

薬用作物産地支援協議会

令和4年度 薬用作物の産地化に向けた地域説明会および相談会

日本薬局方(局方)及び日本薬局 方外生薬規格(局外生規)について



国立医薬品食品衛生研究所

生薬部 丸山 卓郎

他の演題も含めて、資料、講演動画が以下のURLで公開されております。

<https://www.yakusankyo-n.org/event/y2022.htm>

日本薬局方

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（薬機法）の第41条第1項に基づき、厚生労働省告示として公布される。

初版は、明治19年、ドイツ及びオランダ薬局方を参考に作成、公布された。最新版は、令和3年6月に公布された第18改正。

近年は、5年に1度、大改正が行われ、その間、2度の追補が公布される。

日本薬局方外生薬規格

一般用漢方処方処方の審査内規（いわゆる210処方）や一般用医薬品製造販売承認基準が制定されたが、構成生薬や配合生薬に、公定規格がないものが多数存在することから、日本薬局方を補完するものとして、1978年に、厚生省薬務局審査課長通知として発出。以後、1989、2012、2015、2018、2022年に改正され、現在に至る。

薬機法第41条

1. 厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正をはかるため、薬事・食品衛生審議会の意見を聞いて、日本薬局方を定め、これを公示する。
2. 厚生労働大臣は、少なくとも10年ごとに日本薬局方の全面にわたって薬事・食品衛生審議会の検討が行われるように、その改定について、薬事・食品衛生審議会に諮問しなければならない。

日本薬局方の構成

通則

薬局方全体に共通の規則を記載

生薬総則

生薬品目に共通の規則を記載

製剤総則

製剤に共通の規則，各剤型の定義，製法，試験法などを記載

一般試験法

医薬品各条に記載された試験法の手順や規則，使用する試薬の規格の他，「5.01生薬試験法」として，鏡検や精油定量法など，生薬特有の試験法も記載されている。

医薬品各条

化学薬品等 生薬等

化学薬品，生物薬品，抗生物質など
上記の生薬総則の拘束を受ける一般的な生薬の他，生薬エキス，漢方処方エキス，植物油，ミツロウ，精製ラノリンなどの基剤が含まれる。

生薬総則抜粋

- 1 医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容物、分泌物、抽出物又は鉱物などであり、生薬総則及び生薬試験法を適用する生薬は次のとおりである。
アカメガシワ、アセンヤク...
- 3 生薬は、別に規定するもののほか、乾燥品を用いる。乾燥は、通例、60°C以下で行う。
- 4 生薬の基原は適否の判定基準とする。生薬の基原として、「その他同属植物」、「その他同属動物」、「その他近縁植物」及び「その他近縁動物」などと記載するものは、通例、同様の成分、薬効を有する生薬として用いられる原植物又は原動物をいう。
- 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。
(以降、不純物や保存方法について記載されている。)

判定基準と判断基準の違い

判定基準は、局方適合のための必須規格であり、これに適合しないものは、即、日局不適となる。基原、含量規定、におい、味、確認試験、純度試験などが該当する。

判断基準は、文字通り、日局適否の判断材料とする規格であり、生薬の性状の項に記載された形態学的特徴や大きさを示す数値などが該当する。

医薬品各条の内容

第19改正日本薬局方原案作成要領 3.1各条の内容及び記載順より

→丸山の見解

	項目	原薬	製剤	生薬	備考
1)	日本名	○	○	○	
2)	英名	○	○	○	
3)	ラテン名	△	△	○	
4)	日本名別名	△	△	○	主に漢字名
5)	構造式	○	×	×	
6)	分子式及び分子量	○	×	×	
7)	化学名	○	×	×	
8)	CAS登録番号	○	×	×	
9)	基原	△	△	○	原料となる動植物種と薬用部位を規定。最重要項目
10)	成分の含量規定	○	○	○	特定の含有成分の含量規定 23) 定量法で規定された測定方法に基づく数値 必ずしも、その生薬の有効成分とは限らない
11)	表示規定	△	△	×	
12)	製法	×	○	×	
13)	製造要件	△	△	×	
14)	(生薬の)性状	○	△	○	基原を確認するための参考情報(判断基準)
15)	確認試験	○	○	○	基原を確認するための必須試験(判定基準)
16)	示性値	△	△	×	
17)	純度試験	○	△	○	残留農薬, 重金属, ヒ素, 異物, 偽物など
18)	意図的混入有害物質	△	△	△	
19)	乾燥減量, 水分又は強熱減量	○	△	○	乾燥減量として設定
20)	強熱残分, 灰分又は酸不溶性灰分	△	×	○	灰分として設定 土砂の付着が危惧される品目では, 酸不溶性灰分も設定
21)	製剤試験	×	○	×	
22)	その他の試験	△	△	△	特定の成分の含量規定が困難な場合, 精油含量やエキス含量を設定
23)	定量法	○	○	○	10) 成分の含量規定を測定するための方法
24)	貯法	○	○	○	
25)	有効期間	△	△	△	
26)	その他	△	△	△	

