

大專用書 ④

中藥品質管制學

顧祐瑞 編著



中藥品質管制學

——大 專 用 書——

④

(D004)

編著兼發行人：顧祐瑞

住址：106臺北市大安區仁愛路4段404-1號5F

電話：(02)2704-5978 (0960)019727

發行：中國醫藥大學中藥資源學系

地址：404臺中市北區學士路91號

出版：文興出版事業有限公司

地址：407臺中市西屯區漢口路2段231號

電話：(04)23160278 傳真：(04)23124123

E-mail: wenhsin.press@msa.hinet.net

印刷：上立紙品印刷股份有限公司

地址：407台中市西屯區永輝路88號

電話：(04)23175495 傳真：(04)23175496

總經銷：紅螞蟻圖書有限公司

地址：114臺北市內湖區舊宗路2段121巷28號4樓

電話：(02)27953656 傳真：(02)27954100

初版：西元2005年3月

定價：新臺幣500元整

ISBN：986-80743-7-1(平裝)

本書如有缺頁、破損、裝訂錯誤，請寄回更換
著作權所有・翻印必究

歡迎郵政劃撥

戶名：文興出版事業有限公司

帳號：2 2 5 3 9 7 4 7

中藥品質管制學

大專用書 ④

編著：顧祐瑞藥學博士

中國醫藥大學中藥資源學系發行



文興出版事業 出版

中藥的使用，一直是中醫學裏最重要的角色，自古以來，在疾病的治療上，屢建奇功。而至今日，放眼全球，有一半以上的人口，正仰賴傳統醫學來維繫健康，因此，世界各國日益重視所謂「生草藥」的管理政策。

根據世界衛生組織(WHO)的估計，全球傳統醫藥每年產值高達六百億美元，而且仍不斷增加，因此WHO在2002年首度發表「Traditional Medicine Strategy 2002-2005」，請全球180餘國家，將傳統醫藥納入該國醫療政策。另外，向來大力支持傳統植物藥使用的歐洲社會，中藥需求也日益增加，鑑此，歐盟更將2002年公布的「歐盟傳統植物藥註冊草案」進行修正，於歐洲議會和理事會議通過後，於2004年4月30日公布「Amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use」，使中藥准入歐盟的門檻大幅降低。此外，世界衛生組織於2004年6月22日又公布「Guidelines on developing consumer information on proper use of traditional ,complementary and alternative medicines」，作為各國衛生當局執行之參考依據。

我國在2001年即建立「全國性中藥不良反應通報系統」機制，以便隨時掌控可能產生副作用的藥品，更在2002年規劃了「中藥用藥安全五年計畫」，於2004年執行，並將其訂為中藥品質管制啓動年，確保民眾中藥用藥安全。但回歸到基本的教育層面來看，用以培育年輕醫藥人才「中藥品質管制學」這門學科所需的教材，尋遍市面相關書籍，卻寥寥可數，且或年代久遠，或資訊不全，如今喜見本校傑出校友顧祐瑞博士，將手邊完整豐富之教材，細心整理，出版發行，為國內相關中藥品質管制學科，提供了優良的教材，也為學子提供最佳學習指引，實屬可喜可賀之美事，在此為序以表推薦。

中國醫藥大學校長

葉純甫

民國九十四年二月



序

隨著一般民眾對所謂「傳統醫學」及「中草藥」的接受程度日益增加，「安心用中藥」就不再只是一句口號，而變成了所有傳統醫藥界的成員都必須去努力落實的一個目標。

然而，中藥從哪裡來？以目前台灣的環境來說，無論是溫度、溼度、土壤酸鹼度等客觀因素都不適合中藥材原植物的培育，即使育種成功，產量、質量也不敷使用要求，因此中藥業界所需的中藥材及食品業界所使用供膳食的藥材大多依賴進口，如此一來，其品種混用、藥材真偽即難以掌握，加上藥材在栽植過程中所施用之肥料品質、用量無法得知，甚或有為增加斤兩而添加泥沙、泡鹽水、摻入鉛條等情事，或因包裝不良、保存不當，或因運送過程的疏失，導致重金屬過量、農藥殘留、微生物限量及黃麴毒素偏高，這些都是中藥使用上的隱性風險，因此中藥安全用藥環境的建構刻不容緩，無論是政策層面、教育層面，都是值得傾力規劃的環節。

