

第49回生薬分析シンポジウム
(オンライン開催)
令和3年11月25日

第18改正日本薬局方における
生薬関連分野の改正について

袴塚 高志

国立医薬品食品衛生研究所生薬部

講演の概要

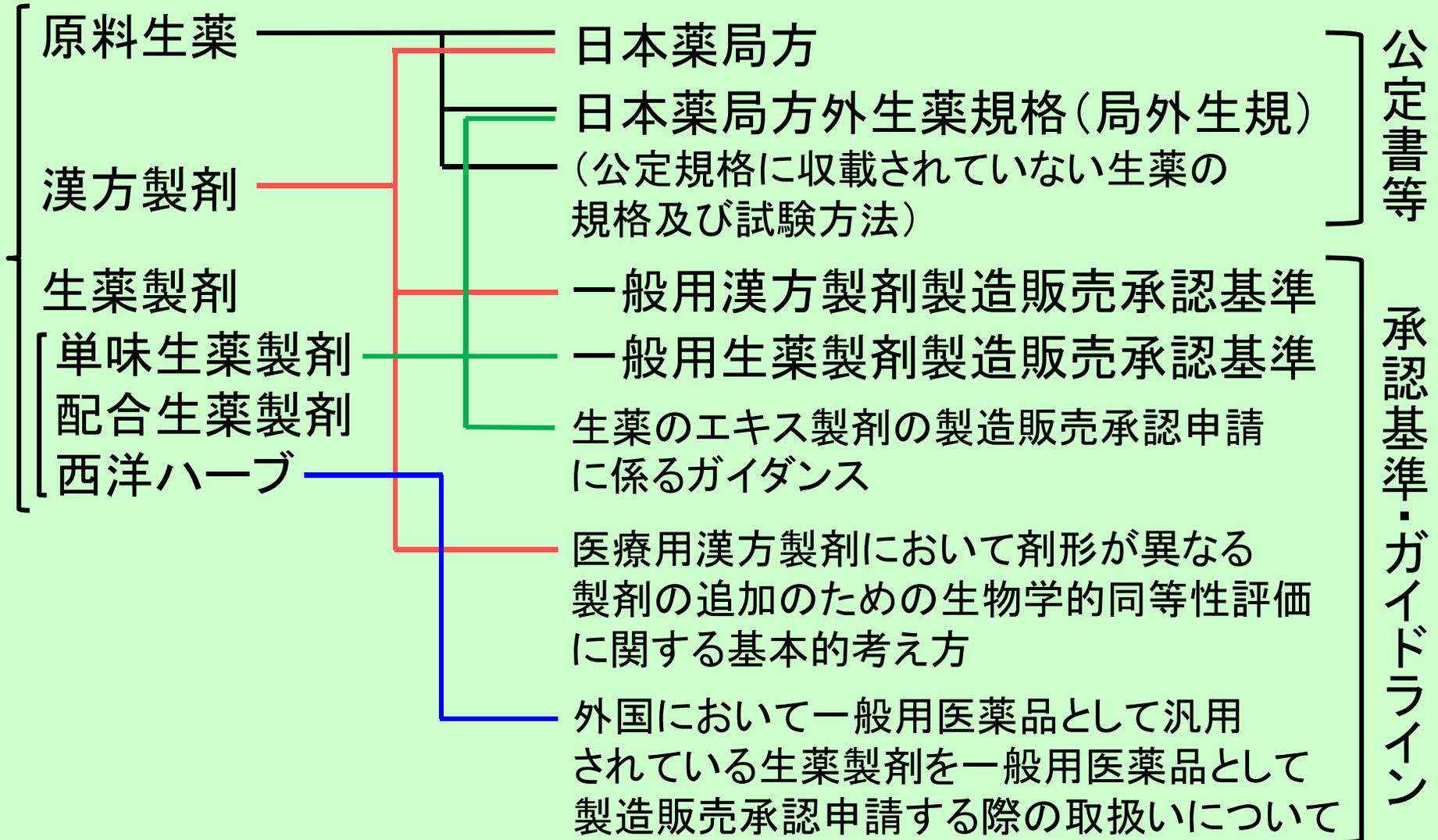
第18改正日本薬局方における 生薬関連分野の改正について

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 日本薬局方における天然物医薬品の標準化
4. 第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正
 - 新規収載品目
 - 既収載品目(基原、生薬の性状、確認試験、定量法、純度試験)
 - 一般試験法
 - 参考情報
5. おわりに

天然物医薬品の品質確保に資する公定書と承認基準等

天然物医薬品

主な公定書・承認基準等



第十八改正日本薬局方

令和3年6月7日
厚生労働省告示第220号
(医薬品各条 2,033品目)



第18改正
日本薬局方(官制版)



第17改正
日本薬局方(官制版)

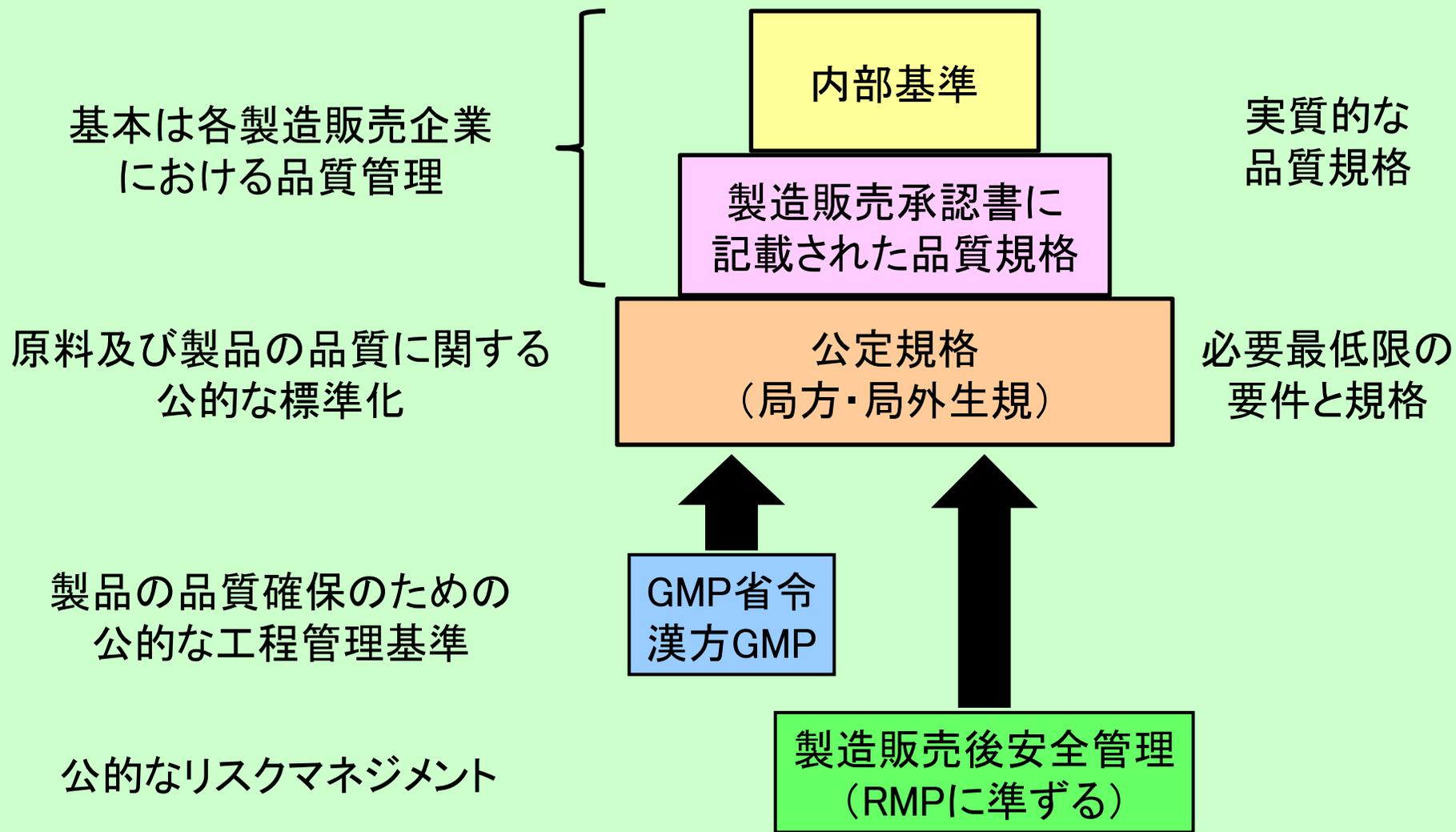
18局における生薬関連各条(326品目)

176 生薬

113 その他の生薬等(末、油、製剤など)

37 漢方処方エキス [漢方製剤全体の売り上げの約7割]

天然物医薬品の標準化による品質及び安全性の確保



講演の概要

第18改正日本薬局方における 生薬関連分野の改正について

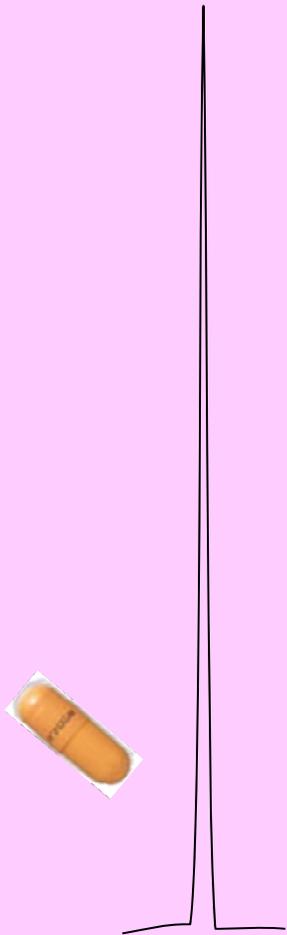
1. はじめに
2. **天然物医薬品の特徴**
3. 日本薬局方における天然物医薬品の標準化
4. 第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正
 - 新規収載品目
 - 既収載品目(基原、生薬の性状、確認試験、定量法、純度試験)
 - 一般試験法
 - 参考情報
5. おわりに

天然物医薬品の特徴

- 多成分系
- 多様性
 - 天然物の本質としての多様性
 - 伝統的医薬品としての多様性

多成分系としての天然物医薬品(例:漢方薬)

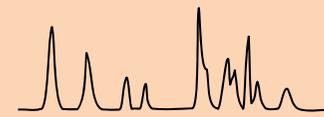
化学薬品
(単一の高含量成分)



個々の生薬の成分パターン
(それぞれが数百種類の成分を含有)



混合・煎出・エキス化



漢方薬
(数千種類の低含量成分)

