

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題

一般用漢方処方品質及び安全性確保のための研究

分担研究者 川原 信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

—ジコッピの新規確認試験法の検討に関する研究—

第 14 改正日本薬局方第二追補収載候補品目であるジコッピの新規確認試験法の確立を目的として、中国産ジコッピ 10 品目について TLC 法を用いた検討を行い、ジコッピより新規化合物として単離、構造決定された kukoamine B を指標成分とした確認試験法を提出した。

A. 研究目的

日本薬局方調査会生薬等委員会（A）では生薬規格の原案作成に携わる作業を行っており、第 14 改正日本薬局方第二追補以降に新規収載予定の候補してインヨウカク、ウコン、ウヤク、オウセイ、ガイヨウ、カンキョウ、クコシ、ジコッピ、シツリシ、ジャショウシ、ソボク、トウガシ、ニンドウ、ヘンズ、リュウガンニク、レンニク、トウシンソウ、セキショウコン、ローヤルゼリー、エゾウコギ、ブシ、ブシ末の 22 品目について審議を行い、インヨウカク、ウコン、ウヤク、カンキョウ、クコシ、ジコッピ、シツリシ、ジャショウシ、ソボク、ニンドウ、ブシ、ブシ末の 12 品目を第二追補収載予定品目として、性状、確認試験、乾燥減量、エキス含量等、各項目ごとの検討を行うこととなった。今回分担研究者らは上記 12 品目のうちジコッピの確認試験法について検討を行った。

ジコッピはクコ（*Lycium chinense*）の根の皮を除いて陽乾したものであり、漢方では鎮咳、去痰薬等として一般用漢方処方（210 処方）の滋陰至宝湯、清心蓮子飲に配合されている。また、成分についてはベタイン、アルカロイド、リノール酸、β-シトステロールグルコシド等が報告されている。本生薬は日本薬局方外生薬規格（1989）に収載されており、以下にその確認試験法を記す。

確認試験

- 1) 本品の粉末 0.5g に無水酢酸 10mL を加え、水浴上で 2 分間加温した後、ろ過する。ろ液 2 mL に硫酸 1 mL を穏やかに加えるとき、境界面は赤褐色を呈し、放置するとき、上層は緑色を呈する。
- 2) 本品の粉末 0.5g に水 10mL を加え、水浴中で 5 分間加熱した後、ろ過する。ろ液 2 mL にニンヒドリン試液 1 mL を加え、水浴中で 2～3 分間加熱するとき、液は紫色を呈する。

本確認試験は呈色試薬による判定法であり、必ずしも本生薬に特異的な成分を指標としておらず、今回の局方収載においては特徴的な指標成分を用いた TLC 法による確認試験が必要と考えられた。

そこ TLC 法を用いた本生薬の新規確認試験法の確立を目的として、指標成分の検索及び各種条件の検討を行った。

B. 研究方法

今回、実験材料として使用したジコッピ市場品 10 種はすべて中国産であり、日本生薬連合会より供与されたものである。これらについて各種薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いた成分検討を行った。

試料の調製に関しては、生薬を細切した後、粉碎機で約 30 秒間粉碎し、試料とした。

試料調製法(1) 本品の粉末約 0.5 g を精密に量り、メタノール : 水混液 (1 : 1) 5 mL を加え、15 分間振り混ぜた後、ろ過する。ろ液を蒸発、乾固した後、メタノール 0.2 mL を加え、試料溶液とする。この液につき、順相系 TLC 法(展開溶媒 : アセトン/アンモニア試液)により成分検討を行った。

(2) 本品の粉末 1.0 g にメタノール 10 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。この液につき、順相系 TLC 法(展開溶媒 : 1-ブタノール/水/ピリジン/酢酸 (100))により成分検討を行った。

(倫理面への配慮) 本研究はいずれも動物等の倫理面を考慮すべき研究材料は使用しない。

C. 研究結果

最初にアセトン/アンモニア試液(10:1)の TLC 条件による検討を行ったが、UV 254 nm 照射下では特に著名なスポットは認められず、希硫酸噴霧による呈色では Rf 値約 0.5 付近に共通する赤紫色のスポットを認めた。本成分を分取し、NMR スペクトル測定を行ったところ、植物成分として普遍的に認められる β -シトステロールグルコシドと同定され、本成分を確認試験の指標成分とすることは不相当と考えられた。

そこで展開溶媒を1-ブタノール/水/ピリジン/酢酸 (100) 混液 (3 : 1 : 1 : 1) に変更して今回の試料 10 検体について検討を行った。この結果、試料番号 1~2 及び 5 についてはスポットが認められなかったが、他の試料にはすべてドラージェンドルフ試液噴霧により Rf 値約 0.5 付近に褐色のスポットが認められた。スポットの認められなかった 3 試料について、東京生薬協会に鑑定を依頼したところ、ジコッピの特徴的な内部形態が認められず、これら 3 試料はジコッピではないことが確認された。

次に本成分の同定を目的として、本生薬を 50%メタノールで抽出し、得られたエキスを Sephadex LH-20 (溶出溶媒 : メタノール) を用いて分離を行い、Compound 1 (5.0 mg) を得た。1 は二次元 NMR

を中心としたスペクトルデータ解析によりスベルミン誘導体と考えられ、文献検索の結果、既に Funayama らによって本生薬より単離・構造決定された kukoamine B と同定された。Kukoamine B の化学構造を Fig. 2 に示す。

以上の結果より本化合物は上記 TLC 条件下、すべての試料において明瞭に確認され、かつ本生薬より初めて単離された成分であることから、新規確認試験法の指標物質として提出できるものと考えられた。以下に TLC 条件を記載する。

TLC 条件

TLC : MERCK 1.05714 Silica gel 60 F254 (100 mm×100 mm)

展開溶媒 : 1-ブタノール/水/ピリジン/酢酸 (100) 混液 (3 : 1 : 1 : 1)

検出方法 : ドラージェンドルフ試液噴霧 (褐色)

指標物質 (kukoamine B) の Rf 値 : 約 0.5

各試料のメタノール抽出エキス及び指標物質の TLC パターンを Fig. 1 に示す。

D. 考察

今回の検討結果より本化合物 (kukoamine B) は上記 TLC 条件下、ジコッピと鑑定されたすべての試料において明瞭に確認され、かつ本生薬に特徴的な成分であることから、新規確認試験法の指標物質として提出できるものと考えられた。

