

第270回 大阪生薬協会・技術部会 特別講演会
大阪薬業クラブ
平成31年2月19日

生薬分野での局方関連の最近の話題

袴塚 高志

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

講演の概要

生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. おわりに

天然物医薬品の本質的特徴

生薬の特徴

多成分系

多様性(天然素材としての揺らぎ)

[遺伝的要因、環境的要因、時間的要因、栽培条件・加工条件等]

天然物製剤 の特徴

(生薬製剤、
漢方製剤)

多成分系

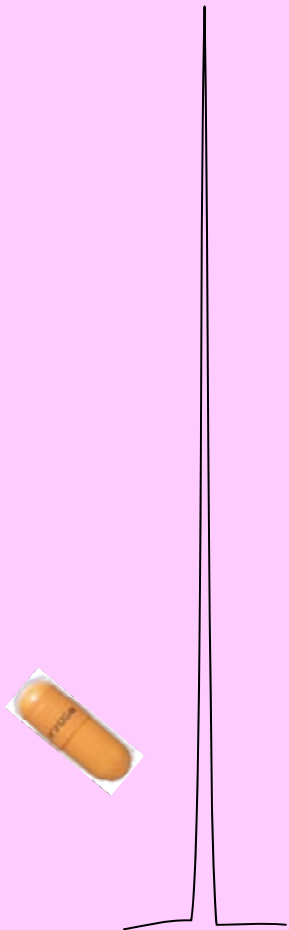
多様性

天然物素材としての揺らぎ

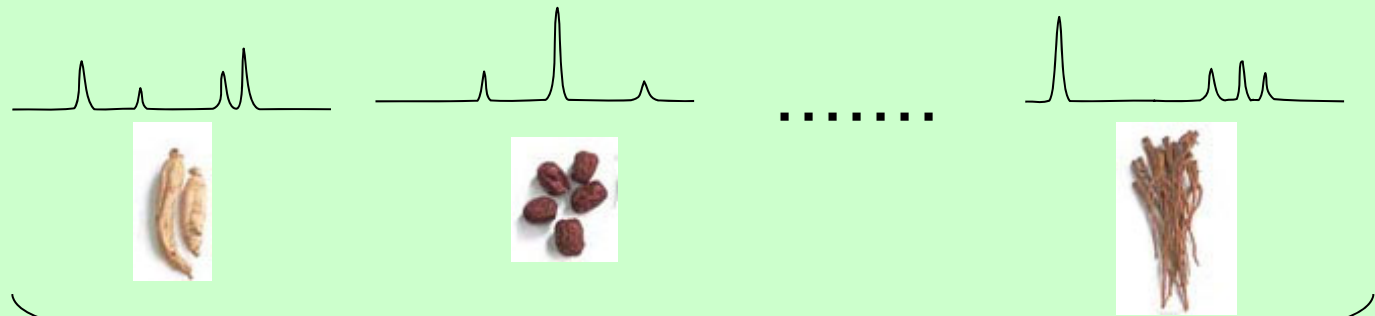
伝統的医薬品としての多岐性、自由度

多成分系としての天然物医薬品(例:漢方薬)

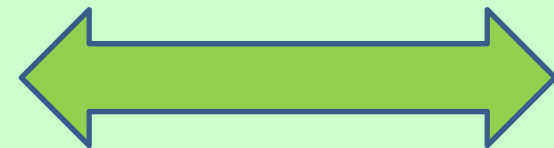
化学薬品
(単一の高含量成分)



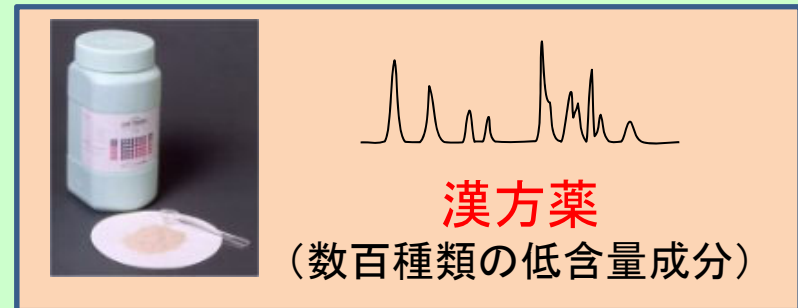
個々の生薬の成分パターン
(それぞれが数十種類の成分を含有)



混合・煎出・エキス化



化学薬品と同じ考え方で
漢方薬の生物学的同等性を
証明することは難しい



漢方薬
(数百種類の低含量成分)

成分一つ一つの血中動態を
追跡することは技術的に困難

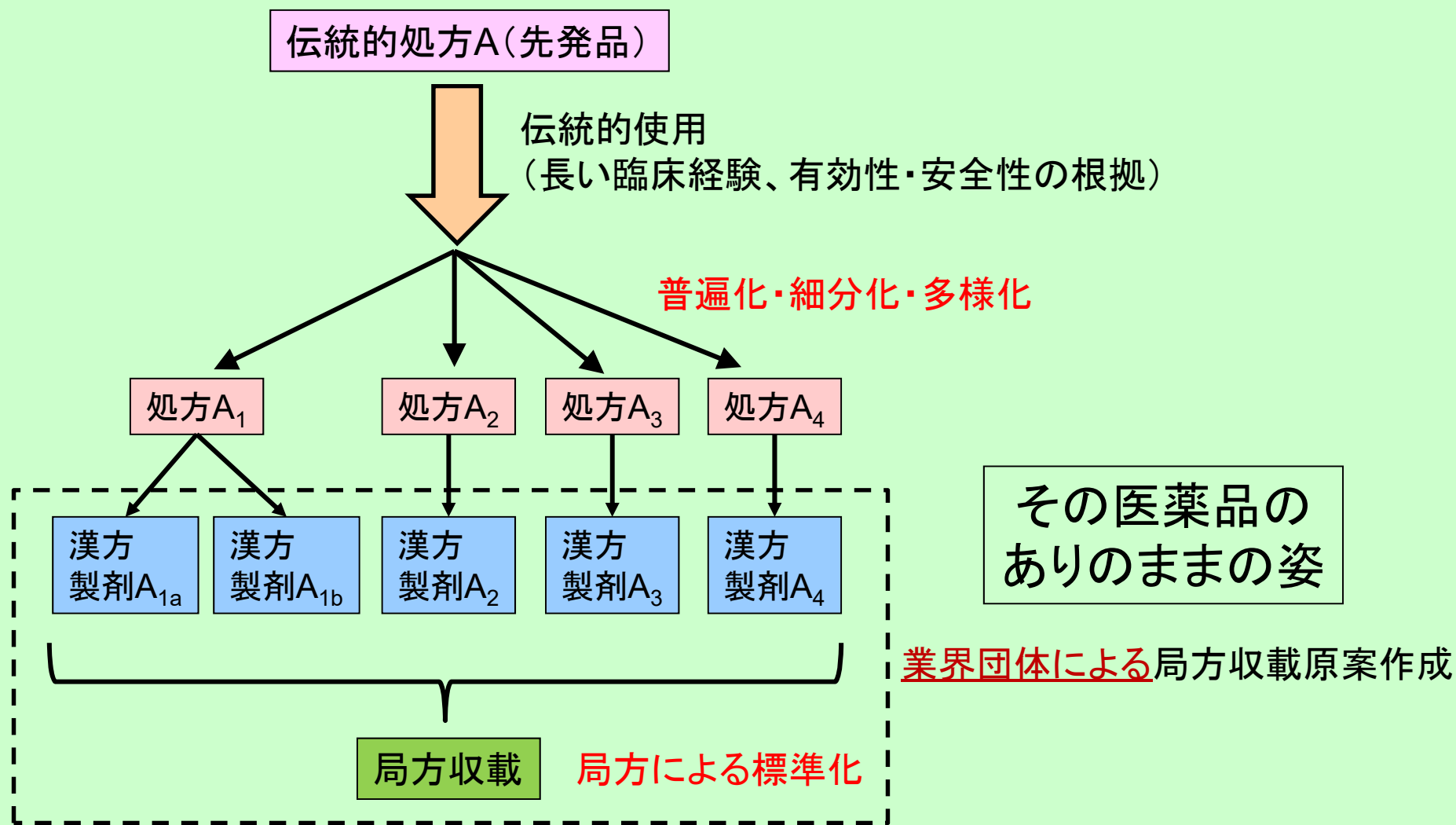
天然物である原料生薬の多様性

- 基原動植物の遺伝的要因
- 土壌・気象等の環境的要因
- 収穫時期等の季節的要因
- 栽培条件
- 加工条件

日局において

- 化学薬品等の成分含量規格は狭い幅規格
- 生薬の成分含量規格は、多くの場合、最低限度値設定
- 加エブシなど特別なものについては上限設定
- 漢方処方エキスは幅規格(3~4倍幅)

日本薬局方生薬等各条における 新規収載原案作成の一般的プロセス



日本国内市場に流通する漢方製剤 (例) 葛根湯



日本薬局方における漢方処方エキス標準化 (市場における多様性を保持した標準化)

葛根湯

葛根湯エキス(第17改正日本薬局方)



Pueraria
Root
(葛根)



Ephedra
Herb
(麻黄)



Jujube
(大棗)



Cinnamon
Bark
(桂皮)



Peony
Root
(芍薬)



Glycyrrhiza
(甘草)



Ginger
(生姜)

	1)	2)	3)	4)
カッコン	8g	4g	4g	4g
マオウ	4g	4g	3g	3g
タイソウ	4g	3g	3g	3g
ケイヒ	3g	2g	2g	2g
シャクヤク	3g	2g	2g	2g
カンゾウ	2g	2g	2g	2g
ショウキョウ	1g	1g	1g	2g

1)~4)の処方に従い生薬をとり、
エキス剤の製法により乾燥エキス
又は軟エキスとする。

ヨクイニンエキスの製法の自由度

A社ヨクイニンエキス(局外規):

A社ヨクイニン→常水70度で3時間浸出→ろ過→ろ液を65度以下で減圧濃縮→乾燥エキス

B社ヨクイニンエキス:

B社ヨクイニン→常温97度で2時間加熱抽出→ろ過→ろ液を50度以下で減圧濃縮→濃縮液にデンプン分解酵素添加→65度で30分加水分解→50度以下で減圧濃縮→乾燥エキス

C社ヨクイニンエキス(局外規):

C社ヨクイニン→常水90~100度で4時間加熱抽出→ろ過→ろ液を60度以下で減圧濃縮→120度で殺菌→噴霧乾燥→乾燥エキス

参考

局外規ヨクイニンエキス:

本品はハトムギ *Coix lacryma-jobi* Linne var. *ma-yuen* Stapf (*Gramineae*)の種皮を除いた種子から抽出した水製乾燥エキスである。

局方医薬品承認申請の手引き:

【用法及び用量】大人(15歳以上)は1日量30gを、水約600mlをもって煮て約400mlに煮つめ、滓をこして取り去り、食前または食間3回に分服する。

講演の概要

生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. おわりに

第十七改正日本薬局方第一追補

告示文

厚生労働省告示第348号

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第41条第1項の規定に基づき、日本薬局方（平成28年厚生労働省告示第64号）の一部を次のように改正する。……………

