·新药注册与审评技术·

中成药规格的规范表述及相关问题探讨

周跃华[1],洪燕龙[2],宋宗华[3],戴　忠[4],季　申[5],张　磊[2],王海南[6]
(1 国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022;2 上海中医药大学,上海 201203;3 国家药典委员会,北京 100061;4 中国食品药品检定研究院,北京 102629;5 上海食品药品检验研究院,上海 201203;6 国家药品监督管理局,北京 100037)

[摘要] 本文对中成药规格的内涵、特点及规范表述等进行了较为系统的总结与分析,并就实施《中成药规格表述技术指导原则》需关注的相关问题进行了讨论,认为:按《中成药规格表述技术指导原则》要求,在中药说明书【规格】项标明单位制剂相当的处方药味的理论量(或标示量)是可行的。药品规格与所用辅料的种类和数量无关。需根据中成药的处方药味类别、剂型、用法用量等特点合理表述药品规格。区分药品规格与包装规格,便于厘清国家药品监督管理部门与省级药品监督管理部门的事权范围。中成药规格以单位制剂相当的饮片量表述,不影响药品的装量差异检查。

[关键词] 中成药;规格;包装规格;说明书
[中图分类号] R95　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)23-2153-04

The standard expression of strength of Chinese patent medicines and discussion on related problems

ZHOU Yue-hua[1], HONG Yan-long[2], SONG Zong-hua[3], DAI Zhong[4], JI Shen[5], ZHANG Lei[2], WANG Hai-nan[6]
(1 *Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing* 100022, *China*; 2 *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*; 3 *Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing* 100061, *China*; 4 *National Institutes for Food and Drug Control, Beijing* 102629, *China*; 5 *Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai* 201203, *China*; 6 *National Medical Products Administration, Beijing* 100037, *China*)

[**Abstract**] In order to standardize the expression of the strength of Chinese patent medicine (CPM), the connotation, significance, characteristics and standard expression of CPM strengths are systematically summarized and analyzed in this paper. Furthermore, the related issues which need to be paid attention to in the implementation of "Technical Guideline for Strengths Expression of Chinese Patent Medicines" are discussed, and the following suggestions are put forward: According to the requirements of "Technical Guideline for Strengths Expression of Chinese Patent Medicine", the theoretical amount (or marked amount) of prescription composition in each dosage should be indicated in the strengths of CPM. Drug strengths have nothing to do with the types of excipients used. It is suggested that the strengths should be reasonably expressed according to prescription composition, dosage form, usage and other characteristics of CPM. Drug strengths and capacity specification should be distinguished to facilitate the registration and management of drugs and to clarify the scope of powers of National Medical Product Administration and the Provincial Medical Product Administration. The strengths of CPM should be expressed according to the equivalent amount of decoction pieces in each dosage, which does not affect the check of capacity difference of the product.

[**Key words**] Chinese patent medicine; strength; capacity specification; labeling

[作者简介] 周跃华,男,主任药师,研究方向:中药、天然药物的药学评价。联系电话:(010)85242879,E-mail:zhouyh@cde.org.cn。
[通讯作者] 王海南,男,研究员,研究方向:中药、天然药物注册管理。联系电话:(010)88331023,E-mail:wanghn@nmpa.gov.cn。

药品规格是药品说明书的重要内容,是临床用药的重要依据。2017 年,国家药品监督管理部门发布《中成药规格表述技术指导原则》,明确提出中成药(以下简称中药)的药品规格应标明单位制剂相当的药物量的信息,并以举例的方式明确了常用剂型药品规格表述的方式,为规范中药的药品规格提供了指南。为进一步推动中药规格表述的规范化,有必要就该技术指导原则起草的背景、基本原则进行说明,并就中药药品规格相关问题进行讨论。

1 药品规格的内涵与中药规格的特点

1.1 药品规格的内涵 《药品管理法》明确:药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药、化学药和生物制品等。从这个定义看,药品的本质是具有一定功能的物质。药品的生物活性与给药剂量密切相关。鉴于药品的给药剂量是保证药品安全、有效的关键因素之一,因此无论是中药还是化学药,均应在说明书中标明药物的剂量信息。

