

出國報告（出國類別：實習）

赴日本國立醫藥品食品衛生研究所 參加藥品及濫用藥物檢測技術研習

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：蘇雅玲薦任技士、張淑涵薦任技士

派赴國家：日本

出國期間：104年11月10日至11月19日

報告日期：105年2月3日

摘 要

日本國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS), 隸屬於厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MLHW)的國家研究機關, 目前負責研究醫藥品、醫療器材、食品、天然添加物以及環境中各種化學物質之安全性評估。該機關組織設有藥品部、生藥部(含濫用藥物)、生物藥品部、再生/細胞醫療製品部、醫療器材部、環境化學部、食品部、食品添加物部等共計 22 個部(室)。

本次出國行程主要前往 NIHS 之藥品部、生藥部(含濫用藥物)之實驗室進行實地技術研究, 另參訪生物藥品部並分享交流本署研究檢驗組業務。該機關之「藥品部」主要研究工作及業務為, (一)協助醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA)審查新藥之品質相關文件, (二)撰寫日本藥典內測試方法及官方指南, (三)相關研究評估工作, 包含學名藥產品品質評估研究、藥品的物化性質及安定性研究、品質保證及品質管制方法確效建立與研究, 以及高功能化藥品(Highly functionalized drugs)之品質評估及生體分佈研究等。另「生藥部」之研究工作及業務為(一)生藥、漢方製劑的品質管制、安全性、有效性試驗與研究, (二)法規訂定與管理, (三)麻醉藥品(Narcotics)及非法藥物(illegal drugs)之鑑定分析, (四)撰寫審查日本藥典內生藥相關測試規格方法及漢方處方集。

藉由本次參訪研習, 了解日本藥品、漢方製劑的品質管理、檢驗技術與研究, 其中包含藥品品質評估研究、濫用藥物管理現況、未知物鑑定分析、生藥產品植物基源鑑定等, 期間與日本研究人員進行討論交流, 受益良多, 有助於本署藥品及濫用藥物檢驗技術研究之發展。

目 次

壹、 目的.....	3
貳、 行程紀要.....	4
參、 研習過程重點摘要	5
肆、 心得與建議	24
附錄.....	26

壹、目的

為了解目前國際間藥品及濫用藥物之相關檢驗技術，並促進檢驗技術之國際交流及學習，本次派員出國研習國際間目前藥品及新興藥物濫用趨勢與其結構鑑定、圖譜判定及相關精密儀器之最新檢驗方法技術、分析操作流程、相關檢驗技術規範以及國際間之檢測基準，以提昇國際間之競爭力。

本次出國計畫研習地點為國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS)，NIHS 屬於厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MLHW)的試驗研究機關，目前負責研究醫藥品、醫療器材、食品、天然添加物以及環境中各種化學物質之安全性評估。該機關組織設有藥品部、生物藥品部、生藥部(含濫用藥物)、再生/細胞醫療製品部、醫療器材部、環境化學部、食品部、食品添加物部等共計 22 個部(室)。

本次參訪研習主要就該機關之「藥品部」及「生藥部(含濫用藥物)」之實驗室進行實地技術研究，研究藥品及濫用藥物之分析技術及檢驗方法、先進精密儀器操作、國際間檢測基準及濫用藥物管理規範等，將有助於提升本署藥品及濫用藥物檢驗能力以及促進國際間交流合作。

貳、行程紀要

赴日本國立醫藥品食品衛生研究所參加「藥品及濫用藥物檢測技術研習」之行程如下：

11月10日 啟程 台北 - 日本東京

11月11日至11月13日 日本國立醫藥品食品衛生研究所藥品部研習

1. 藥品部部長 Dr. Goda 環境介紹及藥品部業務介紹
2. 藥品部研究者 Dr. Izutsu、Dr. Shibata、Dr. Yoshida、Dr. Aso、Dr. Miyazaki、Dr. Sakamoto、Dr. Koide、Dr. Kato 專題研究介紹

11月16日至11月18日 日本國立醫藥品食品衛生研究所生藥部、生物藥品部研習

1. 生藥部部長 Dr. Hakamatsuka 生藥部業務介紹
2. 生藥部研究者 Dr. Masada、Dr. Sato-Masumoto、Dr. Maruyama 專題研究介紹
3. 生藥部麻醉藥品科科長 Dr. Kikura-Hanajiri 日本新興濫用藥物管理現況介紹
4. 生藥部麻醉藥品科研究者 Dr. Uchiyama、Dr. Tanaka、Dr. Ogata 專題研究介紹
5. 與生物藥品部部長及該部研究者分享交流本署研究檢驗組業務。
6. 生物藥品部長 Dr. Ishii-Watabe 生物藥品部業務介紹

11月19日 返程 日本東京 - 台北

參、研習過程重點摘要

一、研究機構介紹—日本國立醫藥品食品衛生研究所：

日本國立醫藥品食品衛生研究所(National Institute of Health Sciences, NIHS)建於 1874 年，隸屬於日本厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MLHW)，成立之初主要為了分析及監控輸入藥品的品質，迄今已擴展涵蓋食品及環境中的化學物質等方面研究。該研究機關幅地約 30,577m²，正式職員 210 位，包含研究者 178 位，臨時人員 148 位。機關組織架構包含有藥品部、生物藥品部、生藥部、醫療機器部、食品部、安全情報部等部門，主要的業務包含藥品、醫療器材、食品、環境化學、化粧品、生物、安全情報相關研究等方面，除此之外，機構內研究者(均是博士)參與擔任藥事食品衛生審議會(Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council, PAFSC)專家委員，撰寫專業意見供醫藥品醫療機器總合機構(Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA)審查所需，提供其他政府機關(例如：麻醉品監控局(Narcotics Control Department))及地方政府實驗室技術協助，也與大學或研究機構有共同研究，並參與國外政府機關、國際組織(例如：FHH、ICH、JICA、WHO 等)、國際學會等活動。2017 年該機構將遷移至川崎市，鄰近東京羽田機場。