平成29年12月1日

厚生労働大臣 加藤 勝信

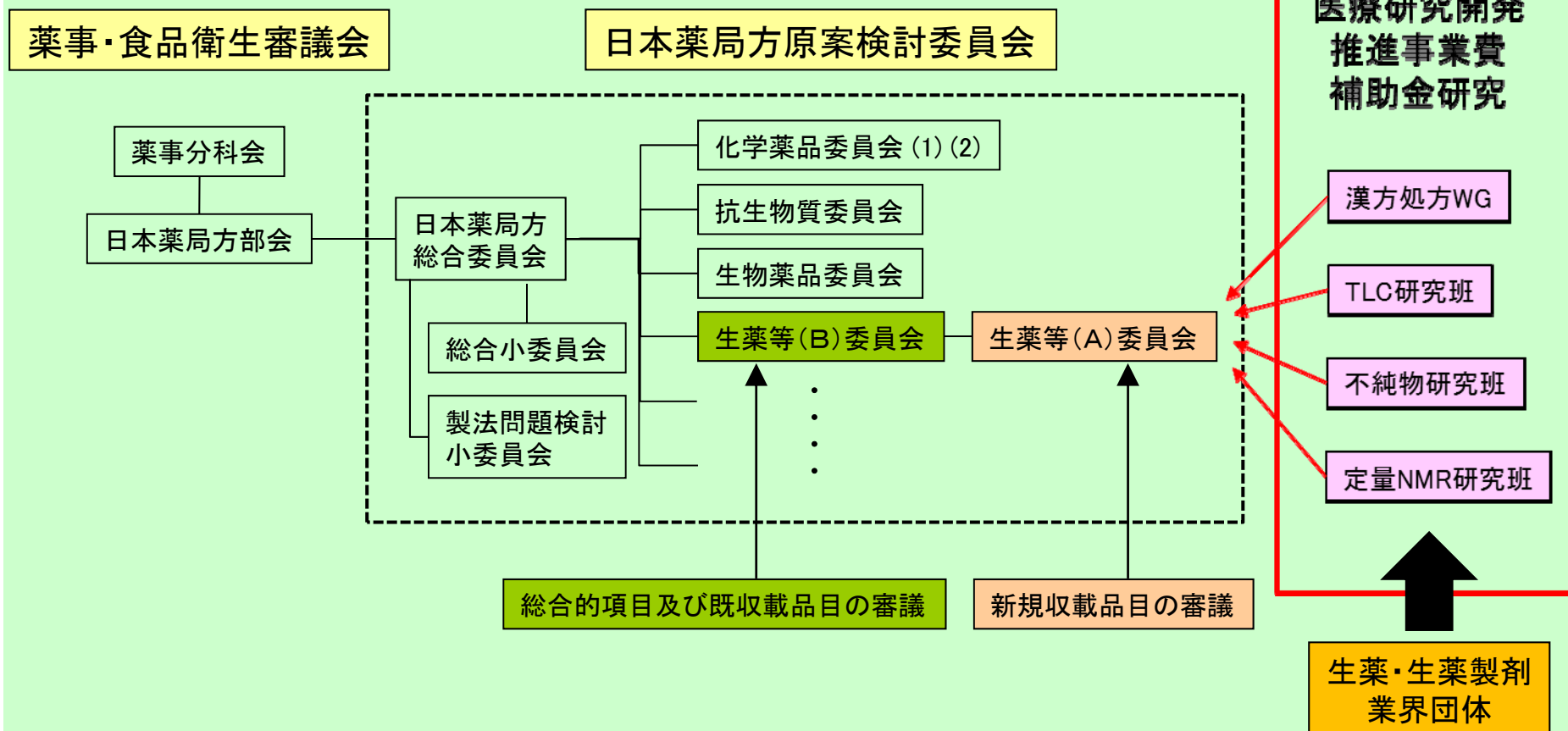
17局第一追補における生薬関連各条（323品目）

- 176 生薬
- 113 その他の生薬等（末、油、製剤など）
- 34 漢方処方エキス [漢方製剤全体の売上げの約7割]

日本薬局方の審議体制と 生薬等の局方収載原案作成に係る組織

厚生労働省

医薬品医療機器総合機構



日本薬局方生薬等委員会の構成

生薬等A委員会

座長： 袴塚高志

事務局： 医薬品医療機器総合機構規格基準部

主な役割： 各条**新規収載**品目の審議(生薬、漢方処方)

委員構成： 国立研究機関 5人、大学関係者 2人(生薬学2)、業界関係者 8人

生薬等B委員会

座長： 袴塚高志

事務局： 医薬品医療機器総合機構規格基準部

主な役割： **総合的項目**の審議(生薬総則、一般試験法、参考情報)

各条**既収載**品目の改正

委員構成： 国立研究機関 4人、大学関係者 6人(生薬学4、天然物化学2)、
業界関係者 7人

日本薬局方生薬等委員会に 原案を供給する研究班の構成

漢方処方の局方収載原案作成WG(座長:袴塚高志)

事務局: 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主な役割: 漢方処方エキスの局方収載原案策定
委員構成: 公的研究機関 6人、大学関係者 1人、業界関係者 15人

TLC確認試験研究班(座長:木内文之)

事務局: 慶応義塾大学薬学部天然医薬資源学研究室
主な役割: 生薬・漢方処方エキスにおける局方TLC確認試験原案策定
委員構成: 公的研究機関 4人、大学関係者 2人、業界関係者 10人

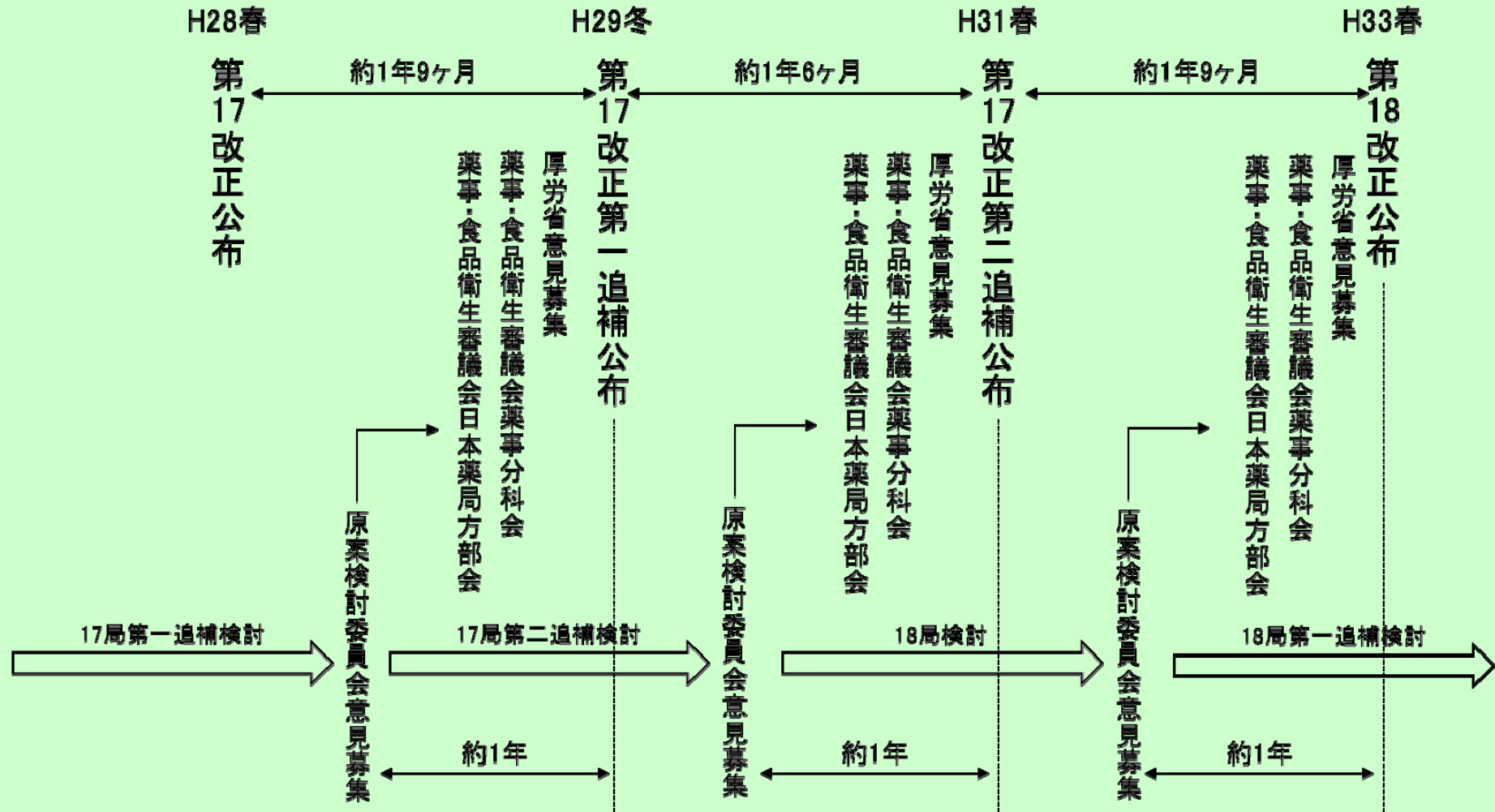
不純物研究班(座長:袴塚高志)

事務局: 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主な役割: 漢方処方エキスにおける局方重金属試験改正の検討
委員構成: 公的研究機関 4人、業界関係者 3人

定量NMRの利用に関する研究班(座長:合田幸広)

事務局: 国立医薬品食品衛生研究所生薬部
主な役割: 局方における定量指標成分の定量NMRによる純度検討
委員構成: 公的研究機関 4人、大学関係者 2人、業界関係者 10人

日本薬局方の公布と原案検討委員会のスケジュール



第十七改正日本薬局方第一追補 (JP17-1) 及び第二追補 (JP17-2) の生薬等各条収載品目

	17局	17局 第一追補	17局 第二追補 (予定)
医薬品各条 生薬等	323	323	324 (+1)
漢方製剤	33	34 (+1)	35 (+1)
生薬(製剤も含む)	290	289	289
生薬	176	176	176
生薬末	55	55	55
その他	59	58 (-1)*	58

* ロートエキス・パパベリン・アネスタミン酸

17局の生薬等各条における改正事項 ～カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法～

日本名

カンゾウ

16局

英名

Glycyrrhiza

ラテン名

GLYCYRRHIZAE RADIX

日本名別名

甘草

基原

本品は *Glycyrrhiza uralensis* Fischer 又は *Glycyrrhiza glabra* Linné (*Leguminosae*) の根及びストロンで、ときには周皮を除いたもの(皮去りカンゾウ)である。

成分の
含量規定

本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、**グリチルリチン酸(C₄₂H₆₂O₁₆:822.93) 2.5 %以上**を含む。

カンゾウの日局規格(定量法)(抜粋)(16局)

定量法 本品の粉末約0.5 gを精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、希エタノール70 mLを加えて15分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は更に希エタノール25 mLを加え、同様に操作する。全抽出液を合わせ、希エタノールを加えて正確に100 mLとし、試料溶液とする。別にグリチルリチン酸標準品(別途水分を測定しておく)約25 mgを精密に量り、希エタノールに溶かして正確に100 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー〈2.01〉により試験を行い、それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$\text{グリチルリチン酸(C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}\text{)の量(mg)} = M_S \times A_T / A_S$$

M_S : 脱水物に換算したグリチルリチン酸標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外吸光光度計(測定波長: 254 nm)

カラム: 内径4.6 mm, 長さ15 cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度: 20 $^{\circ}$ C付近の一定温度

移動相: 薄めた酢酸(31) (1 \rightarrow 15) / アセトニトリル混液(3:2)