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

天然物の本質としての多様性

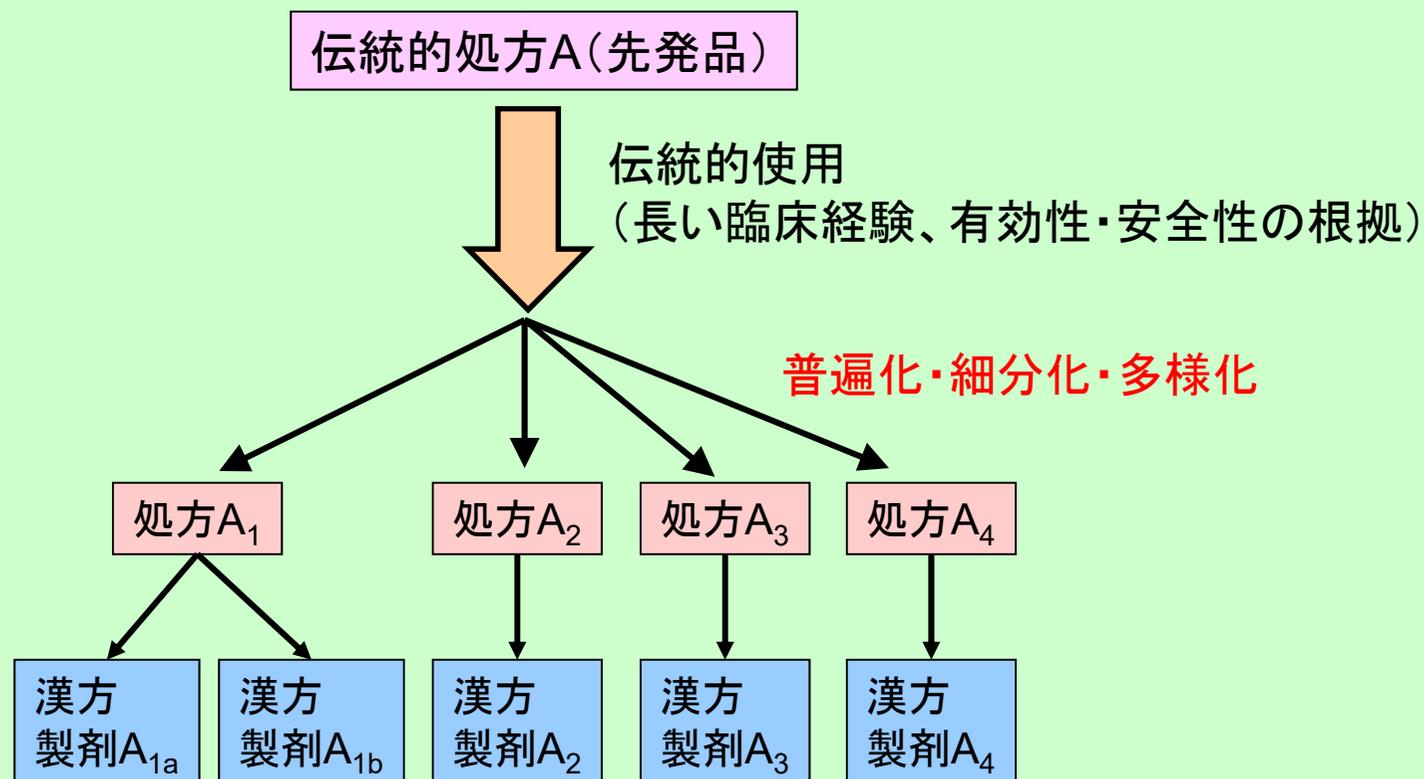
品種は異なるが、いずれもイチゴ
同じ品種の中ですら、同じ形のものはない
品種が同じでも、産地が異なれば出来(性状、成分組成)が違う
品種と産地が同じでも、昨年のもので今年のものでは出来が違う
品種と産地と生産年が同じでも、生産者の世話の具合により出来が違う



天然物の本質としての多様性

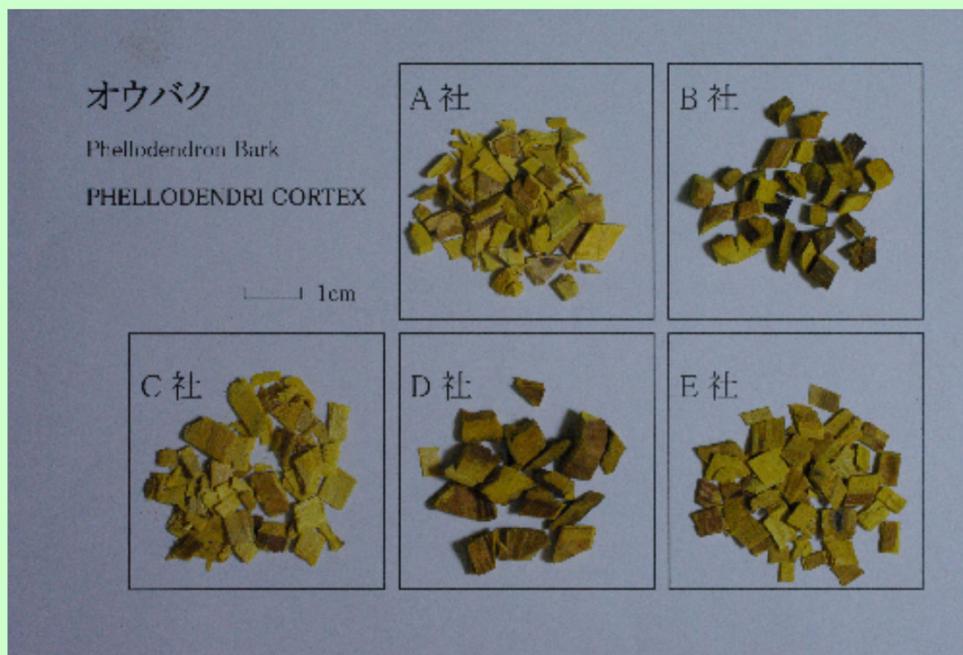
- 基原動植物の遺伝的要因
- 土壌・気象等の環境的要因
- 収穫時期等の季節的要因
- 栽培条件
- 加工条件

伝統的医薬品としての天然物医薬品の多様性



市場に流通する原料生薬と漢方製剤の多様性

生薬 (例) オウバク



天然物としての多様性

漢方製剤 (例) 葛根湯



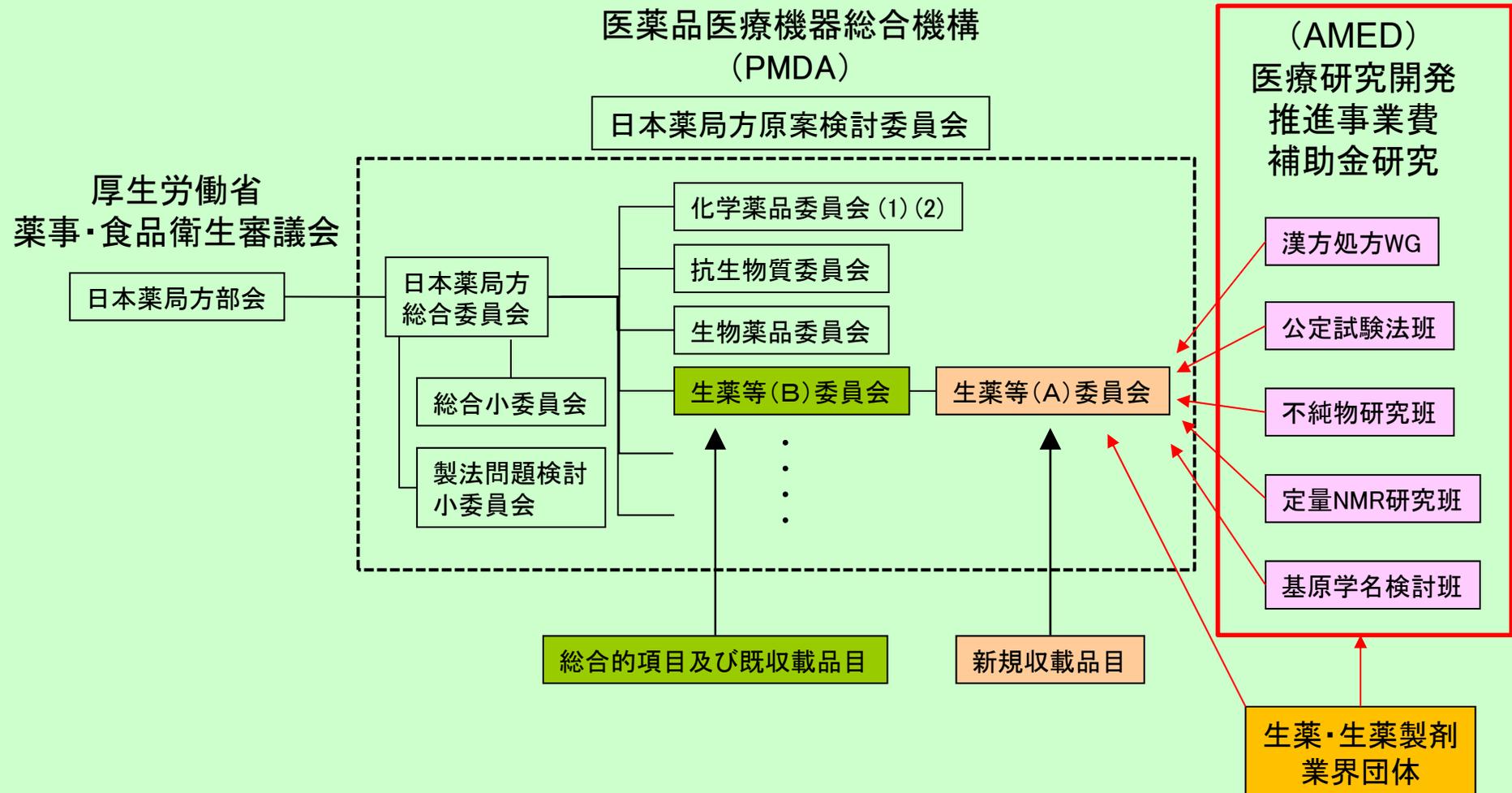
伝統的医薬品としての多様性

講演の概要

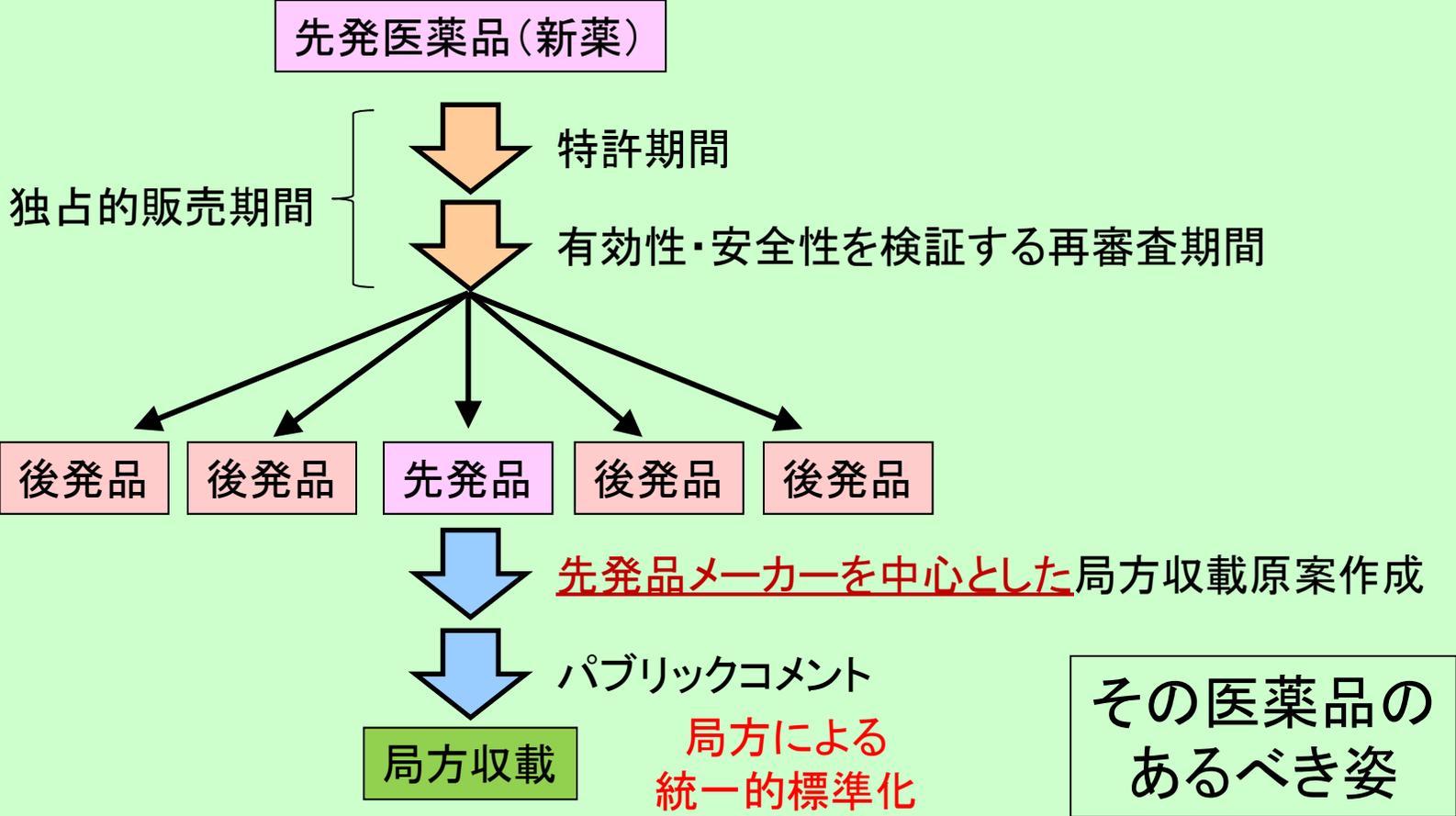
第18改正日本薬局方における 生薬関連分野の改正について

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. **日本薬局方における天然物医薬品の標準化**
4. 第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正
 - 新規収載品目
 - 既収載品目(基原、生薬の性状、確認試験、定量法、純度試験)
 - 一般試験法
 - 参考情報
5. おわりに

