

編號：CCMP95-TP-054

天然藥物雜質基準之研究

張 鵬

中華醫事科技大學

摘要

研究目的：考慮天然藥物之品質，應先了解客觀標準所在，在研發、製造時方有所依據，亦有助於整體品質之提昇。本研究旨在匯集世界先進國或市場大國相關的藥政法規，了解其對天然藥物及健康產品是否訂有雜質含量的規範或標準，相互比較，以作為思考雜質規格訂定之標準及策略，亦或可作為訂定相關規定之參考，對我國天然藥物產業之國際化提供實質的助益。

研究方法：研究方法及進行步驟包括：1) 收集各國藥典及工具書當中規範雜質的相關內容；2) 了解各法規機構現行雜質基準或規定，一併紀錄規格中所附應採用的分析方法；3) 集合各類雜質限量標準和規定，製作查檢表；4) 彙整各國雜質查檢表一併分析比對；5) 建議可行的雜質規格限量標準，提供藥政規劃之參考以及國際上市申請策略之擬定。

結果與討論：本研究共查閱六個國家、七種藥典及一種工具書當中有關天然藥物雜質限量相關內容，並蒐集世界上十個法規機構所訂相關雜質限量規定，將收集得到的各種定分為殘留溶劑、重金屬、殘留農藥、其他毒物（如黃麴毒素、戴奧辛等）、微生物污染等五大類，結果發現，中共、歐、英、美、日等所採殘留溶劑限量標準，就是直接引用 ICHQ3C 基準，在殘留農藥及限量規定上，美、英、歐、加、澳的藥典或法規基準中也採用一致的標準，至於重金屬、其他毒物及微生物污染在檢測項目及限量標準方面各國取向相當不同，資訊也較缺乏。整體而言，加拿大在天然藥物領域所訂規範最為完備。各種雜質之限量標準，殘留溶劑及殘留農藥建議採用各國已有共識的 ICHQ3C 或藥典標準，其他應檢測雜質及標準不盡相同的，建議以申請註冊標的國之規定為主，若同時申請多國藥證，則需經過比較後採其中要求較嚴格者制定為品管規格。天然藥物之研發首需具備對產業

與藥政的基本認知，方向才能正確，投資才能得到有價值的結果，目前天然藥物法規正處於動態的建立、擴充、更新當中，必須密切掌握，且須認知法規、標準只是一個最低門檻，品管作業需要有超越法規的企圖心與作為，天然藥物產業才能國際化、有長遠的發展。

關鍵詞：中草藥、天然藥物、健康產品、雜質、規格、法規送審、中草藥國際化

編號：CCMP95-TP-054

Investigation and Study of Impurity Guidelines for Natural Medicinal Products

Pong Chang
Chung Hwa University of Medical Technology

ABSTRACT

Aim: Quality oriented R&D and manufacturing of natural medicinal products (NMP) is essential for a successful marketing, and in turn may help the promotion of product quality. The purpose of this research is mainly collecting and realizing related policies and impurity guidelines or standards about NMP from the advanced countries. After comparison, the impurity specifications and marketing strategy will be suggested to NHP manufacturers, and as a reference for issuing related stipulations. Eventually it may provide substantive help to internationalization of our NHP industry.

Method: This study was carried out by 1) collecting impurity specifications and standards from Pharmacopoeia and regulations issued by advanced countries; 2) studying current available guidelines and recording the analytical method of each specification if available; 3) making checklist according to impurity guideline or standards; 4) combining and analyzing all checklists; 5) suggesting a feasible standard and strategy for international license application and marketing authorization of NHP products.

Results & Discussion: Impurity specifications and standards collected from six pharmacopoeia and ten regulatory agencies were divided into five categories: residue solvents, heavy metals, residue pesticides, other toxic chemicals (such as mycotoxins and dioxin, etc.) and microbial contaminations. As a result and finding of this study, the acceptance criteria of residue solvents issued by CN, EU, BR, US and JP

are conformably adapted from ICHQ3C, and the tolerance for residue pesticide in US, BR. EU, CA and AU are all the same. However, the specification for heavy metals, other toxic chemicals and microbial contaminations are still varies among different countries. It is suggested that stakeholders should follow the acceptance criteria for those categories of which a consensus has been made, and pay attention on the specific impurities required by the countries of interesting. In addition, the regulations for NMP are dynamic at this time, therefore, the regulatory agency and R&D personnel need to get updated information quite often. Since the regulations should be regarded as a minimum requirement, it is suggested that the QC practice should take higher standards for a long-term development and prosperous future of the NMP industries.

Keywords : Herbal Drug, Natural Medicinal Product, Health Product, Impurity, Specification, Regulatory Submission, International Marketing Application

壹、前言

植物藥之使用已有悠久歷史，近年來在世界各地已蔚為風氣，天然藥物及其相關產品之研發方興未艾，人們對醫療體系之選擇，尤其是科技先進國家，在觀念及認知上已產生重大的改變，天然藥物及保健產品市場，每年銷售額不斷大幅翻升，例如新聞報導，保健食品在台一年就有五百七十億元商機，超過兩千種品項，若再加上中草藥市場，國內外發展潛力雄厚。世界各國法規機構為順應此一潮流，近年來大幅翻修或推出天然藥物、健康產品等相關規範。因此若要開發天然藥物相關產品，取得許可證，並後續進行國際上市之申請，先行蒐集、比較世界各國現行有關天然藥物及健康產品之要求規範或標準，訂定研發生產標準與策略是必要的。

植物藥或天然藥物在各地的定義有所不同，例如我國的中草藥，在國際上普遍稱為 TCM，在我國係指西藥體系之外，由自然界動物、植物或礦物提供之藥材，用以治療疾病或兼具保健預防功效之各種產品的統稱，但其他國家未必如此，雖然近年來世界各國天然藥物之使用日漸普遍，西醫體系以外之療法、植物藥及保健品蓬勃發展，但相關管理規範、法規系統正在逐漸建立中，市場需求似乎很大，廠商若想在日漸龐大商機中拔得頭籌，了解品質標準須求，將品質提升以跟上現代法規，實乃當務之急。

天然藥物或健康產品在各個國家或有不同的歸類和管理，但上市時品質與安全性之要求，各國的法規架構、所訂的規範或基準，在本質上是一致的，製造廠可據以作為生產製造之準則，此外各國或許有一些獨特之要求，必須遵守，例如雜質基準是其一。

事實上雜質的管制規格 (specifications) 及可容許限量或限量標準 (acceptance criteria)，目前各國尚無一致的標準，甚至欠缺明確規範，不合規定當然難以上市；目前國際法規協和會 (ICH) 雖定有雜質基準 (Q3)，但是並不全然適用於天然藥物及健康產品之品管，因此匯集世界科技先進國或市場大國相關的藥政法規，了解其對天然藥物及健康產品是否訂有雜質含量的規範或標準，並相互對照比較，以作為思考雜質規格訂定之標準及策略，是有其必要的，所得資訊也或可作為藥政訂定相關規定之參考。

品質是一切的基礎，要發展天然藥物，惟有在品質上先了解或訂定客觀標準，標的物之研發、製造方有所依據，目標確立之後品質自然加速提昇，對我國天然藥物品質之提昇、製造技術之發展、產業之國際化才能提供實質的助益，意義將極為深遠。

貳、材料與方法

研究材料來自六個國家的七種藥典、一種工具書以及世界上十個法規機構所訂相關的雜質限量規定。研究步驟依序如下：

1. 雜質含量規範或標準之蒐集

美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)、英國藥典(BP)、美國分析化學家組織(AOAC)方法等，為經常被引用的主流藥典，本研究首當了解當中對天然藥物所含雜質相關規定，中華藥典(ChP)、中華人民共和國藥典(CP)等也列為收集整理雜質相關規定之對象。除此之外，由於目前各國對於雜質之要求並不一致，相關基準或標準公佈在化學、製造及管制(CMC)的法規或相關規定中，通常需要了解時才會去翻查，經常造成廠商在雜質規格訂定實務上產生困擾，本研究投注大量的人力及時間，以網路搜尋方式，先在科技先進國或市場大國的法規機構中找出天然藥物及相關產品的雜質規範、標準或相關規定，目標國家包含如美國、加拿大、澳洲、歐盟、台灣、中國大陸、港澳、新加坡...等或更多，視人力、時間及各國法規架構之完善程度，訂定蒐尋優先秩序，完整下載所有相關基準，並紀錄該雜質規範所在的位置或其網路位址。

2. 了解各國現行雜質規範或標準，紀錄規格所採用的分析方法

根據所收集的相關規範，以研發者或藥廠製造品管者的角度，深入了解各國在藥典、法令、規範或基準之內涵、雜質如何分類、各項規格可接受的上限及分析方法、所採分析方法所根據之典籍及相關記載，是否有替代方法，並了解該方法是否為一般品管人員所了解，是否可以上網或翻查典籍獲得，若有困難則研究解決之方法及途徑。

