

図3. 不均一性の差異による開発戦略の違い

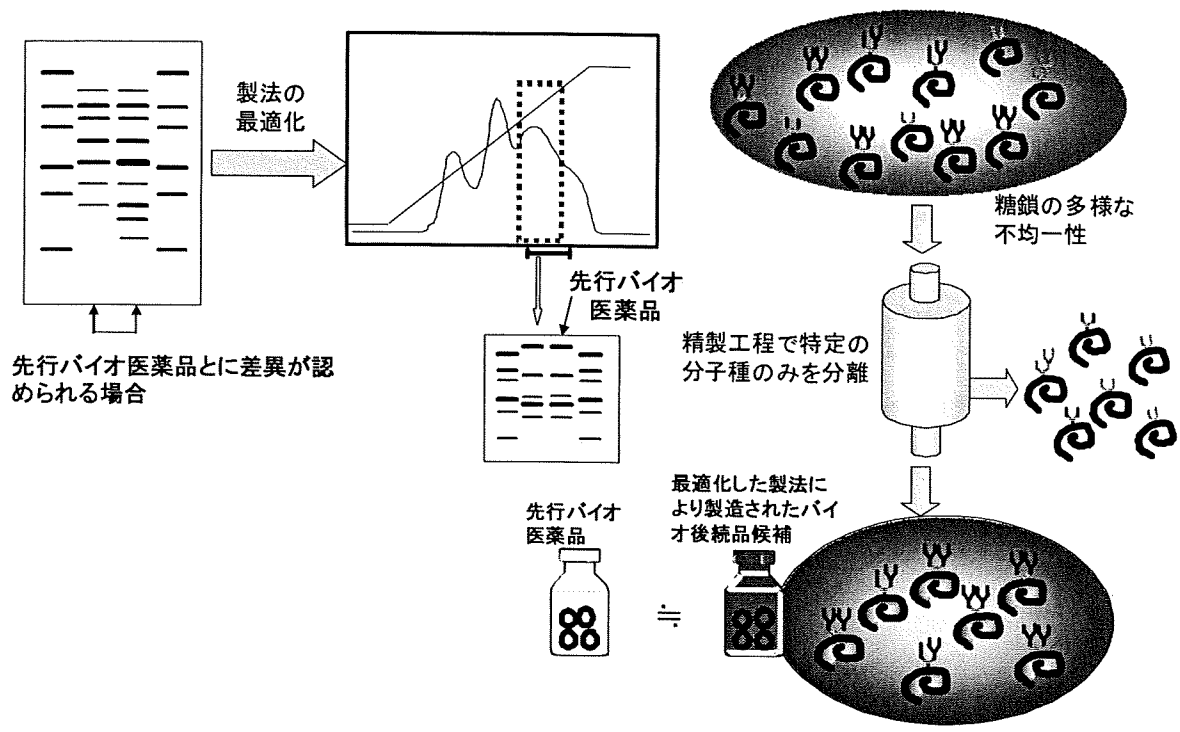


図4. 製法の最適化の概念図

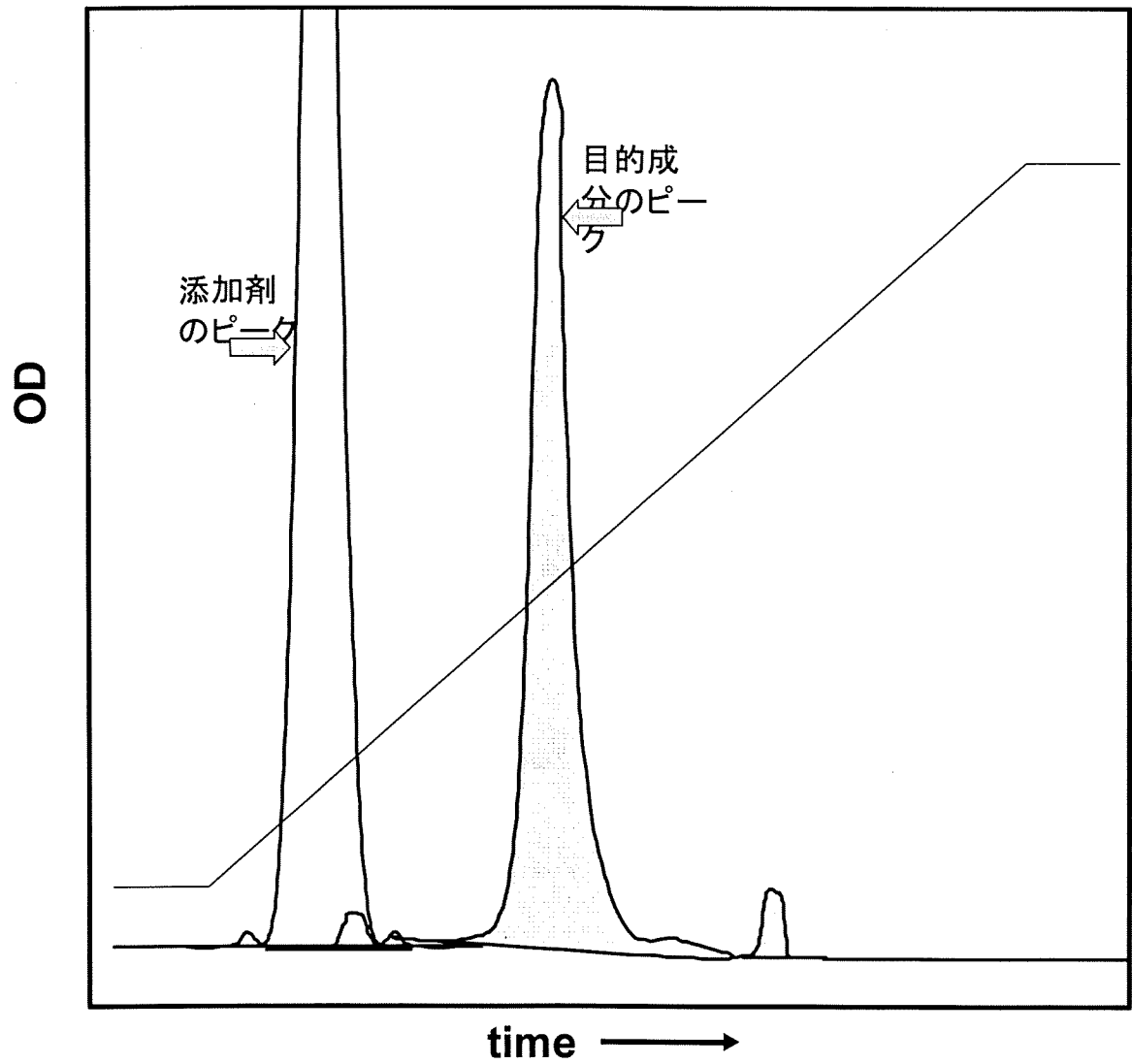
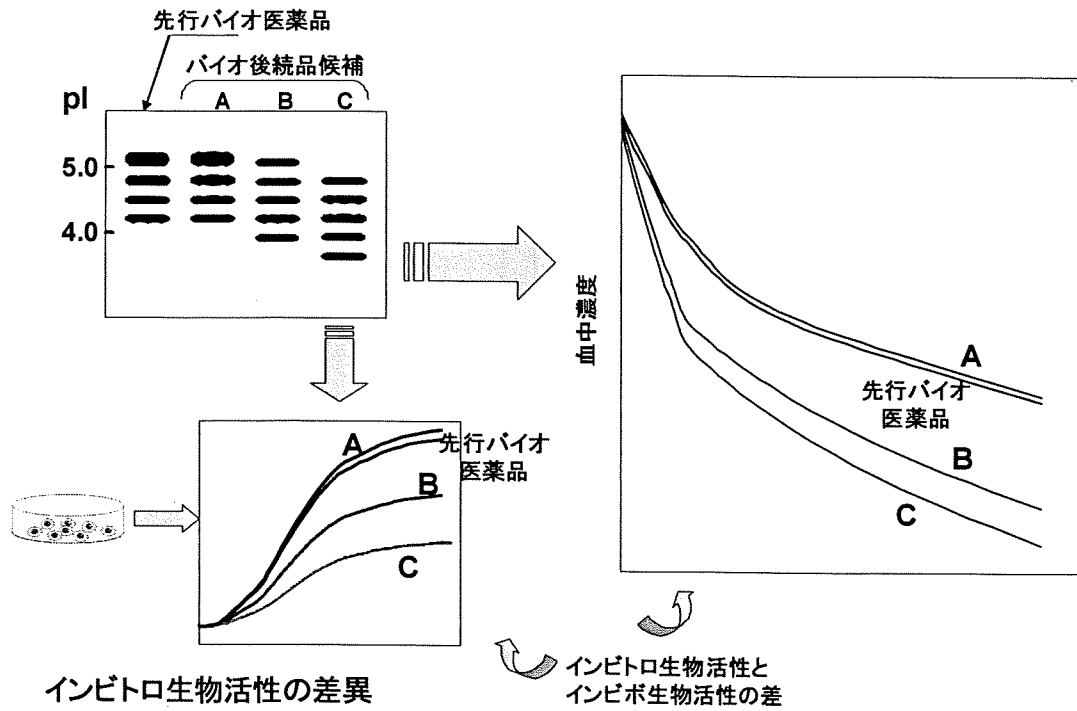


