



科學中藥的發展趨勢 與外銷經驗



中藥精華 · 盡在順天

中華民國製藥發展協會
常務理事/中藥產業發展委員會主委
莊武璋 博士
2019/11/23

中華民國製藥發展協會(CPMDA)

承辦中醫藥相關計畫



年份	計畫委辦單位	計畫名稱
2019	衛生福利部中醫藥司	臺灣中藥典第三版中藥品質規格工作坊
2018	衛生福利部中醫藥司	輸入中藥相關法規評估
2017	衛生福利部中醫藥司	新南向國家中藥管理法規制度探討研究計畫
2016	衛生福利部中醫藥司	中藥檢驗實作及管理教育訓練計畫
2014	衛生福利部中醫藥司	中藥檢驗人才培訓計畫
2013	衛生福利部中醫藥司	中藥檢驗人才培訓計畫
2012	衛生福利部中醫藥司	中藥檢驗分析實務訓練計畫
2011	衛生署中醫藥委員會	中藥廠品管作業實務訓練計畫
2010	衛生署中醫藥委員會	中藥品管作業人才培訓暨管理法規研究計畫



2019/11/23

中藥精華 · 盡在順天

「新南向國家中藥管理法規制度探討研究」 國際論壇議程

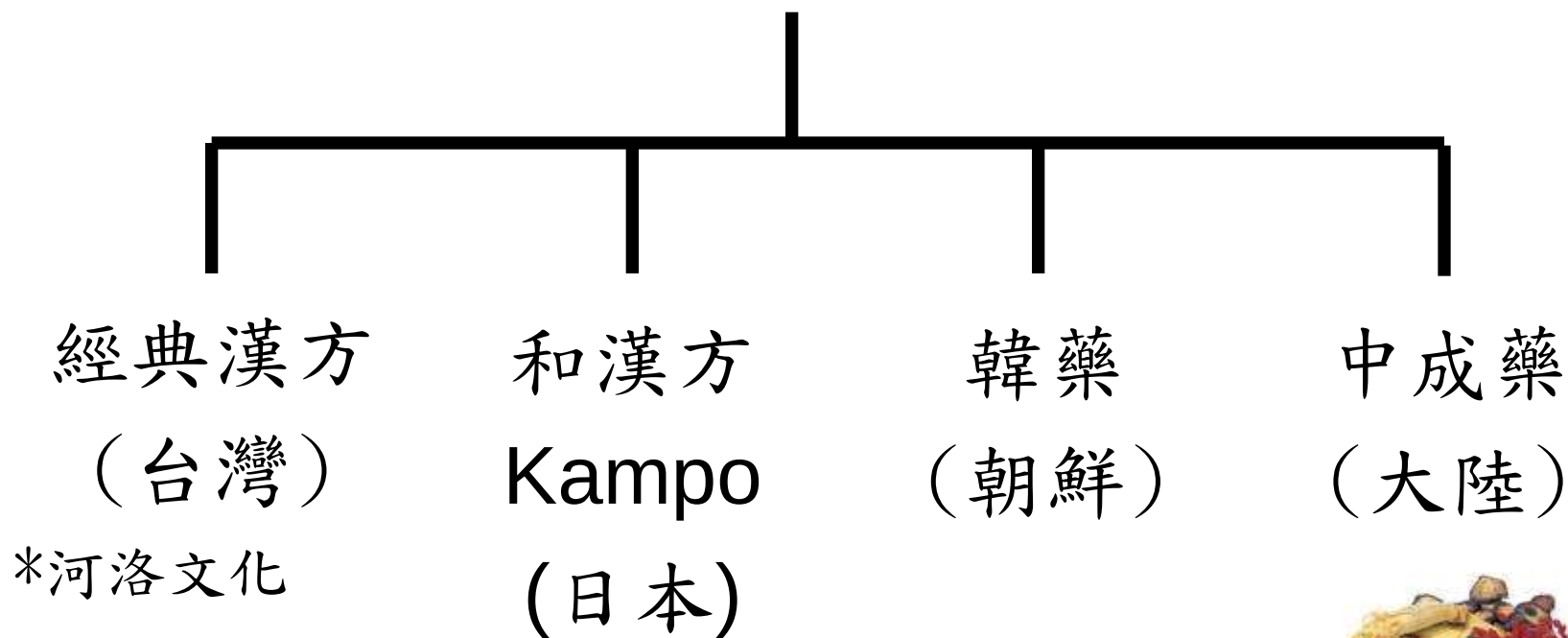
時 間	講 題	主講人/單位
09:00~09:30	報到及領取講義	
09:30~09:50	致詞	計畫主持人 莊武璋博士 衛福部中醫藥司長官
09:50~10:40	我國中藥藥品法規及管理簡介	主管機關派員
10:40~11:00	Coffee Break	
11:00~12:00	馬來西亞中藥藥政管理政策及登記審查制度	馬來西亞醫藥衛生專家學者
12:00~13:30	Lunch	
13:30~14:30	新加坡中藥藥政管理政策及登記審查制度	新加坡醫藥衛生專家學者
14:30~14:50	Coffee Break	
14:50~15:40	國內廠商佈局新南向之經驗分享	具實務經驗之中藥廠相關人員
15:40~16:30	我國中藥產品輸出新南向國家面臨之機會與挑戰	具實務經驗之中藥廠相關人員
2016/11/17 16:30~17:00	— 綜合討論 —	全體主講人暨主持人

- 師法自然的本草漢方
- 中藥外銷經驗
- 科學中藥的製造、品質與國際化
- 機遇與挑戰



	支持基礎	組成	備註
漢方 (中醫藥)	中醫藥理論	多元成分； 特定組成； 非加成性；	人參；黃連；四 物湯；三黃瀉心 湯；平胃散...
草藥 (民族藥/生藥)	未成熟立論	多元成分	銀杏葉；紫錐菊； 黑升麻；貫葉連 翹...
天然物	現代化學與 藥學	單一或系列 相似結構化 合物	銀杏葉EGB761； 茶多酚；EGCG； 小蘗鹼....

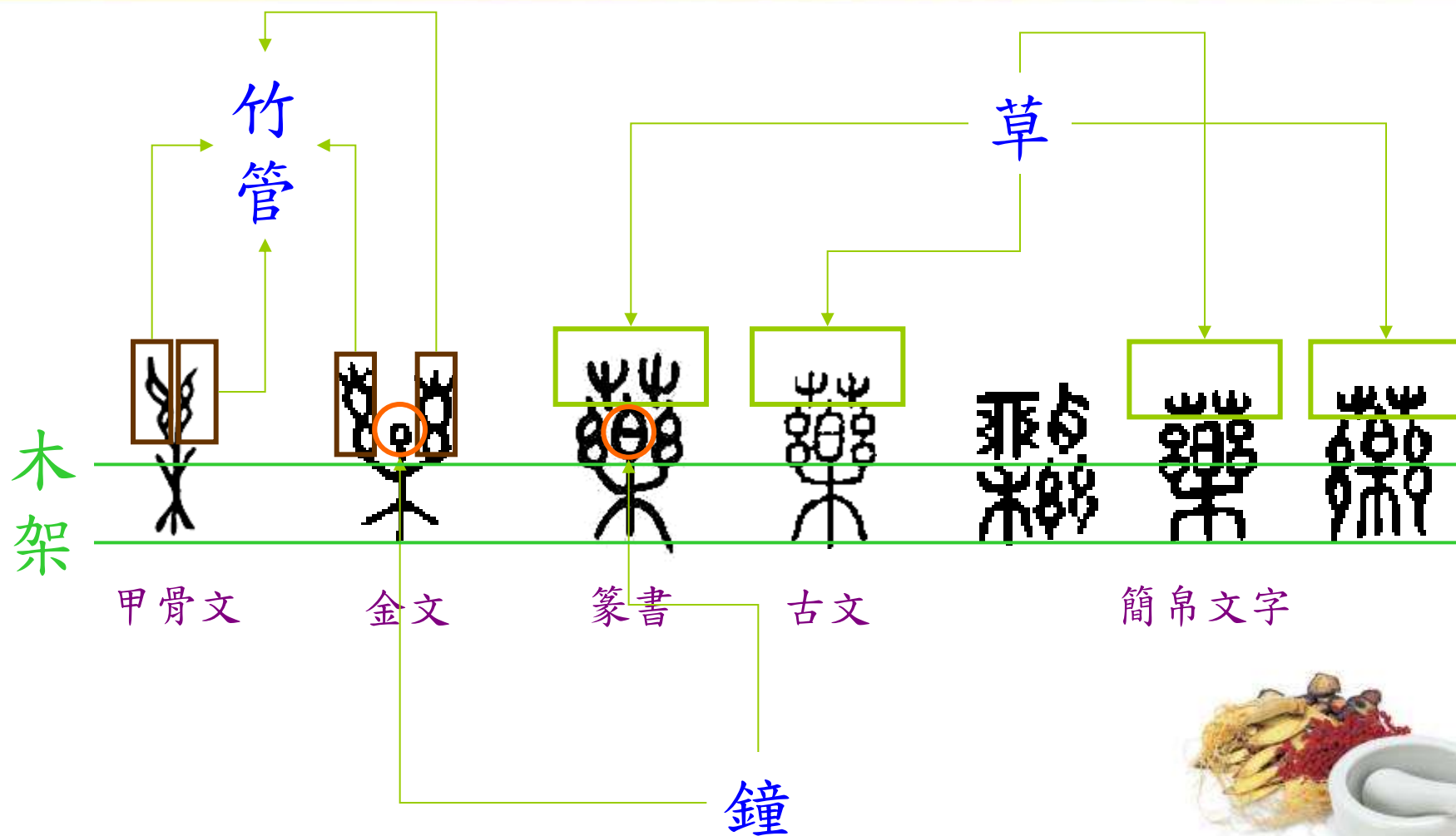
漢方



藥

药





中藥精華 · 盡在順天

药：制約病，把病治好。

藥：給人快樂。

樂極會生悲，給人快樂的草，如果過量就不快樂了。適量，才會快樂。藥暗含了量效關係，因用藥物都有安全劑量範圍。



Drug

Dr 是醫生，醫生可以開藥。

u 是you，是您。

g 是gram，是數量。

醫生給予您一定數量的藥來治病。

適當的量，會讓病人glee(高興)—快樂、歡欣。

過量，則grave(墳墓)—

嚴重了，弄不好一命嗚呼，就感到悲痛(grief)。

➤ 中藥材的本質

「凡諸草木昆蟲，產之有地，
根葉花實，採之有時，
失其地則性味少異，失其時則性味不全。」
—— 李東垣(西元 1180~1251)

* 以藥性之偏來修正人的體性之偏



薑

姜



本草綱目

[釋名]

時珍曰：按許慎說文，薑作疆，云禦濕之菜也。

王安石字說云：薑能疆禦百邪，故謂之薑，或

作子薑，宿根謂之母薑也。



<升降浮沉>；<歸經>。

升麻，上升。

沉香，下沉。

<花、葉>：升散。

花散發出清香，葉蒸發水分。

例外：旋覆花(不升不散，是降的)



<凡子必降>

萊服子、五味子、白芥子、車前子、川楝子...
種子在枝頭成熟之後，都會掉到地上，才能生根發芽，這就是在往下降。其性偏溫，沒有溫熱，那有力量發芽。

潤下：桃仁、杏仁、柏子仁、酸棗仁，有油性。





麻 黃



蔥 白



中藥精華 · 盡在順天

	麻 黃	蔥 白
性	辛，散邪	辛，散邪
味	微苦、溫，散寒	溫，散寒
藥材特性	中空(通氣)、 細管(開毛孔)、 有節(四肢)	中空(通氣)、 粗管(開鼻孔)、 無節
功效	發汗解表，宣肺 平喘，利水消腫， 通鼻竅，透疹， 止癢。	發汗解表，通陽散 寒，驅蟲，解毒。



蟬蛻



蛇蛻



	蟬 蛻	蛇 蛻
性	甘	甘
味	寒	平
藥材特性	長在土，與土同氣相求，因此味甘。 皮，皮在表，透人體在表之邪。(散風寒、透疹) 退眼翳。(蟬蛻皮) 亮嗓。(蟬鳴)	皮，皮在表，透人體在表之邪。(散風寒、透疹) 退眼翳。(蛇蛻皮)
功效	疏散風熱，透疹止癢，明目退翳，止癰。	祛風定驚，解毒止癢，明目退翳。

- 師法自然的本草漢方
- 中藥外銷經驗
- 科學中藥的製造、品質與國際化
- 機遇與挑戰



現代科學濃縮中藥生產流程(1/2)



生藥栽培

採用優質正品藥材品種，首選道地藥材產地，在最佳生長年份與季節採收藥材，確保高指標含量。

藥材加工

挑選藥材正確使用部位，遵古炮製，依每一藥材特性選擇最佳加工方式，保留藥材有效成份。

庫存管理

嚴格要求藥材包裝重量與包裝材質，控制藥材儲存環境，即時溫溼度監控，專職專業管理。

原料品管

原料外觀與基原顯微鑑別
ICP/MS重金屬檢驗
LC/MS、GC/MS農藥殘留
HPLC指標成分含量二氧化
硫、黃麴毒素等雜質檢驗



中藥材源頭管理



現代科學濃縮中藥生產流程(2/2)



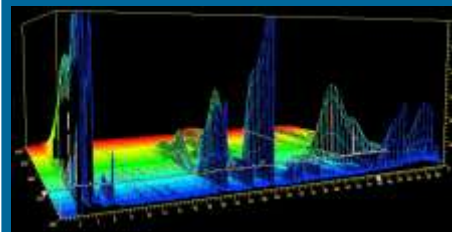
生產製造

採用最佳煎煮濃縮條件，依據藥性制定投藥順序，先進精油回收與獨特包覆技術，以真空低溫濃縮確保產品療效，具備瞬間噴霧乾燥與流動造粒技術，產出穩定均一的科學濃縮中藥。



成品品管

一般理化檢驗、重金屬及農藥殘留檢驗、HPLC指紋圖譜及指標成分含量、黃麴毒素、微生物等雜質檢驗、馬兜鈴酸及烏頭鹼分析



品質保證

溯源管理，原料與成品稽核，產品生產履歷，使用QR Code二維條碼，嚴格監控批次生產及品質檢驗流程，完整保留每批生產及檢驗紀錄。



順天堂集團



順天本草
SUN TEN NATURECEUTICA

順天堂
(日本)

2018

順天堂
(貴州)

2015

順天本草
(食品)

2014

2007

2003

2000

順天堂東南亞
(星、馬、印)

1996

美國順天
(保健品)

1976

順天堂藥廠
(中藥藥品)

1946

禾百安科技
(第三方檢驗)



順博(寵物漢方)



順天醫藥(新藥研發)



中藥精華 · 盡在順天



SUN TEN
LABORATORIES

順天堂



2019/11/23

順天堂 銷售世界五大洲



英國
愛爾蘭
瑞士
德國

荷蘭
法國
比利時

冰島
丹麥
瑞典

挪威
芬蘭

美國
加拿大



南非



 順天堂日本合同会社 ★
SUN TEN JAPAN LLC
順天堂日本 ●

以色列

澳門

新加坡
馬來西亞

印尼/東埔寨

澳洲
紐西蘭

 SUN TEN PHARMACEUTICAL MFG(M) SDN. BHD.
順天堂製藥廠(馬)有限公司

- 師法自然的本草漢方
- 中藥外銷經驗
- 科學中藥的製造、品質與國際化
- 機遇與挑戰



● 科學中藥的製造、品質與國際化 順天堂

- 科學中藥的發展
- 各地區法規日趨成熟，品質標準及製造管理需符合當地規範
(THP/JP/USP/EP/CP；GMP/cGMP/PICS GMP...)
- 品管檢驗能力的提升與認證
(ISO 17025/能力試驗...)
- 品質管理透明化(安全性及多元成分分析)
- 適宜當地的中醫藥推廣教育



