

日本汉方制剂的发展现状及其经验启示

于翠婷¹, 田 侃^{1*}, 住田尚之², 杨 毅¹, 曾慧婷¹

1. 南京中医药大学卫生经济管理学院, 江苏 南京 210023

2. 日本曾我法律事务所, 日本

摘 要: 以日本质量管理体系 (QMS) 为切入点, 从汉方制剂的研制、生产、销售 3 个环节对日本汉方制剂的发展进行综述, 为我国中药的研发及质量标准化管理体系建设提供参考。研究结果表明, 我国有必要参考日本良好的管理理念及完整的质量管理体系, 借鉴日本汉方制剂发展的成功经验, 提高中药材的种植水平、中成药的生产技术水平、中成药制备全流程的质量管理水平, 从而促进中药产业的发展。

关键词: 汉方制剂; 研制; 生产; 销售; 质量管理体系

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)02-0494-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.02.034

Development and current situation of Japanese Kampo Preparations and its meaning for Chinese materia medicine

YU Cui-ting¹, TIAN Kan¹, Sumida Takayuki², YANG Yi¹, ZENG Hui-ting¹

1. School of Health Economics and Management, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Japan's Sogo Law Office, Japan

Abstract: With the development of the Japanese quality management system (QMS) as the starting point, the development of the Kampo Preparations is described from three aspects of the development, production and sales of the Kampo to provide reference for the research and development of traditional Chinese medicine preparation and the construction of quality standard management system. It is necessary to refer to Japan's good management philosophy and a complete quality management system. Learning from their successful experience of the development of Japanese Kampo preparations to improve the level of Chinese herbal medicine cultivation, proprietary Chinese medicine production technology and the quality management of the whole process of proprietary Chinese medicine preparation, thus promoting the development of Chinese medicine industry.

Key words: Kampo preparations; research and development; production; sales; quality management system

汉方医学又称东洋医学, 是在中国医学基础上发展起来的日本传统医学, 汉方药则是在其理论指导下应用的药物。近些年, 日本基于我国《伤寒论》《金匱要略》等经典著作, 不断研究开发经方制剂, 并实现产业化, 将不断完善汉方制剂注册审批制度、健全汉方制剂质量管理标准体系作为汉方药发展战略的重要内容^[1]。日本政府鼓励扶持汉方药产业发展, 使得汉方药深受民众认可。自日本政府将汉方制剂纳入到健康保险后, 使用和购买汉方制剂的民

众日益增多, 据日本汉方生药制剂协会 (简称“日汉协”) 调查, 在日本开处汉方药的医师已由 2008 年的 83.5% 增至 2011 年的 89%^[2]; 据日本厚生劳动省公开的药事工业统计年鉴中显示, 汉方药的生产总额也已由 1976 年的 9 558 百万日元增至 2014 年的 158 110 百万日元^[3]。日本制药企业在汉方药研发、生产及销售的全流程做出了质量管理标准化体系的顶层设计, 取得显著成果, 掀起日本汉方药国际热潮。

收稿日期: 2017-09-08

基金项目: 中国-世卫组织 2016—2017 双年度合作项目: 传统医学纳入国家卫生系统的中国实践及其政策保障研究

作者简介: 于翠婷 (1994—), 女, 在读硕士, 研究方向为药事管理与医药法。Tel: 15951977978 E-mail: 2239560431@qq.com

*通信作者 田 侃, 男, 硕士生导师, 教授, 研究方向为药事管理与医药法。E-mail: tiankane@aliyun.com

1 研制环节

1.1 药材来源

生药作为汉方制剂的基础原料,其年使用总量约为 2 万吨,中国生产占 83%,日本国内生产占 12%,其他国家引进占 5%。生药品质对汉方制剂起着决定性作用。日本十分重视生药的稳定供给及品质的保证,2014 年日汉协公布《药用植物的栽培、采集、加工指南》,在对药用植物的栽培、采集、加工、加工后处理等全过程的品质管理上作出了更高水平的规范指导^[4]。

药用植物的生长及药材的品质会受到外界环境条件影响,因此,不可在被重金属、化学物质等污染的土壤环境中栽培药用植物;工艺中不可将被污染的水源作为灌溉用水;栽培中要使用无害化及最少限度的化学肥料,不可使用动物废弃物及生活垃圾作为肥料;防治虫害时需使用最少剂量的农药并要求在有经验者或专家的指导下方可使用;严禁采集污染较严重区域的野生植物,采集的药用植物需直接放到清洁的容器中,但要注意由于不透气所造成的变质腐败等情况。

