

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国) 検査及び処置の結果

識別番号・報告回数	B-05019227		第2報	一般的名称	該当なし
検査	単位	正常範囲 低値	正常範囲 高値	04/10/27	04/11/24
赤血球数	cells/ μ L	3800000	4800000	4255000	4403000
ヘモグロビン	g/dL	12	16	12.6	13.2
ヘマトクリット	%	34	43	37.7	39.3
白血球数	cells/ μ L	4000	9000	10260	4300
血小板数	cells/ μ L	130000	360000	284500	213500
AST (GOT)	IU/L	8	40	32	22
ALT (GPT)	IU/L	5	35	22	16
アルカリフォス ファターゼ	IU/L	110	330	204	
乳酸脱水素酵素 (LDH)	IU/L	210	400	357	228
γ -GTP	IU/L	8	35	41	22
尿素窒素(血中)	mg/dL	8	20	12.7	13.7
血中クレアチニ ン	mg/dL	0.5	1.0	0.7	0.6
カリウム	mEq/L	3.6	5.0	3.4	3.1
ナトリウム	mEq/L	135	147	145	146
C-反応性蛋白	mg/dL		0.3	13.67	0.67

その他の情報の有無

診断に関連する検査及び処置の結果

MedDRA	Version (12.1)
--------	----------------


識別番号・報告回数	B-05019227		第2報	一般的名称	該当なし
医薬品	副作用・感染症 症例票 (国内・外国)	過去の治療歴に関する情報			

治療歴					
原疾患・合併症・既往歴	治療開始日	治療終了日	備考	その他の記述情報	医薬品名

関連する過去の医薬品使用歴					
開始日	終了日	使用理由	副作用 (発現した場合のみ)	MedDRA	Version (12.1)

(様式第2.(三))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国) 過去の治療歴に関する情報

識別番号・報告回数		第2報		一般的名称		該当なし			
治療歴				関連する過去の医薬品使用歴					
原疾患・合併症・既往歴	治療開始日	治療終了日	備考	その他の記述情報	医薬品名	開始日	終了日	使用理由	副作用 (発現した場合のみ)
薬疹 高血圧 高脂血症 鼻咽喉炎		継続		外来患者		04/10/12 04/10/12	04/10/18 04/10/18	高血圧 高血圧 高血圧 胃炎	
						MedDRA		Version (12.1)	

識別番号・報告回数		第2報		一般的名称		該当なし					
医薬品を入手した国 (承認国)		医薬品販売名 (Lot)		医薬品に対して取られた処置		開始日	終了日	投与開始から発現までの時間間隔	投与終了から発現までの時間間隔	再投与による再発の有無	再投与により再発した副作用名
1.	日本 (日本)			投与中止	04/10	04/10/25	10日				
2.	日本 (日本)			投与中止	04/10	04/10/25	10日				
3.	日本 (日本)		イブプロフェン	投与中止	04/10	04/10/25	10日			無	
4.	日本 (日本)			投与中止	04/10	04/10/25	10日			無	
評価対象となる副作用/有害事象名		評価の情報源		医薬品と副作用/有害事象の因果関係 (評価方法)		評価結果		医薬品に関するその他情報			
1.	中毒性表皮壊死融解症	医師	剤盛堂薬品株式会社	全般的な観察評価	疑われる			1.		DLST試験: 陽性	
2.	中毒性表皮壊死融解症			アルゴリズム	関連あり			2.		DLST試験: 陰性	
3.								3.		DLST試験: 陰性	
4.								4.		DLST試験: 陰性	
報告された死因		剖検		剖検による死因		Version (12.1)					
				MedDRA							

識別番号・報告回数	B-05019227	第2報	一般的名称	[REDACTED]			該当なし
関連報告番号			親の年齢	親の身長	親の体重	副作用／有害事象名	
親の略名	親の性別		最終月経日	cm	kg	中毒性表皮壊死融解症、 中毒性表皮壊死融解症	
曝露時の妊娠期間	発現時の妊娠期間						
親の関連する治療歴及び随伴状態							
原病	開始日	終了日	備考	開始日	終了日	使用理由	副作用 (発現した場合のみ)
親の関連する治療歴及び随伴状態 (副作用／有害事象を除く)							
				MedDRA		Version (12.1)	

分担研究課題 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究

分担研究者 袴塚 高志 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

現行の日本薬局方（第16改正まで）に記載されている生薬を中心として、国内主要生薬・漢方メーカー5社の生薬を用い、45種類の生薬に関する凍結乾燥エキスの収量（収率）を測定した。これは、配合量がエキス重量で記載されている一般用生薬製剤に関して、医薬品製造販売承認書に照会することなく、簡便に配合生薬量を推定する方法について検討したものである。生薬のエキス収率の会社間のバラツキは概して小さく、これらのデータが生薬のエキス重量より生薬配合量を推定するための資料として有用であることが分かった。

A. 研究目的

平成21年6月から、薬事法に基づく一般用医薬品の販売におけるリスク区分が実施されている。各一般用医薬品の区分は、厚生科学審議会医薬品販売制度検討会部会報告書（平成17年12月25日）に従って設定されたものである。現在のところ、生薬及び同植物成分として245品目が第2類医薬品として、9成分が指定第2類医薬品として分類され、生薬製剤のうち一般用配合剤のリスク区分については「成分単位」で実施されているため、これらの成分を含む生薬製剤一般用配合剤のリスク区分は、各配合成分の量や副作用発現状況にかかわらず、最も高いリスク区分の成分により決定されている。すなわち、複数成分を含む配合剤において、1成分のみが第2類成分であれば、他の成分がすべて第3類であっても、第2類医薬品に指定されることになる。

上記の状況を鑑み、本研究事業では、配合剤に用いられる生薬の成分情報等を調査するとともに、配合剤に使用される生薬量を考慮し、さらに、これまでに生薬・漢方製剤について蓄積されている副作用報告を精査し、適正使用の状況まで調査することで、製剤毎に、科学的な観点からリスク分類が行えるように検討しているところで