図5. 添加剤による品質特性の妨害

図6 . バイオ後続品 -生物活性や体内動態に及ぼす不均一性の差異



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 生薬に関する試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 川原 信夫 独立行政法人医薬基盤研薬用植物資源研究センター長

— ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法の新規設定並びにヤクモソウの品質評価に関する研究 —

日本薬局方の改正に関する研究の一環として、ショウキョウ及びカンキョウの成分含量測定法設定に関しては、ショウキョウ各種市場品 64 検体、ショウキョウ末各種市場品 29 検体及びカンキョウ各種市場品 45 検体を収集し、現在検討中の試験法を用いて指標成分である [6]-ギンゲロール（ショウキョウ及びショウキョウ末） [6]-ショーガオール（カンキョウ）の含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。この結果、理論段数、シンメトリー係数及び相対標準偏差とも良好なデータが得られ、本試験法はショウキョウ、ショウキョウ末及びカンキョウの成分含量測定法として設定可能と考えられた。また、ヤクモソウの品質評価に関しては、収穫後の乾燥温度条件における成分の変化の検討を行った。メハジキの地上部を 5 段階の温度にて乾燥させた後、花、葉、茎に分けて成分の違いを検討したところ、葉の成分に高温で消失する成分を見いだした。それらの成分の分離は困難であったが、抽出液を放置すると当該成分の明確な減少が見られ、そのため当該成分は精油成分であると推定された。その後 GCMS にて成分の特定を行っている。さらに筑波研究部の圃場にて栽培されたメハジキ収穫物について日本薬局方の確認試験法を適用した結果、指標成分であるスタキドリリンが確認され、局方規格に適合することが明らかとなった。

協力研究者

渕野裕之 独立行政法人医薬基盤研薬用植物資源研究センター筑波研究部栽培研究室長

嶋田康男 日本生薬連合会 技術委員会

山本 豊 日本生薬連合会 技術委員会

カンキョウに TLC を用いた確認試験法が設定された。しかし、これら生薬類には未だに成分含量測定法が設定されておらず、現在、新規測定法の検討を行っているところである。

一方、現在日本に流通している生薬は、ほとんどが中国などの外国からの輸入品であるが、その品質は差が大きい。生薬は植物や動物などの天然物由来であるため、その品質は産地や栽培条件などにより大きく左右されてしまう。有効成分が低

A. 研究目的

2006 年 4 月に施行された第十五改正日本薬局方では、生薬ショウキョウ、ショウキョウ末及び

含量であったりする場合は用いる漢方処方薬の効に大きく影響する。また、生薬は特に収穫後の加工調整の段階での加熱や乾燥方法などによっても大きく成分が変化するため、当センターで栽培した植物の収穫直後からの各種乾燥条件などによる成分の違いなどを詳しく検討し、生薬ごとの最適な加工条件（修治条件）を検討することにより、国内流通生薬の品質保持と管理に役立つものと考えられる。

本研究では、日本薬局方の改正に関する研究の一環として、ショウキョウ及びショウキョウ末の成分含量測定法設定に関しては、ショウキョウ各種市場品 64 検体及びショウキョウ末各種市場品 29 検体を収集し、現在検討中の試験法を用いて指標成分である[6]-ギンゲロールの含量を測定した。またカンキョウの成分含量測定法設定に関しては、カンキョウ各種市場品 45 検体を収集し、現在検討中の試験法を用いて指標成分である[6]-シヨウガオールの含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システムの性能並びにシステムの再現性によるシステム適合性試験を実施した。また、生薬の調整、加工条件による含有成分パターンの変化については、変化第十五改正日本薬局方第一追補に記載されたヤクモソウに関して検討を行った。生薬ヤクモソウ（益母草）は、シソ科（*Labiatae*）のメハジキ *Leonurus japonicus* Houttuyn または *Leonurus sirbiricus* Linne の花期の地上部と規定されている。生薬ヤクモソウは駆お血、強壯、通経、止血、活血などの薬効があり、漢方処方にも配合されている。今回、メハジキの地上部を収穫後に各温度にて乾燥し、成分の変化を調べたので報告する。