E. 結論

ジコッピの新規確認試験法の確立を目的として、中国産ジコッピ 10 品目について TLC 法を用いた検討を行い、ジコッピより単離、構造決定された kukoamine B を指標成分とした確認試験法を提出した。これらの結果をもとに作成したジコッピの新規確認試験法原案を以下に示す。

確認試験

本品の粉末 1.0 g にメタノール10 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。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 10 μ L を薄層クロマトグラフ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/ピリジン/酢酸 (100) 混液 (3 : 1 : 1 : 1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに噴霧用ドラージェンドルフ試液を均等に噴霧し、105℃で 3 分間加熱した後、亜硝酸ナトリウム試液を均等に噴霧するとき、*R_f* 値 0.5 付近に濃褐色の主スポットを認める。

今後は、局方収載品目候補として引き続き検討中である残り 10 品目 (オウセイ、ガイヨウ、トウガシ、ヘンズ、リュウガンニク、レンニク、トウシンソウ、セキショウコン、ローヤルゼリー、エゾウコギ) の問題点を解決し、局方収載へ向けた再検討を行うと同時に、他の日本薬局方外生薬規格収載生薬に関しても順次、局方収載を指向した取り組みを行

う予定である。

F. 健康危険情報

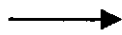
本研究において健康に危険を及ぼすような情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

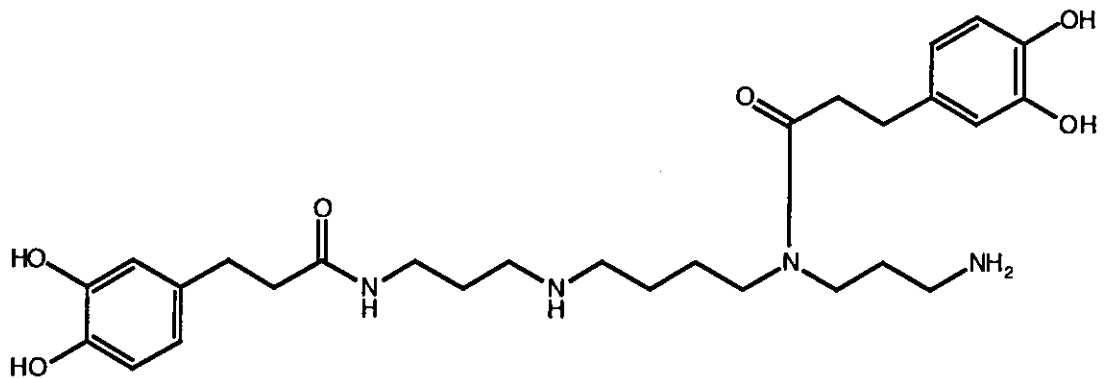
1. 取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 kukoamine B

検体 1: 中国山西、2: 中国山西、3: 中国、4: 中国、5: 中国江蘇、6: 中国四川、
7: 中国四川、8: 中国四川、9: 中国、10: 中国四川

Fig. 1. 各種ジコッピ及び指標成分 (kukoamine B) の TLC クロマトグラム



Funayama, S., Zhang G. R., Nozoe, S., *Phytochemistry*, **38**, 1529-1531 (1995)

Fig. 2 Kukoamine B の構造

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題

一般用漢方処方品質及び安全性確保のための研究

分担研究者 川原 信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

—生薬トウガシの確認試験法の検討について—

トウガシは日本をはじめ、韓国や中国でも用いられている生薬である。日本薬局方外生薬規格に記載されているが、その確認試験法としては Liebermann-Burchard 反応やニンヒドリン反応を用いた呈色反応による判定法が記載されている。そこでより信頼性の高い指標成分を用いた薄層クロマトグラフィー法による確認試験法の確立を目的として、本生薬の日本薬局方収載に向けた検討を行った。この結果、9種類の市場品全てに検出された蛍光物質を指標化合物として設定可能であることが明らかとなった。

協力研究者

淵野裕之 筑波薬用植物栽培試験場 主任研究官
木内文之 筑波薬用植物栽培試験場 場長

A. 研究目的

薬用植物は生薬として漢方処方に用いられ、民間薬的に用いられるが、その品質は原料が植物であるため、産地や栽培条件、収穫方法、調整方法などにより非常にばらつきがあるのが現状である。そのため日本薬局方では生薬の品質規格を定め、それにより重要な生薬や薬用植物の品質の向上を目指している。現在、日本で流通している生薬のほとんどは中国等の外国から輸入されており、国内における生産はトウキなどごくわずかな品目のみである。しかしながら輸入されて国内に流通している生薬は、その品質において、輸入産地ごとにばらつきが認められる。生薬はその有効成分の含量が薬効に大きく影響してくるため、その含有量を厳格に規定する必要がある。薬局方は生薬の品質規格を規定し、国内で流通する生薬の品質を保つために重要であるが、各国には同じ基原植物が用いられるときもあるが、ときには同じ生薬名でありながら基原植物が異なっ

ているなど、生薬名、基原植物において若干の混乱が見られる。一般に生薬規格においては、その生薬の形態を観察し外観で性状を判断するほか、確認試験における薄層クロマトグラフィー法は、生薬に含まれる成分に着目し、薄層クロマトグラフィー (TLC) 法で含有成分を分析し指標となる成分を探し、その成分の検出の有無を検討する方法で、簡便な方法で生薬成分の分析を行うことにより、生薬の品質を判断する有効な手段である。

トウガシ (冬瓜子) はトウガン (冬瓜) (*Benincasa cerifera* Savi) の成熟種子であり、熱帯アジア原産で、中国中南部、日本などで栽培される。成分としてはサポニン、脂肪、有機酸などが報告されている。日本薬局方外生薬規格には、基原植物として *Benincasa cerifera* Savi が規定されている。また、その成分についてほとんど報告はなく、新規骨格を有するトリテルペン isomultiflorenyl acetate、および既知のアルカロイドとして trigonelline が報告されているのは、四川省、広東省のものだけである。なお、トウガシは一般用漢方処方 (210 処方) の大黃牡丹皮湯に配合されている。以下に日本薬局方外生薬規格に記載されている確認試験法を記す。

