

中藥品質管理

常見問題分享

台北醫學大學生藥學研究所
林哲輝

2011年10月28、31日

中藥之本質

- 中藥材來自動、植、礦物類之天然物。
- 品質受產地、季節、氣候、土壤之影響。
- 品質管理有別於一般西藥。

2

中藥製劑之特性

- 中藥製劑係依古代典籍記載之處方製造，其有效性需經由中醫師之辨證論治處方使用，而安全性一般認為經長期臨床試驗未有明顯之副作用。
- 因此，品質管理重點放在遵古製法及確保品質之均一性，此包括使用中藥原料藥材基原之正確性，成分含量之穩定性及污染物之監測。

3

中藥品質管理之目標

- 安全性 有效性 均一性

原料(藥材) \Rightarrow 半製品 \Rightarrow 成品
源頭管理 GMP 品質

規格依據：藥典、法規、公告、廠規

4

■ 影響中藥品質常見之問題

- 原料藥材不正確
- 成分含量不足
- 重金屬含量異常
- 農藥殘留
- 微生物污染霉變產生黃麴毒素

5

原料藥材不正確

- 基原誤用混淆
- 非藥用部位過多
- 異物過多
- 藥材名標示不清
- 藥材名稱混淆

6

真偽 基原、性狀、鑑別
檢驗方法：五官鑑別、組織切片、層析鑑別、基因序列

菟絲子

南方菟絲子

紫蘇子

7

菟絲子混雜偽製品

8

牛黃

牛黃

檢驗牛黃藥材

摻雜於牛黃非正品部份

成分含量不足

環境、氣候、施肥、灌溉、採收季節

- 栽培年限不足---如甘草
- 成分被抽取---如麻黃、沈香

- 品質
- 稀醇提取物、水提取物、乾燥減重、
- 含量測定、指標成分、揮發油

10

中藥材品質檢驗---成分含量不足

品質

- 稀醇提取物、水提取物、乾燥減重、
- 含量測定、指標成分、揮發油

沉香藥材

橫切面

細胞內含棕色樹脂狀物質

熱水提取物6.7%(規格10%以上)

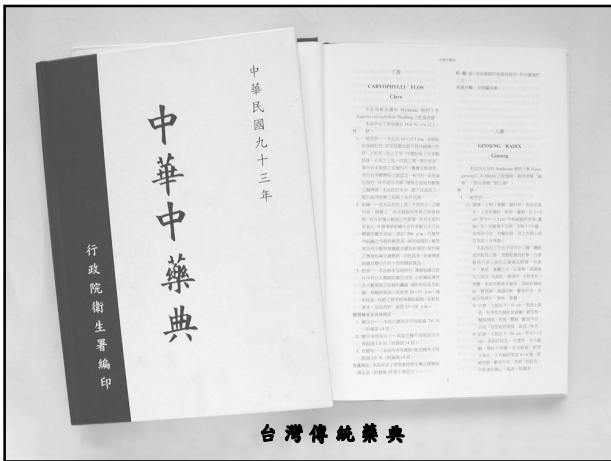
11





藥材有毒成分

- 馬兜鈴科植物 ⇨ 馬兜鈴酸
- 廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤
- 細辛
- 康復力 ⇨ pyrrolizidine alkaloids



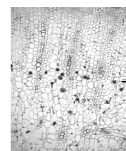
台灣傳統藥典



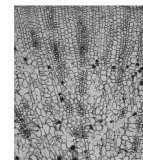
人參與西洋參之鑑別



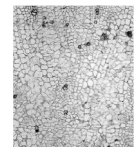
人參 西洋參(A) 西洋參



簇晶多

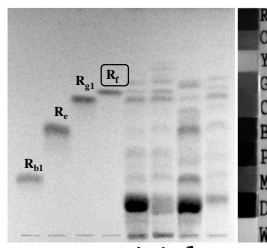


簇晶多



簇晶少

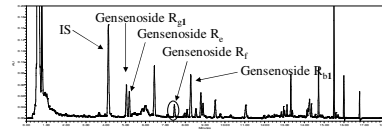
薄層層析(TLC)