ある。

ところで、配合剤に使用される生薬量に関して検討する際、製品の表示を参照することになる。しかし、現状では、配合量の記載方法が製品毎に異なり、生薬の重量で記載されている製品と生薬より得られるエキスの重量で記載されている製品が混在している。エキス重量で記載されている製品についても、医薬品製造販売承認書には該当生薬の配合重量が記載されているはずである。しかし、それを一つ一つ承認申請書の記述まで遡って調べることは作業上困難を伴う。ただし、該当する生薬の一定量から得られるエキス重量が科学的測定値として明らかにされていれば、配合されている生薬量をエキス重量から推定することは可能である。そこで本研究では、生薬製剤の配合生薬として汎用される生薬を取り上げ、国内主要生薬メーカー5社の日本薬局方規格品に関して、その水煎出液より得られる凍結乾燥エキスの重量を測定した。

B. 研究方法

生薬

生薬は、国内主要生薬メーカー5社（A社、B社、C社、D社及びE社と仮称）より日本薬局方規格

品で漢方処方調剤用のものを購入して用いた。ただし、加工ブシについては、C社及びE社より入手することができなかった。また、A社及びB社の加工ブシは局方規格におけるブシ1であり、D社の加工ブシはブシ2であった。さらに、キクカ及びチョウトウコウに関してはC社において取り扱いがなく、コウベイについてはC社及びE社において取り扱いがなかった。煎出用の水は、Milli-Q Synthesis (Milipore) により調製した超純水を用いた。

機器

生薬を煎じる際には、ウチダ和漢薬製のらくらく煎を用い、煎出液の凍結乾燥は FREEZE DRYER FDU-830 (東京理化工械) を用いて行った。煎出液の遠心分離は KUBOTA 高速冷却遠心機 6500 で行った。

生薬の凍結乾燥エキス調製とエキス収量測定

各生薬は、その 20 g をポット (らくらく煎) に取り、400 mL の水で半量になるまで煎じた。得られた煎出液を 3000 rpm で 5 分間遠心し、上澄液をあらかじめ重量を計ったナス型フラスコに入れ、 -45°C で予備凍結させた後、2 日間凍結乾燥させてエキスを調製した。エキス収量は、凍結乾燥後のフラスコの重量からフラスコ自体の重量を差し引くことで算出した。各生薬について独立に 3 回ずつエキスを調製し、そのエキス収量を測定した。

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

生薬の凍結乾燥エキス収率

生薬 45 品目の凍結乾燥エキスに関する測定結果を表 1 に記載した。これらは、本年度測定したデータに他の研究において報告したデータも合

わせたものである。3 回の試行それぞれのエキス収率、各社の平均収率 (試行間平均) 及び各社の試行間変動係数 (C_v) を示し、また、平均エキス収率の会社間平均と変会社間変動係数を求め、その平均値を 100 とした場合の相対値も示した。各社の試行間変動係数 (C_v) は概ね 10 以下であったが、ショウキョウ、ソヨウ、チョレイ及びブクリョウについては大きく 10 を上回るメーカーが見られた。また、会社間の C_v は概ね 10 前後であったが、20 を上回る生薬 (サイコ、サイシン、ショウキョウ、センキュウ、ソヨウ、チョウトウコウ、ニンジン、バクモンドウ、ハンゲ、ブクリョウ及び加工ブシ) も見られた。

D. 考察

本事業研究でのリスク区分見直しにおいて対象となる生薬成分は広範に渡る。そこで、本研究において測定した凍結乾燥エキス収量データと、これまで国立衛研生薬部で集積してきた収量データを合わせて表 1 を作成した。

生薬の凍結乾燥エキスにおいて、3 回の試行における変動係数 (C_v) は概ね 10 以下であり、天然物としては良く収束しているものと思われたが、精油含量の高い生薬 (ショウキョウ、ソヨウ)、エキスの絶対量が小さい生薬 (チョレイ、ブクリョウ) あるいは粘液質や油分の多い生薬 (シャゼンシ、タイソウ、トウニン) においては、試行間変動係数が 10 を大きく上回るケースも見受けられた。ここでのバラツキは主に技術的な問題と考えられるが、エキス調製に際してこれらの性質を持つ生薬の扱いには特別な配慮が必要と思われる。また、メーカー間の変動係数は概ね 10 前後を示し、産地、天候、収穫時期、野生品と栽培品の違い等の不安定要素を有する天然物としては低い値と思われたが、中には 20 を上回る生薬も見受けられた。これらは、会社間相対値を見れば明らかのように、たいいて特定の 1 つのメーカーの生薬のエキス収量が突出していることによる値上昇であった。例えば、最も大きい 44.48 とい

う変動係数を示したサイコでは、相対値 187.59% のE社製サイコに大きく影響を受けたものと思われる。

本研究では、配合量がエキス重量で記載されている一般用生薬製剤に関して、医薬品製造販売承認書に照会することなく、簡便に配合生薬量を推定する方法について検討した。実際に 45 種類の生薬の凍結乾燥エキスを測定した結果、生薬毎に特徴的なエキス重量を有し、また、国内主要生薬・漢方メーカー5社の生薬において会社間のバラツキは一定の範囲内に収束していることが分かった。これらの結果は、本研究での測定データがエキス重量から生薬重量を換算するために有用であることを示している。今後、必要であればエキス重量について検討する生薬品目を増やし、日本に流通するほとんどの生薬製剤一般用配合剤に対応できる体制を整えることが重要であることと思われる。

E. 結論

現行の日本薬局方（第 16 改正まで）に記載されている漢方処方を中心として、国内主要生薬・漢方メーカー5社の生薬を用い、45 種類の生薬の凍結乾燥エキスを調製し、そのエキス収量（収率）を測定した。その結果、生薬のエキス収率の会社間のバラツキは概して小さく、これらのデータが生薬のエキス重量より生薬配合量を推定するための資料として有用であることが分かった。

F. 研究発表

1. 学会発表

該当無し

2. 誌上発表

該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

表1 国内主要漢方・生薬メーカー5社の生薬における凍結乾燥エキスの収率(1 / 6)