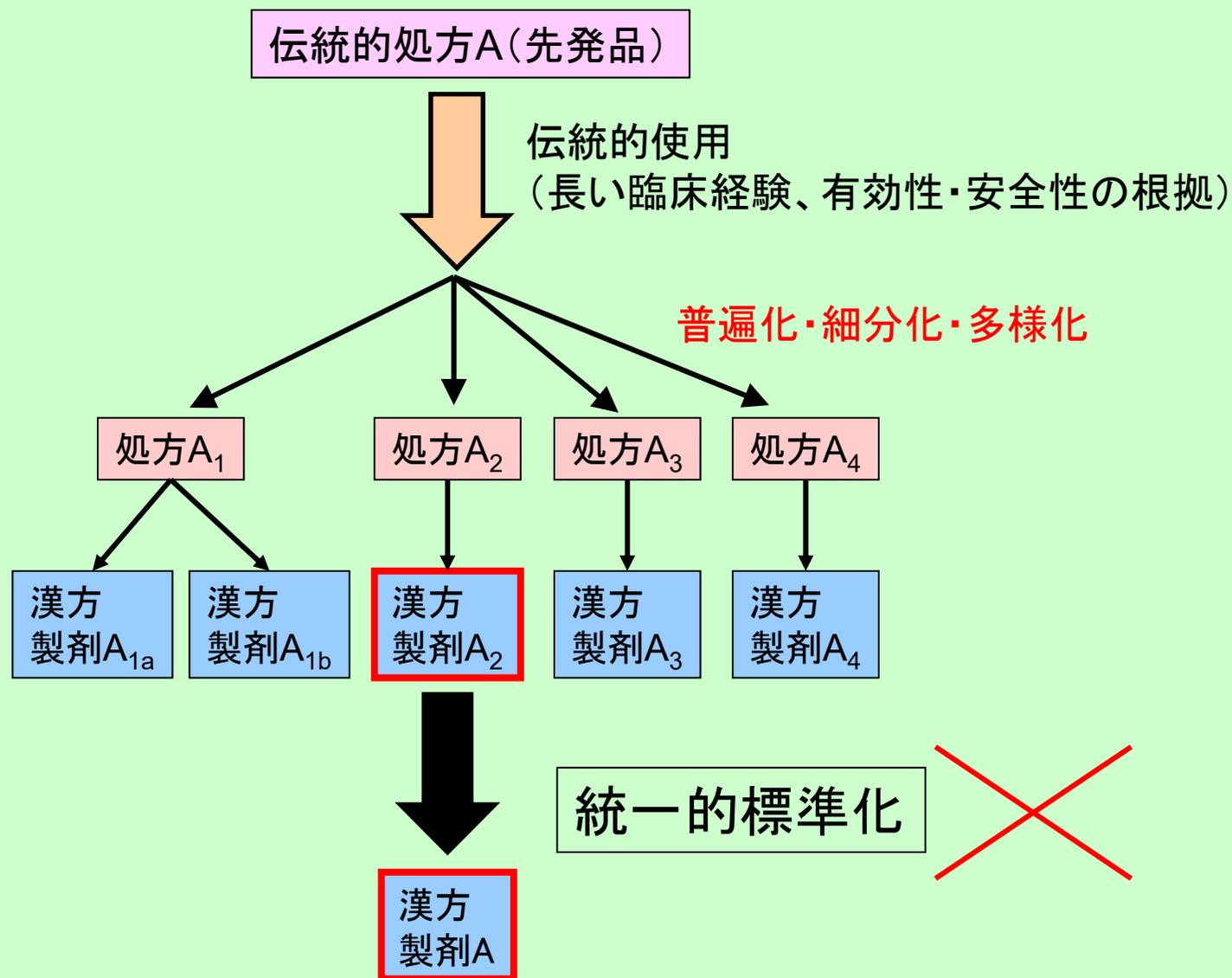
日本薬局方の原案検討体制と 天然物関連局方収載原案作成に係る研究組織



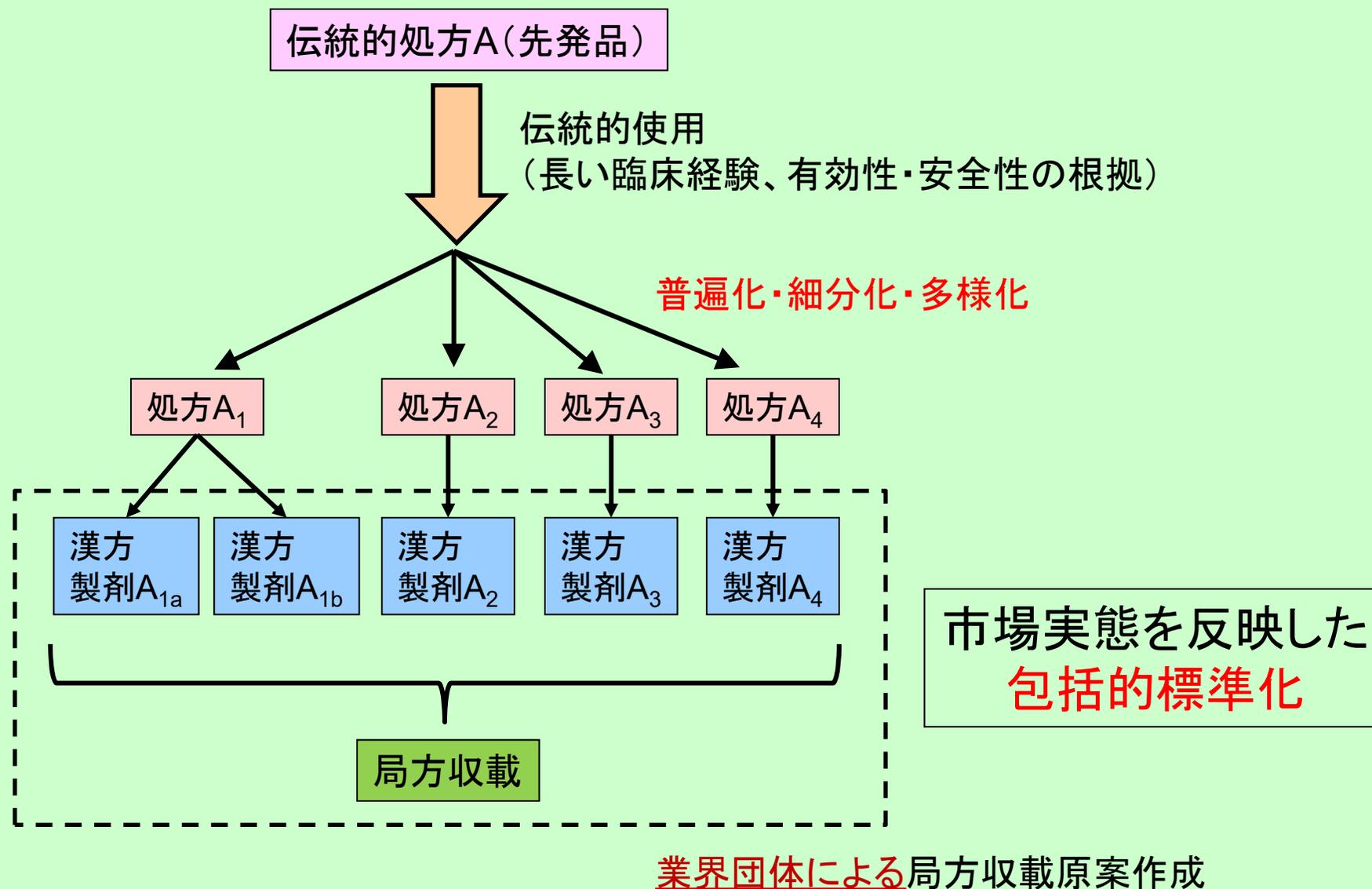
日本薬局方化学薬品等各条における 新規収載原案作成の一般的プロセス



伝統的医薬品としての天然物医薬品の標準化



日本薬局方生薬等各条における漢方製剤の標準化



日本薬局方における漢方処方エキスの標準化

(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。

天然物医薬品の公定規格における指標成分という考え方

原薬

含有成分
(有効成分)

化学医薬品

A

A

有効成分で品質管理する

天然物医薬品

B

$b_1, b_2, b_3, b_4, b_5 \dots b_{100}, b_{101} \dots$

指標成分に代表させて品質管理する

{ 有効成分
特徴的成分
品質管理に特化した成分

日本薬局方生薬等の医薬品各条の規格項目

- | | | |
|-------------------|---|------|
| ● 日本名 | } | 名称 |
| ● 英名 | | |
| ● ラテン名 | | |
| ● 日本名別名 | | |
| ● 基原 | } | 本質 |
| ● 成分の含量規定 | | |
| ● 製法 | | |
| ● 性状(鏡検も含む) | | |
| ● 確認試験 | } | 試験方法 |
| ● 純度試験 | | |
| ● 乾燥減量、強熱減量又は水分 | | |
| ● 強熱残分、灰分又は酸不溶性灰分 | | |
| ● 定量法又は成分の含量 | | |
| ● 貯法 | | |

日局医薬品各条(例:オウゴン)全体

日本名

英名

ラテン名

日本名別名

構造式

分子式
及び分子量

化学名

基原

成分の含量規定

生薬の性状

確認試験

示性値(融点)

(3) ヒ素 (11) 本品の粉末0.40 gをとり、第4法により検液を調製し、試験を行う(5 ppm以下)。
(4) 総BHCの量及び総DDTの量 (5.0) 各々0.2 ppm以下。
乾燥減量 (5.0) 13.0%以下(6時間)。
灰分 (5.0) 5.0%以下。
酸不溶性灰分 (5.0) 1.0%以下。
貯法 容器 密閉容器。

オウゴン

Scutellaria Root
SCUTELLARIAE RADIX
黄芩

本品はコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgi (*Labiateae*)の周皮を除いた根である。
本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、バイカリン(CaH₁₈O₁₁: 446.36) 10.0%以上を含む。
生薬の性状 本品は円錐状、円柱状、半管状又は平板状で、長さ5~20 cm、径0.5~3 cmである。外面は黄褐色を呈し、粗維で著明な縦じわを認め、ところどころに側根の跡及び褐色の周皮の破片を残す。上端には茎の跡又は茎の残基を付ける。ときに木部の中心部は腐朽し、また、しばしばうっろとなる。質は堅いが折れやすい。断面は繊維性で黄色である。
本品はほとんどにおいがなく、味は僅かに苦い。
本品の横切片を鏡検 (5.0) するとき、残存したコルク層は6~20層で、皮部は柔組織からなり、厚壁細胞が散在する。木部は柔組織からなり、道管及び少量の木部繊維が認められる。道管は通常、群をなし、接線方向若しくは放射方向に配列するか又は不定形を呈する。木部の中心部が腐朽するものでは、空洞化した部分の周囲にコルク層が認められる。皮部及び木部の柔細胞中には、単粒及び複粒のでんぷん粒が含まれる。

確認試験

(1) 本品の粉末0.5 gにジエチルエーテル20 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴上で5分間穏やかに煮沸し、冷後、ろ過する。ろ液を蒸発して得た残留物をエタノール(95) 10 mLに溶かし、その3 mLに希塩化鉄(III)試液1~2滴を加えるとき、液は灰緑色を呈し、後に紫褐色に変わる。
(2) 本品の粉末1 gにメタノール25 mLを加え、15分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にバイカリン標準品又は薄層クロマトグラフィー用バイカリン1 mgをメタノール1 mLに溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー (2.03) により試験を行う。試料溶液及び標準溶液5 µLずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次に1-ブタノール/水/酢酸(100)混液(4:2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに塩化鉄(III)-メタノール試液を均等に噴霧するとき、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、標準溶液から得た暗緑色のスポットと色調及びR_f値が等しい。

純度試験

(1) 重金属 (1.07) 本品の粉末3.0 gをとり、第3法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液3.0 mLを加える(10 ppm以下)。
(2) ヒ素 (1.1) 本品の粉末0.40 gをとり、第4法により検液を調製し、試験を行う(5 ppm以下)。
乾燥減量 (5.0) 12.0%以下(6時間)。
灰分 (5.0) 6.0%以下。

