該成分列於 ARTG、符合 Regulations 2 之定義、該成分未列入毒物(即不列入 SUSDP) 以及成分不屬 Regulations (Schedule 4, Part 4, Cannabis) 所定義為較危險性物質。若該草藥成分 (一或多種成分) 可能有必要限制，如此使得含該類成分之產品，於澳洲供應前需先登記，以判定某特殊中藥成分可能需要評估。若草藥或其所含成分屬於 SUSDP，列入 registered medicine 。至於新輔助藥物質 (new complementary medicine substance) 評估，首先決定該物質是否為 *Act* Section 52F 所定義之 CM。該物質傳統上使用，不屬於毒物標準，可能被 listable。次為依成分決定醫藥品分類，若屬 SUSDP，則可 Registrable。若為 Regulations Schedule 4 之成分者，則可 listable。

目前 TGA 考慮修正草藥成分 (herbal ingredients) 管理原因如下:

- ◆ 來自於老藥新製劑潛在之副作用
- ◆ 某些傳統製劑無法符合現行對 herbal substance 之定義
- ◆ 複雜萃取過程之發展 (evolution)

管理上需考慮問題如下:

- ◆ 改進 herbal substance 定義
- ◆ non-herbal substances 之命名
- ◆ 複雜萃取物之管理：乾品或新鮮品表示方式，萃取物之相等性 (萃取比與濃縮比，溶媒濃度之偏差)
- ◆ 劑量

◆ herbal ingredients 之標準化

3. 排除用品 (Excluded goods)

如大多數之治療器材而非藥品，產品不想為醫療用品定義所涵蓋者，因此特別排除於 *Act* Section 7 定義，如 unmedicated soap。 *Act* 不用於此。

4. 豁免用品 (Exempt goods)

由於特殊豁免或考量，某些藥品可以不用進入 ARTG，分二種豁免方式。一為個人進口及專業人員合成及調劑用 goods，可不列入 ARTG，依 *Act* Section 18 及 Regulations Schedules 5 and 5A 之規定。另一為自製程要求中豁免者，包括某些原料藥或專業人員製造者。依 *Act* Section 34 所規定，Regulations Schedule 7 如人體試驗研究用藥之豁免藥(exempt medicines)及 Schedule 8 如牙醫師為病人治療而調配製造藥品之豁免人(exempt persons)。

“ **Summary of Classification of Goods** ” 提供醫藥品屬於 listed, registered, exempt 或 excluded 之快速指引。

(2)、中草藥之 GMP (GMP of Herbal Manufactures)

由 TGA Manufacturing Assessment Section, Andrew Muir 主講。
Manufacturer Assessment Section 之前身為 GMP Audit and Licensing Section，負責 GMP 查廠工作。

澳洲國內藥廠必需有製造許可證，至於國外廠則受 PIC/S (1995 年加入)，FDA 及 TGA 查廠。目前 GMP 採用 2002 年 1 月 PIC/S 公布之 GMP----”Australian Code of GMP”，同年八月十六日公布實施，並整理相關之 GMP 問題解答公佈於網站。

GMP 共分九章 (品質管理、人員、廠房及設施、文件、製程、

品質管理、委託製造及檢驗、怨訴與回收及自我查核)，附錄 (Annex) 十七章。Annex 7 中草藥製劑 (herbal products)。與以往 GMP 不同處，主要在於專有名詞更動。例如由 Qualified person 改為 Authorised person。Annex 7 Herbal Medicinal products 成分原則、廠房、文件、取樣及品質管制等章節。

廠房方面之要求:由於中草藥之特殊性，因此儲存區域依其各別特性而定；同時視需要控制其溫濕度，避免灰塵產生，維護環境之清潔，並防止交叉污染之產生。

文件方面之要求:原料藥須詳載其基源、產地、特性描述、適當地鑑別方法或其已知之活性成分須有對照之藥材可以比對，若有已知療效之活性成分或指標成分，若可行時，進行定量。異物之檢驗，毒性金屬之檢驗，黃麴毒素、微生物污染檢驗及可接受之限量，適合之方法以測定可能之殺蟲劑農藥等及其可容許量。製程中則需描述乾燥、粉碎、過篩、溫濕度等，對於萃取所用之溶媒、濃度等須詳細描述。