確認試験

1) 本品の粉末 0.5g に無水酢酸 10mL を加え、水浴上で2 分間加温した後、ろ過する。ろ液 2mL に硫酸 1mL を穏やかに加えるとき、境界面は赤褐色を呈し、放置するとき、上層は緑色を呈する。

2) 本品の粉末 0.5g に水 10mL を加え、水浴中で5分間加熱した後、ろ過する。ろ液 2mL にニンヒドリン試液 1mL を加え、水浴中で2～3分間加熱するとき、液は紫色を呈する。

本確認試験は呈色試薬による判定法であり、必ずしも本生薬に特異的な成分を指標としておらず、今回の局方収載においては特徴的な指標成分を用いた TLC 法による確認試験が必要と考えられた。そこで TLC 法を用いた本生薬の新規確認試験法の確立を目的として、指標成分の検索及び各種条件の検討を行った。

B. 研究方法

今回の研究では現在日本で流通しているトウガシ 9 種類を入手し、それらの TLC 法による確認試験を検討した。入手した検討試料は以下の通りである。No.1 安徽省産、No.2 河北省産、No.3 河北省産、No.4 安徽省産、No.5 四川省産、No.6 中国産（産地不明）、No.7 広東省産、No.8 広東省産、No.9 浙江省産

(薄層クロマトグラフィー展開溶媒の検討)

各試料をそれぞれサンプルミルにて粉碎した。粉碎した試料をそれぞれ試験管中に 500mg 量り取り、溶媒としてメタノールあるいは適宜水を加えた混液を 5～10ml 加え、室温下で 10～30 分間振とうした。その後濾過し、濾液を薄層クロマトグラフィー用のサンプルとした。

(倫理面への配慮) 本研究はいずれも動物等の倫理面を考慮すべき研究材料は使用しない。

C. 研究結果

展開溶媒を種々検討したが、クロロフォルム：メタノール混液 (10：1、20：1) で展開される化合

物はほとんどが脂肪酸、あるいは β -sitosterol およびそのグルコไซด์であった。本生薬は種子であるため、脂質が多く含まれていると考えられた。

文献上で報告のある isomultiflorenyl acetate を LCMS で検索したが、本化合物に相当する分子量の化合物は検出されなかった。trigonelline も標品を用いて確認したが、結果、trigonelline そのものは検出されなかったが、その上にドラーゲンドルフ試薬に陽性の微量物質が検出された。そのためアルカロイドを効率良く抽出しようとアンモニア試液、1N 塩酸などで抽出したが、カンテン状となってしまう、抽出ができなかった。さらに微量であるため今回は成分を検索することはしなかった (図 1)。

全体的に脂質が非常に多く、低極性部分は成分検索が困難であった。そのため、ヘキサンで脱脂後、高極性部分の検索を行ったが、sitosterol glucoside、糖脂質のみであった。そこで、高極性の糖類の検討を行うことにした。抽出は、80%MeOH/H₂O で行った。糖類と思われる部分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製を行い、フラクション 46 に sucrose、フラクション 53 に、2 種類の多糖類が TLC 上で検出された (図 2)。この二種類の糖を分離し、上のスポットを酸加水分解後、TMS 処理を行い、GCMS にて糖同定を行った結果、構成糖は glucose, galactose, inositol の組み合わせであることが分かった。¹³C-NMR からは下のスポットは上のスポットにさらに一つ分の糖が増えていることが分かった。しかしながらそれらの ESIMS では予想とする m/z にフラグメントは現れず、さらに複雑な構造をしていることも考えられた。これら 2 種のスポットが全ての検体に存在するかどうかを TLC で検討したが、他の成分が混ざると分離同定が困難であり、抽出条件や前条件が必要と考えられるため、確認試験法としての設定は困難であると判断した。

そこで、高極性部分に長波長の紫外線を照射すると青白い蛍光を発するスポットが見られたため、この化合物を 9 種類の市場品で TLC 上確認したところ、全ての市場品で見られたため、指標物質として

有望であると考えられた。そこでこの蛍光化合物を単離し、化学構造を決定することを試みた。

抽出は50%メタノール/水混液で行い、分離操作はシリカゲル、セファデックス LH-20、MPLC を用いて行った。単離した蛍光化合物の ^{13}C -NMR データからは、一つの芳香族、2種類の糖の存在が示唆された。さらに各種2次元 NMR データから詳細な化学構造の検討を行った結果、図3に示す構造であることが推定された。本化合物はマメ科のオジギソウの leave movement factor としてそのカリウム塩が報告されているが、トウガシの成分としては初めての報告である。また、9種類の市場品の TLC 展開条件を検討したが、1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (4:2:1) で展開したところ、すべての市場品サンプルにおいて明確に本蛍光物質が確認されたが、Rf 値が 0.3 以下と小さくなってしまったため (図4)、この混液の水と酢酸の比率を増やし、8:6:3 とし再度展開した。その結果、Rf 値が 0.4 付近となり、本展開溶媒とその比率がこの指標物質の確認に適していると判断した (図5)。しかしながら、本蛍光物質のすぐ上部に同様に紫外線ランプ照射下で青白く蛍光を発するスポットが9種の市場品すべてに確認されてしまうため (ただし図5においては解像度の関係上明確に見えない)、確認試験法の条文案は以下のようにした。

確認試験

本品を粉末とし、その 0.5g にメタノール/水混液 (4:1) 10ml を加え、密栓して 10 分間振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 20 μL を薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調整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 (8:6:3) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線 (主波長 365nm) を照射するとき、Rf 値 0.4 付近に青白色を呈する 2 個のスポットを認め、そのうち Rf 値の小さいスポットの蛍光がより強い。

D. 考察

トウガシの類似生薬として、「南瓜仁」があるが、鏡検等による内部形態が異なるものと考えられ、容易に判別できるものと考えられた。よって本確認試験法案によりトウガシの確認が可能と考えられた。