3. 根據各國所訂雜質規範或標準製作查檢表

為利於研成果具整體性，使研究成果易查、好用，並易於後續分析，本研究將各國所訂雜質規範或標準之資訊轉變為查檢表，所有查檢表富於報告中，以方便查閱。

4. 彙集各國雜質查檢表一併分析

各國所訂雜質資料將逐一分析，並將雜質分類為溶劑殘留、重金屬含量、農藥殘留、其他雜質及化學毒素、微生物污染等五類，並將各國雜質查檢表彙集後，相互比較。若雜質基

準中有溶劑殘留及重金屬含量規格者，將一併與 ICH 規定比較。

5.建議可行之標準與策略，供國際上市雜質規格訂定之參考

根據上項各國所規範之分析歸納結果，本研究最後階段將提供在實務上可行之標準，並在規格訂定之策略上提供建議，若有未及之處，計畫主持人將提供廠商個別諮詢的機會，使天然藥物及相關產品之研發、製造有確切客觀標準，有努力的方向及目標，以加速我國中草藥產業之國際化。

參、結果

1.由各國藥典、工具書中蒐集雜質含量規範或標準之結果

中華藥典第五版(2000)只有在凡例的生藥(四)刊載動物及植物藥品不得黏附致病性微生物，並不得混有昆蟲、其他動物殘渣及其分泌物及類似之他種生藥，更不得混有劇毒之他種生藥...並不得發黏、生霉或呈腐敗現象，此外無其他限量規定。附錄五生藥檢驗法中列有<夾雜物檢查法>，係以目視挑出夾雜物，未提供限量標準值。中華中藥典(台灣傳統藥典)亦未登載相關雜質之限量標準。

中人民共和國藥典2005年版包含三部，第一部中藥部仍屬傳統中藥典之記述，在第二部<附錄VIIP>殘留溶劑測定法-附表一(第56頁)登載藥品中常見的殘留溶劑及限度，係仿效ICHQ3C(R3)將溶劑分為四類-第一類-應該避免使用，第二類-應該限制使用，第三類-藥品GMP或其他質量要求限制使用，第四類-上無足夠毒理學資料，所列舉溶媒及限量標準與ICHQ3C要求一致；此外無其他限量規定。

美國藥典30版-NF25版包含三冊及增補二冊(2007)，第一冊<467>有機揮發性雜質(第170頁)將殘留溶劑分三類，事實上也是分為四類-第一類-應避免使用溶劑(表一)，第二類-應該限制使用溶劑(表二)，第三類-為低毒性溶劑(表三)，以及其他無適當毒理學資料之溶劑(表四)，ICHQ3C的表三中列有Tetrahydrofuran，而美國藥典30版則無，第一冊第178頁附表一將所有在此章內提及的溶劑的別名、結構式及分類全部列為一個總表，與ICH總表一致，由於各表內容在ICH、歐洲藥典、英國藥典及中人民共和國藥典都可翻查到，不再於本報告中呈

現；<561>植物來源物品（第198頁）有黃麴毒素之檢測及殘留農藥一般分析方法，第204頁-表3 殘留農藥限值，參見本報告第11頁；<1086> 法定文件中的雜質（第528頁）是在定義各種不同雜質之含義，例如異物、殘留溶劑、有毒雜質、同系成分、標幟性雜質、一般雜質、相關物質、製程污染等；<1111> 非無菌製品之微生物檢驗：藥用製劑及原料藥可接受標準（第585頁）-表一為非無菌製劑微生物品質可接受標準，根據製劑的給藥途徑限定菌數限量，列於下頁；表二為非無菌原料藥微生物之品質可接受標準，嗜氧菌總數限制 10^3 菌落數(cfu)/克或菌落數/毫升，酵母菌及霉菌總數限制 10^2 菌落數/克或菌落數/毫升。

美國藥典-非無菌 原料藥*/製劑 微生物品質可接受標準

給藥途徑	嗜氧菌總數 (菌落數/克 或毫升)	酵母菌及霉菌 總數 (菌落數/ 克或毫升)	特定微生物 (1克或1毫升)
口服非液劑	10^3	10^2	不含大腸桿菌
口服液劑	10^2	10^1	不含大腸桿菌
肛門用	10^3	10^2	
口腔、牙齦、皮下、鼻腔、耳用	10^2	10^1	不含金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌
陰道用	10^2	10^1	不含綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌、白色念珠菌
穿皮貼劑 (含黏劑和支撐)	10^2	10^1	不含金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌
吸入用(適用於噴鼻液)	10^2	10^1	不含金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌、膽耐受性格蘭氏陰性菌
原料藥*	10^3	10^2	

歐洲藥典5.0 版 (2005) 包含二冊及增補五冊，與本研究相關內容在第一冊，<2.4>限量測定，<2.4.8>重金屬限量測定 (第 104 頁) 只有分析方法，<2.4.24>殘留溶劑之見別及管制 (第 113 頁) 只有方法敘述，在<2.4.27>草藥及脂肪中的重金屬 (第 119 頁) 敘述以原子吸收光譜測量重金屬含量之方法；<2.6.12>非無菌製品之微生物檢驗美國藥典：非無菌製劑微生物品質可接受標準 (總好氧菌數) (第 154 頁) 以及<2.6.13>非無菌製品之微生物檢驗 (特定細菌檢查) (第 156 頁) 只有方法，未提供限量值，<2.6.14>細菌內毒素 (第 161 頁) 也是只有方法；<2.8>生藥學方法，<2.8.2>異物 (第 215 頁) 是一般目視檢查方法，<2.8.13>殘留農藥，所列表 2.8.13.-1 為 34 種農藥殘餘限量 (第 219 頁)，單位是毫克/公斤，其中所包含的農藥種類與限量和美國藥典完全一致，至於未列於表中或歐盟指令中的農藥，提供殘留量計算公式。<5.4>殘留溶劑 (第 505 頁) 直接將ICHQ3C內容載入 (CPMP/ICH/283/95)；<5.10>藥用原料雜質之管制 (第 557 頁) 敘述如何依據歐洲藥典中原料專論所列雜質限量來管制原料的品質。同種療法(homoeopathic)製劑專論 (第 893 頁) 中涉及草藥內容都屬一般敘述。<5.1.6>微生物管制其他方法 (增補 5.5 第 4131 頁)，<5.10>藥用原料雜質之管制 (增補 5.5 第 4143 頁) 無限量規定。

美國藥典殘留農藥限值表 (歐洲、英國藥典及加拿大法規限值相同)

英國藥典2007 年版包含I-IV四冊，與本計劃相關內容在第IV冊的附錄及增補內容當中，<附錄VII>重金屬限量測定 (第 A225 頁) 同歐洲藥典<2.4.8>，草藥及脂肪中的重金屬 (第 A228 頁) 同歐洲藥典<2.4.27>；<附錄VIII>L. 殘留溶劑 (第 A236 頁) 同歐洲藥典<2.4.24>；<附錄XI>D. 異物 (第 A266 頁) 同歐洲藥典<2.8.2>，L. 殘留農藥 (第 A269 頁) 同歐洲藥典<2.8.13>，<附錄XVI>B. 微生物檢驗-1. 特定細菌檢查 (第 A373 頁) 同歐洲藥典<2.6.13>，-2. 總好氧菌數 (第 A377 頁) 同歐洲藥典<2.6.12>，<增補I>A. 雜質管制 (第 A490 頁) 為一般性敘述，<增補IV>J. 藥用原料雜質之管制 (第 A644 頁) 同歐洲藥典<5.10>，與歐洲藥典內容相同的部分不在此贅述。

美國分析化學家組織(AOAC)方法 第 18 版(2005)一冊，未登載限量標準。下列各章提供相關檢測方法，經常應用於雜質之含

量測定，如第八章危險物質、第九章食物中的金屬及其他微量元素、第十章、第十一章殺蟲劑和工業化學殘留物、第十三章放射性、第十七章微生物方法、第四十九章天然毒素等。

日本藥典 由於日本市場多為國產獨占，加上語文雙重隔閡，國外藥品進入日本有相當程度的困難，並未列於本計劃研究範圍中，日本藥典中相關內容與上述者相仿，羅列各種分析方法，但未提供限量。由於日本為ICH法規締造會員之一，採取ICH標準應可符合日本規定。

2.各國法規機構現行雜質規範或標準的收集結果

已收集到的雜質規範或標準簡述如下，法規公告全名、網頁位址及摘要請參閱本報告之柒、圖表（本報告第39-46頁）。

世界法規協和會(ICH)：在品質(Q)基準-雜質(Q3)訂有原料藥雜質(Q3A)、成品雜質(Q3B)及殘留溶劑(Q3C)基準；上述基準適用於小分子藥物，天然藥物也可以參考引用相關規定做為管制標準，參見表一：ICH相關法規、網頁位址及內容摘要（本報告第39頁）。