1.2 中药规格的特点 中药制剂规格的特点取决于中药自身的特点:一是中药多为复方制剂,所含成分复杂,且有效成分大多不明确,难以在规格项下直接标示所含有效成分的量;二是与化学药相比,中药的组方形式多样,处方药味包括饮片、提取物(如有效成分、有效部位、挥发油、浸膏等)等,有的还含有化学药,以及具有处方药味及制剂双重属性的特殊药味(如六神曲、阿胶等)。因此,中药的药品规格表述有其特殊性和复杂性,需要根据实际情况,在符合药品规格表述基本原则的基础上选择合理的表述方式。在多数情况下,中药制剂难以直接明确单位制剂中所含有效成分的剂量。但是,中药制剂质量标准中大多明确了处方药味剂量与制剂制成总量,即一定剂量的处方药味制成制剂的理论量是固定的。因此,单位制剂相当的处方药味剂量是稳定的,这就为中药药品规格的确定提供了基础。2017 年,国家药品监督管理部门发布的《中成药规格表述技术指导原则》明确:中成药的药品规格标示内容中一般应包含单位制剂中所相当的处方药味(包括饮片、提取物等)的理论量(或标示量)。第一次明确提出中药的药品规格应标示单位制剂相当的药物量的信息。当处方药味为饮片时,药品规格标示的是单位制剂相当的处方饮片的理论量;当处方药味为提取物(如有效成分、有效部位等)时,药品规格标示的是单位制剂中所含提取物(如有效成分、有效部位等)的标示量。

2 规范中药规格表述的意义

2.1 有利于指导临床合理用药 中药规格的规范表述可为医患提供必要的药物剂量信息,对于指导临床合理用药具有重要意义。在现实临床实践中,药物联合应用的情况比较普遍。如使用汤剂的同时加服中成药,此时,需要根据中成药的日服饮片量调整汤剂的处方剂量。如某中药胶囊剂的规格表述为每粒装 0.5 g(相当于饮片 ** g),用法用量为一次 3 粒,医生通过规格与用法用量就可了解一次服用的 3 粒胶囊中所含的饮片量,进而根据中成药的日服饮片量合理调整汤剂的处方剂量。再者,当中西复方制剂与化学药合用时,临床医生需要通过说明书的【规格】了解单位制剂所含化学药的剂量,并结合用法用量以准确评估药物联合应用的整体安全性,避免化学药的超量使用。

2.2 有利于已上市中药变更管理 药品规格的变更管理由国家药品监督管理部门负责,药品包装规格的变更管理通常由省级药品监督管理部门负责。长期以来,已上市中药规格表述欠规范的现象较为普遍,给已上市中药包装规格变更的注册申请及上市后监管带来诸多困扰。如已上市中药颗粒剂、合剂的药品规格多以“每袋装 ** g”“每瓶装 ** mL”表述,使得药品规格与包装规格难以区分。规范中药规格表述,区分药品规格与包装规格,有利于厘清国家药品监督管理部门与省级药品监督管理部门在已上市中药变更管理方面的事权范围。如某中药复方合剂的药品规格原表述为“每瓶装 100 mL”,而【包装】也同样表述为“每瓶装 100 mL”,药品规格与包装规格没有区分。如果申请人申请增加“每瓶装 200 mL”,则需按增加药品规格向国家药品审评机构提出补充申请。但是,如果药品规格表述为“每 1 mL 相当于饮片 2 g”,【包装】表述为“每瓶装 100 mL”,那么药品规格与包装规格就能明显区分。申请人申请增加“每瓶装 200 mL”,就可按增加包装规格向省级药品监督管理部门提出申请。