二、研究單位介紹：

(一)、藥品部(Division of Drugs)：

1. 簡介：

藥品部	成員(位)		主要研究
第一室	博士	3	生物體與藥品製劑間評估及製劑分析方法相關研究 1. 學名藥產品品質評估研究 2. 新興及複雜劑型評估研究：例如吸入劑、穿皮系統、微脂體、微乳劑等 3. 撰寫日本藥典內測試方法及官方指南(Guideline for Bioequivalence Studies)
	技術員	2	
第二室	博士	2	藥品的物化性質及安定性研究 1. 藥品物化性質與安定性之相關性研究 2. 藥品與賦形劑間交互作用之安定性研究 3. 開發靈敏的分析方法評估市場上藥品之物化性質 4. 晶型/非晶型藥品安定性之異質性研究
	技術員	1	
第三室	博士	3	QA/QC 方法確效建立與研究 1. QbD(Quality by design)應用研究 2. 建立 PAT(process analytical technology)分析方法及確效：例如：NIR、Terahertz、Raman 及 TOF-SIMS 等儀器之分析方法開發 3. 撰寫建立藥廠品質系統之官方指南 4. 促進國際協和化(GMP guidelines, GMP inspection, PIC/S) 5. 教育訓練 GMP 稽查員

第四室	博士	2	高功能化藥品(例：奈米藥品)品質評估及生體分佈研究 1. 奈米藥品之物化性質研究 2. 奈米藥品之生體分佈研究 3. 撰寫奈米藥品相關官方指南 4. 抗體結合藥品之生體分佈研究
	博士後 研究員	1	
	技術員	2	

2. 研究介紹：學名藥產品品質評估研究

(1) Lipo-PGE1 輸注液之品質評估研究^[1]

- a. 藥物簡介：因 PGE1 在血液中半衰期很短，將 PGE1 以 lipid emulsion 方式包覆後(Lipo-PGE1，如圖 1)，可有效且安全的累積作用在血管病變區 (vascular lesion area)，治療改善動脈阻塞疾病疼痛及糖尿病引發的皮膚潰瘍。

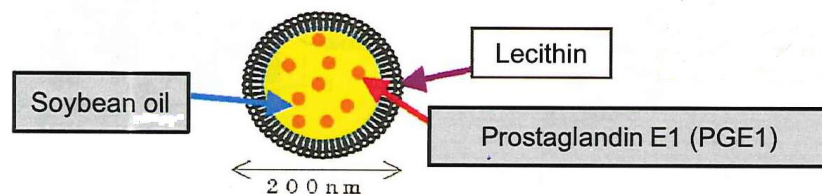


圖 1：Lipo-PGE1 示意圖，PGE1 混合於 Soybean oil 中，被包覆在 lecithin 內。

- b. 研究背景目的：從原廠藥改用學名藥發現點滴速度變慢，並在輸注線上產生凝集物的狀況(如圖 2)，此時使用的稀釋輸注液是 Hartmann' s solution (pH 8)，另外學名藥在稀釋輸注液是 saline solution 中，PGE1 在 Lipid particles 內滯留速度減低，動物實驗中發現藥效降低。



圖 2：輸注線上產生凝集物的狀況

c. 研究方法：

(a) Lipo-PGE1 在不同輸注液中混合後的平均粒徑：使用動態光散射方法(Dynamic Light Scattering, DLS)測量平均粒徑，在 Normal saline solution 及 Hartmann' s solution 觀察不出顯著差異(如圖 3)。

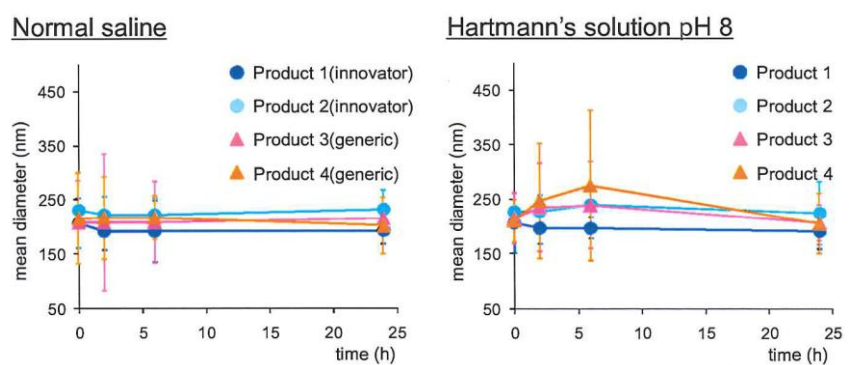


圖 3：原廠藥與學名藥在不同輸注液中混合後的平均粒徑

(b) Lipo-PGE1 在不同輸注液中混合後的大粒子個數：使用單一粒子光學量測方法(Single particle optical sensing,

SPOS)測量粒子數量，可以發現粒徑 $>1.0\ \mu\text{m}$ 的粒子個數，在 Normal saline solution 混合下原廠藥比學名藥多，但在 Hartmann's solution 混合後粒子個數隨時間顯著遞增，學名藥粒子數遠超過原廠藥粒子數(如圖 4)。