世界衛生組織(WHO)：草藥的定義及品質管制相關法規設在<醫學出版及檔案-主題11-傳統醫學>當中，包含：草藥產品生產GMP基準、草藥評估基準-品質評估：異物、雜質及微生物含量需設定限量、藥用植物材料基本檢查、藥用植物材料之品管-4.異物檢查；16. 殘留農藥檢查；17. 砷及重金屬檢查；18. 微生物檢查；19. 放射性檢查、世界各國草藥法規狀況、藥用植物優良栽種及收穫基準、藥用植物專論第一、二冊，未提供各類雜質限量標準。相關法規參見表二：WHO相關法規、網頁位址及內容摘要（本報告第40頁）。

中華民國：主管機構：行政院衛生署(DOH)-中醫藥委員會(CCMP)，已分次公告特定中藥重金屬、農藥、黃麴毒素及微生物限量、禁用含馬兜鈴酸之藥材及製劑。植物藥新藥由藥政處管理。相關法規參見表三：中華民國相關法規、網頁位址及內容摘要（本報告第41頁）。

已公告禁用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種含馬兜鈴酸之中藥材及製劑。2004年2月1日起，杜仲、枇杷葉、肉桂、桂枝、桂皮、白及及五加皮等七種中藥材，須加做重金屬檢測，其限量標準為：鎘 2ppm 以下、鉛 30ppm 以

下、汞 2ppm 以下。

特定中藥藥材以及該等中藥材所製成之中藥製劑其含有害物質限量標準如下表：

物質名稱	限量	適用範圍
總重金屬	30 ppm	甘草
	20 ppm	石膏、龍骨、人參
	20 ppm	沒藥
DDT 總量	1.0 ppm	人參、甘草、黃耆、番瀉葉
BHC 總量	0.9 ppm	
五氯硝基苯 (PCNB, Quintozene)	1.0 ppm	
黃麴毒素	15 ppb	八角茴香、紅棗、大腹皮、女貞子、小茴香、山楂、山茱萸、枸杞子、胡椒、麴類、延胡索、橘皮、黃耆、蓮子

中藥碎片劑型之製劑，其微生物限量標準如下：

1. 大腸桿菌：每克不得超過 10^2 菌落數(cfu)。
2. 沙門氏桿菌屬：不得檢出。
3. 嗜氧性微生物總數：每克不得超過 10^7 菌落數。
4. 酵母菌與黴菌總數：每克不得超過 10^4 菌落數。

<中藥新藥臨床試驗及查驗登記草案>建議測砷、汞、銅、鎘，鉛含量，限量標準為砷 5 ppm，鎘 0.2 ppm，汞 0.1 ppm，其他重金屬之檢驗及限量視藥材產地及當地所採標準而定。

在<中醫藥委員會網頁-中藥有害物質檢驗技術（編號：CCMP95-TP-019）-研究成果列表-農藥檢測>，在某些中藥的摘要中列有“各國中藥或根莖蔬果類有機氯劑農藥殘留限量標準”如下頁，其中“台灣 BHC、DDT 及 PCNB 限量標準”似採自衛署公告草案，正確限量標準應如本報告 13 頁正式公告所示；美國的數值也和美國藥典（本報告第 11 頁）不符，其他疑點尚多，是否引用的法規不同尚待確認。

表、各國中藥或根莖蔬果類有機氯劑農藥殘留限量標準（數值存疑）（CCMP95-TP-019）							
限量標準(ppm)	台灣	日本	大陸	香港	歐盟	JMPR	美國
BHC 總量	0.2	0.2	0.2				
DDT 總量	0.2	0.2	0.2	1.0	1.0	0.2	
PCNB	0.1		0.1	1.0	1.0		
Aldrin&Dieldrin				0.05	0.05	0.1	
α . β . δ -BHC				0.3	0.3		
γ -BHC(Lindane)				0.6	0.6	0.2	1.0
Hexachloro benzene				0.1	0.1		
Chlordane				0.05	0.05		
Endrin				0.05	0.05		
Heptachlor				0.1	0.05		0.01
Heptachlor epoxide							0.01

中國大陸：主管機構：國務院- 國家食品藥品監督管理局 (SFDA)，管理中藥、天然藥物，公告管制含馬兜鈴酸之藥材及製劑，相關法規中並未登載各類雜質限量，相關法規參見表四：中華人民共和國相關法規、網頁位址及內容摘要（本報告第 42 頁）。

一份資料顯示，大陸批准上市含馬兜鈴酸的中成藥含關木通 41 種，包括不同劑型 50 餘個；含青木香 17 種，包括不同劑型 20 個；含馬兜鈴的中成藥 11 種；含廣防己的中成藥 5 種。含馬兜鈴酸的法定藥材有 22 種，涉及 25 種植物，如關木通、廣防己、青木香、朱砂蓮、尋骨風、防己、漢防己、天仙藤、細辛、馬兜鈴、山慈姑、金耳環、淮通、大百解、杜衡等。最早報告“木通致急性腎衰竭的兩例報告”是在 1964 年，實際是關木通。

新加坡：主管機構：新加坡健康科學當局 (Singapore Health Science Authority, HSA)- 藥物管理中心 (Center for Drug Administration, CDA)- 輔助藥物分支 (Complementary Medicine Branch) - 中成藥組 (Chinese Proprietary Medicines Unit)，負責掌理中成藥，規定中成藥中禁含物質之種類、重金屬及微生物有限量標準。

新加坡的“中成藥”意味根據傳統中國方法用於治療體系的

所有醫藥產品，也就是說，含有一個或多個有效成分的醫藥產品，該產品源自於植物、動物、礦物或者由當中一種或多種的組合，且該醫藥產品或其所有的有效成分收載於當代的“中國藥學字典”（A Dictionary of Chinese Pharmacy）、“中草藥誌”（The Chinese Herbal Medicine Materia Medica）或者由政府批准類似的其他刊物當中，但是不包括下列情況：

- 1.任何會被注射入人體的醫藥產品；
- 2.任何在毒物法清單（Schedule to the Poisons Act, Cap. 234）當中毒物表（Poisons List）所指出的項目；
- 3.任何合成物質藥物、任何醫藥產品其成分是一種有效成分（原料藥）、一種由植物、動物或者礦物單離出來的化學成分，或者由前述一種或多種所組合者，如苦杏仁素（amygdalin）、二甲基甘氨酸（pangamic acid）或其鹽、1,8-二羥基蒽葑（danthron）、suprofen 或其鹽，以及鹽基桃紅精（rhodamine B）；或者
- 4.任何標籤陳述之外其他物質。

新加坡的中成藥重金屬限量標準為：砷（5 ppm）、銅（150 ppm）、鉛（20 ppm）及汞（0.5 ppm）；微生物污染之限量如下表列所示：

口服中藥	微生物限量
總好氧菌數*	不超過 10^5 /克或毫升
總酵母菌和黴菌數*	不超過 5×10^2 /克或毫升
1 克或毫升不可含：	大腸桿菌、沙門氏菌、 金黃色葡萄球菌
局部用中藥	微生物限量
總好氧菌數*	不超過 10^4 /克或毫升
總酵母菌和黴菌數*	不超過 5×10^2 /克或毫升
1 克或毫升不可含：	大腸桿菌、沙門氏菌、 金黃色葡萄球菌

*該限制不適用於從發酵過程製得的中成藥

目前新加坡健康補充品 (health supplements) 不需要當局執照可以進口和販售，不需要在上市前經當局核准；然而，健康補充品的經銷商應該依從當局所訂定的健康補充品基準。相關法規參見表五：新加坡相關法規、網頁位址及內容摘要 (本報告第 43 頁)。

美國：主管機構：健康與人員服務部-食品和藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)-藥物評估和研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)，與天然藥物有關的法規只有<植物藥產品法規> (Guidance for Industry: Botanical Drug Products)，說明植物藥在OTC、NDA及IND申請時原則性要求，對雜質限量無明確規定；另有新藥申請(NDA)和學名藥申請(ANDA)原料藥法規，類同ICH:Q3 內容，相關法規參見表六：美國相關法規、網頁位址及內容摘要 (本報告第 44 頁)。膳食補充品以往都採登記制，並無查驗要求，2007 年 6 月 22 日FDA發佈<膳食補充品總結規定>(Dietary Supplements Final Rule)，除了防止含有錯誤的成分，以及所標示成份過多或過少，生產公司從此要檢驗其產品中的汙染物如天然毒素、細菌、殺蟲劑、玻璃、鉛和重金屬，未附有相關限量規定。

加拿大：主管機構：衛生部- 健康產品和食物部門 (Health Products and Food Branch, HPFB) - 天然健康產品處 (Natural Health Products Directorate, NHPD)，負責管理天然健康產品 (NHP)，應可被認定是管理天然藥物法規最完備者。

根據 2004 年 1 月 1 日起開始生效的<天然健康產品章程> (Natural Health Products Regulations)，天然健康產品 (Natural Health Products, NHP) 包含維生素和礦物質、草藥 (Herbal remedies)、同種療法藥物 (Homeopathic medicines)、傳統藥物如中藥、益生菌，和其他產品如氨基酸和必需脂肪酸。相關法規參見表七：加拿大相關法規、網頁位址及內容摘要 (本報告第 45 頁)。