生薬名		A社	B社	C社	D社	E社	会社間平均	会社間変動係数
オウギ	1回目収率 [%]	26.05	26.80	31.25	27.15	32.25		
	2回目収率 [%]	23.95	25.50	32.40	25.45	34.25		
	3回目収率 [%]	23.80	24.65	30.45	24.20	29.70		
	平均収率 [%]	24.60	25.65	31.37	25.60	32.07	27.86	11.42
	変動係数	4.18	3.45	2.55	4.72	5.81	4.14	
	相対値 ^{a)}	88.31	92.08	112.60	91.90	115.11	100.00	
オウゴン	1回目収率 [%]	44.05	42.35	37.50	30.70	46.85		
	2回目収率 [%]	44.25	41.20	40.95	31.65	50.60		
	3回目収率 [%]	46.00	42.00	41.65	32.20	49.70		
	平均収率 [%]	44.77	41.85	40.03	31.52	49.05	41.44	14.05
	変動係数	1.96	1.15	4.53	1.97	3.26	2.57	
	相対値 ^{a)}	108.02	100.98	96.60	76.05	118.35	100.00	
オウバク	1回目収率 [%]	12.10	13.25	12.85	10.30	11.55		
	2回目収率 [%]	14.05	12.70	12.95	10.45	10.75		
	3回目収率 [%]	13.90	12.00	14.15	10.95	10.20		
	平均収率 [%]	13.35	12.65	13.32	10.57	10.83	12.14	9.94
	変動係数	6.64	4.04	4.44	2.63	5.12	4.57	
	相対値 ^{a)}	109.94	104.17	109.66	87.02	89.21	100.00	
オウレン	1回目収率 [%]	14.15	13.65	12.55	17.10	12.75		
	2回目収率 [%]	14.70	13.50	12.45	15.90	12.90		
	3回目収率 [%]	14.65	13.40	13.60	15.75	12.70		
	平均収率 [%]	14.50	13.52	12.87	16.25	12.78	13.98	9.22
	変動係数	1.71	0.76	4.04	3.72	0.66	2.18	
	相対値 ^{a)}	103.69	96.66	92.01	116.21	91.42	100.00	
カッコン	1回目収率 [%]	16.90	22.00	18.60	19.85	22.95		
	2回目収率 [%]	13.05	17.95	14.85	16.55	20.70		
	3回目収率 [%]	14.05	17.30	15.20	17.35	19.85		
	平均収率 [%]	14.67	19.08	16.22	17.92	21.17	17.81	12.64
	変動係数	11.12	10.90	10.43	7.84	6.18	9.29	
	相対値 ^{a)}	82.35	107.15	91.05	100.60	118.85	100.00	
カンキョウ	1回目収率 [%]	8.65	9.00	9.10	9.95	9.25		
	2回目収率 [%]	8.40	9.95	9.20	9.55	10.20		
	3回目収率 [%]	7.85	9.05	8.10	8.90	9.40		
	平均収率 [%]	8.30	9.33	8.80	9.47	9.62	9.10	5.35
	変動係数	4.03	4.68	5.64	4.57	4.34	4.65	
	相対値 ^{a)}	91.18	102.53	96.67	103.99	105.64	100.00	
カンゾウ	1回目収率 [%]	21.15	24.10	22.00	24.00	26.70		
	2回目収率 [%]	21.35	26.15	20.90	26.50	28.20		
	3回目収率 [%]	20.45	22.75	19.15	22.10	25.95		
	平均収率 [%]	20.98	24.33	20.68	24.20	26.95	23.43	9.98
	変動係数	1.84	5.74	5.67	7.45	3.47	4.83	
	相対値 ^{a)}	89.56	103.86	88.28	103.29	115.02	100.00	
キクカ	1回目収率 [%]	18.70	13.30	b)	19.70	15.25		
	2回目収率 [%]	18.85	14.35		18.70	15.85		
	3回目収率 [%]	18.50	14.20		20.00	14.75		
	平均収率 [%]	18.68	13.95		19.47	15.28	16.85	13.62
	変動係数	0.77	3.32		2.86	2.94	2.47	
	相対値 ^{a)}	110.91	82.81		115.56	90.72	100.00	

a) 会社間平均収率を100とした場合の各社の平均収率の相対値

b) 当該生薬について取り扱いがないもの

表1 国内主要漢方・生薬メーカー5社の生薬における凍結乾燥エキスの収率(2 / 6)