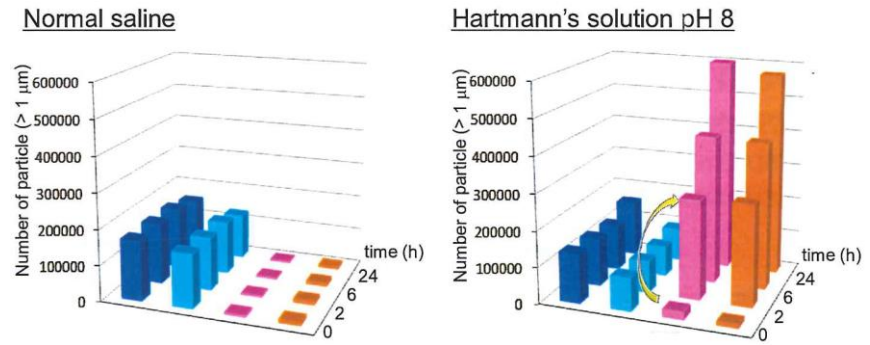


圖 4：原廠藥與學名藥在不同輸注液中混合後大粒子個數

(c) Lipo-PGE1 在不同輸注液中的滯留速度:使用 Normal saline solution，學名藥和原廠藥的 PGE1 均在 Lipid particle 中滯留，在 Hartmann's solution 中，學名藥和原廠藥在 PGE1 釋放速度較快，但學名藥和原廠藥在這些溶液皆無顯著差異(如圖 5)。

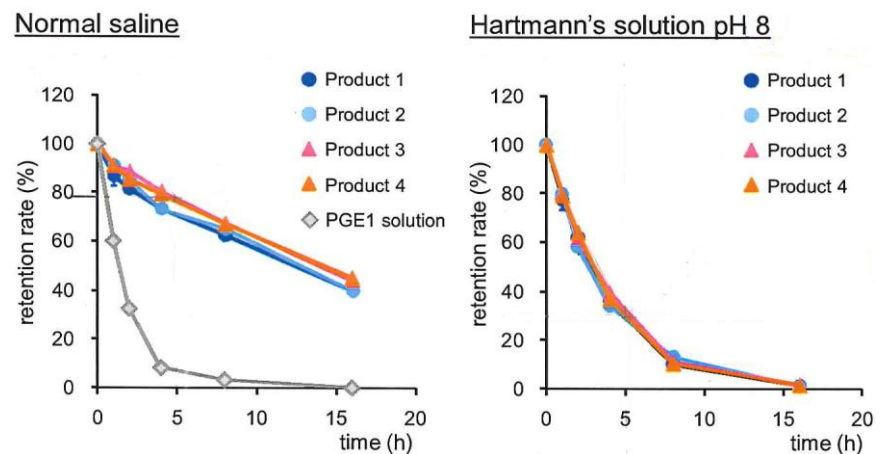


圖 5：原廠藥與學名藥在不同輸注液中的滯留速度

(d) 結論：綜上所述，造成使用學名藥後點滴速度變慢，並在輸

注線上產生凝集物的原因是大顆粒子($>1.0\ \mu\text{m}$)數量增加。對於 PGE1 在 lipid particles 內的滯留速度，學名藥和原廠藥沒有差別，因此在臨床效果上應無太大差別。因此使用此藥品需要謹慎的選擇用以稀釋藥品的輸注液。另外測量大顆粒子數量也可有效評估 lipid emulsion 的安定性。

(2) 吸入劑(inhalation)產品之品質評估研究

- a. 藥物簡介：吸入劑產品可將藥品直接作用到肺及支氣管疾病的部位，並需要有輔助的醫療器具去製造細小的顆粒。常見的產品例如乾粉吸入器(Dry powder inhalers, DPI)、定量噴霧吸入器(Metered-dose inhalers, MDI or pMDI)、霧化器(nebulizer)等。
- b. 背景說明：對於吸入劑產品的品質管控，空氣動態粒徑(aerodynamic particle size, 如圖 6)是很重要的關鍵因素，影響空氣動態粒徑的因素包含均一性的噴霧顆粒、粉末的狀態特性及空氣流等。藥物顆粒太大($>9\ \mu\text{m}$)會停留在喉嚨，無法進入肺部，導致吞嚥後進入腸胃道吸收，再經全身性循環，可能產生副作用。然而，欲到達深層的支氣管部位發揮藥效，理想的顆粒大小是 $2-6\ \mu\text{m}$ ，因此適當的空氣動態粒徑對於產品的有效性及安全性是十分重要的。