在<天然健康產品成品之品質證明> (Evidence for Quality of Finished Natural Health Products, 以下簡稱“品質證明”) 的附錄一“天然健康產品章程之表一” (Schedule 1 of the Natural Health Products Regulations) 顯示天然健康產品分為八項，如下頁列表所示。

天然健康產品處(NHPD) 一直在編修並已出版<專論集

>(Compendium of Monographs)，所謂“專論”(Monograph)是對一個特定主題以書面敘述其專屬原理，而“集”(Compendium)是天然健康產品各成份所成專論的彙編，專論集可以作為即時、有效審查許多常用天然健康產品之安全性和效力的工具，NHPD 允許申請人參考“專論集”支持天然健康產品的安全和效力，作為他們申請產品許可證的一部分。

加拿大天然健康產品章程之表一

項目	物 質
1.	植物或植物材料、海藻、細菌、真菌或非人類之動物材料
2.	項目 1 物質的萃取物或分離物，主要分子結構與其之前提取或分離的是相同的
3.	任何下列維生素： 生物素、葉酸、煙酸、泛酸、核黃素、硫胺、維生素 A、 維生素 B6、維生素 B12、維生素 C、維生素 D、維生素 E
4.	氨基酸
5.	必需脂肪酸
6.	項目 2 到 5 所述任何物質的合成性複製品
7.	礦物質
8.	益生菌

有關雜質的規定，在專論集的第三章依照上述所訂八大類物質，分別訂定各類物質成品所需呈現之規格樣版 (Specifications template)，其分類為：植物或植物材料、海藻、細菌、真菌 (表 1A)、非人類之動物材料 (表 1B)、植物或植物材料、海藻、細菌、真菌的萃取物或分離物 (表 2A)、非人類之動物材料的萃取物或分離物 (表 2B)、酵素 (表 2C)、維生素 (表 3)、氨基酸 (表 4)、必需脂肪酸 (表 5)、合成性複製品 (表 6)、礦物質 (表 7) 及益生菌 (表 8)，共有十一個樣版，其中屬於“純度”的規格包含微生物、毒素、重金屬、農藥、溶劑，這十一個樣版在 2007 年的法規中已未出現，而在 2007 年新版<品質證明法規>-附錄 7 新加入一個天然健康產品 (終成品) 規格樣版，<天然健康產品成品之品質證明>附錄 4 則有微生物污染可接受限值 (附錄 4 表一) 和化學物質污染及化學毒素的可接受限值 (附錄 4 表二)，都是 2007 年重新修訂的限量標準，上述規格樣版及各種污染可接受限值依序列於後。

1A: 植物或植物材料、海藻、細菌、真菌成品規格樣版的 “純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	< 1 × 10 ⁴ 菌落數/克
	總好氧菌數	藥典或 WHO	< 1 × 10 ⁵ 菌落數/克
	大腸桿菌	藥典或 WHO	除茶劑、煎劑、局部劑型 < 1 × 10 ² 菌落數/克之外 所有內服品 < 1 × 10 ¹ 菌 落數/克
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	除茶劑、煎劑、局部劑型 < 1 × 10 ⁴ 菌落數/克之外 所有內服品 < 1 × 10 ² 菌 落數/克
	真菌毒素 (核果和人蔘)	AOAC	黃麴毒素 < 0.02 毫克/公 斤物質
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體重/天
	殺蟲劑	美國藥典, Ph pharm, 美國 FDA, 或氣相層析	符合藥典限量
	放射線 (若有疑)	國際原子能機構	600 Becquerel/公斤物質

1B: 非人類之動物材料成品規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^4$ 菌落數/克
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^5$ 菌落數/克
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	除茶劑、煎劑、局部劑型 $< 1 \times 10^4$ 菌落數/克之外所有內服品 $< 1 \times 10^2$ 菌落數/克
	砷	AOAC/WHO 或藥典	0.14 微克/公斤體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	0.09 微克/公斤體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	0.29 微克/公斤體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	0.29 微克/公斤體重/天
	殺蟲劑	美國藥典, Pharm, 美國 FDA, 或氣相層析	符合藥典限量
特殊毒素 (PCDDs, PCDFs 和 PCBs 海生動物物質)	CRN, EC	PCDDs 和 PCDFs < 2 皮克, WHO-PCDD/F-TEQ/ 克. 總 PCBs < 0.13 毫克/公斤體重/天 其他毒素由 NHPD 設定.	

2A: 植物或植物材料、海藻、細菌、真菌的萃取物或分離物規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^4$ 菌落數/ 克或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^5$ 菌落數/ 克或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 (液體含酒精 $< 50\%$)	藥典或 WHO	不含有
	真菌毒素 (核果和人蔘)	藥典, AOAC 或 WHO	黃麴毒素 < 0.02 毫克/公斤物質
	砷	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.14 微克/公斤 體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.09 微克/公斤 體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.29 微克/公斤 體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.29 微克/公斤 體重/天
	殺蟲劑	美國藥典, WHO, 美國 FDA	符合藥典限量
	殘留溶劑和其他 雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量
Quantity/ potency	放射線 (若有疑)	國際原子能機構	600 Becquerel/公 斤物質

2B: 非人類之動物材料的萃取物或分離物規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^4$ 菌落數/克 或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^5$ 菌落數/克 或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 (液體含酒精<50%)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤體 重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤體 重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體 重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體 重/天
	殘留溶劑和其他雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量
	殺蟲劑	美國藥典, WHO, 美國 FDA	符合藥典限量
	特殊毒素 (魚和海豹油中戴 奧辛 PCDDs, PCDFs 和多氯聯苯 PCBs)	CRN, EC	PCDDs 和 PCDFs < 2 皮克, WHO-PCDD/F-TEQ/ 克. Total PCBs < 0.13 毫克/公斤體重/天 其他的由 NHPD 設 定.

2C: 酵素規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^4$ 菌落數/ 克或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^5$ 菌落數/ 克或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 (若在水溶液中)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.14 微克/公斤 體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.09 微克/公斤 體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.29 微克/公斤 體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或 藥典	< 0.29 微克/公斤 體重/天
	抗生活性 (細菌性衍生的)	FAO/WHO	不含有
	殘留溶劑和其他 雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量

3: 維生素規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 3 \times 10^2$ 菌落數/克 或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 3 \times 10^3$ 菌落數/克 或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 ($< 50\%$ 酒精液 劑)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤體 重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤體 重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體 重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體 重/天
	殘留溶劑和其他 雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量

4: 胺基酸規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	< 3 X 10 ² 菌落數 /克或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	< 3 X 10 ³ 菌落數 /克或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 (< 50% 酒精液劑)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤 體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤 體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤 體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤 體重/天
殘留溶劑和其他雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量	

5: 必需脂肪酸規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^4$ 菌落數/克或/ 毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 1 \times 10^5$ 菌落數/克或/ 毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 ($< 50\%$ 酒精液劑)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤體重/ 天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤體重/ 天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體重/ 天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體重/ 天
	殘留溶劑和其他 雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量

6: 合成性複製品規格樣版的“純度”要求			
試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 3 \times 10^2$ 菌落數/克 或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 3 \times 10^3$ 菌落數/克 或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 ($< 50\%$ 酒精液劑)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤體 重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤體 重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體 重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體 重/天
	殘留溶劑和其他雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量

7: 礦物質規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典或 WHO	$< 3 \times 10^2$ 菌落 數/克或/毫升
	總好氧菌數	藥典或 WHO	$< 3 \times 10^3$ 菌落 數/克或/毫升
	大腸桿菌	藥典或 WHO	不含有
	沙門氏菌屬	藥典或 WHO	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典或 WHO	不含有
	綠膿桿菌 ($< 50\%$ 酒精液劑)	藥典或 WHO	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公 斤體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公 斤體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公 斤體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公 斤體重/天
殘留溶劑和其他雜質	藥典或 WHO	符合 ICH 限量	

8: 益生菌規格樣版的“純度”要求

試驗類別	試驗	方法	容許量
純度 Purity	菌類污染 (酵母菌和黴菌)	藥典，WHO 或引用	$< 1 \times 10^4$ 菌落數/克
	腸道菌屬	藥典，WHO 或引用	$< 1 \times 10^2$ 菌落數/克
	大腸桿菌	藥典，WHO 或引用	不含有
	沙門氏菌屬	藥典，WHO 或引用	不含有
	金黃色葡萄球菌	藥典，WHO 或引用	不含有
	砷	AOAC/WHO 或藥典	< 0.14 微克/公斤體重/天
	鎘	AOAC/WHO 或藥典	< 0.09 微克/公斤體重/天
	鉛	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體重/天
	汞總量	AOAC/WHO 或藥典	< 0.29 微克/公斤體重/天

“品質證明” - 附錄 4-表一 (2007 年新修訂)