取樣要求:由於中草藥來自於各別植物，因此藥材上較不均勻，須文件化、並由專有經驗者操作之。

品質管制方面要求:最終產品作定性定量分析 (以指標成分或活性成分)，若有已知之活性成分則須作定量分析。複方方面，並不可能對每一活性成分作分析，可對數種活性成分作定量分析，分析方法需確效。有關於定量問題考慮以 quantified by input 表示亦正在評估中。目前該國正進行制定有關於 CM 之管理指引 (Australian Regulatory Guidelines for Complementary Medicines, ARGCM)，草案已完成正等待各界之意見與建議，修正後公告。

目前中草藥廠主要之 GMP 問題點為安定性試驗問題、是否依符合處方之製造、中藥萃取廠之 GMP、藥材鑑定、對照藥材及製程確

效。

(3)、中草藥分析與鑑定之背景問題及方法論 (Herbal Identification and Analysis Part 1 – Background Issues, Part 2 – Methodology)

由 TGA Chemistry Laboratory Mr. Larry Kelly 主講。

目前澳洲中草藥之品質標準主要有官方與非官方之參考標準。

- 澳洲官方標準
 - 英國藥典 (British Pharmacopeia)
 - 各論 (individual monograph) : Senna
 - 總論 (general monograph) : herbal raw materials , extract , tincture, 一般性試驗 (General test) : methods in pharmacognosy
 - TGO (TGO 56—Tab and Cap)
 - 列表或查驗登記情況及相關之標準如 SUSDP
- 其他標準
 - 歐洲藥典 (European Pharmacopeia)
 - ◇ Guide for the Elaboration of Monographs on Herbal Products
 - ◇ Certificate of Suitability For Herbal Drugs and Herbal Drug Preparations
 - CPMP (Committee for proprietary medicinal products)
 - ◇ Note for Guidance on Specifications : Test procedures and Acceptance Criteria For Herbal Drugs, Herbal Drug preparations and Herbal Medicinal Products
 - ◇ Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products
- 其他 (在澳洲不是官方標準)
如 WHO monographs, USP, British Herbal Pharmacopeia, ESCOP, National Pharmacopeia—Chinese Pharmacopeia

1. 中草藥背景問題

- 中藥命名問題

避免用俗名 (trival, vernacular/common) 命名中草藥。由於使用俗名，常不易分清楚是何種植物來源，造成原料混淆不清。例如稱為「Lavender flowers」，可能之植物來源有 *Lavandula angustifolia* P. Mill. 及 *L. officinalis* Chaix。這其中以稱「木通」其可能來源亦包括含馬兜鈴酸之馬兜鈴科植物為最有名。亦即未以正品名命名，可能造成誤用了有毒性物質藥材而不自知。

- 分析技術上問題：

草藥與一般藥品比較起來通常不易鑑別。由於其成分通常很複雜性、具可變性，亦未知其成分，常藉指紋圖譜 (fingerprint) 分析。了解影響成分變異因子後，最有效管理法為自植物栽種、收成、儲存時依 GAP 標準，GMP 規定生產製造及依 GLP 規範執行檢驗，方可保證其品質。

- 品質上問題：

包含有意或無意之代用品、摻雜、污染及可變之效價 (最終產品只含有少數成分或不含活性成分)等項目。在摻雜或污染物方面，例如 steroids， benzodiazepins， heavy metals， analgesics and NSAIDs， Other drugs and Chemicals (hydrochlorothiazide, digitalis, caffeine, scopolamine, atropine, strychnine, carbamazepine, phenytoin, valproic acid, dipyrone, diacetyldiphenolisin) 。

- 成分定量

特異性方法(需有對照之成分) 及非特異性方法 (類似成分有近相似之分析特性如 UV 吸收、HPLC response factors 等，通常不需要對照物質)，分析之方法均需依 ICH 規定進行確效。有時以非特異性方法會高估成分含量，如 ginsenosides UV = 2.5 X HPLC 。

- GMP 要求方面

涵蓋範圍如原料供應商之資格要求、原料與中間產物及最終產品之化學性、物理性及微生物品質檢驗，製程與實驗方法之確效及適當之規格等項目。原料之允收予收最小要求為鑑別試驗，需確效其專一性。原料藥材(raw herbs) 之鑑別通常採植物性法及層析法，萃取物(extracts) 採層析法。需有對照物質或權威性文件提供作初級對照用，層析系統需最佳化以對成分及主要成分得到產生好的偵測及分離結果，且應測試存在或不存在之重要成分含量。