采收后的药材需进行清洗、切片等处理,过程中使用的水源必须和饮用水具有同等水质甚至高于饮用水的水质;为避免交叉污染,过程中使用的器具必须清洁,同时要防止有异物混入到切片的药用部位,尤其注意因小虫等侵袭引起的变质腐败情况;干燥过程中要注意方法、温度、时间,特别要注意防止挥发性成分的损失。

进行异物的第二次筛选时需注意不可接触地面进行操作,以避免生药吸湿。将筛选后的生药按要求规范装入容器,并采用具密闭装置的全封闭设备以防止二次污染;包装容器要选择内部表面光滑、不易滞留液体且材质耐腐蚀的设备;装入容器内的原料生药需放在温湿度适宜、通气性良好、清洁的室内,禁止放在阳光直射和高温多湿的场所^[5]。

1.2 处方要求

日本在研究开发汉方制剂时,多选用我国名医典籍中的古方,并制定审批基准进行批准使用。早在 1974 年日本厚生劳动省即发布《一般用汉方处方承认审查内规》,2008 年修改为《一般用汉方制剂审批基准》,起初收录一般用汉方处方 210 个,经多次修订与完善,至 2013 年共收录一般用汉方处方 294 个^[6]。因此,当前日本在汉方制剂的研究开发方面,更多的选择《一般用汉方制剂审批基准》中

的处方进行研制,或者对承认基准以外的允许生产的汉方制剂进行仿制研究。

日本政府注重汉方制剂的基础研究。政府相关部门每年都会将大量的人力、物力投入到汉方制剂的研发中,伴随汉方药产业的快速发展,政府也在不断地加大投入力度。据研究报告显示,日本政府每年都会划拨近 1.72 万亿日元的研究经费用于中医基础理论研究,使得汉方药的研究由过去自发、无政府支持、无计划地进行逐步转向有组织、有支持、有计划的政府行为^[7]。

制药企业致力于汉方制剂的研制与开发。2012 年,日本制药工业协会对“日本制药产业规模及制药企业研发能力”进行了调查,结果显示,2000—2010 年间,日本医药品产业稳居世界医药品市场第 2 的位置。同时,日本重视技术革新与研发能力。制药企业不断加大对医药品研发的投入力度,2002—2010 年,日本医药品销售额排名前 10 位的制药企业,其平均研发费用从 2002 年的 588 亿日元增至 2010 年的 1262 亿日元^[8]。如日本最大的汉方制药企业津村株式会社,每年都会投入大量的资金来研制开发汉方制剂,并坚持不懈地投入高额的研发费用引进最先进的制药设备及研发技术。

1.3 剂型选择

日本汉方制剂发展速度很快,在产品的剂型、包装和质量控制上具有较强的国际竞争力。汉方制剂的品种及剂型较集中,主要剂型有煎剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、片剂、丸剂、液剂等。其中以颗粒剂最为常用,而颗粒剂在日本大多数由浸膏制成,因而称之为浸膏制剂,日本对浸膏制剂的研究开发已有 20 多年的历史,在浸膏制剂的生产方面,采用去粗取精和科学生产的原则,达到了提高生物利用度和使用方便的双重目的,完成了汉方制剂生产现代化、规范化、标准化过程,大大提高了浸膏制剂的质量,使汉方制剂的生产得到了很大的发展。浸膏制剂作为传统汤剂的改良剂型,既继承了汤剂的综合疗效、易吸收、显效快的优势,又具备了成药易保存、易携带和便于服用的特点,同时,也克服了传统中药口感苦涩、服用量大、工艺不合理、有效成分破坏严重的不足^[9],受到了群众的普遍认可和欢迎。当前,浸膏制剂为汉方制剂中生产量大、品种多、十分畅销的剂型,在纳入到保险中的 148 种医疗用汉方处方中,有 147 种是浸膏制剂,还有 1 种名为“紫云膏”的软膏制剂^[10]。

