

汉方药在日本的发展现状

杨 瑾^{1*}, 加茂智嗣², 能瀬爱加²

1. 天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂, 天津 300112

2. 日本星火产业株式会社, 日本

摘 要: 日本汉方药源于中医药, 但在长期的历史发展过程中, 逐渐形成了具有日本特色的汉方药文化, 并建立了完善的汉方药生产质量管理规范及注册管理制度, 形成了有别于我国中成药发展的汉方药研究开发模式及质量控制管理体系, 在很多方面与我国中成药目前的现状是有差异的, 特别是在质量管理方面的很多经验值得学习和借鉴。

关键词: 日本汉方药; 注册管理; 中成药; 质量控制; 中医药

中图分类号: R282; 285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)15-2771-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.15.029

Development and current situation of Chinese prescription medicine in Japan

YANG Jin¹, KAMO Satoshi², NOSE Manaka²

1. Le Ren Tang Pharmaceutical Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300112, China

2. Iskra Industry Co., Ltd., Japan

Abstract: Chinese prescription medicine in Japan derives from China's traditional Chinese medicine. Yet during the long history of development, the management system of production, quality standard, and registration have been gradually established in Japan. Research and development pattern and quality control management system for Chinese prescription medicine are formed and are different from those in China. Many of them are different with our current situation, especially in the aspect of quality management. Thus their experience is worth learning and using for reference.

Key words: Chinese prescription medicine in Japan; registration management; Chinese patent medicine; quality control; traditional Chinese medicine

中医学大约在公元 4 世纪传入日本, 中医进入日本后, 通过不断的实践和发展, 增加了新的具有日本特色的内容, 故日本称中医学为东洋医学。日本江户时代是日本中医学最为繁荣的时期, 一是随着中医学的不断传入, 如吴昆的《医方考》、龚廷贤的《万病回春》、李时珍的《本草纲目》等在日本备受重视, 被再版、释、补注; 二是随着 17 世纪日本版《仲景全书》《宋版伤寒论》的首次刊行, 日本汉方界即对《伤寒论》表示出极大的热情和重视, 至今, 日本当前普遍应用的 210 个处方, 大多是东汉张仲景《伤寒杂病论》中的原方, 故称为汉方药^[1]。1976 年, 汉方药被纳入日本医疗保险, 1987 年有 147 种基础中药纳入医保, 至 2000 年增至 200 种。

1 汉方药在日本的传播

目前, 日本 80 所医科大学及综合大学医学部均

在后期临床教学中开设汉方医学, 但对授课时间没有明文规定, 由各大学及医学部自行决定。汉方教育的核心课程是《和汉药概论》, 主要内容包括临床必备的汉方药基础知识, 如汉方基本理论、诊断方法、方剂运用等, 以及运用整体观念指导患者选用汉方药在内的最新综合治疗策略, 还有针灸学内容。除了学校内的汉方教育外, 诸如被 WHO 指定为世界传统医学研究基地之一的北里大学东洋医学研究所也经常春假、暑假时期, 举办大学生汉方爱好者短期培训班; 辽宁中医药大学、上海中医药大学的日本分校, 也是日本汉方医药爱好者获得汉方医学知识的重要场所。

在民间, 汉方药也得到了日本民众的认可, 汉方药在药局、药妆店均占有醒目的位置, 如日本星火株式会社、日本堂之类的汉方医药公司也定期为

收稿日期: 2016-04-12

*通信作者 杨 瑾, 女, 高级工程师, 天津市“131”创新型人才培养工程第一层次人选, 研究方向为中成药研究。E-mail: yyy966@163.com

加盟店的药剂师讲授中医传统理论和辨证用药知识,在东京开设普及中医药知识的“星火中医药学校”,任课教师一般为在该公司任职的中国中医药人才;在北京开设了“星火北京中医学培训中心”,定期举办学习班,组织学员来中国进修中医学。出于工作需要,不少药剂师都进行过汉方医学的学习。1986年,由日本星火株式会社发起成立了日本中医药研究会,该协会目前已拥有日本全国34个地区的药局、药店约1000家会员单位,协会旨在促进汉方的研修以及对汉方药的了解和使用,并定期组织会员到中国出口中成药的生产企业,如华西医科大学制药厂、天津乐仁堂制药厂等参观学习,还会组织人员赴中国进行中医研修旅行等,促进了中医药在日本的传播以及中日间的交流。