基於上述原因，也有感於國內的中藥資源管理尚有許多成長的空間，為培育專業優良相關人才，本校中藥資源學系由此應運而生，本系雖然年輕，但潛力無窮，而「中藥品質管制學」便是本系非常重要的學分之一，如今由傑出校友顧祐瑞博士所編著之「中藥品質管制學」一書出版在即，可望為國內中藥資源管理及品質管制等領域更添參考及指引，因此特於成書之際，為序祝賀。

中藥資源學系主任

陳忠川
94. 2. 22

恩師中國醫藥大學中國藥學研究所張所長永勳博士在2003年初，希望筆者擔任研究所「中藥品質管制學」的教學，當時筆者遍尋相關書籍欲當作教科書使用，結果均無所獲，這是筆者編寫本書最初的動機。

藥品的核心價值是安全、均一及有效，品質管制正是這些價值的保證，中藥近年來逐漸在歐美各國流行，政府也大力推動國內中草藥的發展，使得中藥品質管制的工作，日益重要，筆者多年來從事中藥品質管制的工作，深深覺得中藥界對品質管制的觀念相當薄弱，因此，本書在編寫上盡量依據筆者的經驗，同時參考中藥藥廠實際作業之需要，希望能提供初次接觸中藥品質管制的大專相關科系學生及社會大眾之用。

全書分爲十二章，由品質的意義出發，進而了解品質管理的目的與做法，並至統計製程管制、管制圖、抽樣、顧客滿意、可靠度等一系列品管課題。最後才由中藥的品質特性思考，並論及標準、法規、中藥材、中藥製劑、實驗室品管、企業危機、風險管理、智慧財產等實務課題。

本書在文興出版事業有限公司的大力襄助下，並得到中國醫藥大學葉校長純甫博士及中藥資源學系陳系主任忠川博士等爲本書寫序，在此一併感謝。

顧祐瑞

民國九十四年二月



第一章 中藥品質管制概論

第一節 中藥的特性	11
第二節 中藥品質管制的困難	20
第三節 中藥品質管理檢驗機構	23



第二章 品質管理

第一節 品質	29
第二節 最適的品質	34
第三節 製造業及服務業的品質	39
第四節 品質管制與品質管理	43
第五節 全面品質管理	45



第三章 統計製程管制

第一節 六標準差	51
第二節 品質管理工具	56
第三節 統計製程管制	78



第四章 管制圖

第一節 管制圖概論	81
第二節 計量值管制圖	87
第三節 計數值管制圖	90



第五章 抽樣

第一節 抽樣檢驗的概念	95
第二節 隨機抽樣	97
第三節 允收品質水準與拒收品質水準	99
第四節 操作特性曲線	99

第六章 顧客滿意

第一節 顧客滿意的重要性	103
第二節 了解顧客需求	103
第三節 顧客關係管理	106
第四節 滿意度調查	107

第七章 可靠度

第一節 可靠度基本概念與定義	114
第二節 可靠度管理	114
第三節 可靠度工程	116

第八章 標準與法規

第一節 ISO	121
第二節 GMP	132
第三節 品質獎	138
第四節 其他標準	143

第九章 中藥品質管制

第一節 中藥材品質管制	149
第二節 中藥製劑品質管制	152
第三節 中藥摻加西藥成分檢驗	158
第四節 中藥重金屬檢驗	164

第十章 實驗室品質管理

第一節 實驗室品質與標準	179
第二節 實驗室安全管理	190
第三節 分析方法及儀器確效	209



目錄 CONTENTS

第四節 CNLA	204
第五節 GLP	205

● 第十一章 風險管理及危機管理

第一節 風險管理	209
第二節 危機管理	218

● 第十二章 智慧財產與專利

第一節 知識經濟	227
第二節 創新	231
第三節 智慧財產權	234
第四節 專利與專利法	236
第五節 專利申請與侵害鑑定	244
第六節 中草藥專利	259
第七節 中草藥專利之障礙及克服之道	262

