

· 专 论 ·

日本汉方制剂及其特点与中药新药研究的思考

杨 平, 林 丹, 宋 菊, 阳长明*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

摘 要: 通过对日本汉方制剂目录、分类、审批、生产销售等基本情况的介绍, 以及对其药材、剂型、工艺和质量控制等方面特点的分析, 提出我国经典名方制剂研究应注意结合临床应用遴选经典名方, 尊重中医药理论指导和中医临床应用特点, 重视上市后再研究, 加强质量控制研究, 积极关注已上市“经典名方”制剂的再评价; 中药新药研究应加强药材/饮片源头质量控制, 基于人用历史开展中药复方新药研究, 以“质量源于设计”的思路和理念开展中药新药的质量控制, 加强工艺过程控制和质量标准研究。

关键词: 日本汉方制剂; 经典名方; 中药新药; 质量设计; 质量控制

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)09-1985-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.001

Characteristics of Japanese Kampo preparations and thoughts on studies of new Chinese materia medica

YANG Ping, LIN Dan, SONG Ju, YANG Chang-ming

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: This paper introduces the general information of Japanese Kampo preparations, including the catalogue, classification, approval, production and so on, and summarizes their quality characteristics on medicinal materials, formulation, productive process, and quality control. It is suggested that classical representative prescriptions should be selected in combination with clinical application, and the research of classical prescription preparations should follow the guidance of traditional Chinese medicine (TCM) theories and the characteristics of clinical application of TCM, attach important to the research after listed, and strengthen studies on the quality control. Moreover, the reassessment of post-marketed “classical representative famous prescription” preparations should be paid more attention to. The research of new Chinese materia medica (CMM) should strengthen quality control of medicinal materials/pieces source, and new CMM compound preparation research should base on the history of human use. Quality control study of new CMM should base on “quality by design” ideas and concepts, and strengthen process control research and quality standard research.

Key words: Japanese Kampo preparations; classical prescription; new Chinese materia medica; quality design; quality control

日本汉方医学源自中国传统医学。中医药学从隋唐时期传入日本, 明治维新前一直是日本的主流医学。明治时代, 在“脱亚入欧”政策影响下, 日本中医药逐渐衰落。随着 1950 年日本东洋医学会成立、1956 年日本汉方医师联盟成立及 1972 年北里研究所成立附属东洋医学综合研究所, 汉方制剂在日本又逐渐兴起^[1], 形成了具有日本特色的汉方制

剂体系。日本汉方制剂大多来源于我国古代经典名方。由于同根同源性, 笔者尝试从日本汉方制剂的注册、审批、管理及质量控制等相关情况, 思考我国经典名方制剂、中药新药相关问题。

1 日本汉方制剂的注册监管

1.1 汉方制剂目录

日本汉方制剂实行目录管理。《一般用汉方制剂

收稿日期: 2018-03-10

作者简介: 杨 平, 女, 博士, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242916 E-mail: yangp@cde.org.cn

*通信作者 阳长明, 男, 博士, 主任药师, 高级审评员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85242875 E-mail: yangchm@cde.org.cn

承认基准》(简称《基准》)收录了 210 个汉方,奠定了日本汉方制剂研究及生产的基础,并于 1975 年首次出版^[2]。收载处方来源于《伤寒杂病论》《金匱要略》《和剂局方》等中国古典医籍和部分日本医药书中的方剂。每一处方均包含明确的处方、用法用量及功能主治。后经不断修订调整,现共收录 294 个处方^[3]。日本厚生省考虑到这些基本处方经过中国千百年的医疗实践,基本认可其有效性和安全性,故规定制药企业在申报这些基本处方制剂生产许可时,手续可以简化。