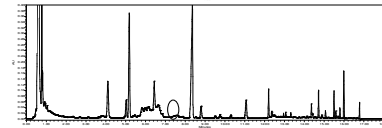
白參 紅參 西洋參 A 西洋參

層析條件
CHCl₃ : EtOAc : MeOH : H₂O = 15 : 40 : 22 : 9
50% H₂SO₄呈色

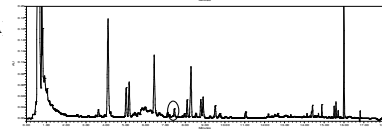
人參



西洋參



西洋參(A)



人參、西洋參UPLC層析圖譜

真偽

<i>P. ginseng</i>	1	GTGGAACTTCATAGCAGAACACCCCGGACACCTTACAATACCGGGTAAGGGACGAG	60
<i>P. quinquefolius</i>	1	GTGGAACTTCATAGCAGAACACCCCGGACACCTTACAATACCGGGTAAGGGACGAG	60
<i>P. ginseng</i>	61	GGGTGCGAAGCTCCCAAGTTCACCAACCTAGTCTGGGAGACACCTTGGGTTGCTCT	120
<i>P. quinquefolius</i>	61	GGGTGCGAAGCTCCCAAGTTCACCAACCTAGTCTGGGAGACACCTTGGGTTGCTCT	120
<i>P. ginseng</i>	121	GTCCGAAACAGACCCCGGGGAGATGGCCAAAGGATCAAACTAACTGACAGCG	180
<i>P. quinquefolius</i>	121	GTCCGAAACAGACCCCGGGGAGATGGCCAAAGGATCAAACTAACTGACAGCG	180
<i>P. ginseng</i>	181	TCCCGCCGTTTCCGGGGGAGAGCTCTTTTAAACACAGAACTCAAACTCAAGCG	240
<i>P. quinquefolius</i>	181	TCCCGCCGTTTCCGGGGGAGAGCTCTTTTAAACACAGAACTCAAACTCAAGCG	240
<i>P. ginseng</i>	241	GATATCTGGGCTTCGCATCATGAAAGACGTAGCGAATGCGAATCTGGTGTGAATG	300
<i>P. quinquefolius</i>	241	GATATCTGGGCTTCGCATCATGAAAGACGTAGCGAATGCGAATCTGGTGTGAATG	300
<i>P. ginseng</i>	301	CAGATCCGTAACCATCGAGCTTTGACCAAGTTCGGGCGAAGCATTAGCCGA	360
<i>P. quinquefolius</i>	301	CAGATCCGTAACCATCGAGCTTTGACCAAGTTCGGGCGAAGCATTAGCCGA	360
<i>P. ginseng</i>	361	GGCACGCTGCTGGGCGTACGACATGGCGTCCCGCCCAACCATCACTCTGGGG	420
<i>P. quinquefolius</i>	361	GGCACGCTGCTGGGCGTACGACATGGCGTCCCGCCCAACCATCACTCTGGGG	420
<i>P. ginseng</i>	421	GATCAGGCGAGGGGGGATATGCTCCCTCCCTGTCACCGCGGGTGGGCCAAAT	480
<i>P. quinquefolius</i>	421	GATCAGGCGAGGGGGGATATGCTCCCTCCCTGTCACCGCGGGTGGGCCAAAT	480
<i>P. ginseng</i>	481	GGGATCTTGGGATGACCTACAGCAAGTGGTGTATAAAGCCCTTTCTCATG	540
<i>P. quinquefolius</i>	481	GGGATCTTGGGATGACCTACAGCAAGTGGTGTATAAAGCCCTTTCTCATG	540
<i>P. ginseng</i>	541	TCTGGGTAACCGTCCGAGAAAGCTTCAAGCCCTTTGGCGGCTCCGAGCG	600
<i>P. quinquefolius</i>	541	TCTGGGTAACCGTCCGAGAAAGCTTCAAGCCCTTTGGCGGCTCCGAGCG	600
<i>P. ginseng</i>	601	GGCTCCGAGCGGACCC 619	
<i>P. quinquefolius</i>	601	GGCTCCGAGCGGACCC 619	