E. 結論

トウガシの新規確認試験法の確立を目的として、中国産トウガシ9品目について TLC 法を用いた検討を行った。しかし、種子生薬のため全体的に脂質が多く、それらが検出を妨害していることが明らかとなった。そこで脂質類の妨害の影響が少ない紫外線ランプ照射下における呈色を利用して確認試験法の設定を検討した結果、高極性部分の蛍光物質が指標化合物となることが分かり、その化学構造を推定した。本蛍光化合物は9種類の市場品すべてに明確に確認されたため、本化合物を指標物質に設定し、展開溶媒の検討を行った結果、1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液 (8:6:3) が最も適していると考えられ、前述のような確認試験法条文案を提出した。

F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報はない。

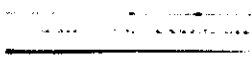
G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

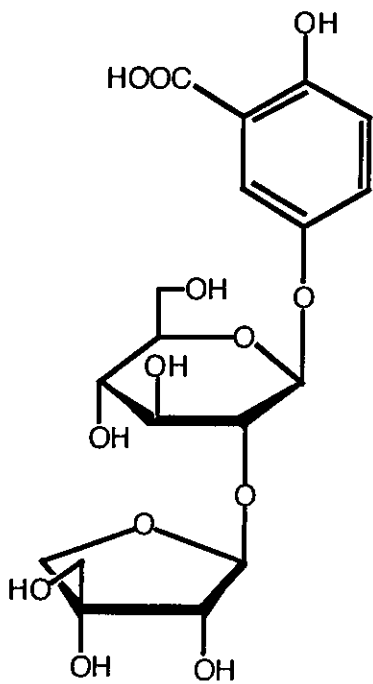
H. 知的所有権の取得状況

1. 取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

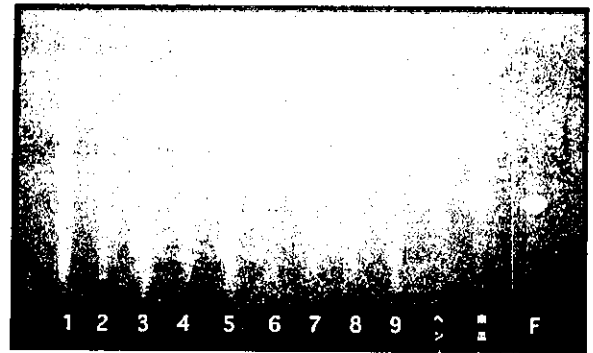
(図1)
 展開溶媒
 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=6:4:1$,
 Dragendorff reagent, Δ



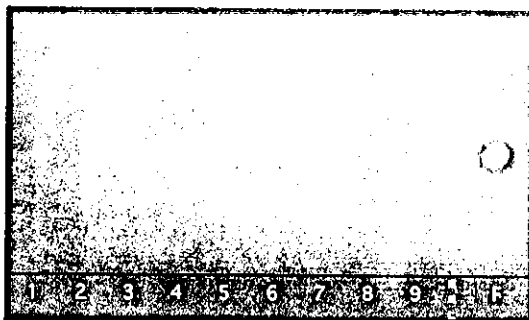
(図2)
 Su: Sucrose, Glc: Glucose.
 展開溶媒
 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}=6:4:1$,
 $10\%\text{H}_2\text{SO}_4, \Delta$



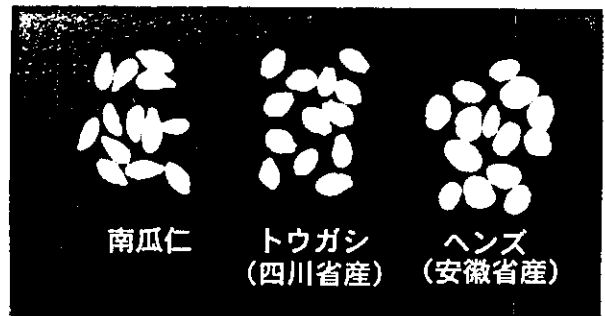
(図3) 推定構造式



(図4)
 1~9: トウガシ市場品、F: 蛍光物質 (指標成分)
 (展開溶媒 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液
 (4:2:1))



(図5)
 1~9: トウガシ市場品、F: 蛍光物質 (指標成分)
 (展開溶媒 1-ブタノール/水/酢酸 (100) 混液
 (8:6:3))



(図6)
 南瓜仁、トウガシ、ヘンズの形態比較

厚生労働科学研究補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題

一般用漢方処方品質及び安全性確保のための研究

分担研究者 川原 信夫 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長

クコシの新規確認試験法の検討に関する研究一

第 14 改正日本薬局方第二追補収載候補品目であるクコシの新規確認試験法の確立を目的として、中国産及び北朝鮮産クコシ市場品 13 品目について TLC 法を用いた検討を行い、本生薬より単離報告されている physalien を指標成分とした確認試験法を提出した。

A. 研究目的

日本薬局方調査会生薬等委員会（A）では生薬規格の原案作成に携わる作業を行っており、第 14 改正日本薬局方第二追補以降に新規収載予定の候補してインヨウカク、ウコン、ウヤク、オウセイ、ガイヨウ、カンキョウ、クコシ、ジコッピ、シツリシ、ジャショウシ、ソボク、トウガシ、ニンドウ、ヘンズ、リュウガンニク、レンニク、トウシンソウ、セキショウコン、ローヤルゼリー、エゾウコギ、ブシ、ブシ末の 22 品目について審議を行い、インヨウカク、ウコン、ウヤク、カンキョウ、クコシ、ジコッピ、シツリシ、ジャショウシ、ソボク、ニンドウ、ブシ、ブシ末の 12 品目を第二追補収載予定品目として、性状、確認試験、乾燥減量、エキス含量等、各項目ごとの検討を行うこととなった。今回分担研究者らは上記 12 品目のうちクコシの確認試験法について検討を行った。

クコシはクコ (*Lycium chinense*) の果実を陽乾したものであり、強壯、強精等の目的で使用されている。また、成分についてはベタイン、カロテノイド、セスキテルペン類等が報告されている。なお、クコシは一般用漢方処方の新規収載候補処方である杞菊地黄丸に配合応用されている。本生薬は日本薬局方外生薬規格（1989）に収載されており、以下にその確認試験法を記す。