1.2 汉方制剂的分类

日本将汉方制剂分为医疗用汉方制剂和一般用汉方制剂。其中,医疗用汉方制剂适用于日本的社会保险和国民健康保险,须由医生开处方,在医院的药局或调剂药局买药,类似于中国的处方药;一般用汉方制剂未纳入日本医保体系,由民众在各类药局自行购买使用,类似于中国的非处方药。目前有 148 种医疗用汉方制剂,294 种一般用汉方制剂。

1.3 汉方制剂的审批

汉方制剂的申报受理及审查主要基于《基准》。任何企业均可申请生产《基准》中收录的汉方制剂,在处方组成、用法用量及疗效范围内,通过研究自主确定成品剂型、制备工艺及质量标准。若制备工艺为传统工艺,可免除药理毒理和临床研究而直接申请生产。在此基础上,日本于 1980 年颁布了药审第 804 号通知《关于医疗用配合剂的管理》^[4],主要涉及医疗用汉方制剂的受理规定。后发现对于同一处方,不同申请企业、不同设备或不同生产工艺导致产品质量出现较大差异的情况,1982 年经“产官学”各方专家讨论确定了“标准汤剂”的制备方法,并于 1985 年发布了药审 2 第 120 号通知《关于医疗用汉方浸膏制剂的管理》^[5],该通知为“限期措施”,主要涉及制剂与“标准汤剂”的等同性研究内容,通过与标准汤剂的对比研究,提高了医疗用汉方制剂的质量。1987 年日本汉方制药协会制定了《医疗用汉方浸膏制剂的生产管理和品质管理基准》^[6],简称汉方 GMP,对汉方浸膏制剂的生产管理和质量管理做出了规定。

1.4 上市后的再评价研究

日本汉方制剂的非临床及临床研究与评价多为上市后进行,包括阐明汉方制剂的药理作用、毒性研究、以临床有效性为研究目的的循证医学研究和不良反应监测等。该项研究为企业自发研究,其目的是为

了促进临床医生对汉方制剂的理解和正确使用。

1.5 生产、使用及市场份额

目前日本汉方制剂的生产企业有 18 家,其中津村药业占据了大约 80% 的市场份额,生产超过 120 个汉方制剂。由于日本医生行医执照中只有西医师而没有汉方医师,因此日本所有医疗用汉方制剂均由西医师处方使用。日本汉方制剂在日本的市场占有率比较低。据不完全统计医疗用汉方制剂仅占日本社会保险和国民健康保险年度费用总额的 1.2%~1.5%,一般用汉方制剂占非处方药物(自费药物)市场的 1.4% 左右^[7]。

2 日本汉方制剂的特点

2.1 药材

日本汉方制剂对药材控制较为严格,所用药材 80% 来自中国。如占据汉方制剂 80% 销售市场的日本津村药业,在中国设有自己的药材企业,并与 150 多家药材供应商合作。推崇从源头进行质量控制,建立可追溯体系,从优质种质资源的收集和培育,农残、重金属等外来不安全因素的监控,到药农和相关人员的教育和监督,全程严格按照 GAP 要求种植,保证原药材的质量。同时,为了保证产品批次质量的一致性,津村通过对不同年份、不同产地、不同批次的药材进行混合投料,保证中间体和制剂的质量相对稳定。日本汉方制剂所用药材基本不进行炮制,如津村药业的 119 种药材中仅附子进行了炮制。

2.2 剂型

日本对汉方制剂的剂型不过多限制,但市场上颗粒剂占比达 90% 以上,部分品种有散剂、片剂、胶囊等剂型。日本产量最高的 10 个品种剂型为“七汤二散丸”^[8]。同一处方一家企业一般只能申报 1 个剂型,如果申请多个剂型,需要进行生物等效性试验。

2.3 生产工艺

根据日本 804 号通知《关于医疗用配合剂的管理》,汉方制剂工艺上只认可浸膏剂或浸膏化制剂,不认可浸膏与药材粉末混合的制剂。一般采用水为溶媒,各药味混合提取。汉方制剂工艺研究的基础是与“标准汤剂”对照。“标准汤剂”为根据古籍方法制备的煎液,由各方专家讨论后确定具体制法,规定了加水量和煎煮时间,一般加入全生药量的 20 倍水,加热提取 30 min 以上,滤过,以滤液相当于加入水量的半量为宜。企业自行制备并检测标准汤