科學中藥(濃縮中藥)的製造與運用



- 日本(濃縮複方)

水萃取，Kampo $\neq$ TCM，市場：日本為主

- 台灣(濃縮複方；濃縮單方)

傳統處方，水萃取及中藥原末，隨證加減運用

市場：台灣、日本、東南亞、歐洲、美國

- 大陸(單味配方顆粒/中成藥)

水萃取，非水萃取，含非傳統處方及非傳統製程

市場：大陸為主

(新發佈經典名方目錄：傳統處方與傳統製程)



Ginger Processed Method and Clinical Applications



薑的炮製與臨床功效

炮製品 Processed	臨床功效 Clinical applications
生薑(Raw ginger)	[解表散寒、溫中止嘔、化痰止咳、解魚蟹毒](CP) Relieving cold, Temperature and stop the vomiting, stop cough
薑皮(ginger with skin)	<消浮腫、腹脹痞滿、和脾胃> Eliminate edema, Bloating or fullness, to relax the spleen and stomach
煨薑(simmering ginger)	<溫胃止嘔> warm stomach and stop the vomiting
乾生薑(dry-raw ginger)	<治嗽、溫中、治脹滿腹痛> stop cough, bloating or fullness
乾薑(dry ginger)	[溫中散寒、回陽通脈、溫肺化飲](CP) Warm in the cold
炮薑(processed of ginger)	[溫經止血、溫中止痛](CP) <專溫脾胃> Warm in pain
薑炭(Carbon of ginger)	<溫經止血> Hemostasis

Ingredient and evaluation of quality of ginger

薑的成分與品質評價



炮製品 Processed	Zingiberenes	Gingerols	Shogaols	Zingerone
生薑 Raw ginger	+++	++		
薑皮 Ginger skin	+++	+		
煨薑 Simmering ginger	++	++		
乾生薑 dry-raw ginger	+	++	+	
乾薑 dry ginger		++	++	+
炮薑 processing of ginger		+	++	++
薑炭 Carbon of ginger			++	+++

Manufacturing & Clinical Use for Concentrated Granules

濃縮中藥的製造與臨床運用



	Japan 日本	Taiwan 台灣	China 大陸
Since	1950~	1960~	1990~
Sales	1700M USD (180B JPY)	250M USD (8B NTD)	2000M USD (12B RMB)
Users 使用醫師	Western Doctor 西醫師	Practitioner 中醫師	Practitioner 中醫師
Products 產品定位	Medicine 藥品	Medicine 藥品	Raw Herbs 原料(飲片)
Raw Material 原料藥材	Non-Processed 未炮製	Non-Processed / Processed 未炮製/炮製	Non-Processed / Processed 未炮製/炮製
Package 包裝	Small pack 小包裝為主(鋁箔)	Big pack (bottle) 大包裝為主(罐裝)	Big pack / Small pack 小包裝/大包裝
Indication 療效宣稱	Traditional + modern 傳統功效+ 現代功效	Traditional 傳統功效	Traditional 傳統功效
Application 臨床應用	Single formula 單一複方為主	Formulas+ Single Herbs 複方+單方	Mixture of Single Herbs 單方混合
Daily dosage 臨床劑量	Around (約) 6-9 g/day	Around (約) 9-18 g/day	Unlimited 不限

扩大汉方市场战略

作为扩大汉方市场的基本战略,我们把“高龄者相关领域”“癌症领域(支持疗法)”“女性相关领域”作为3个重点领域,集中开展活动。我们致力于开展关于

这些领域的基础和临床循证医学研究、提供汉方治疗指南以及汉方医学处方的使用等相关信息。

3个重点领域	高龄者相关领域	育药处方	Growing处方
	《健康日本21》(延长健康寿命) 《新橙色计划》(痴呆症对策的推进) 《地域综合照护体系》(推进家庭护理) ●BPSD(痴呆症行为及心理症状) ●老年不定陈述综合症	大建中汤 抑肝散 六君子汤 牛车肾气丸 半夏泻心汤	补中益气汤 芍药甘草汤 麦门冬汤 加味逍遥散 五苓散
	癌症领域(支持疗法) 《癌症对策加速计划》 ～癌症支持疗法(降低抗癌药物的副作用)～ ●术后消化系统功能障碍 ●食欲不振、恶心 ●口腔炎		
	女性相关领域 《女性活跃推进法》～呵护女性人生的每个阶段～ ●青春期 ●性成熟期 ●更年期		

当前有些疾病的治疗满意度比较低,在这3个重点领域,我们把满足这些疾病的需求列为重点课题。具体来说,我们力争扩大应对BPSD※、老年综合症(虚弱)、

癌症支持疗法、更年期综合症等汉方处方的销售额。

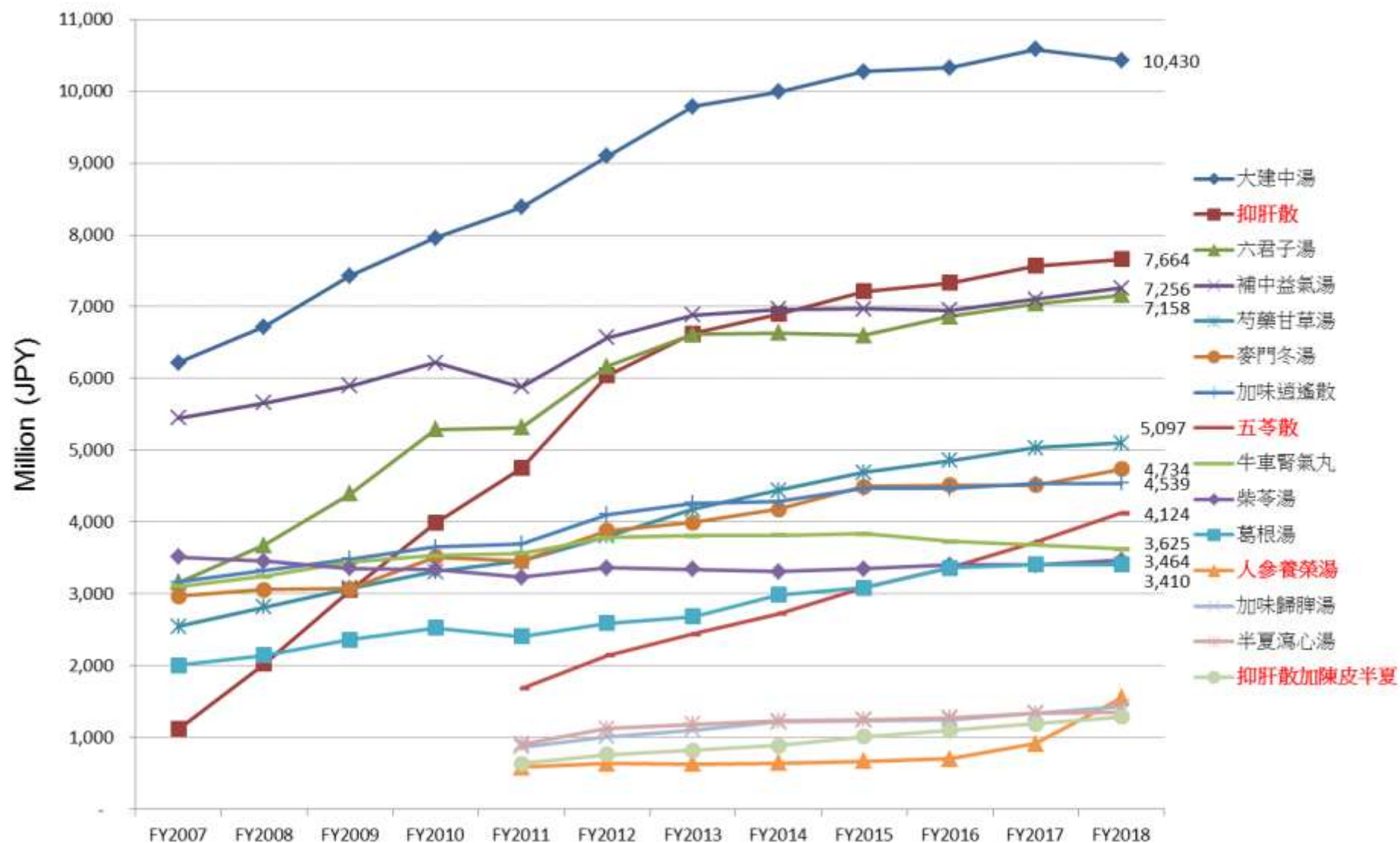
※BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (兴奋、焦躁感、睡眠障碍等痴呆症行为及心理症状)

(资料来源:日本津村公司年报)



中藥精華・盡在順天

Top Sales of Tsumura



2019/11/23

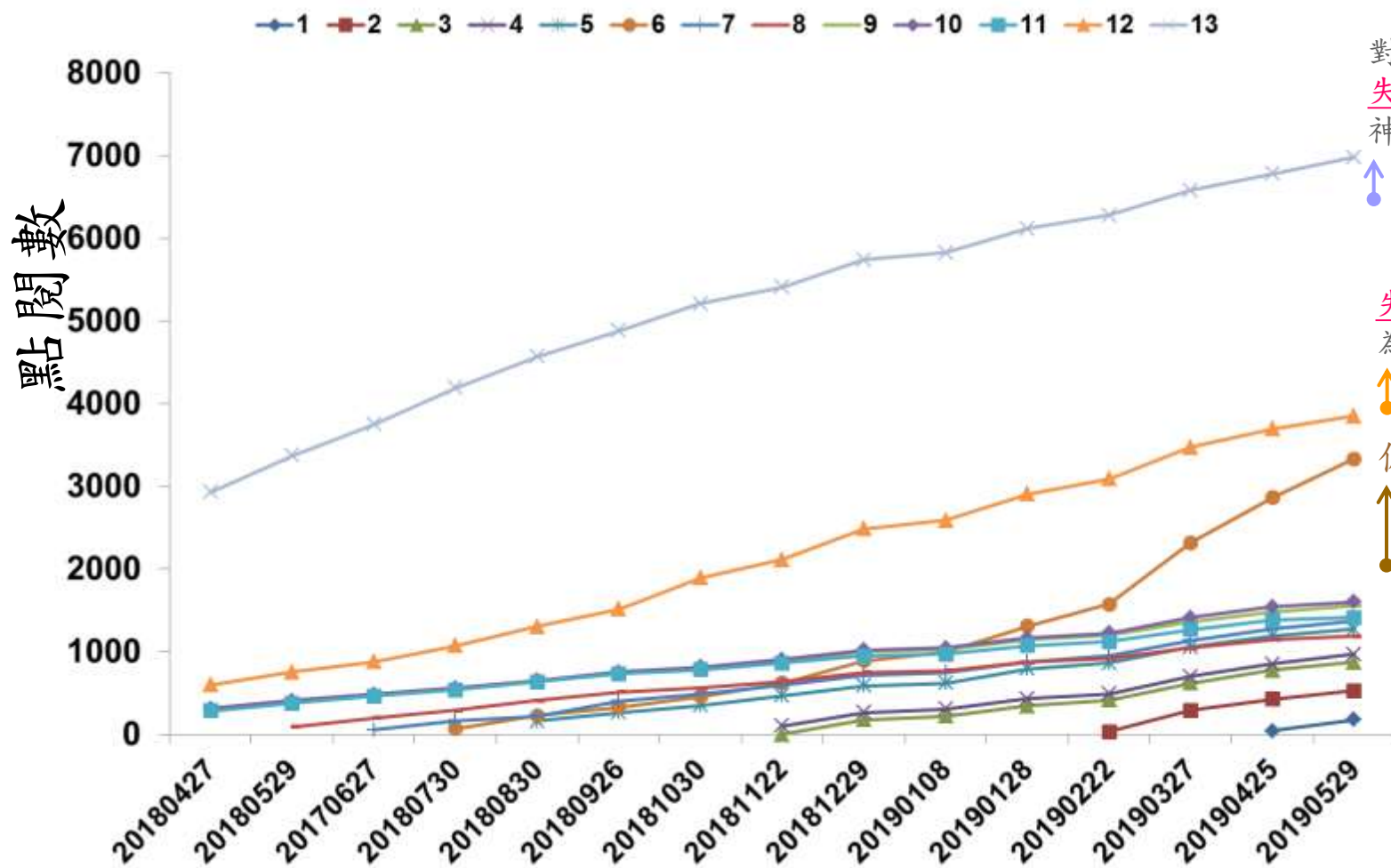
医疗用汉方制剂销售收入排名

			(百万日元)			
处方No	处方名	主要功能功效	2016财年	2017财年	增减金额	增减率
1 TJ-100	大建中汤	用于出现腹部受寒疼痛、腹部膨胀感的情况	10,328	10,584	256	2.5%
2 TJ-54	抑肝散	神经机能病、失眠等	7,330	7,571	240	3.3%
3 TJ-41	补中益气汤	用于病后增强体力、食欲不振等	6,947	7,098	151	2.2%
4 TJ-43	六君子汤	用于胃炎、消化不良、食欲不振等	6,863	7,044	181	2.6%
5 TJ-68	芍药甘草汤	用于急性肌肉痉挛的疼痛等	4,853	5,031	177	3.7%
6 TJ-24	加味逍遥散	用于畏寒、月经不调、更年期障碍等	4,465	4,534	68	1.5%
7 TJ-29	麦门冬汤	用于咳嗽痰多、支气管炎、支气管哮喘	4,511	4,511	(0)	(0.0) %
8 TJ-17	五苓散	用于浮肿、腹泻、头痛、中暑等	3,363	3,722	358	10.7%
9 TJ-107	牛车肾气丸	用于下肢疼痛、腰痛、麻痹、排尿困难等	3,733	3,686	(47)	(1.3) %
10 TJ-1	葛根汤	用于感冒、鼻塞、热性疾病初期、肩周炎等	3,277	3,405	128	3.9%
21 TJ-14	半夏泻心汤	用于发酵性腹泻、神经性胃炎、口腔炎、神经机能病等	1,276	1,334	58	4.6%
129个医疗用汉方制剂处方合计			109,647	112,274	2,626	2.4%



台灣必安研究所

中藥科學新知點閱數(抑肝散)



對於帕金森氏症合併失智症患者行為及精神上之改善

↑ 300/月平均

失智症患者行為及精神改善

↑ 240/月平均

促進睡眠

↑ 220/月平均
520/月平均(2019年)



2019/11/23

中藥精華 · 盡在順天

各時代の頻用処方

順位	1981年	1991年10月	2001年10月	2011年10月	2019年5月	総合順位
1	八味丸料	当帰芍薬散料	黄連解毒湯	半夏厚朴湯	半夏厚朴湯	八味丸料
2	小柴胡湯	桂枝茯苓丸料	半夏厚朴湯	八味丸料	八味丸料	半夏厚朴湯
3	柴胡桂枝湯	八味丸料	香蘇散料	香蘇散料	桂枝茯苓丸料	桂枝茯苓丸料
4	大柴胡湯	柴胡桂枝湯	補中益気湯	十全大補湯	補中益気湯	香蘇散料
5	加味逍遙散料	加味逍遙散料	柴胡桂枝湯	補中益気湯	香蘇散料	柴胡桂枝湯
6	六君子湯	黄連解毒湯	当帰芍薬散料	黄連解毒湯	牛車腎気丸料	補中益気湯
7	小青竜湯	大柴胡湯	十全大補湯	桂枝茯苓丸料	十全大補湯	黄連解毒湯
8	桂枝茯苓丸料	十全大補湯	桂枝茯苓丸料	抑肝散料	当帰芍薬散料	当帰芍薬散料
9	温清飲	清心蓮子飲	加味温胆湯	加味逍遙散料	真武湯	十全大補湯
10	葛根湯	補中益気湯	抑肝散料	当帰芍薬散料	抑肝散料	加味逍遙散料