○ 原則として設定

△ 必要に応じて設定

× 設定不要

生薬関連項目抜粋

第19改正日本薬局方原案作成要領 3.1各条の内容及び記載順より

→丸山の見解

	項目	原薬	製剤	生薬	備考
1)	日本名	○	○	○	
2)	英名	○	○	○	
3)	ラテン名	△	△	○	
4)	日本名別名	△	△	○	主に漢字名
9)	基原	△	△	○	原料となる動植物種と薬用部位を規定. 最重要項目
10)	成分の含量規定	○	○	○	特定の含有成分の含量規定 23) 定量法で規定された測定方法に基づく数値 必ずしも, その生薬の有効成分とは限らない
14)	(生薬の)性状	○	△	○	基原を確認するための参考情報(判断基準)
15)	確認試験	○	○	○	基原を確認するための必須試験(判定基準)
17)	純度試験	○	△	○	残留農薬, 重金属, ヒ素, 異物, 偽物など
19)	乾燥減量, 水分又は強熱減量	○	△	○	乾燥減量として設定
20)	強熱残分, 灰分又は酸不溶性灰分	△	×	○	灰分として設定 土砂の付着が危惧される品目では, 酸不溶性灰分も設定
22)	その他の試験	△	△	△	特定の成分の含量規定が困難な場合, 精油含量やエキス含量を設定
23)	定量法	○	○	○	10) 成分の含量規定を測定するための方法
24)	貯法	○	○	○	

○ 原則として設定

△ 必要に応じて設定

× 設定不要

局外生規では, 含量規定, 定量法は, 原則として設定しない.

また, 生薬の性状のうち, 鏡検は, 粉末生薬を除き, 原則として設定しない.

公定書は, その品目を扱う全てのメーカーが拘束されるため, 必要最低限の規格となっている. 生薬利用の最終形態と見なされる漢方処方エキス, 生薬製剤エキスの品質再現性確保のため, 質, 量の両面で, 公定書の内容を超える規格が, 各社の自社規格として存在することも多い.

カッコン 日本名

Pueraria Root

英名

PUERARIAE RADIX

ラテン名

葛根

日本名別名

本品はクズ *Pueraria lobata* Ohwi (*Leguminosae*)の周皮を除いた根である。 **基原**

本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、プエラリン($C_{21}H_{20}O_9$; 416.38) 2.0%以上を含む。 **含量規格**

生薬の性状 本品は、通例、一辺約0.5 cmの不正六面体に切断したもの、又は長さ20～30 cm、幅5～10 cm、厚さ約1 cmの板状に縦割したもので、外面は淡灰黄色～灰白色を呈する。横切面には形成層の特殊な発育による同心性の輪層又はその一部が認められる。ルーペ視するとき、師部は淡灰黄色、木部は多数の道管が小点として認められ、放射組織はやや陥没する。縦切面には繊維性の木部と柔組織とが交互に縦紋を形成する。本品は縦に割れやすく、折面は極めて繊維性である。 **外部形態**

本品はほとんどにおいがなく、味は僅かに甘く、後にやや苦い。

本品の横切片を鏡検(5.01)するとき、師部には結晶細胞列を伴う繊維束、木部には道管及び木部繊維が著しく、柔組織には多数のでんぷん粒が認められる。でんぷん粒は多面体の単粒、まれに2～3個からなる複粒で、長径2～18 μm 、多くは8～12 μm 、中央にへそ又は欠裂を認め、層紋がある。 **内部形態(鏡検)**