B. 研究方法

1) ショウキョウの成分含量測定法に関する検討 試料

生薬試料：2003年から2009年にかけて日本、中国、インド及びナイジェリアで収集した市場品 ショウキョウ 64 検体（表 1）及びショウキョウ末 29 検体（表 2）を用いた。

成分含量測定用試薬：成分含量測定用[6]-ギンゲロールは、和光純薬株式会社製ロット No. CDK3306 を用いた。

試験方法

本品の粉末約 1g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、メタノール/水混液（3:1）30mL を加え、20 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物はメタノール/水混液（3:1）30mL を加えて、更に 2 回、同様に操作する。全抽出液を合わせ、メタノール/水混液（3:1）を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別に成分含量測定用[6]-ギンゲロール 5mg を精密に量り、メタノール/水混液（3:1）を加えて正確に 100mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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[6]-ギンゲロールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$[6]\text{-ギンゲロールの量 (mg)} = W_S \times A_T / A_S$$

$$W_S : [6]\text{-ギンゲロールの秤取量 (mg)}$$

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長:205nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm 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：40 $^{\circ}$ C 付近の一定温度。

移動相：水／アセトニトリル／リン酸混液
(3800:2200:1)

流量：[6]-ギンゲロールの保持時間が約 19 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：システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、[6]-ギンゲロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 5000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、[6]-ギンゲロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

2) カンキョウの成分含量測定法に関する検討

試料

生薬試料：2004 年から 2009 年にかけて日本及び中国で収集した市場品ショウキョウ 45 検体 (表 3) を用いた。

成分含量測定用試薬：成分含量測定用[6]-ショウガオールは、和光純薬株式会社製ロット No. CDK3788 を用いた。

試験方法

本品の粉末約 1.0 g を精密に量り、共栓遠心沈殿管に入れ、移動相 30mL を加え、20 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は移動相 30mL を加えて、更に 2 回、同様に操作する。全抽出液を合わせ、移動相を加えて正確に 100mL とし、試料溶液とする。別に成分含量測定用[6]-ショウガオール 5mg を精密に量り、移動相を加えて正確に 100mL とし標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 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 [6]-ショウガオールのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

$$[6]\text{-ショウガオールの量 (mg)} = W_S \times A_T / A_S$$

$$W_S : [6]\text{-ショウガオールの秤取量 (mg)}$$

試験条件

検出器：紫外吸光度計 (測定波長:225nm)

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm 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：40°C 付近の一定温度。

移動相：アセトニトリル／水 (3 : 2)

流量：[6]-ショウガオールの保持時間が約 14 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：システムの性能：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、[6]-ギンゲロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 5000 段以上、1.5 以下である。

システムの再現性：標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、[6]-ギンゲロールのピーク面積の相対標準偏差は 1.5% 以下である。

3) ヤクモソウの加工調製法に関する検討

試料

生薬試料：筑波研究部実験圃場にて栽培を行ったメハジキ (*Leonurus sibiricus*) を用いた。

収穫日：2009 年 7 月 1 日

乾燥条件：15, 40, 50, 70, 90°C の 5 段階、4 日間

抽出方法：約 1g の本品粉末にメタノール 10mL を加えて 10 分間振り混ぜる。その後遠心分離し、上澄み液を試料溶液とし、10 μ L をスポットした。
(局方に準拠)

TLC 条件

展開溶媒：①CHCl₃/MeOH 混液 (5:1)

②CHCl₃/MeOH/H₂O 混液 (6:4:0.8)

検出：254nm, 366nm, 10%H₂SO₄/△, 10%H₂SO₄/△+366nm

HPLC 条件

Column: TSK-gel 80T_M (150 mmx4.6 mm) Solvent system: 0.1%TFA/CH₃CN-0.1%TFA/H₂O 混合溶液 (75:25)

Flow rate: 1.0 mL/min

Detector: PDA max plot(190-400 nm)

GCMS 条件

カラム温度 90 °C (15min) → 120 °C (30min) → 150 °C (35min) → 220 °C (40min) → 275 °C (40min)。カラム SLB-5ms 0.32 mm I.D. x 30 m (SUPELCO)

日本薬局方確認試験法による TLC 条件

2009年に圃場において栽培を行ったメハジキの葉と花(2009年7月24日収穫、図3)と国内市場品ヤクモソウ4種類に関して日本薬局方に従い TLCの検討を行った。抽出条件は同上。

展開溶媒：水/メタノール混液(1:1)

展開終了後に風乾し噴霧用ドラージェンドルフ試液を噴霧し、さらに亜硝酸ナトリウム試液を噴霧し Rf 値 0.5 に灰緑色のスポット(スタキドリン)を検出する。

C. 研究結果

1) ショウキョウの成分含量測定法に関する検討

ショウキョウ市場品64検体の乾燥物換算した[6]-ギンゲロール含量を表1にショウキョウ末市場品29検体の乾燥物換算した[6]-ギンゲロール含量を表2に示す。また、[6]-ギンゲロール標準品及び代表的な市場品チンピのHPLCチャートを図1に示す。さらにシステム適合性試験に使用したカ

ラム及びそれらの分離度並びに相対標準偏差を表4に示す。

ショウキョウ中の[6]-ギンゲロール含量(乾燥減量換算後)は、0.20~0.93% (平均0.49%)、ショウキョウ末中の[6]-ギンゲロール含量(乾燥減量換算後)は0.12~0.92% (平均0.38%)であった。また、システム適合性試験における理論段数は5187~16141、シンメトリー係数は0.51~1.14であり、相対標準偏差は0.17~0.88であった。

2) カンキョウの成分含量測定法に関する検討

カンキョウ市場品45検体の乾燥物換算した[6]-ショーガオール含量を表3に示す。また、[6]-ショーガオール標準品及び代表的な市場品カンキョウのHPLCチャートを図2に示す。さらにシステム適合性試験に使用したカラム及びそれらの分離度並びに相対標準偏差を表5に示す。

カンキョウ中の[6]-ショーガオール含量(乾燥減量換算後)は、0.09~0.59% (平均0.20%)であった。また、システム適合性試験における理論段数は9240~21043、シンメトリー係数は0.88~1.12であり、相対標準偏差は0.02~0.88であった。