【附錄一】藥品GMP關鍵性缺失分類表（草案）與中藥有關之部分	269
【附錄二】申請中藥藥品查驗登記須知及查驗登記程序	271
【附錄三】中藥製劑基準	285
【附錄四】隨機號碼表（亂數表）	287
【附錄五】後續性中藥GMP查廠概況紀錄	289
【附錄六】藥品非臨床試驗優良操作規範	293
【附錄七】中藥新藥申請臨床試驗所需檢附之化學製造管制資料	311
【附錄八】計量管制圖管制界限因子	317

第一章

中藥品質管制概論

【摘要】

第一節 中藥的特性 P.11

- 一、中藥之定義 P.12
- 二、中藥的管理 P.13
- 三、中藥的製造 P.14

第二節 中藥品質管制的困難 P.20

- 一、中藥品質管制目前所遭遇之問題 P.20
- 二、中藥品質管制的特性 P.21
- 三、中藥品質管制的對策 P.22

第三節 中藥品質管理檢驗機構 P.23

- 一、中醫藥委員會 P.23
- 二、藥物食品檢驗局 P.24



中醫藥是我先民千百年經驗累積所遺留下來的寶貴文化資產。中藥的使用始於三皇五帝，戰國時代的山海經已有記載，至明代李時珍的本草綱目總其成。與西方醫藥相比，中醫因使用天然藥物，性能較西藥和緩且副作用較少，因此至今民間仍廣泛使用，特別是用於慢性疾病的治療。近年來，由於各方的努力，中藥的發展漸以科學為根基，其應用價值更受肯定。

第一節 中藥的特性

世界衛生組織（WHO）於西元1998年分別公佈“藥用植物原料品質管控方法（Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials）”與“藥品的基本檢驗：藥劑的物質，藥用植物原料和劑型（Basic Tests for Drugs: Pharmaceutical Substances, Medicinal Plant Materials and Dosage Forms）”，可見中草藥要國際化的必備條件，就是要有良好的品質管控。

中藥材是天然之動、植物或礦物經乾燥等簡單處理或傳統炮製方法處理而得，傳統上對於中藥材品質的判斷大都以其外觀為主，但事實上，中藥材的產地、生長年數、栽培方法、採收日期及加工處理方式等等皆可能造成其品質上的差異。除了上述因素，鑑別中藥材的基原在中藥材品管上亦為相當重要的一環。

評鑑藥材時須強調「地道藥材」的觀念。地道藥材的意義包括：來源相同、種源一致；採收季節正確；藥用部位適當；遵照典籍規定的炮製方法加工。基於以上種種考量，必須發展正確有效的科學方法來評估中藥材的品質，以做為評斷藥效相同與否的參考。因此必須建立完整之品質管理機制。

由於中藥材如貯存不當會發生腐敗、蟲蛀、發霉、走油等情形，為克服此問題，過去常以噴灑農藥、燻硫磺或添加其他防腐劑處理藥材以增長貯存時間。也因而衍生中草藥含重金屬及農藥殘留等問題，因此，應從藥材的基原鑑定、炮製過程、包裝規格、指標成分與活性成分的確立及檢驗規格的制定等，經由有系統的規劃管理，逐步建立中藥材包裝品質規格、炮製規範、生菌數、農藥殘留量及重金屬含量等限量基準，在行政管理方面，增訂中藥原料的查驗登記制度、核發中藥原料藥許可證，全面提昇中藥品質，使其製劑品質能夠達到安全有效、均一性及再現性的目標，為中藥臨床療效評估奠定穩固基礎。