生薬名		A社	B社	C社	D社	E社	会社間平均	会社間変動係数
ケイヒ	1回目収率 [%]	7.20	6.20	6.70	5.40	6.40		
	2回目収率 [%]	7.55	6.55	6.85	5.40	5.75		
	3回目収率 [%]	5.80	5.75	6.90	5.05	4.90		
	平均収率 [%]	6.85	6.17	6.82	5.28	5.68	6.16	10.02
	変動係数	11.04	5.31	1.25	3.12	10.81	6.30	
	相対値 ^{a)}	111.20	100.11	110.66	85.77	92.26	100.00	
コウバイ	1回目収率 [%]	4.20	4.20	b)	3.75	b)		
	2回目収率 [%]	3.95	3.75		3.70			
	3回目収率 [%]	3.70	4.05		4.10			
	平均収率 [%]	3.95	4.00		3.85		3.93	1.59
	変動係数	5.17	4.68		4.62		4.82	
	相対値 ^{a)}	100.42	101.69		97.88		100.00	
コウボク	1回目収率 [%]	10.70	10.70	9.00	9.40	11.55		
	2回目収率 [%]	14.40	10.60	9.05	9.30	10.75		
	3回目収率 [%]	11.50	10.25	9.50	9.70	11.70		
	平均収率 [%]	12.20	10.52	9.18	9.47	11.33	10.54	10.72
	変動係数	13.03	1.83	2.45	1.80	3.68	4.56	
	相対値 ^{a)}	115.75	99.78	87.13	89.82	107.53	100.00	
ゴシツ	1回目収率 [%]	44.35	53.00	57.05	44.25	40.10		
	2回目収率 [%]	47.25	54.50	57.70	45.30	44.55		
	3回目収率 [%]	39.10	48.55	50.45	41.85	38.00		
	平均収率 [%]	43.57	52.02	55.07	43.80	40.88	47.07	11.62
	変動係数	7.74	4.86	5.95	3.30	6.68	5.70	
	相対値 ^{a)}	92.56	110.52	117.00	93.06	86.86	100.00	
ゴミシ	1回目収率 [%]	36.80	29.45	29.45	24.35	29.95		
	2回目収率 [%]	34.95	28.60	27.60	26.15	30.25		
	3回目収率 [%]	31.15	27.05	26.45	23.50	27.50		
	平均収率 [%]	34.30	28.37	27.83	24.67	29.23	28.88	10.80
	変動係数	6.86	3.50	4.44	4.48	4.21	4.70	
	相対値 ^{a)}	118.77	98.22	96.38	85.41	101.22	100.00	
サイコ	1回目収率 [%]	12.45	10.65	10.80	10.50	25.70		
	2回目収率 [%]	13.10	9.20	10.30	11.60	27.30		
	3回目収率 [%]	13.70	9.70	9.90	11.25	26.95		
	平均収率 [%]	13.08	9.85	10.33	11.12	26.65	14.21	44.48
	変動係数	3.90	6.11	3.56	4.13	2.58	4.05	
	相対値 ^{a)}	92.09	69.33	72.74	78.25	187.59	100.00	
サイシン	1回目収率 [%]	12.70	9.75	19.35	14.85	8.80		
	2回目収率 [%]	13.20	9.75	19.25	14.45	8.65		
	3回目収率 [%]	11.50	9.05	18.15	12.95	8.50		
	平均収率 [%]	12.47	9.52	18.92	14.08	8.65	12.73	28.79
	変動係数	5.72	3.47	2.87	5.81	1.42	3.86	
	相対値 ^{a)}	97.96	74.78	148.64	110.66	67.97	100.00	
サンシシ	1回目収率 [%]	25.30	27.50	26.05	26.80	20.55		
	2回目収率 [%]	23.70	27.95	25.05	25.60	18.30		
	3回目収率 [%]	22.10	25.00	25.00	24.45	17.50		
	平均収率 [%]	23.70	26.82	25.37	25.62	18.78	24.06	11.71
	変動係数	5.51	4.84	1.91	3.75	6.87	4.58	
	相対値 ^{a)}	98.52	111.47	105.45	106.48	78.08	100.00	

a) 会社間平均収率を100とした場合の各社の平均収率の相対値

b) 当該生薬について取り扱いがないもの

表1 国内主要漢方・生薬メーカー5社の生薬における凍結乾燥エキスの収率(3 / 6)

生薬名		A社	B社	C社	D社	E社	会社間 平均	会社間 変動係数
サンシユ	1回目収率 [%]	32.05	43.30	41.20	42.35	35.45		
	2回目収率 [%]	32.80	41.90	41.70	42.10	36.25		
	3回目収率 [%]	28.40	39.80	43.05	44.10	30.05		
	平均収率 [%]	31.08	41.67	41.98	42.85	33.92	38.30	12.62
	変動係数	6.18	3.45	1.86	2.08	8.12	4.34	
	相対値 ^{a)}	81.16	108.79	109.62	111.88	88.56	100.00	
サンシヨウ	1回目収率 [%]	16.45	12.05	12.40	14.80	15.15		
	2回目収率 [%]	16.10	12.70	12.75	15.10	15.85		
	3回目収率 [%]	16.40	12.65	13.35	15.80	16.30		
	平均収率 [%]	16.32	12.47	12.83	15.23	15.77	14.52	10.82
	変動係数	0.95	2.37	3.06	2.75	3.00	2.42	
	相対値 ^{a)}	112.35	85.84	88.36	104.89	108.56	100.00	
サンヤク	1回目収率 [%]	17.65	13.45	11.75	15.15	14.10		
	2回目収率 [%]	17.55	13.65	11.95	15.60	14.20		
	3回目収率 [%]	13.70	11.05	11.65	14.45	12.85		
	平均収率 [%]	16.30	12.72	11.78	15.07	13.72	13.92	11.60
	変動係数	0.31	0.79	0.85	1.49	0.36	0.76	
	相対値 ^{a)}	117.13	91.38	84.67	108.26	98.56	100.00	
ジオウ	1回目収率 [%]	54.95	55.30	49.50	49.00	57.70		
	2回目収率 [%]	56.55	55.05	49.30	50.15	58.15		
	3回目収率 [%]	52.45	52.30	48.25	46.15	49.15		
	平均収率 [%]	54.65	54.22	49.02	48.43	55.00	52.26	5.56
	変動係数	3.09	2.51	1.12	3.47	7.53	3.54	
	相対値 ^{a)}	104.57	103.74	93.79	92.67	105.24	100.00	
シヤクヤク	1回目収率 [%]	30.00	29.70	32.00	31.35	33.80		
	2回目収率 [%]	31.85	32.00	32.30	31.25	34.30		
	3回目収率 [%]	29.65	31.45	31.20	29.05	33.75		
	平均収率 [%]	30.50	31.05	31.83	30.55	33.95	31.58	4.05
	変動係数	3.16	3.16	1.46	3.47	0.73	2.40	
	相対値 ^{a)}	96.59	98.33	100.81	96.75	107.52	100.00	
シヤゼンシ	1回目収率 [%]	3.20	4.15	5.05	5.45	4.20		
	2回目収率 [%]	3.85	4.30	4.85	3.45	3.85		
	3回目収率 [%]	3.00	3.75	4.50	3.60	4.30		
	平均収率 [%]	3.35	4.07	4.80	4.17	4.12	4.10	11.22
	変動係数	10.83	5.71	4.74	21.83	4.69	9.56	
	相対値 ^{a)}	81.71	99.19	117.07	101.63	100.41	100.00	
シヨウキヨウ	1回目収率 [%]	11.05	10.60	4.40	10.40	7.45		
	2回目収率 [%]	10.20	11.25	4.95	13.20	8.05		
	3回目収率 [%]	9.85	8.15	5.05	10.00	7.20		
	平均収率 [%]	10.37	10.00	4.80	11.20	7.57	8.79	26.53
	変動係数	4.86	13.35	5.95	12.71	4.71	8.32	
	相対値 ^{a)}	117.98	113.81	54.63	127.47	86.12	100.00	
シヨウマ	1回目収率 [%]	22.30	16.60	16.45	22.35	18.45		
	2回目収率 [%]	23.65	16.00	15.20	20.00	19.05		
	3回目収率 [%]	19.50	13.65	13.75	20.10	16.75		
	平均収率 [%]	21.82	15.42	15.13	20.82	18.08	18.25	14.92
	変動係数	7.92	8.26	7.29	5.21	5.39	6.81	
	相対値 ^{a)}	119.52	84.46	82.91	114.04	99.07	100.00	

a) 会社間平均収率を100とした場合の各社の平均収率の相対値

表1 国内主要漢方・生薬メーカー5社の生薬における凍結乾燥エキスの収率(4 / 6)