確認試験

本品の粉末 1g にエーテル 5mL を加え、時々振り混ぜながら 20 分間浸出した後、ろ過する。ろ液 2 mL に硫酸 0.5mL を穏やかに加えるとき、境界面は暗青緑色を呈する。

本確認試験は呈色試薬による判定法であり、必ずしも本生薬に特異的な成分を指標としておらず、今回の局方収載においては特徴的な指標成分を用いた TLC 法による確認試験が必要と考えられた。

そこ TLC 法を用いた本生薬の新規確認試験法の確立を目的として、指標成分の検索及び各種条件の検討を行った。

B. 研究方法

今回、実験材料として使用したクコシ市場品 13 種のうち 11 種は中国産、2 種は北朝鮮産であり、日本生薬連合会より供与されたものである。これらについて各種薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いた成分検討を行った。

試料の調製に関しては、生薬を乳鉢で粉碎し、試料とした。粉碎した試料約 1g を精密に量り、酢酸エチル 5mL を加え、15 分間振り混ぜた後、ろ過した。ろ液を蒸発、乾固した後、酢酸エチル 0.2 mL を加え、試料溶液とする。この液につき、順相系

TLC 法（展開溶媒：メタノール-アンモニア試液、ヘキサン/酢酸エチル）により成分検討を行った。

（倫理面への配慮）本研究はいずれも動物等の倫理面を考慮すべき研究材料は使用しない。

C. 研究結果

最初にジコッピ、クコシの基原植物であるクコの特徴的な成分、betaine を指標とした TLC 条件の検討を行った。Betaine はメタノール-アンモニア試液（10：1）の TLC 条件においてドラージェンドルフ試液噴霧により Rf 値約 0.3 付近に橙色のスポットを認めた。本条件を用いて今回の試料 13 検体について検討を行った結果、すべての試料において明確なスポットが認められなかった。

そこで TLC 条件を変更し、さらなる検討を行ったところ、ヘキサン-酢酸エチル（10：1）の TLC 条件において Rf 値約 0.5 付近に黄色のスポットを認めた。本成分は色調からカロテノイドと推測され、クコシより得られている数種のカロテノイド成分標品と比較検討を行った。この結果、本成分は physalien と同定された。本条件を用いて今回の試料 13 検体について検討を行ったところ、すべての試料に黄色のスポットが認められた。

以上の結果より本化合物は上記 TLC 条件下、すべての試料において明瞭に確認され、かつ本生薬より単離報告のある成分であることから、新規確認試験法の指標物質として提出できるものと考えられた。以下に TLC 条件を記載する。

TLC 条件

TLC：MERCK 1.05714 Silica gel 60 F254（100 mm×100 mm）

展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル混液（10：1）

検出方法：可視（黄色）

指標物質（physalien）の Rf 値：約 0.5

各試料の酢酸エチル抽出エキス及び指標物質の TLC パターンを Fig. 1 に示す。また physalien の化

学構造を Fig. 2 に示す。

D. 考察

今回の検討結果より本化合物（physalien）は上記 TLC 条件下、すべての試料において明瞭に確認され、かつ本生薬に特徴的な成分であることから、新規確認試験法の指標物質として提出できるものと考えられた。

E. 結論

クコシの新規確認試験法の確立を目的として、中国産及び北朝鮮産クコシ 13 品目について TLC 法を用いた検討を行い、クコシの成分として報告されている physalien を指標成分とした確認試験法を提出した。これらの結果をもとに作成したクコシの新規確認試験法原案を以下に示す。

確認試験

本品の粉碎物 1.0 g に酢酸エチル 5 mL を加え、15 分間振り混ぜた後、ろ過し、試料溶液とする。この液につき、薄層クロマトグラフ法により試験を行う。試料溶液 20 μL を薄層クロマトグラフ用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にヘキサン/酢酸エチル混液（10：1）を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾するとき、Rf 値 0.6 付近に黄色の主スポットを認める。

今後は、局方収載品目候補として引き続き検討中である残り 10 品目（オウセイ、ガイヨウ、トウガシ、ヘンズ、リュウガンニク、レンニク、トウシンソウ、セキショウコン、ローヤルゼリー、エソウコギ）の問題点を解決し、局方収載へ向けた再検討を行うと同時に、他の日本薬局方外生薬規格収載生薬に関しても順次、局方収載を指向した取り組みを行う予定である。

F. 健康危険情報

本研究において健康に危険を及ぼすような情報は

ない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 Physalien

検体 1：中国寧夏、2：中国寧夏、3：中国寧夏、4：中国寧夏、5：中国寧夏、6：中国青海、
7：中国青海、8：北朝鮮、9：中国寧夏、10：中国寧夏、11：中国、12：北朝鮮、13：中国

Fig. 1. 各種クコシ及び指標成分 (physalien) の TLC クロマトグラム

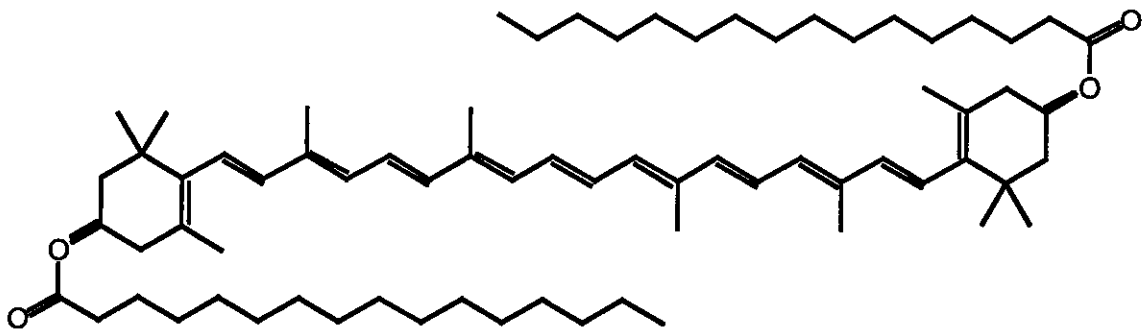


Fig. 2 Physalien の構造

分担研究報告書

一般用漢方処方 of ATC 分類に関する研究

分担研究者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 教授

研究要旨：世界的にも消費量が多く副作用情報の蓄積が進んでいる日本の漢方処方について ATC 分類システムを開発し、昨年度に引続き全 228 処方の ATC コード付けを行った。今後 Uppsala Monitoring Centre(UMC)へ報告するとともに、明らかになった問題について UMC と討議する。同じく 228 処方について、種々の調査と議論にもとづきハイフンなしを採用するなど漢方処方のローマ字表記法を確定した。UMC への報告、次期第十五改正日本薬局方、「日本東洋医学雑誌」、「和漢医薬学雑誌」、「Natural Medicines」（日本生薬学会学会誌）で用いられることになる。