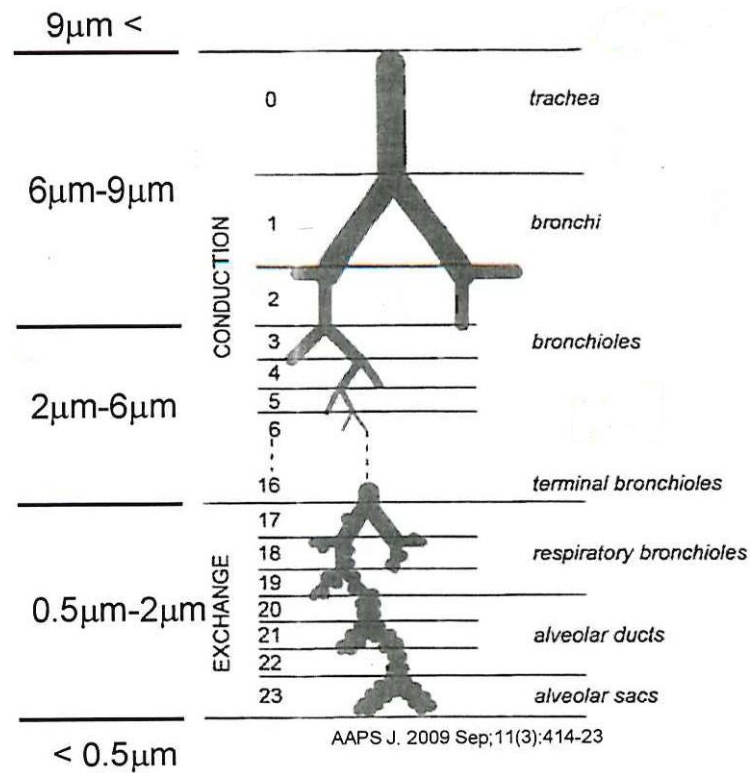
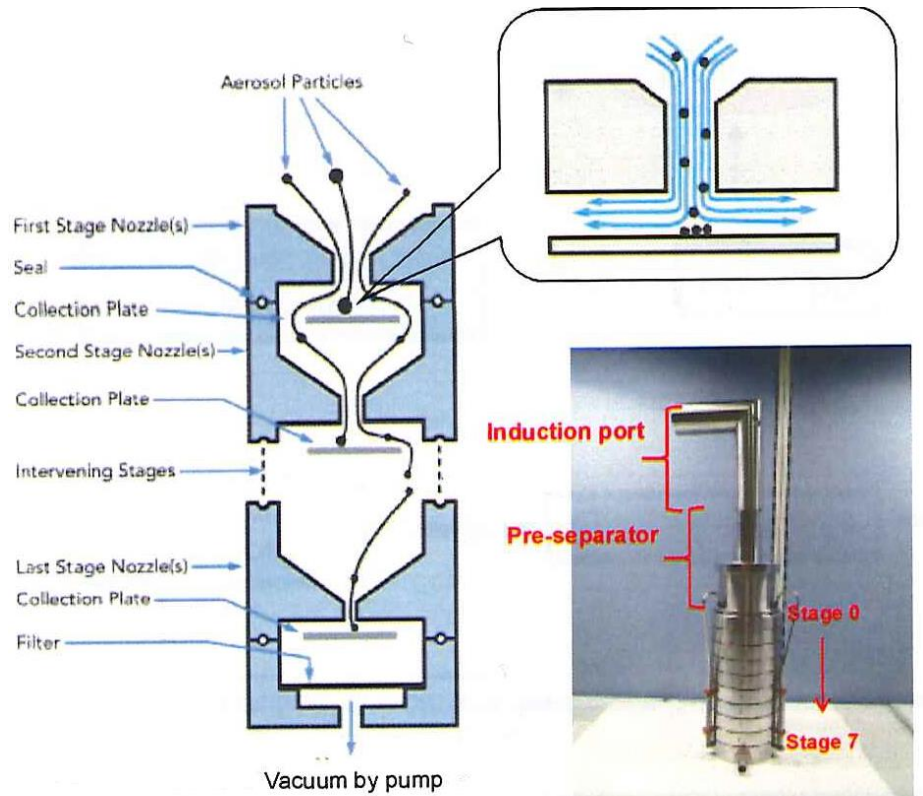


圖 6：空氣動態粒徑大小對應到達肺部的部位

- c. 研究目的：體外試驗(in vitro test)與 PK 及 PD 試驗並沒有呈現一致的結果。因此建立及開發吸入劑產品之溶離(含穿透)方法。
- d. 研究方法：設計體外實驗模擬藥物顆粒被肺部細胞表面蛋白質吸收情形。使用儀器設備為 Andersen cascade impactor(如圖 7)，利用慣性力(inertial force)分開不同尺寸的顆粒。



From Copley Scientific web

Andersen cascade impactor



圖 7：Andersen cascade impactor 設備

- e. 結論：在乾粉吸入劑產品，Lactose hydrate(賦形劑)可促進藥物(fluticasone propionate)通過細胞層的數量。藉由開發吸入劑產品之溶離方法可幫助評估藥物傳輸效率。

3. 研究介紹：藥品的物化性質及安定性研究

(1) 穿皮貼片劑之藥物特性研究

- a. 藥物簡介：穿皮貼片劑(Transdermal patches)，係藥品吸附在貼片上，經由皮膚吸收至全身系統性循環，不同於皮膚貼片(Dermal patches)只有局部治療效果。使用穿皮貼片劑的優點是可以避免首渡效應(first pass effect)，維持長時間的藥物血中濃度，並可減少給藥頻率，提高病人的遵囑性，對於吞嚥困難、無意識、易嘔吐的病人給藥也較為容易方便。然而它的缺點正因為需要經皮吸收，所以會受到藥品本身的物理化學性質而有所限制(當藥物分子量大於 500 Da 時不易經由皮膚吸收)，也會受到皮膚狀態影響吸收，也可能造成皮膚刺激(癢)的情況發生，並且必須適當的附著在皮膚上才能有好的藥物釋放。

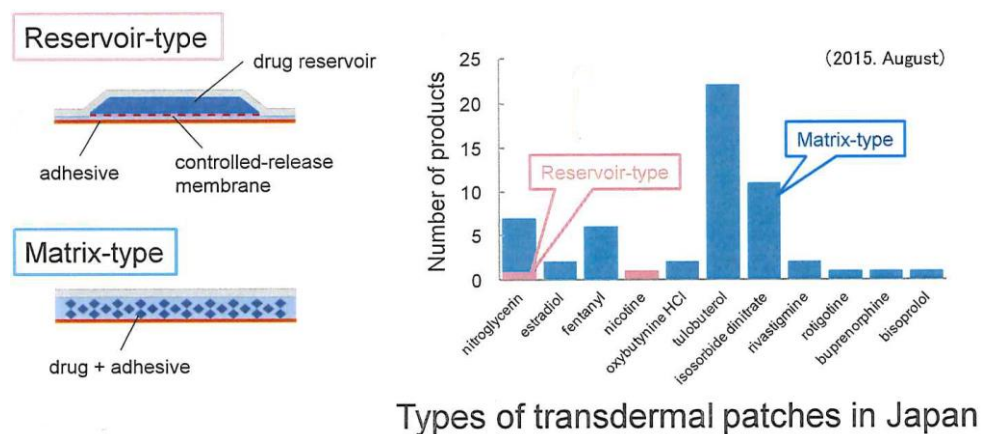


圖 8：日本穿皮貼片劑種類及數量

- b. 研究目的及方法：測試貼劑的吸附強度，使用方法為 Peeling test(180°, 90°)，預計將此方法收載至日本藥典第 17 版。另利用 X 光繞射儀(X-ray diffractometer, XRD)分析藥物分子在貼片裡的狀態，例如：呈現分子或結晶型態。
- c. 結論：分析 16 個市售產品(tulobuterol tape 2mg, 3.2cm x