1981年は1年間、その他は1ヶ月間の順位を示しています。総合順位はこの5つの時代の順位から算出しました。

湯、飲：藥材煎煮成液劑

(湯者，蕩也，去大病用之)

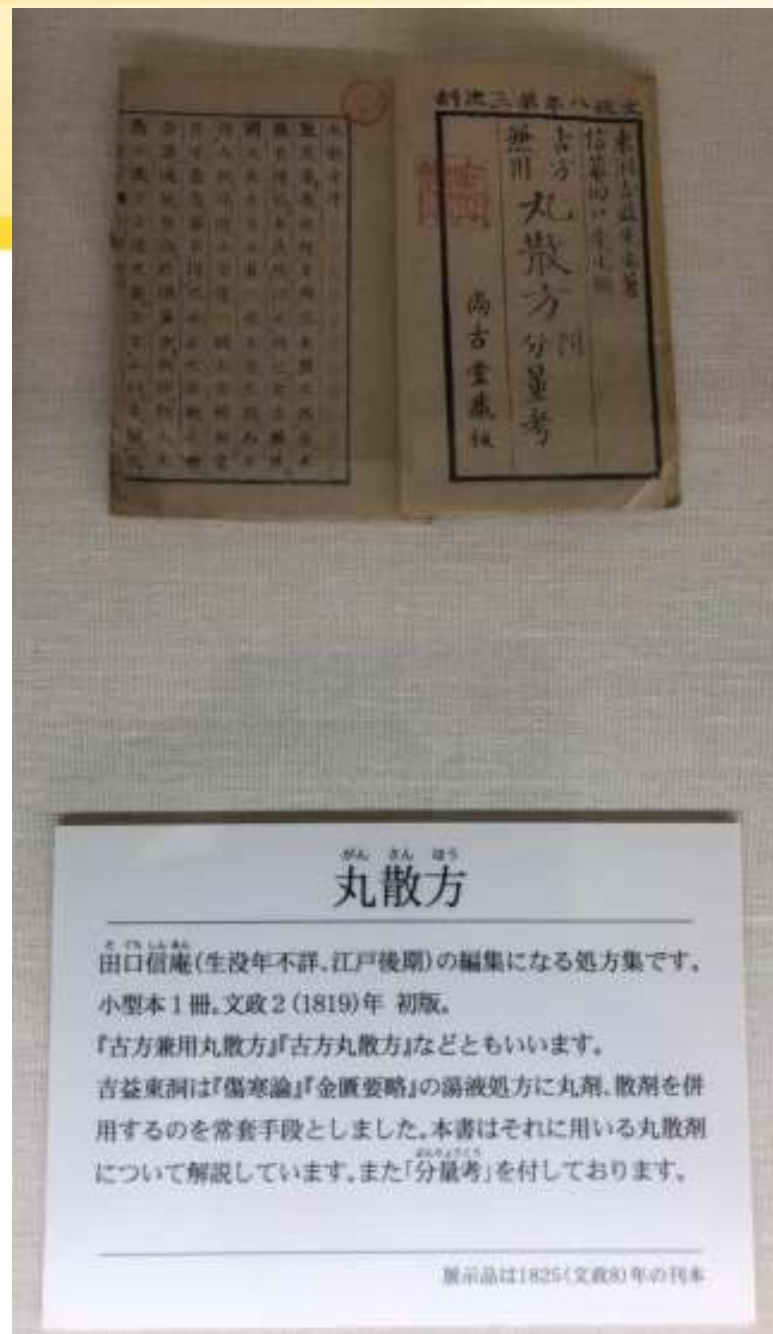
丸、散：藥材研磨成粉末

(散者，散也，去急病用之；

丸者，緩也，舒緩而治之。)

膏、丹：多重工序





2019/11/23



中藥精華・盡在順天

漢方交流會(慶應)

日期	主題
2016/4/19	中藥資源的問題與挑戰
2017/7/18	濃縮中藥在亞洲的發展趨勢
2018/6/12	常用藥材特性與辨識
2019/7/2	單味傳統漢方的生產與臨床應用



2019/11/23

中藥藥品生產



藥材原料生產

藥品生產



國際級GMP藥廠



中藥(植物藥)之CMC

Chemistry(化學)：

原料(藥材)之來源, 活性成分或指標成分

Manufacturing(製造)：

有效成分之量化提取與製劑化生產

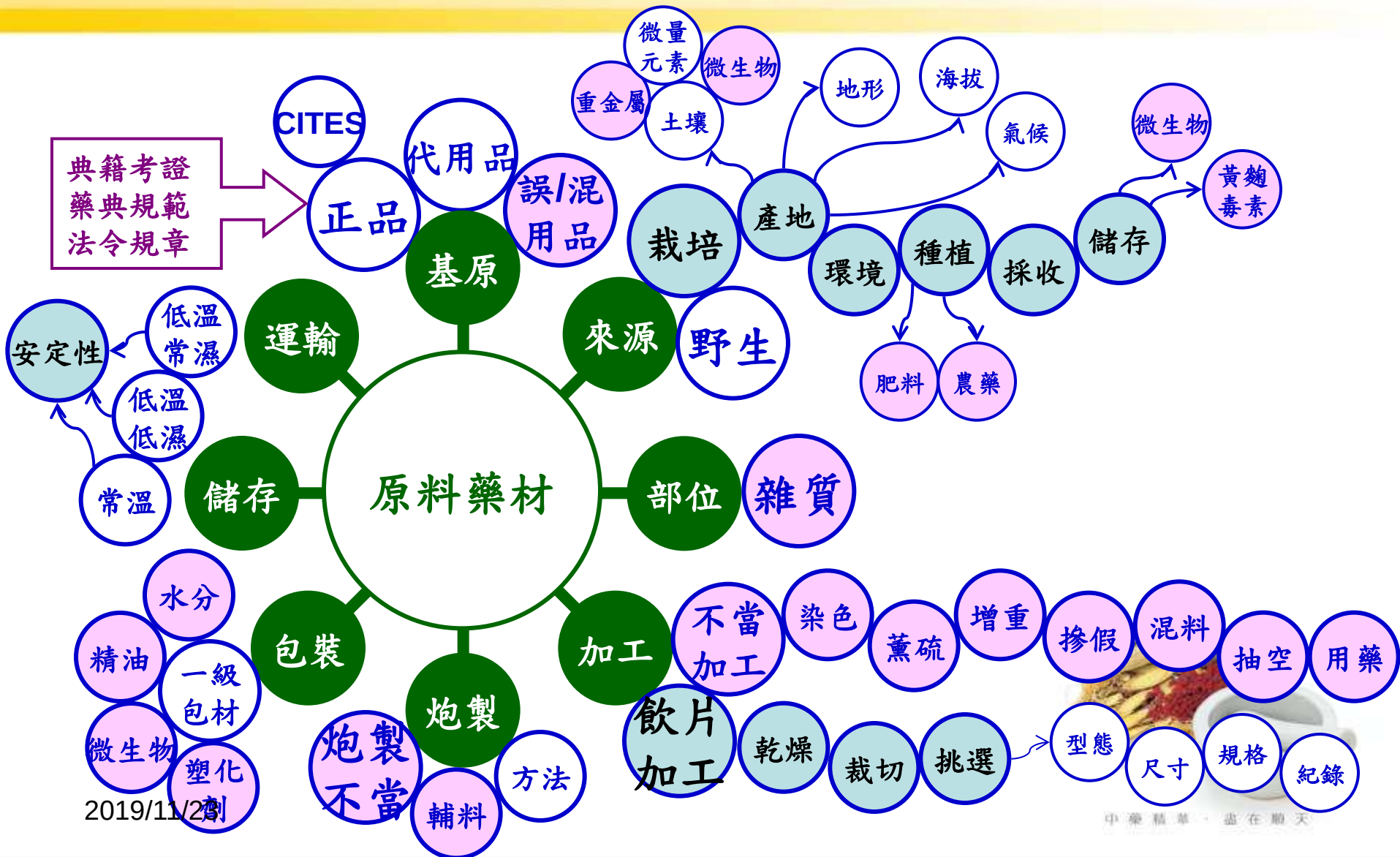
Controls(管制)：

檢驗技術開發與品質規格設計

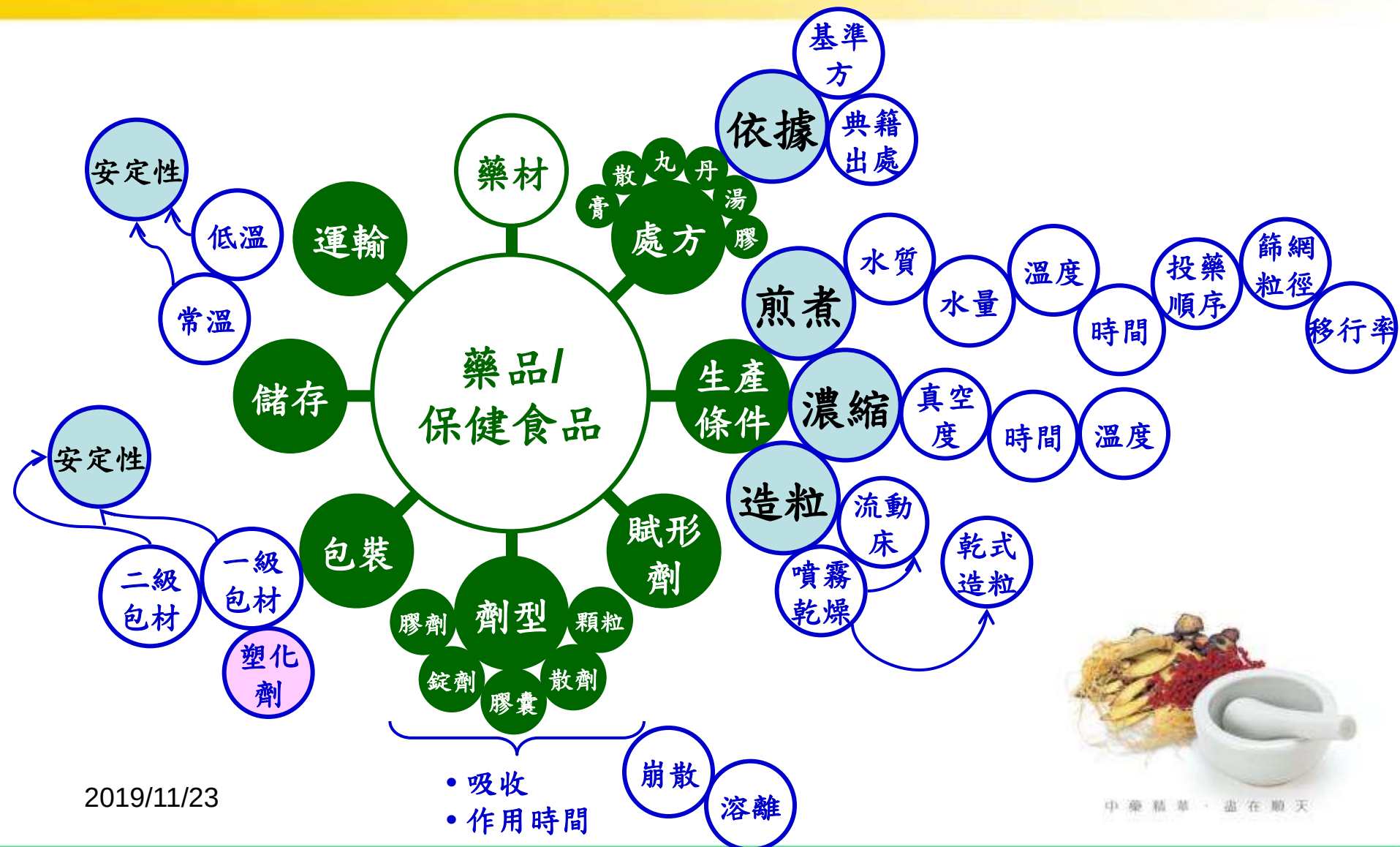


中草藥品質的議題-原料藥材

順天堂



中草藥品質的議題-藥品/保健食品順天堂



中藥精華 · 盡在順天



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PE 009-14 (Annexes)
1 July 2018

**GUIDE TO GOOD MANUFACTURING
PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
ANNEXES**

ANNEX 7

MANUFACTURE OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

PRINCIPLE

Because of their often complex and variable nature, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products.

The “starting material” in the manufacture of an herbal medicinal product¹ can be a medicinal plant, an herbal substance² or an herbal preparation¹. The herbal substance should be of suitable quality and supporting data should be provided to the manufacturer of the herbal preparation/herbal medicinal product. Ensuring consistent quality of the herbal substance may require more detailed information on its agricultural production. The selection of seeds, cultivation and harvesting conditions represent important aspects of the quality of the herbal substance and can influence the consistency of the finished product. Recommendations on an appropriate quality assurance system for good agricultural and collection practice are provided in national or international guidance documents on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin³.

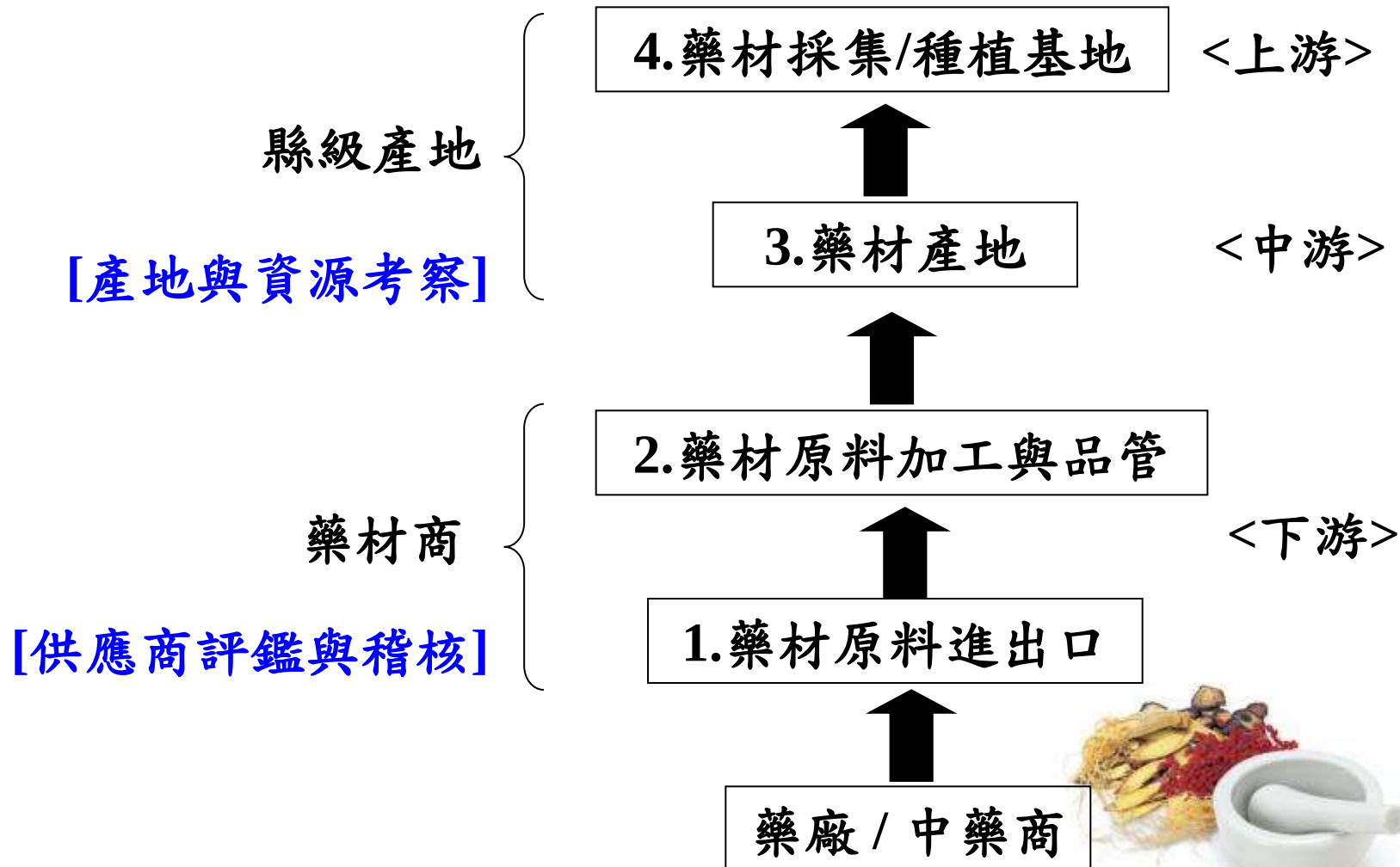
This Annex applies to all herbal starting materials: medicinal plants, herbal substances or herbal preparations.

Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products ⁴

Activity	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) #	Part II of the GMP Guide [†]	Part I of the GMP Guide [†]
Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates			
Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates [*]			
Expression from plants and distillation ^{**}			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances			
Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product			



符合國際 PIC/S GMP 查核之 中藥材源頭管理—可追溯性



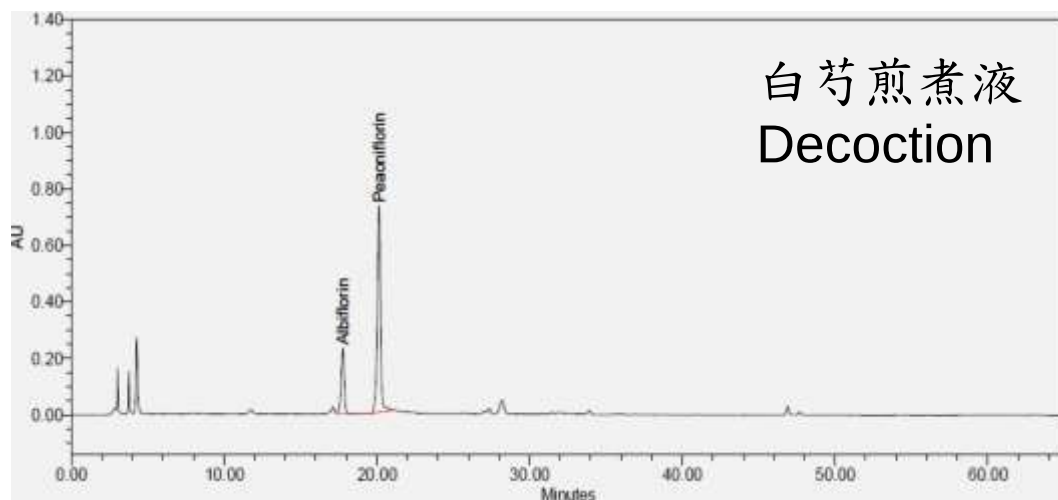
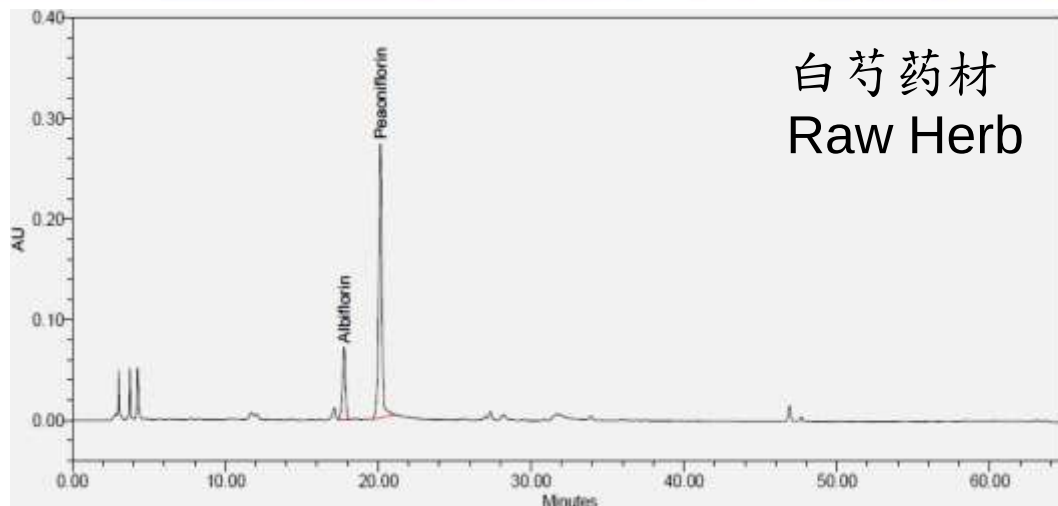
[多面向的中藥]

- 傳統中藥 vs. 濃縮中藥
(功效/臨床使用/方便性...)
- 濃縮的意涵
(成品/標準湯劑？ 成品/藥材？)
(優點？缺點？)
- 現行的製造標準與臨床功效核准
對中藥品質提升與進化是推力還是阻力？
(標準化？容許差異化？鼓勵優化？)



Researches on Bai Shao Decoction

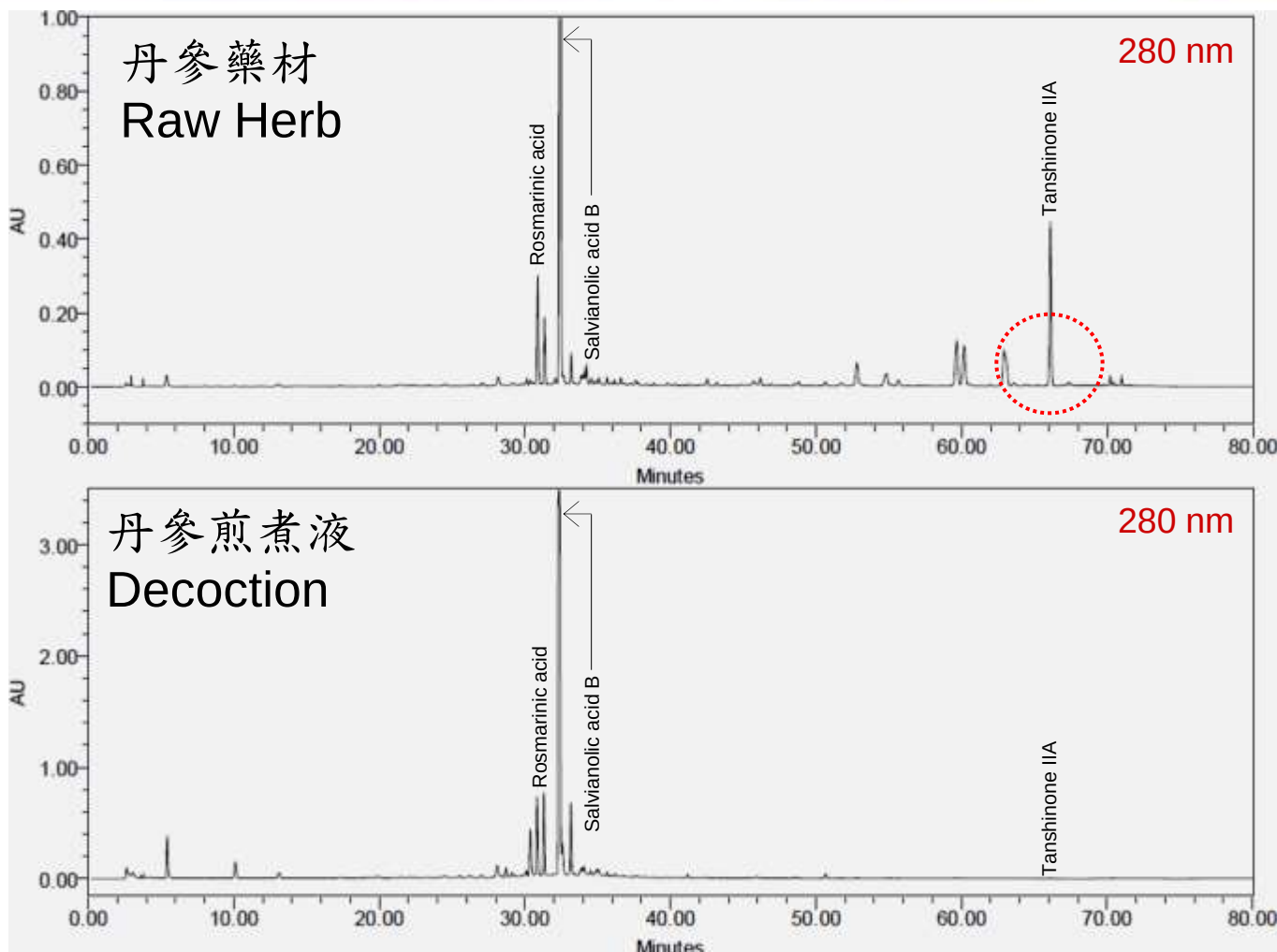
白芍藥材煎煮研究



中藥精華 · 盡在順天

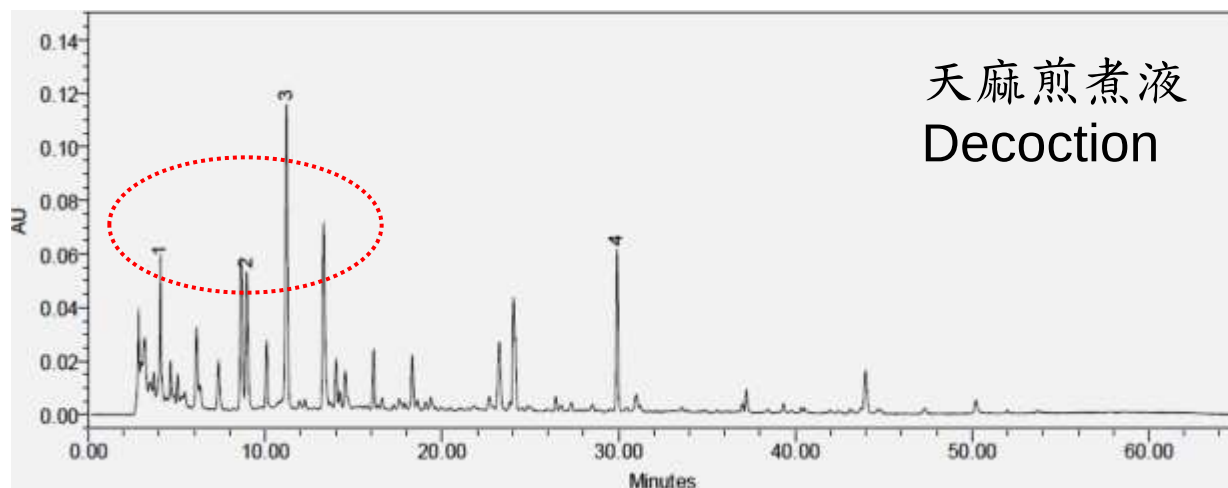
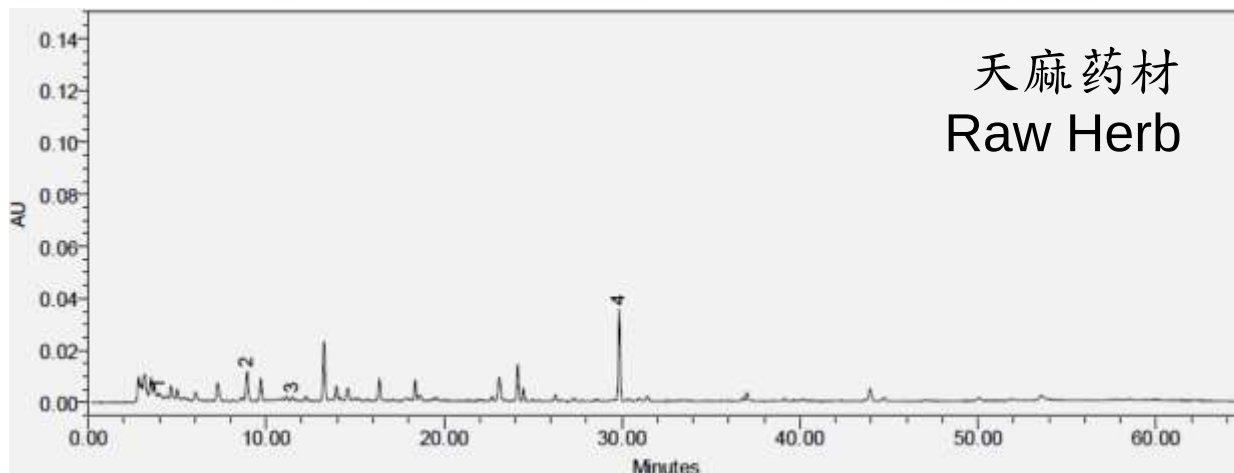
Researches on Dan Shen Decoction

丹參藥材煎煮研究



Researches on Tian Ma Decoction

天麻藥材煎煮研究



中藥精華 · 盡在順天

● 品管技術的發展與要求

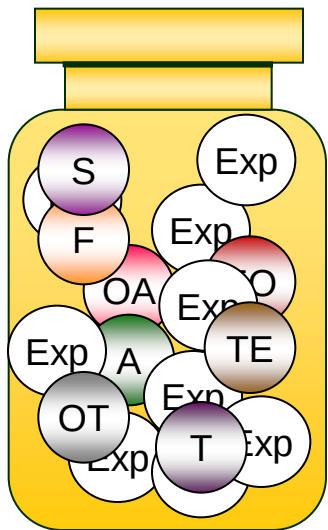
- 外觀性狀
- 乾燥減重、總灰分、酸不溶性灰分
- 水抽提物、稀醇抽提物
- 薄層層析(特性指紋圖譜)
- 總重金屬、分項毒性金屬、農藥殘留限量
- 微生物、真菌毒素
- 單一指標成分定量
- 多重指標成分定量
- 多元多指標成分定性及定量
- 質量標誌物(Q-Marker)



品質透明化是下一階段中醫藥產業發展的重要工作



加味逍遙散

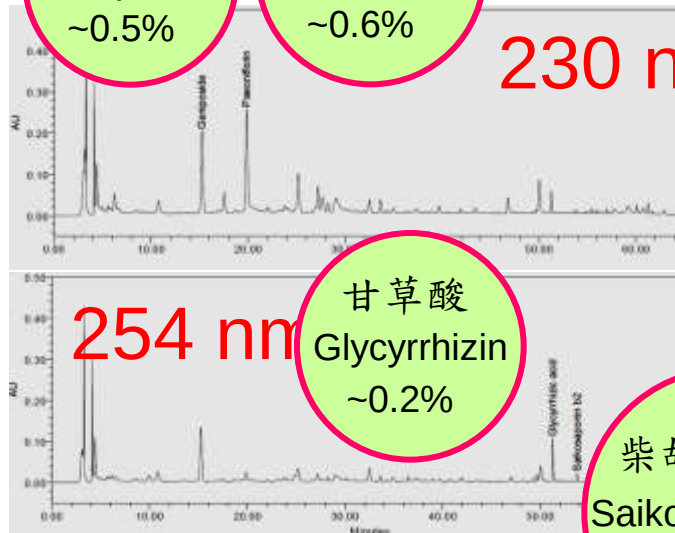


- S Saccharides (糖類)
- F Flavonoids (黃酮類)
- OA Organic acids (有機類)
- A Alkaloids (生物鹼)
- T Triterpenoids (三萜類)
- EO Essential oils (精油)
- TE Trace elements (微量元素)
- OT Others (其他)

2019/11/23

梔子甙
Geniposide
~0.5%

芍藥甙
Paeoniflorin
~0.6%



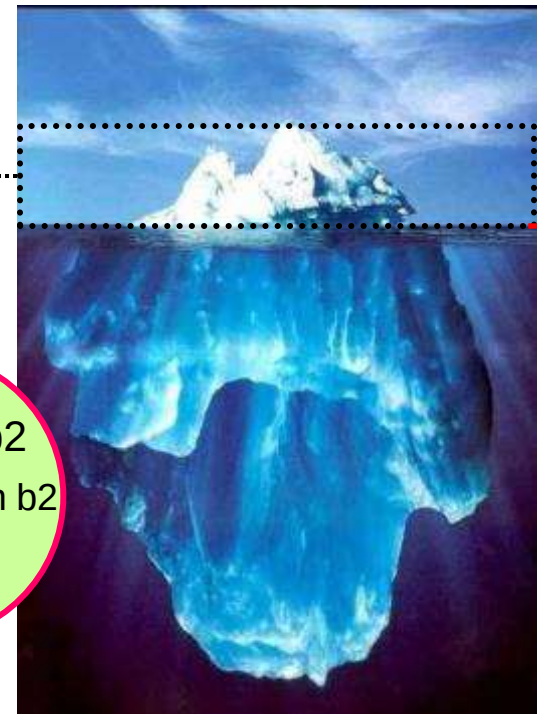
甘草酸
Glycyrrhizin
~0.2%

柴胡皂甙b2
Saikosaponin b2
~0.01%

98.7% = ???