3) ヤクモソウの加工調製法に関する検討

メハジキのTLC上で葉の成分において、一部10%硫酸加熱で濃く呈色するスポットに明確な差が認められた(図4)。HPLCにおける検討では、PDAにおいて一部差違が認められた(図5)。その後、当該成分の単離を目的とし、各種クロマトグラフィーにより精製を行ったが、化合物の単離には至っていない。さらに筑波研究部の圃場にて栽培されたメハジキ収穫物について日本薬局方の確認試験法を適用した結果、指標成分であるスタキドリンが確認された。

D. 考察

1) ショウキョウの成分含量測定法に関する検討

今回の測定の結果、市場品のショウキョウ 64 検体には、[6]-ギングロールが 0.20~0.93%の範囲で含有されており、その平均は 0.45%であり、標準偏差は 0.151%であることが明らかとなった。また、市場品のショウキョウ末 29 検体には、[6]-ギングロールが 0.09~0.59%の範囲で含有されており、その平均は 0.38%であり、標準偏差は 0.184%であることが明らかとなった。[6]-ギングロール含量に関して、ショウキョウ末の方が有意に低い結果 ($p<0.05$) であったが、この原因として、粉碎加工時の影響や粉末加工後の経時的な減少が考えられた。

粉末加工後の経時的な減少については、製造または入手年月の分かっている 22 検体を年度別に分けて検討すると、2008 年以後の 10 検体の平均値が 0.45 %、(ショウキョウでは 35 検体平均 0.54%)、2007 年以前の 12 検体の平均値が 0.26 % (ショウキョウでは 29 検体平均 0.43%) と粉末として保管することで、経時的に含量が減少しやすくなっていることが類推できるが、粉碎加工時の減少も含め、今後の検討が必要と思われる。一方、6 社 6 種類のカラムを用いたシステム適合性試験の結果において、何れも良好な理論段数、シンメトリー係数及び相対標準偏差を示された。従って本試験法はショウキョウの成分含量測定法として設定可能であると考えられた。今後はさらに検体数を増やし検討する予定である。

2) カンキョウの成分含量測定法に関する検討

今回の測定の結果、市場品のショウキョウ 45 検体には、[6]-ショーガオールが 0.20~0.93%の

範囲で含有されており、その平均は 0.20%であり、標準偏差は 0.087%であることが明らかとなった。また、7 社 4 種類のカラムを用いたシステム適合性試験の結果において、何れも良好な理論段数、シンメトリー係数及び相対標準偏差を示された。従って本試験法はショウキョウの成分含量測定法として設定可能であると考えられた。カンキョウはショウキョウを湯通し又は蒸して調製されるため、これらの加工処理の方法や程度が含量のばらつきにどの程度影響を与えているかも今後の検討が必要と思われる

3) ヤクモソウの加工調製法に関する検討

メハジキの TLC 上で葉の成分において、10%硫酸加熱で濃く呈色するスポットは、UV 吸収が確認されず呈色の色調から本植物種から多く報告のある Labdane 系 diterpenoid と推定される。HPLC では PDA において一部差違が認められたが、Labdane 系 diterpenoid を分析するためにはさらに ESLD を用いた分析が必要と考えられる。その後当該成分の精製を行ったが、化合物の単離には至っていない。これは精製中に著しい損失があるものと推定され、再度抽出後との TLC 比較をしたところ、ほとんどが消失していることが明らかとなった (図 6)。これらのことから当該化合物は長期間放置すると揮発すると考えられ、GCMS 分析を行ったが、分子量 332 付近の化合物と考えられた。現在本化合物の構造を解析中である。

E. 結論

日本薬局方の改正に関する研究の一環として、ショウキョウの成分含量測定法設定に関しては、各種ショウキョウ市場品 64 検体及びショウキョウ末 29 検体を収集し、現在検討中の試験法を用

いて指標成分である[6]・ギンゲロールの含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。この結果、分離度及び相対標準偏差とも良好なデータが得られ、本試験法はショウキョウの成分含量測定法として設定可能と考えられた。また、カンキョウの成分含量測定法設定に関しては、各種カンキョウ市場品 45 検体を収集し、現在検討中の試験法を用いて指標成分である[6]・ショーガオールの含量を測定した。同時に数種のカラムを使用し、システム適合性試験を実施した。この結果、分離度及び相対標準偏差とも良好なデータが得られ、本試験法はカンキョウの成分含量測定法として設定可能と考えられた。

一方、ヤクモソウの加工調製法に関する検討では、メハジキの葉に含まれるTLC上で紫色に呈色するスポットはクロマトグラフィーによる精製中に損失してしまうことが明らかとなり、精油成分と推定されたが未だに構造は確認できていない。ヤクモソウの確認試験法は日本薬局方に収載されたばかりであり、今回その方法によりスタキドリンの存在は確認できたが、安定してスポットを検出するためには技術を要することが確認された。今後メハジキの成分検索を行い、市場品と

の比較をすることにより、より簡便な確認試験法の開発も可能であると考えられた。

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無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

淵野裕之, 川原信夫, 木内文之: ソヨウの成分含量測定法とペリルアルデヒドの安定性の検討について. 生薬学雑誌, 64 (1) 7-14 (2010).

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

表1 各種ショウキョウの産地及び[6]-gingerol含量

入手年月	産地	剤形	乾燥減量	[6]-gingerol含量 乾燥物換算値
2008.06	日本・愛知	刻	8.6	0.93
2007.04	中国・貴州	刻	10.2	0.84
2009.05	中国・雲南	刻	12.7	0.81
2005.06	中国・雲南	刻	9.8	0.75
2006.06	日本・愛知	刻	8.9	0.73
2008.04	中国・貴州	刻	10.2	0.71
2009.04	中国・雲南	生	10.5	0.70
2009.03	中国・雲南	刻	14.9	0.69
2009.07	中国・雲南	刻	13.4	0.68
2009.05	日本・愛知	生	11.4	0.67
2008.06	中国・雲南	刻	9.0	0.64
2008.06	中国・四川	刻	10.6	0.63
2009.05	中国・雲南	刻	8.0	0.62
2008.05	中国・雲南	生	12.6	0.57
2008.04	中国・雲南	生	13.7	0.56
2009.03	中国・雲南	生	10.1	0.56
2009.03	中国・雲南	生	10.2	0.55
2005.03	中国・雲南	刻	9.3	0.54
2008.05	中国・貴州	刻	9.3	0.54
2006.07	中国・雲南	刻	9.3	0.54
2009.07	中国	生	12.2	0.54
2008.12	中国・雲南	刻	11.2	0.54
2009.03	中国・雲南	刻	9.5	0.53
2008.06	中国・雲南	刻	9.2	0.53
2009.03	中国・雲南	刻	9.4	0.52
2008.07	中国・雲南	刻	11.4	0.52
2006.06	ナイジェリア	刻	8.8	0.51
2009.04	中国	生	10.5	0.50
2008.11	中国・雲南	刻	8.9	0.49
2006.06	中国・雲南	刻	11.6	0.48
2008.07	中国	生	9.5	0.48
2008.05	中国・貴州	生	10.7	0.47
2007.12	中国・雲南	刻	9.2	0.47
2005.08	日本・静岡	刻	9.2	0.47
2008.03	中国・雲南	生	11.2	0.46
2008.12	中国・広東	刻	9.4	0.45
2005.06	中国・貴州	生	10.7	0.44
2007.09	インド	生	10.1	0.44
2007.04	中国・雲南	刻	9.9	0.44
2009.06	中国	生	8.6	0.44
2007.04	中国・雲南	刻	10.5	0.43
2008.05	中国・雲南	刻	9.7	0.43
2009.02	中国	生	7.6	0.42
2007.06	中国・雲南	刻	10.8	0.42
2004.06	日本・静岡	刻	9.9	0.42
2007.02	中国・雲南	刻	10.5	0.40
2009.04	中国・雲南	刻	10.5	0.40
2007.11	中国・雲南	刻	9.6	0.39
2003.06	中国・雲南	生	10.3	0.38