研究協力者

相見則郎 日本生薬学会
伊藤 剛 北里研究所東洋医学総合研究所
佐竹元吉 日本生薬学会国際対応委員会
篠原 宣 日本漢方生薬製剤協会
鳥居塚和生 日本東洋医学会用語委員会
引網宏彰 和漢医薬学会用語委員会
山田和男 日本東洋医学会用語委員会
山田享弘 日本東洋医学会渉外委員会
山田陽城 北里研究所東洋医学総合研究所

コードを付与し、異なるところを討議により決定する。

- (4) ローマ字表記の現状について情報を収集分析し、メンバーの討議により最も合理的なローマ字表記法を標準化する。

(倫理面への配慮)

直接的に患者や健常人に対する調査は行わず、この点での倫理的な配慮は必要としない。

C. 研究結果

- (1) メンバーの招集と作業チームの設定

メンバーは平成 15 年度から若干変更した。以下、五十音順に、所属するサブチーム名とともに示す。(A:「漢方処方 ATC 分類」、B:「漢方処方ローマ字表記」)

相見則郎	日本生薬学会	A
伊藤 剛	北里研究所東洋医学総合研究所	A
合田幸広	国立医薬品食品衛生研究所生薬部	A&B
佐竹元吉	日本生薬学会	B
篠原 宣	日本漢方生薬製剤協会	A
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科	A&B
鳥居塚和生	日本東洋医学会渉外委員会、同・用語委員会	A&B

A. 研究目的

本プロジェクト第 2 年目、平成 16 年度の研究目的は 2 つある。第 1 に昨年平成 15 年度に引続き、日本で漢方製剤として使用される漢方処方 228 処方に ATC コードを付与する。第 2 に、日本から UMC への副作用報告に用いるため、また次期の第十五改正日本薬局方(2006 年発行予定)に漢方処方が入る予定であるところから、そのローマ字表記法を標準化する。

B. 研究方法

- (1) 日本の漢方薬に精通するメンバーの招集及び作業チームを構成する。
(2) 漢方製剤として使用される漢方処方の現状を各種文献により調査し、現状と将来を見据えた作業対象を、作業チームの討議により確定する。
(3) 漢方処方に対し、メンバーが独立して HATC

引網宏彰	和漢医薬学会、富山医科薬科大学 医学部 和漢診療学講座 A&B
山田和男	日本東洋医学会用語委員会 A&B
山田享弘	日本東洋医学会渉外委員会 A
山田陽城	北里研究所東洋医学総合研究所 A

本年度開催した 12 回の会議のうち、11 回は A と B のサブチーム合同で行った。他の 1 回はローマ字表記のみについて会議を行った。

(2) 日本の漢方処方 の 現状調査と作業対象の確定

昨年度に引き続き、210 処方の見直しが必要とされることもあり、将来の必要性を考慮し、210 処方全体とそれ以外の 18 処方の合計 228 処方を対象とし、作業を終了することとした。

(3) 漢方 228 処方 の HATC コード付与

昨年度に引き続き、分類基準として、第 1 に、処方の使用頻度が多いもの、第 2 に、古典上の記載とした。

西洋薬の ATC コード数は 1 対 1 であることが多いが、漢方処方 は単味ではなく複合処方である。そこで、漢方処方の ATC コード数は 3 種類までを許容範囲とし、一つの漢方処方に対する ATC コード数は、最終的に以下の通りとなった。

210 処方についてコード数が 1 種類のもの(47 個)、2 種類(68 個)、3 種類(95 個)であった。また、18 処方については、1 種類のもの(1 個)、2 種類(6 個)、3 種類(11 個)であった。

今年度の研究でさらに明らかになり、またその対応は以下のごとくである。一番困難を極めたのは、西洋薬を対象に開発された 5 step となる分類法の最下部に多くの漢方処方が分類されることである。ひとつの ATC コードに振り分けられる漢方処方が 10 個以上になるような多数の ATC コードをもつ処方については 5 人の研究協力者を中心に新たな分類を考えた。

その結果、副作用報告に有用であるという観点から以下の 3 つの方法を採用した。

第 1 に、黄ゴン、桂枝、柴胡、大黄、地黄、附子、麻黄を「主薬」として、これらをベースに分類を行った。場合により、人参(強壯剤、食欲刺激剤)、半夏(制吐剤)も考慮した。低カリウム血症の報告のある甘草も重要な生薬ではあるが、該当する処方数がかかなり多いため、今回の

検討では候補から外した。重複する場合には原則として重要な生薬を上位として整理した。

第 2 に、「基本処方」をベースにしたものがある。例として、桂枝湯や四苓湯を基本としたものがある。

第 3 に、漢方的概念を考慮したものがある。例として、お血がある。

(4) 漢方処方のローマ字表記の収集分析と標準化

日本における漢方処方のローマ字表記法は新に一つ見つかかり、以下の 5 種となった。

- 1) 日本東洋医学会の使用するローマ字表記
- 2) 和漢医薬学会の使用するローマ字表記
- 3) 厚生労働省が現在 UMC に送付する際に使用するローマ字表記
- 4) (株)医薬情報研究所の使用するローマ字表記
- 5) アイ・エム・エス・ジャパン(株)の使用するローマ字表記

全 228 処方のローマ字表記について『一般用漢方処方の手引き』(初版、1975 年 4 月 1 日発行)と『日本薬局方外生薬規格』(1989 年)の表記を優先することとした。『一般用漢方処方の手引き』初版(1975)と 4 版(1976)には相違が認められるが、初版以降の増刷書籍では同一の序文が掲載されているため初版を優先した。

