



生物技術在中藥、生藥的應用上，越來越廣泛，如利用生物技術開發中藥、生藥的產品（如膳食補充品、機能性食品等），中藥、生藥新用途、新療效的研究、藥效的增進、單方藥材成分生物試驗、新生藥的發現等等。日本在生藥的研究上，一直投入相當多的心力，與中藥源出一處的日本漢方藥，除了引用中藥為其來源外，也加入了日本當地的民間藥，所以日本對於漢方藥的研究與管理，是很合適作為中藥研究與管理的借鏡的。此次奉派前往日本研習中藥生物技術鑑定，分別造訪津村製藥、醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部、國立醫藥品食品衛生研究所生藥部、日本新藥製藥等單位，範圍涵蓋產、官、學界，藉著這次出國研習的機會，除了解日本對於生藥鑑定的研究方向與目前進展，並藉由此行與日方的研究人員交流，交換彼此在生藥生物技術鑑定上的方法與技術心得，進而學習與改良本局的檢驗方法，以增強本局的檢驗能力。

## 參訪單位及研習內容

### 一、津村製藥

津村（TSUMURA）製藥創設於西元 1890 年，是日本最大漢方藥廠，佔有日本漢方藥九成以上市場。製程上，該廠自我要求高，執行比 GMP 要求更嚴格的漢方 GMP 標準，粉末製劑均經過微生物試驗，並將藥渣製成堆肥販售，回收率高達 99 %，兼顧環保及經濟效益。更設立了生藥研究部，不單是研究生藥的藥性及藥效等，更花費相當心力在研究生藥品質管制的檢驗方法與生藥藥材的鑑定方法，再用這些研究出來的檢驗、鑑定方法，提升原料及產品品質。

除了在工廠參觀製造過程、品管的檢驗及試驗流程，並在生藥

研究所聽取了藥廠介紹及研究的簡報。簡報中有兩項是特別值得我們中藥檢驗單位注意的，一是製劑成分的品管檢驗方法，已經應用 3D-HPLC 作品管，使每一批產品藥材指標成分含量一致，來確保產品的品質與藥效；另一項則是利用 DNA 序列分析作藥材區別與鑑定，對於不易區分或容易混淆、誤用的藥材，建立利用 DNA 標誌基因序列的鑑別方法，也將方法應用在品質的管制上，確保所使用的藥材正確無誤。

## 二、醫藥基盤研究所 藥用植物資源研究中心 筑波研究部

醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部成立於 1922 年，原為東京衛生試驗所藥用植物栽培試驗場的附屬機構及栽培苗圃，1980 年 2 月改為筑波藥用植物栽培試驗場。2005 年 4 月，醫藥基盤研究所改制為獨立行政法人，筑波研究部改為藥用植物資源研究中心下屬四個研究部之一。

筑波研究部主要研究內容，包括兩個部份：

1. 栽培研究室部分：栽培技術研究、藥用植物栽培及品質評價、藥用植物基原鑑定(DNA 分析技術)、外國植物資源(民間用植物藥)開發研究、種子的低溫長期保存。
2. 育種生理研究室：植物組織增殖培養、植物組織培養應用於藥用成分生產及生合成研究、藥用植物組織培養物超低溫保存。

本次研習，筑波研究部特別安排了一位專門研究藥用植物 DNA 序列分析的研究人員--研究員菱田敦元博士作個別講解，解說藥用植物 DNA 序列分析的實驗步驟流程。另參觀筑波研究部時，首先至展示藥用植物標本展示館，該館較特別的地方有三點，一是部分藥材植物收藏大且完整的原型植物標本，二是同時收藏了藥材植物的種子，三是邀請鄰近學校學生認識藥材及製作藥材標本的