- 安定性原則問題

方法需具指標性 (stability indicating) 且需確效、監控主要參數、趨勢分析需明顯、加速試驗研究有助於複雜之配方、其試驗結果可決定架儲期及該結果對產品有特異性。

2. 分析方法論

中草藥之鑑定 (Identification tests of herbals) 方法

包括外觀形態觀察法、顯微鏡檢 (需有對照文獻或物質比對)、物理性及化學性分析 (層析法、比色法、主成分含量如精油、指標成分或活性成分之分析)。

化學指紋圖譜於中草藥之鑑定上要求：需有該植物之典型圖譜及對照品、應盡可能包括自然偏差、應能測得摻假或代用物以及分析方法要具再現性。開發化學指紋圖譜作鑑定之方法，可使用已建立之文獻方法、考慮試驗物之型態 (原料、萃取物或最終產物)、判定那些資料是必需 (鑑別、定量、安定性或不純物)，必需有對照品 (如有相關植物品種及已知摻雜物之對照檢體)。

鑑別試驗之影響因子包括萃取 (extraction)、分離 (separation)、偵測方法 (detection) 及結果之評估 (evaluation)。因此在分析方法開發階段，即需評估上述因子選擇最佳化條件，以獲得最佳之分析結果。通常欲以化學鑑別法快速鑑定中藥或其製劑之成

分，最常選擇為薄層層析法分析，次為高效液相層析法。由於前者設備簡單、便宜較為人採用。講者分析二者之優缺點，同時亦比較高效薄層層析板及一般之薄層層析板分析效能 (Pharmeuropa, July 2003, 15(3), p.424-430)。

不論採用何種方法分析鑑定中草藥，其方法均需經確效，且依 ICH 規定執行。下表為 ICH 規定之分析確效參數

Parameters	Types of procedure			
	Identification	Impurity		Assay
		Quant.	Limit	
Accuracy	—	+	—	+
Precision	—	+	—	+
Specificity	+	+	+	+
Detection Limit	—	—	+	—
Quantitation Limit	—	+	—	—
Linearity	—	+	—	+
Range	—	+	—	+

(4)、分析方法確效 (Method Validation)

由 TGA Chemistry Laboratory, Paul Sidhu 主講。

- 為何要執行方法確效?

來自於管理上之要求。包括醫療用品登記 (Registration)、GMP requirement 以及正確之操作 (Sound practice/Professionalism)。如此可使分析之數據具有一定之品質。

- GMP 中有關確效之規定

第 6.15 條 (testing)：分析方法需確效。第 6.7 條 (document)：試驗方法之確效紀錄應易取得 (available)。第 5.24 條 (Life cycle approach)：應對製程或步驟 (processes and procedures) 進行週期性、關鍵性之再確效，以確保其於有效期內仍有可用之目的。

有關分析方法之確效參考 ICH guidelines，其中 Q2A 為分析過程之確效及 Q2B (方法論)，確效之參數需訂定接受標準 (acceptance criteria)，但 ICH 缺乏該標準值。可參考相關文獻及實際操作結果訂定接受標準。分析方法之確效是經由實驗室研究後所建立之過程，該方法之效能特徵需符合其預期分析應用之要求。以下介紹各參數定義及相關文獻所列標準：

◆ 精密度 (Precision)

重覆數次試驗後各結果間之符合程度。包括方法及系統之可重複性 (短時間相同條件下) 及再現性 (不同條件下方法之精密度)。

方法精密度係指在一均質檢體中至少分析六次，至少需九個數據涵蓋特定範圍 (例如三種濃度，每一種濃度各分析三次)。可接受值為以相對標準偏差 $\leq 2\%$ ，平均值之 $\pm 2\%$ 。若對於雜質分析其相對標準偏差百分比較高，大約 10~15.0% 可接受。

系統精密度為標準溶液連續注射六次，偵測器反應值之相對標準偏差 $\leq 2.0\%$ (歐洲藥典規定 $\leq 1.0\%$)，滯流時間之相對標準偏差百分比 ≤ 1.0 (CDFR 建議至少十次注射，相對標準偏差 $\leq 1.0\%$)。