乾燥減重
水抽提物
稀醇抽提物
總灰分
酸不溶性灰分
...

現行規範檢驗項目
無法提供中藥全組成化學成分資訊

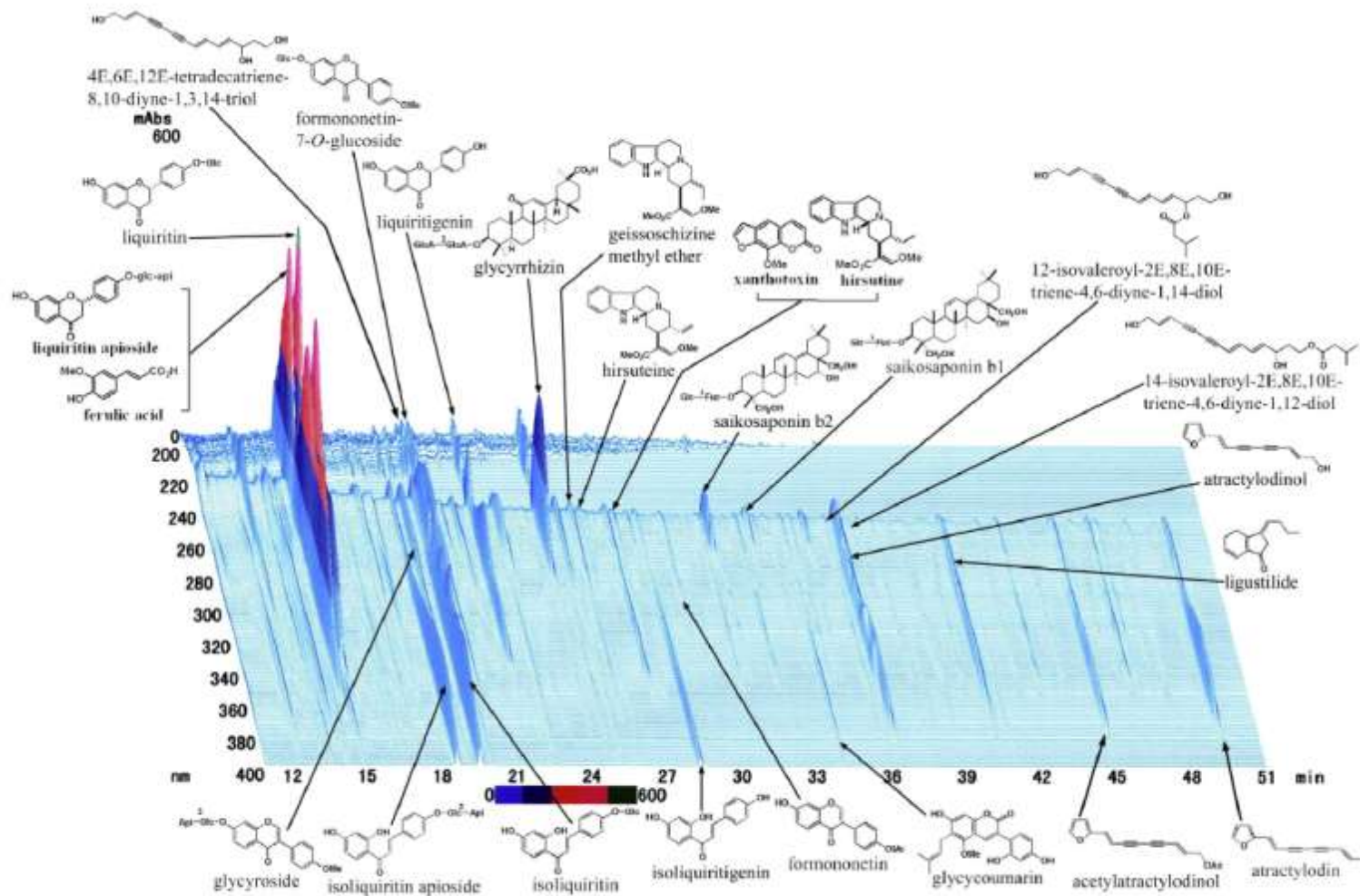


透明化



中藥精華 · 盡在順天

3D Fingerprint of TJ-54 (抑肝散 Yi Gan San)



©2001 TSUMURA & CO. All Rights Reserved

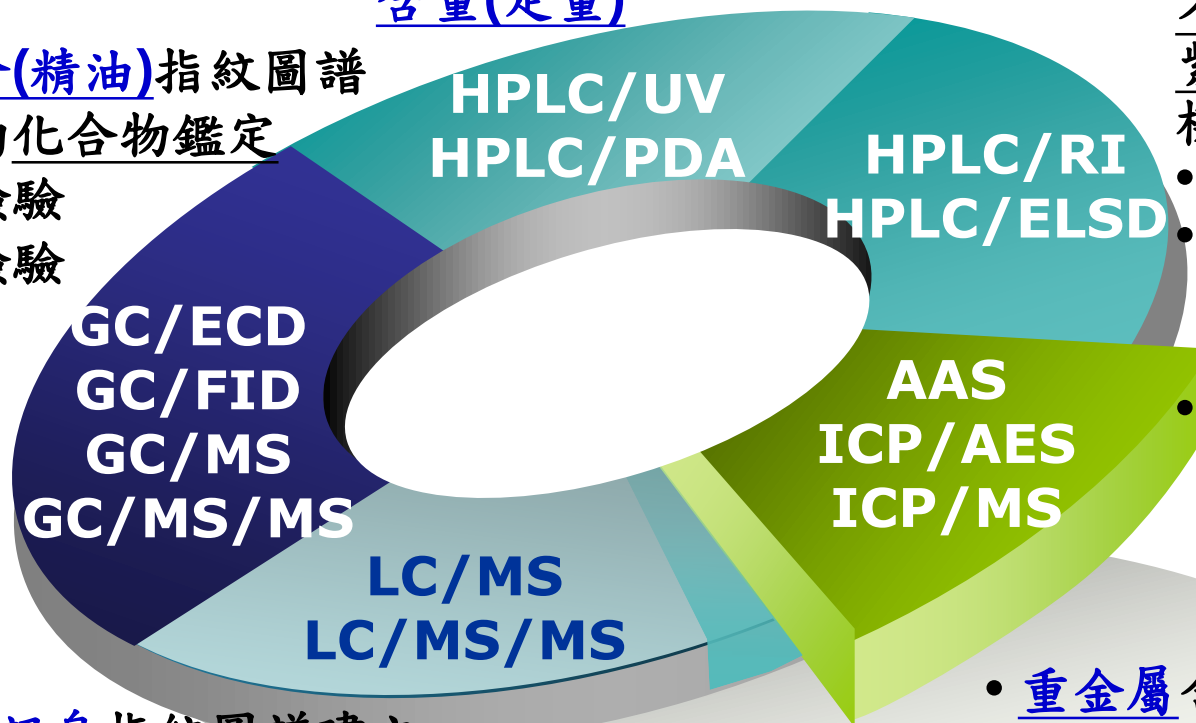


中草藥化學成分儀器分析技術



適用於建立大部分中藥層析指紋圖譜(定性)及檢測指標成分含量(定量)

- 揮發性成分(精油)指紋圖譜
- 未知波峰的化合物鑑定
- 農藥殘留檢驗
- 溶劑殘留檢驗



不具紫外光吸收或紫外光吸收弱之指標成分含量檢測

- 糖類檢測
- 皂苷類(桔梗、黃耆、人參等)指標成分定量
- 其他(玄參、茯苓等)

- 含質譜訊息指紋圖譜建立
- 未知波峰的化合物鑑定
- 特定胜肽與胺基酸含量分析
- 農藥殘留檢驗
- 2019/1/23 危害物質微量分析及定量(馬兜鈴酸、烏頭鹼等)

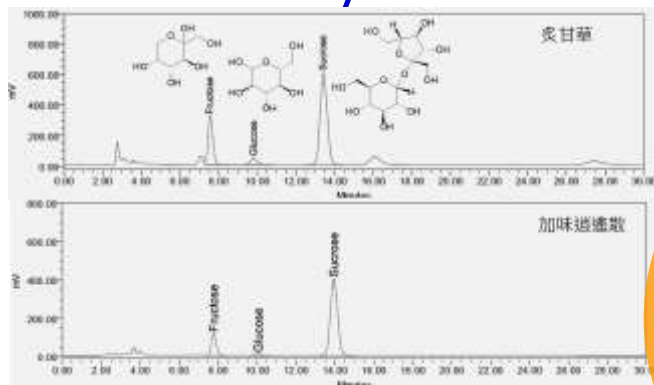
- 重金屬含量分析
- 無機元素指紋圖譜(Inorganic fingerprint)

中藥多元多指標分析技術平台

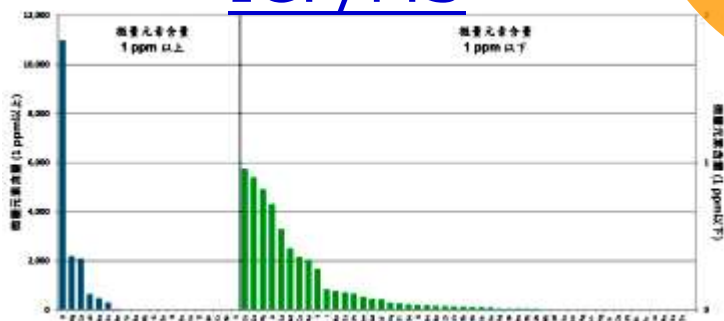
整合多項指紋圖譜分析技術



HPLC/ELSD



ICP/MS

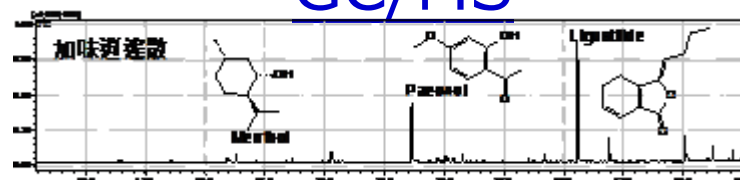


& LC/MS、LC/MS/MS...

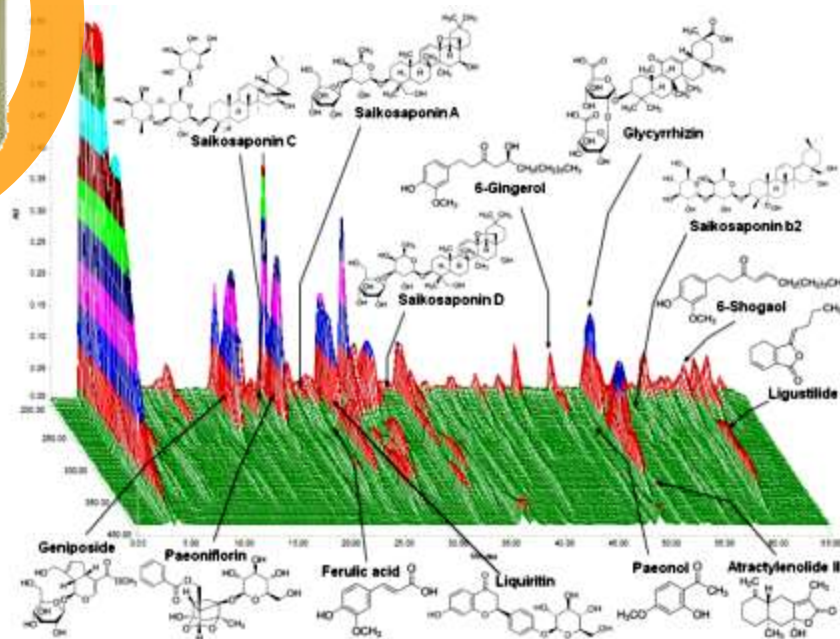
2019/11/23



GC/MS



HPLC/PDA



★ TCM PRO ★

The most Useful &
Reliable TCM APP ever



Android



iOS

2019/11/23



19

Sort By **English Name** Product Name



Apricot & Perilla Formula

- 0707 -



Bupleurum & Pueraria Combination

- 0908 -



ENGLISH | 中文



Jia Wei Xiao Yao San



Pin-Yin Name Jia Wei Xiao Yao San

Chinese Name 加味逍遙散

English Name Bupleurum & Peony Formula

Capacity 200g

Directions 15.0 grams, the recommended daily dosage of this final product

Tags Anxiety / stress / palpitation / hysteria / depression / emotional fluctuations

Source

Rules of Conformation and Therapy (Zheng Zhi Zhun Sheng)

Ingredients

Bupleurum 4.0
Angelica 4.0
White Peony 4.0
White Atractylodes 4.0
Hoelen 4.0
Processed Ginger 4.0
Moutan 2.5
Gardenia 2.5

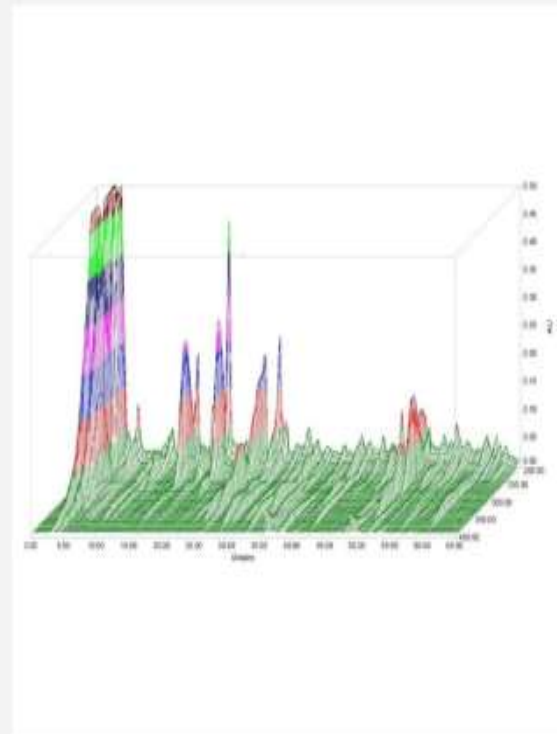
ENGLISH | 中文



Jia Wei Xiao Yao San



HPLC Analysis



Functions

Soothes the liver, nourishes the blood, tonifies the spleen, harmonizes the stomach, clears heat.

ENGLISH | 中文



順天堂於2009年起連續三次通過澳洲TGA查核(A1等級)。

- TGA查核頻率

Manufacturer inspections - a risk-based approach to frequency

30 September 2016

Inspection frequency matrix - listed medicines

We also recognise the different levels of risks posed by medicines listed on the Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG) compared with those registered on the ARTG. We have therefore developed a reinspection frequency matrix for listed medicines that reflects the lower level of risk associated with the use of these products.