附錄 4-表一、成品之微生物污染可接受限值							
品項	真菌	好氧菌總數	大腸桿菌	沙門菌屬	金黃色葡萄球菌	腸道菌屬	綠膿桿菌
1	$<1 \times 10^4$	$<1 \times 10^5$ 細菌品 不適用	除茶劑、煎劑及局部劑型 $<1 \times 10^2$ 之外所有內用品 不含	不含	除茶劑、煎劑及局部劑型 $<1 \times 10^2$ 之外所有內用品 $<1 \times 10^4$	不適用 (除了細菌品 $<1 \times 10^2$ 之外)	不適用
2	$<1 \times 10^4$	$<1 \times 10^5$	不含	不含	不含	不適用 (除了酵母素品 $<1 \times 10^2$ 之外)	不含
3	$<3 \times 10^2$	$<3 \times 10^3$	不含	不含	不含	不適用	不含
4	$<3 \times 10^2$	$<3 \times 10^3$	不含	不含	不含	不適用	不含
5	$<1 \times 10^4$	$<1 \times 10^5$	不含	不含	不含	不適用	不含
6	$<3 \times 10^2$	$<3 \times 10^3$	不含	不含	不含	不適用	不含
7	$<3 \times 10^2$	$<3 \times 10^3$	不含	不含	不含	不適用	不含
8	$<1 \times 10^4$	不適用	不含	不含	不含	$<1 \times 10^2$	不適用

1. 單位是每克或每毫升的菌落數(CFU)
2. “不含”代表：好氧菌總數、腸道菌屬及酵母和黴菌數 $<1 \times 10^1$ 菌落數/克或菌落數/毫升，10 克或 10 毫升中未偵測到沙門菌屬，以及在 1 克或 1 毫升中未偵測到大腸桿菌、綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌
3. 多種成分產品的可接受限值通常以最寬鬆的限值為準

“品質證明” - 附錄四-表二 (2007年新修訂)

附錄四-表二、化學物質污染及化學毒素的可接受限值			
污染物		容許限量	
砷		< 0.14 微克/公斤體重/天	
鎘		< 0.09 微克/公斤體重/天	
鉛		< 0.29 微克/公斤體重/天	
汞總量		< 0.29 微克/公斤體重/天	
真菌毒素 (可行時)		黃麴毒素 : < 20 微克/公斤 (ppb)物質	
殘留溶劑 (可行時)		ICH 或藥典限量	
相關物質及製程雜質 (可行時)		無未公告的雜質, 藥典限量(根據醫藥成分或產品專論)	
殺蟲劑 (可行時)		藥典限量 (美國藥典, 英國藥典, 歐洲藥典)	
特殊毒素 (可行時)		戴奧辛 PCDDs & PCDFs < 2 皮克/公斤體重/天 ; 多氯聯苯 PCBs < 0.13 微克/公斤體重/天	
放射線(若有疑)		600 Becquerels /公斤物質	
抗生活性 (細菌來源酵素)		無	

魚/海豹 油氧化 安定性 試驗	過氧化物值(PV)	AOCS 最高 Cd 8-53	最高 5 毫當量/ 公斤
	2-甲基-4-甲氧基 苯胺值(AV)	AOCS 最高 Cd 18-90	最高 20
	Totox 值		最高 26 (計算 : 2 x PV + AV)

“品質證明”- 附錄七 (2007 年新加入)

附錄 7. 天然健康產品規格模板

試驗類別	試驗	方法	容許量	
純度 Purity	化學性 物 染	砷	< 0.14 微克/公斤體重/天	
		鎘	< 0.09 微克/公斤體重/天	
		鉛	< 0.29 微克/公斤體重/天	
		汞總量	< 0.29 微克/公斤體重/天	
	魚油特殊試驗,若可行	戴奧辛 PCDDs/PCDFs		戴奧辛 < 2 皮克/公斤體重/天; 藥典
		多氯聯苯 PCBs		PCBs < 0.13 微克/公斤體重/天
	魚油氧化安定性試驗	過氧化物值 (PV)		≤ 5 毫當量/公斤
		p-Anisidine Value (AVI)		≤ 20
		Totox Value		≤ 26 (計算 2 x PV + AVI)
	殺蟲劑(若可行)			藥典或 WHO
	霉毒素或黃麴毒素, 若可行			黃麴毒素: < 20 微克/公斤(ppb)物質
	殘留溶媒(若可行)			ICH Q3C 或藥典
	其他雜質 (產品和/或製程相關雜質, 若可行 (如一起萃出物質, 無活性異構體, 分解物, 中間物, 試劑, 催化劑)			藥典限量
	乾燥減重 (適用於植物, 如草藥類和茶)			藥典限量
	異物 (適用於植物, 如草藥類和茶)			藥典限量
灰份 (適用於植物, 如草藥類和茶)			藥典限量	
微生物 污 染	總好氧菌數	藥典	依照品質規範附件 3 表 1 規定	
	真菌污染(酵母菌和黴菌)			
	大腸桿菌			
	沙門氏菌屬			
	金黃色葡萄球菌			
	腸道菌屬 (適用於酵素和益生菌)			
	綠膿桿菌 (若產品是液狀且 < 50% 酒精)			
	其他代表性有機體 (若可行)			

澳洲：主管機構：衛生和高齡部- 治療物品管理局(TGA)掌理輔助性醫藥 (Complementary Medicines)，中藥、植物藥屬於其中一部分，<澳洲輔助醫藥法規基準 (ARGCM)>第III部- 4.5 節對製造、處理或保存過程所產生雜質有規範，ARGCM第III部-附錄 2.8 例-表 7.雜質和不可避免成分基準，內容如下所示。**紐西蘭**-健康部-醫藥及醫材安全局(Medsafe)無相關法規，但澳洲及紐西蘭法規機構在 2003 年 12 月宣布整合成為**澳紐治療產品管理局** Australia New Zealand Therapeutic Products Authority (ANZTPA)，提出微生物限量標準草案，相關法規參見表八：澳洲、紐西蘭相關法規、網頁位址及內容摘要 (本報告第 46 頁)。2007 年七月紐西蘭宣佈由於政府在議會沒有足夠的支持，暫延推動ANZTPA計畫。

ARGCM 第 III 部-附錄 2.8 例 -表 7. 雜質和不可避免成分基準

雜質/成分	方法	限量
殘留溶劑 • 殘留溶劑	BP2003 附錄 VIII 殘留溶劑	符合藥典規定
重金屬及非金屬 • 重金屬 • 砷 • 鉛 • 汞	USP24 方法<231> USP24 方法<251> EPA 方法<7000A> AOAC 方法 986.15 *相當於 BP2003 附錄 VII 方法	不超過 10 毫克/公斤 不超過 5 毫克/公斤 不超過 0.25 毫克/公斤 不超過 0.5 毫克/公斤
殘留農藥 (含農業及畜牧用物質) • 殘留農藥 • 殺菌劑 -chloroquasicol	如 BP2003 附錄 XII 方法 Company 法(以醋酸乙酯萃取，florisil 清理，氣相層析以 ECD 測定)	符合藥典規定 不超過 1 毫克/公斤
其他有機或無機雜質或毒物 • 黃麴毒素 • Triphenylaminopropanol (反應初始物) • 反式異構物 (反應副產物)	AOAC16 版 49.2.15 節 AOAC 993.17 方法 申請者方法(乙醇萃取，氣相層析以 ECD 測定) 申請者方法(乙醇萃取，氣相層析以 ECD 測定)	不得檢出 不超過 100 毫克/公斤 不超過 1%

3.彙集各國雜質限量標準查檢表

目前將天然藥物所可能含有的雜質分為殘留溶劑、重金屬、殘留農藥、其他毒物、微生物等五大部分：

殘留溶劑限量標準：先前已述及，中華人民共和國藥典、歐洲藥典及英國藥典都是直接引用 ICHQ3C 基準，日本是締造 ICH 法規會員之一，當然採用 ICH 的規範，美國藥典除了第三類溶劑不含 Tetrahydrofuran 之外，其餘部分和 ICHQ3C 幾乎一致，因此殘留溶劑之限量採 ICHQ3C 基準應該是一致的共識。殘留溶劑範圍相當龐大，但很容易取得，本報告不再製作殘留溶劑之查檢表。

重金屬限量標準：法規機構訂有重金屬限量者只有四個，限量標準有些差距，列表如下所示，表中除了加拿大是以攝食量“微克/公斤體重/天”為單位，其餘都是以“百萬分之一 (ppm)”為單位。

	中華民國		新	加*	澳
重金屬	<20-30				<10
砷			<5	<0.14	<5
銅			<150		
鉛	<30	<5	<20	<0.29	<0.25
汞	<2	<0.1	<0.5	<0.29	<0.5
鎘	<2	<0.2		<0.09	
資料來源	1)	2)	3)	4)	5)

- 1)“中藥藥材污穢物質限量”-杜仲等七種中藥材之重金屬限量標準及其相關規定，2006
- 2)“中藥新藥臨床試驗、查驗登記草案”，建議檢測砷、汞、銅、鎘，鉛，2006
- 3)“中成藥核准基準”-有毒重金屬和微生物限量
- 4)“天然健康產品成品之品質證明”-附錄 4-表 2. (*單位是：微克/公斤體重/天)，2007
- 5)“澳洲輔助醫藥法規基準”第三部 (ARGCM III)-附錄 2.8，2005