- ◆ 再現性 (實驗室間之精密度) 之可接受值為數次實驗總合之相對標準偏差 $\leq 2\%$ ，平均值之 $\pm 2\%$ 。F test (95% probability level) 可能採用。
- ◆ 準確度為加入已知量之分析物於安慰劑中，以兩種方法分析(選擇性確效方法)，分析含量 80% 及 120% 之準確度或用標準添加法。回收率定量之平均值 $\pm 2\%$ 。
- ◆ 專一性係指分析方法具有能力，能精確、特異性地將存於檢體中物質分開，如分析物、雜質、分解產物及賦形劑等。方法包括安慰劑分析、雜質及分解產物分析、強迫以酸、鹼、氧化劑及光降解之分析。以陣列式發光二極體或液相層析質譜作波峰純度之分析。可接受值為 $K' 2\sim 4$ ideally, at least >1.5 , Resolution > 1.5 ,

ideally > 2, impurity at least 1.0, Meets peak purity criteria (PDA may not be sensitive to low levels of impurity)。強迫分解之產物需調節控制其產率，以不大於活性成分 20% 為宜。

- ◆ 線性為一給定範圍內測試其結果與濃度之關係，至少分析五對照溶液，其濃度涵蓋 50~150% 之工作濃度， $r^2 > 0.999$ ，截距不大於 100% 濃度反應值 2%。反應值相對標準偏差不超過 2%。
- ◆ 範圍為分析物在檢體中之高低濃度差，此範圍為已被證明其已有精密度、準確度及線性。
- ◆ 最低偵測極限一般以目視法、訊號與雜訊比及反應之標準偏差及檢量線斜率關係比為計算。可接受值 S/N 為 3 : 1 或 2 : 1，或 $LOD = 3.3 \times sd/m$ 。
- ◆ 最低定量極限一般以目視法、訊號與雜訊比及反應之標準偏差及檢量線斜率關係比為計算。可接受值 S/N 為 10 : 1 或 5 : 1，或 $LOD = 5$ 或 $10 \times sd/m$ 。
- ◆ 耐變性 (Robustness) 為測量一分析方法之能力。在極小參數改變下，分析仍不受影響，且在正常使用下提供一可信賴性之指標 (如 pH、緩衝液濃度、管柱壽命及過濾之相容性等)。可接受值不大於 2%。
- ◆ 系統適合性 (效能測試) 於方法開發及確效階段下被建立。在分析開始前需執行完畢，在一長期分析中可能亦需進行系統之適合性。評估結果參數為精密度、滯流因子、對稱性、分離率及管柱效能。精密度相對標準偏差 $\leq 1.0\%$ 、偵測器反應值 $\leq 2.0\%$ (EP 及 FDA $\leq 1.0\%$)。對稱性值介於 0.9~2.0 (BP 0.8~1.5)。滯流因子不小於 1.5 (2~4 更佳)。管柱之理論板數 > 2000 。由系統之適合性可評估整個分析效能。
- ◆ 溶液之安定性為測試標準溶液及檢液於 24 小時後之安定性。並重新配新鮮對照液，換算其含量。可接受值為含量介於 $\pm 2\%$ ，且無顯著之波峰可見，若該溶液之安定性少於 24 小時，應求出

其溶液安定時間點，同時需考量整個分析完成時間。

綜合言之，中藥之分析其使用之方法需先經確效，須有接受之標準值，系統適合性方法及其接受值應能確保系統有可接受之效能，若試驗程序過程無法達到系統適合性要求，應有修正動作之說明以及確效紀錄應易得。

(5)、以液相層析質譜儀偵測中藥中之摻雜物 (Detection of Adulterants in Herbal Medicines using LC/MS)

由 TGA Chemistry Laboratory, Adrian Krauss 主講。

LC/MS 具選擇性，所得之化學指紋圖譜可作鑑別，且具有分子量及分子結構之訊息，可提高分析感度。使用儀器為 Finnigan LCQ DECA Ion Trap Instrument。

● 馬兜鈴酸 (Aristolochic acid)

馬兜鈴屬 (Aristolochia spp) (SUSDP, Appendix C) 含 Aristolochic acid I (MW 341) and II (MW 311)。1992 年比利時發生因服用含有馬兜鈴酸之中草藥，發生 70 個 renal failure 病例。隨後法國亦發生兩案例，同時英國亦有中毒事件發生。TGA 注意此國際中毒事件，即進行測試可能含該成分之登記藥品。