定量法 本品の粉末約0.5 gを精密に量り、薄めたメタノール(7→10) 30 mLを加え、還流冷却器を付けて水浴上で30分間加熱する。冷後、共栓遠心沈殿管に移し、遠心分離し、上澄液を分取する。還流抽出の容器は、薄めたメタノール(7→10) 30 mLで洗い、洗液は先の共栓遠心沈殿管に入れ、5分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は更に薄めたメタノール(7→10) 30 mLを加え、5分間振り混ぜ、遠心分離し、上澄液を分取する。全抽出液を合わせ、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に100 mLとする。この液2 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に20 mLとし、試料溶液とする。別にバイカリン標準品(別途10 mgにつき、電量測定法により水分(2.46)を測定しておく)約10 mgを精密に量り、メタノールに溶かし、正確に100 mLとする。この液5 mLを正確に量り、薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に10 mLとし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 µL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、それぞれの液のバイカリンのピーク面積A_s及びA_sを測定する。

バイカリン(CaH₁₈O₁₁)の量(mg)=M_s×A_s/A_s×5

M_s: 脱水物に換算したバイカリン標準品の秤取量(mg)

試験条件

検出器: 紫外分光光度計(測定波長: 277 nm)
カラム: 内径4.6 mm、長さ15 cmのステンレス管に5 µm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: 50°C付近の一定温度
移動相: 薄めたリン酸(1→146)/アセトニトリル混液(18:7)
流量: バイカリンの保持時間が約6分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能: バイカリン標準品1 mg及び分離確認用パラオキシ安息香酸メチル2 mgをメタノールに溶かして100 mLとする。この液10 µLにつき、上記の条件で操作するとき、バイカリン、パラオキシ安息香酸メチルの順に溶出し、その分離度は3以上である。
システムの再現性: 標準溶液10 µLにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、バイカリンのピーク面積の相対標準偏差は1.5%以下である。

貯法 容器 密閉容器。

純度試験

乾燥減量、
強熱減量
又は水分

強熱残分、
灰分又は
酸不溶性灰分

定量法又は
成分の含量

貯法

講演の概要

第18改正日本薬局方における 生薬関連分野の改正について

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 日本薬局方における天然物医薬品の標準化
4. **第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正**
 - 新規収載品目
 - 既収載品目(基原、生薬の性状、確認試験、定量法、純度試験)
 - 一般試験法
 - 参考情報
5. おわりに

第18改正日本薬局方(18局)における 生薬関連分野の改正概要

●医薬品各条改正： 77品目

新規収載(2品目)： 温清飲エキス、白虎加人参湯エキス

既収載改正(75品目)：

主な改正：

- センコツの基原改正
- 内部標準物質との相対モル感度を利用した定量法

●一般試験法改正： 22品目

主な改正：

- 定量NMRにより純度規定を導入して1局分経過した試薬における定量NMR法一本化(現行は旧来のHPLC法等との並列)

●参考情報改正： 2件

- 遺伝子情報を利用したボウフウの純度試験
- 生薬の放射能測定法

近年の日本薬局方生薬等医薬品各条の収載状況

	17局	17局 第一追補	17局 第二追補	18局
医薬品各条 生薬等	323	323	324 (+1)	326 (+2)
漢方製剤	33	34 (+1)	35 (+1)	37(+2)
生薬(製剤も含む)	290	289	289	289
生薬	176	176	176	176
生薬末	56	56	56	56
その他	58	57 (-1)*	57	57

* ロートエクス・パパベリン・アネスタミン酸

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、補中益氣湯、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): 牛車腎氣丸、真武湯、八味地黄丸

第16改正(平成23年4月1日施行): 黃連解毒湯、柴胡桂枝湯、柴朴湯、芍藥甘草湯、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): 当歸芍藥散、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(令和元年6月28日施行): 呉茱萸湯

第18改正(令和3年6月7日施行): 温清飲、白虎加人參湯

(令和3年11月現在、37処方)

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

18局新規収載の漢方処方エキス [温清飲エキス]

温清飲

構成生薬

トウキ、ジオウ、シャクヤク、センキュウ、オウゴン、サンシシ、オウレン、オウバク

効能・効果

医療用

皮膚の色つやが悪く、のぼせるものに用いる：
月経不順、月経困難、血の道症、更年期障害、神経症

一般用

体力中等度で、皮膚がかさかさして色つやが悪く、のぼせるものの次の諸症：
月経不順、月経困難、血の道症、更年期障害、神経症、湿疹・皮膚炎

18局新規収載の漢方処方エキス [温清飲エキスの製法]

	1)	2)	3)
トウキ(当帰)	4 g	4 g	3 g
ジオウ(地黄)	4 g	4 g	3 g
シャクヤク(芍薬)	3 g	4 g	3 g
センキュウ(川芎)	3 g	4 g	3 g
オウゴン(黄芩)	3 g	3 g	1.5 g
サンシシ(山梔子)	2 g	2 g	1.5 g
オウレン(黄连)	1.5 g	1.5 g	1.5 g
オウバク(黄柏)	1.5 g	1.5 g	1.5 g

1)~3) 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。

温清飲エキスの確認試験 及び定量法における指標成分

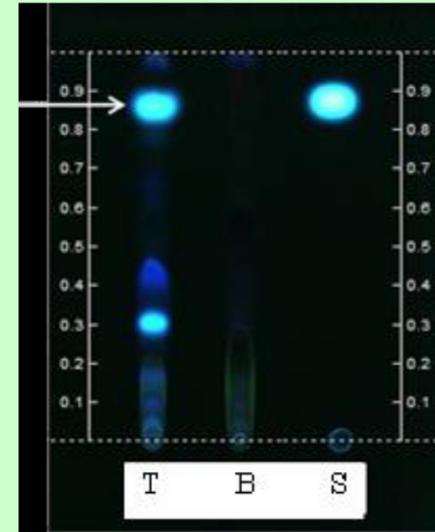
	確認試験 (TLC)	定量法 (HPLC)
トウキ・センキュウ	(Z)-リグスチリド	—
ジオウ	—	—
シャクヤク	ペオニフロリン	ペオニフロリン
オウゴン	オウゴニン	バイカリン
サンシシ	ゲニポシド	—
オウレン	コプチシン	} ベルベリン
オウバク	リモニン	

温清飲エキスにおけるトウキ・センキュウのTLC確認試験

乾燥エキス1g (軟エキスは3.0 g)
↓ 水15mL及び0.1mol/L塩酸5 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
↓ 低圧(真空)で溶媒を留去
↓ ジエチルエーテル2mL
試料溶液

薄層クロマトグラフィー用(Z)-リグスチリド試液
↓
標準溶液

サンプル量: 10 μ L (試料、標準)
移動相: 酢酸ブチル/ヘキサン混液(2:1)
展開距離: 7cm
呈色: 紫外線 (主波長365 nm) 照射



T: 試料溶液
B: ブランク(トウキ・センキュウ抜き)
S: 標準溶液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

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。

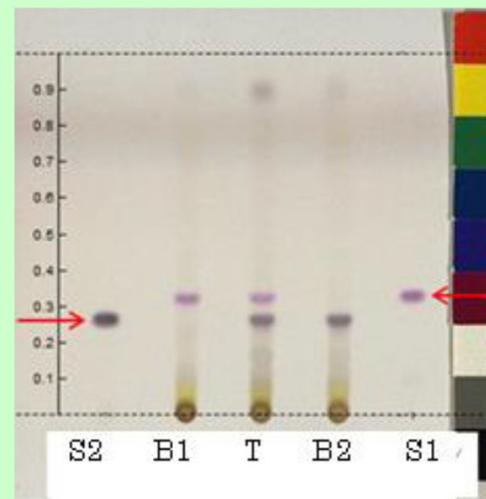
温清飲エキスにおけるシャクヤク及び サンシシのTLC確認試験

乾燥エキス0.5 g (軟エキスは1.5 g)
↓メタノール10mL、振り混ぜ
↓遠心分離
試料溶液(上澄液)

ペオニフロリン標準品又は
薄層クロマトグラフィー用ペオニフロリン1mg
↓メタノール1mL
標準溶液(シャクヤク)

薄層クロマトグラフィー用ゲニポシド1mg
↓メタノール1mL
標準溶液(サンシシ)

サンプル量: 5 μ L (試料、標準)
移動相: 酢酸エチル/メタノール/水混液(20:3:2)
展開距離: 7cm
呈色: 4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液噴霧
→105°Cで1分間加熱



T: 試料溶液
B1: ブランク(シャクヤク抜き)
B2: ブランク(サンシシ抜き)
S1: 標準溶液(ペオニフロリン)
S2: 標準溶液(ゲニポシド)

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

シャクヤク: 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紫色～紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。

サンシシ: 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、標準溶液から得た紫色～暗紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。

温清飲エキスにおけるオウゴンのTLC確認試験

乾燥エキス1g (軟エキスは3.0 g)
↓ 水10mL、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
↓ 低圧(真空)で溶媒を留去
↓ ジエチルエーテル2mL
試料溶液

薄層クロマトグラフィー用オウゴニン1mg
↓ メタノール1mL
標準溶液

サンプル量: 20 μ L (試料)、5 μ L (標準)
移動相: 酢酸エチル / ヘキサン / 酢酸(100)混液
(10:10:1)
展開距離: 7cm
呈色: 塩化鉄(III)・メタノール試液噴霧



T: 試料溶液
B: ブランク(オウゴン抜き)
S: 標準溶液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

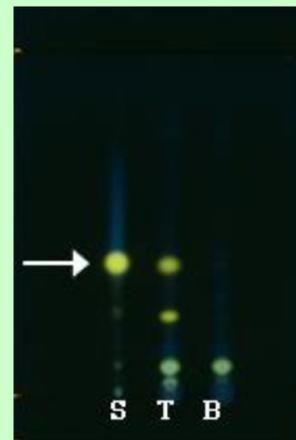
試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄褐色～灰褐色のスポットと色調及びRf値が等しい。

温清飲エキスにおけるオウレンのTLC確認試験

乾燥エキス0.5 g (軟エキスは1.5 g)
↓メタノール10mL、振り混ぜ
↓遠心分離
試料溶液(上澄液)

薄層クロマトグラフィー用コプチシン塩化物 1mg
↓メタノール5mL
標準溶液

サンプル量: 2 μ L (試料、標準)
移動相: 酢酸エチル/アンモニア水(28)/
メタノール混液(15:1:1)
展開距離: 7cm
呈色: 紫外線 (主波長365 nm) 照射



T: 試料溶液
B: ブランク(オウレン抜き)
S: 標準溶液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

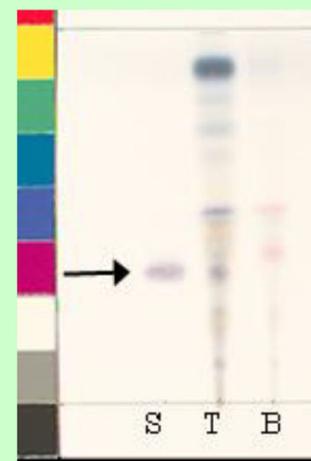
試料溶液から得た数個のスポットのうち1個のスポットは、標準溶液から得た黄色の蛍光を発するスポットと色調及びR_F値が等しい。

温清飲エキスにおけるオウバクのTLC確認試験

乾燥エキス1.0 g (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
↓ 低圧(真空)で溶媒を留去
↓ ジエチルエーテル2mL
試料溶液

薄層クロマトグラフィー用リモニン1 mg
↓ メタノール1mL
標準溶液

サンプル量: 10 μ L (試料)、5 μ L (標準)
移動相: 酢酸エチル/ヘキサン/酢酸(100)混液(10:5:1)
展開距離: 7cm
呈色: 噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液噴霧→
105°Cで5分間加熱→放冷



T: 試料溶液
B: ブランク(オウレン抜き)
S: 標準溶液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

・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、標準溶液から得た紫色～暗紫色のスポットと色調及びRf値が等しい。

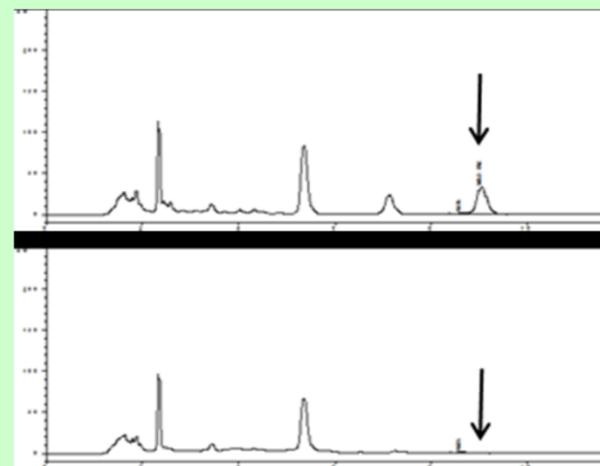
温清飲エキスにおけるHPLCによる ペオニフロリン定量法

乾燥エキス約0.5g (軟エキスは乾燥物として約0.5gに対応する量)
↓ 精密に量る
↓ 薄めたメタノール(1→2) 50 mL、15分振り混ぜ
↓ ろ過
ろ液5mL
↓ カラムクロマトグラフィー用ポリアミド2 gを用いて調製したカラム
↓ 水20 mLで流出
↓ 酢酸(100) 1 mL及び水を加えて正確に25 mL
試料溶液