2 生产环节

日本高度重视医药品的品质、有效性及安全性,早在 1976 年,厚生劳动省就制定了《药品生产质量管理规范》(GMP)。随后,各协会及汉方制药企业在国家标准的基础上自主制定协会标准及企业标准。2012 年日本制药团体联合会制定《生药及汉方生药制剂制造与品质管理相关基准》(新汉方 GMP),作为日本制药团体联合会旗下全部制药企业都必须遵照的汉方制剂制造与品质管理标准,其对汉方制剂生产过程的各个环节都进行了严格的规定。为确保汉方药的品质,各汉方制药企业严格执行新汉方 GMP,从原料生药开始一直到最终制剂的形成都实行严格的品质管理。

2.1 生产流程

汉方制剂的质量关键在于原料生药的质量及生产环节的技术标准,以日本汉方浸膏制剂中的颗粒剂为例,其处方多来源于古典传统方剂,基于标准汤剂,注重方剂及单味中药的复方作用,全方位严格控制颗粒剂的内在质量,应用先进的制备技术和设备,从对原料生药的切割、提取分离、浓缩、干燥到最终制剂的形成都严格进行质量控制,避免指标成分的损失和破坏。汉方浸膏制剂(颗粒剂)制备工艺流程^[11]见图 1。

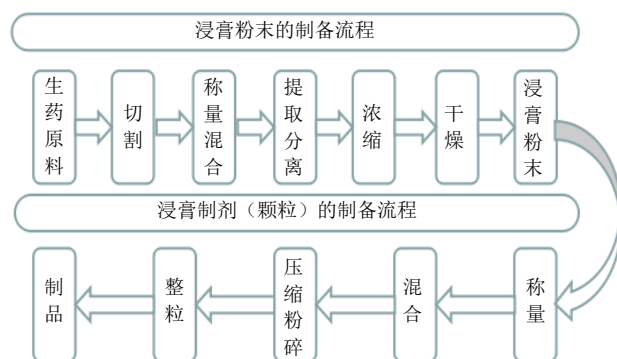


图 1 汉方浸膏制剂的制备流程

Fig. 1 Manufacturing process of Japanese herbal extract formulations

2.2 生产工艺及参数要求

2.2.1 浸膏粉末的生产工艺

(1) 切割工艺:因药用植物的药用部位、大小及形状不一,此工序有必要根据生药品质的特性,将其切割成便于提取有效成分的规格。

(2) 提取分离工艺:由于提取液中成分复杂,需根据各成分的特性来设定分离条件,一般采用离

心分离的方式,同时注意此工序中为防止生药成分的劣化和变质,要严格把控提取温度、升温速度和加热时间。

(3) 浓缩工艺:此工序是将提取液浓缩到干燥粉末具备适宜制剂特性浓度的过程。过程中汉方浸膏制剂提取液长时间高温暴露,因而采用真空低温浓缩法。

(4) 干燥工艺:此工序是将提取液干燥成浸膏的过程。过程中为防止品质劣化,因而采用喷雾干燥及瞬间干燥的方式。

2.2.2 制剂的生产工艺

(1) 称量工艺:此工序是分别称取适量的浸膏粉末和白色粉末状赋形剂的过程。

(2) 混合工艺:此工序是将数品种的赋形剂与浸膏混合,制成稳定性较强的混合粉末的过程。此过程主要是为弥补干燥浸膏易吸湿、易分散等不足。

(3) 压缩粉碎工艺:此工序是将混合粉末加压,压缩成较大片状物后将其送进自动粉碎机内粉碎,制成均匀且微细粉末的过程。

(4) 整粒工艺:此工序是将上一工序的粉末制剂制成颗粒的过程。

2.3 制剂的质量控制

日本厚生劳动省于 1985 年首次提出了“标准汤剂”的概念,指出标准汤剂的处方应按照古典方剂来制定。同时以研究报告的形式向全国汉方制药企业发出通知,明确要求以标准汤剂作为指标进行比较研究,以现代药学的技术水平,进行以成分定量为中心的化学研究及确定药理活性的生物学研究,并提出需提交基于化学、生物学上与标准汤剂具有同等性的研究资料,以确保生产出的汉方制剂与标准汤剂在指标成分及药理作用上具有等效性^[12]。因此,基于化学、生物学的实验研究成为检验汉方浸膏制剂是否具有高品质、安全性及有效性的重要途径及是否达到上市标准的主要指标。作为医药品的质量标准,日本药局方中详细记录了汉方浸膏制剂质量标准的品质检测项目。具体汉方浸膏制剂品质实验项目见表 1。