生薬名		A社	B社	C社	D社	E社	会社間平均	会社間変動係数
ソウジュツ	1回目収率 [%]	34.20	31.35	26.85	28.70	29.05		
	2回目収率 [%]	34.10	30.10	26.75	28.45	29.60		
	3回目収率 [%]	33.15	29.15	27.80	30.15	29.80		
	平均収率 [%]	33.82	30.20	27.13	29.10	29.48	29.95	7.30
	変動係数	1.40	2.98	1.74	2.58	1.08	1.96	
	相対値 ^{a)}	112.92	100.85	90.61	97.17	98.45	100.00	
ソヨウ	1回目収率 [%]	10.40	15.75	11.75	10.10	21.15		
	2回目収率 [%]	15.90	16.90	16.45	13.80	27.35		
	3回目収率 [%]	17.55	17.05	17.45	13.70	20.65		
	平均収率 [%]	14.62	16.57	15.22	12.53	23.05	16.40	21.78
	変動係数	20.91	3.51	16.33	13.73	13.22	13.54	
	相対値 ^{a)}	89.14	101.04	92.80	76.44	140.58	100.00	
ダイオウ	1回目収率 [%]	21.35	19.75	23.75	21.90	25.80		
	2回目収率 [%]	22.75	18.20	24.45	19.90	24.80		
	3回目収率 [%]	22.40	17.45	24.30	22.50	25.20		
	平均収率 [%]	22.17	18.47	24.17	21.43	25.27	22.30	10.56
	変動係数	2.68	5.19	1.25	5.19	1.63	3.03	
	相対値 ^{a)}	99.40	82.81	108.37	96.11	113.30	100.00	
タイソウ	1回目収率 [%]	36.70	36.15	36.50	42.10	56.40		
	2回目収率 [%]	46.65	46.80	46.95	51.05	57.65		
	3回目収率 [%]	46.10	46.70	45.00	49.20	57.85		
	平均収率 [%]	43.15	43.22	42.82	47.45	57.30	46.79	11.81
	変動係数	10.58	11.56	10.60	8.13	1.12	8.40	
	相対値 ^{a)}	92.23	92.37	91.51	101.42	122.47	100.00	
タクシヤ	1回目収率 [%]	16.85	15.75	13.95	15.65	13.00		
	2回目収率 [%]	17.50	16.45	13.70	14.20	12.05		
	3回目収率 [%]	16.50	15.50	12.35	14.00	11.60		
	平均収率 [%]	17.18	16.10	13.83	14.92	12.53	14.91	10.98
	変動係数	1.89	2.17	0.90	4.86	3.79	2.72	
	相対値 ^{a)}	115.19	107.98	92.72	100.10	84.00	100.00	
チョウトウコウ	1回目収率 [%]	7.85	14.85	b)	9.95	11.10		
	2回目収率 [%]	8.15	14.60		9.85	11.50		
	3回目収率 [%]	8.00	15.00		10.10	11.15		
	平均収率 [%]	8.00	14.82		9.97	11.25	11.01	22.57
	変動係数	1.53	1.11		1.03	1.58	1.31	
	相対値 ^{a)}	72.67	134.60		90.54	102.20	100.00	
チヨレイ	1回目収率 [%]	1.05	1.05	0.95	0.85	1.45		
	2回目収率 [%]	0.65	0.50	0.85	0.95	1.05		
	3回目収率 [%]	0.80	0.60	0.75	0.85	0.90		
	平均収率 [%]	0.83	0.72	0.85	0.88	1.13	0.88	15.51
	変動係数	19.80	33.38	9.61	5.34	20.48	17.72	
	相対値 ^{a)}	94.34	81.13	96.23	100.00	128.30	100.00	
チンピ	1回目収率 [%]	28.45	29.45	23.45	26.65	30.05		
	2回目収率 [%]	28.25	31.25	25.90	26.80	27.40		
	3回目収率 [%]	25.85	28.45	26.85	25.95	26.65		
	平均収率 [%]	27.52	29.72	25.40	26.47	28.03	27.43	5.32
	変動係数	4.29	3.90	5.64	1.40	5.20	4.09	
	相対値 ^{a)}	100.33	108.35	92.61	96.50	102.21	100.00	

a) 会社間平均収率を100とした場合の各社の平均収率の相対値

b) 当該生薬について取り扱いがないもの

表1 国内主要漢方・生薬メーカー5社の生薬における凍結乾燥エキスの収率(5 / 6)