人參及西洋參之 DNA sequences

人參

偽製西洋參

西洋參



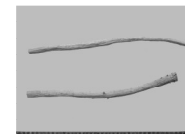
中藥製劑Nested PCR與DNA定序 方法鑑定藥材基原

行政院衛生署
藥物食品檢驗局
第三組

中藥製劑Nested PCR與DNA定序 方法鑑定牛膝藥材基原



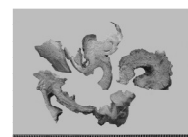
川牛膝



懷牛膝

苋科植物懷牛膝 *Achyranthes bidentata* Blume
或川牛膝 *Cyathula officinalis* Kuan 之乾燥根。

始載於《神農本草經》，列為上品。
懷牛膝：治活血通經，如濟生腎氣丸、還少丹
川牛膝：治風濕痺痛，如三痺湯、天麻鉤藤散



混濁品：味牛膝的床科植物 *Strobilanthes forrestii* Diels 之根莖及根。

實驗設計與流程-牛膝

准牛膝, 川牛膝藥材標準品序列取得
 ↓
 對准牛膝, 川牛膝分別設計專一性引子
 ↓
 鑑定製劑中牛膝種類

實驗結果-牛膝

編號	藥劑名	應使用藥材	測出所含之藥材成分
Ab1A	身痛逐瘀湯	川牛膝	川牛膝
Ab1B	身痛逐瘀湯	川牛膝	川牛膝
Ab2B	血府逐瘀湯		川牛膝
Ab4A	還少丸	懷牛膝	川牛膝
Ab4B	還少丸	懷牛膝	川牛膝
Ab5A	濟生腎氣丸	懷牛膝	川牛膝
Ab5B	濟生腎氣丸	懷牛膝	懷牛膝
Ab6A	三痹湯	川牛膝	川牛膝
Ab6B	三痹湯	川牛膝	川牛膝
Ab7A	女科柏子仁		川牛膝
Ab7B	女科柏子仁		川牛膝
Ab8B	左歸丸		川牛膝

中藥品質管理相關研究

■ 檢驗方法之開發

• 中藥之分子生物檢驗方法

Nested PCR與DNA序列檢驗方法之開發

- 動物類：龜板、阿膠、穿山甲、鹿角及其製劑
- 中藥材：防風、柴胡、牛膝、半夏、貝母、木通、杏仁、五加皮、細辛、五味、秦艽、石菖蒲、附子、人參、黃耆、大黃、蒼朮、黃芩、地骨皮及其製劑

中藥品質現況

■ 99年度查驗登記時送驗藥材誤用混用情形

基準不同	成份不足	雜質過多	人工偽製品	炮製法	
川貝母	*紫蘇子	白芍	地龍	*紫蘇子	炒槐花
五加皮	*菟絲子	赤芍	*花椒	*菟絲子	乾生薑
木通	黃耆	甘草	柴胡	*花椒	蔥白
石菖蒲	酸棗仁	沉香	草烏	紫河車	
*地骨皮	蝮蛇	麻黃	鹿茸		
沒藥	藿香		山茱萸		
青箱子	荷花		槐枝		
枳實			蒲黃		
桑寄生			蔓荊子		
茯神			*地骨皮		