此处需要重点指明的是,在进行汉方制剂的指标成分及药理作用的研究实验时,所用的生药质量是重要因素,因此,在汉方制剂生产前,对保存在仓库的生药质量均需按照规定的质量标准进行定性、定量检验,质量检验合格者方可使用。为确保生药品质,药局方明确记录了生药的质量标准,为

表 1 汉方浸膏制剂的品质实验项目

Table 1 Quality test projects of Japanese herbal extract formulations

项目	备注
浸膏含量	测定适宜溶剂中可溶且可定量的主要指标成分
性状	制剂特有的颜色、气味及 pH 值
确认实验	一般利用薄层色谱法来鉴别生药的特性成分
纯度实验	确认药材或制备工艺中无残留物质即重金属砷；灰分；酸不溶性灰分
特性实验	制剂性能
微生物限度实验	制造工艺中的卫生学管理

制药企业提供了药品生产质量统一规范，同时也大大增加了汉方制剂注册审批的可能性。以我国中医临床常用的活血化瘀中药，而日本较稀少的唇形科鼠尾草属植物丹参为例，《日本药局方》2016 年版中丹参的质量标准见表 2。

由此可见，日本不断提高汉方制剂质量标准的可控性，保证每一批汉方制剂质量的均一性，保障临床用药的安全有效性是日本汉方制剂迈向国际市场并占有一席之地的根本原因。

3 销售环节

日本将汉方制剂分为医疗用汉方制剂、一般用

表 2 日本药局方中丹参的质量标准

Table 2 Quality standard of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in Japanese pharmacopoeia

项目	质量标准
性状	本品大致为圆柱形，长度为 5~25 cm，直径 0.3~1.5 cm，稍弯曲，带有须根，表面呈红褐、暗红褐或黑褐色；质地硬，易折，断面致密，皮部呈灰黄色或红褐色，木质部呈淡黄白色或黑褐色；气味淡，微甜且稍苦涩
确认实验	在本品 1.0 g 粉末中加入 10 mL 乙醚，摇晃搅拌后静置 10 min，滤过，将滤过液在水浴上蒸干，在残留物中加入 1 mL 醋酸乙酯成为试剂溶液，用薄层色谱法实验
纯度实验	重金属：取 3 g 本品粉末，根据重金属实验法第三法进行操作，在比较液中加入铅标准液 3.0 mL；重金属 $\leq 1 \times 10^{-5}$ 砷：取 0.4 g 本品粉末，根据砷素实验法第四法配制检测液，进行操作；砷量 $\leq 5 \times 10^{-6}$
干燥减量	干燥减量 $\leq 16\%$ ；时间为 6 h
灰分	灰分 $\leq 7.5\%$
酸不溶性灰分	酸不溶性灰分 $\leq 2.0\%$
浸膏含量	稀乙醇提取；浸膏量 $\geq 42.0\%$
存法	密闭容器

汉方制剂（OTC）和生药制剂，并对每一种汉方制剂有针对性地实施管理。自 1967 年，日本政府就制定了医疗用汉方制剂保险适用制度，1976 年将津村顺天堂的 42 处方 60 种医疗用汉方制剂收录到药价标准（药价基准是由厚生大臣规定的基于医疗保险制度，可用于医疗使用的药品范围及其在医疗保险中予以支付的价格。简单理解为：显示着各医药品目的规格、单位、药价的药品价格明细表），2000 年纳入到医疗保险的汉方制剂已增至 148 处方 848 余种^[13]。OTC 的管理则严格地按照“OTC 审批基准”进行批准使用。医疗用汉方制剂相对生药作用较强，患者不可自行购买，须在医师监管指导下使用的汉方制剂。OTC 是经过长期临床试用，被认为是副作用小、安全、有效，并且患者可自行获得的作用较缓和的汉方制剂。日本政府规范、有效地引