確認試験 本品の粉末2 gにメタノール10 mLを加えて3分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別にプエラリン標準品又は薄層クロマトグラフィー用プエラリン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2 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。次に酢酸エチル/メタノール/水混液(12:2:1)を展開溶媒として約7 cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長365 nm)を照射するとき、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、標準溶液から得た青白色の蛍光を発する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(1.11) 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)。

乾燥減量(5.01) 13.0%以下(6時間)。

灰分(5.01) 6.0%以下。

定量法 本品の粉末約0.3 gを精密に量り、薄めたメタノール(1→2) 50 mLを加え、還流冷却器を付けて30分間加熱し、冷後、ろ過する。残留物に薄めたメタノール(1→2) 50 mLを加えて同様に操作する。全ろ液を合わせ、薄めたメタノール

基原

天然物に由来する医薬品である生薬にとって、**基原は最も重要な規格**であり、生薬総則第4項に記載の通り、生薬の基原は適否の判定基準である。

確認試験等、他の全ての規格を満たしていても、基原が異なっていれば、当然、日局不適合となる。

日局では、生薬の基原として、原料動植物の学名と薬用部位を規定し、それを確認する方法として、生薬の性状の項に、外部形態及び鏡検による内部形態の特徴が、また、確認試験として、主に、各生薬に特徴的な成分を検出する試験が規定されており、さらに、必要に応じて、混入が危惧される偽物を対象とした純度試験が課されている。

●日局に記載の学名が示す範囲

記載の学名の下位分類群は、原則、全て基原に含まれる。

例) サンショウ *Zanthoxylum piperitum* De Candolle の果皮

サンショウの棘なし品種であるアサクラザンショウ *Z. piperitum* f. *inermis* は、基原に含まれる。

●雑種の扱い

異なる2種が交配した雑種は、両親種の**どちらの種でもない**。日局適合種同士の雑種だとしても、雑種の規定がない限り、**日局不適合と判断する**(その他同属植物、近縁植物の規定がある場合を除く)。

●日局収載生薬で種間雑種の規定がある品目

アロエ, ソウジュツ, ダイオウ, モクツウ(日局18第一追補より)

自然交配種が存在し, 成分組成, 薬効の面からは認められるもの(ソウジュツ, モクツウ)や栽培品種の育種過程で複数の種が交配されたことが明確なもの(ダイオウ).

●「その他同属植物, 近縁植物」について

日局13までは, 多くの品目で「その他同属植物, 近縁植物」の規定が存在したが, 日局14までの間に, 基原の明確化が図られ, 流通実態に則した, 具体的な種を列挙する現在の規定となった.

現在, 上記の規定が残っているのは, アラビアゴム, アンソッコウ, カンテン, トラガントなど, 主薬として用いることがない品目及びユーカリ油のみである.

生薬の性状

生薬は, 天産品であるため, 品種, 産地, 加工調製法により, 外観が異なることがある. このため, 代表的なものの特徴や類似生薬との鑑別点に重点をおいて記載されている.

人間も, 顔や体型が, 一人一人異なるように, 生薬においても多様性がある. このため, 生薬の性状に記載されている形態学的特徴は, 生薬総則にも記載の通り, 鏡検の数値も含めて, 適否の判断基準を示している.

ただし, 味とにおいは, 個人差が大きいことから, 大まかな規格となっており, その点を考慮して, 適否の判定基準としている.

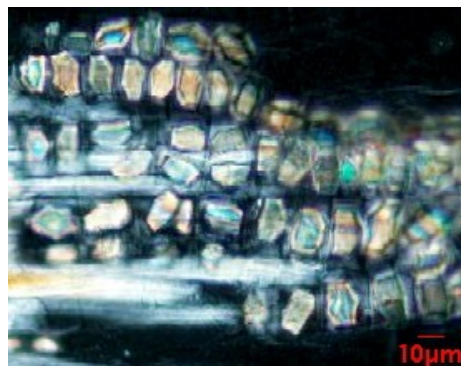
確認試験

生薬の基原動植物を確認するための試験。それぞれの生薬に特徴的な成分を検出する。近縁種や類似生薬との鑑別能に基づき、確認成分を選定するが、確認試験に適合するからといって、絶対に基原が正しいわけではない。生薬の性状に記載された内容や偽物を対象とした純度試験と相補的な関係にある。