ペオニフロリン標準品約10mg
↓ 精密に量る
↓ 薄めたメタノールに溶かし正確に100mL
正確に5 mL
↓ 薄めたメタノール(1→2)を加えて正確に20 mL
標準溶液

サンプル量: 正確に10 μ L (試料、標準)
検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 232nm)
カラム: ODS (内径4.6mm、長さ15cm)
カラム温度: 20°C付近の一定温度
移動相: 水 / アセトニトリル / リン酸混液(850:150:1)
流量: 毎分1.0mL

ペオニフロリン



試料溶液

ブランク

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

温清飲エキスにおけるHPLCによる バイカリン定量法

乾燥エキス約0.1g (軟エキスは乾燥物として約0.1gに対応する量)

↓ 精密に量る

↓ 薄めたメタノール(7→10) 50 mL、15分振り混ぜ

↓ ろ過

試料溶液(ろ液)

バイカリン標準品約10mg

↓ 精密に量る

↓ メタノールに溶かし正確に100mL

正確に5 mL

↓ 薄めたメタノール(7→10)を加えて正確に10 mL

標準溶液

サンプル量: 正確に10 μ L (試料、標準)

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 277nm)

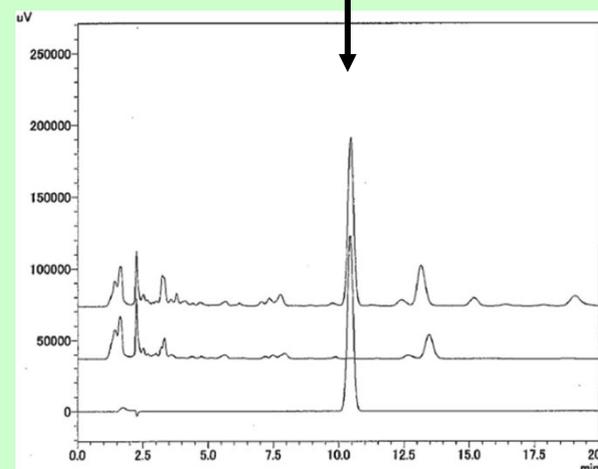
カラム: ODS (内径4.6mm、長さ15cm)

カラム温度: 40°C付近の一定温度

移動相: 薄めたリン酸(1→200) / アセトニトリル混液
(19:6)

流量: 毎分1.0mL

バイカリン



試料溶液
ブランク
標準溶液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

温清飲エキスにおけるHPLCによる ベルベリン定量法

乾燥エキス約0.2g (軟エキスは乾燥物として約0.2gに対応する量)

↓ 精密に量る

↓ 移動相50 mL、15分振り混ぜ

↓ ろ過

試料溶液(ろ液)

ベルベリン塩化物標準品約10mg

↓ 精密に量る

↓ 移動相に溶かし正確に100mL

標準溶液

サンプル量: 正確に10 μ L (試料、標準)

検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 345nm)

カラム: ODS (内径4.6mm、長さ15cm)

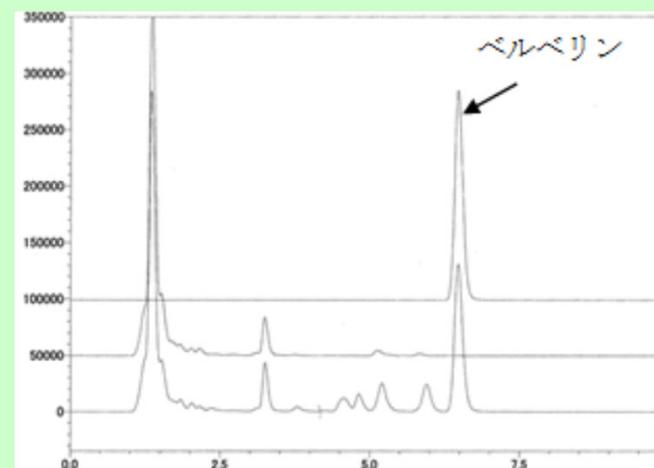
カラム温度: 30°C付近の一定温度

移動相: リン酸二水素カリウム3.4 g及び

ラウリル硫酸ナトリウム1.7 g を

水/アセトニトリル混液(1:1)1000 mLに溶かす.

流量: 毎分1.0mL



標準溶液
ブランク
試料溶液

写真提供 日本漢方生薬製剤協会
技術委員会試験法部会

18局新規収載の漢方処方エキス [白虎加人参湯エキス]

白虎加人参湯

構成生薬

チモ、セッコウ、カンゾウ、コウベイ、ニンジン

効能・効果

医療用

のどの渇きとほてりのあるもの

一般用

体力中等度以上で、熱感と口渇が強いものの次の諸症：
のどの渇き、ほてり、湿疹・皮膚炎、皮膚のかゆみ

JP18 新規収載予定の漢方処方エキス [白虎加人参湯エキスの製法]

	1)	2)
チモ(知母)	5 g	5 g
セッコウ(石膏)	15 g	15 g
カンゾウ(甘草)	2 g	2 g
コウベイ(粳米)	8 g	8 g
ニンジン(人参)	1.5 g	3 g

1)又は2)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。

白虎加人参湯エキスの確認試験 及び定量法における指標成分

	確認試験 (TLC)	定量法 (HPLC)
チモ	(チモサポニンB II) [チモ粉末]	マンギフェリン
セッコウ	(硫酸カルシウム) [定性試験]	—
カンゾウ	リクイリチン	グリチルリチン酸
コウベイ	フェルラ酸シクロアルテニル	—
ニンジン	ギンセノシドRg1	ギンセノシドRb1

18局既収載品目の改正 [基原]

	17局第二追補	18局
正名	センコツ	センコツ
英名	Nuphar Rhizome	Nuphar Rhizome
ラテン名	NUPHARIS RHIZOMA	NUPHARIS RHIZOMA
別名	川骨	川骨
基原	本品はコウホネ <i>Nuphar japonicum</i> De Candolle (<i>Nymphaeaceae</i>)の根茎を縦割したものである。	本品はコウホネ <i>Nuphar japonica</i> De Candolle, ネムロコウホネ <i>Nuphar pumila</i> De Candolle 又はそれらの 種間雑種 (<i>Nymphaeaceae</i>)の根茎を縦割したものである。

* セイヨウコウホネを排除するための純度試験を将来的に設定予定。

18局既収載品目の改正 [基原、確認試験]

	17局第二追補	18局
正名	センコツ	センコツ
基原	本品はコウホネ <i>Nuphar japonicum</i> De Candolle (<i>Nymphaeaceae</i>)の根茎を縦割したものである。	本品はコウホネ <i>Nuphar japonica</i> De Candolle, ネムロコウホネ <i>Nuphar pumila</i> De Candolle 又はそれらの 種間雑種 (<i>Nymphaeaceae</i>)の根茎を縦割したものである。
確認試験	<p>本品の粉末1 g</p> <p>↓メタノール20 mL</p> <p>↓還流冷却器, 水浴上15分間</p> <p>↓冷後, ろ過</p> <p>↓ろ液を蒸発乾固</p> <p>↓残留物に希酢酸5 mL</p> <p>↓水浴上1分間加温</p> <p>↓冷後, ろ過</p> <p>ろ液</p> <p>↓1滴をろ紙上に滴下、風乾</p> <p>↓噴霧用ドラージェンドルフ試液噴霧</p> <p>↓放置</p> <p>黄赤色を呈する (アルカロイドのドラージェンドルフ呈色)</p>	<p>本品の粉末1.0 g</p> <p>↓メタノール5 mL、10分間振り混ぜ</p> <p>↓遠心分離</p> <p>試料溶液(上澄液)</p> <p>↓5 μLをシリカゲル薄層板にスポット</p> <p>↓酢酸エチル/メタノール/アンモニア水(28)混液(20:3:2)で約7 cm展開</p> <p>↓薄層板を風乾</p> <p>↓噴霧用ドラージェンドルフ試液噴霧</p> <p>Rf値0.4付近に黄褐色のスポットを認める (セスキテルペンアルカロイド Nuparidine*)</p> <p style="text-align: center;">*セイヨウコウホネには検出されない。</p>

JP18 既収載品目の改正 [生薬の性状(におい、味)]

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。

- カッコン、カロコン、シャゼンシ、ビャクゴウ、ボウコン

本品はにおいがなく、…… → 本品は**ほとんどにおいがなく**、……

※においがいないもの

(アラビアゴム、カンテン、トウガシ、トラガント、ニガキ、ボウショウ、無水ボウショウ)

- シャゼンソウ、チョレイ、チョレイ末、ブクリョウ、ブクリョウ末

本品は……、味はない。…… → 本品は……、**味はほとんどない**。

※味がいないもの

(アラビアゴム、カンテン、トラガント)

- ジュウヤク

本品は僅かににおいがあり、味はない。 → 本品は僅かににおいがあり、**僅かに味がある**。

JP18 既収載品目改正 [確認試験]

- 薄層クロマトグラフィー(TLC)による試験法を新規に設定(11品目)
 - ガジュツ(Zederone + Curcumenol、Curcumenone) JP17-1で基原改正
 - クジン、クジン末(Oxymatrine、Sophcarpidine)
 - サフラン(Crocetin digentiobiosyl ester、Crocetin gentiobiosylglucosyl ester、Crocetin diglucosyl ester)
 - センキュウ、センキュウ末 [薄層クロマトグラフィー用(Δ)ーリグスチリド試液、(E)ーフェルラ酸]
 - センコツ(Nupharidine)
 - ソボク(Brazilin)
 - チョウジ、チョウジ末 [薄層クロマトグラフィー用オイゲノール]
 - チョウトウコウ [薄層クロマトグラフィー用リンコフィリン、薄層クロマトグラフィー用ヒルスチン]
試料溶液から得た数個のスポットのうち少なくとも1個のスポットは、標準溶液から得た2個のスポットのうち少なくとも1個のスポットと色調及びRf値が等しい。

JP18 既収載品目改正 [定量法]

呉茱萸湯エキスにおけるギンセノシドRb1定量法

乾燥エキス約2g (軟エキスは乾燥物として約2gに対応する量)

↓ 精密に量る

↓ 薄めたメタノール(3→5) 30 mL、15分振り混ぜ

↓ 遠心分離

↓ 上澄液分取

残留物

↓ 薄めたメタノール(3→5) 15 mL、以下同様の操作

全上澄液

↓ 薄めたメタノール(3→5)を加えて正確に50mL

正確に10mL

↓ 水酸化ナトリウム試液3 mL、30分間放置

↓ 1 mol/L塩酸試液3 mL

↓ 水を加えて正確に20 mL

正確に5mL

↓ 前処理用ODS化シリカゲル0.36 gを用いて調製したカラム

↓ (使用直前にメタノール、薄めたメタノール(3→10)を流して調製したもの)

↓ 薄めたメタノール(3→10) 2 mL, 炭酸ナトリウム試液1 mL, 更に薄めたメタノール(3→10) 10 mLの

順でカラムを洗浄

↓ メタノールで流出し, 流出液を正確に5 mLとする

試料溶液

JP18 既収載品目改正 [定量法]

呉茱萸湯エキスにおけるギンセノシドRb1定量法

ギンセノシドRb1標準品約10mg
↓ 精密に量る
↓ メタノールに溶かし正確に100mL
正確に10mL
↓ メタノールを加えて正確に50 mL
標準溶液

サンプル量: 正確に20 μ L (試料、標準)
検出器: 紫外吸光度計 (測定波長: 203nm)
カラム: 液体クロマトグラフィー用カルバモイル基結合型シリカゲル (内径4.6mm、長さ25cm)
カラム温度: 60°C 付近の一定温度
移動相: アセトニトリル / 水 / リン酸混液 (400:100:1)
流量: 毎分1.0mL

JP18 既収載品目改正 [定量法]