剂, 制定指标成分含量并设定一日浸膏服用量。原则上测定 2 个以上指标成分。汉方制剂的制备工艺由企业自行研究确定, 对工艺参数没有特别规定, 但要求汉方制剂浸膏中指标成分含量应不低于标准汤剂下限值的 70%, 含量幅度不得偏离标准汤剂均值 50%, 并尽可能控制在 30% 以内。通过与标准汤剂比较指标成分转移率、浸膏得率, 从而保证浸膏质量与标准汤剂基本一致。

2.4 质量控制

汉方制剂生产企业执行自拟标准, 国家未有统一的成品标准。从 15 版《日本药局方》开始逐步刊载汉方制剂的浸膏粉, 对不同企业的提取物进行了标准统一, 截至 17 版《日本药局方》, 共刊载 33 个汉方制剂提取物。

为保证批间质量稳定, 日本汉方制剂强化药材质量、制备工艺过程、检验标准体系(药材、中间体、成品)全过程控制及严格的品质管理。通过药材混批投料, 从药材的选用、提取、浓缩、干燥以及成型工艺等, 采用高效、低温(甚至冷冻)的制备技术和相关设备, 尽量保持原处方汤剂的性质, 使有效成分和挥发性成分得以保留^[9], 且最终成品的成型性和颗粒剂的溶化性较好。企业对药材、半成品、制剂分别建立质量控制标准, 包括特征图谱检测, 保证药材、中间体和成品的关联和一致性。

3 对我国中药新药研究的思考

3.1 关于经典名方制剂研究

日本汉方制剂与我国经典名方制剂具有一定的相似性, 在经典名方制剂的政策制定及其审评审批和技术要求等方面, 可借鉴日本汉方制剂发展的经验和教训, 更好地制定经典名方制剂相关政策和技求要求, 加强监管。但应注意的是日本汉方制剂的内涵、特点和地位与我国中药及其制剂情况有很大不同, 在具体的政策及要求上应结合我国国情进一步研究实施。

3.1.1 注意结合临床应用遴选经典名方 日本没有专门的中医医师, 汉方制剂也不是由中医医师处方。日本汉方制剂所用药材除附子经炮制使用外, 一般没有经过严格意义上的炮制, 也没有在中医理论指导下使用。而我国使用经典方剂具有长期且没有间断的应用历史, 积累了丰富的临床使用经验和大量的中医药人才。在研究经典古籍的基础上, 应注意充分发挥广大中医专家的临床经验, 挑选出“目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显特色与优势的方剂”

作为经典名方制剂加以开发利用。

3.1.2 尊重中医药理论指导和中医临床应用特点 在经典名方制剂的研究、使用及管理设计上, 应注意尊重中医药理论指导和中医临床应用特点, 充分发挥经典名方制剂的作用。重视药材的炮制研究, 明确古籍记载的炮制方法, 合理使用炮制品。研究标准汤剂时, 不宜每个方剂都采用统一的加水量、煎煮时间, 应考虑不同药味的质地、先煎后下等特点, 结合中医临床汤剂的制备特点, 根据每个方剂的研究情况确定。经典名方制剂的使用宜尊重中医药理论指导, 强调中医辨证, 避免类似日本小柴胡汤事件的发生。

3.1.3 重视上市后再研究 经典名方制剂上市后, 应积极开展循证医学研究, 注意对临床疾病治疗经验的积累、验证和总结分析, 同时加强对不良反应的检测和再评价研究, 以丰富、修订和完善说明书, 更好地指导患者使用, 促进经典名方的合理应用。