中藥既為天然物，欲獲得優良品質自應由原料、製程至產品全程應實施品質管理。而中藥之開發、研究發展及品質管理應從下列四種基礎科學方法著手：

- 1.植物基原：從組織切片資料歸納品種之異同，或用DNA比對相同與否。
- 2.化學定性分析：對化學成分進行單離，以質譜儀(MS)、核磁共振光譜(NMR)等技術鑑定結構，並瞭解其物理特性。
- 3.化學定量分析：針對中藥材中之藥理活性成分進行定量分析。
- 4.藥理試驗：針對中藥材中各成分的藥理活性進行測試。

一、中藥之定義

(一) 中藥在「中草藥產業技術發展五年計畫」中，依照現行法規及對查驗登記之臨床試驗要求之不同，將中草藥大致分為三類：

- 1.傳統方劑（此為俗稱之中藥）：
 - (1)中藥製劑：中藥製劑係指依「申請中藥藥品查驗登記須知」規定得到許可證者，中藥製劑之品名、處方須有原典籍依據，如醫宗金鑑、醫方集解、本草綱目或中國醫學大辭典等。
 - (2)濃縮中藥製劑：將中藥製型中之濃縮而成的中藥製劑，另稱為「科學中藥」。即將固有典籍之方劑或中藥材，以萃取及濃縮方式製成濃縮製劑。
 - (3)收載於固有典籍之中藥方劑，並依據衛生署公告之「中藥新藥查驗登記須知」就「新療效」及「新使用途徑」辦理查驗登記者。
- 2.非傳統方劑：係指未收載於固有典籍之中藥方劑，包括「除於台灣以外地區之中藥方劑，且收載於該地區之國家藥典，或經由其最高衛生主管機關以藥品核准上市、國內廠商擬引進製造之藥品」、「合新藥材、藥材新藥用部位成分之單方或複方中藥方劑」、「新複方中藥方劑」等三種。



3.植物提取物（混合物）：依照我國「植物抽取新藥臨床試驗基準之規定，所指「物提取物」係如植物藥材抽取所得之「植物抽取物質」，再經製造為「植物抽取成品」者。但經純化之化學品不適用此基準。

（二）中藥

中藥（Traditional Chinese Medicine；TCM）指按中醫及中藥理論應用於防治疾病的天然物。所需天然物採自動物、植物、礦物，經炮製或調製成丸、散、膏、丹等。

（三）草藥

草藥是目前最廣泛使用的藥物型式，全球75%以上人口使用草藥作為保健用途。一般而言，草藥分為三種型式。

- 1.由天然草藥萃取、精製等分離過程取得單一有效藥學活性之成分，如抗癌藥物紫杉醇（Taxol）。
- 2.將天然草藥濃縮精製，但未分離出單一成份，如銀杏製劑。
- 3.依傳統中藥處方，利用現代科學方法及製造設備作成製劑者，如十全大補湯等。

二、中藥的管理

中藥自古以來，多以「藥食同源」之養生與治療方式存在，其在食用與藥用之界限並不明確。依現行法律規定，凡「載於中華藥典或經中央衛生主管機關認定之其他各國藥典、公定之國家處方集，或各該補充典籍；使用於診斷、治療、減輕或預防人類疾病；或其他足以影響人類身體結構及生理機能之原料藥及製劑（藥事法第6條）」，皆涉屬藥品範疇。依據行政院衛生署中醫藥委員會之解釋，任何形式的中草藥，只要是宣稱治療效果，就需以藥品加以管理，除此之外，並未將中藥特別加以定義。至於中藥在品質管制、使用與流通管理上，與西藥之模式大致相同，僅在中藥的管理方面，規定需由中醫師或修習中藥課程達適當標準之藥師管理其品質與販賣。

中藥在現行藥事法中，分為中藥材及中藥製劑二種。中藥材係單味藥材，以藥食同源方式管理，不需查驗登記申領許可證；可以作為藥品在中藥房販賣，部分品目也可以作為食品在一般商行販賣。作為食品之用者，則規