生薬名		A社	B社	C社	D社	E社	会社間 平均	会社間 変動係数
トウキ	1回目収率 [%]	39.80	40.15	34.95	41.05	41.95		
	2回目収率 [%]	34.85	34.75	34.00	32.80	36.85		
	3回目収率 [%]	34.90	32.55	30.50	31.20	35.45		
	平均収率 [%]	36.52	35.82	33.15	35.02	38.08	35.72	4.57
	変動係数	6.36	8.91	5.77	12.33	7.33	34.36	
	相対値 ^{a)}	102.24	100.28	92.81	98.04	106.63	100.00	
トウニン	1回目収率 [%]	6.00	5.94	6.40	6.27	6.76		
	2回目収率 [%]	6.70	7.20	7.70	8.10	8.60		
	3回目収率 [%]	6.95	7.65	8.10	8.15	8.25		
	平均収率 [%]	6.55	6.93	7.40	7.51	7.87	7.25	6.37
	変動係数	6.14	10.44	9.81	11.65	10.14	9.64	
	相対値 ^{a)}	90.33	95.57	102.05	103.52	108.53	100.00	
ニンジン	1回目収率 [%]	22.40	34.40	14.15	28.50	31.45		
	2回目収率 [%]	22.55	33.30	13.45	29.65	27.85		
	3回目収率 [%]	22.65	33.60	14.30	29.85	27.20		
	平均収率 [%]	22.53	33.77	13.97	29.33	28.83	25.69	26.73
	変動係数	0.46	1.37	2.65	2.03	6.48	2.60	
	相対値 ^{a)}	87.72	131.46	54.37	114.20	112.25	100.00	
バクモンドウ	1回目収率 [%]	56.75	55.40	27.55	48.05	57.05		
	2回目収率 [%]	57.05	54.20	28.85	49.80	57.80		
	3回目収率 [%]	56.05	56.95	26.70	51.35	55.55		
	平均収率 [%]	56.62	55.52	27.70	49.73	56.80	49.27	22.51
	変動係数	0.74	2.03	3.19	2.71	1.65	2.06	
	相対値 ^{a)}	114.90	112.67	56.22	100.93	115.28	100.00	
ハッカ	1回目収率 [%]	18.15	23.30	18.75	20.75	17.35		
	2回目収率 [%]	16.60	20.35	17.80	17.05	18.95		
	3回目収率 [%]	15.80	21.65	16.50	17.80	17.25		
	平均収率 [%]	16.85	21.77	17.68	18.53	17.85	18.54	9.18
	変動係数	5.79	5.55	5.22	8.62	4.36	5.91	
	相対値 ^{a)}	90.90	117.42	95.40	99.98	96.30	100.00	
ハンゲ	1回目収率 [%]	9.90	12.80	10.05	6.90	6.80		
	2回目収率 [%]	9.55	14.35	8.75	5.90	8.20		
	3回目収率 [%]	9.30	13.00	9.45	6.40	5.75		
	平均収率 [%]	9.58	13.38	9.42	6.40	6.92	9.14	27.12
	変動係数	2.57	5.14	5.64	6.38	14.51	6.85	
	相対値 ^{a)}	104.85	146.43	103.03	70.02	75.67	100.00	
ビャクジュツ	1回目収率 [%]	41.45	33.80	47.70	37.35	42.45		
	2回目収率 [%]	40.95	34.80	36.00	36.25	43.20		
	3回目収率 [%]	42.85	34.40	35.90	36.40	42.00		
	平均収率 [%]	41.75	34.33	39.87	36.67	42.55	39.03	7.95
	変動係数	1.93	1.20	13.89	1.33	1.16	3.90	
	相対値 ^{a)}	106.96	87.96	102.13	93.94	109.01	100.00	
ブクリョウ	1回目収率 [%]	1.60	1.50	0.95	0.95	1.40		
	2回目収率 [%]	1.15	1.25	0.35	0.90	0.60		
	3回目収率 [%]	1.25	1.40	0.65	0.80	0.60		
	平均収率 [%]	1.33	1.38	0.65	0.88	0.87	1.02	27.96
	変動係数	14.47	7.43	37.68	7.06	43.51	22.03	
	相対値 ^{a)}	130.29	135.18	63.52	86.32	84.69	100.00	

a) 会社間平均収率を100とした場合の各社の平均収率の相対値

表1 国内主要漢方・生薬メーカー5社の生薬における凍結乾燥エキスの収率(6 / 6)

生薬名		A社	B社	C社	D社	E社	会社間平均	会社間変動係数
ブシ	1回目収率 [%]	21.95	34.65	b)	16.45	b)	23.90	26.88
	2回目収率 [%]	22.10	34.90		17.75			
	3回目収率 [%]	22.65	33.45		16.15			
	平均収率 [%]	22.23	34.33		16.78			
	変動係数	1.35	1.84		4.14			
	相対値 ^{a)}	93.05	143.68		70.24			
ポウフウ	1回目収率 [%]	20.10	16.85	16.25	15.65	15.35	16.57	8.97
	2回目収率 [%]	19.45	15.45	16.55	14.90	15.95		
	3回目収率 [%]	18.70	15.90	16.70	15.10	15.65		
	平均収率 [%]	19.42	16.07	16.50	15.22	15.65		
	変動係数	2.95	3.63	1.13	2.08	1.57		
	相対値 ^{a)}	117.18	96.96	99.58	91.83	94.45		
ボタンピ	1回目収率 [%]	19.85	18.45	23.35	20.20	20.95	19.85	9.59
	2回目収率 [%]	19.70	17.05	21.80	19.75	22.95		
	3回目収率 [%]	18.65	15.50	22.50	17.25	19.75		
	平均収率 [%]	19.40	17.00	22.55	19.07	21.22		
	変動係数	0.39	4.12	3.44	1.18	4.71		
	相対値 ^{a)}	97.75	85.66	113.62	96.07	106.90		
マオウ	1回目収率 [%]	13.25	11.25	14.35	13.80	15.15	13.09	9.50
	2回目収率 [%]	15.20	11.90	16.15	13.20	13.35		
	3回目収率 [%]	11.90	10.05	14.20	11.05	11.50		
	平均収率 [%]	13.45	11.07	14.90	12.68	13.33		
	変動係数	10.07	6.92	5.95	9.31	11.18		
	相対値 ^{a)}	102.78	84.56	113.86	96.92	101.88		

a) 会社間平均収率を100とした場合の各社の平均収率の相対値

b) 当該生薬について取り扱いがないもの

分担研究課題 一般用医薬品生薬製剤のリスク分類見直しに関する研究

研究分担者 大塚 英昭 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨 今回の生薬の区分検討の結果、幾つかの提案がなされた。その提案が妥当なものか、あるいはこれまでに許可してきた製造承認に対して、過度の対応を迫っているものかを検討する必要に至った。その一環として活性成分の含量について文献調査を行った。