發生中毒事件可能原因為產品受馬兜鈴屬植物之污染。可能原因為粉防己根 (Stephania root) 被馬兜鈴屬植物所代用。此種誤用，可能來自於二者外觀相似、中文名稱及特徵相似 {如防己 (fan ji) 與廣防己 (guang fangi)}。其他可能原因為馬兜鈴屬植物與木通有相似之療效 (如 Akebia spp. 以及 *Clematis armandi*)。或 Aristolochic acid 亦存於細辛屬 (Asarum species) 植物。

實驗結果以 LC/UV 分析於最終產物分析,有干擾，以 LC/MS 分析，無干擾，其 LOD 0.5 ppm。TGA 規定含 Aristolochic acid 產品回收，同時禁用馬兜鈴屬植物於治療之用途。TGA 2001/10 News 擁有可能被污染之產品，需提供證據，證明其產品不含馬兜鈴屬植物或

馬兜鈴酸。

● Podophyllotoxin

J Neurological Sciences, 1991, 101:107-113 報告，兩病例由於服下含 podophyllin 之中藥湯劑造成腦病 (encephalopathy) 及神經病變 (neuropathy)。另 *J Tropical Medicine and Hygiene*, 1994, 371-374 報導六中毒案例。六個病人分佈香港、台北及吉隆坡。中毒之原因為摻雜 *Podophyllum emodi* 或誤用 *Datura metel* (白花曼陀羅)。BMJ Volume 313, 1996/07/13 認為 Podophyllum poisoning 在香港已發展為小區域型事件。由於其為主要之中藥貿易中心，將對國際性醫學帶來問題。

But et al., *Vet Human Toxicol* 39(6), 1997/12, 發展出快速分析方法，偵測出係 Podophyllum root 污染威靈仙 (*Clematis chinensis*)。

TGA 於 1997 年測試，採用 LC/UV 方法，並未偵測出含有中藥檢體中含 Podophyllotoxin。2001 年重新以 LC/MS 檢驗，應用子代離子碎片，判定是否受該植物之污染。結果顯示，含威靈仙之中藥錠含有 podophyllotoxin。對於不同批號之檢體，則未檢出上該成分。檢驗 25 件標示含 Clematis 及 Gentianae 之檢體，經檢驗 4 件含有該成分。此分析方法可同時偵測 aristolochic acid 及 podophyllotoxin。

● 銀杏中之秋水仙素 (Colchicine in ginkgo) 事件

發生事件之背景為使用中藥孕婦其胎盤血液中測得 colchicine。含銀杏葉之檢體，雖然可見到 m/z 400 之離子峰，然進一步以子代離子偵測，或添加標準品至檢體中，均證明不含 colchicine。TGAL 測試 5 種含銀杏產品，結果均未檢出 colchicine。且所有檢體均有未知成分 m/z 400 離子峰。美國、德國亦更進一步報導，產品均未測得 colchicine。Petty et al. 認為可能污染到百合屬植物類 (Lily species)。

● 烏頭屬 (Aconitum spp.)

S4, Prescription。由於有毒，一般用前浸過或煮沸後降低其毒性。TGA 建立該分析成分之分析方法，可同時偵測 Aconitine 及其水解物 (benzoylaconine 及 aconine)。川烏 (*Aconitum carmichaelii* Debx) 以該方法測試，可偵測到 benzoylaconine 及 aconine。檢體經以子代離子偵測，證明含烏頭成分。

未標示含 Aconitum species，TGA 核准之處方，於 ARTG 作列表藥者為：黨參 (*Codonopsis pilosula*; 面黨)、薑 (*Zingerber officinale*)、白朮 (*Atractylodis macrocephala*)、甘草 (*Glycyrrhiza uralensis*)。一般中藥配方則含上四種並添加烏頭 (*Aconitum carmichaelii*)。

(二)、實習內容重點

(1)、番瀉葉藥材及市售茶包之觀察 (Botanical identification methods)

實習課程於每日下午進行，二人一組。另外由 TGAL 六位員工作指導老師。講師提供參考文獻 (歐洲藥典、中藥材真偽鑑別彩色圖譜大全等) 及番瀉葉、市售茶包作外觀及顯微鏡之觀察。實驗方法，先將檢體倒出置於玻璃培養皿上，再依內容物分類，以顯微鏡觀察。