3.2cm in size)之吸附強度，皆在適當的範圍內，但仍可觀察到不同產品間的相異處。

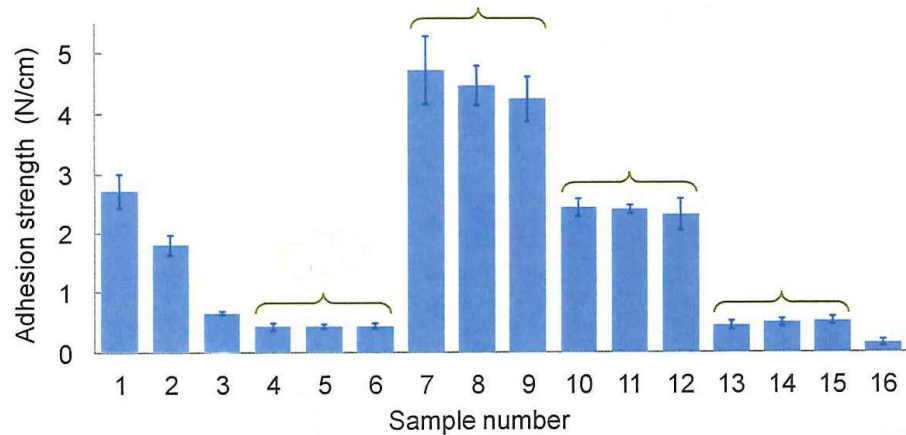


圖 9：16 個市售產品之吸附強度

(2) 藥物之物理安定性研究：

- a. 研究目的及方法：利用藥物晶型內多型性(polymorphism)轉換來評估物理安定性，研究藥物 Sulfathiazole(STZ)的兩種晶型狀態，即第一型及第四型，此種轉換可藉由 X 光繞射儀或示差掃描熱量分析儀(Differential Scanning Calorimeter, DSC)分析。
- b. 結論：不同的貯放時間、溫度及濕度下會轉換晶型影響藥品物理安定性。

4. 研究介紹：建立過程分析技術分析方法^[2, 3]

(1) 過程分析技術(process analytical technology, PAT)相關研究：

- a. 研究目的：為深入了解在研發階段中的藥品品質，並且在製程階段進行監控，開發 PAT 分析方法，例如 near-IR、far-IR/terahertz、Raman、mid-IR 等光譜方法，係不破壞樣品、快速分析、容易在製程內測量維持藥品品質之技術。

- b. 研究方法：利用太赫茲(terahertz, THz)光譜及影像法進行藥品錠劑的塗層分析,THz 可穿透塗層表面進入錠劑內層並且反射,由延遲的反射訊號可以給予錠劑塗層厚度的資訊(如圖 10),可用以確認壓錠、塗層等製造過程是否良好,也可用來分辨真偽藥。除此之外,也可使用 ATR-IR 影像法觀察錠劑塗層,或觀察軟膏中主成分分佈,另以飛行時間二次離子質譜儀(Time of Flight Secondary Ion Mass, TOF-SIMS)經離子撞擊錠劑表面獲得主成分及賦形劑質譜圖,快速獲得錠劑內成分分析。

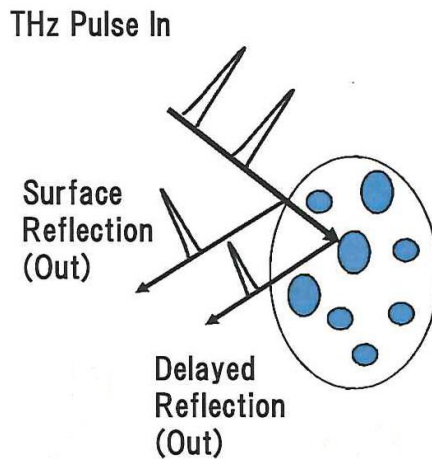


圖 10：太赫茲(terahertz, THz)分析原理

(二)、生藥部(Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics)：

1. 簡介：

- (1) 生藥部共分成三個科室,其研究範圍主要包括生藥、漢方製劑的品質管制、安全性、有效性試驗與研究,法規訂定與管理,以及麻醉藥品(Narcotics)及非法藥物(illegal drugs)之鑑定分析。
- (2) 日本傳統醫學又稱為漢方醫學(Kampo Medicine),類似於我國傳統醫學的

中醫(Traditional Chinese Medicine)，漢方醫學的診斷分成望聞問切四種方式，而治療方式可分為口服藥物、針灸及艾草灼燒(Moxibustion)。在口服藥物方面，又分為需醫師開立處方箋的處方藥物，劑量較高，用於治療重病；以及民眾可自行購買的 OTC drugs(Over-the counter drugs)，其劑量較低，適用於輕症。

- (3) 日本藥典對於漢方醫學用藥，包括生藥藥材(Crude drug)及生藥萃取物(Kampo extracts)皆有標準化的規定，內容與中華藥典相似，包含外觀、鑑定方式、純度分析、乾燥減重、灰分及酸不溶性灰分測定、成分含量分析及保存方式等。
- (4) 在生藥藥品許可方面，需具有販賣許可證、製造許可證、輸入許可及 GMP 核可，才能在市場上販售。

2. 研究介紹：市售中草藥產品中植物基源鑑定之方法開發^[4]