生薬の確認方法の特徴を以下にまとめた。

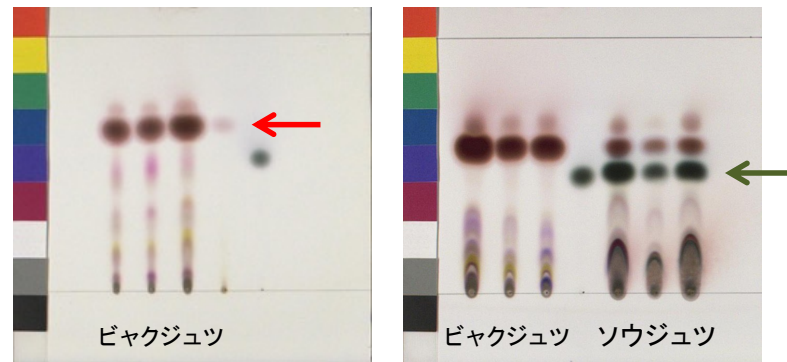
	外観／鏡検	呈色反応	TLC	HPLC	遺伝子
特異性	+	-	+	++	+++
コスト	-	-	-	+	+++
特徴	確認試験としては、利用されておらず、生薬の性状の項に記載されている。コストは低いが、高度の専門性が要求される。	かつて、多くの生薬の確認試験に採用されていたが、順次、TLCへ置き換えられている。コストは低いが、特異性も低い。必要条件であるが、十分条件ではない。	現在、最も多くの生薬に採用されている方法。特定の成分を検出するため、特異性に優れている。他検体処理にも向いている。コストは低いが、標準品と比較する場合は、標準品が高価な場合が多い。	現在、シゴカの確認試験に採用されている。TLCによる試験設定が困難なものへの適用が、今後、広がることが期待される。	現在、遺伝子情報を利用した純度試験が、参考情報に記載されている。基原種について、客観的なデータに基づく判断が可能。コスト面が今後の課題。

シングの結晶細胞列



類似生薬であるオウギには認められない。
→シングの鏡検、オウギの純度試験に利用。

ビャクジュツの確認試験と純度試験



純度試験1：安全性に関するもの

純度試験には、**安全性確保**のためのものと**有効性確保**のためのものの2種類があり、いずれの場合も対象物が明示されている。

安全性確保のためのものを以下に示す。

1. 重金属 酢酸酸性下，硫化ナトリウムによりPb, Cd, Sn, Hg, Cu, Sb, Biが呈色することを利用した試験。根，根茎など，地下部に由来する生薬を中心に限度値が定められている。対象金属の中では，**Pb, Cd, Hg**の毒性が高いが，日本は，毒性の低い銅の含量が高い場合が多く，今後，Pb, Cd, Hgを個別に測定する方向に検討が進むと予想される。
 2. ヒ素 生薬を灰化した後，*N, N*-ジエチルジチオカルバミド酸塩で呈色し，標準液と比色する。
 3. 残留農薬 有機塩素系農薬 総BHC及び総DDT量として，各0.2ppm以下
センナ，ニンジンなど15品目及びその粉末6品目，計21品目に設定
- * : **有機リン系農薬とピレスロイド系農薬については，日漢協が自主基準を定めている。**
4. 毒性物質 ブシジエステルアルカロイド(ブシ)，アリストロキア酸(サイシン)