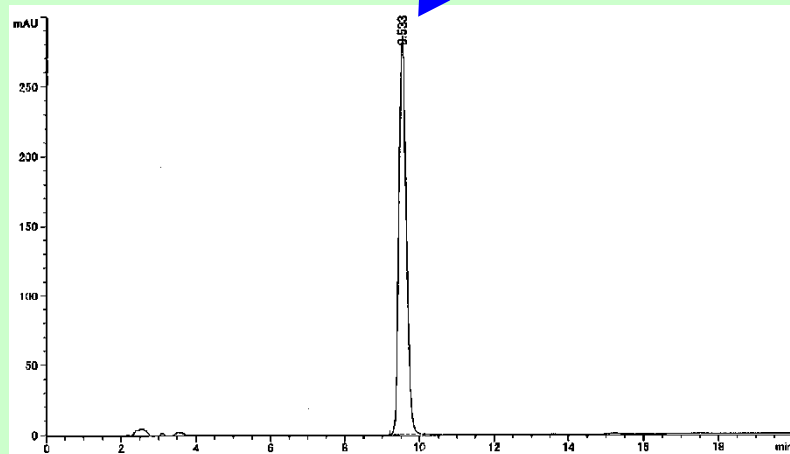
流量: グリチルリチン酸の保持時間が約10分になるように調整する。

日局カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

日局法(イオン抑制法)(16局)

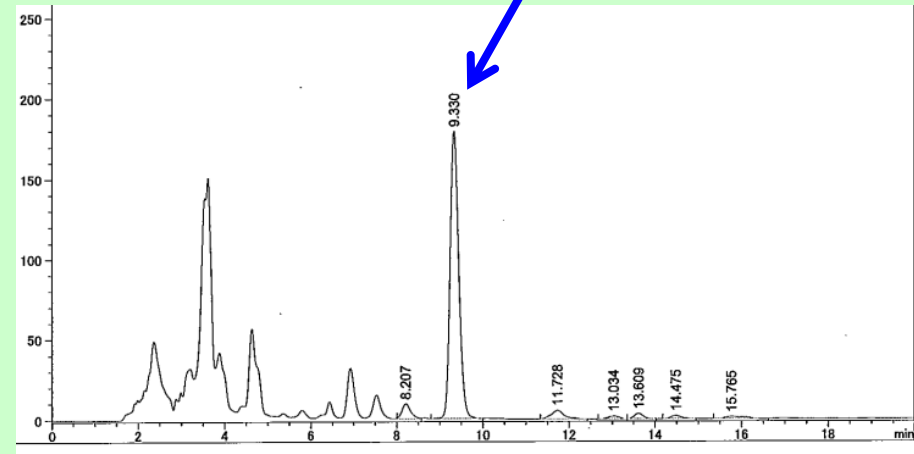
グリチルリチン酸

標準溶液



グリチルリチン酸

試料溶液

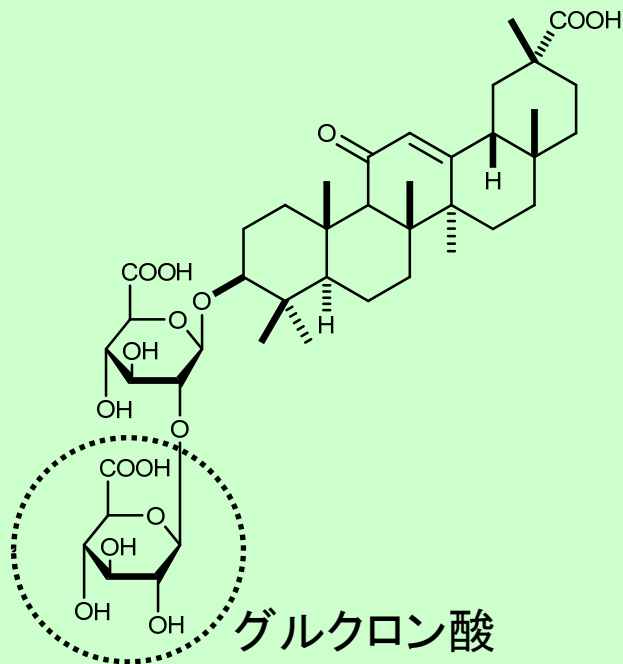


測定波長 : 254nm カラム温度 : 20°C
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 20 μL
移動相 : 薄めた酢酸(31)(1→15)/アセトニトリル混液(3:2)

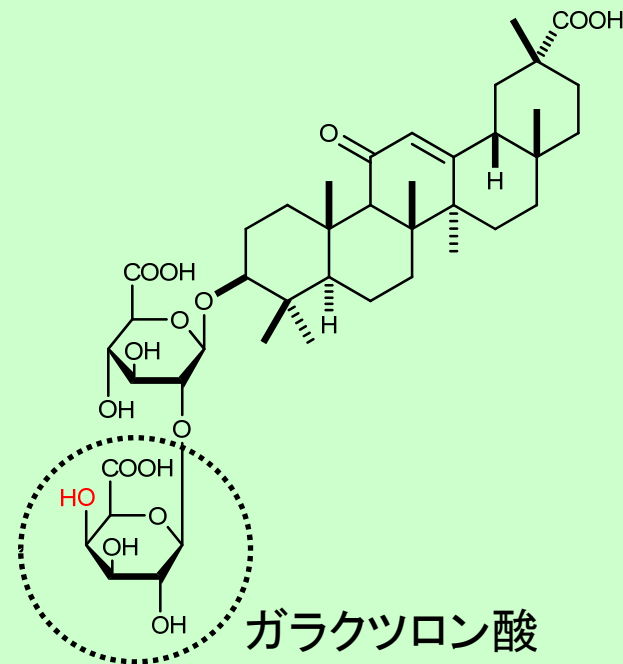
クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

グリチルリチン酸標準品に含まれる 不純物(類縁体)

グリチルリチン酸



ガラクトツロ型グリチルリチン酸

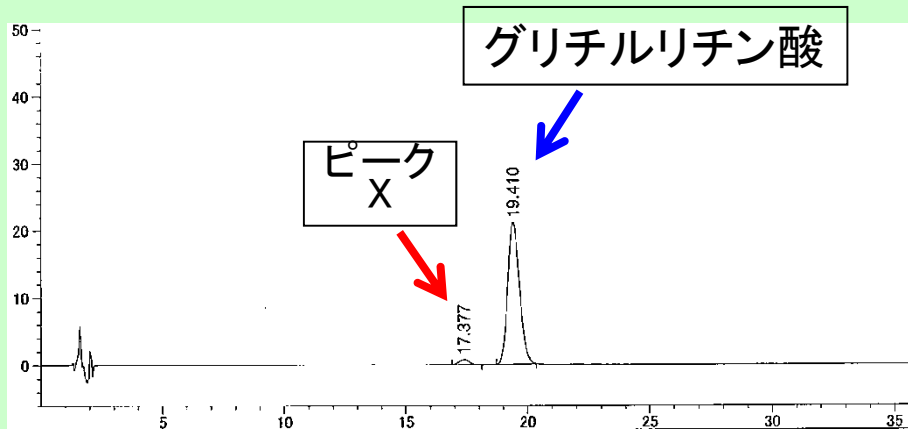


岡田敏史、北島文、谷本剛、佐竹元吉、「国立衛生試験所グリチルリチン酸標準品(Control941)」、衛生試験所報告第113号(1995)より

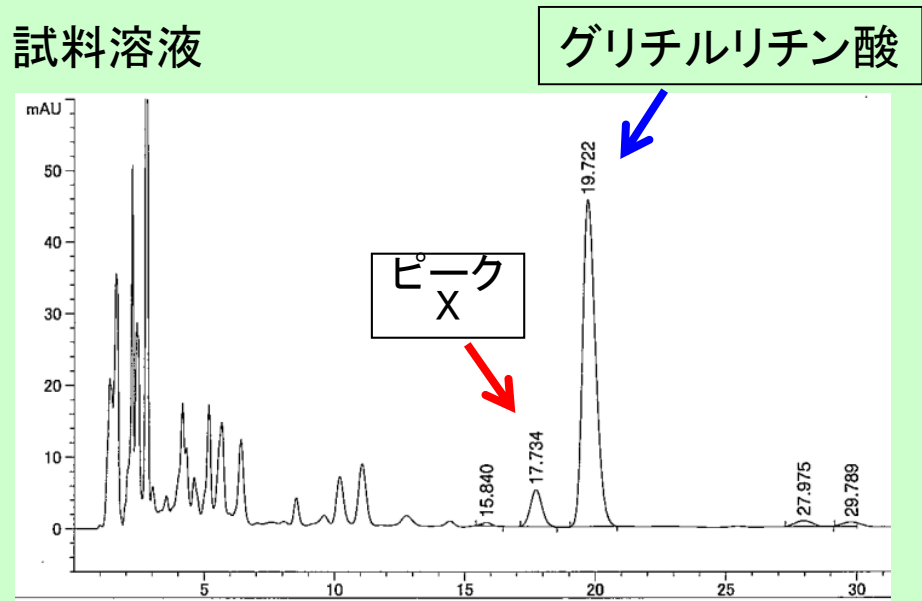
日局カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

ピークX分離法(緩衝液法)

標準溶液



試料溶液



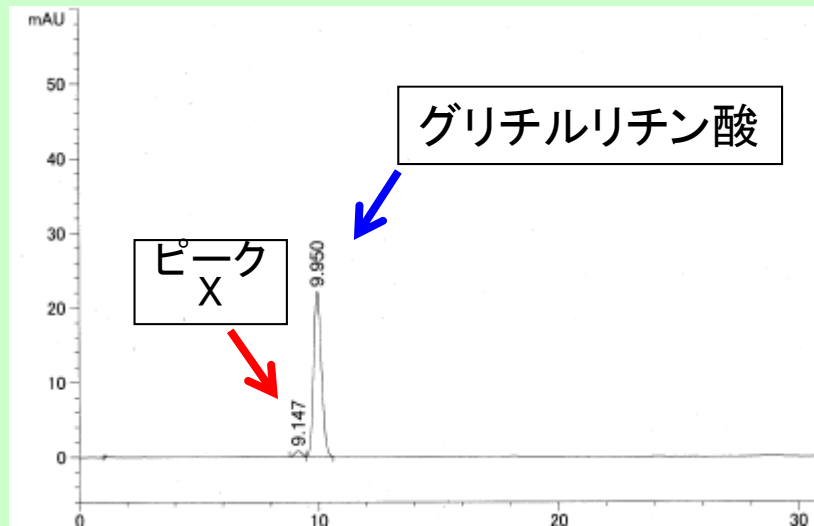
測定波長 : 254nm カラム温度 : 40°C
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 10 μ L
移動相 : 酢酸アンモニウム3.85gに水720mLを加えて溶かし,
酢酸(100)5mLおよびアセトニトリル280mLを加えて混和する.

クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

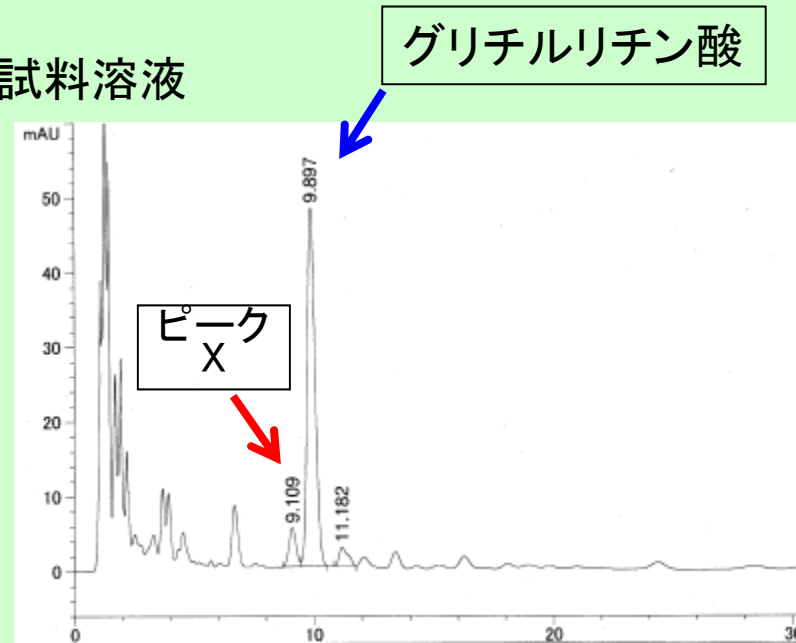
日局カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

ピークX分離法1(イオンペア法)

標準溶液



試料溶液

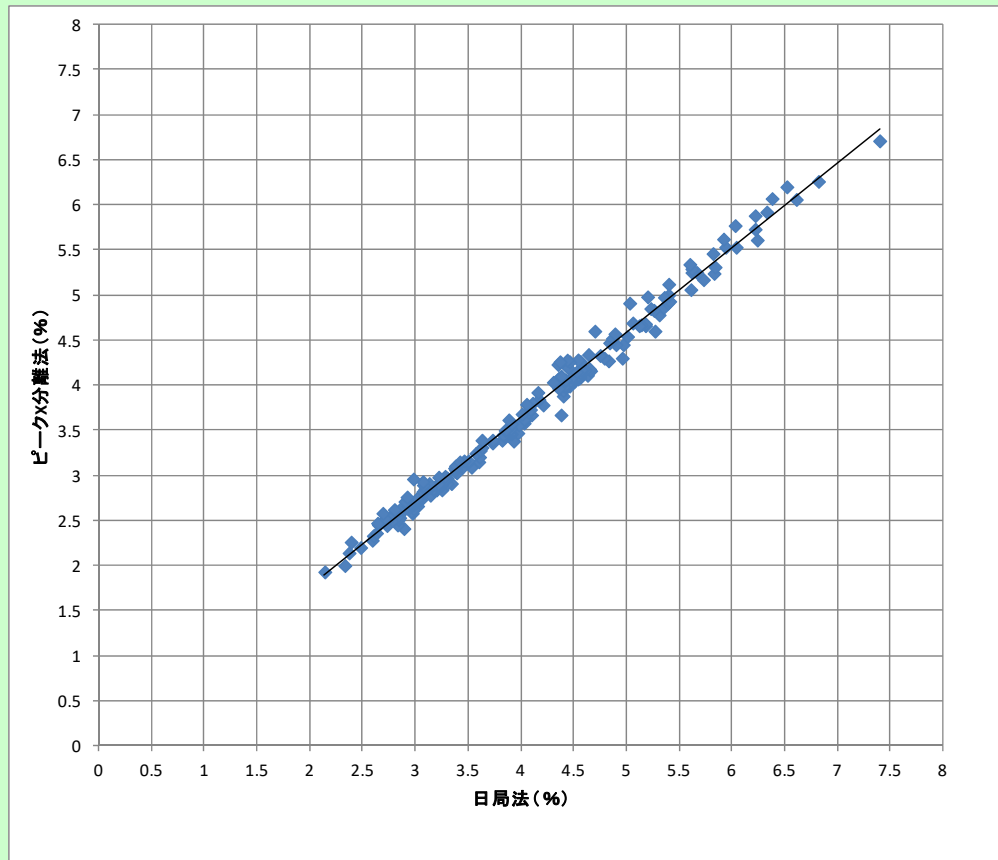


測定波長 : 254nm カラム温度 : 50°C
流量 : 1.5mL/min 注入量 : 10 μL
移動相 : 5mM臭化テトラn-ブチルアンモニウムのメタノール溶液 / pH5.0リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液混液(14:11)

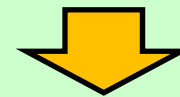
クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

カンゾウにおけるグリチルリチン酸定量法の改正

現行日局法におけるピークXを含むグリチルリチン酸の含量と
ピークX分離法(緩衝液法)におけるグリチルリチン酸の含量の相関



現行日局法におけるピークXとグリチルリチン酸の合算と、ピークX分離法におけるグリチルリチン酸の含量比は平均91.03%。



現行日局法におけるピークXとグリチルリチン酸の合算のうち、平均約9%がピークXで占められている。

試料提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

日局カンゾウにおける乾燥物換算の再検討

「本品はグリチルリチン酸2～6%を含む」
(第12改正日局、医薬品各条、カンゾウの性状)



含量規格へ(適否の判定基準)
乾燥物換算へ

「本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、
グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$:822.93) 2.5 %以上を含む。」
(第13改正日局、医薬品各条、カンゾウの含量規格)

乾燥物換算の再検討

前提1: 第12改正当時と第13改正当時の5年間にカンゾウの品質に変化は無い。

前提2: 日局カンゾウの乾燥減量は12%以下。

$$2\% \div [(100-12)/100] = 2.27\%$$

日局カンゾウの規格改正(17局)

グリチルリチン酸定量法の変更(ピークX分離法、緩衝液法)

測定波長 : 254nm カラム温度 : 40°C
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 10μL
移動相 : 酢酸アンモニウム3.85gに水720mLを加えて溶かし、酢酸(100)5mLおよびアセトニトリル280mLを加えて混和する。

- 現行日局法におけるピークXとグリチルリチン酸の合算のうち、グリチルリチン酸の含量比は平均91.03%であった。
- 乾燥物換算の再検討の結果、グリチルリチン酸含量規格は理論上2.27%が妥当であることが分った。

グリチルリチン酸含量規格の変更

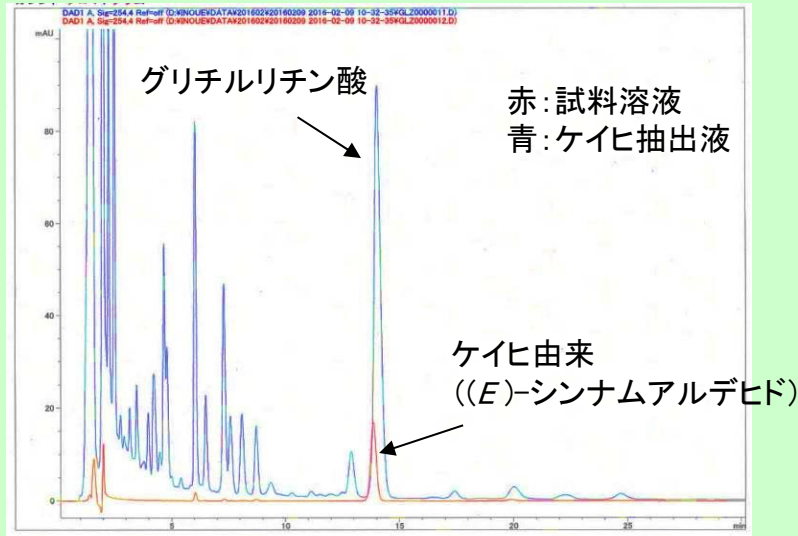
「本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、グリチルリチン酸($C_{42}H_{62}O_{16}$:822.93) **2.0 %**以上を含む。」

カンゾウ、カンゾウ末及びシャカンゾウのみ改正。
カンゾウエキス、カンゾウ粗エキス及び関連する漢方処方エキスの改正は次回以降。

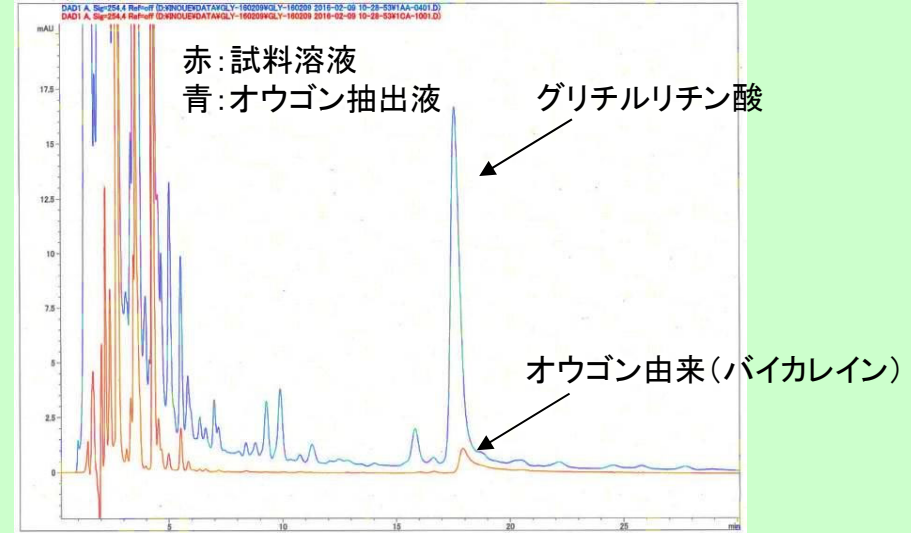
17局におけるグリチルリチン酸定量法及び規格の 改正に伴うカンゾウ関連品目の対応

カンゾウ関連品目	品目数	対応時期
カンゾウ	1	JP17
カンゾウ末	1	JP17
シャカンゾウ	1	JP17
カンゾウエキス	1	JP17第一追補
カンゾウ粗エキス	1	JP17第一追補
カンゾウ配合処方エキス	24	JP17第一追補

カンゾウ配合漢方処方エキスにおける グリチルリチン酸定量法の改正



苓桂朮甘湯エキスの分析例
(YMC-Pack ODS-A)



柴朴湯エキスの分析例
(YMC-Pack ProC18)

2つのケースへの対応

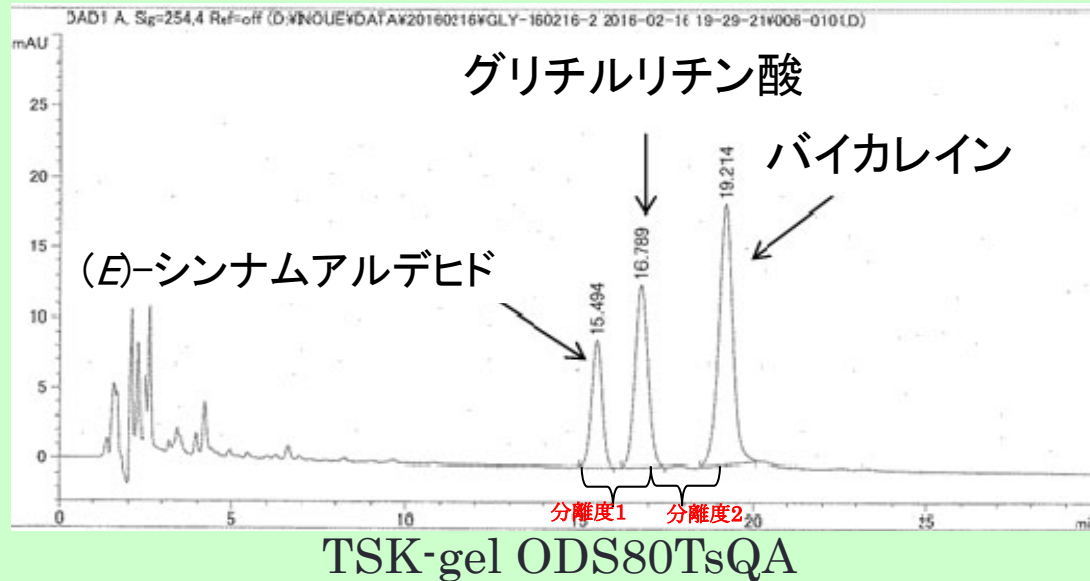
- 試料を適切に前処理すれば、試料から夾雑ピークを除去することができる。
- 分析カラムを適切に選択すれば、前処理をしなくても夾雑ピークとGLを分離することができる。

クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

17局におけるグリチルリチン酸定量法及び規格の改正に伴うカンゾウ配合漢方処方エキスへの対応

	前処理の有無	前処理の種類	分類群*	該当する漢方処方エキス
16局までの 試料調製法を 引き継いだ処方	前処理なし	—	A群	芍薬甘草湯, 麦門冬湯, 六君子湯, 防己黄耆湯
	前処理あり	酢酸エチル洗浄	B-1群	桃核承気湯、大黄甘草湯、防風通聖散
		ジエチルエーテル洗浄	C-1群	乙字湯、加味帰脾湯
17局で新たな 試料調製法を 設定した処方	i) カラムを適切に選択することで前処理回避 ii) 前処理あり	i) — ii) 酢酸エチル洗浄	B-2群	葛根湯, 葛根湯加川芎辛夷, 麻黄湯, 苓桂朮甘湯, 十全大補湯、 半夏瀉心湯, 柴朴湯, 小柴胡湯、 柴苓湯, 柴胡桂枝湯
		i) — ii) ジエチルエーテル洗浄	C-2群	小青竜湯
	カラムの種類にかかわらず前処理あり	酢酸エチル洗浄	B-3群	加味逍遙散、釣藤散、補中益気湯
		ジエチルエーテル洗浄	C-3群	抑肝散

カンゾウ配合漢方処方エキスにおける グリチルリチン酸定量法のシステム性能検討



測定波長 : 254nm カラム温度 : 40°C
流量 : 1.0mL/min 注入量 : 10 μ L
移動相 : 酢酸アンモニウム3.85gに水720mLを加えて溶かし,
酢酸(100)5mLおよびアセトニトリル280mLを加えて混和する。

クロマトグラム提供
日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

17局第一追補のグリチルリチン酸定量法に前処理無しと
前処理ありの試料調製法を併記した漢方処方エキス
11品目におけるシステム性能試験

処方エキスの分類	前処理の有無	確認すべきシステム性能
a) ケイヒのみ配合 葛根湯, 葛根湯加川芎辛夷, 小 青竜湯, 麻黄湯, 苓桂朮甘湯, 十 全大補湯	i) なし	GLとガラクトツロ型GLの分離度 GLと(<i>E</i>)-シンナムアルデヒドの分離度
	ii) あり	GLとガラクトツロ型GLの分離度
b) オウゴンのみ配合 半夏瀉心湯, 柴朴湯, 小柴胡湯	i) なし	GLとガラクトツロ型GLの分離度 GLとバイカレインの分離度
	ii) あり	GLとガラクトツロ型GLの分離度
c) ケイヒ・オウゴンともに配合 柴苓湯, 柴胡桂枝湯	i) なし	GLとガラクトツロ型GLの分離度 GLと(<i>E</i>)-シンナムアルデヒドとバイカレ インの分離度
	ii) あり	GLとガラクトツロ型GLの分離度

講演の概要

生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. おわりに

JP17-1 新規収載予定漢方処方エキス [五苓散エキスの製法]

	1)	2)	3)	4)	5)
タクシャ	5 g	6 g	6 g	4 g	6 g
チヨレイ	3 g	4.5 g	4.5 g	3 g	4.5 g
ブクリヨウ	3 g	4.5 g	4.5 g	3 g	4.5 g
ビヤクジュツ	3 g	4.5 g	4.5 g	-	-
ソウジュツ	-	-	-	3 g	4.5 g
ケイヒ	2 g	2.5 g	3 g	1.5 g	3 g

1)~5) の処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により乾燥エキス又は軟エキスとする。

日本薬局方生薬等各条における 漢方処方エキス規格化の基本原則

処方構成(製法)

市場に流通する製剤を広く包含するように標準化する。

確認試験

原則的に、すべての構成生薬についてTLC確認試験を設定する。

定量法

少なくとも、3つの指標成分についてHPLC定量法を設定する。

純度試験

少なくとも、重金属(比色法、鉛換算)及びヒ素の純度試験を設定する。
特に注意すべき処方については、個別金属の定量を行う。

性状(色、におい、味)、乾燥減量、灰分

現物観察、実測値に基づいて設定する。

貯法

容器 気密容器

五苓散エキスの確認試験 及び定量法における指標成分

	確認試験 (TLC)	定量法 (HPLC)
タクシャ	アリソール A*	—
チヨレイ	—	—
ブクリヨウ	—	—
ビャクジュツ	アトラクチレノリドⅢ	—
ソウジュツ	(アトラクチロジン)	—
ケイヒ	{ (E)-シンナムアルデヒド (E)-2-メトキシ シンナムアルデヒド	(E)-ケイ皮酸

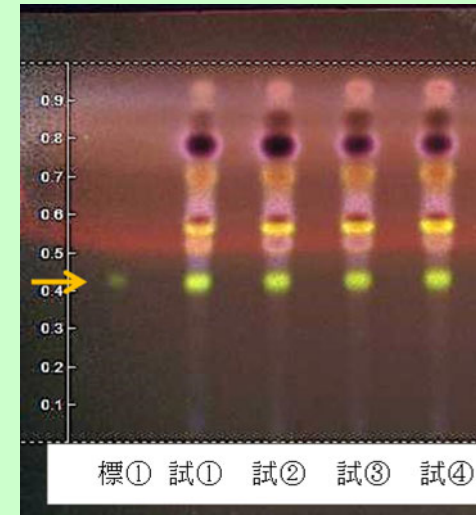
*半定量的確認試験

試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄色の蛍光を発するスポットと色調及びR_F値が等しく、そのスポットは、標準溶液から得たスポットより**大きく、かつ、濃い**。

五苓散エキスにおけるタクシャのTLC確認試験

乾燥エキス2g (軟エキスは6.0 g)
↓ 水20 mL及びアンモニア水(28) 2 mL、振り混ぜ
↓ ヘキサン／酢酸エチル混液(20:1) 20 mL、振り混ぜ
↓ 遠心分離 → 上澄液
残渣
↓ ヘキサン／酢酸エチル混液(20:1) 20 mL、振り混ぜ
↓ 遠心分離
合わせた上澄液
↓ 減圧で溶媒を留去
残留物
↓ メタノール2 mL
試料溶液

薄層クロマトグラフィー用アリソールA 10 mg
↓ メタノール10 mLに溶かす
このうち1 mL
↓ メタノールを加えて50mlへ
標準溶液



サンプル量: 2 μ L (試料、標準)
移動相: ギ酸エチル／水／ギ酸混液 (30:1:1)
呈色: 4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸・酢酸試液 → 105°Cで5分間加熱 → 放冷 → 紫外線 (主波長365 nm) 照射

試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄色の蛍光を発するスポットと色調及びRf値が等しく、そのスポットは、標準溶液から得たスポットより**大きく、かつ、濃い**。

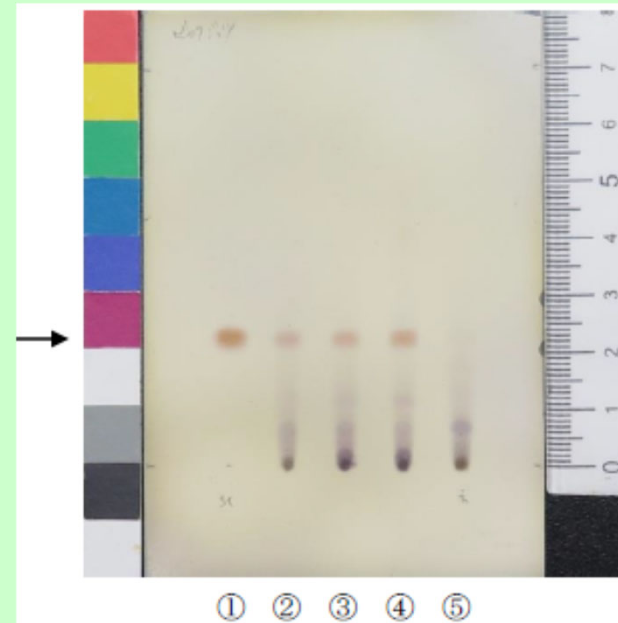
写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

五苓散エキスにおけるビャクジュツのTLC確認試験

乾燥エキス1.0g (軟エキスは3.0 g)
↓ 水10 mL、振り混ぜ
↓ ジエチルエーテル25 mL、振り混ぜ
ジエチルエーテル層
↓ 減圧で溶媒留去
残留物
↓ ジエチルエーテル2 mL
試料溶液

薄層クロマトグラフィー用アトラクチレノリドⅢ 1 mg
↓ メタノール2 mLに溶かす
標準溶液

サンプル量: 5 μ L (試料、標準)
移動相: ヘキサン/酢酸エチル混液(2:1)
展開距離: 7 cm
呈色: 1-ナフトール・硫酸試液噴霧→
105°Cで5分間加熱→放冷



展開時間	9分	Rf値
①標準溶液		0.33
②試料溶液 A		0.33
③試料溶液 B		0.33
④試料溶液 C		0.33
⑤ビャクジュツ去湯		—

試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た赤色～赤紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

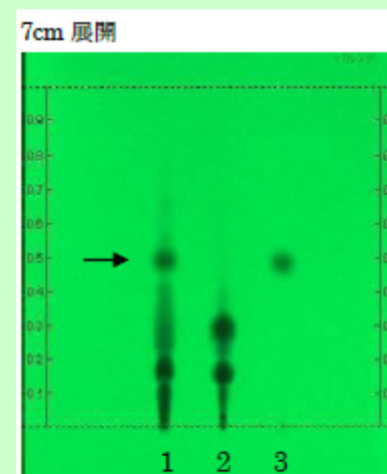
五苓散エキスにおけるソウジュツのTLC確認試験

乾燥エキス2.0g (軟エキスは6.0 g)
↓ 水10 mL、振り混ぜ
↓ ヘキサン25 mL、振り混ぜ
ヘキサン層
↓ 減圧で溶媒留去
残留物
↓ ヘキサン0.5 mL
試料溶液

サンプル量: 20 μ L (試料)
移動相: ヘキサン/アセトン混液(7:1)
展開距離: 7 cm
呈色: 紫外線(主波長254 nm) → 噴霧用
4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液
噴霧 → 105°Cで5分間加熱 → 放冷

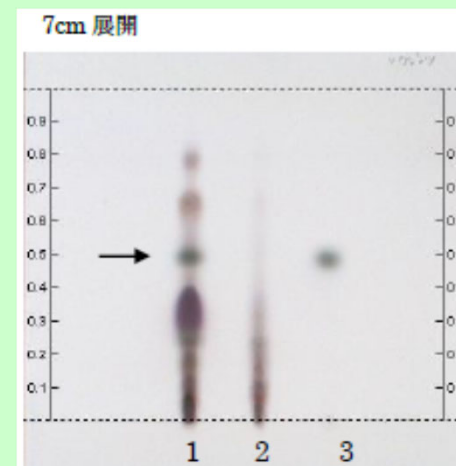
紫外線
(主波長254 nm)

- 1 試験溶液
- 2 去ソウジュツ
- 3 アトラクチロジン



4-ジメチルアミノ
ベンズアルデヒド試液

- 1 試験溶液
- 2 去ソウジュツ
- 3 アトラクチロジン



紫外線(主波長254 nm)を照射 → Rf値0.5付近に暗紫色のスポットを認める。
噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液 / 105°Cで5分 / 放冷 → 帯緑褐色を呈する。