標示*者為誤用情形多種之藥材

97年度與89-96年度誤用藥材品目之比較

89-96年誤用藥材品目						
丁香	玉不留行	忍冬	柳枝	密蒙花	黃連	龜板
三七	代赭石	杏仁	秋石	旋覆花	煨薑	膽南星
大豆黃卷	冬蟲夏草	沙苑蒺藜	紅芽大戟	晚蠶砂	椿根皮	萹苈仁
大戟	半夏	沈香	胡麻仁	梔子	篇蓄	地蟲(土鱗蟲)
小茴香	半夏麴	決明子	苦參	貫眾	槐枝	懷牛膝
山茱萸	母丁香	沒藥	苦蕒	鹿角	高本	蘆管
山慈姑	白前	牡蠣	郁李仁	鹿角霜	蒲公英	蘇木
山藥	白茅根	赤茯苓	桑寄生	鹿茸	蒼朮	麝香
川牛膝	白膠香	防風	柴胡	麥芽	製白附子	入石
川貝母	白薇	乳香	桃仁	琥珀	稀簽	小麥
川烏	石菖蒲	昆布	海桐皮	番木鱉	樟腦	生薑
五加皮	石膏	松香	烏梅	紫花地丁	蓮鬚葉	石蓮子
巴豆霜	石蓮肉	金不換	烏藥	紫蘇	蔥白	芒硝
木防己	麝香	金櫻子	真珠	紫蘇子	豬膽	兒茶
木通	地骨皮	阿魏	真珠	菊花	橘紅	枯礬
木鱉子	自然銅	青蒿	防己	菟絲子	澤蘭	紅花
牛黃	血竭	青黛	訶子	訶子	龍腦	黃耆
牛膝	西紅花	烏柏	枳殼	黃芩	龍膽	樛米

97年與89-96年均有發生誤用 97年新發生誤用之藥材

川貝母	枳實	石斛
五加皮	鹿角	枳實
石菖蒲	鹿茸	鹿角膠
沉香	紫蘇子	紫蘇葉
防己	菟絲子	訶子肉
乳香	槐枝	龜板膠
桑寄生	蒺藜	薺芩
烏藥	澤蘭	
骨碎補		

列舉89-97年度查驗登記案件數種藥材誤用情形

藥材	89	90	91	92	93	94	95	96	97
青黛	1	21	9	4	0	1	1	0	0
木通	6	16	8	8	0	0	0	0	0
製白附子	-	12	13	2	1	3	1	0	0
牛膝	14	25	10	3	1	0	0	1	0
白薇	-	-	-	8	8	5	4	0	0
血竭	-	3	2	1	0	2	0	0	0
川牛膝	2	9	5	2	2	2	2	2	0
菟絲子	3	0	0	0	0	1	0	3	4

31

中藥品質現況

■ 查驗登記時送驗藥材誤用混用情形

89 - 99年中藥製劑查驗登記誤用藥材之統計表

年度	誤用藥材種類(種)	誤用藥材次數(次)	誤用藥材比例(%)	年度	誤用藥材種類(種)	誤用藥材次數(次)	誤用藥材比例(%)
89	33	85	1.76	95	39	97	1.70
90	51	236	2.79	96	32	61	1.05
91	59	163	1.97	97	24	35	0.90
92	45	110	1.54	98	40	74	2.30
93	29	64	1.02	99	35	102	1.98
94	40	114	1.80				

32

往年市場較不易買到的藥材正品

- | | |
|-------|------|
| 澤蘭 | 青蒿 |
| 藕節 | 白薇 |
| 骨碎補 | 王不留行 |
| 鐵線透骨草 | 五加皮 |
| 薦蓄 | 大豆黃卷 |
| 槐枝 | 山慈姑 |
| 製白附子 | 青黛 |
| 貫眾 | 椿根皮 |

33

查驗登記時出現誤用混用情況

- 本局於89年度起針對申請案件中藥材有誤用、混用的情形加以統計。
- 89-97年之報告分別刊登在本局藥物食品簡訊第253、267、279、285、301、312、324、330、341期。