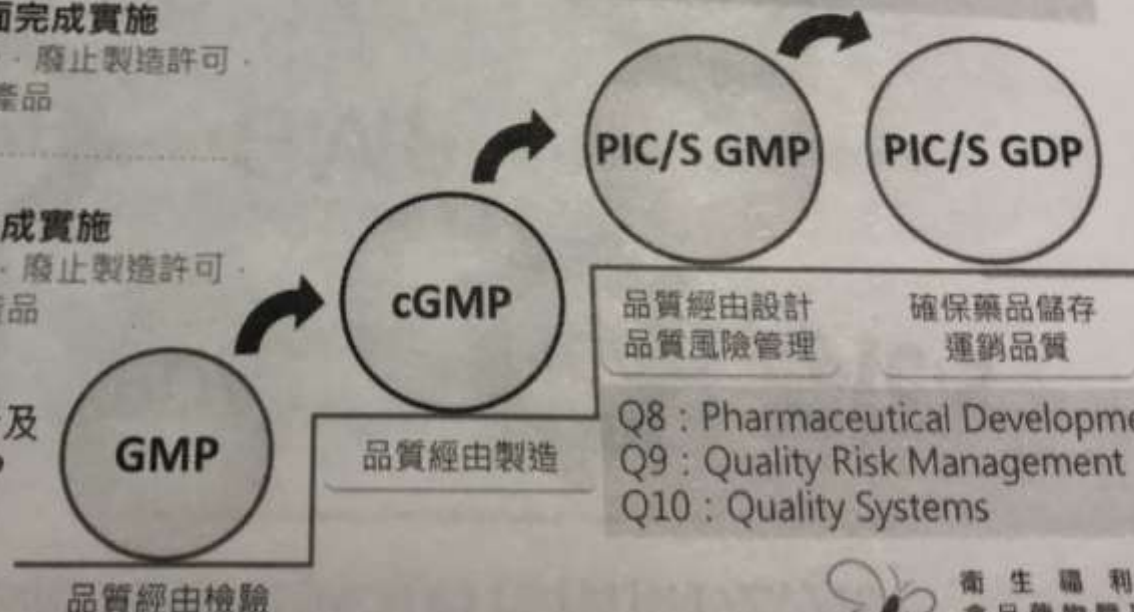
Risk rating	Third and subsequent consecutive A1	Second consecutive A1	First A1	A2	A3
L	48 + reduced scope inspection	48	42	30	18
Other	• Reinspection only if there is risk information or complaint • Biennial compliance review (desk top)				

藥品GMP/GDP躍向國際 – 製造與運銷品質管理

- ▶ 2007年12月
公告採用PIC/S GMP標準
新GMP評鑑藥廠，公告日開始實施
- ▶ 2010年1月1日
全面以PIC/S GMP標準執行查核
- ▶ 2015年1月1日
西藥製劑廠全面完成實施
未符合PIC/S GMP，廢止製造許可，
禁止製造、輸入產品
- ▶ 2016年1月1日
原料藥廠全面完成實施
未符合PIC/S GMP，廢止製造許可，
禁止製造、輸入產品
- ▶ 2019年1月1日
藥品許可證持有者及
藥廠完成實施GDP



ICH Q8、Q9、Q10



品質經由設計
品質風險管理

確保藥品儲存
運銷品質

Q8 : Pharmaceutical Development
Q9 : Quality Risk Management
Q10 : Quality Systems

1982 ~ 1988

1995 ~ 1999-2005

2010~

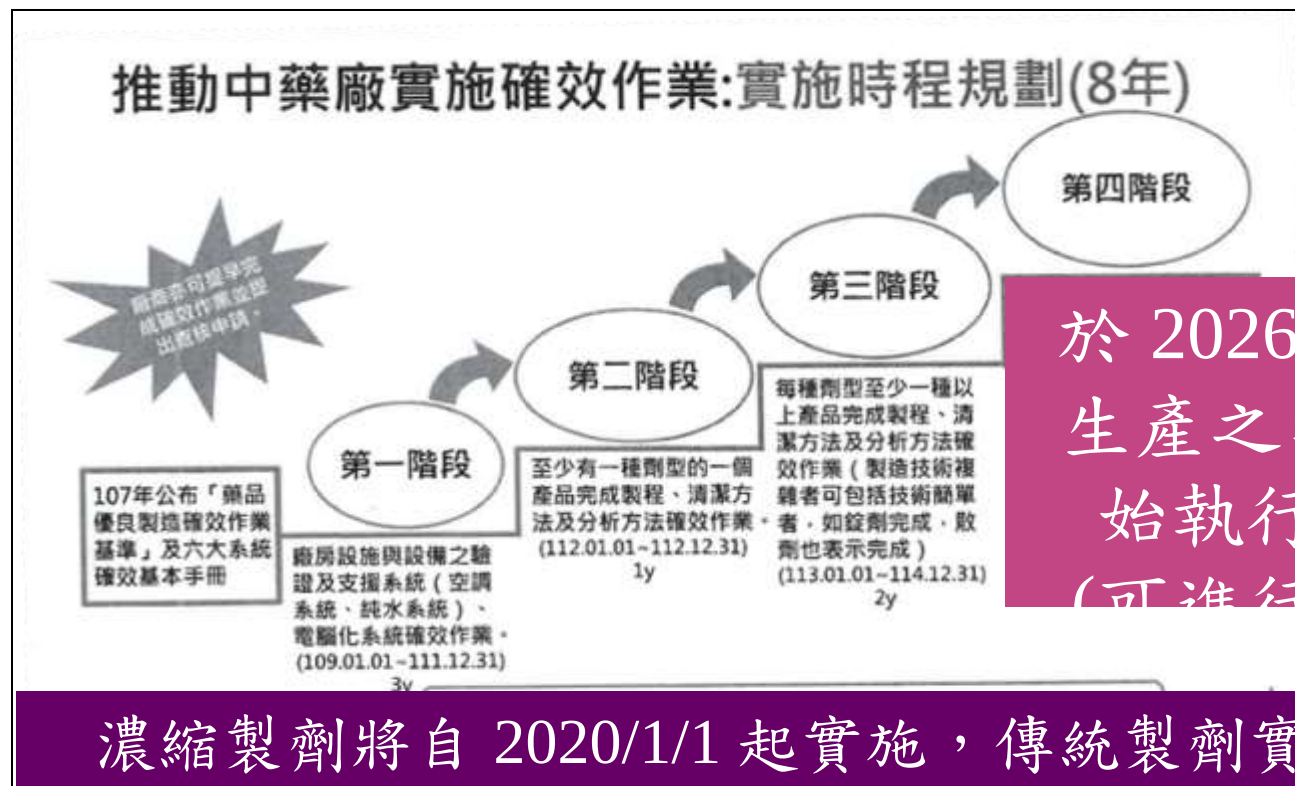
2016 ~

衛生福利部
食品藥物管理署

中藥優良製造確效作業基準及實施期程



- 發布日期: 2018/9/20
- 實施日期: 2020/1/1





順天堂集團各檢驗實驗室通過國際認證
Global ISO certified Lab (ISO 17025)



2018

2015

2011



2004



2018



2019/11/23

中藥精華 · 盡在順天

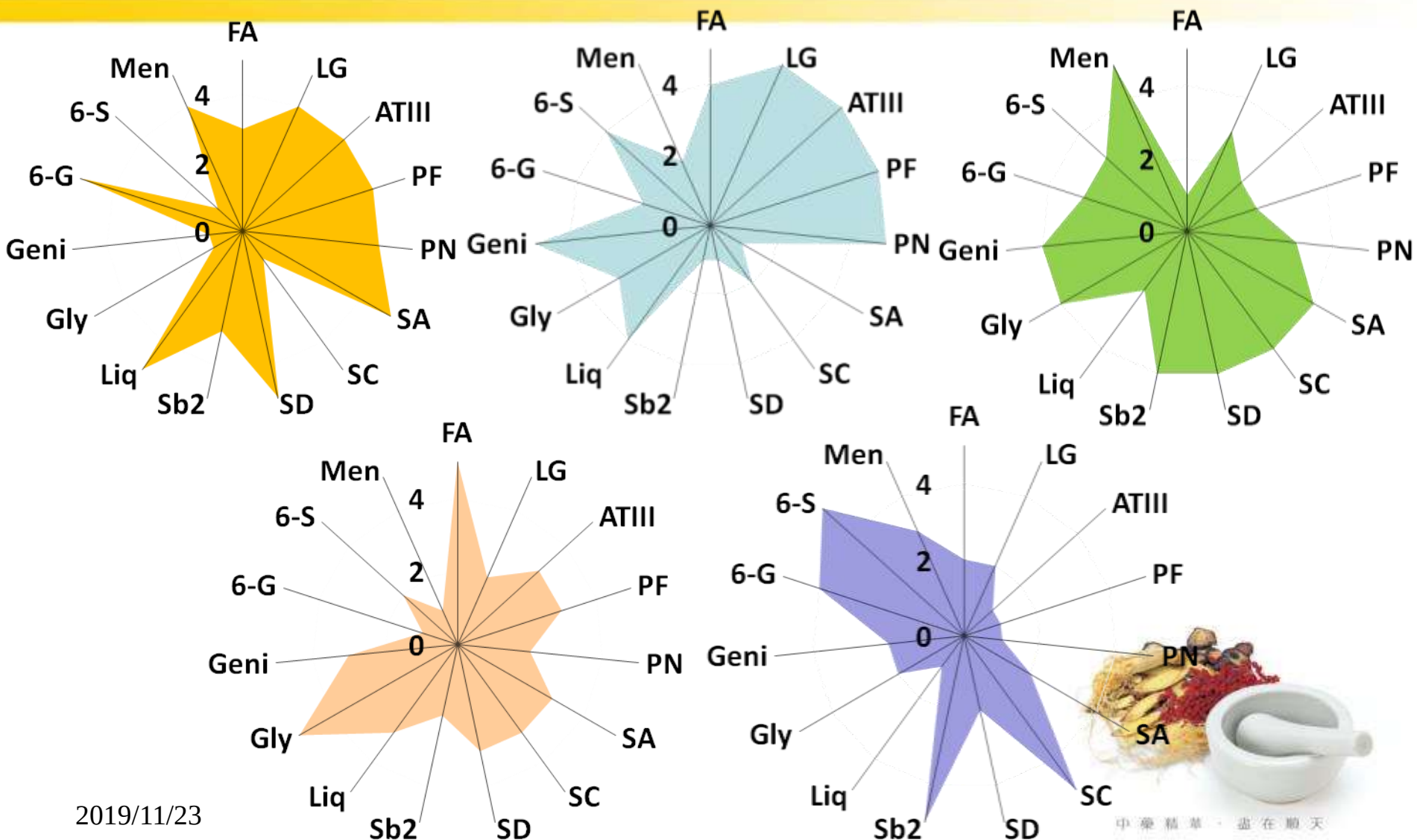
- 醫療臨床經驗
- 臨床試驗或臨床研究
- 細胞或動物試驗
- 使用經驗相傳

Evidence Based Medicine (EBM)

有效仍要進一步確效：統計/劑量/病症/時機..



A Comparative Study on Commercial Sample of Jia Wei Xiao Yao San (加味逍遙散)

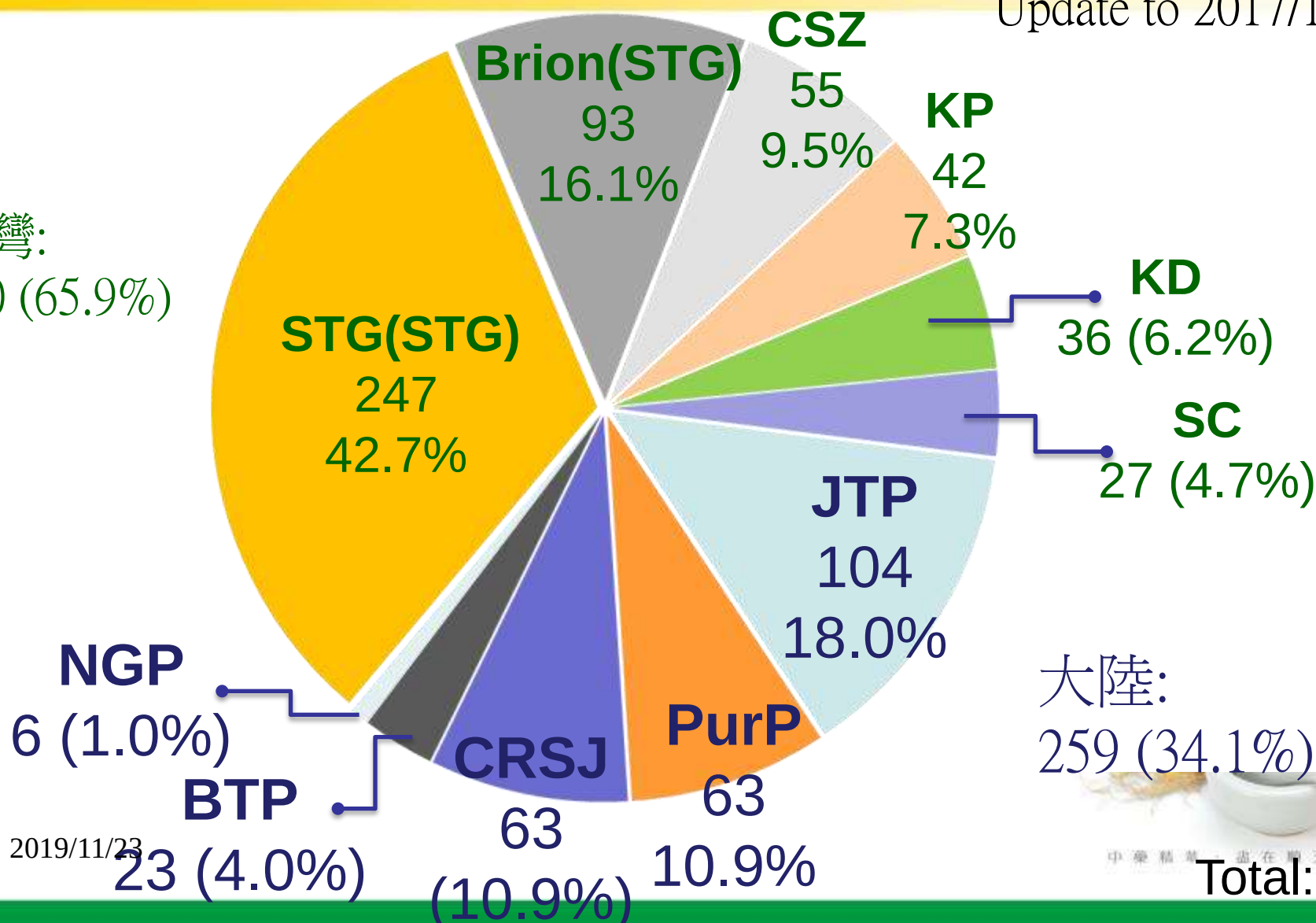


SCI論文發表(台灣/大陸濃縮中廠)



Update to 2017/12/28

台灣:
500 (65.9%)



大陸:
259 (34.1%)



中藥精華 盡在順天

Total: 759

2019/11/23

Lessons from the development of the traditional Chinese medicine formula PHY906

Authors:
Wing Lam,
Shen-Hay Lin,
Zach Jiang,
Yung-Chi Chang

Traditional Chinese medicine (TCM) has been practiced for thousands of years. While the historical usage of TCM is well documented, it is not broadly accepted by mainstream physicians who question the quality and consistency of TCM products, the scientific basis for usage, and the lack of evidence-based clinical studies. Nonetheless, TCM formulas are currently being used to relieve the side effects of nonhematological toxicities caused by chemotherapy, including diarrhea, nausea, vomiting, and fatigue. We decided to further explore the mechanisms of action of TCM in chemotherapy, laying the groundwork for its potential use as an adjuvant treatment.