結果

標準番瀉葉 (小葉披針形) 與綠茶葉及紅茶葉之不同，於茶包中亦找到非番瀉葉部分，如蟲體附著或非附著其上。因此外觀之觀察有助於鑑別。莢果上有暗棕色殘痕 (patches) 相對於種子之位置。

(2)、番瀉葉及其檢體之萃取 (Methods of extraction)

檢體先行粉碎，若無法以粉碎機粉碎者如葉片，先撕成小片，加入液態氮，研磨即可得細粉。萃取方法如下所述：

- 1 克檢體，加入 20 mL 溶媒 (50% 酒精、水、酒精) 超音波振盪萃取 60 分鐘，過濾，濾液一部分作 TLC，另一部分作 HPLC 鑑別用。
- 6 克檢體，加入 120 mL 溶媒 (酒精、二氯甲烷、丙酮) 以索式抽提器萃取 60 分鐘，放冷過濾，濾液一部分作 TLC，另一部分作 HPLC 鑑別用。

(3)、薄層層析法 (TLC)

以 Camag automatic TLC sampler 點注檢液，利用電腦設定以下參數：點注量、點注方式、點之形狀、管路之清洗次數、點之大小、點與點間距、點與層析板邊緣距離及薄層層析板下端之距離。

使用之薄層層析板為 10 x 10 cm HPTLC。展開溶媒預先飽合後，置入含檢體之薄層層析板展開，展開距離 6 公分。檢測方法為配置 20% 硝酸溶液置入展開槽後，取展開後之薄層層析板輕輕浸入，取出置於抽氣櫃內數分鐘後，移至烘箱內，120°C 加熱 10 分鐘後，取出放冷，再放入另一展開槽(內含 5% 氫氧化鈉溶液)，輕輕浸入直到色點顯現後取出，觀察紀錄並以數位相機拍照存檔。

本組目前並未使用自動化點注器及 HPTLC 板，呈色法係以噴霧方式進行。若以浸潤法較浪費溶媒，但所得結果會較明顯。噴霧法有時因噴嘴出口部份阻塞或孔徑過大，若未注意可能造成噴出結果不均勻，經加熱，斑點顯現結果之品質會較差。由於檢體數多，本組無法如 TGA 所建議使用自動點注器，因點一片層析板仍需花費不少時間。且 HPTLC 板目前之價位仍高，不敷經濟效益。因此目前鑑定多採用一般之層析板極少使用 HPTLC。

(4)、紫外光光譜法 (UV)

本次實驗採用 BP 方法並經修正，測定番瀉葉中總 sennosides 量。Sennosides 在弱酸環境下，水解形成 hydroxyanthracenes。以碳酸氫鈉加熱後將 sennoside A 轉變成 sennoside B。加入三氯化鐵溶液後可與含酚類成分反應，加入醋酸鎂使反應更具專一性。於 UV (儀器為 Cary 50) 515 nm 測其吸光度，以甲醇當空白液。經測定三次所得之吸光值，取其平均值換算檢體取量得含量為 2.59%。符合 BP 之規定(BP 規定：番瀉葉乾品所含之 hydroxyanthracene glycosides，以 sennoside B 計算，不少於 2.5%。

(5)、高效液相層析法 (HPLC)

● HPLC 鑑別

取 1 克檢體加入 50% 酒精 20 mL，超音波振盪抽取 20 分鐘，放冷過濾，濾液注入 HPLC。HPLC 條件為梯度沖提 (gradient elution)，

儀器為具有 PDA detector，管柱溫度：25°C。

與對照藥材比較層析圖譜之結果略述如下：

番瀉葉中指標成分，Sennoside B 及 A 其滯留時間及紫外光吸收波長分別為 23.227 min, 205.4 nm、268.8 nm、306.6 nm 及 359.6 nm；27.412 min, 204.2 nm、269.9 nm、339.8 nm。選用不同之波長（350 nm、270 nm 及 210 nm），具有不同之層析圖譜。不論檢體是番瀉葉或番瀉莢果，萃取溶媒之效率若以 HPLC 相比，50% 酒精最佳，次為水，最後為酒精。萃取之方式以超音波或索式抽提法並無明顯之差別。至於抽取出 Sennoside B 及 A 之比例，莢果所占較高，且相對總量亦較高。此與歐洲藥典及英國藥典所載相同。不同之有機溶媒如甲醇與乙氧，所配成之移動相亦對同一檢液產生不同之分離效果。如果移動相未建立最佳化條件，可能使待測物得到偽陽性或偽陰性結果。此外，若對照檢體之所有波峰未見於檢液中，代表檢體不含番瀉藥材。反之，代表檢體中含番瀉藥材。若含有部份波峰於檢體中，則仍需更進一步之再確認。