3.1.4 加强经典名方制剂的质量控制研究 思考日本汉方制剂所遇到的问题和做法, 有利于更好地加强我国经典名方制剂的管理和质量控制。如日本汉方制剂生产曾出现同一品种生产工艺不统一、质量参差不齐的问题, 其后采用与“标准汤剂”对照的方法, 研究建立浸膏质量标准等, 提高了产品质量控制水平。经典名方制剂的生产和质量控制研究, 应重视和加强对药材质量的研究, 固定生产工艺和条件, 建立药材、饮片、中间体及成品的质量控制要求, 并在产品质量设计和研究中, 加强产品质量均一稳定性的研究, 打造出属于我国高质量的“经典名方制剂”。

3.1.5 积极关注已上市“经典名方”制剂的再评价 1985 年《新药审批办法》颁布之前, 大量来源于经典名方的复方制剂, 如安宫牛黄丸、六味地黄丸、理中丸等没有经过临床试验研究就已上市生产。上市后, 这些产品很少有规范化的临床再评价, 不利于这些产品的推广使用。建议对这些品种的上市后再评价及质量提高予以重视。

3.2 加强药材/饮片源头质量控制

日本汉方制剂比较注重药材的源头质量控制, 对药材质量的要求比较严格。传统的中药复方制剂非常讲究药材/饮片质量, 对产地、品质、加工炮制等要求极严, 对制剂的煎煮熬制加工制作都有严格规定、一丝不苟, 这些都是保证制剂安全有效的基础, 也是中医药经久不衰并形成璀璨丰富的中医药

文化的基础。客观地讲,近年由于中成药生产厂家众多、产能过剩及价格、不良竞争等原因,中成药所用药材/饮片质量控制状况不甚理想,这也可以从国家食品药品监督管理总局组织的对药材/饮片的质量检查通告中可以了解到。

药材/饮片质量是保证中成药质量均一稳定的基础和关键因素,这是中成药质量控制的源头。中药材的生产过程应符合 GAP 的要求,加强对农药残留、重金属、有害元素及真菌毒素等的控制与监测。采取各种措施保证中药材质量的相对稳定,如固定基原和产地,建立药材可追溯体系,建立规范化药材种植养殖基地,药材混批投料等。对于来源于国家重点保护野生动植物的药材,应明确合法性、必要性、优效性等方面的要求,积极开展其种植养殖研究,保证工业化大生产中中药材资源的可持续利用。

3.3 基于人用历史开展中药复方新药研究

我国经典名方可以免除临床试验是基于人用历史有效性的考虑,日本、韩国、欧洲植物药注册申报时也会根据人用历史情况,减免临床试验。人用历史对于新药研究具有重要的参考价值,可以避免新药研究的盲目性和降低新药研发的风险,应予以重视。中药复方新药研究大多是在已有临床应用经验和确切疗效的中药方剂基础上的研究,其研究过程是源于临床、证于实验、回归临床的过程,其药学研究目的应该是体现并最大限度地发挥原有方剂的疗效^[10]。中药复方工艺筛选时,不能仅限于一个或几个成分的研究,需要从人用经验的传承角度尊重原来临床有效的工艺,审视、比较、确定工艺^[10]。研究和思考临床发挥作用的有效物质成分,不能仅考虑如何更好地保证某个或几个相关药效成分的传递,在作用物质基础不清楚的情况下,更应考虑如何保证整个方剂(产品)有效性、安全性的传递。如果新药研究中,确定的工艺与临床应用工艺相比有较大改变,为保证制剂的有效安全,减少产品研发风险,有必要进行更深入地研究,以确保新药制剂的临床有效性和安全性。此外,应避免单纯为制备某种剂型或适应某条生产线、生产设备而改变工艺,以及追求创新而盲目强调化学成分富集等情况发生。