2 日本汉方药的注册管理和保护

2.1 汉方药的注册管理

日本于1974年确认《一般用汉方制剂承认基准》,其中共包括210个汉方,这些处方均出自《伤寒论》《金匱要略》《和剂局方》《万病回春》《外台秘要方》《千金方》等,同时参考日本的《经验汉方处方分量集》《汉方诊疗的实际》《汉方诊疗医典》《汉方医学》等汉方医学书籍中的成分分量、用法用量以及功效等。至今《一般用汉方制剂承认基准》已经多次增补修订,其处方量已增至263个,书中对每一处方均明确其配伍、用法用量以及功能主治。该基准中收录的汉方药可以说是日本汉方药研究及生产的基础,任何企业均可生产该基准中收录的汉方药,可以自主确定成品剂型、制定制备工艺及质量标准,并申请生产。而且只要在制备工艺中不使用水以外的溶剂即可免除药理和临床研究而直接申请生产许可。

此外,《一般用汉方制剂承认基准》中大部分处方中药材配伍量的规定有一个范围,而各药品生产的申请者可在此范围内自主确定药材配伍量;同时,在只以水为提取溶剂的前提下,申请者亦可自主选择剂型、制定工艺及质量标准。

对于不包括在《一般用汉方制剂承认基准》内的、于1968—2015年批准生产的汉方制剂,其他企业也可以申请生产,而申请所需开展的研究工作也相对简便,只需进行工艺及质量标准研究,即使是改变原有药物的剂型,只要不新增使用除水以外的其他溶剂,即可无需药理和临床研究。这类似于中

国的仿制药以及改剂型药物,但日本政府并不限制该类申请,这就形成了在日本同一品名的汉方药因不同的企业进行研制生产,其处方配伍量、制剂工艺、产品规格以及质量标准均有可能是不同的现象,这和我国国内的情况差别是非常大的。在中国,同一品名的中成药其处方配伍、制剂工艺、质量标准均是统一的,不同企业生产的同一中成药均执行统一的法定标准。

2.2 日本对汉方药知识产权的保护

众所周知,新药的研发是一个长期和资金投入的过程,只有对原研者的权利和利益诉求进行合理的保护和支持,才能促进研究工作的不断创新和持续发展。日本对汉方药知识产权的保护主要是依照国际惯例对其进行保护,如专利权保护;同时日本非常重视在日本国外进行专利的申请。我国目前对于药品知识产权的保护除了通过国际公认的专利所有权进行保护外,还有通过的《中药品种保护管理》制度的行政干预措施进行保护;此外通过提高仿制药注册的研制要求也在一定程度上鼓励了研究者对药物研究的创新,保护了原研者的知识产权和合法利益,又便于药品的市场监管。

3 汉方药的研发

据20世纪末的一项统计数据显示,日本制药企业的科技人员占全国科技人员总数的60%,其研发费用占整个国家投入的80%。以日本的三大汉方药生产企业(三共、津村、钟纺)为例,其新药研发费用均占每年销售收入的10%~20%^[1],可见日本制药企业对新药研发是非常重视的。

3.1 处方来源

目前日本在汉方药研究方面,更多的还是选择《一般用汉方制剂承认基准》中的处方进行研制开发,或以对1968—2015年批准生产的承认基准以外的汉方制剂进行仿制。由于在日本研发新的汉方制剂,除了药学研究外,也需进行药效、毒理以及临床研究,这就需要有强大的资金支持,因此真正自主研发的新汉方制剂相对较少。

若处方为《一般用汉方制剂承认基准》之外的,其处方配伍的合理性也无需通过中医理论验证,而是需要通过药理、临床研究加以验证;日本对于药物疗效的判定更加重视临床研究的结果,这也是和中国的药品注册审批要求是不同的。

在中国,中药复方制剂申请注册时,必须要对方剂配伍是否符合中医理论加以分析说明,明确处

方中药味的君、臣、佐、使，并根据这一分析开展后续的制剂工艺及质量标准研究。

此外，在日本汉方药处方配伍中还有值得注意的是，投料量在使用药材或浸膏投料时，其用量分别有各自的规定，且用量不成比例。例如，人参在不同的汉方药中以生药投料或以浸膏投料其用量是不同的，在《日本药局方》中明确规定：若以药材投料，其每日的用量为 1.5 g，若以人参浸膏投料，则用量为 0.7 g 浸膏（相当于人参生药 3 g），类似的其他药材还有很多。