殘留農藥限量標準：美國藥典、歐洲藥典與英國藥典採用一致的限量標準，所包括殘留農藥之範圍相同，如本報告第 11 頁所列限量表所示，其他本研究所查閱的藥典或法規未列。加拿大殘留農藥限量，根據品質基準規定，是採藥典（美國藥典、歐洲藥典或英國藥典）標準。澳洲採用英國藥典標準，殺菌劑-chloroquasicol 限量 1 毫克/公斤。中華民國衛生署公告有害物質限量標準，DDT 總量 1.0 ppm、五氯硝基苯(Quintozene, PCNB)限量 1 ppm、BHC 總量 0.9 ppm 都與美國藥典限量標準同。

其他毒物限量標準：中華民國、加拿大和澳洲列有一些需檢測的毒物，不包含在上述範圍內，各國的要求不太相同，例如加拿大要檢

測戴奧辛和多氯聯苯，主要是針對魚油，其他毒物限量標準彙集如下表所示。除了表列項目，加拿大還有魚/海豹油氧化安定性試驗，請參閱本報告第30-31頁內容。

	中華民國		加	澳
黃麴毒素	15 ppb		<20 ppb	不可檢出
黃麴毒素：				
B1		2 ppb		
B1, B2, G1 & G2		4 ppb		
M1		0.05 ppb		
戴奧辛 PCDDs & PCDFs			<2 皮克/公斤體重/天	
多氯聯苯 PCBs			<0.13 微克/公斤體重/天	
放射線			600 Becquerels / 公斤物質	
資料來源	1)	2)	3)	

1)“中藥藥材污穢物質限量”-杜仲等七種中藥材之重金屬限量標準及其相關規定，2006

2)“中藥新藥臨床試驗、查驗登記草案”，2006

3)“天然健康產品成品之品質證明”-附錄 7，2007 新修訂

微生物限量標準：各國管制範圍與標準也有相當大的差異，就中華民國、加拿大、新加坡、美國微生物限量規定列表如下：

	真菌	好氧菌總數	大腸桿菌	沙門菌屬	金黃色葡萄球菌	腸道菌屬	綠膿桿菌
中華 ^a 民國	$<1 \times 10^4$	$<1 \times 10^7$	$<1 \times 10^2$	不得檢出			
加 ^b -1	$<1 \times 10^4$	$<1 \times 10^5$ 細菌品 不適用	除茶劑、煎劑及局部劑型 $<1 \times 10^2$ 之外所有內用品不含	不含	除茶劑、煎劑及局部劑型 $<1 \times 10^2$ 之外所有內用品 $<1 \times 10^4$	不適用 (除了細菌品 $<1 \times 10^2$ 之外)	不適用
加 ^b -2	$<1 \times 10^4$	$<1 \times 10^5$	不含	不含	不含	不適用 (除了酵素品 $<1 \times 10^2$ 之外)	不含
新 ^c -1	$<5 \times 10^2$	$<1 \times 10^5$	不得檢出	不得檢出	不得檢出		
新 ^b -2	$<5 \times 10^2$	$<1 \times 10^4$	不得檢出	不得檢出	不得檢出		
美 ^d -1	$<1 \times 10^2$	$<1 \times 10^3$					
美 ^d -2	$<1 \times 10^2$	$<1 \times 10^3$	不得檢出				
美 ^d -3	$<1 \times 10^1$	$<1 \times 10^2$	不得檢出				
美 ^d -4	$<1 \times 10^2$	$<1 \times 10^1$			不得檢出		不得檢出

1 單位是每克或每毫升的菌落數(CFU)

2 “不含”代表：好氧菌總數、腸道菌屬及酵母和黴菌數 $<1 \times 10^1$ 菌落數/克或菌落數/毫升，10 克或 10 毫升中未偵測到沙門菌屬，以及在 1 克或 1 毫升中未偵測到大腸桿菌、綠膿桿菌及金黃色葡萄球菌

3. 加-1：第一類，加-2：第二類；新-1：口服用，新-2：局部用；美-1：非無菌原料藥，美-2：口服非液劑，美-3：口服液劑，美-4：貼劑

a“中藥製劑含有害物質限量標準及其適用範圍表”-中藥碎片劑型之製劑微生物限量標準，2006。

b“天然健康產品品質證明”-附錄 4-表一，2007 新修訂

c“中成藥核准基準”-有毒重金屬和微生物限量，該限制不適用於從發酵過程製得的中成藥

d“美國藥典”30 版-<1111>非無菌製品之微生物檢驗：藥用製劑及原料藥可接受標準，2007

肆、討論

一般所稱之中草藥或天然藥物，係指西藥體系之外，採自然界動物、植物或礦物提供之藥材，用以治療疾病或兼具保健預防功效之各種產品的統稱，各國對天然藥物所做的定義略有出入，例如我國對傳統中藥（Traditional Chinese Medicine）之定義是指已收載於中醫藥典籍，其栽植、採收及加工製造等有一定步驟及程序，由於傳統中藥長期以來被中醫及民間用以療病或保健，已具有相當多人體經驗，至於草藥（Herbal Remedies），則與國際所稱之植物藥如 WHO 和歐美所稱 Herbal Medicines 接近，範圍又涵括中醫藥典籍未曾記述者。在新加坡天然藥物納入中成藥（Chinese Proprietary Medicines）管理，舉例來說，未加工的靈芝和靈芝粉末的膠囊製劑，後者被認為是中成藥，而前者不是。

中草藥或天然藥物在美國 FDA 稱之為 Botanical Drug Products，歐盟 EMEA 則稱 Vegetable/Herbal Medicinal Products，均係指以植物性藥材，如植物、藻類、菌類、地衣為原料，經過萃取、蒸餾、壓榨、煎煮、粉碎等加工程序，產生半製品，可直接製成各類型製劑，或者將半製品經配方組合，製造成為一定劑型之藥品；EMEA 所定義之植物藥半成品可由藥材發酵製得，而 FDA 法規則排除發酵製品；在美國許多的天然健康產品被歸類為膳食補充物（dietary supplements），在上市之前不需要廠商提出上市前審查或安全性證明，此類製品不准有處理或治療性宣示；加拿大衛生當局負責天然健康產品機構 NHPD 將植物產品、非人類之動物物質、萃取物、維生素、胺基酸、必須的脂肪酸、礦物質及益生菌等，通稱為天然健康產品（Natural Health Product），又稱作補助性醫藥（complementary medicine）或傳統醫療品（traditional remedie），同類產品在台灣可當作藥物或健康食品，在歐盟各國一律當作藥品來管理，澳洲 TGA 最近將許多同類產品歸類為補助性醫藥（Complementary Medicines），並訂定法規當作治療藥物（therapeutic goods）當中的一部分；歐美西方國家所發展植物藥多為單方，華人社會則兼具單味或中藥複方組合，相同的是無論歐美或台灣，經高度純化之化學品不在植物藥範疇中。

以上所述天然藥物或健康產品在各國家有不同的歸類和管理，但上市時品質與安全性之要求，各國所訂的規範或基準本質上是一致的，製造廠可據以作為生產製造之準則，只要法規單位認為符合西醫體系下建立的品質、安全及療效標準，就可以當作藥物上市，或是在

品質、安全前提下作為健康產品，例如紅麴萃取藥物「壽美降脂一號」在 2005 年正式獲得衛生署中醫藥委員會許可通過，成為全球第一項符合西醫「優良臨床規範」(GCP)，獲准進入市場的處方藥，繼而美國 FDA 在 1996 年核准來自於綠茶萃取物的處方藥品 Veregen™ (Polyphenon® E)，局部外用治療人類乳突病毒引起的生殖器疣，是 FDA 核准的第一個植物性處方藥；華人已使用數千年食品級的材料能成為處方藥可謂一大突破，在植物藥法規訂定這麼多年之後才有區區之數成功，也可見植物藥在主客觀受肯定之要素仍然很多，尚需用心關注，努力克服。

根據以往法規經驗，在目前法規體系下發展植物藥的障礙甚多，其中之一是目前各國雜質的管制項目及其上限並無一定之標準，甚至欠缺明確規範，因此在品質和安全性考量上就難以過關。國際法規協和會 (ICH) 雖定有雜質規範 (Q3) 如下：

- ◆ Q3A(R1):原料藥中的雜質，著重在雜質的化學和安全性，包括在規格列明雜質，以及應報告、鑑別及驗證的限量
- ◆ Q3B(R2)：藥品中的雜質，特別是由於原料藥分解、原料藥與賦型劑或包材交互作用所產生的雜質
- ◆ Q3C(R3)：溶劑殘留基準，建議使用毒性較小的溶媒，並設定藥品中溶媒含量之限值，目前中國大陸、美國、歐洲、英國、日本等都引用該標準。