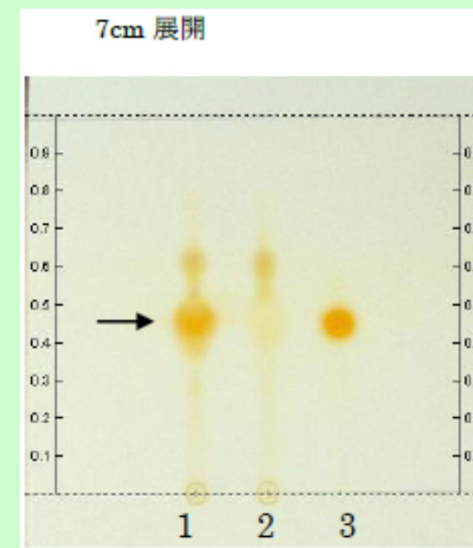
写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

五苓散エキスにおけるケイヒのTLC確認試験 (*E*)-シンナムアルデヒド

乾燥エキス10g (軟エキスは30 g)
↓ 300 mL硬質ガラスフラスコ
↓ 水100 mL、シリコーン樹脂1 mL
精油定量器
↓ ヘキサン2 mL
↓ 1時間加熱還流
ヘキサン層 → 試料溶液

薄層クロマトグラフィー用(*E*)-シンナムアルデヒド 1 mg
↓ メタノール1 mLに溶かす
標準溶液

サンプル量: 50 μ L (試料)、2 μ L (標準)
移動相: ヘキサン/ジエチルエーテル/メタノール混
液(15:5:1)
展開距離: 7 cm
呈色: 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液噴霧



1 試験溶液
2 去ケイヒ
3 (*E*)-シンナムアルデヒド

試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄橙色のスポットと色調及びRf値が等しい。

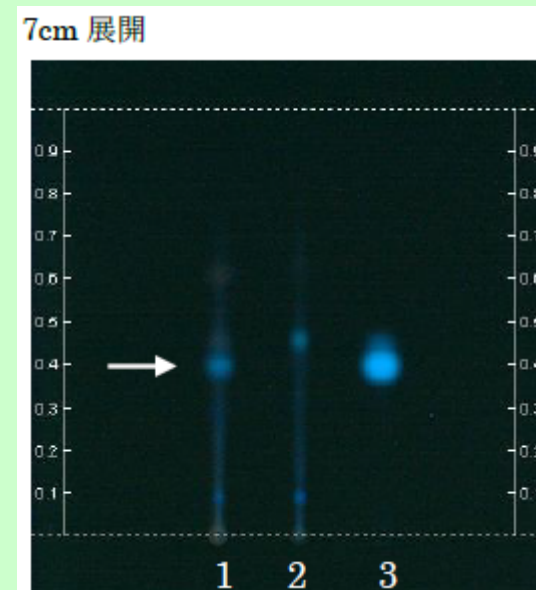
写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

五苓散エキスにおけるケイヒのTLC確認試験 (*E*)-2-メトキシシンナムアルデヒド

乾燥エキス2.0g (軟エキスは6.0 g)
↓ 水10 mL、振り混ぜ
↓ ヘキサン5 mL、振り混ぜ
↓ 遠心分離
上澄液 → 試料溶液

薄層クロマトグラフィー用(*E*)-2-メトキシシンナムアル
デヒド1 mg
↓ メタノール1 mLに溶かす
標準溶液

サンプル量: 20 μ L (試料)、2 μ L (標準)
移動相: ヘキサン/酢酸エチル混液(2:1)
展開距離: 7 cm
呈色: 紫外線(主波長365 nm)を照射



1 試験溶液
2 去ケイヒ
3 (*E*)-2-メトキシ
シンナムアルデヒド

試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た青白色の蛍光を発するスポットと色調及びRf値が等しい。

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

五苓散エキスにおける(E)-ケイ皮酸定量法

試料調製法:乾燥エキス約 0.5 g (軟エキスは乾燥物として約 0.5 g に対応する量)を精密に量り, 薄めたメタノール(1→2) 50 mL を正確に加えて 15 分間振り混ぜた後, ろ過し, ろ液を試料溶液とする.

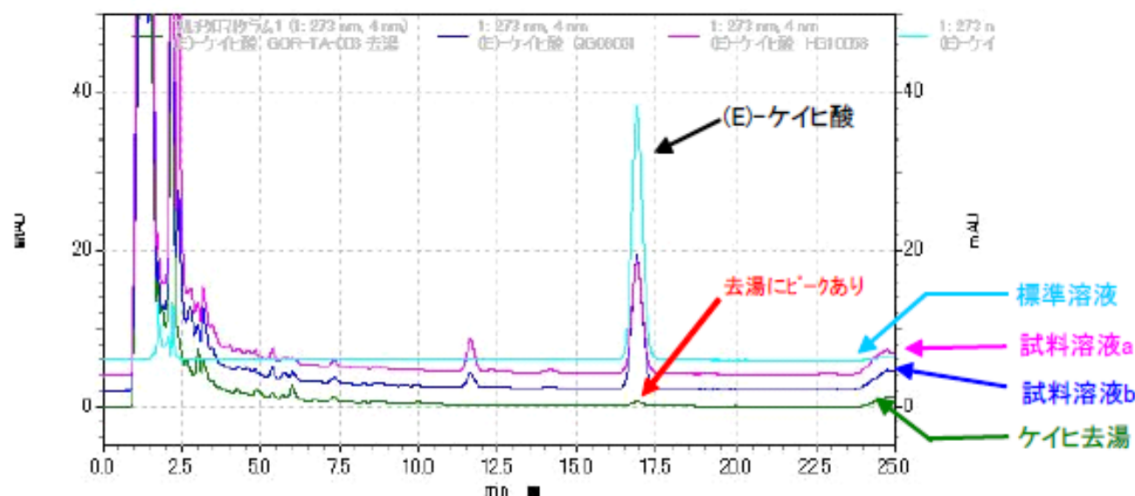
標準溶液 : 定量用(E)-ケイ皮酸約 10 mg を精密に量り, 薄めたメタノール(1→2)に溶かし, 正確に 100 mL とする.

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長: 273 nm)

カラム : ODS (内径 4.6 mm, 長さ 15 cm)

カラム温度: 40 °C 付近の一定温度

移動相 : 水/アセトニトリル/リン酸混液(750 : 250 : 1)



(a) Inertsil ODS-3 (S/N: 9KI85065) でのHPLCチャート

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

五苓散エキス成分規格

(E)-ケイ皮酸	0.3～1.2 mg(ケイヒ 1.5 gの処方)
	0.4～1.6 mg(ケイヒ 2 gの処方)
	0.5～2.0 mg(ケイヒ 2.5 gの処方)
	0.6～2.4 mg(ケイヒ 3 gの処方)

製法の項に規定した分量で製したエキスあたりの含量

漢方処方エキスの局方収載

第15改正(平成18年4月1日施行): 葛根湯、加味逍遙散、柴苓湯、大黄甘草湯、補中益気湯、苓桂朮甘湯

第15改正第一追補(平成19年10月1日施行): 桂枝茯苓丸、半夏厚朴湯

第15改正第二追補(平成21年10月1日施行): 牛車腎気丸、真武湯、八味地黄丸

第16改正(平成23年4月1日施行): 黄連解毒湯、柴胡桂枝湯、柴朴湯、芍薬甘草湯、十全大補湯、小柴胡湯、小青竜湯、釣藤散、麦門冬湯、無コウイ大建中湯、六君子湯

第16改正第一追補(平成24年10月1日施行): 当帰芍薬散、半夏瀉心湯

第16改正第二追補(平成26年2月28日施行): 乙字湯、葛根湯加川きゅう辛夷、大柴胡湯、麻黄湯

第17改正(平成28年4月1日施行): 加味帰脾湯、桃核承気湯、防已黄耆湯、防風通聖散、抑肝散

第17改正第一追補(平成29年12月1日施行): 五苓散

第17改正第二追補(平成31年5月施行予定): 呉茱萸湯

(平成30年9月現在、34処方)

講演の概要

生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. おわりに

JP17-1 既収載改正 [生薬の基原(1)]

	第17改正	第17改正第一追補
正名	ガジュツ	ガジュツ
英名	Zedoary	Curcuma Rhizome
ラテン名	ZEDOARIAE RHIZOMA	CURCUMAE RHIZOMA
別名	莪朮	莪朮 莪朮
基原種	ガジュツ <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe (<i>Zingiberaceae</i>)	1)ガジュツ <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe 2) <i>Curcuma phaeocaulis</i> Valetton 3) <i>Curcuma kwangsiensis</i> S. G. Lee et C. F. Liang (<i>Zingiberaceae</i>)
正名	ウコン	ウコン
英名	Turmeric	Turmeric
ラテン名	CURCUMAE RHIZOMA	CURCUMAE LONGAE RHIZOMA
別名	鬱金	鬱金
基原種	ウコン <i>Curcuma longa</i> Linne (<i>Zingiberaceae</i>)	ウコン <i>Curcuma longa</i> Linne (<i>Zingiberaceae</i>)

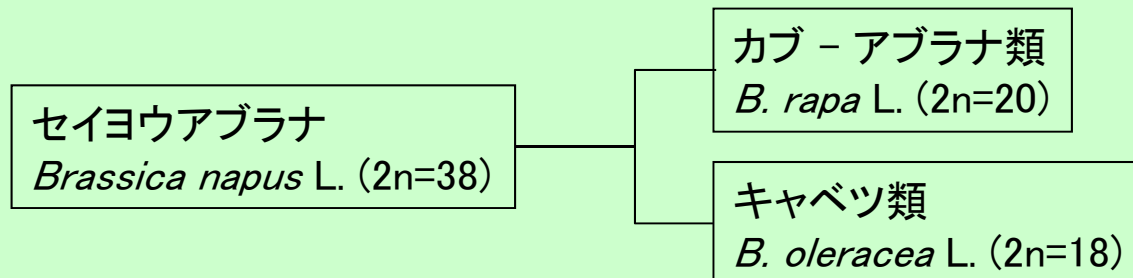
JP17-1 既収載改正 [生薬の基原(2)]

	第17改正	第17改正第一追補
正名	サンシシ	サンシシ
英名	Gardenia Fruit	Gardenia Fruit
ラテン名	GARDENIAE FRUCTUS	GARDENIAE FRUCTUS
別名	山梔子	山梔子
基原	本品はクチナシ <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis (<i>Rubiaceae</i>) の果実である。	本品はクチナシ <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis (<i>Rubiaceae</i>) の果実で、 ときには湯通し又は蒸したものである。
正名	インチンコウ	インチンコウ
英名	Artemisia Capillaris Flower	Artemisia Capillaris Flower
ラテン名	ARTEMISIAE CAPILLARIS FLOS	ARTEMISIAE CAPILLARIS FLOS
別名	茵陳蒿	茵蔯蒿 茵陳蒿
基原	本品はカワラヨモギ <i>Artemisia capillaris</i> Thunberg (<i>Compositae</i>)の頭花である。	本品はカワラヨモギ <i>Artemisia capillaris</i> Thunberg (<i>Compositae</i>)の頭花である。

JP17-1 既収載改正 [生薬の基原(3)]

	第17改正	第17改正第一追補
正名	ナタネ油	ナタネ油
英名	Rape Seed Oil	Rape Seed Oil
ラテン名	OLEUM RAPAE	OLEUM RAPAE
別名	菜種油	菜種油
基原	本品はナタネナ <i>Brassica campestris</i> Linné subsp. <i>napus</i> Hooker filius et Anderson var. <i>nippo-oleifera</i> Makino (<i>Cruciferae</i>) の種子から得られた脂肪油である。	本品はセイヨウアブラナ <i>Brassica napus</i> Linné 又はアブラナ <i>Brassica rapa</i> Linné var. <i>oleifera</i> De Candolle (<i>Cruciferae</i>) の種子から得られた脂肪油である。

Brassica campestris L. → アブラナ *Brassica rapa* L. var. *oleifera* De Candolle



JP17-1 既収載改正 [生薬の基原(4)]