2009.01	中国・雲南	刻	13.7	0.37
2003.03	中国・広西	生	10.1	0.37
2003.11	中国・雲南	生	10.1	0.37
2006.11	中国・雲南	刻	8.5	0.37
2008.12	中国・雲南	刻	9.7	0.37
2007.02	中国・雲南	生	8.3	0.34
2004.08	中国・雲南	刻	9.7	0.34
2007.04	中国・雲南	生	10.0	0.32
2005.08	日本・千葉	刻	10.2	0.32
2008.07	中国・雲南	生	10.2	0.29
2008.01	中国	生	11.2	0.29
2007.09	中国・雲南	生	8.6	0.27
2005.12	中国・雲南	刻	8.1	0.25
2005.05	中国・雲南	生	13.7	0.21
2004.04	中国・雲南	刻	9.6	0.20

(〔6〕-ギンゲロール含量は乾燥物換算値として算出した)

表2 各種ショウキョウ末の産地及び[6]-ギンゲロール含量

製造又は 入手年月	産地	剤形	乾燥減量	[6]-ギンゲロール含量 乾燥物換算値
2009.07	日本・愛知	粉末	9.4	0.92
	インド	粉末	1.8	0.68
	中国・貴州	粉末	4.4	0.68
2008.11	中国	粉末	7.8	0.53
2008.07	中国・雲南	粉末	9.4	0.53
	中国・四川	粉末	3.7	0.52
2008.03	中国	粉末	8.8	0.48
2009.09	中国・雲南	粉末	6.9	0.47
	中国・雲南	粉末	8.4	0.46
2006.06	中国・雲南	粉末	10.4	0.45
	中国・貴州	粉末	4.3	0.43
2008.08	中国・雲南	粉末	10.0	0.42
2007.04	中国・雲南	粉末	9.4	0.37
2005.08	中国・雲南	粉末	9.5	0.36
2008.03	中国・雲南	粉末	10.4	0.34
2009.04	中国・雲南	粉末	10.3	0.34
2005.07	日本・静岡	粉末	9.3	0.33
2007.02	中国・雲南	粉末	10.0	0.31
2007.10	中国	粉末	10.0	0.29
2009.03	中国	粉末	11.8	0.28
2006.09	中国	粉末	9.3	0.28
	中国・雲南	粉末	4.4	0.23
2008.06	中国・雲南	粉末	8.6	0.23
2006.09	中国・雲南	粉末	9.4	0.20
	中国・貴州	粉末	5.7	0.19
2007.08	中国	粉末	7.9	0.16
2004.05	中国・雲南	粉末	9.7	0.15
2007.06	中国・雲南	粉末	8.2	0.14
2006.06	中国・雲南	粉末	7.2	0.12

([6]-ギンゲロール含量は乾燥物換算値として算出した)

表3 各種カンキョウの産地及び[6]-ショウガオール含量

入手年月	産地	剤形	乾燥減量	[6]-ショウガオール含量乾燥物換算値
2009.06	中国 雲南	生	13.9	0.59
2009.03	中国・雲南	刻	9.1	0.42
2009.06	中国・雲南	刻	9.5	0.33
2008.02	中国・雲南	刻	10.2	0.29
2007.03	中国・雲南	刻	9.9	0.27
2008.01	中国・広西	生	13.1	0.26
2007.05	中国・雲南	刻	9.5	0.26
2005.09	中国・雲南	刻	10.7	0.26
2005.02	中国・広東	生	12.2	0.26
2005.06	中国・広東	刻	8.7	0.25
2004.11	中国・広西	生	12.4	0.24
2009.06	中国・広東	刻	14.7	0.24
2006.07	中国・雲南	刻	9.5	0.24
2007.09	中国・雲南	刻	9.6	0.23
2009.04	中国・広西	刻	12.9	0.23
2005.04	中国・広西	生	12.0	0.22
2008.08	中国・雲南	刻	10.0	0.21
2009.06	中国・広西	生	11.7	0.20
2008.08	中国・雲南	刻	9.7	0.20
2009.08	中国・広西	刻	9.3	0.20
2005.03	中国・広東	生	12.2	0.19
2009.08	中国・広西	生	11.3	0.19
2005.08	中国・広西	生	11.9	0.19
2005.12	中国・広西	生	11.5	0.18
2009.05	中国・広西	生	11.2	0.18
2006.05	日本・愛知	刻	8.3	0.18
2007.09	日本・愛知	生	11.0	0.17
2008.01	中国・広西	生	11.5	0.17
2009.03	中国・広西	生	11.4	0.17
2009.05	中国・広西	刻	13.1	0.16
2005.04	中国・広西	生	10.3	0.16
2006.06	中国・広西	生	11.5	0.16
2009.08	中国・広東	生	11.9	0.16
2008.11	日本・愛知	生	10.5	0.15
2008.06	中国・広西	刻	9.9	0.15
2007.12	中国・雲南	生	12.4	0.14
2009.06	中国・広東	刻	13.0	0.14
2009.02	日本・愛知	生	11.1	0.13
2007.12	日本・愛知	刻	9.2	0.13
2008.12	日本・愛知	刻	8.5	0.13
2009.08	中国・広西	生	12.4	0.13
2009.04	日本・愛知	刻	8.2	0.12
2009.07	中国・広東	刻	14.5	0.11
2009.01	中国・広西	生	11.5	0.10
2007.03	中国・広西	生	10.6	0.09