ICH 雜質基準並不全然適用於中草藥及健康產品之品管，例如 ICHQ3A 和 ICHQ3B 基準中所定義的雜質僅限於非有機化合物雜質、合成相關產物雜質及殘留溶劑，然而天然藥物自栽種、生長、收成、加工、儲存到製造過程中，其本身的變化到外在之影響，雜質範圍可能比小分子化學藥牽涉更廣泛，內容更為複雜，例如農藥殘留、灰份、各種黴菌毒素、微生物污染、戴奧辛等都可能考慮範圍中。

本研究查閱六個國家七種藥典一種工具書當中有關雜質限量相關內容，包括：中華藥典、中華中藥典（台灣傳統藥典）、中華人民共和國藥典、美國藥典、歐洲藥典、英國藥典、日本藥典及美國分析化學家組織(AOAC)方法，另外以網路蒐集世界上十個法規機構所訂相關雜質限量規定，這些機構包括：世界法規協和會(ICH)、世界衛生組織(WHO)、中華民國-行政院-衛生署(DOH)、中國大陸國務院-國家食品藥品監督管理局(SFDA)、新加坡-新加坡健康科學當局(HSA)-藥物管理中心(CDA)、美國健康與人員服務部-食品和藥物管理局(FDA)、加拿大-衛生部-健康產品和食物部門 (HPFB) -天然健康產品

處 (NHPD)、澳洲衛生和高齡部- 治療物品管理局(TGA)、紐西蘭-健康部- 醫藥及醫材安全局(Medsafe)、以及澳紐治療產品管理局(ANZTPA)，研究結果羅列於本報告第 9-35 頁。整體而言，加拿大法規最為完備，資料最豐富，而且加拿大 NHPD 仍在繼續修訂更新中，本研究所收集加拿大相關規定，在成果報告時就必須更新。

研究結果綜合研判發現，殘留溶劑限量標準，中共、歐、英、美、日等都是直接引用 ICHQ3C 基準，殘留農藥限量標準在美、英、歐、加、澳是一致的，這兩項各國已有較多的共識，而重金屬、其他毒物（如黴菌毒素、多氯聯苯等）及微生物限量標準目前分歧仍相當大。

伍、結論與建議

1. 目前天然藥物法規正處於動態的建立、逐步擴充及更新當中，建議藥政規劃或國際上市申請者都需要密切注意，掌握即時資訊。
2. 中草藥是我國固有的文化遺產，具有先天優勢，應該是較易掌握的領域，振興中草藥產業惟有國際化，與世界主流接軌，在具體執行上必需體認，現行的法規、標準只是一個最低門檻，在品質要求及品管作業上需要有創新克難、超越法規的企圖心與作為，才能促使品質提升、產業國際化，才能有長遠的發展。
3. 天然藥物相關之研發需要有宏觀規劃，建議藥政決策者與研究人員都必須了解產業的需求，加強法規、專利的的基本認知與訓練，藥政、研發方向才能正確，投資才能得到有價值的結果。例如：能正確區別經正式公告的法規與先前的草案意義有所不同、了解如何獲得相關領域正確的法規資訊、認清專利申請案早期公開內容並不等同專利、知道雜質之檢測必須採用藥典/法規指定的分析方法，自行開發的方法須有完整可信的驗證數據，否則難以獲國際法規機構認同...等等。
4. 本研究查閱六個國家、七種藥典、一種工具書當中有關雜質限量相關內容，以及蒐集世界上十個法規機構相關的雜質限量規定，各類雜質之限量建議如下：
 - 殘留溶劑限量標準：建議依照 ICHQ3C 之規定
 - 重金屬限量標準：建議依照申請藥證國之限量規定，無規定者建議參考加拿大限量規定（如本報告第 30-31 頁所示）。
 - 殘留農藥限量標準：建議依照美國/英國/歐洲藥典或加拿大法規所

採一致的限量規定（如本報告第 11 頁所示）；澳洲也採英國藥典標準，須注意額外規定殺黴劑-chloroquasicol 限量 1 毫克/公斤。未列於表中或歐盟指令中的農藥，參考其提供之計算公式。

- **其他毒物限量標準**：建議以申請國法規為準，參見本報告第 33 頁。
 - **微生物限量標準**：建議以申請國法規為準，參見本報告第 34 頁
5. 各國雜質限量基準不盡相同，建議廠商若想到任何標的國申請註冊，當然以符合該國規定為主，若同時申請多國藥證，建議需先比較這些國家的標準，採取其中要求較嚴格的制定品管規格。
 6. 中華中藥典（台灣傳統藥典）收載 200 種中藥材品項，若當作製造、輸入之中藥材品質與規格之標準，建議品管、雜質限量標準宜盡速增補。

陸、參考文獻

1. **藥典**：中華藥典、中華中藥典（台灣傳統藥典）、中人民共和國藥典、美國藥典、歐洲藥典、英國藥典、美國分析化學家組織(AOAC)方法、日本藥典，請參閱本報告第 9-12 頁。
2. **法規基準**：出自世界法規協和會(ICH)、世界衛生組織(WHO)、中華民國-行政院-衛生署(DOH)、中國大陸國務院-國家食品藥品監督管理局(SFDA)、新加坡-新加坡健康科學當局(HSA)-藥物管理中心(CDA)、美國健康與人員服務部-食品和藥物管理局(FDA)、加拿大-衛生部-健康產品和食物部門 (HPFB) -天然健康產品處 (NHPD)、澳洲衛生和高齡部- 治療物品管理局(TGA)、紐西蘭-健康部-醫藥及醫材安全局(Medsafe)、澳洲及紐西蘭-澳紐治療產品管理局 (ANZTPA)，請參閱本報告第 39-46 頁。

柒、圖、表


表一:ICH 相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

 <p>ICH Guidelines >> Q S E M</p>	<p>The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html</p>	
<p>相關法規</p>	<p>網頁位址</p>	<p>摘要</p>
<p>Impurities in New Drug Substances Q3A(R2) (2006.10.25)</p>	<p>http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA422.pdf</p>	<p>有機、無機、溶劑限量、分析方法、報告、規格、qualification (step 5)</p>
<p>Impurities in New Drug Products Q3B(R2) (2006.06.02)</p>	<p>http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA421.pdf</p>	<p>分解物、分析方法、報告、規格、qualification (step 5)</p>
<p>Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R2) (2005.11)</p>	<p>http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA423.pdf</p>	<p>殘留溶劑分類、限量 (step 5)</p>

表二：WHO 相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

 World Health Organization	World Health Organization (WHO) http://www.who.int/en/	
相關法規	網頁位址	摘要
Annex 08 - Good Manufacturing Practices: Supplementary Guidelines for the Manufacture of Herbal Medicinal Products	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Jh2983e	草藥產品生產 GMP 基準
Annex 11 - Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Jh2984e	草藥評估基準-品質評估：異物、雜質及微生物含量需設定限量
Basic Tests for Drugs - Pharmaceutical Substances, Medicinal Plant Materials and Dosage Forms	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Jh1793e	藥用植物材料基本檢查
Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Jh1791e	藥用植物材料之品管：4. 異物檢查；16. 殘留農藥檢查；17. 砷及重金屬檢查；18. 微生物檢查；19. 放射性檢查
Regulatory Situation of Herbal Medicines - A Worldwide Review	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Jwhozi p57e	世界各國草藥法規狀況
WHO Guidelines on Good Agricultural and Collection Practices (GACP) for Medicinal Plants 2003	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Js4928e	藥用植物優良栽種及收穫基準
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1 1995	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Js2200e	藥用植物專論第一冊
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 2 2004	http://www.who.int/medicinedocs/librari.fcgi?e=d-01dedmweb--000-1-0--010---4---0--0-10l--1en-5000-0--50-about-01en-5000-01131-0011xyl4uDve9ee80ca800000000459bc6c2-0utfZz-8-0-0--01001-001-110utfZz-8-0-0&a=d&c=edmweb&cl=CL1.1.11.4.4&d=Js4927e	藥用植物專論第二冊