ローマ字表記については国際的な標準化の慣行に応じて、基本的にすべて小文字とした。文章中では原則として小文字を用いるが、必要に応じて大文字などを使用してよいこととした。

処方名は、『一般用漢方処方の手引き』(210 処方)の表題名に基づき、原則として本文中の処方名は用いないこととし、流通している製剤名については本文中の処方名を用いることも可能とした。

また、処方名は 50 音順に整理した。

議論の中で処方の表記に用いる漢字が文献によって異なることが指摘され、漢字、カタカナ、ローマ字の対応リストを作る際にも、漢字を吟味すべきとされた。

漢字の採択に当たって以下の 2 点を原則とすることとなった。1) 常用漢字を原則とする。漢字学でいう、正字(いわゆる旧字体、異字、略字、誤字)のうち、日本の漢字は略字が多い。すなわち、今回のリスト作成においては、漢字学でい

う正字にはこだわらない。2)日本で広く使われる漢字を用いる。コンピュータによる入力を容易にするためである。

上記の点などを再度考慮した「漢方処方名ローマ字表記法」について冊子を発行した。また、漢方処方名を用いる、日本の主要な3学会である「日本東洋医学会」発行の「日本東洋医学雑誌」、「和漢医薬学会」発行の「和漢医薬学雑誌」、「日本生薬学会」発行の“Natural Medicines”(前生薬学雑誌、日本生薬学会の学会誌)に掲載の準備が整った。

D. 考察

今後の作業として、現在見直しがなされている「一般用漢方210処方」に追加される予定の82種類の漢方処方については、これまでと同じ方法論が適応可能である。すでにチームは経験をつんでおりより効率的になされるであろう。

(1) 漢方処方独特のHATC分類の必要性

今年度の作業で具体的に、「主薬」を使う方法、「基本処方」をベースとする方法、「漢方的概念」を使う方法が開発され、それに応じてATCコードが付与された。

このシステムは日本だけではなくて高度に発展した伝統医学をもつ、中国系医学、インド系医学、イスラム系医学を用いる他の国においても必要であろう。今回の漢方処方としてのATCコード付与に当たっての要点をUMCに知らせ、種々の診断システムに基づく伝統医学や、非西洋医学的な薬理作用を有するherbal medicineを用いる多くの国におけるHATCプロジェクトの参考とすべきである。特に、中国医学やその各国のvariationとしての考えにもとづき漢方処方を用いる中国、韓国、台湾などの周辺諸国との調整する必要がある。

また、生薬のATCコードの付与方法については、一部議論されたが、今後、合理的かつ効率的な分類の方法を開発する必要がある。

(2) ローマ字表記の標準化

ローマ字表記では新たな資料も見つけられ、ほぼ既存資料は集積したと思われる。

漢方処方のローマ字表記法においては、ローマ字表記の対象となる処方名ごとに一意になるよう詳細に吟味した。ハイフンの扱いについて

も再度議論したが、第十五改正日本薬局方(2006年発行予定)でもハイフンは入らない予定であることや、学術的な検索を可能にして資料価値を高めることがより重要であることから、最終的にハイフンなしとした。

処方名の書き始めは原則、小文字とするが、これは原則であるので各学会の委員会の判断により、学会の投稿規程で技術的にその不便さを補うことも可能である。

各分担研究者が所属している日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会などの各主要3学会の学会誌にも掲載の準備が整っており、各学会の投稿規定に反映される予定である。

これらの学会誌に掲載されるにあたりさらに細かいコメントがあったが、それらすべてに対して論議を進め解決をみた。

英語の表題名についても、formula, formulae, formulations, preparation(s), prescription(s), medicine(s), drug(s)などの意味を吟味し、最終的に“Standard Kampo Formula Nomenclature”とすることで合意が得られた。

今後、一般用漢方処方の見直しで追加される82種類の処方についてもローマ字表記を決定する必要がある。

さらに、今回標準化したローマ字表記が使用され、さらなるフィードバックがあればよりよいものができるであろう。

E. 結論

Uppsala Monitoring Centre(UMC)のHerbal ATC classification project(HATC)に協力して開始された漢方処方のATC分類は、1975年厚生省監修の210処方と現在市販の漢方処方18処方あわせて228処方について終了した。一番困難を極めたのは、西洋薬を対象に開発された5stepからなる分類法の最下部に多くの漢方処方が分類されることである。「主薬」をベースに分類する方法など種々議論され、主に7種の生薬をベースに分類を行った。同じ処方でも、例えば中医学では異なる病理概念が存在するものがある。中国医学やその各国のvariationとしての考えにもとづき漢方処方をもちいる周辺諸国との調整が今後必要であり、UMCとも相談すべきと考えられる。

UMCへの報告に用いるためにはローマ字表記の標準化も必要であり、第十五改正日本薬局方におけるローマ字表記とも共通である必要があ

る。現在用いられている種々のローマ字表記法を分担研究班で 12 回にわたって詳細に吟味し、一定の原則を立てることによってローマ字表記を完成し冊子を発行した。また、漢方処方名を用いる、日本の主要な 3 学会である「日本東洋医学会」発行の「日本東洋医学雑誌」、「和漢医薬学会」発行の「和漢医薬学雑誌」、「日本生薬学会」発行の“Natural Medicines” (日本生薬学会学会誌)に掲載の準備が整った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

(1) 津谷喜一郎. 漢方処方の ATC 分類とローマ字表記の標準化. 用語委員会・渉外委員会の合同委員会報告「用語表記の国際化の活動」. 第 55 回日本東洋医学会学術総会. 横浜. 2004.6.26. 日本東洋医学雑誌. 2004; 55 Suppl.: 145

(2) Tsutani K. The Herbal ATC project for Kampo Formulae in Japan. The First International Forum for the Harmonization of Herbal Medicines. Shanghai, China. 22 September 2004. Abstracts. p.49

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

一般用漢方処方のATC分類表

ver. 1.0 2005.3.5

Herbal ATC Main Groups (level 1)