相対モル感度換算法の導入

ソヨウにおけるペリルアルデヒド定量法

問題点: 指標成分のペリルアルデヒドが不安定な化合物であること。

解決法: 相対モル感度換算法の導入

- 予め、基準物質(ジフェニルスルホン)と対象物質(ペリルアルデヒド)の相対モル感度(RMS: Relative Molar Sensitivity)を決定しておく。

$$\text{相対モル感度} = \frac{\text{ピーク面積比(応答比)}}{\text{モル比(物質質量比)}} \quad \begin{array}{l} \longleftarrow \text{HPLC} \\ \longleftarrow \text{定量NMR} \end{array}$$

- 定められたHPLC定量法で、標準溶液中の基準物質と試料溶液中の対象物質のピーク面積を求める。
- 試料溶液中の対象物質の定量値を、既知濃度の標準溶液中の基準物質より、相対モル感度係数で換算して算出する。

JP18 生薬関連分野におけるその他の主な改正

純度試験の改正

- サフラン(アニリン色素の色判別から合成色素のTLC検出へ)
- マオウの異物の規定を改正(「**トクサ科(Equisetaceae)又はイネ科(Gramineae)植物の茎**又はその他の異物を**含まない**」から「**木質茎以外の異物1.0%以上を含まない**」へ)

生薬関連一般試験法改正

- 5.01生薬試験法の改正(NMRで用いられる信号のSN比計算及び雑音強度に関する記述を追加)
- 9.41試薬・試液の新規試薬設定
 - 定量用ジフェニルスルホン, 定量用マンギフェリン
- 9.41試薬・試液の試薬の改正
 - 定量NMR純度規定の新規設定:サイコサポニンa、サイコサポニンd
 - **定量NMR純度規定への一本化**:(E)-ケイヒ酸、ゲニポシド、サイコサポニンb2、ペオノール、マグノロール、ロスマリン酸
 - 生薬ソヨウの定量法改正に伴うシステムの性能の具体的記述:定量用ペリルアルデヒド、(E)-アサロン
 - 化合物名の整備:ズダンⅢ→スダンⅢ、アクテオシド→ベルバスコシド

生薬関連参考情報改正

- **遺伝子情報を利用したボウフウの純度試験**設定
- 「**生薬の放射能測定法**」の新規設定
- 「日本薬局方収載生薬の学名表記について」の改正(ソウジュツ、センコツ、センソ、ケイヒ、ケイヒ油、ベラドンナコン)

講演の概要

第18改正日本薬局方における 生薬関連分野の改正について

1. はじめに
2. 天然物医薬品の特徴
3. 日本薬局方における天然物医薬品の標準化
4. 第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正
 - 新規収載品目
 - 既収載品目(基原、生薬の性状、確認試験、定量法、純度試験)
 - 一般試験法
 - 参考情報
5. **おわりに**

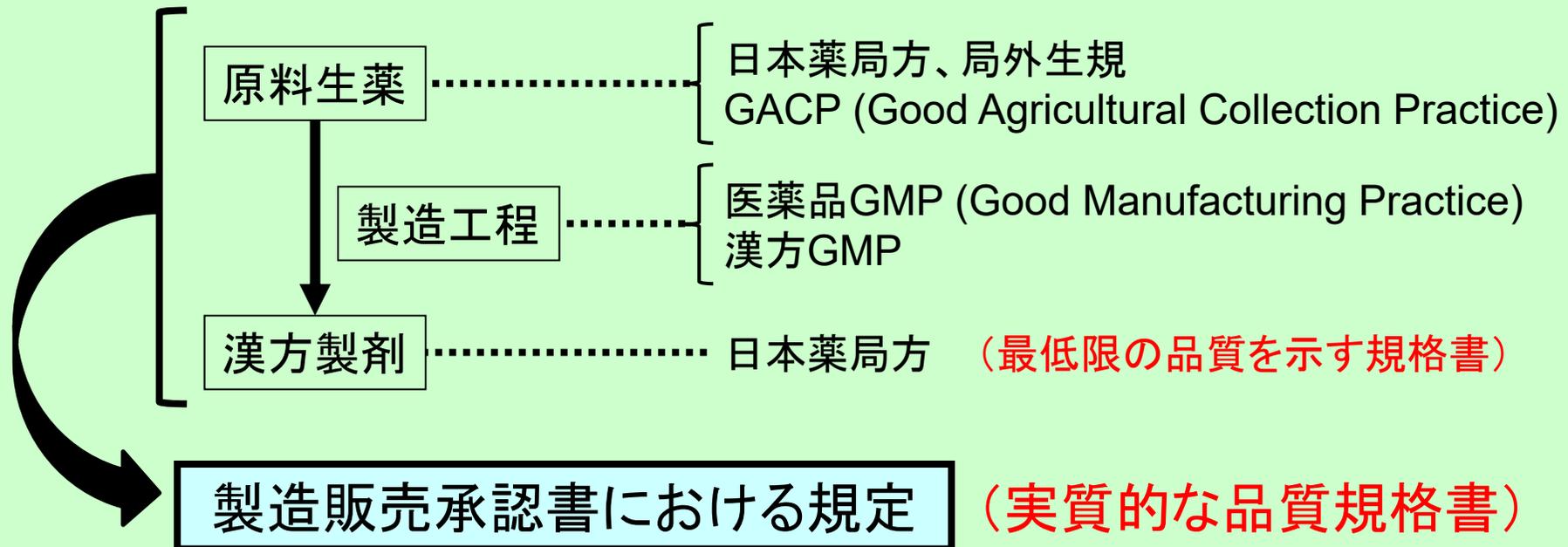
品質確保された生薬・漢方製剤の持続的生産

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

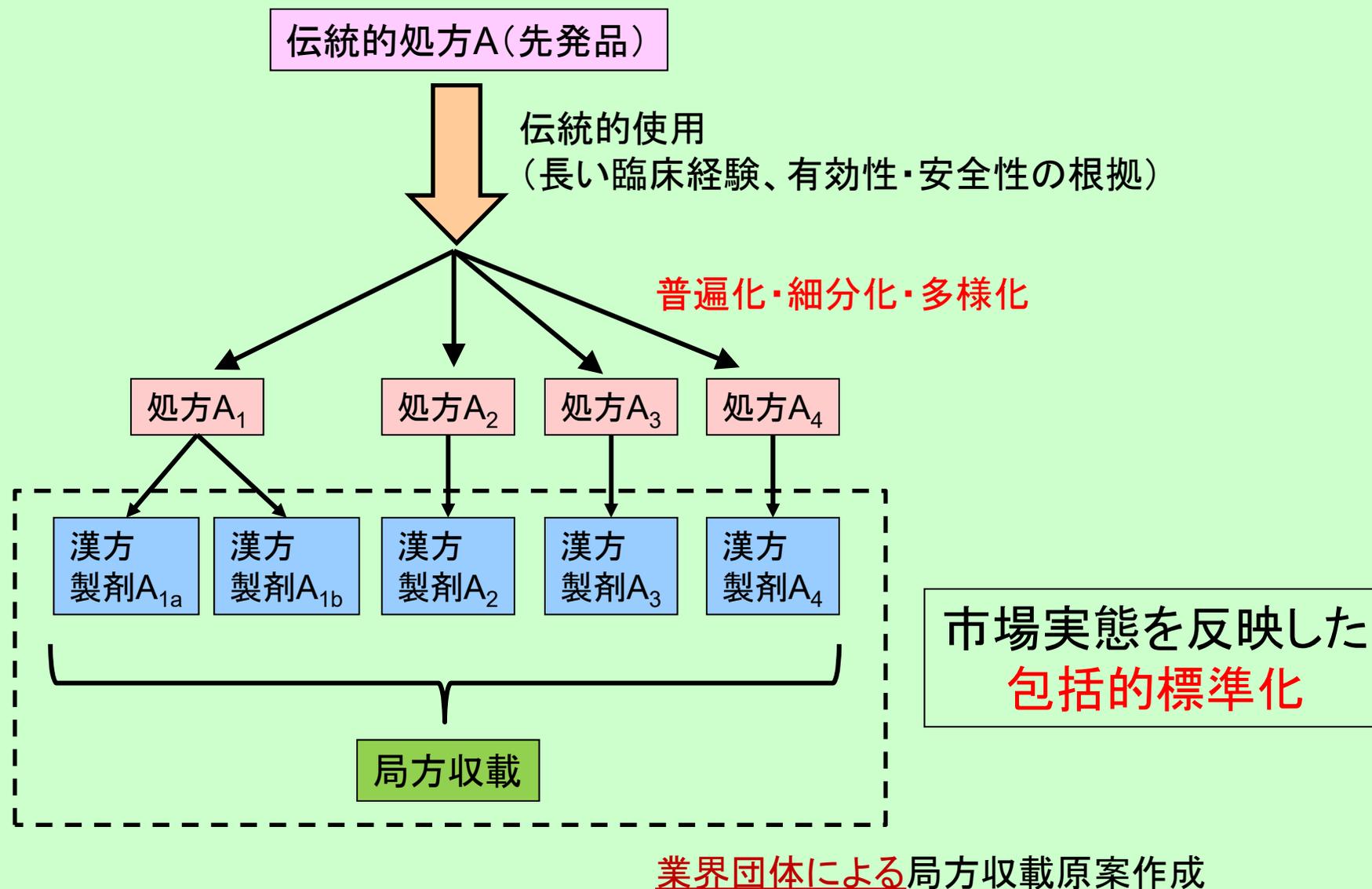
- 品質が確保された原料生薬の安定供給
- 均質な最終製品の製造



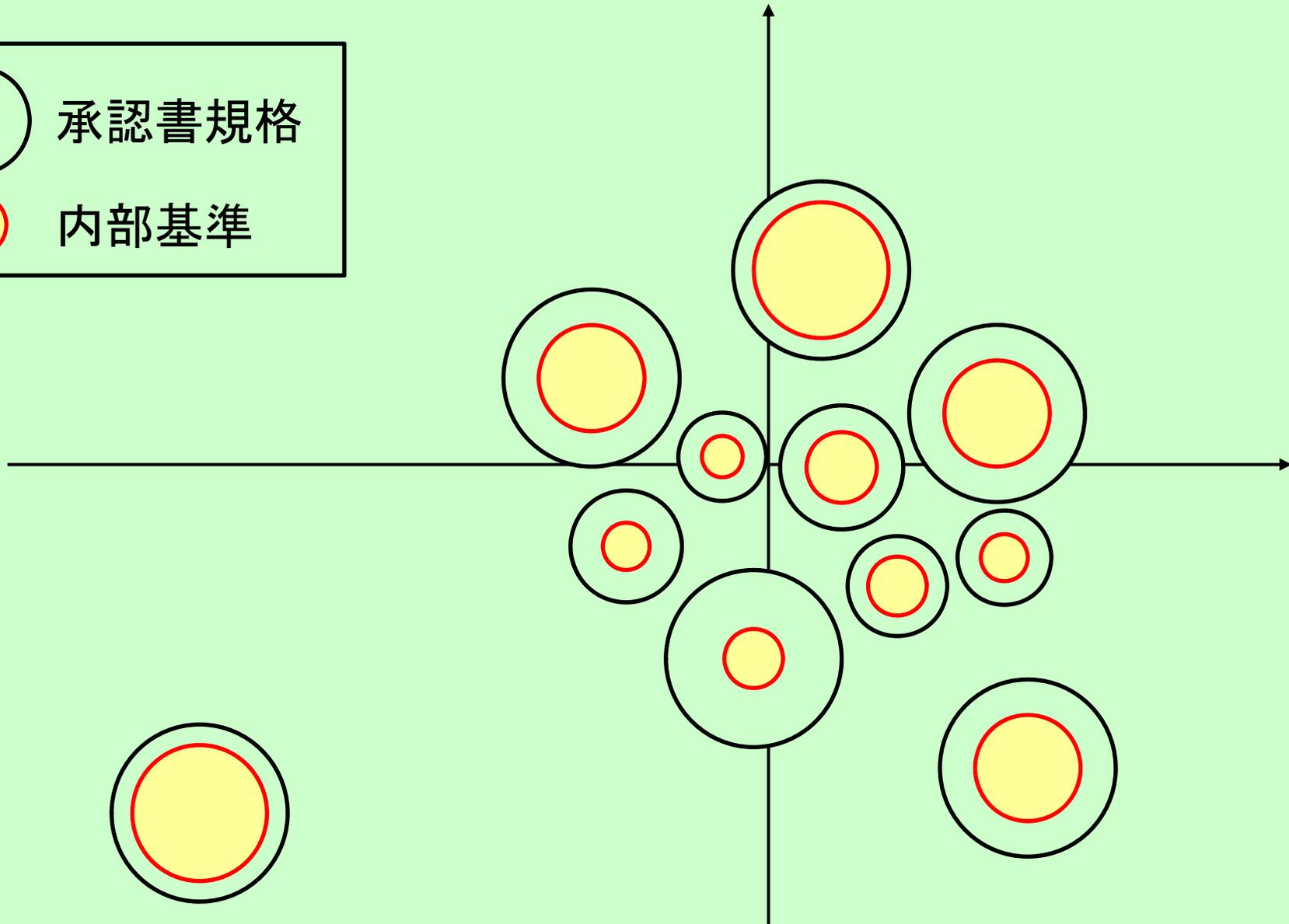
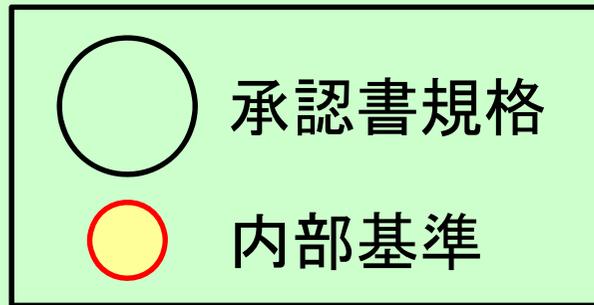
原料確保、製造工程、製品評価における総合的な品質管理