34

中藥品質管理

中藥污穢物質

- 係指中藥含有害物質，如
 - 重金屬
 - 農藥
 - 黃麴毒素
 - 微生物

35

中藥品質現況

■ 重金屬

- 中藥中重金屬之來源
 - 與生俱來
 - 環境汙染
 - 人為添加
- 重金屬之限量規範
 - 總重金屬量(以鉛計)
 - 特定單一金屬含量

36

本局所進行中藥材之重金屬檢驗

1. 主要檢測儀器：感應耦合電漿質譜儀 (ICP-MS)
2. 監測重金屬：鉛、鎘、汞、砷、銅
3. 檢驗品質管制：分析方法確校及管制樣品等
4. 統計分析：80th %位數值(80th percentile)、中位數

37

中藥品質現況

■ 93-99年中藥材重金屬含量監測

1. 品目：完成117種中藥材，各20件，共2340件
2. 藥材來源：

年度	藥廠(%)	藥房(%)	年度	藥廠(%)	藥房(%)
93	84	16	97	91	9
94	74	26	98	76	24
95	99	1	99	85	15
96	91	9			

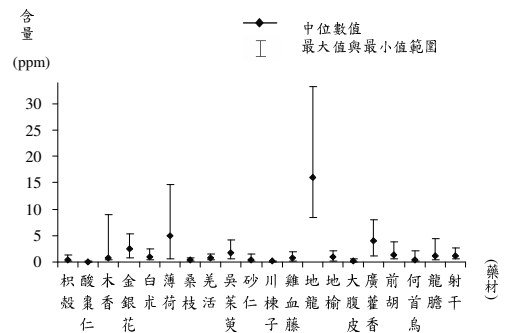
38

中藥品質現況

■ 93-99年中藥材重金屬含量監測

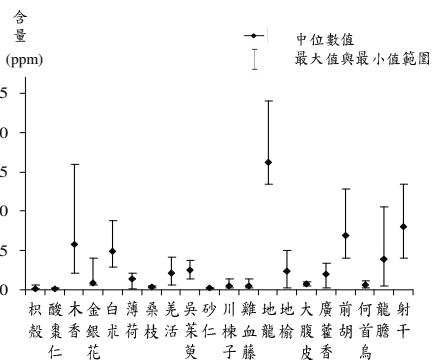
3. 監測重金屬：鉛、鎘、汞、砷、銅
4. 含量範圍：背景值 (ppm) 建議值(80th值)
 鉛 N.D. ~ 46.5 <22.6
 鎘 N.D. ~ 2.8 <1.9
 汞 N.D. ~ 2.6 <0.4
 砷 N.D. ~ 42.6 <3.8*
 銅 N.D. ~ 555.6 <27.1
 *：龍骨1種20件，其砷含量偏高，未列入建議值
5. 結果提供制定限量參考