	第17改正	第17改正第一追補
正名	キキョウ	キキョウ
基原植物名	<i>Platycodon grandiflorum</i> <u>m</u> A. De Candolle	<i>Platycodon grandifloru</i> <u>s</u> A. De Candolle
正名	サンソウニン	サンソウニン
基原植物名	<i>Zizyphus jujuba</i> Miller var. <i>spinosa</i> Hu ex H. F. Chou	<i>Ziziphus jujuba</i> Miller var. <i>spinosa</i> Hu ex H. F. Chou
ラテン名	ZIZY <u>PHI</u> SEMEN	ZIZI <u>PHI</u> SEMEN
	タイソウ	タイソウ
基原植物名	<i>Zizyphus jujuba</i> Miller var. <i>inermis</i> Rehder	<i>Ziziphus jujuba</i> Miller var. <i>inermis</i> Rehder
ラテン名	ZIZY <u>PHI</u> FRUCTUS	ZIZI <u>PHI</u> FRUCTUS

講演の概要

生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. おわりに

JP17-1 既収載品目改正 [確認試験]

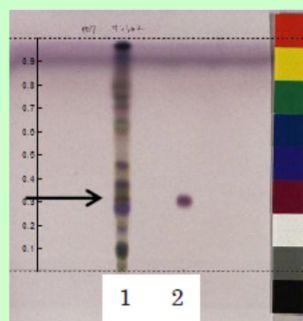
確認試験において

- 薄層クロマトグラフィー(TLC)による試験法を設定
 - アマチャ末, カロコン, コウブシ, コウブシ末, ゴオウ, ゴシュユ、タクシャ末
- TLCの展開距離を10cmから7cmに変更する試み
 - ボウフウ
 - 例外(敢えて10cmのままとするもの)

加味帰脾湯	オウギ
加味逍遙散	シャクヤク
桂枝茯苓丸	シャクヤク
牛車腎気丸	サンシュユ、ゴシツ
大柴胡湯	キジツ
八味地黄丸	サンシュユ
防己黄耆湯	オウギ
防風通聖散	ケイガイ・ハッカ、キキョウ

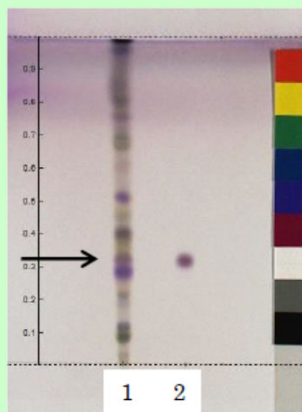
漢方処方エキスTLC確認試験における展開距離短縮

7 cm展開

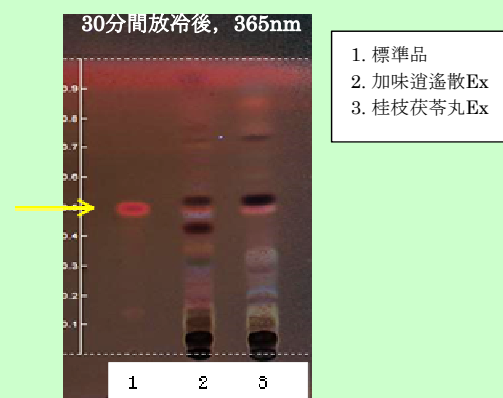


牛車腎気丸エキスにおける
サンシュユ確認試験(ロガニン)

10 cm展開



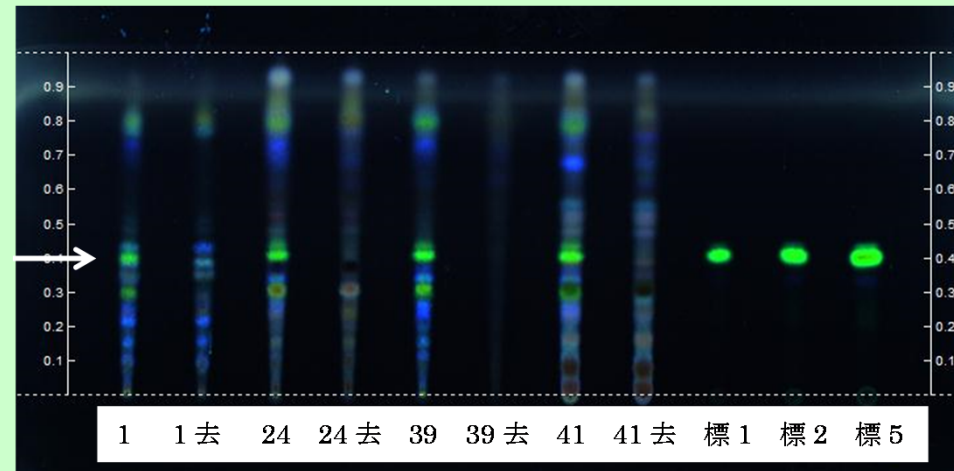
10 cm展開



加味逍遙散エキス、
桂枝茯苓丸エキスにおける
シャクヤク確認試験
(アルビフロリン)

近隣のスポットとの分離が不良の場合は、展開距離を10cm据え置きとした。

漢方処方エキスにおけるカンゾウTLC確認試験の改正



1: 葛根湯, 24: 加味逍遙散, 39: 苓桂朮甘湯, 41: 補中益氣湯

リクイリチンを指標成分とするカンゾウ確認試験

従来法: 希硫酸噴霧→105°C/5分加熱

改良法: 希硫酸噴霧→105°C/5分加熱 → 紫外線(主波長365nm)照射
(JP17における加味逍遙散エキス、防風通聖散エキスの確認試験で導入)

感度上昇、サンプル量減縮へ(5 μ L → 1 μ L)

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

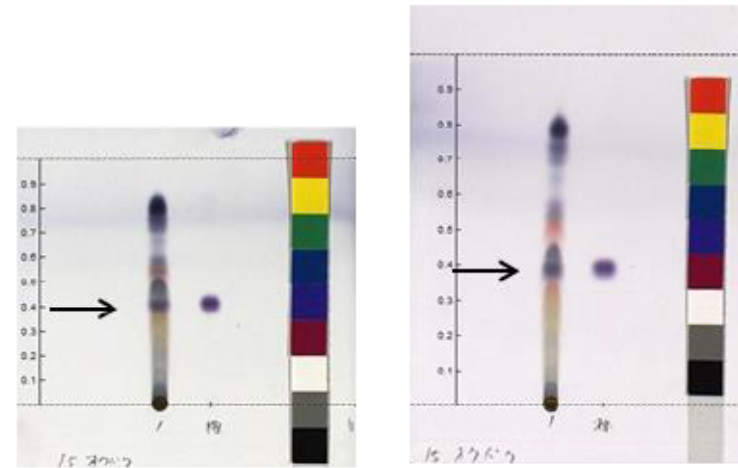
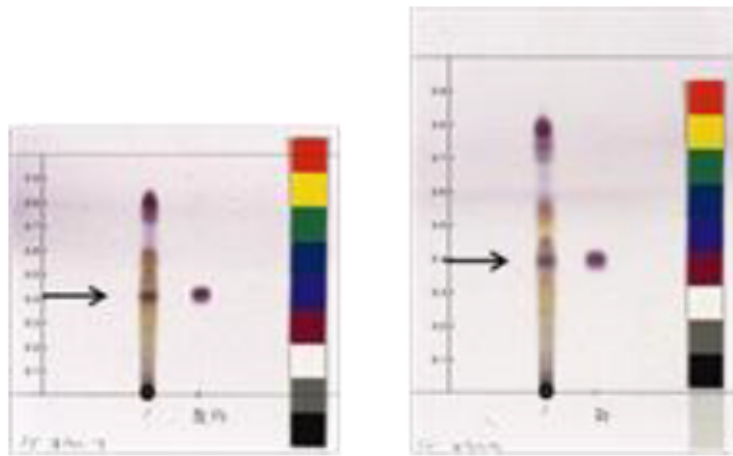
黄連解毒湯エキスにおけるオウバクTLC確認試験の改正

7 cm展開

10 cm展開

7 cm展開

10 cm展開



バニリン・硫酸試液

噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会技術委員会試験法部会

講演の概要

生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. おわりに

JP17-2 新規収載予定漢方処方エキス [呉茱萸湯エキスの製法]

	1)	2)	3)
ゴシュユ(呉茱萸)	3 g	4 g	3 g
ショウキョウ(生姜)	1 g	1.5 g	1.5 g
ニンジン(人参)	2 g	3 g	2 g
タイソウ(大棗)	4 g	3 g	4 g

1)~5) の処方に従い生薬をとり、エキス剤の製法により乾燥エキス又は軟エキスとする。

呉茱萸湯エキスの確認試験 及び定量法における指標成分(予定)

	確認試験 (TLC)	定量法 (HPLC)
ゴシュユ	ゴシュユ粉末	エボジアミン
ショウキョウ	[6]-gingerol	[6]-gingerol
ニンジン	ginsenoside Rb1	—
タイソウ	—	—

JP17-2 既収載改正予定 [基原]

	第17改正、第17改正第一追補	第17改正第二追補
正名	シュクシャ	シュクシャ
英名	Amomum Seed	Amomum Seed
ラテン名	AMOMI SEMEN	AMOMI SEMEN
別名	縮砂	縮砂
基原種	<i>Amomum xanthioides</i> Wallich (<i>Zingiberaceae</i>)	<i>Amomum villosum</i> Loureiro var. <i>xanthioides</i> T. L. Wu & S. J.Chen, <i>Amomum villosum</i> Loureiro var. <i>villosum</i> 又は <i>Amomum longiligulare</i> T. L. Wu (<i>Zingiberaceae</i>)

- *Amomum xanthioides* Wallich
⇒ *Amomum villosum* Loureiro var. *xanthioides* T. L. Wu & S. J.Chen (緑殻砂)
- *Amomum villosum* Loureiro var. *villosum* (陽春砂)
- *Amomum longiligulare* T. L. Wu (海南砂)

JP17-2 既収載改正予定 [生薬の性状]

生薬総則 5.