We selected several TCM formulas composed of common herbs for the treatment of the above-mentioned symptoms. Considering their long history of usage, these formulas should be relatively safe. Simple formulas consisting of a limited number of herbs were used to facilitate quality control and simplify analysis of the mechanisms of action. Among these formulas, we found that Huang-Qin Tang could enhance the therapeutic index of irinotecan, a chemotherapeutic agent for the treatment of metastatic colon and rectal cancer. This four-herb formula [*Glycyrrhiza uralensis* Fisch, *Paeonia lactiflora* Pall, *Scutellaria baicalensis* Georgi, and *Ziziphus jujube* Mill] has been used to treat gastrointestinal disorders for approximately 1,800 years. The formula, named PHY906, was manufactured using standard operation procedures and following current good manufacturing practice standards.

Quality control for TCM

Since the sites of action and bioactive compounds found in TCMs are not always known, it is not sufficient to rely on either chemistry (1, 2) or biological analysis (3) alone for quality control (QC) purposes. We therefore developed Phytomics QC, an analysis system that integrates both chemical and biological data (from in vitro and in vivo studies) to assess the consistency of TCM using a novel statistical methodology (4). Using this system, we demonstrated that batches of PHY906 formulations spanning over a decade had a Phytomics Similarity Index (PSI) > 0.9 (1, perfectly identical; 0, no similarity). Interestingly, commercial Huang-Qin Tang products had a wider PSI range and showed inconsistent in vivo biological activity when compared to PHY906.

Are all herbs in a TCM formula required?

Based on TCM principles, a formulation should have the proper ratio of the "imperial" herbs (the main ingredient), the

"ministerial" herb (ancillary to the imperial herb), the "assistant" herb (reduces side effects of the main herb), and the "servant" herb (aids in harmonizing the other herbs) to achieve the best therapeutic effect (5). By comparing formulations in which one herb has been removed, as well as single-herb preparations, a formulation for PHY906 was found that achieved the optimal therapeutic effect in combination with irinotecan (6). Different herbs appear to play different roles in the enhancement of antitumor activity and in protection against weight loss and mortality (6). These findings support the theory that each herb might play a specific role in a TCM formulation and suggests that multiple targets, and multiple active compounds for each target, are involved in the PHY906's action. TJ14, a seven-herb TCM formula, has the potential to reduce diarrhea and oral mucositis due to chemotherapy (7-9). While TJ14 shares three herbs with PHY906, it did not increase the therapeutic index of irinotecan in our preliminary studies (unpublished data).

Scientific validation of TCM

In preclinical studies, PHY906 was found to reduce diarrhea and intestinal damage following irinotecan or radiation treatment by inhibiting multiple inflammatory processes and/or by promoting intestinal recovery (10, 11). These preclinical studies of PHY906 may help to explain why Huang-Qin Tang is effective in treating diarrhea. Based on these findings, the use of PHY906 in treating inflammatory bowel disease and stimulating stem/progenitor cell growth is being explored.

Preclinical studies indicate that PHY906 could potentiate the antitumor activity of a broad spectrum of anticancer agents in vivo (12). PHY906 plus irinotecan may increase tumor cell apoptosis associated with strong macrophage infiltration and induce an acute inflammation in tumors (13). Chemicals and metabolites of PHY906 varied based on the particular tissue being studied, which could partly explain why intestine and tumor tissue had different inflammation responses to PHY906 (13).

Like PHY906, many other herbal formulas have been reported to have multiple effects. TJ14 is thought to inhibit multiple targets of the cyclooxygenase pathway through a range of bioactive compounds (14). TJ48 improves patient host-immunity and quality of life following chemotherapy (15), and was shown to have anti-angiogenic activity in tumors (16) as well as stimulating hematopoietic stem cell proliferation (17).

TCM provides an opportunity to treat patients in a holistic manner. The polychemical nature of TCMs allows them to target multiple organs in which absorption and metabolism could be quite different. Additionally, the in vivo impact of PHY906 on RNA expression across different tissues (liver, spleen, and tumor) was variable (13). A more detailed analysis of the responses of different organs and tissues to herbal

Department of Pharmacology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT
*Corresponding Author: jchang@yale.edu

Materials that appear in this section were not reviewed or assessed by Science Editorial staff, but have been evaluated by an international editorial team consisting of experts in traditional medicine research.

<FDA/US 順天堂 Botanical Drug IND>

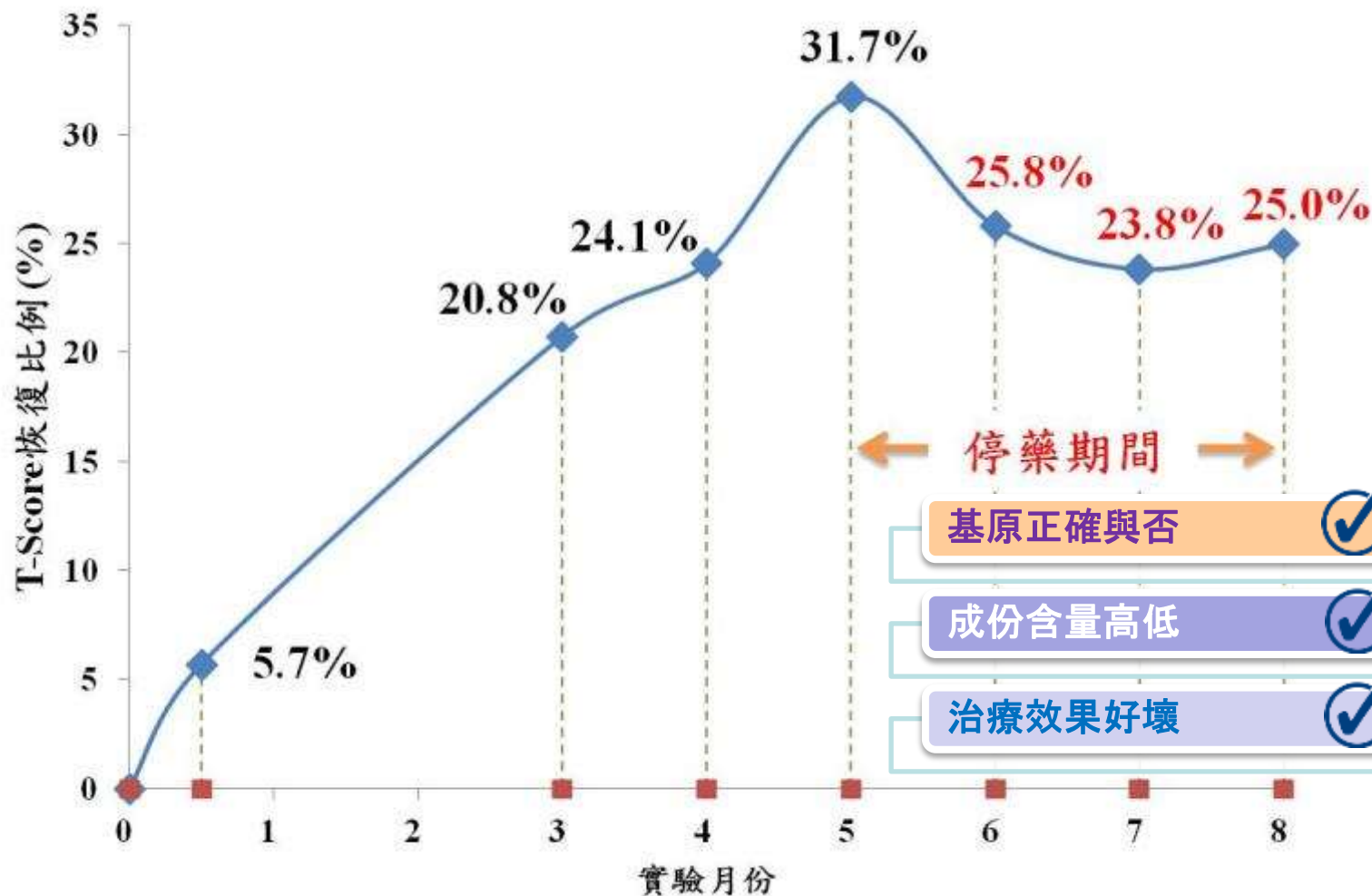
PHY906 (黃芩湯變方)

- ✓ 合併西藥治療癌症
- ✓ 改善西藥副作用
- ✓ 各味藥缺一不可

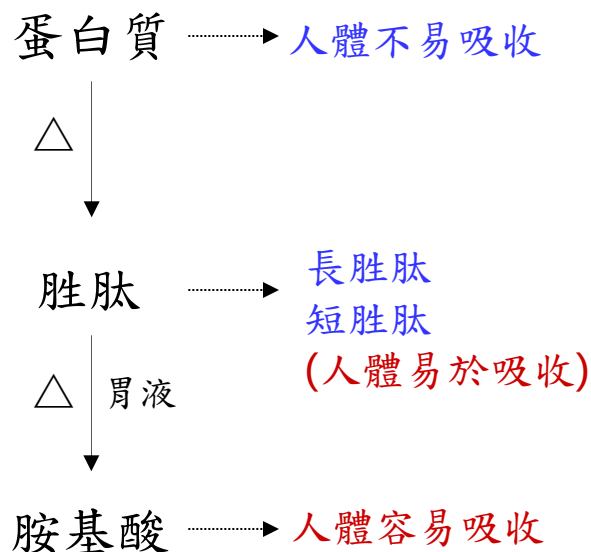
The Art and Science of Traditional Medicine Part 2: Multidisciplinary Approaches for Studying Traditional Medicine



龜鹿二仙膠(活力勇骨) 骨鬆療效評估 (Osteoporosis)



龜鹿二仙膠胺基酸成分分析



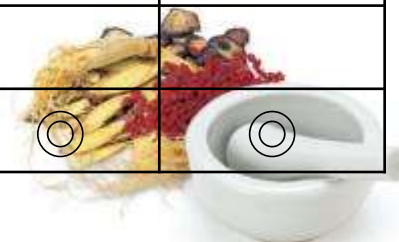
Peptides	龜板單煎	鹿角單煎	龜鹿共煎
Ala-Gly- Arg	v	v	v
Ala-Gly-Ala-Ser	v	v	v
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys	v	v	v
Ala-Gly- Arg -Pro	v		v
Ala-Gly-Ala-Ser-Tyr	v		
Ala-Gly- Arg -Ser-Tyr-Val	v		
Ala-Gly- Arg -Pro-Thr	v		v
Ala-Gly- Arg -Pro-Thr- Arg	v		
Ala-Gly- Arg -Pro-Thr-Pro	v		
Ala-Gly- Arg -Pro-Thr-Pro-Thr	v		
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Thr		v	
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Thr-Gly		v	v
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Thr-Cys		v	v
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Trp		v	
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Phe		v	v
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Phe-Gly		v	
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Thr-Glu		v	
Ala-Gly-Ala-Ser-Cys-Thr-His			v

➤ 品質的定義

品質是滿足現在與未來顧客的需要。

* 品質是需要不斷的進步，但相對需付出代價。

	供應商端	公司 管理	工廠 製造	工廠 品管	營業 銷售	客戶端
GMP			○	○		
ISO 9000	○	○	○	○	○	○
ISO 17025		○		●		
cGMP			◎	◎		
PIC/S	◎	◎	◎	◎	◎	◎



- 師法自然的本草漢方
- 中藥外銷經驗
- 科學中藥的製造、品質與國際化
- 機遇與挑戰



● 機遇與挑戰

- 國際上對植物藥/中醫藥的品質標準及管理日趨成熟與嚴格(藥典、GMP、ISO...)
- 中醫藥發展專法(大陸/台灣)
- 大陸對配方顆粒(單方)/經典名方(複方)的政策支持與開放(國際市場的競合)
- 老齡化社會的需求
- 寵物中藥(中獸藥)的發展
- 智能時代的應用與發展(種植/生產/品管/調劑/臨床應用與替代/診斷...)
- 資源的穩定供給與永續循環





中医药发展战略规划纲要 (2016—2030年)

一、基本形势



截至2014年底,全国共有中医类医院(包括中医、中西医结合、民族医医院,下同)3732所,中医类医院床位75.5万张,中医类执业(助理)医师39.8万人,2014年中医类医院总诊疗人次5.31亿。

2014年中药生产企业达到3813家,中药工业总产值7302亿元。中医药已经传播到183个国家和地区。



与传统中药房对比

中药配方颗粒自动化调配系统，是药事人员、临床医生、服用患者均满意的中药调剂“专家”