(1) 研究目的：

為了評估市售產品中所含植物來源的有效性與安全性，研究人員於市場上收集宣稱含「黑升麻(Black cohosh)」成分的日本市售健康食品，開發及建立分析方法以進行基源鑑定，確保該類產品使用正確的生藥基源，而非混入較便宜的其它相似基源物種。

(2) 分析方法：

該研究的方法開發共分成兩種，一種為利用 DNA 分析方法，將產品進行適當萃取後，進行 DNA 定序，搭配聚合酶連鎖反應(PCR)及電泳跑膠方法，鑑別物種間差異；另一種則是利用軌道阱高解析度液相層析質譜儀(Orbitrap-LC-MS)進行鑑定分析。

(3) 結果：

該研究方法成功發展出兩種可鑑定基源的分析方法，利用該方法進行市售

產品的鑑別，也發現有部分產品的確有混充其它基源的情形，顯示產品基源的監控有其必要性。

3. 研究介紹：利用崩散試驗進行中草藥產品之品質評估^[5]

(1) 研究目的：

由於日本市場，除了漢方製劑外，也同時存在由西方國家輸入的中草藥（例如銀杏），然而，同樣的產品，在歐洲是以藥品管理，並於歐洲藥典有一系列標準化的分析及鑑定方法，法規明確規範其品質，確保產品的安性性及其有效性；而在日本則屬於健康食品，不受日本藥典的規範，而是以食品衛生法管理，也就是說，沒有明確的法規規範產品的品質，意謂著有效性及安全性沒有受到把關。

(2) 評估方法及結果：

研究人員利用崩散試驗(Disintegration test)方法，分析日本的銀杏健康食品以及歐美的銀杏藥品，評估每個市售產品品質的一致性。結果發現，仍有部分產品不合格，而有些產品雖然合格，但疑似摻入了未經標示的人工添加物，此將會造成不可預期的副作用，因此也不是理想的產品。然而，日本目前仍有許多健康食品未經崩散試驗評估其品質，鑑於該研究的基礎下，仍應有一套品質管制方法去規範這些藥品級的健康食品，以確保它的安全性。

4. 麻醉藥品科(Narcotic section)介紹：

(1) 在麻醉藥品科(Narcotic section)裡，主要研究工作如下：

- a. 研究麻醉藥品、興奮劑、迷幻劑，以及其他影響精神藥品或植物類物質，另外還包括新興濫用藥物，例如合成大麻(Synthetic cannabinoids)與合成卡西酮(Synthetic cathinones)。對於化學物質類的濫用藥物，

利用 NMR、TOFMS 及 tandem MS 等分析技術進行鑑定，另外實驗室內也會自行合成標準品，並利用各種分析方法去確定該合成標準品的純度；而對於本身具有迷幻性質的植物花草類，則會鑑定這些花草類的主活性成分、利用 DNA 分析技術進行該植物類物種間的鑑別、以及開發分析方法以利能夠快速鑑別這些精神迷幻物質，並且評估它們的藥理活性。

- b. 進行偽禁藥(Counterfeit pharmaceuticals)鑑定，例如，壯陽藥 sildenafil (Viagra)與其合成類似物(analogues)的辨別。
- c. 判定由印度輸入日本的鴉片(Opium)中所含嗎啡的含量，日本厚生勞動省將依據嗎啡含量來決定鴉片的價格。
- d. 管理貴重儀器，包括高解析度的核磁共振光譜儀(800 MHz NMR)以及各種串聯式質譜儀(tandem MS)等。

(2) 濫用藥物流行趨勢：

日本近年來盛行的新興濫用藥物，其外觀有花草類物質(Herbal products)、紙張類物質(Sheet-type products)以及液狀物質(Aroma liquid)，這些濫用藥物經鑑驗發現含有各種不同成分的合成大麻類、卡西酮類以及 NBOMe 類，並且可發現新成分濫用藥物從 2011 年開始一個接著一個的出現，顯示 Designer drugs 快速充斥於市面上。據日本官方統計，從 2011 年到 2015 年，由於這些濫用藥物而導致施用者身體損傷，或是因此而造成的車禍事件發生率，有急劇上升的趨勢，在日本嚴重影響其社會安寧。

(3) 濫用藥物之列管方式 – 群組列管(Generic scheduling)^[6]

為遏止這個嚴重的藥物濫用現象，日本厚生勞動省截至 2015 年 11 月止已將 2316 個新合成濫用藥物成分列入管制，將其列入「Designated

Substances」這個分類進行管制。「Designated Substances」這個管制類別是日本《藥事法》(The Pharmaceutical Affairs Law)於 2006 年修法新增的類別，目的是為了能夠即時地控制這些新興物質的濫用，倘若新興藥物已列管到藥事法的「Designated Substances」後仍然很盛行，並且有科學數據佐證該成分的藥理作用以及危害人體健康的程度，那麼，該成分將會被重新分類，列入更嚴格的「Narcotics」管制類別，並改以《麻醉藥品與精神藥物管制法》(The Narcotics and Psychotropics Control Law)管理。

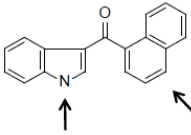
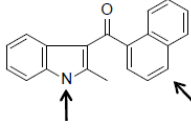
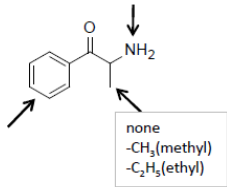
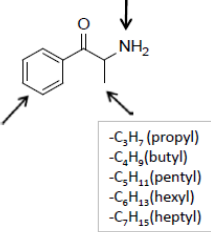
在「Designated Substances」的列管上，日本政府除了快速將所發現的新興藥物列管外，自 2013 年開始，更是新增一種將群組藥物一起管制(Generic scheduling)的列管方式，也就是說，政府一旦確定發現某個新興濫用藥物成分，除了列管該成分外，連同該成分的類似物(analog)也將一併管制，有效率的將同一類具有相似結構及活性的藥物同時列管(如表 1)，防止非法藥物製造者利用規避法律的方式不斷合成新的類似物持續毒害社會。