純度試験2: 有効性に関するもの

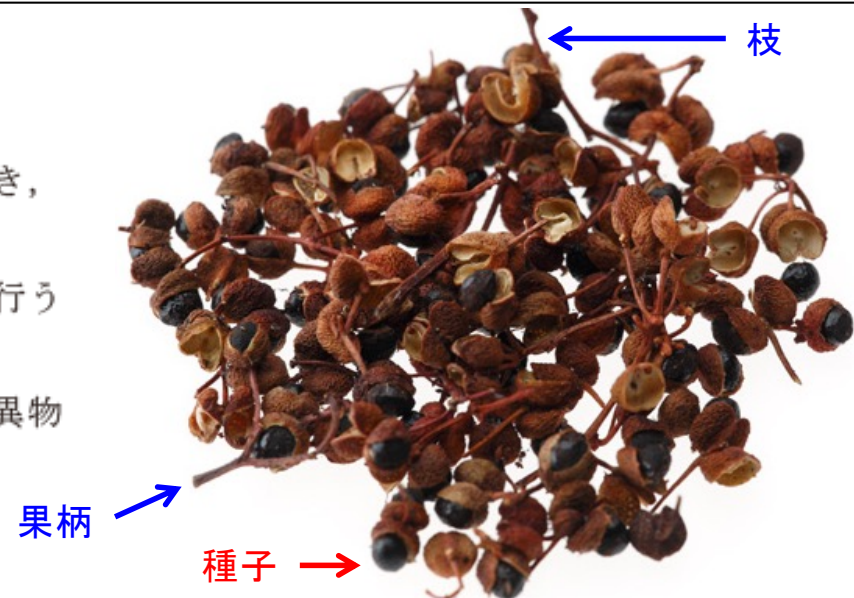
1. (偽物) 外見がよく似た類似生薬の混入を防止するための規格
検出原理により2種類に大別される.
 - a. 顕微鏡によるもの ハンゲ(カラスビシャク): *Arisaema*属(マムシグサの仲間)
ショウマ(サラシナショウマ): *Astilbe*属(アカショウマなど)
 - b. 偽物に特徴的な成分によるもの ダイオウ: ラポンチシン(食用ダイオウ)
ボウフウ: キサンタリン(華山前胡: 中国における代用品)
2. (非薬用部位) 多くの生薬は, 薬用植物の一部であるので, 薬用としない部分を取り除く必要がある. 残存する非薬用部位の量の限度値を定めている品目がある.

例) サンショウ

純度試験

- (1) 種子 本品は, 異物 (5.01) に従い試験を行うとき, 種子20.0%以上を含まない.
- (2) 果柄及び枝 本品は, 異物 (5.01) に従い試験を行うとき, 果柄及び枝5.0%以上を含まない.
- (3) 異物 (5.01) 本品は種子, 果柄及び枝以外の異物1.0%以上を含まない.

梱包材, ひも, 髪の毛, 石など



乾燥減量

生薬の乾燥状態が規定されている。水分の残存は、医薬品としての力価を下げる
こと、カビ等の発生を招くことから、このような規格が存在する。吸湿性の高い生薬、
切断生薬の調製時に、あえて水を含ませる品目などでは、仕上乾燥の目安として重
要とされているが、現在、新規収載時には、原則、全ての品目について、実測値に基
づいた規格値が設定されている。

成分含量規格，エキス含量，精油含量

各生薬の代表的な成分について、含量規格が設定されている。対象となっている成
分は、必ずしも、その生薬の有効成分**というわけではない。**

多成分系である生薬にとって、有効成分は単一ではない。含量規格の対象となっ
ている成分の多くは、あくまで、有効成分の一つであり、また、配合される処方や製剤に
より、期待される薬効は異なる。