研究協力者

松浪勝義 広島大学大学院医歯薬学総合研究科准教授
杉本幸子 広島大学大学院医歯薬学総合研究科助教

B. 研究方法

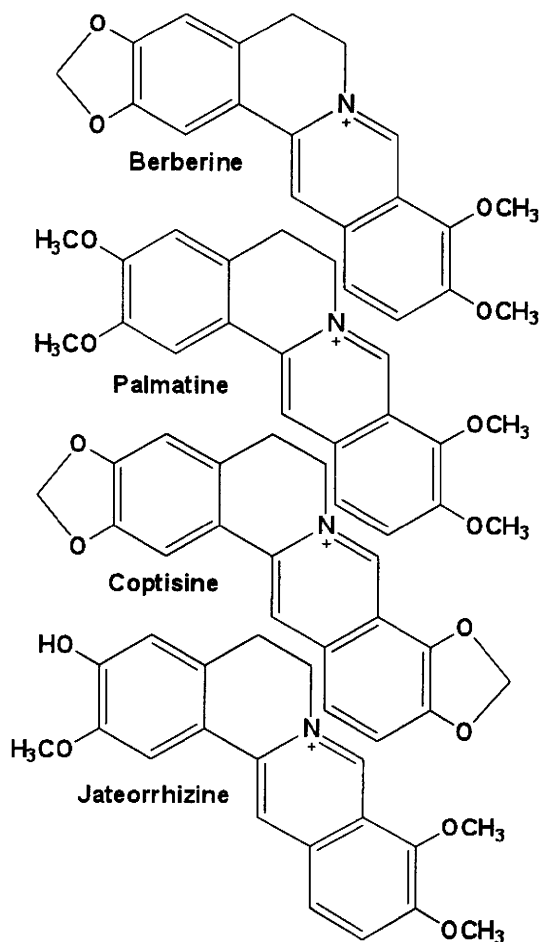
主な含有成分、含量についてオウレン、コウボク、エイジツ、カスカラサグラダの文献調査を行った。

A. 研究目的

胃腸薬、瀉下薬で条件付き3類医薬品に設定した限度値は、これまでの製造承認基準の一日最大分量をことごとく下回っているため、現在の提案ではこれまでに製造承認されていた医薬品が全く販売できないことになる。そこで、条件付き3類の限度値を、これまで承認してきた一日最大分量に引き上げても、瑕疵がないか検討するにいたった。さらに、指定2類および2類に区分された生薬についても、かつての製造承認基準の一日最大分量を条件付き3類へ変更することが可能かどうかの判断の基準をえるために、それら生薬の、主な含有物質とその含量について文献調査を行うこととした。本研究ではオウレン、コウボク、エイジツ、カスカラサグラダについて報告する。

C. 研究結果

オウレン（黄連）は日本薬局方に収載される重要生薬で、基原植物は、キンポウゲ科植物オウレン *Coptis japonica* Makino、*C. chinensis* Franchet、*C. deltoidea* C.Y. Cheng et Hsiao または *C. teeta* Wallich の根をほとんど除いた根茎とされているが、日本産オウレンはキクバオウレン *C. japonica* Makino var. *japonica*、セリバオウレン *C. japonica* var. *dissecta*、コセリバオウレン *C. japonica* var. *major* の3変種に分類されている。多くは輸入に頼っているが、日本産も使用されている。オウレンに含有される主な成分は Berberine、palmatine、coptisine、jateorrhizine 等のベンジルイソキノリン型のアルカロイドである。



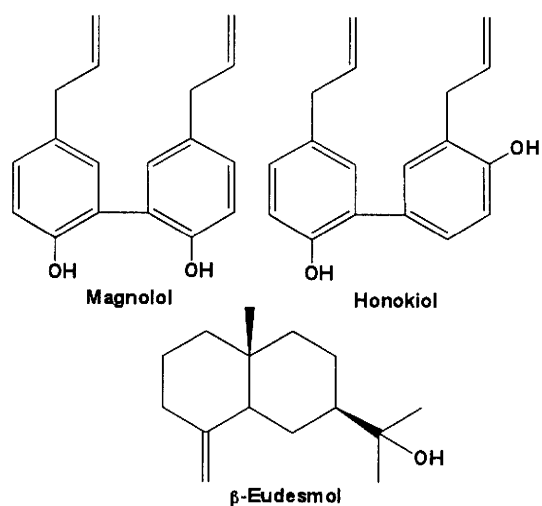
原田らの研究によれば日本産セリバオウレン *C. japonica* var. *dissecta* の水エキスの約 26% がベルベリン系アルカロイドであり、HPLC による定量では、アルカロイドの内

Berberine	62.0 ± 10.7 %
Palmatine	11.5 ± 6.6 %
Coptisine	14.6 ± 4.3 %
Jateorrhizine	12.0 ± 5.0 %

であるとの結果を得ている [1]。

コウボク (厚朴) は日本薬局方に記載される生薬で、基原植物はモクレン科植物ホオノキ *Magnolia obovata* Thunberg, *M. officinalis* Rehder et Wilson または *M. officinalis* Rehder et Wilson var. *biloba*

Rehder et Wilson の樹皮とされている。ホオノキ (*M. obovata*) は日本各地に自生する落葉高木で葉は大きく長さ 30 cm にも達する。主な含有成分は magnolol, honokiol, β -eudesmol で、厚朴は芳香健胃薬として用いられ、漢方処方にも配合されている。



Magnolol と honokiol を HPLC で β -eudesmol を GC で定量している文献が存在する [2]。

M. obovata (岩手、静岡、高知 平均値)

Magnolol	Honokiol	β -Eudesmol
1.78±0.71	0.75±0.65	0.23±0.10

M. officinalis (四川省、雲南省)

Magnolol	Honokiol	β -Eudesmol
2.90±1.29	2.13±1.07	0.07±0.10

M. officinalis var. *biloba* (四川省)

Magnolol	Honokiol	β -Eudesmol
2.04±0.91	0.84±0.54	0.08±0.05

(% content)

いずれの種でも magnolol を 0.8% 以上含むという局方の規定には適合している。

エイジツ (営実) は日本薬局方に記載さ

れており、本品はバラ科植物ノイバラ *Rosa multiflora* Thunberg (= *Rosa polyantha* Sieb. et Zucc.) の偽果又は果実と規定されている。落葉性の小形低木で枝には鋭いとげがあり、盛んに分枝し繁る。葉は楕円形で奇数羽状複葉であり円錐花序に白色の花をつける。偽果は小さい球形で外面は赤～暗褐色、内部に堅果がある。