日本自 2013 年開始施行群組列管(Generic scheduling)方式後，濫用藥物流行趨勢也跟著有所改變。2013 年 3 月首次以群組列管(Generic scheduling)方式一次將七百多個合成大麻成分同時列管，而後發現這些被列管的合成大麻慢慢的消失於市場上，取而代之的是當時尚未列管的卡西酮成分，因此日本政府接著分別於 2014 年及 2015 年再以群組列管方式先後將一千多個卡西酮成分進行列管，以遏止新興濫用藥物的流行。

表 1：新興藥物 - 群組列管清單

(來源 <http://npsdb.nihs.go.jp/Search/List%20of%20Designated%20Substances.pdf>)

List of Designated Substances -Generic Scheduling- (As of September 2015)

Japanese Name	Name	化合物分類 Category	化合物名 Common_Name	構造式 Structures	施行日 Date of Enforcement
(1H-インドール-3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノンの構造を有する物質群	Synthetic cannabinoid derivatives (Total 393 substances)	Synthetic cannabinoids	JWH-019 JWH-022 JWH-081 JWH-182 JWH-210 JWH-398 AM2201 AM2232 etc.		2013.03.22
(2-メチル-1H-インドール3-イル)(ナフタレン-1-イル)メタノンの構造を有する物質群	Synthetic cannabinoid derivatives (Total 377 substances)	Synthetic cannabinoids	JWH-007 JWH-015 JWH-213 etc.		2013.03.22
2-アミノ-1-フェニル-プロパン-1-オンの構造を有する物質群	Synthetic cathinone derivatives (Total 494 substances)	Cathinones	4-Methylethcathinone bk-MDDMA α -PBP 4-Fluoromethcathinone 4-Methyl- α -ethylaminopentiphenone etc.		2014.01.12
2-アミノ-1-フェニル-プロパン-1-オンの構造を有する物質群	Synthetic cathinone derivatives (Total 840 substances)	Cathinones	1-(4-Fluorophenyl)-2(methylamino)hexan-1-one 2-Ethylamino-1-(4-methylphenyl)hexan-1-one 3,4-Methylenedioxy- α -PHP 4-Fluoro- α -POP 4F-Octedrone 3,4-Methylenedioxy- α -PHP α -PHP α -PHPP α -PNP α -POP etc.		2015.05.11

5. 研究紹介：利用核磁共振光譜儀(NMR) 進行未知物鑑定^[7]

(1) 研究目的及方法：

為了即時監控市場上新興藥物趨勢，並防止濫用情形，研究人員經由網站購得花草類物質(Herbal products)檢體進行鑑驗分析，倘於檢體中發現新成分，在經過適當的純化分離後，進一步以核磁共振光譜儀(NMR)進行解讀，確定該成分的化學結構，以利後續進行個別列管或群組列管。

(2) 使用儀器：

NIHS 機關內共有 7 台 NMR 儀器可進行分析，其中最先進的一台其解析度高達 800 MHz(如圖 11)，並使用 ultra cool probe 技術，優點是提高了靈敏度，並且由於可以進行快速冷卻，大大地縮短分析碳圖(¹³C NMR)時所需花費的時間。



圖 11：核磁共振光譜儀（來源：NIHS 官方網站）

5、分析技術介紹：利用 DART-MS/MS 技術進行濫用藥物廣篩

在鑑驗新興濫用藥物過程中，也常使用串聯式質譜儀(MS/MS)進行分析，研究人員利用一種特殊離子源進行快速分析，此離子源技術稱為直接分析游離源(Direct Analysis in Real Time, DART)，它是一種在正常氣壓下(不需真空環境)，架接在串聯式質譜儀(MS/MS)前端的離子源，能夠將任何型態的物質包括固體、液體或是氣體的檢體進行離子化，檢體被離子化後，隨後進入質譜端，可快速得到該檢體的質譜圖。

6、研究介紹：利用 DNA 分析技術鑑別花草類物質(Herbal products)之植物來源

研究人員利用 DNA 定序的分析方法，調查分析 62 種花草類物質(Herbal products)檢體的植物來源。得到的結果發現，大部分確認出來的植物，

其植物本身是不含有精神迷幻物質的，然而檢體卻檢出合成大麻 (synthetic cannabinoids) 成分，因此可能是以人為方式將合成大麻成分摻雜到正常的植物碎片上，製成 Herbal products。另外，也於一些 Herbal products 中，發現本身具有精神迷幻物質的植物，像是大麻 (Cannabis sativa) 本身含有四氫大麻酚 (Tetrahydrocannabinol) 成分、Mitragyna speciosa 本身含有 Mitragynine 成分、Salvia divinorum 本身含有 Salvinorin A 成分。也有發現混合多種植物種類在同一個 Herbal product 中的情形。

(三)、生物藥品部 (Division of Biological chemistry and Biologicals) :

1、簡介：

生物藥品為大分子的蛋白質或是多醣體 (Polysaccharide)，無法經過化學方法合成而得，其來源包括經自然界分離出來、以及利用基因工程製得又稱為生物技術產品。目前在日本經核准的生物技術產品有單株抗體、凝血因子、荷爾蒙、胰島素、干擾素、疫苗、白蛋白、Lysosomes、Cytokines、EPO 等等。其中，生物相似性藥品 (Biosimilars) 是一種生物技術產品，其結構與原開發產品相似但不盡相同，具有相當的品質及療效，日本目前核准上市的生物相似性藥品共有 7 個，包括 Insulin glargine BS1、Somatropin、Epoetin alfa BS1、Filgrastim (BS1、BS2、BS3) 以及 Infliximab BS1 等。