表三：中華民國相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

	行政院衛生署 http://www.doh.gov.tw/cht2006/index_populace.aspx ● 中醫藥委員會 ● 藥政處 http://www.ccmp.gov.tw/	
相關法規	網頁位址	摘要
公告禁用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種含馬兜鈴酸之中藥材(2003.11.04)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=816&reino=816&level=C	禁用含馬兜鈴酸之中藥材
公告含廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等中藥材之製劑，禁止製造、輸入、並註銷其藥品許可證(2003.11.04)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=815&reino=815&level=C	含馬兜鈴酸中藥材之製劑禁止製造、輸入、並註銷許可證
杜仲等七種中藥材之重金屬限量標準及其相關規定(2004.01.13)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=754&reino=754&level=C	加做鎘(Cd)< 2ppm、鉛(Pb)< 30ppm、汞(Hg)< 2ppm
中藥材及中藥製劑含有害物質限量標準及其適用範圍(2005.07.27 草案)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=790&reino=790&level=C	指定藥品重金屬、農藥、黃麴毒素、微生物限量標準
中藥新藥臨床試驗作業準則(草案)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=1142&reino=1142&level=C	CMC 查檢表(附件一、二)
中藥新藥查驗登記申請須知(草案)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=1141&reino=1141&level=C	CMC 查檢表(附件五)
中藥製劑含有害物質限量標準及其適用範圍表(2006.10.26)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=1195&reino=1195&level=C	指定藥品總重金屬、農藥、黃麴毒素、微生物限量標準
中藥藥材污穢物質限量(2006.11.10)	http://www.ccmp.gov.tw/public/public.asp?selno=1196&reino=1196&level=C	指定藥材總重金屬、農藥、黃麴毒素限量標準
中藥材中農藥殘留限量標準訂定之研究(2000)	http://www2.ccmp.gov.tw/index-c/develop/excerptlistC.asp?RENumber=CCMP89-RD-046	CCMP89-RD-046
訂定中藥材農藥殘留限量標準值(2001)	http://www2.ccmp.gov.tw/index-c/develop/result_list2.asp?AENumber=CCMP90-CT-014&AEAge=90	CCMP90-CT-014
中藥新藥查驗登記須知(1998.06.29, 1999.10.20)	http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT01.asp?lsid=FL013838	
植物抽取新藥臨床試驗基準(2000.03.21)	http://www.doh.gov.tw/cht2006/index_populace.aspx	
輸入中藥產品查驗登記作業要點(1999.11.18)	http://dohlaw.doh.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT01.asp?lsid=FL013941	


表四：中國大陸相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

	国务院 http://www.gov.cn/ • 国家食品药品监督管理局 http://www.sda.gov.cn/cmsweb/webportal	
相關法規	網頁位址	摘要
關於加強廣防己等 6 種藥材及其製劑監督管理的通知(2004.08.05)	http://www.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/W945325/A62688392.html	管制廣防己、青木香、馬兜鈴、尋骨風、天仙藤和朱砂蓮
關於印發中藥天然藥物綜述資料撰寫格式和內容技術指導原則的通知(2007.04.15)	http://www.sda.gov.cn/cmsweb/webportal/W4244/A64020223_1.html	—對主要研究結果的總結及評價
中藥、天然藥物綜述資料撰寫的格式和內容的技術指導原則-	http://www.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/W4244/A64020223_5.html	—藥學研究資料綜述
中藥、天然藥物綜述資料撰寫的格式和內容的技術指導原則-	http://www.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/W4244/A64020223_8.html	—藥理毒理研究資料綜述
藥品註冊管理辦法(2005.02.28)-	http://www.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/W53384/A64002493.html	附件一：中藥、天然藥物註冊分類及申報資料要求
關於頒佈《中藥新藥研究的技術要求》的通知(1999.11.12)	http://www.cdfda.gov.cn/portal/Default.aspx?tabid=302	
藥品生產品質管制規範(1999.03.18)	http://www.sfda.gov.cn/cmsweb/webportal/W53384/A54477.html	


表五：新加坡相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

	Singapore Health Science Authority (HSA) http://www.hsa.gov.sg/index.html • Center for Drug Administration (CDA) http://www.hsa.gov.sg/html/cda/cda_org_chart.htm	
相關法規	網頁位址	摘要
Introduction to the regulation of health products in Singapore- Control of Chinese Proprietary Medicines	http://www.hsa.gov.sg/html/business/cda_cpm_overview.html	CPM 中禁含物質； As< 5 ppm、 Cu<150ppm、Pb< 20ppm、 Hg<0.5ppm；微生物 限量
Guidelines on CPM Product Approvals	http://www.hsa.gov.sg/html/business/cda_cpm_guide_product.html	Toxic Heavy Metals and Microbial Limits
General Information on Chinese Proprietary Medicine (CPM) Control	http://www.hsa.gov.sg/html/business/cda_cpm_info.html	CPM definition & control
General Classification of Health and Food Products	http://www.hsa.gov.sg/docs/ClassificationTreeFeb07.pdf.pdf	Classification Tree
Guidance on Medicinal Product Registration in Singapore (2007.02.01)	http://www.hsa.gov.sg/docs/DrugRegistrationGuideline.pdf	醫藥品註冊法規
Guidelines on the Control of Cosmetic Products	http://www.hsa.gov.sg/docs/CCUGUIDE.V7A.pdf	化妝品管理


表六：加拿大相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

	Health Canada http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/index_e.html <ul style="list-style-type: none"> • Health Products and Food Branch •• Natural Health Products Directorate (NHPD) http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/branch-dirgen/hpfb-dg-psa/nhpd-dpsn/index_e.html	
相關法規	網頁位址	摘要
Natural Health Products	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/index_e.html	NHP 範圍，業界、使用者及研發入門
At a Glance: A Regulatory Framework for Natural Health Products	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/about-aperpos/glance-apercu_e.html	NHP 定義、產品執照、廠照、GMP、標示、不良反應報告
About Natural Health Product Regulation in Canada	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/about-aperpos/index_e.html	產品執照、廠照、GMP、不良反應報告、臨床試驗、標示、
Overview of the Natural Health Products Regulations (2004.01.15)	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/legislation/docs/regula-regle_over-apercu_e.html	NHPR 概觀
Natural Health Products Regulations (2003.06.18)	http://canadagazette.gc.ca/pa/rtII/2003/20030618/html/sor196-e.html	NHPR 全文(加拿大公報)
Regulations Amending the Natural Health Products Regulations (2004.06.02)	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/legislation/acts-lois/prodnatur/sap-pas_e.html	NHP 特許安排(SAP)
Compendium of Monographs (2006.10)	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/legislation/docs/compendium_e.html	各類 NHP 規格之樣本，共 11 類
Evidence for Quality of Finished Natural Health Products (2003.11)	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/legislation/docs/eq-paq_e.html	各類產品規格的規定，微生物、化學污染及毒物容許量
Product Licensing Guidance Document (2006.12)	http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-m-ps/prodnatur/legislation/docs/license-licence_guide_tc-tm_e.html	產品執照法規

表七：美國相關法規、網頁位址及內容摘要

2007.11.10

	Department of Health and Human Services • Food and Drug Administration http://www.fda.gov/ • Center for Drug Evaluation and Research (CDER) http://www.fda.gov/cder/	
相關法規	網頁位址	摘要
Guidance for Industry Botanical Drug Products (2004.06)	http://www.fda.gov/cder/guidance/4592fnl.pdf	植物藥 OTC、NDA、IND 規定
Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Substances (1999.11)	http://www.fda.gov/cder/guidance/2452fnl.htm#l	類同 ICHQ3A: Impurities in New Drug Substances.
Guidance for Industry NDAs: Impurities in Drug Substances (2000.02)	http://www.fda.gov/cder/guidance/3622fnl.htm	ICHQ3A: Impurities in New Drug Substances
Guideline for submitting Supporting Documentation in Drug Application for the Manufacture of Drug Substances (1987.02)	http://www.fda.gov/cder/guidance/drugsub.pdf	製造原料藥一般規定，F.2.d. impurity profile & limit

表八：澳洲、紐西蘭相關法規、網頁位址及內容摘要 2007.11.10

	Department of Health and Ageing • Therapeutic Goods Administration (TGA) http://www.tga.gov.au/index.htm	
	Ministry of Health • Medicines and Medical Devices Safety Authority (Medsafe) http://newzealand.govt.nz/record?recordid=22&&e=505#505 http://www.medsafe.govt.nz/	
	Australia New Zealand Therapeutic Products Authority (ANZTPA) http://www.tga.gov.au/tta/index.htm ; http://www.anztpa.org/	
相關法規	網頁位址	摘要
Australian regulatory guidelines for complementary medicines (ARGCM)	http://www.tga.gov.au/docs/html/argcm.htm	輔助性醫藥法規總成
ARGCM Part I- Registration of complementary medicines	http://www.tga.gov.au/docs/html/argcm.htm#argcmp1	Section 6.1.3.2 雜質和附隨的成份
ARGCM Part III - Evaluation of complementary medicine substances	http://www.tga.gov.au/docs/pdf/argcmp3.pdf	4.5-雜質和附隨的成份, 4.6-限量及分析方法, 附錄 2.8-雜質規格例, 含殘留溶劑、重金屬、殘留農藥、其他有機無機雜質及毒素
The regulation of complementary medicines in Australia- An overview (2006.04)	http://www.tga.gov.au/cm/cmreg-aust.htm	輔助性醫藥管理概觀
Microbiological Standards for Medicines in the ANZTPA (2006.07.27)	http://www.anztpa.org/consult/microbiological.htm	表六-草藥及草藥製劑微生物可接受標準 (2006.09.15 停止協商)
Regulation of herbal substances in the ANZTPA (2004.12)	http://www.anztpa.org/cm/herbal.htm	植物原料藥之管理 (2005.03.11 停止協商)
Regulation of homoeopathic and related medicines in a joint ANZTPA (2004.12)	http://www.anztpa.org/cm/homoeopathic.htm	同種療法和相關醫藥之管理 (2005.03.11 停止協商)