定不得宣稱療效。中藥製劑則應以固有成方製劑的形式，向行政院衛生署申請查驗登記。

固有成方製劑，係指依中央衛生主管機關選定公告具有醫療效能之傳統中藥處方調製（劑）之方劑（藥事法第10條）。現行中藥製劑分為中醫師處方藥、成藥及調劑專用（單味藥），凡以濃縮萃取方式製造者多以處方藥核定，其餘則為以「作用緩和，無積蓄性，耐久儲存，使用簡便，並明示其效能、用量、用法，標明成藥許可證字號，其使用不待醫師指示，即供治療疾病之用」之成藥（藥事法第9條）形式核准上市。

對於中藥製劑的製造與審查，依據行政院衛生署公布之「中藥查驗登記審查須知」，係以公告「基準方」供作核定各類藥品之處方依據。另外廠商如以醫宗金鑑、醫方集解、本草綱目、中國醫學大辭典及中國藥學大辭典等典籍所記載之各類方劑申請作為處方依據，亦得經過審查程序後決定是否同意作為處方依據。

中藥製造及輸入之行政管理機制，依據藥事法的規定，應由藥物工廠申請中央衛生主管機關查驗登記，經核准發給藥品許可證後，始得製造或輸入（藥事法第39、57條）。但為能使製造作業場所之人力、資源與設備作最充分有效的利用，以節省成本增加效益，法律亦規定可以將製造過程中明確足以區隔之步驟如製粒、檢驗作業等，以分段的方式，委託具有製造藥品相同資源設備之其他藥廠或檢驗室，在能力範圍內執行後交給委託者（藥事法第58條），但產品責任大部分仍由委託者擔負。

對於藥品製造與使用的責任，另有消費者保護法加以規範。消費者保護法之目的，在於確保其提供之商品或服務，無安全或衛生上之危險。商品或服務有危害之可能者，應於明顯處為警告標示及緊急處理危險之方法，確保產品（藥品）品質無瑕疵，包裝及標示完整。違反而致生損害時，應負連帶賠償責任。即使能證明其過程並無過失，僅得減輕其賠償責任，不能免除。在舉證責任方面，則保護弱勢的消費者，將舉證責任轉移給強勢的被告，即所謂「舉證責任倒置」之規定。

三、中藥的製造

（一）中藥製造業

台灣整體中藥產業結構，可以用上、中、下游加以區分。而中藥製造業是屬於下游產品製造部分。



上游：爲製造中藥的原材料：藥用植物。

中游：爲中藥材加工業。

下游：爲中藥製劑業，泛指傳統中藥廠及科學中藥廠。

中藥製造業是指：「凡從事人或動物用中藥藥材之加工及其劑型之加工，調製成一定重量劑型之行業均屬之」。本產業的主要活動包括有膠劑製造、酒劑製造、丸劑製造、粉末加工、丹劑製造、碎片劑製造、浸膏劑製造、流浸膏劑製造、內服液劑製造、顆（細）粒劑製造、硬膏製造、錠劑製造、麴劑製造、飲片加工、膏滋製造、濃縮劑製造、膠囊劑製造、軟膏劑製造、外用液劑製造、粉（散）劑製造及外用粉（散）劑製造等二十二項。主要的產品區隔可爲三類型：

- 1.中藥傳統製劑：包括丸劑、散劑、膏劑、丹劑、湯劑、膠劑、塗敷劑。
- 2.中藥濃縮製劑：包括濃縮散、顆粒、細粒、糖衣錠、膜衣錠、膠囊、內服液。
- 3.中藥之西藥劑型：膜衣錠劑、糖衣錠劑、膠囊劑等。

（二）中藥產業特色

- 1.藥食同源：多數食物用於食療（如：薑、蒜、醋、糖、鹽、酒），而部份中藥常用於食補（如：當歸、人參、枸杞等）。
- 2.華人市場：目前使用中藥者大多爲受中華文化薰陶之民族包括：中、韓、日及東南亞各國。近年來隨著華僑傳播以及科學實驗的證明，歐美人有逐漸接受的傾向。
- 3.廠商眾多。
- 4.中小企業：除少數GMP藥廠外，大多爲小型工廠。
- 5.傳統工業新科技應用：近年來由於西藥製劑的發達，加上工業化社會對中藥製劑使用上的不便，不易接受而有改善之需求。

（三）廠商中藥研發