39



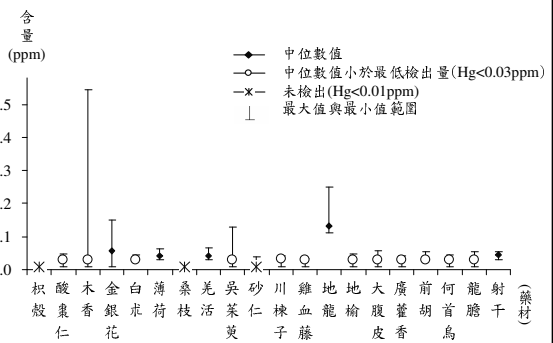
圖一、各種藥材之鉛含量分佈曲線圖

40



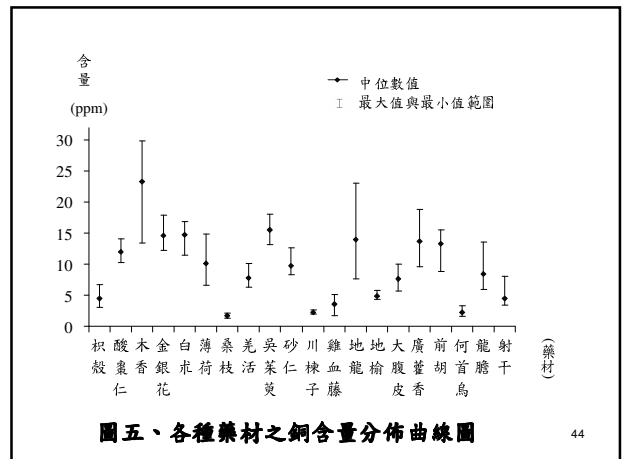
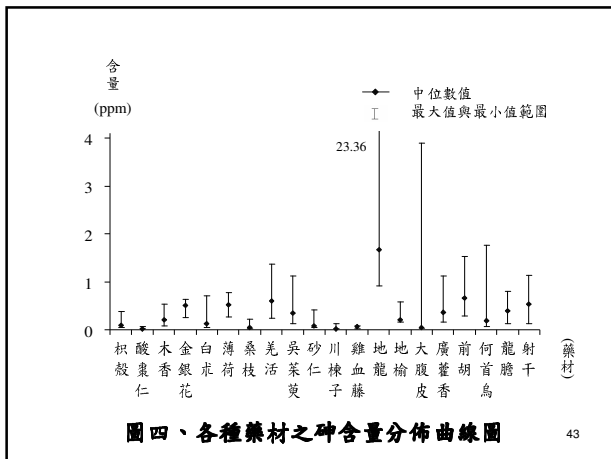
圖二、各種藥材之鎘含量分佈曲線圖

41



圖三、各種藥材之汞含量分佈曲線圖

42



中藥製劑總重金屬調查檢驗

檢驗結果			
ppm(以下)	傳統製劑(件)	濃縮製劑(件)	合計(件)
50	2	-	2
40	1	-	1
30	7	7	14
20	22	38	60
10	8	28	36
無法判斷	5	2	7
合計	45	75	120

1. 97年7月至12月間查驗登記案件之檢體
2. 依日本藥局方及中華藥典收載重金屬檢驗方法檢驗

有機氯劑農藥特性

- 揮發性低，半衰期長不易分解
- 疏水性的脂溶性化合物，易滯留於土壤中
- 結構穩定，不易於動植物體內降解
- 可轉化成穩定之代謝產物與衍生物
- 懸浮水層表面四處飄散

中藥品質現況

■ 93-98年中藥材有機氯農藥殘留量監測

1. 品目：完成97種中藥材，共1960件
2. 藥材來源：

年度	藥廠(%)	藥房(%)	年度	藥廠(%)	藥房(%)
93	84	16	96	92	8
94	74	26	97	91	9
95	99	1	98	83	17

中藥品質現況

■ 93-98年中藥材有機氯農藥殘留量監測

3. 檢驗項目

- BHC (α -BHC、 β -BHC、 γ -BHC 與 δ -BHC之和)
- DDT (p,p' -DDT、 o,p' -DDT、 p,p' -DDE 與 p,p' -TDE之和)
- Quintozene (quintozene、pentachloroaniline 與 methyl pentachlorophenyl sulphide之和)
- Chlordane (*cis*-、*trans*- 與 oxythlordane之和)
- Heptachlor (Heptachlor 與 Heptachlor epoxide之和)
- Aldrin
- Dieldrin
- Endrin
- Hexachlorobenzene
- Dicosol
- Endosulfan

中藥品質現況

■ 93-98年中藥材有機氯農藥殘留量監測

4. 檢驗結果：

(1)具限量者：4種100件

1. 不合格：1種（紅參40件中21件不合格）
2. 合格：3種，甘草、黃耆、番瀉葉共60件

(2)不具限量者：93種1860件

1. 超出公告限量標準：1種（西洋參20件中13件超量）
2. 低於公告限量標準：92種1840件
有檢出者：222件(31種)
未檢出者：1558件

49

中藥品質現況

■ 99年中藥材農藥殘留量監測

1. 品目：完成12種中藥材，共240件

2. 藥材來源：96%購自藥廠，4%購自藥房

3. 檢驗項目：Acephate等215種農藥

4. 檢驗結果：

- (1)均符合現行有機氯劑農藥限量標準。
- (2)山藥、甘草、白芍、熟地黃、決明子、苦杏仁、茯苓、黃耆與當歸等9種均未檢出農藥殘留。
- (3)陳皮14件、芍藥(川芍)8件、大棗(紅棗)7件檢出農藥殘留。