导与分类管理，使得汉方制剂销售使用环节保障患者用药安全、有效、合理、经济，充分发挥了汉方制剂的治疗效果。

4 对我国中药发展的借鉴和启示

高品质的药品来源于高标准、全流程的质量管理体系。日本汉方制剂包装精致、服用方便、疗效显著及高品质、安全、有效的优势使其在国际市场上深受民众信赖和认可，取得如此高评价的根源在于日本对汉方药的研制开发、生产及销售环节的高度重视^[14]。在研发环节，日本政府鼓励支持，投入大量人力、物力和财力；汉方制药企业精于研究，专于品质。在生产环节，严格执行新汉方 GMP 的管理精神和管理体系，在质量控制中不断提高汉方制剂质量标准的可控性，运用定性、定量的方法对汉方制剂的多指标进行检测、监控，对难以控制的

指标也采用等效性的方法对其质量进行验证。在销售环节,销售管理运行的规范化、精细化、科学化使得汉方制剂在流通上被安全供给,减少药品不合理使用的安全隐患。

伴随我国人民群众健康观念的变化和医学模式的转变,中医药简、便、验、廉的优势日益凸显。2016年《中华人民共和国中医药法》的颁布,用法律为中医药事业的传承与发展保驾护航。然而,纵观我国中医药事业取得飞跃进展,但制约因素仍有很多。当前,我国对中成药研发的投入力度尚显不足,各中药企业制造与品质管理水平参差不齐,中成药的销售管理制度还需完善。因此目前我国亟需加强以下几方面工作。

4.1 加快剂型改革步伐,加大科研投入力度

中药剂型的改革依靠于先进的生产技术和科学研究,这不仅需要顶尖的科研人才,更需要政府的支持和大量资金的投入。伴随中药现代化进程加快,我国应加大中医药的科研投入,加快技术改革发展,引进先进的技术和设备,为生产出安全、有效的中药制剂提供基础保障。

4.2 强化中药生产质量管理,规范中药质量检测标准

我国亟需加强中药材的品质管理,严格控制农药和化肥的使用量,避免中药材中农药、重金属残留及污染;制药企业应严格把控中药生产阶段的每一流程,加强中药生产过程中的卫生学管理,为生产出高品质的中药打下坚实基础;严谨的工艺与设备的选择也是中药生产的关键,先进的制备工艺有利于保护中药材中的有效成分及易挥发性成分,从而提高制剂的质量;同时需规范中药品质实验、检测技术,制定系统且完善的中药质量检测标准。

4.3 完善中药销售管理制度,促进中药合理使用

为保障人民群众用药的安全性、合理性及有效

性,依据中成药的品种、规格、适应症、剂量及给药途径的不同,加强对药品的分类管理,促进中药合理使用,保障患者用药安全,着力满足人民日益增长的健康需求。

参考文献

- [1] 冯国忠,罗赛男.从日本汉方药的成功看我国中药产业的发展[J].中国药房,2006,17(20):1526-1528.
- [2] 日本漢方生薬製剤協会.漢方薬処方実態調査[EB/OL].(2011-11-14)[2017-03-16].<http://www.nikkankyo.org/aboutus/investigation/investigation01.html>.
- [3] 漢方製剤等の年次別生産金額の推移[S].2014.
- [4] 日本漢方生薬製剤協会.薬用植物の栽培と採取,加工に関する手引き[R].2014.
- [5] 生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準について[S].2012.
- [6] 一般用漢方製剤承認基準[S].2013.
- [7] 科技部国际合作司.日本传统医药现状考察——兼论对中药现代化的一些启示[J].世界科学技术——中医药现代化,2002,4(3):76-78.
- [8] 日本製薬工業協会.日本の製薬産業—その規模と研究開発力[R].2012.
- [9] 黄明福,朱长康.浅述日本汉方药颗粒剂的研制与发展[J].中国药业,2000,9(7):59.
- [10] 総合メディポロ株式会社.製剤としての漢方を知ろう[EB/OL].(2015-03-31)[2017-04-12].<https://www.gori-yaku.jp/special/archives/96>.
- [11] 医療用漢方エキス製剤の製造工程[EB/OL].(2006-02-24)[2017-03-25].<http://www.shtsumura-p.com/jp/production/index2.html>.
- [12] 医療用配合剤の取扱いについて(薬審第804号)[S].1980.
- [13] 秋葉哲生.医療用漢方製剤の歴史[J].日東雑誌,2010,61(7):881-888.
- [14] 杨瑾,加茂智嗣,能瀬爱加.汉方药在日本的发展现状[J].中草药,2016,47(15):2771-2774.