3.2 制剂

由于历史上传统中药多以药材粉末入药或以水煎服用，在中医药传入日本后的上千年的应用中，仍就认为这种传统的用药方法是最有效的，是最大限度发挥药效作用的制药方法，因此在制剂工艺方面，日本汉方药更多还是倾向于传统药材粉末入药或保留中药材水煎的特点。为了保证药物成分在提取过程中不被破坏，更多地采用温度略低的提取方式，如温浸提取；在后续的浓缩干燥工序也是大多采用减压浓缩、喷雾干燥，甚至真空冷冻干燥等技术和设备，从而最大限度地保证药物有效成分不被破坏，保证药物的疗效。

而在剂型选择方面日本汉方药以颗粒剂为主，这一选择主要也是因为在日本，人们普遍认为颗粒剂继承了传统中药水煎服用的特点，颗粒剂既有汤剂的综合疗效好、易吸收、显效快的优势，同时还克服了传统方剂服用量大以及因工艺设计的合理性而造成的有效成分被破坏的问题^[2]。其他诸如片剂、胶囊剂、口服液等剂型也会根据药物的治疗特点及疗效需要而被采用。

从外观上看，现今许多汉方药颗粒剂已经跳出国人印象里中成药的粗糙外观和苦涩口感，不仅颗粒颜色美观、粒度均一，包装精美，而且口感好，甚至许多汉方药颗粒剂可以不需要水送服而直接口服，这方面是值得学习的。

4 质量标准的制定及质量控制

日本早在 1976 年就制定了《药品生产质量管理规范》（GMP），1989 年日本又颁布了《汉方药 GMP》，汉方药制剂的生产按此标准实施。

在中国，由于很多中成药批准上市时间早，尤其是经典名方，其质量标准相对简单，甚至没有鉴别和定量测定标准。近年来，随着国家药品监督管理局（CFDA）药品质量标准提高工作逐

步推进，同时对新批准药质量标准的技术要求提高，这一状况已有明显改善，但中成药产品的质量标准中除了常规的性状、鉴别、干燥减重、崩解时限等以外，每种中成药产品的特异性检查也大多停留在有 1~3 项薄层鉴别以及 1 项含量测定标准限度的水平上，且绝大多数含量测定标准只限定下限要求。

在日本，一般汉方药的质量标准中，常规检测项目除了检测性状、干燥减重、崩解时限等以外，日本对于汉方药中重金属残留量和农药残留量的监控是非常严格的。从原料药材开始一直到成品全程进行检测和监控，以确保产品的安全有效。

此外需要重点指出的是，在日本汉方药的质量标准中还有一项指标是在中国中成药质量标准中几乎没有的，即浸出物含量标准，该标准检测所用的溶剂一般为稀乙醇或 95%乙醇。

除常规检测项外，日本汉方药对于鉴别和含量测定的要求是非常高的，普遍要高于国内中成药的标准。在日本汉方药要求处方中所有药味均需进行薄层鉴别研究，如果无法制定薄层鉴别方法也需提供充分的实验依据加以说明，这往往需要筛选多种溶剂、展开剂以及显色方法，其工作量远远超过成功制定一项薄层鉴别方法的工作量。而在指标成分定量测定方面，凡是在日本药局方中明确成分含量标准的药材，在汉方制剂的质量标准中均需制定含量测定标准，一般要求含量测定的指标成分不少于 3 种，且该标准要同时制定上、下限度。由此也可反映出日本对汉方制剂质量要求之高，监控之严。

如此严格的质量标准要求带来的一个实际问题就是检验周期及检验成本的增加，而日本在制定汉方制剂质量标准时已有意解决这一问题，一般通过供试样品制备方法的简化来加以改善。例如，在日本的许多汉方制剂质量标准中往往需要 5~6 个甚至更多的薄层鉴别，而这么多薄层鉴别的供试样品制备常常只是通过 1~2 个连续的流程加以制备分离，操作简便、快捷，这就极大地缩短了检测周期，降低了检测成本，同时保证了产品质量的有效监控。

5 结语

目前日本汉方药占据了全世界 90% 的中药市场销售份额，这一成绩的取得应归结于在严格的生产质量管控下生产出来的药品品质高，疗效及其安

全性得到了全世界的认可和信任；此外，药品精美的外观、便捷的服用以及良好的口感也是日本汉方药在国际市场竞争中的优势所在。而这些优势产生的根源就是日本对汉方药研发、生产质量控制方法和标准研究的高度重视，在生产过程中对 GMP 严格执行的精神，在质量标准中对汉方药的多指标的检测、监控，以及对除可量化指标外的其他能够反

映质量的项目的同样重视，这些都是非常值得学习和借鉴的。

参考文献

- [1] 郭 晓, 郁 洋. 日本汉方药发展及对我国中药产业的启示 [J]. 亚太传统医药, 2007, 2(9): 9-12.
- [2] 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.