([6]-ショウガオール含量は乾燥物換算値として算出した)

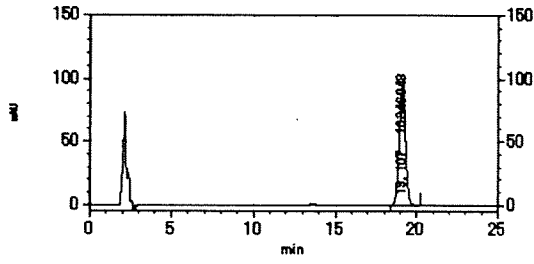
表4 ショウキョウの含量測定に使用したカラム並びにその理論段数及び
シンメトリー係数及び相対標準偏差

	使用カラム	相対標準偏差	シンメトリー係数	理論段数
A社	YMC-Pack ODS-A A-302 150×4.6 I.D. 5 μ m	0.38	1.08	12539
B社	Wakosil-II 5C18 150×4.6I.D.	0.17	1.02	10451
C社	L-column2 ODS 150×4.6I.D. 5 μ m	0.28	0.94	13374
D社	Mighty sil RP-18 GP.150×4.6I.D. 5 μ m	0.82	0.97	16141
E社	COSMOSIL 5C18-AR-II 150×4.6I.D.	0.88	1.14	11569
F社	Shim-pack CLC-ODS 150×6I.D.	0.84	0.51	5187

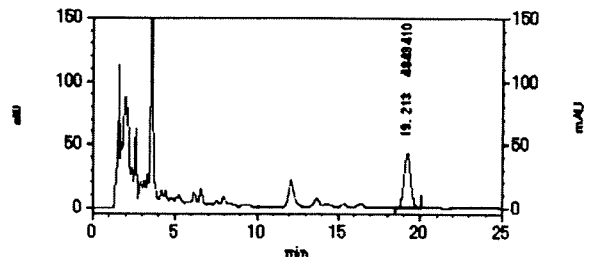
表5 カンキョウの含量測定に使用したカラム並びにその理論段数及び
シンメトリー係数及び相対標準偏差

	使用カラム	相対標準偏差	シンメトリー係数	理論段数
A社	YMC-Pack ODS-A A-302 150×4.6 I.D. 5 μ m	0.88	1.10	11827
B社	Wakosil-II 5C18 150×4.6I.D	0.25	1.02	9632
C社	L-column 2 ODS 150×4.6I.D. 5 μ m	0.42	1.04	15085
D社	YMC-Pack ODS-A 150×6.0I.D. 5 μ m	0.80	0.88	21043
E社	COSMOSIL 5C18-AR-II 150×4.6I.D.	0.54	1.07	9240
F社	YMC-Pack ODS-A 150×6.0I.D. 5 μ m	0.03	1.05	13076
G社	YMC-Pack ODS-A A-302 150×6.0I.D. 5 μ m	0.57	1.12	13831

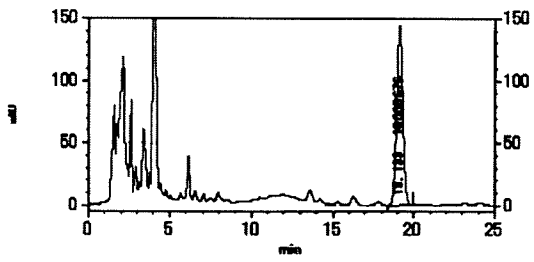
6-ギンゲロール-54.9mg/100mL



H17.05雲南省



H19.04貴州省



H15.03広西省

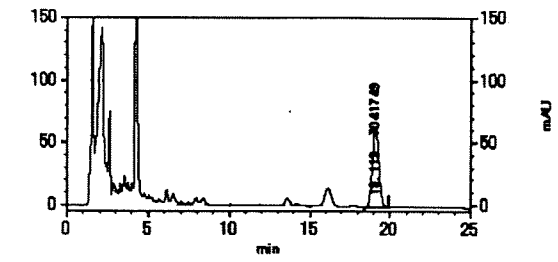


図1 [6]-ギンゲロール標準品とショウキョウ市場品のHPLCクロマトグラム

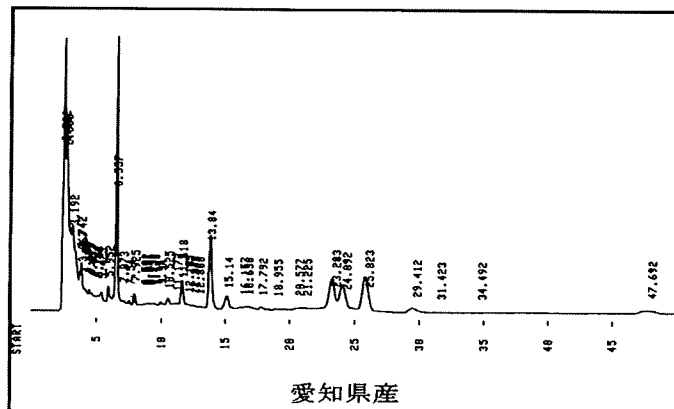
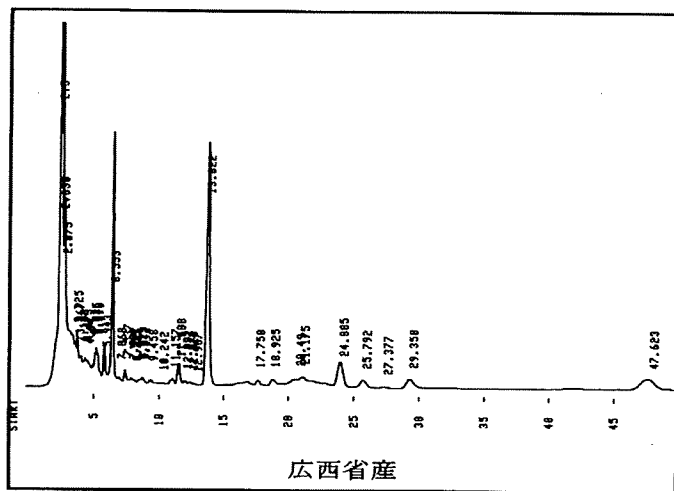
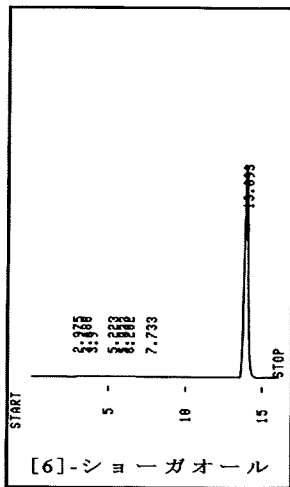