- HA: 消化管・代謝系 Alimentary tract and metabolism
HB: 血液・造血系 Blood and forming organs
HC: 心血管系 Cardiovascular system
HD: 皮膚系 Dermatologicals
HG: 泌尿生殖器系・性ホルモン Genito urinary system and sex hormones
HH: 性ホルモンを除く全身性ホルモン製剤 Systemic hormonal preparations excl. sex hormones
HJ: 全身性抗感染症薬 Antiinfectives for systemic use
HL: 抗腫瘍剤・免疫調整剤 Antineoplastic and immunomodulating system
HM: 筋・骨格系 Musculo-skeletal system
HN: 神経系 Nervous system
HP: 抗寄生虫薬・殺虫剤・駆散薬 Antiparasitic products, insecticides and repellents
HR: 呼吸器系 Respiratory system
HS: 感覚器官 Sensory organs
HV: その他 Various

SECOND, THIRD AND FORTH LEVELS OF MAIN GROUPS

- HA: 消化管・代謝系 Alimentary tract and metabolism

HA01: 口腔用製剤 STOMATOLOGICAL PREPARATIONS

HA01A: STOMATOLOGICAL PREPARATIONS

HA01AD: その他の局所口腔治療用の製剤 Other agents for local oral treatment

HA01W: 生薬性口腔用治療薬 HERBAL STOMATOLOGICAL REMEDIES

HA01WA: タンニン含有剤 Herbal stomatological remedies containing tannins

HA01WB: 粘液含有剤 Herbs stomatological remedies containing mucilage

HA01WC: 樹脂または精油含有剤 Herbs stomatological remedies containing resin or essential oil

HA01WD: イリドイド含有治療薬 Herbs stomatological remedies containing iridoid

HA01WX: その他 Other herbal stomatological remedies

温清飲,

甘草瀉心湯,

甘草湯,

桔梗湯,

半夏瀉心湯,

立効散

HA02: 制酸剤、または消化性潰瘍、膨満の治療薬

ANTACIDS, DRUGS FOR TREATMENT OF PEPTIC ULCER AND FLATULENCE

HA02D: 膨満抑制剤 ANTIFLATULENTS

HA02DW: 駆風剤 (排ガス) Herbal carminatives

桂枝加芍薬大黄湯,
桂枝加芍薬湯,
厚朴生姜半夏人参甘草湯,
大建中湯

HA02W: 生薬性消化性潰瘍治療剤

HARBAL REMEDIES FOR TREATMENT OF PEPTIC ULCER

HA02WA: サポニン含有剤 Herbal remedies for treatment of peptic ulcer containing saponins

茯苓飲,
茯苓飲加半夏

HA02WB: 粘液含有剤 Herbal remedies for treatment of peptic ulcer containing mucilage

HA02WC: アルカロイド含有剤 Herbal remedies for treatment of peptic ulcer containing alkaloids

HA02WX: その他 Other herbal remedies for treatment of peptic ulcer

黄芩含有製剤 (containing ogon)

柴胡桂枝湯,
半夏瀉心湯,

柴胡含有製剤 (containing saiko)

柴芍六君子湯,
四逆散,

その他

安中散,
堅中湯,
香砂六君子湯,
茯苓沢瀉湯,
附子理中湯 (附子人参湯) ,
平胃散

HA04: 制吐剤・制嘔剤 ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS

HA04AD

安中散

HA04W: 生薬性制吐剤 HERBAL ANTIEMETICS

HA04WA: カンナビノイド含有剤 Herbal antiemetics containing cannabinoids

茯苓沢瀉湯

HA04WB: 多糖類含有剤 Herbal antiemetics containing polysaccharides(mucilages)

HA04WX: その他 Other herbal antiemetics

半夏含有製剤 (containing hange)

黄連湯,

乾姜人参半夏丸,
堅中湯,
香砂六君子湯,
厚朴生姜半夏人参甘草湯,
生姜瀉心湯,
小半夏加茯苓湯,
大半夏湯,
二陳湯,
半夏白朮天麻湯,
茯苓飲加半夏,
茯苓飲合半夏厚朴湯,
伏龍肝湯,
六君子湯,

その他

胃苓湯,
茵陳五苓散,
吳茱萸湯,
五苓散,
四苓湯,
錢氏白朮散,
茯苓飲

HA05: 胆嚢・肝臓 BILE AND LIVER THERAPY

HA05A: 胆嚢治療薬 BILE THERAPY

HA05AW: 生薬性胆汁排出促進剤・胆汁分泌促進剤 Herbal cholagogues and choloretics

茵陳蒿湯,
梔子柏皮湯,
大柴胡湯,
大柴胡湯去大黃

HA05B: 肝臓治療薬・脂肪肝治療剤 LIVER THERAPY, LIPOTROPICS

HA05BA: 肝臓治療薬 Liver therapy

茵陳五苓散,
柴胡桂枝乾姜湯,
柴芍六君子湯,
小柴胡湯,
大柴胡湯,
大柴胡湯去大黃

HA05WX

柴胡桂枝湯,
四逆散

HA06: 緩下剤 LAXATIVES

HA06A: LAXATIVES

HA06AB: 接触性緩下剤 Contact laxatives

HA06AC: 体積增量剤 Bulk producers

HA06AX: その他 Other laxatives

大黄含有製剤 (containing daio)

応鐘散,

乙字湯,

桂枝加芍薬大黄湯,

滋血潤腸湯,

小承気湯,

潤腸湯,

秦艽防風湯,

大黄甘草湯,

大黄牡丹皮湯,

大承気湯,

調胃承気湯,

桃核承気湯,

麻子仁丸,

その他

大建中湯

HA07: 止痢剤、腸の抗炎症性・抗感染性薬剤

ANTIDIARRHEALS, INTESTINAL ANTIINFLAMMATORY/ANTIINFECTIVE AGENTS

HA07B: 吸着剤 INTESTINAL ADSORBENTS

HA07BW: 生薬性吸着剤 Herbal intestinal adsorbents

HA07D: 蠕動亢進抑制剤 ANTIPROPULSIVES

HA07DA: Antipropulsives

HA07X: その他の止痢剤 OTHER ANTIDIARRHEALS

HA07XA: Other antidiarrheals

黄芩含有製剤 (containing ogon)

黄芩湯,

葛根黄連黄芩湯,

甘草瀉心湯,

柴苓湯

生姜瀉心湯,

半夏瀉心湯,

桂枝含有製剤 (containing keishi)

胃風湯,