3 中药规格的表述方式

3.1 不同剂型的规格表述 不同剂型的中药可按固体、半固体、液体等特点分类表述其药品规格,具体详见《中成药规格表述技术指导原则》。

对于中药颗粒剂,其药品规格可表述为“每袋相当于饮片 ** g”,也可表述为“每 1 g 相当于饮片

g”。选择的原则为:满足临床用药需求的同时避免规格混乱。当处方剂量固定,制成总量与用法用量均以“袋”计,规格宜表述为“每袋相当于饮片g”。这样,只要每袋颗粒剂所含饮片量相同,即便生产同品种的不同企业所用辅料量不同,每袋内颗粒剂的装量不同,药品规格也是相同的。如果以“每 1 g 相当于饮片**g”表述,则会因辅料量的差异而出现多个不同规格。当处方剂量固定,制成总量与用法用量均以重量(g)计,规格以“每 1 g 相当于饮片**g”表述为宜。这样,每 1 g 颗粒剂相当的饮片量相同,虽有时不同临床用药所需的每袋颗粒剂装量不同,但不同装量的颗粒剂仍为同一规格。此时,如以“每袋相当于饮片**g”表述,则可能出现多个不同规格。如某儿童用中药颗粒剂的处方剂量固定,制成总量以重量计,【用法用量】为“2 岁以下,一次 2 g;3 ~ 5 岁,一次 4 g;6 ~ 14 岁,一次 8 g”。【规格】表述为每 1 g 相当于饮片**g 即可,【包装】项下则分别标明:每袋装 2 g;每袋装 4 g;每袋装 8 g。如果以“每袋相当于饮片**g”表述,则会产生 3 种不同的药品规格。

对于中药注射剂、眼用制剂等高风险剂型,由于其包装规格对药品质量的影响相对较大,变更包装规格可能在药品的灭菌工艺、质量控制、临床用药剂量的合理性及临床用药期间的微生物污染等方面产生风险,故此类高风险药品的规格标示内容需同时包含最小包装规格(直接接触药品包装内的药物重量或容量)的信息,变更时需要向国家药品审评机构提出补充申请。

对于蜜丸,考虑到 GMP 条件下可保证生产环境的温湿度稳定,现有生产条件已基本满足固定加蜜量的要求,因此如果加蜜量及/或制成总量明确,可在【规格】项下标明蜜丸相当的饮片量。对于浓缩丸,虽不同批次浓缩丸提取部分的浸膏得率有一定波动,但如能采取合理措施保持制成总量稳定,浓缩丸的规格也可以标明相当的饮片量。

对于片剂、胶囊剂及丸剂,为避免不同批次生产的制剂出现明显大小不一的情况,故在其药品规格中仍保留片重、胶囊装量及丸重等信息。

3.2 不同药味类别的规格表述 由于中药处方中药味类别的多样性,药品规格的表述方式也略有差别。处方药味为提取物(有效成分、有效部位等)的制剂,其规格可分别以单位制剂中所含提取物(有效成分、有效部位等)的量表示。处方药味为饮片的制剂,其规格一般应以单位制剂相当于饮片的重量表示。处方药味为 2 种或 2 种以上类别的制剂,在规格表述中每种类别一般均应予以体现。如复方黄连素片处方由盐酸小檗碱 30 g、木香 116 g、吴茱萸 40 g、白芍 162 g 组成,包含饮片和有效成分,其【规格】可表述为“每片重**g(相当于饮片 0.318 g,含盐酸小檗碱 30 mg)”。

3.3 处方含化学药的规格表述 中西药复方制剂的规格应标示化学药的含量。如某治疗糖尿病的中西复方丸剂含有化学降糖药,其用法用量为“口服,一次 1.25 ~ 2.5 g(约 5 ~ 10 丸)”。如果该制剂的规格仅表述为“每瓶装 30 g”,那么医患双方均无从知晓每丸或每次服用化学药的量,这就可能导致联合使用化学降糖药时出现降糖药过量的安全性问题。只有该中西复方制剂的规格准确标示出单位制剂所含化学药的剂量信息,医患双方才能准确掌握药品的使用剂量,避免因联合用药时化学降糖药超量引起的不良反应。

4 规范中药规格表述的有关说明

4.1 中药规格与注册管理 随着《中成药规格表述技术指导原则》的发布实施,中药的规格表述将逐步规范,这是一个循序渐进的过程。由国家药品监督管理部门批准的中药注册标准与国家药典委员会新修订的中药国家标准率先规范中药规格的表述。同时,国家有关管理部门也已进行协调,设法妥善解决中药规格的规范表述与医保目录、基药目录收载规格的衔接等问题。

4.2 中药规格与用法用量、包装规格 中药规格应与说明书的【用法用量】、【包装】中的包装规格等协调,便于指导合理用药。例如,当颗粒剂的【用法用量】表述为“口服。一次 1 袋……”,【规格】则可表述为“每袋相当于饮片**g”,同时其【包装】项下表述为“每袋装**g”。再如,当合剂的【用法用量】表述为“口服。一次服用**mL”,【规格】则可表述为“每 1 mL 相当于饮片**g”,同时其【包装】项下可表述为“每瓶装**mL”。