生薬の性状の項は、その生薬の代表的な原植物又は原動物に基づく生薬について、鏡検時の数値を含め、その判断基準となる特徴的な要素を記載したものである。そのうち、色、におい及び溶解性については、においを適否の判定基準とすることを除き、通則の規定を準用する。また、**味は適否の判定基準**とする。

- センソ Toad Cake 蟾酥
本品はにおいがなく、**味は初め苦く刺激性で、後に持続性の麻痺感を生じる。**
- ホミカ Nux Vomica
本品はにおいがなく、**味は極めて苦く、残留性である。**
- ベラドンナコン Belladonna Root
本品はほとんどにおいがなく、**味は苦い。**
- ロートコン Scopolia Rhizome
本品は特異なにおいがあり、**味は甘く、後に僅かに苦い。**

毒劇性の強い生薬については、試験者の健康への影響を勘案して、味の記載を削除する予定。

JP17-2 既収載改正予定 [純度試験]

ボウフウ *Saposhnikovia* Root and Rhizome 防風

本品は *Saposhnikovia divaricata* Schischkin (*Umbelliferae*) の根及び根茎である。

- 中国陝西省や山西省にてボウフウとして扱われている華山前胡 (*Peucedanum ledebourielloides* K. T. Fu (*Umbelliferae*)) を基原とする生薬の混入が判明した。
- 華山前胡に由来する生薬(ペウケダヌム・レデボウリエルロイデス)の混入を検出するため、華山前胡に特異的な成分(キサントリン)を指標とするTLCによる純度試験が17局第二追補において設定される予定である。
- 参考情報の「遺伝子情報を利用する生薬の純度試験」にボウフウのPCRによる鑑別法が収載される予定である。

講演の概要

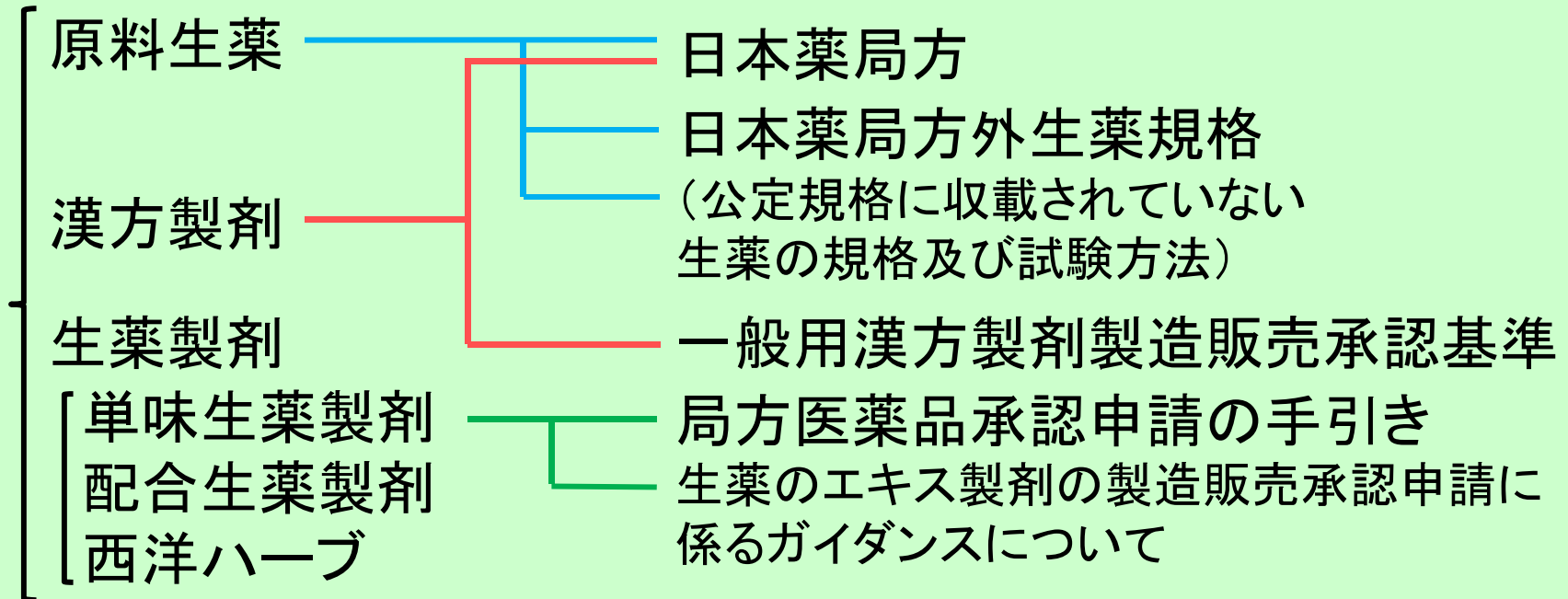
生薬分野での局方関連の最近の話題

1. 天然物医薬品の標準化について
2. 第17改正日局第一追補における改正内容
 - 2-1. カンゾウ配合漢方処方エキスにおけるグリチルリチン酸定量法の改正
 - 2-2. 五苓散エキスの新規収載
 - 2-3. 生薬の基原における主な改正
 - 2-4. その他の改正
3. 第17改正日局第二追補における改正予定について
4. **おわりに**

天然物医薬品の規範としての公定規格と承認基準

天然物医薬品

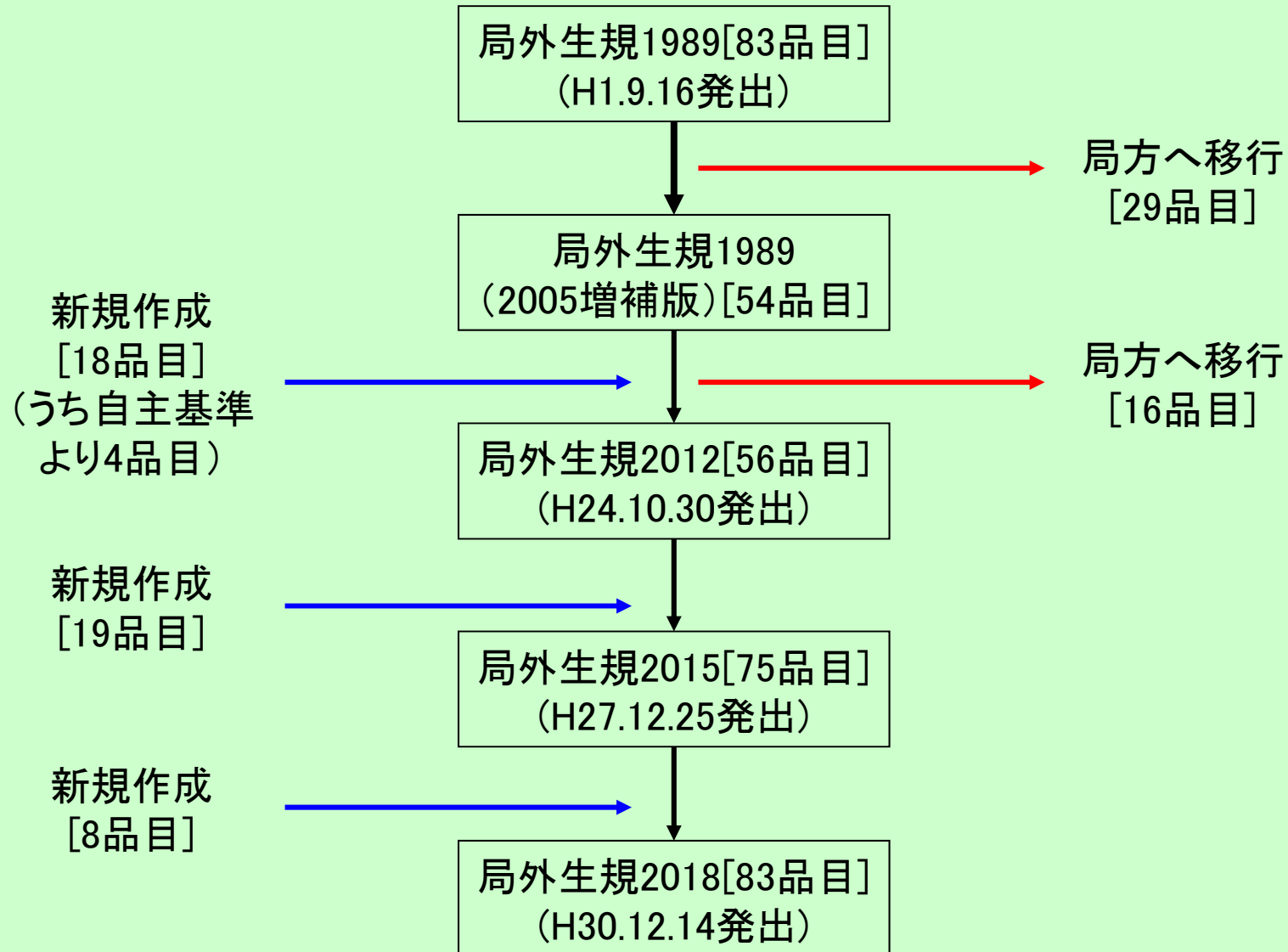
主な公定規格・承認基準



主な運用基準・ガイドライン

- 食薬区分、一般用医薬品リスク区分
- 医療用配合剤の取り扱いについて(薬審第804号)
- 医療用漢方エキス製剤の取扱いについて(薬審二第120号)
- 西洋ハーブ通知(薬審第0322001号)
- 医薬品製造販売指針、医薬品GMP、生薬及び漢方生薬製剤GMP

日局と局外生規の改正



局外生規2018の作成

審査管理課長が設置した日本薬局方外生薬規格検討会及び日本薬局方外生薬規格2018作成ワーキンググループにおける審議

平成30年9月11日～10月10日
「日本薬局方外生薬規格2018(案)」に関する御意見の募集について

平成30年12月14日
局外生規2018の発出

8品目の新規収載
ガジュツ末, ジョテイシ, ニクズク末, ハンピ, ロクジョウ, イカリソウエキス,
ショウキョウエキス, チョウトウコウエキス

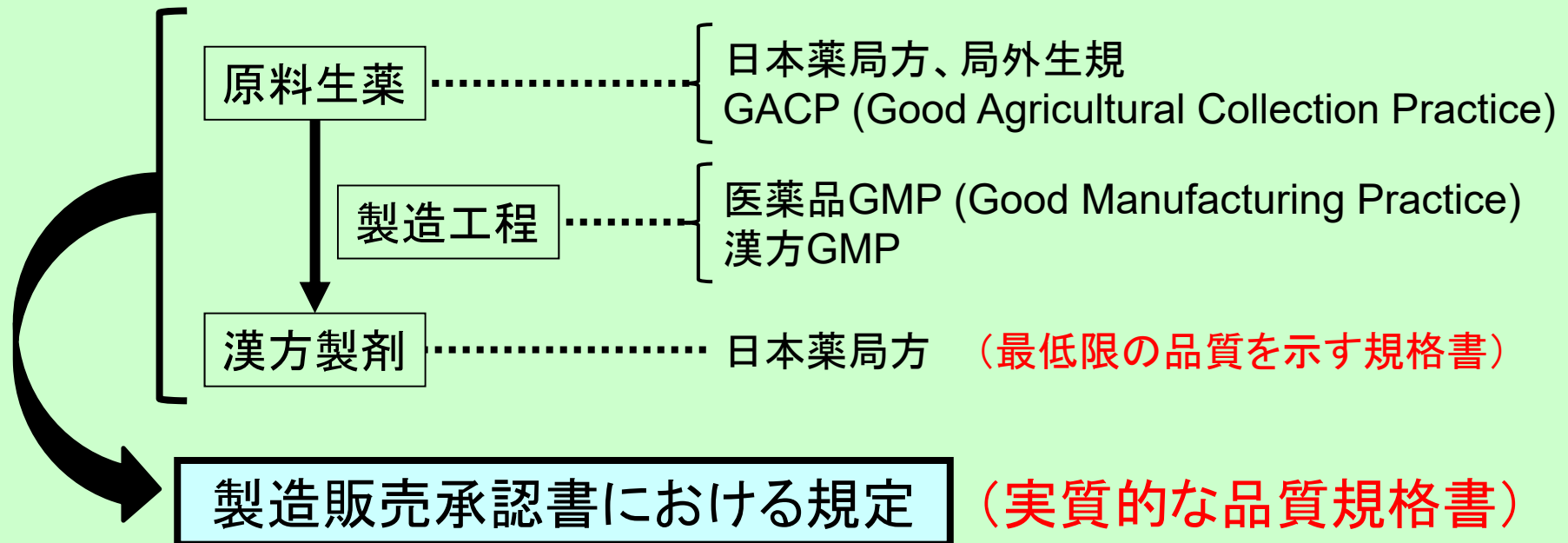
品質確保された生薬・漢方製剤の持続的生産

多成分系で、多様性を有する天然物に由来する生薬・漢方製剤の品質確保

- 品質が確保された原料生薬の安定供給
- 均質な最終製品の製造



原料確保、製造工程、製品評価における総合的な品質管理



ご清聴ありがとうございました

袴塚 高志

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

生薬分野での局方関連の最近の話題

第270回 大阪生薬協会・技術部会 特別講演会
大阪薬業クラブ
平成31年2月19日