China- Market Size



图表4：2016-2021年中药配方颗粒市场规模预测（单位：亿元）



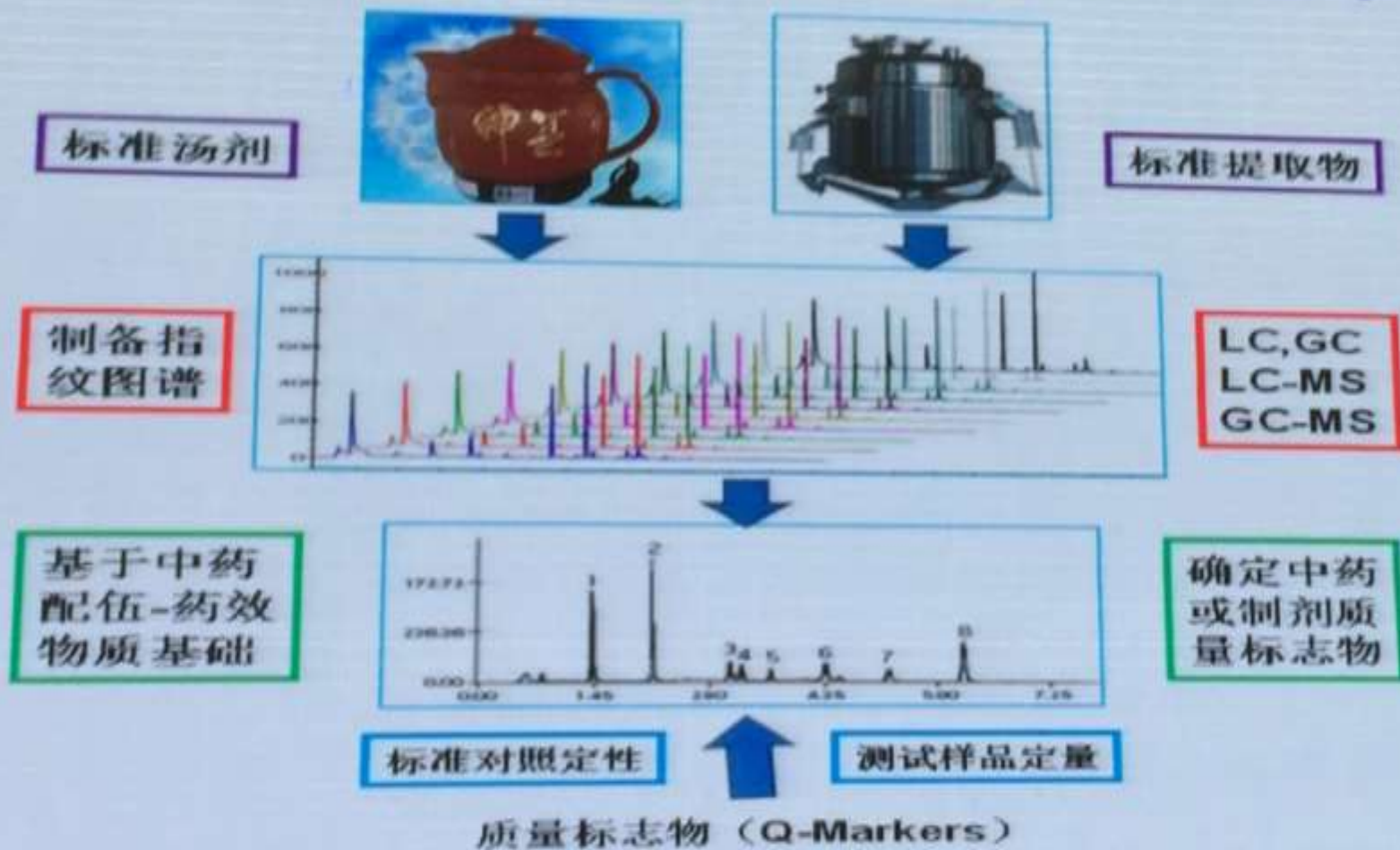
资料来源：前瞻产业研究院整理



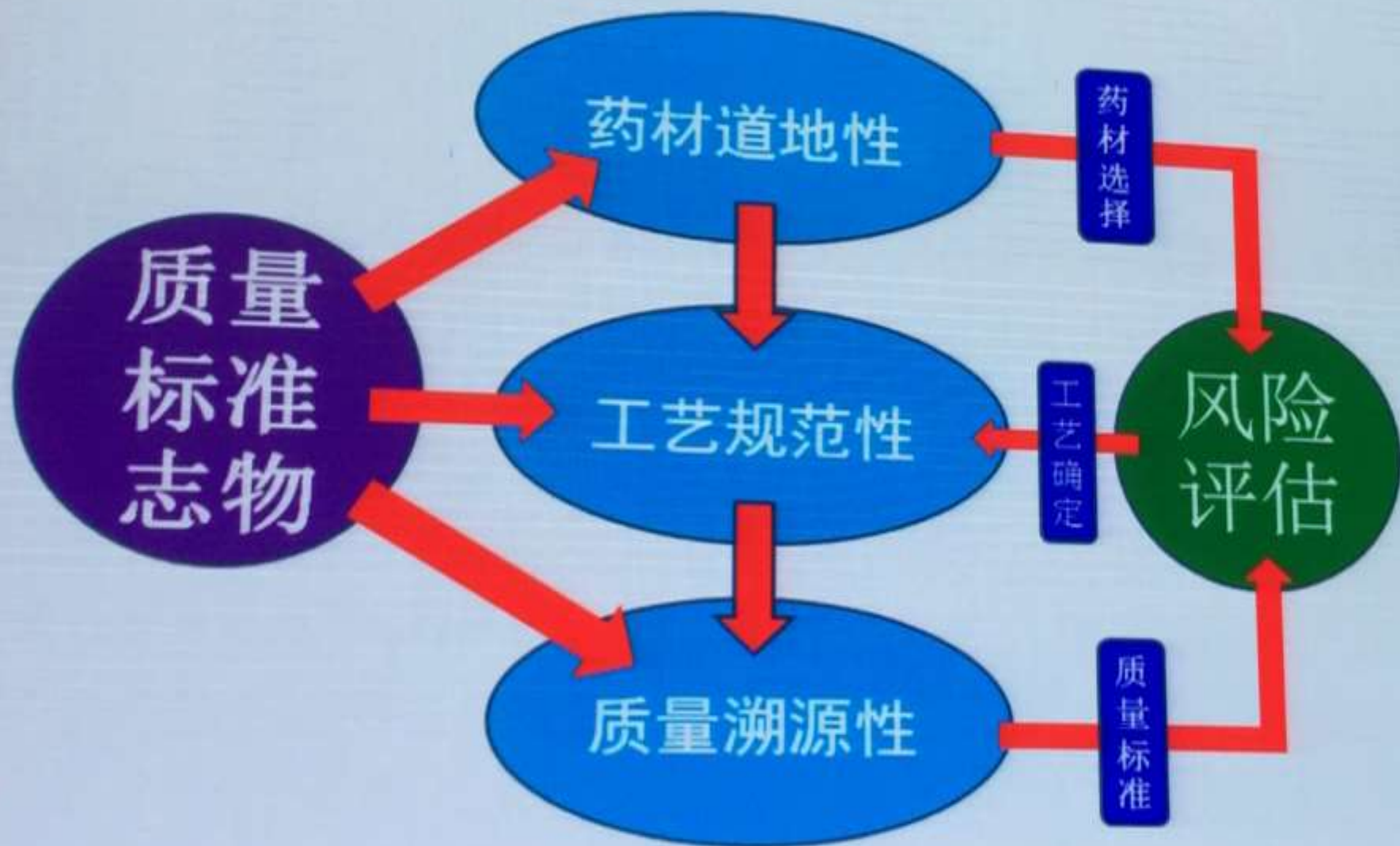
名方制剂研发面临的主要质量挑战

- 质量的表征：
 - 出膏率
 - 含量
 - 指纹图谱/特征图谱
- 转移的评价：
 - 转移率
- 稳定的区间：
 - 组成的波动
 - 含量的波动
- 说清楚有什么，说清楚为什么

质量标志物确定过程（示意图）



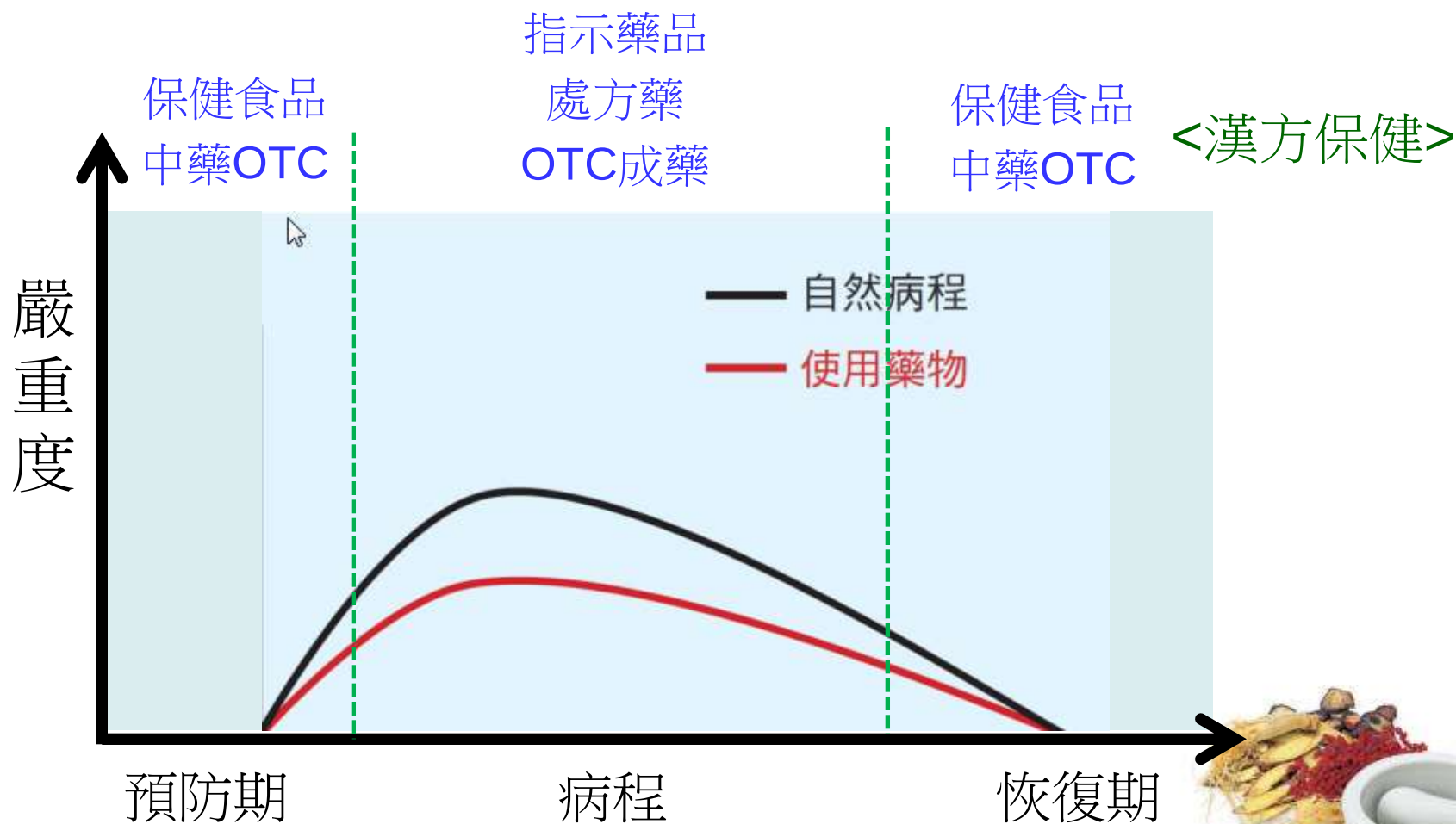
刘昌孝 陈士林 肖小河 张铁军 侯文彬 廖茂梁. 中草药 2016;47:14



产业链：道地药材 → 进入经典名方 → 标准汤剂 → 标准成药

研究目标：次生代谢物 → 质量标志物 →
质量为目标的全产业过程的追溯
(溯源性和传递性) 形成体系建设







工業1.0→工業4.0

工業4.0



機械化
智能化

自動化

信息化



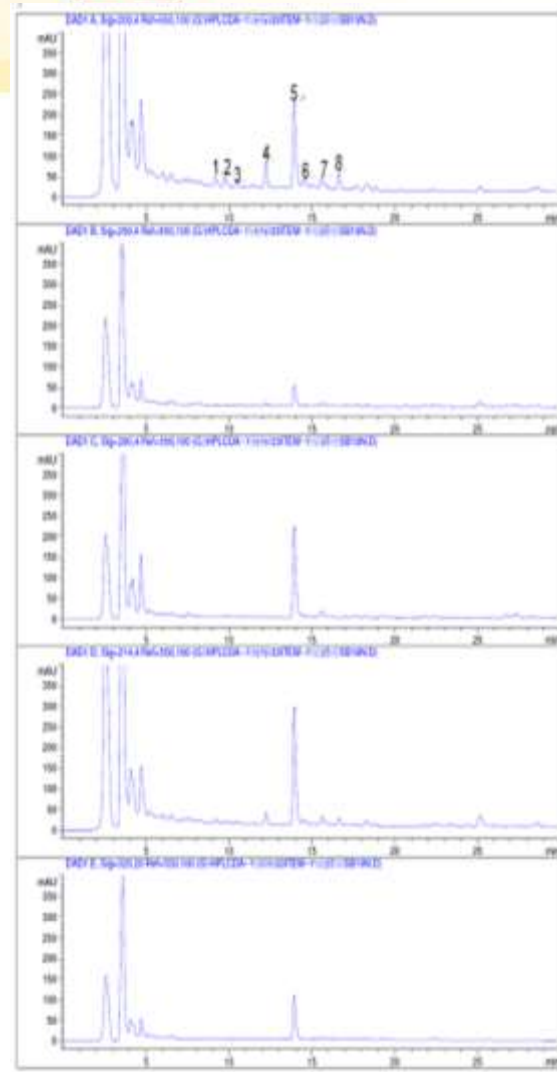
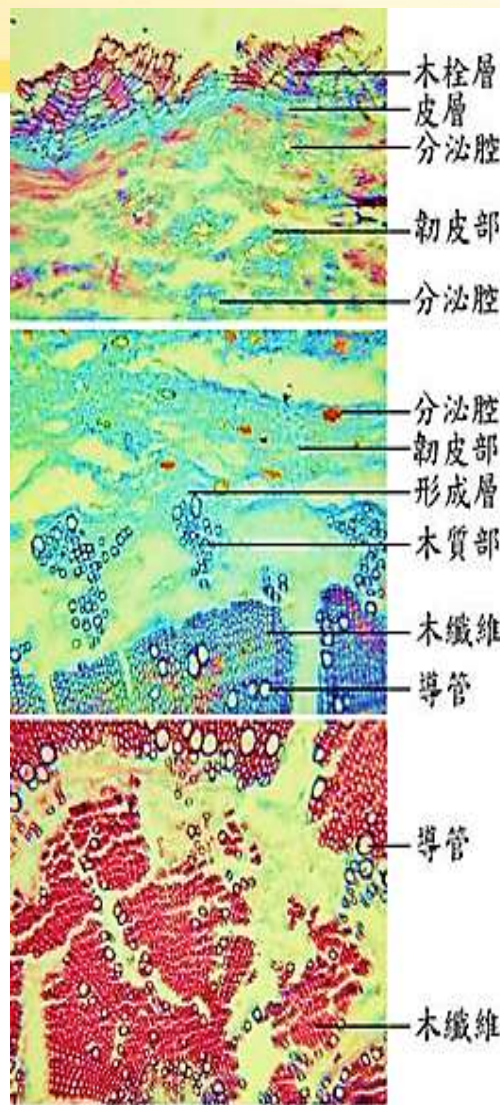


漢方保健配方最佳化AI分析系統: 藥材與複方資料庫結構化



■ 針對藥材相關資料庫進行整理

- 藥材簡介資料庫
- 藥材基原鑑定資料庫
- 藥材臘葉標本資料庫
- 藥材DNA資料庫
- 藥材指紋圖譜(HPLC)資料庫
- 藥材指紋圖譜(TLCs)資料庫
- 藥材重金屬背景分析資料庫
- 藥材雜質檢查及含量測定之資料庫
- 書目資料庫(典故出處)
- 藥材文章資料庫
- 增加藥材新的科學元素判定/NMR
- 增加藥材FTIR



Save the Earth 環境友善努力 順天堂



順天應人
取之於自然，還之於自然
落實減塑、回收再利用、減少汙染
→ 環境永續經營企業

順天應人 堅持品質 因為生命價值



中藥精華 · 盡在順天

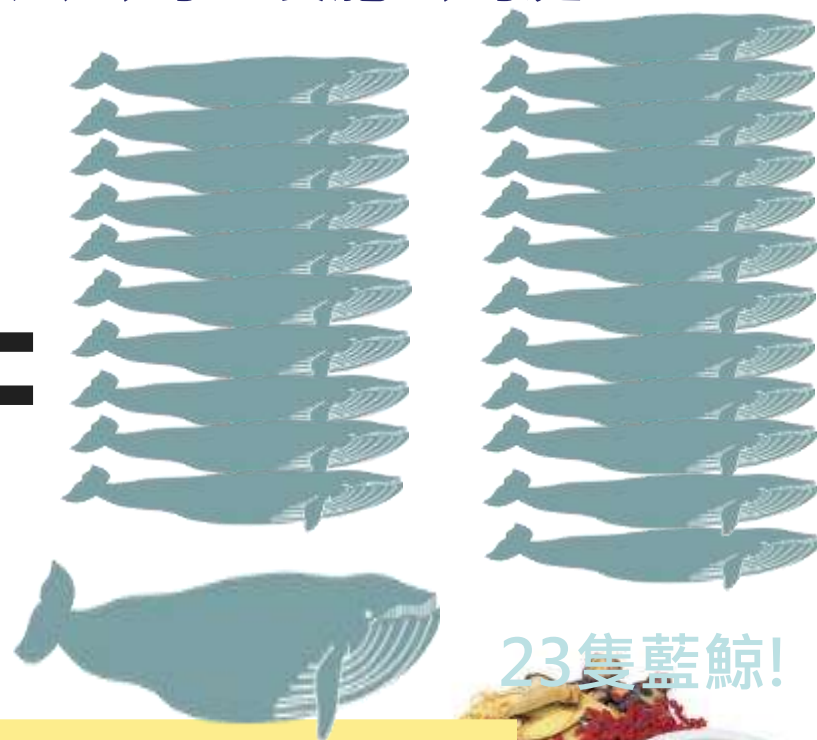
藥渣再利用TCM Dregs



中藥藥渣為本公司生產中藥濃縮製劑的主要廢棄物。
順天堂會把生產後的藥渣，委請合法公司、製肥公司處理。



=



一年藥渣的回收量，重達23隻藍鯨！
藥渣利用率超過90%！



敬請指正

 順天堂



循環產業 永續經營

順



中藥精華 · 盡在順天

2019/11/23