4.3 中药规格与药用辅料 药品规格主要用于表示单位制剂中药物量的信息,与药用辅料无关。药品规格一般不用于表述辅料相关内容。不必因药品所用辅料的种类或用量不同而区分出不同的药品规格。无糖颗粒、乳糖型颗粒、糖衣片、薄膜衣片等不应作为药品规格看待。含糖颗粒变更为无糖颗粒、糖衣片变更为薄膜衣片等补充申请,应按辅料变更

处理。同时关联工艺变更的,可按有关技术指导原则开展研究。

4.4 中药规格与变更研究 中药规格与变更研究相关。以合剂与口服液之间的变更为例,合剂为多剂量包装,一般需添加防腐剂,而口服液为单剂量包装,不必添加防腐剂,二者灭菌条件有时也有一定差异。合剂与口服液互改时,由于处方药味的剂量及制成总量不变,因此药物浓度不变,规格不会发生改变,改变的是包装规格。同时,应根据具体变更情况关联辅料变更、工艺变更,并按《已上市中药药学变更研究技术指导原则(试行)》开展有关研究。

4.5 中药规格与药品检验 《中华人民共和国药典》2020 年版四部颗粒剂制剂通则项下规定,单剂量包装颗粒剂【装量差异】的检查法为"取供试品 10 袋(瓶),除去包装,分别精密称定每袋(瓶)内容物的重量,求出每袋(瓶)内容物的装量与平均装量。每袋(瓶)装量与平均装量相比较[凡无含量测定的颗粒剂或有标示装量的颗粒剂,每袋(瓶)装量应与标示装量比较]……",即:颗粒剂有标示装量的,装量差异应与标示装量比较。如无标示装量的颗粒剂,装量差异应与平均装量比较。从制剂通则将标示装量作为重量(装量)差异检查参照值的意图看,颗粒剂、合剂等的标示装量可理解为国家关于特定药品注册批准文件及其附件中规定的直接接触药品包装内药物的重量或容量(最小包装规格)。药品说明书与质量标准都是药品注册批准文件的附件,均为国家药品监督管理部门批准的法定文件,其【包装】项收载的"每袋装 10 g""每支装 10 mL"等最小包装规格可视为标示装量,可以作为检验的依据。事实上,在实际药品检验工作中,由于药典标准仅收载中药制剂的代表性规格,在多个企业生产不同规格的同品种检验中,有时也以药品说明书【包装】项标示的包装规格为重量(装量)差异检查依据。

5 小结

按照《中成药规格表述技术指导原则》的要求,在中药制剂的药品规格中体现单位制剂相当的处方药味的理论量(或标示量),有利于医患准确了解所用药物的剂量,满足临床用药需要。已上市中药应按照指导原则的要求,根据其剂型、处方药味等的特点,逐步规范药品规格表述。部分已上市中药制成总量或日服饮片量不明确的,应根据品种的实际情况,正本清源,在研究的基础上,准确表述其规格。合理的药品规格表述应满足以下要求:有利于医生及患者准确了解药品剂量、有利于药品监管、不影响药品检验。由于中药的复杂性,实际工作中难以按《中成药规格表述技术指导原则》规范药品规格的,可以具体问题具体分析,采用其他合理的方式表述单位制剂中所含药物量的信息。

[参 考 文 献]

[1] 原国家食品药品监督管理总局. 关于发布中成药规格表述技术指导原则的通告(2017 年第 219 号)[EB/OL]. [2017 - 12 - 25]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20171225185201423.html.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020 版. 北京:中国医药科技出版社,2020.

[3] 韩炜,周跃华. 关于中成药说明书成份项表述的思考[J]. 中国新药杂志,2016,25(14):1576 - 1580.

[4] 郑蕊, 钟长鸣, 关曼柯, 等. 中药独家品种说明书安全性信息的评价研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(10):2578 - 2581.

[5] 周跃华. 关于中成药"规格"项表述的思考和建议[J]. 中草药, 2012,43(2):216 - 219.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 07 - 01