日本薬局方生薬等各条における漢方製剤の標準化



天然物医薬品の標準化のイメージ



日本薬局方生薬等各条における 漢方処方エキス指標成分規格値の策定

業界各社へ規格値の開示依頼

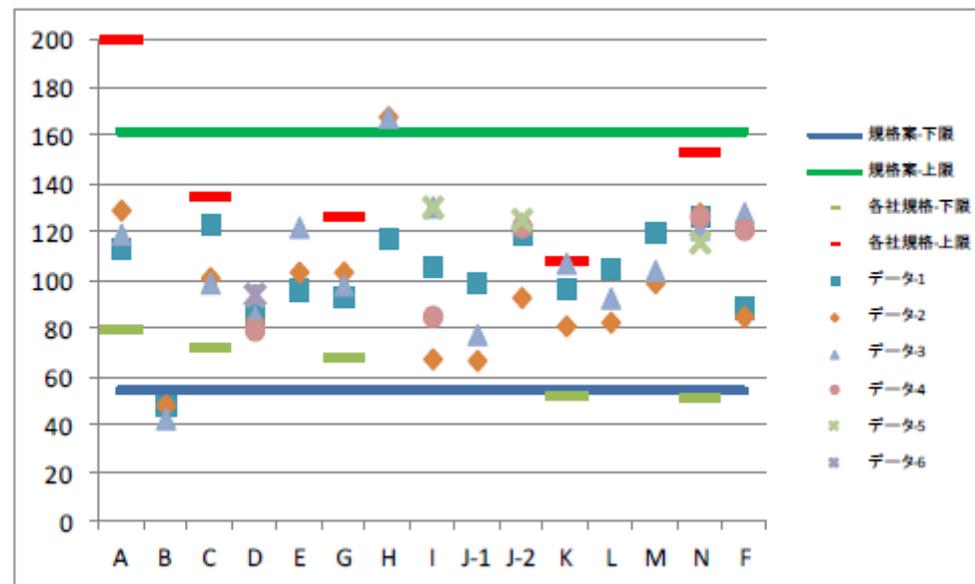


業界各社へ成分定量法案による実測依頼



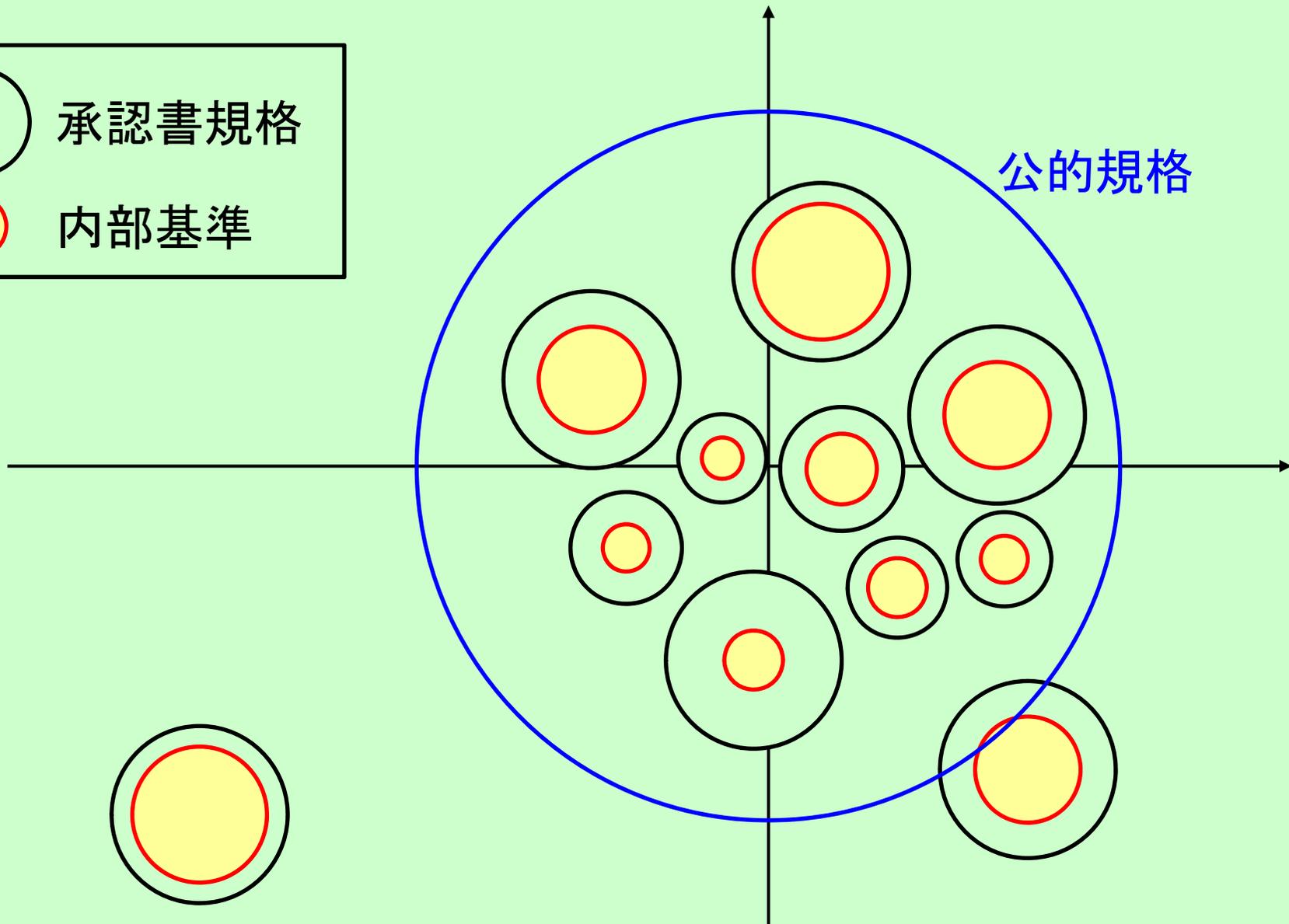
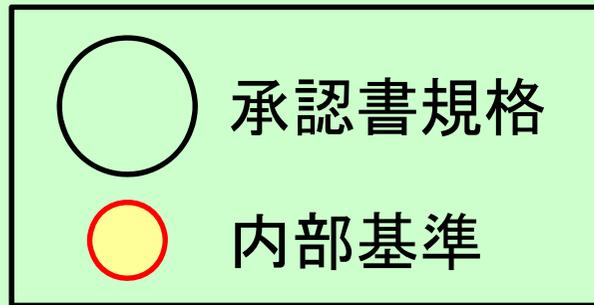
日局生薬等委員会における規格幅決定

バイカリン (オウゴン : 2 g) 規格案 54~162 mg (1 g あたり : 27 mg)