● HPLC 定量

0.1 克檢體加入 1 g/L 碳酸氫鈉溶液 15 mL 超音波振盪抽取 10 分鐘，放冷過濾，定容至 20 mL。取上液過濾，濾液注入 HPLC。

HPLC 條件參考 Sun SW, Su HT., **Validated HPLC method for determination of sennosides A and B in senna tablets**, J Pharm Biomed Anal. 2002, 29:881-894。結果如下：

A, B 及 C 三種檢體，與番瀉葉對照藥材相比，檢體 C 差異大。選擇 270 nm 偵測，其感度優於選擇 350 nm。故定量時選用前者為偵測波長。並以三度空間觀察，結果顯示並無干擾。電腦積分波峰面積並輸入檢體取量，檢體之 Sennoside A+B 量為 2.07%。並以電腦軟體計算 Sennoside B 與 A 之 k' (capacity)、 N (column efficiency) 及 S (Symmetry)，結果均符合系統適合性之要求。

由於數年前許多茶包宣稱具減肥療效，因此 TGAL 執行該方面之檢驗工作。TGA 亦認為中草藥之檢驗就必先有對照之正品藥材，同時亦需有相關文獻參考佐證，進而建立其分析方法。

國內有關於番瀉藥材之定量，如辦理查驗登記者，依廠規執行檢驗。若屬抽驗之檢體，若有廠規，依廠規執行檢驗。若非以藥品管理之檢體，如健康食品，本局則以 HPLC 定量檢體，分別定量 sennosides A 及 B，最後之定量結果以 sennosides 表示 (sennosides 含量為 sennosides A 加 B 之和)。同時衛生署公告，一日量不得超過 12 mg/g，若超過則以藥品管理。

(三)、參訪西雪梨大學(University of Western Sydney)輔助藥研究中心 (Center for Complementary Medicine Research, CCMR)

西雪梨大學有六個校區，位於 Greater Western Sydney，學生人數超過 3 萬人。此次參觀兩校區分別為 Campbelltown Campus 及 Bankstown Campus。

CCMR 於 1995 年成立，設於西雪梨大學之 Bankstown Campus。主持人 Dr Alan Bensoussan。Dr. Alan Bensoussan 及 Dr. Dennis Chang 介紹該中心重點工作為建立公共健康與社會政策、藥品之檢驗及臨床研究。亦與雪梨西南區衛生局合作成立澳州中醫研究中心 (Chinese Medicine Clinical Research Center, CMCRC)，設立於利物浦醫院，結合西醫診斷方法，提供中醫臨床醫療服務。並提供西雪梨大學畢業生研究生之臨床實習教育處所。由 Dr. Xiaoshu Zhu 介紹該校區內之中醫藥教育相關科系。School of Exercise and Health Sciences，下設有 14 科系。Chinese Medicine Unit 負責中醫藥方面課程。與 Complementary medicine 有關者為 Traditional Chinese Medicine 及 Naturopathy。課程內容均有 Herbal Medicine。前者著重針灸中醫概論臨床診斷等，後者則重營養、按摩、諮詢等。中醫藥系者目前學生人數約有 180 人，有 4 名來自台灣。學生畢業前需自費至大陸實習二個月。預定 2004 年將開碩士班課程 (針灸及中醫)。辦公室外圍開闢一小片藥園，栽種如薰衣草、迷迭香等植物。

CCMR 之 Herbal Analytical Laboratory 位於 Campbelltown Campus。實驗室目前屬於初創階段，正著手進行方劑檢驗分析方法之開發。希將含十二種藥材之中藥，建立其分析方法，再進一步進展至 BA、藥品動力學等相關實驗。在此與 Dr. Alan Bensoussan 及 Dr. K. Sundar Rao 討論有關中藥之分析、目前遭遇困難點 (如指標成分之取得、分析之干擾)，交換雙方研究心得並向其介紹台灣對中草藥檢驗與管理之相關規定。