50

檢驗結果

(1)超過公告限量：2種(2.4%) 28件(1.7%)

- ◆紅參：93年20件中19件均檢出BHC及PCNB，1件檢出PCNB；其中15件超過限量
- ◆西洋參：96年20件均檢出BHC及PCNB；其中13件超過限量

(2)檢出未超量：27種(32.1%) 200件(11.9%)

51

有機氯劑農藥殘留檢驗—製劑

1. 93年度：發現紅參藥材均檢出有機氯劑農藥殘留，來源為中藥廠。

2. 94年度：

- (1)追蹤其產品。
- (2)價購含人參之常用中藥濃縮製劑10種，各10件，共100件。

52

有機氯劑農藥殘留檢驗—製劑

◆製劑：含人參中藥製劑

十全大補湯、人參養榮湯、八珍湯、小柴胡湯、獨活寄生湯、炙甘草湯、歸脾湯、補中益氣湯、六君子湯、天王補心丹等10種，各10件共100件。

- ◆人參佔製劑組成之4.8~16%。
- ◆有機氯劑監測項目：BHC、DDT、PCNB等9種。
- ◆結果：均未檢出。

53

中藥品質管制

■ 黃麴毒素

1. 主要是由黴菌屬(*Aspergillus*)的黃麴菌(*A. flavus*)及寄生黴菌(*A. parasiticus*)所產生的二級代謝產物。
2. 黃麴毒素是一種具強毒性(Toxic)和致癌性(Carcinogenic)的低分子化合物，黃麴毒素B₁、B₂、G₁、G₂最常見，其中又以黃麴毒素B₁毒性最強。
3. 中藥材常含多量之碳水化合物與營養成分，由於臺灣高溫與潮濕之氣候，因此若藥材儲存不當則極易造成真菌滋長而產生黃麴毒。

54

中藥品質現況

■ 黃麴毒素

4. 黃麴毒素之相對致癌性

黃麴毒素	相對致癌性
B1	100
M1	3
G1	3
B2	0.2
G2	0.1

55

中藥品質現況

■ 91-99年中藥材黃麴毒素監測

1. 品目：完成31種中藥材，共930件。

2. 藥材來源：

年度	藥廠(%)	藥房(%)	年度	藥廠(%)	藥房(%)
91	0	100	97	90	10
92	0	100	98	85	15
93	0	100	99	93	7
96	95	5			

3. 檢驗項目：黃麴毒素B1、B2、G1、G2。

56

中藥品質現況

■ 91-99年中藥材黃麴毒素監測

4. 檢驗結果：

• 檢出黃麴毒素但未超出限量者

藥材	件數	檢出件數(檢出範圍)
橘 皮	20	3 (5.4 ~ 6.1 ppb)
薏 苡 仁	100	11 (1.3 ~ 13.0 ppb)
神 麩	20	1 (13.0 ppb)
胡 椒	20	1 (9.7 ppb)

57

中藥品質現況

■ 91-99年中藥材黃麴毒素監測

4. 檢驗結果：

• 黃麴毒素超出限量(15ppb)者

藥材	件數	檢出件數(檢出範圍)	不合格件數 (不合格率)
黃 耆	120	9 (4.5~ 74.5 ppb)	2 (1.7%)
延胡索	70	14 (2.3~ 258.7 ppb)	8 (11.4%)
蓮 子	70	8 (22.4~ 429.5 ppb)	8 (11.4%)

58

結 語

- 中藥原料屬天然物(農產品)，品質管理重視源頭管理及製程管理。
- 源頭管理首要為正確之基原及品質。
- 中藥污穢物資對品質之影響及身體之傷害不容忽視。
- 藥廠經由GMP制度達成藥品安全性、有效性及均一性。

59

謝謝聆聽 請多多指教