活動，這樣的活動不但達到了敦親睦鄰的效果，也讓下一代由學生時代便開始認識藥用植物，建立對生藥的良好見解與觀念。

接下來到育種生理研究室，在這裡看到需多值得注意的研究發展，一是藥用植物的育種，先選出優良藥材植物品種，利用組織培養，大量繁殖分生苗，再移植田間，同時利用筑波研究部本身對藥材植物 DNA 分析能力，確保分生苗的基因、品種正確；二是利用轉殖基因植物，以生產特定藥效成分，如經基因轉殖的人蔘，其分生苗在特定培養狀況下，只生長藥用部位的根部，其人蔘皂苷的含量，要比一般人蔘高出許多。這兩點極可能發展成為未來中藥藥材及藥用成分的來源，當這樣地發展情勢出現，未來在中藥管理上檢驗規格應該如何訂定，值得注意。

### 三、國立醫藥品食品衛生研究所生藥部

國立醫藥品食品衛生研究所設立於 1874 年，為一公營的醫藥品試驗機關，名稱為東京司藥場，為日本最早的國立試驗研究機構，1922 年設立藥用植物栽培試驗場及栽培苗圃（即藥用植物資源研究中心前身），1938 年隨著厚生省成立，移為厚生省所管轄之機構，1997 年組織重組，改名稱為現在所用的「國立醫藥品食品衛生研究所」，其主要業務為食品、醫藥品的品質、有效性及安全性的試驗與研究。

當日首先拜訪生藥部長合田幸広，合田部長作簡單介紹國立醫藥品食品衛生研究所及生藥部的業務。生藥部的業務執掌包括了生藥、漢方製劑品質及有效性試驗研究、未利用之生藥植物研究、天然有機化合物構造及活性研究、麻藥及濫用藥物之試驗與研究及有關日本藥局方藥品規格制定等等。

在 DNA 分析與生物技術的研究上，先是介紹生藥部之前發表的研究論文，有關精神興奮效果的蕈菇類植物的基因分析與鑑定研究，研究題目為「Phylogenetic Relationship of Psychoactive

Fungi Based on the rRNA Gene for a Large Subunit and Their Identification Using the TaqMan Assay」，收集具有 phychoactive 活性的蕈菇類植物做 rRNA 基因（包括部分的 5.8S rRNA、ITS 2 及 large subunit）的序列分析，並建立親緣樹狀圖以確認親緣關係，之後利用這些基因 DNA 序列設計了引子及探針組合，建立利用 Realtime PCR 鑑定未知 phychoactive 活性的蕈菇類植物的方法。另外，有關易混淆藥材的白朮與蒼朮鑑定上的研究，研究標題是「DNA authentication of So-jutsu (*Atractylodes lancea* rhizome) and Byaku-jutsu (*Atractylodes* rhizome) obtained in market based on the nucleotide sequence of the 18S-5.8S rDNA internal transcribed spacer region」，在中國大陸當地採購白朮與蒼朮的藥材做為檢體，抽取 DNA 後，設計引子做 PCR 擴增 ITS 1 的基因片段，再分析這段基因的 DNA 序列，找到 DNA 序列差異最大的片段，再設計特異性高的引子，利用這些特異性高的引子做 PCR，就能鑑定藥材檢體是否為白朮或蒼朮。

合田部長特別提到，他們在設計實驗時，特別注意到未來實驗方法的實用性，在一般業界或研究單位無法負擔 DNA 定序的情況下，將實驗方法做到最後只需要做 PCR 就能鑑別藥材，如上述的白朮與蒼朮鑑定，這樣的方法已經寫入日本藥局方第 15 版參考資料中，也就是說在日本藥局方第 15 版「參考情報」中記載的基因利用生藥純度試驗方法，已經是官方公定的檢驗方法，未來極有可能列在藥典正式規格試驗之中。

#### 四、日本新藥製藥

日本新藥製藥是在 1919 年創立，主要產品為西藥及機能性食品，日本新藥主要分為三個生產研究部門：小田原總合製劑工場、千歲合成工場及千歲食品工場與山科藥用植物園，其中山科