図2 [6]-ショーガオール標準品とカンキョウ市場品の HPLC クロマトグラム

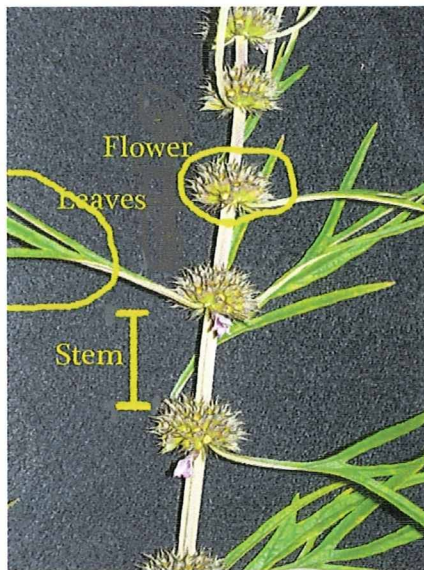


図3 各種分析を行ったメハジキ地上部

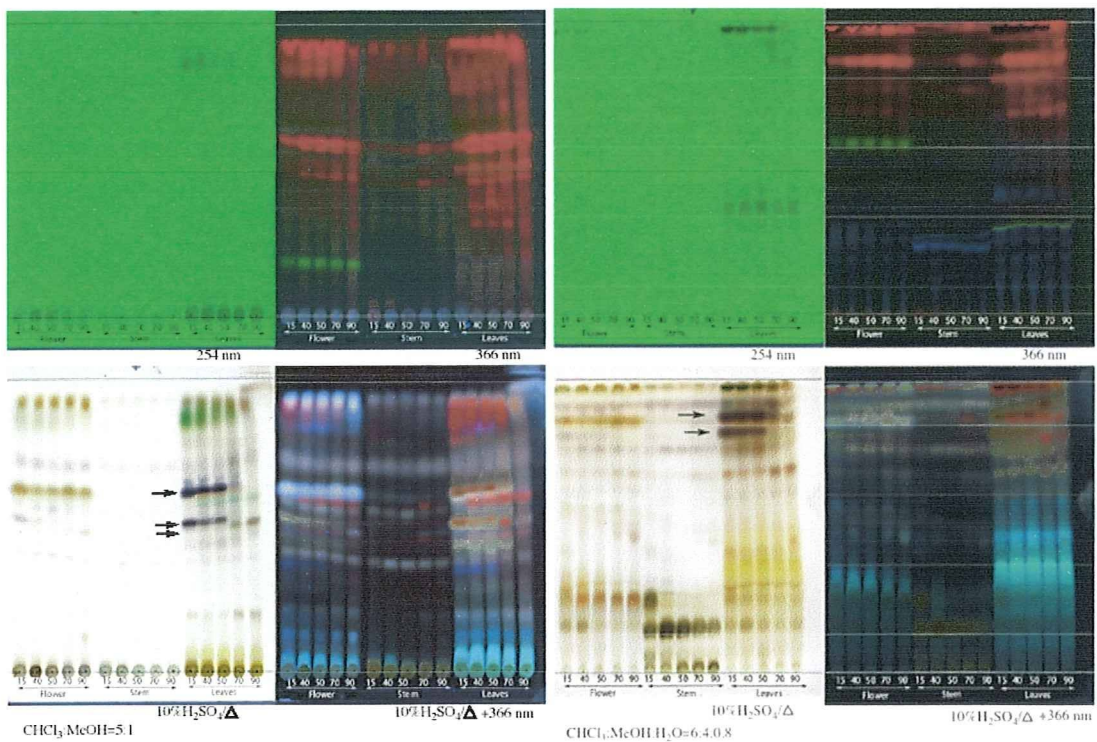


図4 各乾燥温度条件及び部位におけるメハジキの TLC パターン

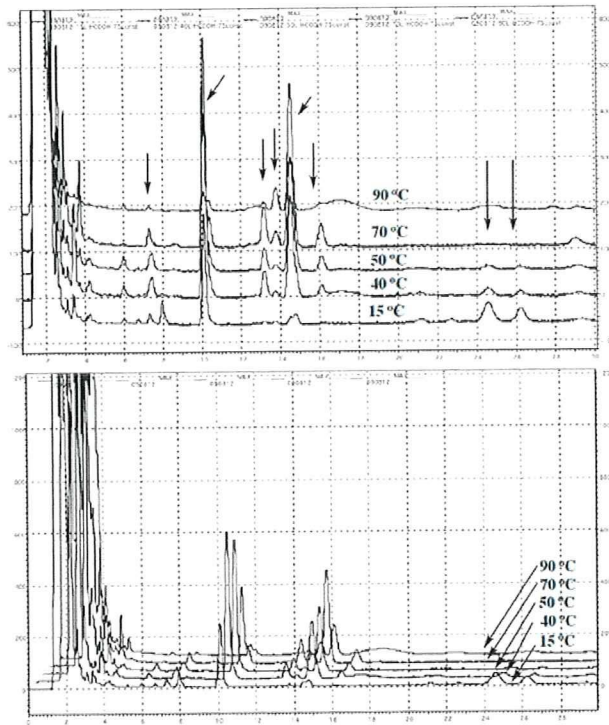


図5 メハジキ葉の各温度乾燥条件におけるメタノール抽出エキスの HPLC チャート

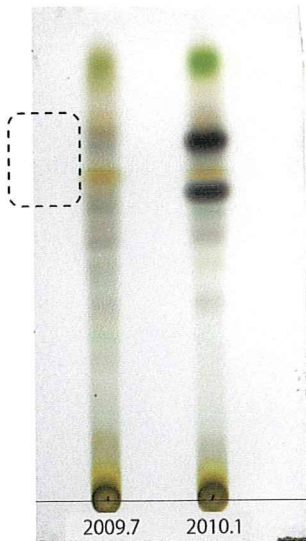


図6 メハジキ抽出エキス経時変化による TLC パターン

分担研究年度終了報告書

医薬品添加剤の試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 阿曾幸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室長

USP の Pharmacopeial Forum Vol. 35 (5) (2009)において、GENERAL CHAPTERS の General Information <1059> EXCIPENT PERFORMANCE が提案されたのを受け、EP の FRC に対する対応と比較検討した。添加剤の機能を試験するのに有用な試験法としてリストされた FRC 関連の試験法について、日本薬局方（JP）や EP での一般試験法への収載状況を検討したところ、大部分の試験項目は三局に既に収載されていることがわかった。粉体特性に関する試験法など国際調和した試験法もあるが、試験項目として同じであっても試験方法の異なるものもあることがわかった。このような FRC 関連の一般試験法の調和を進めることも必要と考えられる。