3.4 加强工艺过程质量控制研究

研究日本汉方制剂生产及其质量要求,对比目前我国中药研究生产实际,笔者认为其比较重视产品的一致性要求,如采用与“标准汤剂”对比的质量控制

研究、研究生产过程中注意结合工业技术发展采用较为先进的技术设备条件、研究建立中间体质量标准、成品颗粒剂的颗粒外观及溶化性较好等。我国颗粒剂研究生产总体来说还是略显粗放,对成型工艺研究、辅料选择研究重视不够,忽略对产品个性化的干燥、成型工艺的要求以及产品溶化性要求等。

中成药作为工业化大生产的产品,同品种不同批次产品质量的相对“均一稳定”是其基本属性要求。在中药生产过程中应以“质量源于设计”的思路和理念进行顶层设计研究^[11],从生产过程、中间体及成品质量控制、稳定性等各方面、各环节寻找和建立质量关键控制点,确定关键工艺、参数及评价指标,采取相应控制措施,以保证产品质量。如颗粒剂研究应注意制剂处方的研究,注意个性化的干燥、制粒方法及条件的研究,包括适用性设备的选择,逐步改变传统工艺粗放、生产设备落后的现状。

3.5 加强中药质量标准研究

现阶段中药的质量标准尚不完善,已上市中药中还有不少品种质量控制项目较少,质控指标不全,建议生产企业进一步完善已上市中药质量标准。对于中药新药,建议在加强中药材质量控制的前提下,根据中药制剂特点,加强中药新药的质量标准研究,构建符合中药特点的中药新药质量标准体系。标准的建立应把握“深入研究,浅出标准”^[12]的研究思路,即基础研究要深入,但标准宜简单、可行,具有可操作性。中药的质量标准应在现有技术条件下尽可能反映中成药的质量属性,保证中药新药质量的相对均一稳定。如应尽可能对方中所有的药味都进行确认试验,增加专属性和特征性的检测,如指纹图谱或生物测定法等;增加整体性的检测指标,如 pH 值、外观色度、浸出物等;为表征产品质量的均一稳定,应制定含量的上下限;定量指标成分的选择应为活性成分或专属性成分,尽可能研究建立多成分同时含量测定的方法,以及反映不同工艺路线的测定指标。

4 结语

中药工艺研究、质量控制及其评价,从现代科学角度来看,无论是其理论与方法,与化学药物相比,还存在很多需要明确、研究、探索之处。日本汉方制剂与中药具有“同根同源性”,系统地比较研究日本汉方制剂的注册、审批、管理及质量控制等相关情况和要求,对我国经典名方制剂、中药新药研究具有一定的借鉴和启示意义。

参考文献

- [1] 靳士英. 日本反废止汉方医与中国反废止中医之斗争及其比较 [J]. 中华医史杂志, 1993, 23(1): 45-51.
- [2] 日薬連漢方専門委員会編集: 一般用漢方処方の手引き [S]. 1975.
- [3] 一般用漢方制剂承認基準の改正について [S]. 2012.
- [4] 日本药审第 804 号通知: 关于医疗用配合剂的管理 [S]. 1980.
- [5] 日本药审 2 第 120 号通知: 关于医疗用汉方浸膏制剂的管理 [S]. 1985.
- [6] 医疗用汉方浸膏制剂的生产管理以及品质管理的基准 [S]. 1987.
- [7] 薛斐然, 周 贝. 日本汉方制剂对我国经典名方注册监管的启示 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(4): 587-589.
- [8] 郭 晓, 郁 洋. 日本汉方药的发展及对我国中药产业的启示 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(9): 9-12.
- [9] 严令耕. 日本汉方药的发展对我们的启发 [J]. 中医药管理杂志, 2004, 14(5): 42-43.
- [10] 阳长明. 中药复方新药研究的质量设计、质量完善与技术审评的分阶段要求 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3253-3258.
- [11] 阳长明, 王建新. 论中药复方制剂质量源于设计 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(9): 1211-1215.
- [12] 吴婉莹, 果德安. 中药整体质量控制标准体系构建的思路与方法 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 351-356.