藥用植物園種植約 3000 種的藥用、有用植物，這是該公司研發新藥及機能性食品的重要基礎設施。

日本新藥製藥生產流程完全自動化，所以能夠及時生產所需產品，存貨量少，而且非常講究產品生產效能及品質，所有生產機械約 5 年就全部更新，舊機械直接廢棄交回收商處理，不再使用，在此曾經詢問這樣的方式是不是成本很高或是很可惜，廠方表示，與其讓舊機械造成生產產品誤差或故障損失，不如更新機械。由此可見該公司對於品質、品管的要求十分嚴格，我國的藥廠或許財力無法像日本新藥這樣更新生產機械，但是這樣的對品質要求的態度，是值得學習的。此外，不論是藥廠或是官方的檢驗單位，研發都是不可或缺的，而研發的方向，更是決定研發成效的關鍵，該公司對於生技藥物的研發也有相當的投入，如在合成 RNA 上，有最長 RNA（110 個鹽基）合成的技術，可以製成 pre-miRNA（microRNA 前驅物），可用來抑制細胞內某些基因的表現，是未來極有發展潛力的核酸藥物的一種，足見其對研發的重視與研發方向的遠見。

## 心得

- 一、日本藥廠藥材品管藉由研發新的檢驗技術，提升品管能力，同樣地，作為國內醫藥檢驗的官方單位，更應積極開發新的檢驗技術，以符合日益進展的生產技術，津村製藥利用 DNA 分析切入藥材的鑑定並應用於藥材品管，可見 DNA 分析技術發展為一趨勢，本局也應積極思考，如何強化及發展新的 DNA 分析鑑定檢驗技術，以面對此一趨勢。
- 二、日本製藥業者在藥品從原料倉儲、製造、品管、廢棄物處理等的管理方式，值得國內藥廠參考之處，特別是在廢棄物處理上，講究的幾近零廢棄物的環保方式，所有生產廢棄物均再回收，製成可再利用的商品，不但增加收入，更符合環境保護要求，

一舉兩得，是值得國內業者學習或作為官方輔導業者之參考。

- 三、日本應用生物技術在生藥的鑑定上，有許多是本局在研究上所值得借鏡的，一是講求抽出之 DNA 品質，認為抽出之 DNA 的質比量更重要，特別在生藥的 DNA 抽取時常會出現許多干擾物質，而導致之後的 PCR 出現干擾，因此提升抽出之 DNA 品質，對後續的 PCR 甚至 DNA 分析都有助益；二是日本在 DNA 分析技術上投入的人力、經費及研究的環境，使生物技術應用在藥用植物基原鑑定技術成熟完整；三是轉殖基因之藥材植物，這是日本正在努力發展的領域，未來鑑別技術與規範都需要留心注意。
- 四、在醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部看到日方利用本身對藥材植物 DNA 序列分析的技術，利用 DNA 分析選取優良及合適的藥材品種，應用組織培養技術，大量繁殖並培育藥材植物種苗，再移植田間，這樣的模式，可思考為國內藥材栽培發展之路，一來可減少對中國大陸藥材的依賴，二來本土生產藥材，藥材的品質如農藥及重金屬等等，都可以得到管理與確保。雖然在之後參加中醫藥委員會所舉辦的中醫藥人才培訓-中藥基因體研究研討會上，聽到有學界在做類似的研究，但是可惜的只應用到組織培養技術，而目的只在二次代謝物的萃取，如果能再結合 DNA 分析的選種，選取高二次代謝物產量的物種，或將之應用在藥材生產上，將可能獲得更大的研究效益。
- 五、從日本新藥的例子來看，能讓製藥業不斷進步的，除了優良的生產技術與品管外，研發是相當重要的，日本新藥能維持一個藥用植物園，來從事新藥與機能食品的研發，顯見對研發的重視，在我國，中藥廠應對研發投注更多心力，如果限於財力設備，可考慮與學術單位合作研究，減少研發所需的經費與時間。