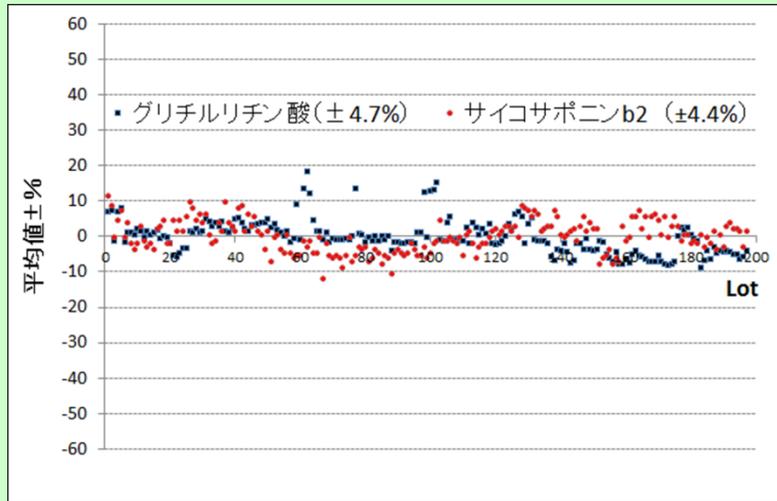
防風通聖散

天然物医薬品の標準化のイメージ

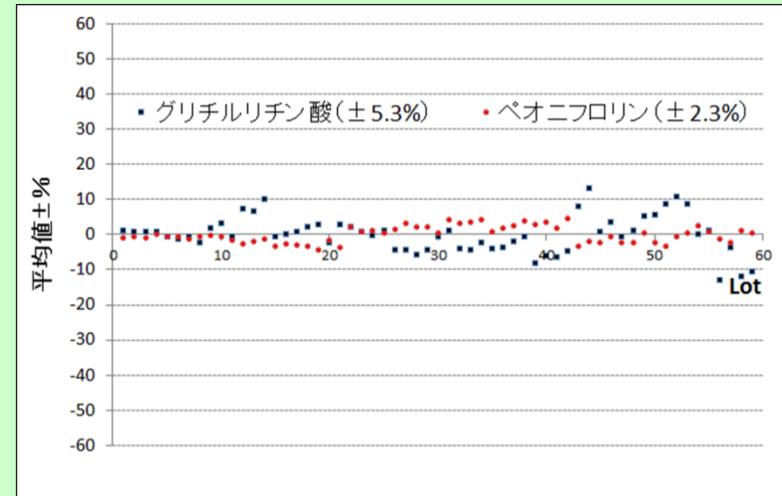


品質管理された漢方処方製剤の持続的な安定生産

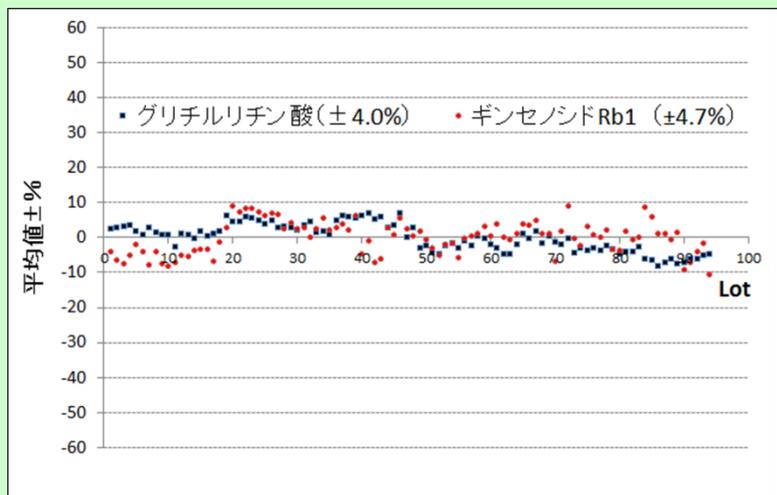
漢方処方A



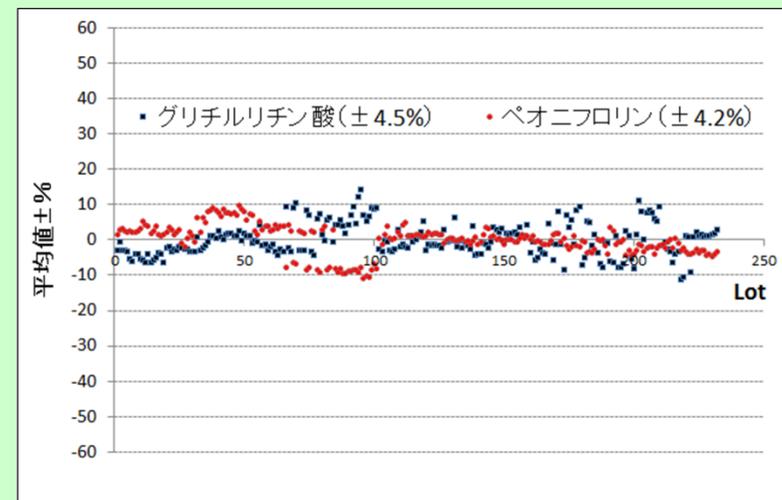
漢方処方B



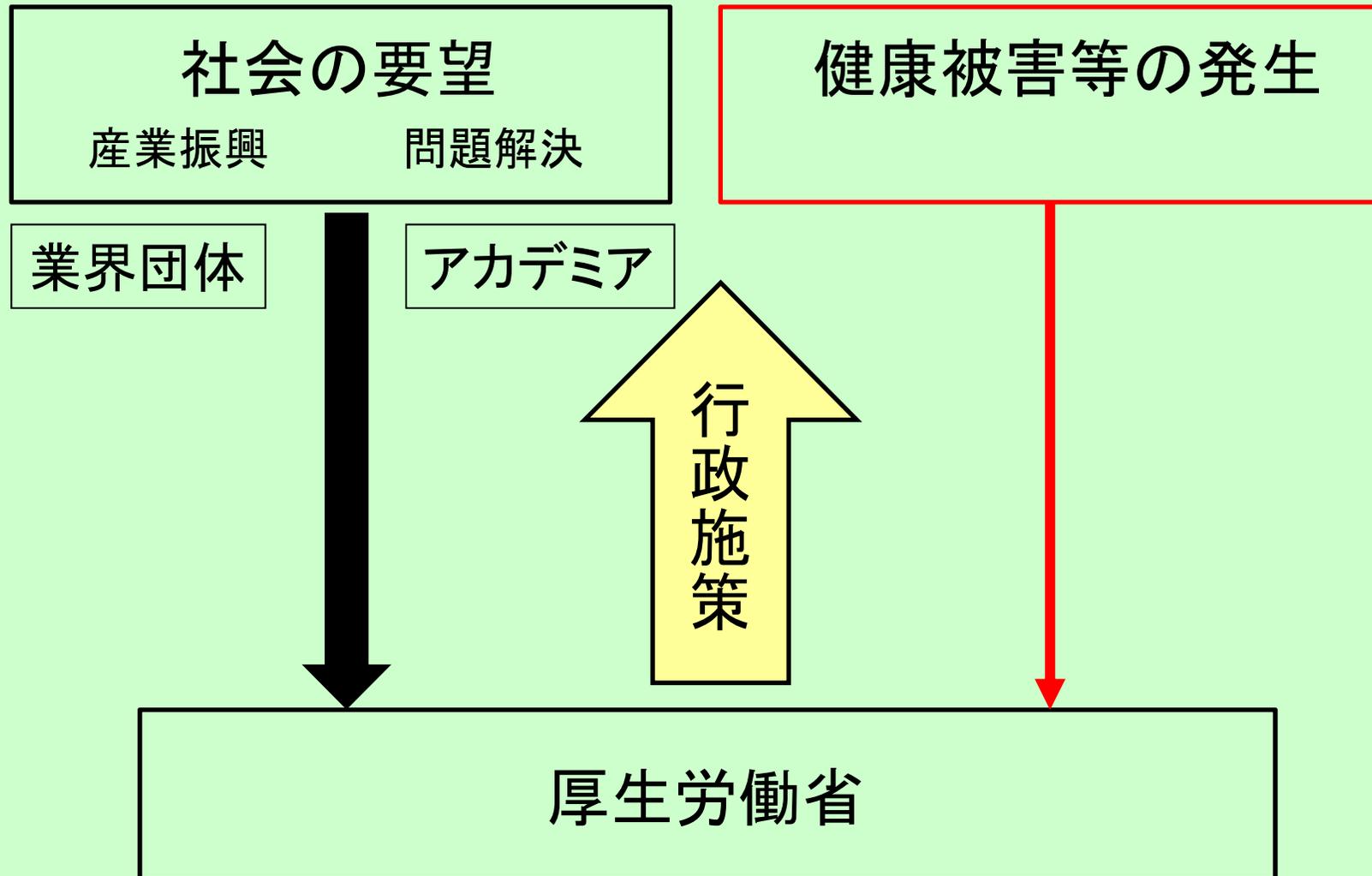
漢方処方C



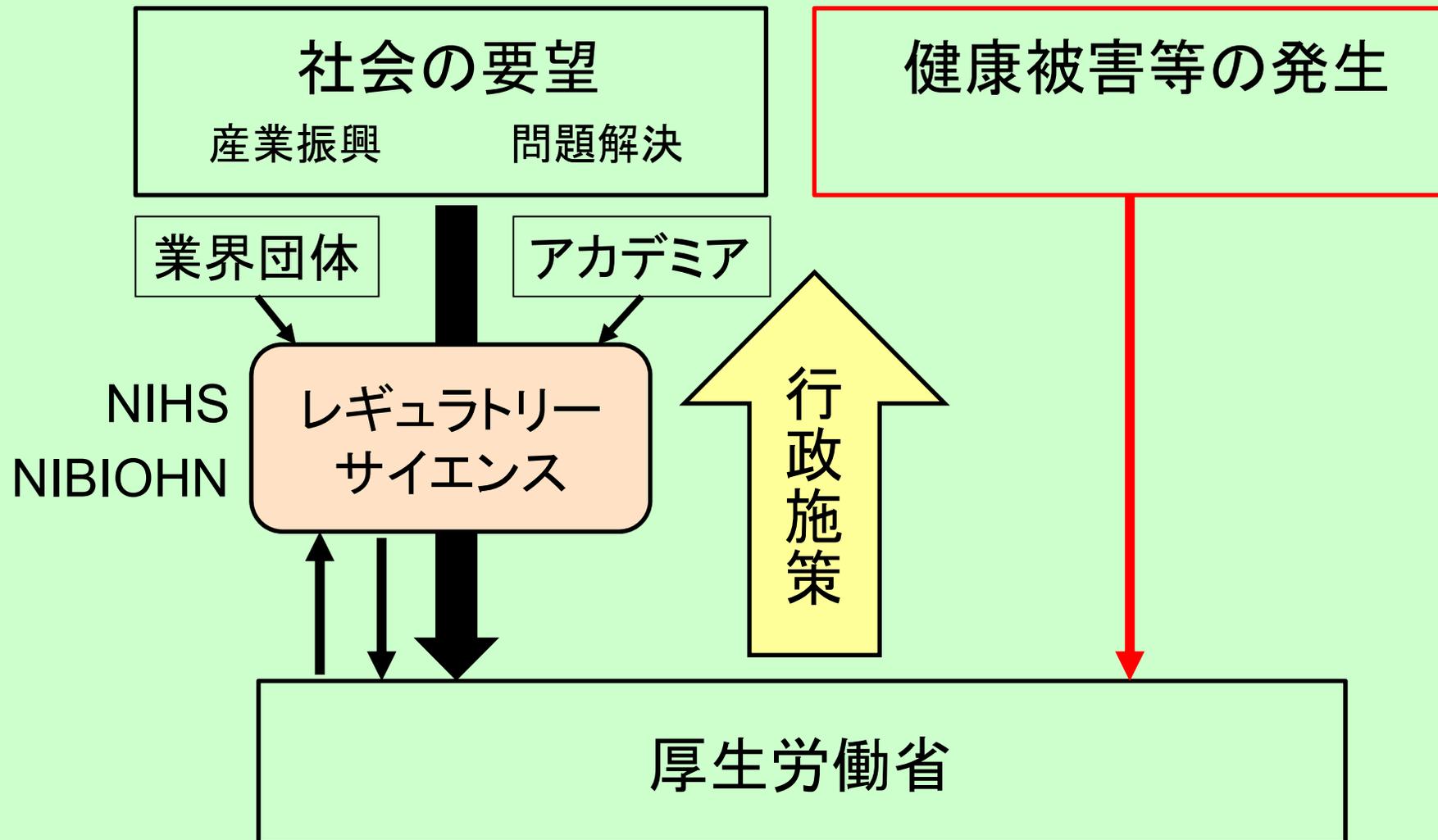
漢方処方D



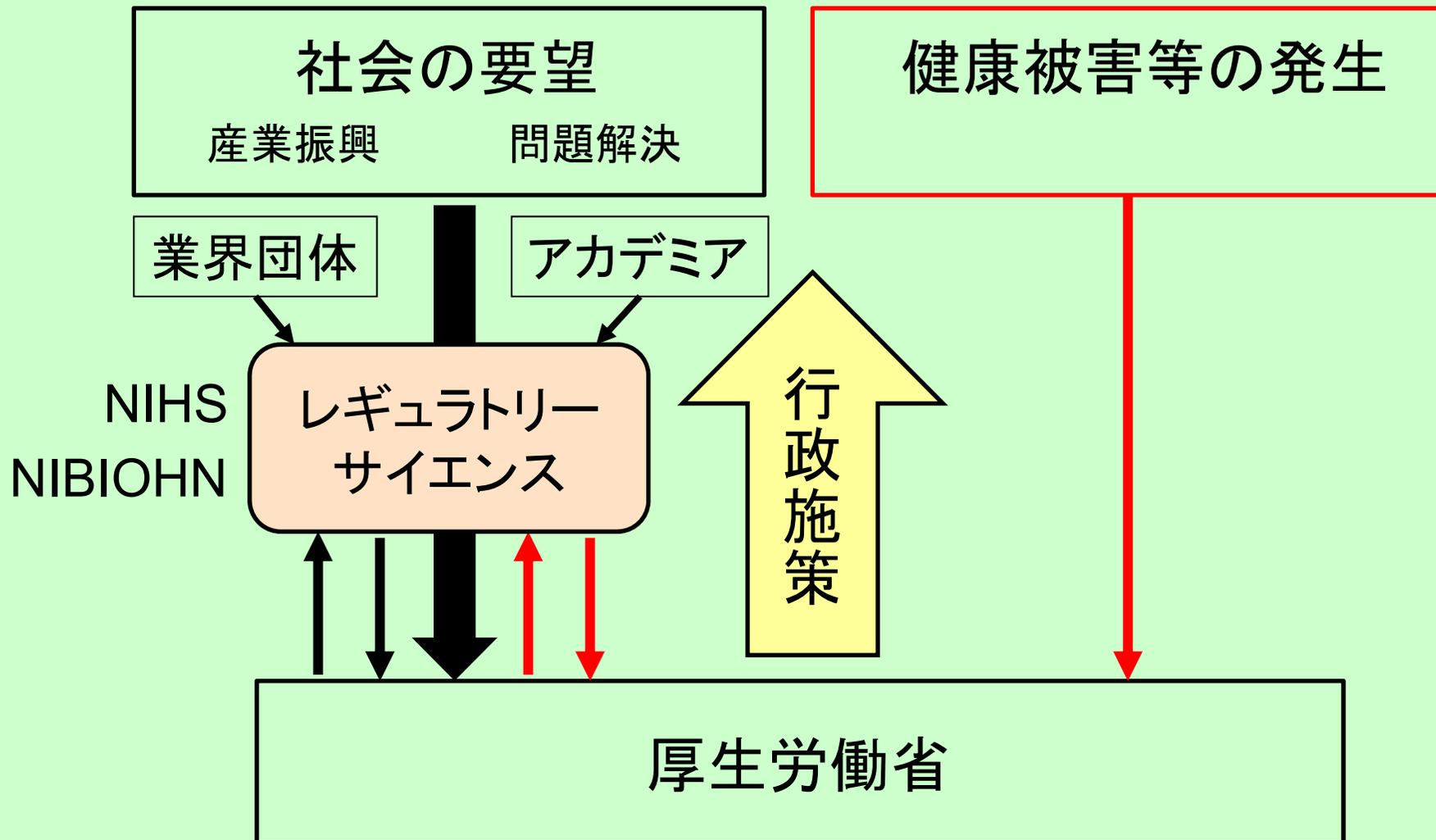
天然物医薬品の有効性、安全性及び品質の確保に 資するレギュラトリーサイエンス



天然物医薬品の有効性、安全性及び品質の確保に 資するレギュラトリーサイエンス



天然物医薬品の有効性、安全性及び品質の確保に 資するレギュラトリーサイエンス



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

第18改正日本薬局方における生薬関連分野の改正について

第49回生薬分析シンポジウム
(オンライン開催)
令和3年11月25日