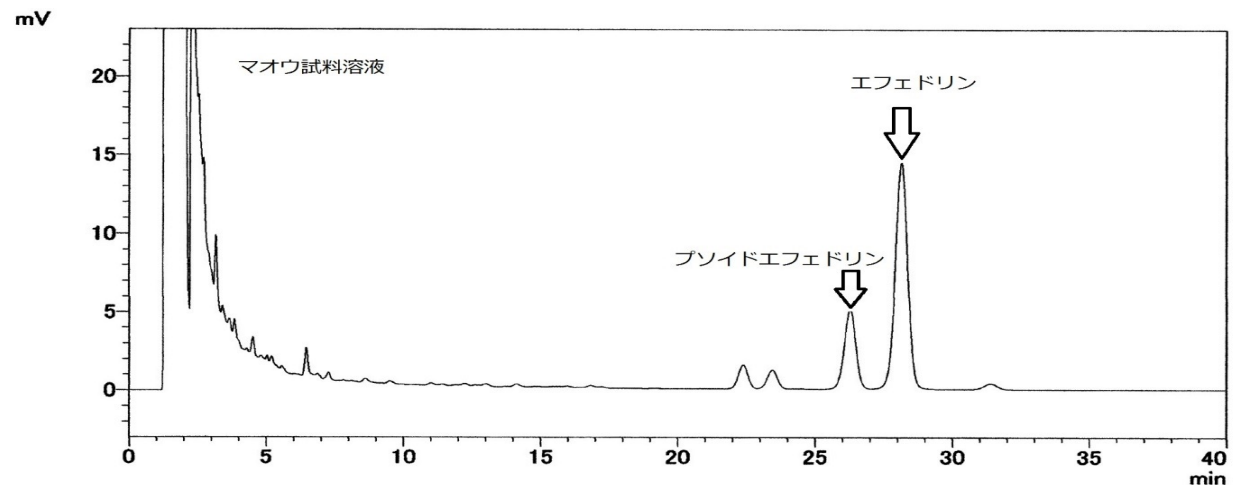
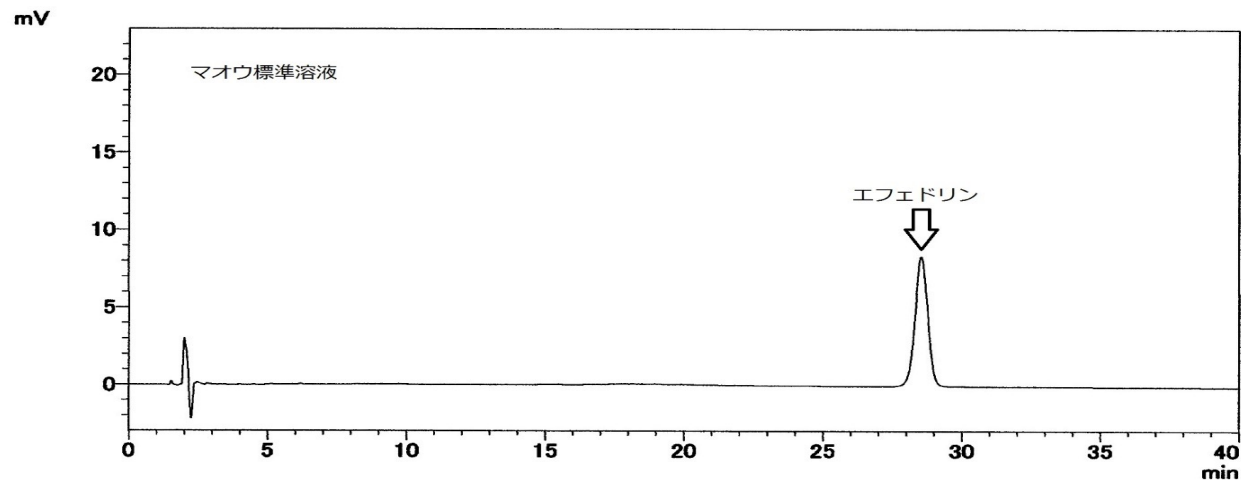
また、薬効には必ずしも寄与していないが、各生薬に特徴的な成分が、製造工程管
理のための成分として、含量規格が定められているケースもある。

特定の成分に対する含量規格が設定しにくい品目に対しては、それに代わる定量
的な規格として、エキス含量や精油含量が設定されている。

また、エキス剤では、外観(性状)による品質評価が困難なため、成分化学的規格
を充実させており、可能な限り、成分含量規格を設定している。

定量法

成分含量規格を判定するための試験法として、定量法が規定されている。成分含量の測定値は、分析法によって精度が異なるため、含量規格の適否判定法として、定量法の規定は必須となる。現在は、液体クロマトグラフィーにより、定量指標成分に相当するピークの面積値を測定する方法が主流である。



灰分, 酸不溶性灰分

灰分は, 生薬中に含まれる無機物の量を規定している. 原植物の生育環境や採集時期などにより, 変動するため, 灰分の少ないものが, 単純に良質な生薬というわけではない. このため, 実測値に基づく, 上限規定となっており, 通常値から, 大きく逸脱したものを排除している.

一般に, 葉には, シュウ酸カルシウムを豊富に含むため, ジュウヤクのように, 主に葉を用部とする生薬の場合, 灰分が高い方が, 単位重量に占める葉の割合が多く, 良質な生薬とも言える. 上限規定が設定されていることによる誤解は避けていただきたい.

酸不溶性灰分は, 純度試験「異物」の項では検出できない土砂の量を規制する規格であり, 土砂の付着が危惧される生薬, 土砂を混入される可能性が全形生薬よりも高いと見なされる粉末生薬を中心に設定されている. 植物中に含まれるケイ酸塩の影響を受けるため, 実測値に基づいた上限規定となっている.