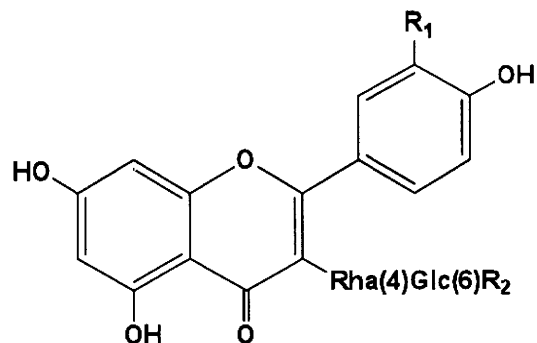
神農本草経の上品には営實として収録され、その薬能は「瘍疽，悪瘡，結肉，跌筋，云々を主どる」とされている。

基原植物ノイバラは日本全土および中国、朝鮮に分布しており、現在日本産と北朝鮮産が市場に出回っており、年間約20トンが輸入されている。薬効として強下剤として用いられ、利尿作用を有するため関節痛、筋肉痛、腎臓病また癰疽、悪瘡などに用いられている。Kaepferol、quercetin をアグリコンとする flavonoid 配糖体、multiflorin 類が薬効本体と考えられている。

近縁種にテリハノイバラ *Rosa wichuraiana* Crepin があり、以前は局方にも記載されていたが、本種には multiflorin 類が含まれないか、あるいは、含まれているとしても僅かであり、寫下活性は弱いとされて、近年の局方からは除外されるに至った[3]。

営実の薬効成分は multinoside 類とされており、900 g の営実から 54 g のブタノール可溶分画を得て、その分画を各種クロマトグラフィーで分離精製後、単離収量として以下のごとくを得ている[3]。

Multinoside A	530 mg
Multinoside A acetate	390 mg
Multiflorin B	60 mg

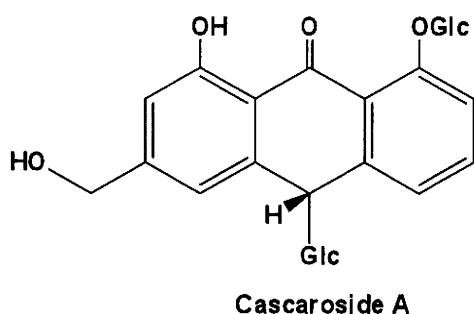
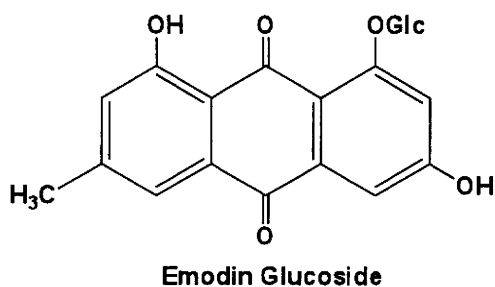
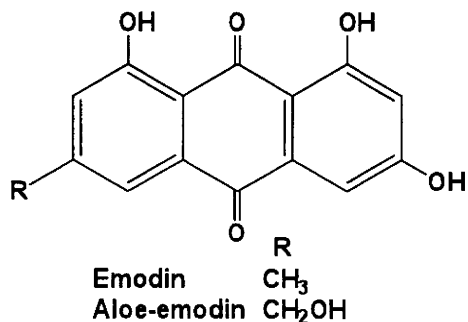


	R ₁	R ₂
Multinoside A	OH	H
Multiflorin B	H	H
Multinoside A Acetate	OH	Ac

カスカラサグドラ(cascara sagrada)の基原植物はクロウメドキ科 *Rhamnus purshiana* De Candolle であり、便秘の際の寫下薬として、これまで主に西洋で使われてきている。Botanical Safety Handbook では Class 2b、2c、2d であり、妊娠中や授乳中の使用制限や副作用の出現、小児への適用や長期の服用の制限が設けられている。活性本体は emodin、emodin glucoside (O-glycoside)、cascarosides (C-glycoside) 等をはじめとするアントラセン誘導体である。本化合物の詳細な定量を行った文献に乏しいが、それらの季節変動を扱った文献があり、その平均値を掲載する[4]。定量は分光学的に行っている。

Free	O-glycoside	C-glycoside
1.10	0.47	1.84
(mg aloe-emodin 換算 per gram dry wt.) Free: emodin、aloe-emodin 等		

他の文献でも cascarosides 類の含有量が高いようである。



D. 考察

かなり以前に行われた研究もあり、すべてが同じ基準で定量されたわけではないので、一概には論議はできないが、個々の生薬のとしてのデータとしては有用である。

E. 結論

調査結果は、今後、含有成分の毒性、効力等を勘案して判断する材料として用いることは可能であろう。

F. 文献

1. Ozaki, Y., Suga, C., Yoshioka, T., Morimoto, T., Harada, M., Evaluation on

equivalence of pharmacological properties between natural crude drugs and their cultured cells based on their component. Accelerative effect on *Lithospermi Radix* and inhibitory effect of *Coptidis Rhizoma* on proliferation of granulation tissue. *Yakugaku Zasshi*, **110**, 268-272 (1990).

2. Kondo, K., Hattori, N., Kidoguchi, K., Sakakibara, I., Terabayashi, S., Kubo, M., Higuchi, M., Sasaki, H., Kamei, H., Okada, M., Shu, G.-M., Xu, X.-M., Liu, X.-Z., Interspecific and local variations of magnolol, honokiol, and β -eudesmol contents and correlation between those contents and morphological characters of *Magnolia* barks. *Nat. Med.*, **54**, 61-69 (2000).

3. Seto, T., Yasuda, I., Akiyama, K., Purgative activity and principals of the fruits of *Rosa multiflora* and *R. wichuraiana*. *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 2080-2082 (1992).

4. Betts, T.J., Fairbairn, J.W., The significance of anthracene derivatives to the living plant of *Rhamnus purshiana* DC. *Planta Med.*, **11**, 64-70 (1964).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