四、心得

1. TGA 負責澳洲醫藥品管理事務，辦理上市前查驗登記，上市後之追蹤評估及 GMP 查廠事務。負責發予製造許可及上市許可。此種集合行政管理及檢驗業務，使醫藥品管理能更完善。然我國則由中醫藥委員會及本局負責中藥之行政管理與檢驗業務。至於中藥查廠業務，則由中醫藥委員會主辦，本局派員隨同查廠，主負責品質管制相關事宜。
2. 據 WHO 統計，約有 48% 澳洲人曾服用中草藥，尋求中醫藥治療亦有增多之趨勢。因應此種趨勢，對於中草藥以醫藥品管理。此作法較諸美國更為先進嚴謹。其於化學及非調劑藥部門另行獨立成立輔助藥品辦公室，並設有輔助藥藥品評估委員會，對於風險性大藥品進行有效性評估。整體而言，對於中草藥極為重視。
3. TGA 總人數約 350 人，實驗室人數約 100 人，辦理中草藥檢驗業務約 20 人，其人力與我國相差不大。然對於中草藥之查驗登記，TGA 僅負責審核其品質及安全性資料，對於有效性文件則由申請者留底備查，亦未對其進行上市前之檢驗。此與我國之申請查驗登記，需送樣檢驗有所不同。對於高風險性產品，則需上三種資料之審查。
4. TGA 有極大之權限，如有可疑似案例於國外報導，即迅速進行追蹤，並建立新分析方法，若有檢出可疑之成分，即採取回收行動，並於其網站上公布相關事宜。並對於可能被誤用之製劑，請各申請者自行保留資料，證明其不含該類成分。以馬兜鈴酸為例，2001 年起即禁止使用含該類藥材及製劑。國內則於今年十一月三日發佈新聞稿以全面禁用含馬兜鈴酸中藥材及其製劑。
5. 早期受限於儀器之感度(LC/UV)，如 podophyllotoxin 無法檢出或檢驗含馬兜鈴酸製劑，由於處方中含有其他中藥成分，造成檢驗之干擾，因而影響結果之判定。隨著 LC/MS 之發展與成熟，開發並建立新的檢驗方法，使偵測極限降低，感度提高，進而能檢出上該成分，同時亦探討發生中藥成分中毒原因。此種檢驗分析中

所面臨之挑戰值得我們注意並深思之。

五、建 議

1. TGA 身為澳洲之卓越中心 (center of excellence)，所辦之國際訓練課程，經過完善之規劃，使參加者能進一步了解澳洲中草藥之管理與檢驗。又為世界衛生組織選定之品質保證合作實驗室，建議可多參與該單位所辦之活動，並藉由參加國際活動，與各國進行學術與技術之交流，吸收其長，進一步提升我國之水準。
2. 為保障國民健康，為避免因服用中藥產生之中毒現象，係來自於誤用藥材或有意地摻雜其他中藥材，應先收集相關誤用藥材之資料，建立其相關毒性資料庫，並建立其分析方法。如建立化學指紋圖譜，以鑑別中藥製劑中之摻雜或誤用藥材成分。
3. 收集歐美日等國之相關中草藥管理法規及檢驗規範，研訂更嚴謹之中藥管理制度。
4. 澳洲 GMP Code 之附錄及 ICH 原料藥之 GMP，均載有中草藥之 GMP 規範，建議我國亦能有一套適用於實施中藥 GMP 之規定，以利國際接軌。
5. 有鑑於台灣外銷中藥，有日益增多之趨勢，品質需符合輸入國之相關規定，據了解，多對於重金屬及微生物等有所規定，目前我國僅公告部份原料藥材之重金屬限量規定，對於中藥製劑中之微生物限量則尚未規定。應加緊腳步訂定該相關規範，以提升中藥之品質及安全性。
6. 積極主動爭取參與有關中草藥之國際性會議，以了解國際現況，使我國之中藥規範能與各國同步，以消除貿易技術障礙，提升產業技術水準。
7. 建立國內中藥安全通報體系，結合政府學術界及產業之力量，成立一管理中心，推動中草藥之研究。
8. 澳洲及世界各國正以臨床試驗研究中草藥之有效性，結合西方醫

學之證據為基礎之研究方法，我國亦正推動中草藥之臨床試驗。建議與具世界學術研究單位，成立溝通交流管道，建立專業之聯繫通道。從中獲取知識，提升研究水準與之並駕齊趨，希有助我國加入世界衛生組織。