2、主要研究工作：

(1) 開發及建立分析方法，用以鑑別生物藥品的結構、物化特性、生物活

性以及安全性評估。

(2) 制定標準化的分析方法，用以進行生物藥品的品質管制。

(3) 擬定生物藥品相關法規及準則。

肆、心得與建議

心得

本次奉派前往日本國立醫藥品食品衛生研究所(簡稱 NIHS)研習，非常感謝 NIHS 藥品部部長 Dr. Goda(合田幸広 博士)、生藥部部長 Dr. Hakamatsuka(袴塚高志 博士)及生物藥品部部長 Dr. Ishii-Watabe(石井明子 博士)親切的安排整個研習行程。開啟這次參訪研習的契機，係由於本署辦理國際不法藥物研討會邀請 Dr. Goda 蒞臨演講，而有這個機會讓本署同仁到日本的國家實驗室研習。此次主要去參訪的部門，共涵蓋三大部門，包括藥品部、生藥部及生物藥品部，雖然參訪的時間有限，時程上非常的緊湊，但每個研究者都很用心的介紹他們的研究及儀器，並且讓我們實地進入 NIHS 實驗室觀摩，讓我們受益良多。相對於去參加研討會，是一位講者對應一群聽眾，我們與 NIHS 講者在整個過程中更能自在的發問、討論，並互相交流對方國家的管理現況、研究模式等。從國外研究者的角度學習到很多，這也是讓我們不畫地自限，走出國際很重要的經驗。

建議

一、 參考日本管制藥品「群組列管」模式，遏止新興濫用藥物氾濫

在管制藥品的列管上，目前都是以正面表列的方式列管，但是近年來新興濫用藥物翻新速度極快，而國內目前以一個一個成分去進行列管，品項列管速度往往跟不上流行趨勢，或者是列管了一個成分後，市場上又改以該成分的其他類似物繼續流行。建議國內可以參考日本群組列管(Generic scheduling)的精神，對於遏止新興藥物的濫用將有幫助。

二、持續監控市售藥品品質，尤其是學名藥產品

隨著健保總額支付制度之實施，及原廠藥專利期到期，越來越多的學名藥申請製造上市，為了民眾健康，對於學名藥產品的品質評估，是十分重要的。且為加速藥品上市，使更多民眾接受新的藥物治療，目前藥品上市前不需送本署檢驗，因此上市後的藥品品質監控就更為重要，此次去 NIHS 藥品部，日本對於市售藥品品質評估十分重視，建議持續監控國內市售藥品品質，以維護民眾健康。

三、持續提升國家實驗室研究檢驗能力

本署國家實驗室身為領導研究檢驗的機關，應持續精進研究及檢驗能力，以研究為主檢驗為輔，同時輔導提升地方政府實驗室檢驗量能，為食品及藥品品質把關。

四、培養訓練專業人才及精進儀器設備

科技日新月異，國際間檢驗技術及儀器設備都在快速的發展中，應持續專業人才培育及儀器設備精進，才能保持國際間競爭力，也能更有效的監控藥品品質、遏止偽劣藥及新興濫用藥物的產生，為民眾健康把關。

五、促進國際間之檢驗技術交流合作

藉由與國外研究人員進行研究分享交流，能夠獲取國際間之檢驗技術方法及研究經驗，可提升本署研究發展工作，未來建議持續派員到國外實驗室實地進行檢驗技術交流合作。

附錄

一、本篇報告資料來源，來自日本國立醫藥品食品衛生研究所（National Institute of Health Sciences, NIHS）之研究人員，列舉如下：Dr. Yukihiro Goda, Dr. Ken-ichi Izutsu, Dr. Hiroko Shibata, Dr. Hiroyuki Yoshida, Dr. Yukio Aso, Dr. Tamaki Miyazaki, Dr. Tomoaki Sakamoto, Dr. Tatsuo Koide, Dr. Kumiko Sakai-Kato, Dr. Takashi Hakamatsuka, Dr. Sayaka Masada、Dr. Naoko Sato-Masumoto、Dr. Takuro Maruyama, Dr. Ruri Kikura-Hanajiri, Dr. Nahoko Uchiyama、Dr. Rie Tanaka、Dr. Jun Ogata, Dr. Ishii-Watabe 等。

二、參考文獻：

1. Shibata, H., et al., Pharmaceutical quality evaluation of lipid emulsions containing PGE1: Alteration in the number of large particles in infusion solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009. 378(1-2): p. 167-176.
2. Sakamoto, T., et al., Coating and Density Distribution Analysis of Commercial Ciprofloxacin Hydrochloride Monohydrate Tablets by Terahertz Pulsed Spectroscopy and Imaging. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2012. 7(2): p. 87-93.
3. Yamamoto, Y., et al., Pharmaceutical evaluation of steroidal ointments by ATR-IR chemical imaging: Distribution of active and inactive pharmaceutical ingredients. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012. 426(1-2): p. 54-60.
4. Masada-Atsumi, S., et al., Evaluation of the botanical origin of black cohosh products by genetic and chemical analyses. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2014. 37(3): p. 454-460.

5. Sato-Masumoto, N., et al., Disintegration Test of Health Food Products Containing Ginkgo Biloba L. or Vitex Agnus-Castus L. in the Japanese Market. Medicines, 2015. 2(2): p. 47-54.
6. Kikura-Hanajiri, R., N.U. Kawamura, and Y. Goda, Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. Drug testing and analysis, 2014. 6(7-8): p. 832-839.
7. Uchiyama, N., et al., Characterization of four new designer drugs, 5-chloro-NNEI, NNEI indazole analog, α -PHPP and α -POP, with 11 newly distributed designer drugs in illegal products. Forensic science international, 2014. 243: p. 1-13.

三、NIHS 贈送本署書籍