A 研究目的

医薬品添加剤は、全世界で多くの医薬品に共通に使われ、流通が極めて国際的であるため、先進諸国の薬局方に添加剤の品質に関する情報を規格として収載する意義は極めて大きく、国際調和が強く望まれている。60 余りの添加剤について調和作業が続けられ、日局 15 局およびその第一追補において 30 品目近くの添加剤が JP、EP、USP で調和された品目として収載されている。

医薬品添加剤は、人体に対する作用が緩和不いしは無害であるという特徴とともに、医薬品製剤の必須の構成成分として、薬物療法におけるコンプライアンスや、有効成分の体内送達を確保するという重要な役割を全面的に担っている。そして、それらの役割を演じているのは、医薬品添加剤の持つ特異的な物性（機能性関連物性、functionality related characteristics、FRC）であることから、近年、薬局方国際調和を通じてそれらの FRC の、薬局方各条での取扱い、さらには規格化することの可否などについての議論が盛んに行なわれるようになった。

2008 年に発行された EP6.0 において、国際調和品目である結晶セルロースやヒプロメロースなどの添加剤各条に FRC のセクションが取り込まれ、今までの EP が表明してきた FRC への対する考え方が具体的な形として提示さ

れることとなった。USP は 2007 年の Pharmacopeial Forum において、FRC に関連する General Information Chapter として「<1059> Excipient Performance」の改定作業の途中経過を公表したのに引き続き、2009 年の Pharmacopeial Forum に最終案に近い形の提案を行っている。

本年度の研究として、USP が 2009 年に提案した<1059> Excipient Performance について、精査し、FRC に対する EP の対応と比較検討することにより、国際調和作業での日本薬局方（JP）の取り組みに必要な問題点を明らかにすることを試みた。

B 研究方法

USP の Pharmacopeial Forum において 2009 年に提案された「<1059> Excipient Performance」の内容や EP の各条規格の FRC のセクションの記載内容を精査するとともに、FRC を評価する上で有用であるとして

「<1059> Excipient Performance」にリストされた一般試験法について、JP、EP での収載状況について比較した。JP における FRC の取扱い方を考察した。

C 研究結果と考察

1 USP における FRC の取り扱いに関する新たな

な提案

USP は昨年度の報告書に記したように 2007 年末に発行された Pharmacopeial Forum Vol. 33 (6) (2007)において「Excipient Performance <1059>」の提案を行った。この提案は Revision 作業を活性化するため、意見募集を目的とし、その内容は改定作業の方向性および途中経過を示すものであった。その提案に引き続き、昨年発行された Pharmacopeial Forum Vol. 35 (5) (2009)において、GENERAL CHAPTERS の General Information <1059> EXCIPENT PERFORMANCE が提案された。この chapter の作成は Excipient General Chapters、Excipient Monographs 1、Excipient Monographs 2 の 3 つの専門委員会の委員から構成される Excipient Performance Joint Advisory Panel が行ったものである。資料 1 にその 1 部を示す。

Pharmacopeial Forum の Briefing において、本 chapter の提案目的が記されている。一般的に、医薬品製剤は薬理効果を有する薬効成分と添加剤からなる。添加剤は製剤の製造、安定性、機能に重要な役割を果たす。製剤機能の一定性 (consistent performance) を保証するのに十分な添加剤の特性というものは剤形、個々の製品、製造工程、必要とされる機能に依存し、変わってくる。National Formulary (NF) の添加剤の各条には添加剤の identity、quality、purity を確認するため規格と試験法が記載されている。これは物質としての identity を決めるのを目的としている。従って、添加剤各条に製剤の機能に critical な添加剤の特性に関する試験法や規格を規定することはできない場合もある。このような FRC に関する不備を補うためにこの chapter が提案された。

その内容は、Introduction に続いて、剤形により大きな分類がなされ、剤形ごとに添加剤の使用目的、機能が分類されている。資料 2 に剤形ごとに添加剤の使用目的、機能とそれに関連する General Chapters の一覧をまとめた。最初に述べられている剤形は錠剤・カプセル剤であり、これらの剤形に必要な添加剤の使用目的として、賦形剤 (Diluent)、結合剤 (Binder)、崩壊剤 (Disintegrant)、滑沢剤 (Lubricant)、

流動増進剤/抗凝結剤 (Glidant and/or Anticaking Agent)、着色剤 (Coloring Agent)、コーティング剤 (Coating Agent)、可塑化剤

(Plasticizer) が記されている。分類された添加剤の使用目的ごとに添加剤の機能の定義、機能を発現するメカニズム、物理的特性、化学的特性、関連する General Chapters の項目名と番号、場合によっては追加の情報が記されている。2007 年の提案では使用目的、機能の分類に当てはまる添加剤のリストがあったが、今回は削除されている。ある添加剤の FRC 関連の試験法にたどりつくためには、まずその添加剤の使用目的、機能を NF の Excipients の項から探し出し、<1059> EXCIPENT PERFORMANCE を参照する必要がある。また、確認試験、純度試験、定量法については各条を参照しなければならず、煩雑である。EP において、添加剤各条に添加剤の使用目的、機能とそれに関連する一般試験法のリストが記述されているのは対照的であり、EP の記載方法の方がユーザーフレンドリーかもしれない。しかし、USP においては、NF の Excipients の項において、添加剤がどのような使用目的、機能が既に記されているため、添加剤の使用目的、機能とそれと関連する一般試験法との関連を示す「Excipient Performance <1059>」を追加する方針をとったものと考えられる。添加剤の機能を試験する新しい試験法が一般試験法に追加されたとき、USP では<1059> EXCIPENT PERFORMANCE を改定すれば済むが、EP の記載法の場合、新たな試験法に關係するすべての添加剤について改定が必要になる。USP の記載方法の方がフレキシブルかもしれない。

2 <1059> Excipient Performance にリストされた試験法の JP、EP の一般試験法への収載状況

「<1059> Excipient Performance」には FRC の試験法として有用と考えられる一般試験法がリストされている。Crystallinity Determination by Solution Calorimetry<696>、Color-Instrumental Measurement<1061>、Gel Strength of Gelatin<1081>、Tensile Strength<881>、Scanning Electron Microscopy<1181>などは JP や EP にまだ収載されていないが、試験法名を比較する限りにおいて大部分の試験法は三局に既に収載されていると考えることができる(資料 3)。また、一般試験法の国際調和が進