

# 調剤<sup>℞ Info</sup>と情報

---

別 刷

発行：じほう

# 一般用漢方製剤の「承認基準」

国立医薬品食品衛生研究所生薬部 袴塚 高志

## ■ はじめに

2008年9月30日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(薬食審査発第0930001号)が発出され、その別添として「一般用漢方製剤承認基準」(以下、新基準)が示された。従来、一般用漢方製剤の承認審査は、1972～1974年に当時の厚生省より数回にわたり公表された一般用漢方処方210処方の承認審査内規(以下、旧基準)を基本とし、旧基準の公表から間もない1975年にその解説書として厚生省薬務局監修のもとに出版された「一般用漢方処方の手引き」<sup>1)</sup>を参照しつつ行われてきた。今般の新基準制定は、公表より30年以上の時を経て旧基準がはじめて全面的に見直されたものであり、しかも内規から正式な通知に格上げされたこともあり、漢方関連の分野において記念すべき出来事であった。新基準は2010年および2011年に2回の改正が加えられ、今なお見直し作業が進行中である。本稿では、承認基準見直しに至った経緯と新基準の特徴について概説する。

## ■ 一般用医薬品の製造販売承認

一般用医薬品(OTC医薬品)は軽疾病の治療または予防、もしくは健康増進などに適用され、作用が緩和で、安全性が比較的高いものであるため、医療用医薬品よりも製造販売承認申請に必要な資料が簡略化されている。さらに、一般用医薬品の申請区分は、有効成分の種類、投与経路、剤形、用量などによって細分化されており、この区分の間でも添付すべき資料が異なり、その詳細は平成17年3月31日付薬食発第

0331015号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」において示され、平成20年10月20日付薬食発第1020001号医薬食品局長通知「一般用医薬品の承認申請について」にて改正されている。国が定める承認基準に適合する品目は、最も添付資料が簡略化される区分(8)「その他の一般用医薬品」にて申請することと規定されている。

## ■ 一般用医薬品の製造販売承認基準

現在、風邪薬や解熱鎮痛薬など14種類の薬効群において、厚生労働省により製造販売承認基準が定められており、その承認基準には配合できる有効成分の種類、分量、剤形、用法および用量、効能または効果および包装単位などが詳細に規定されている。これらの承認基準は、類似品がすでに一般用医薬品として広く流通し、安全性および有効性が確認済みのものとして、その承認前例が集大成されたものである。一方、1972～1974年に公表された旧基準は、風邪薬基準などに並び立つ一般用漢方製剤における承認基準内規であり、漢方の成書に記載のある700近くの処方から一般用医薬品にふさわしいものとして選定された210処方について、その成分(構成生薬)および分量、用法および用量、効能または効果などの具体的な基準がまとめられたものである。かつての旧基準、現行での新基準に適合する範囲で一般用漢方製剤の製造販売承認が申請される限り、前述の区分(8)における申請が許され、数100年あるいは1,000年を超える使用経験を背景として、有効性および安全性の根拠となる臨床試験成績などに関する資料は要求されない。

## ■ 一般用医薬品承認審査合理化等 検討会の提言

近年の生活様式の欧米化や人口分布の高齢化は、生活習慣病や認知症の増加など疾病構造に変化をもたらした。また、社会の高度情報化と生活の質の追求などにより、自らの健康に強い関心をもつ国民が増加し、一般用医薬品によるセルフメディケーションの考え方が広がりつつあった。厚生労働省では、このような新たなニーズに対応しうる一般用医薬品の育成を考え、2002年に「一般用医薬品承認審査合理化等検討会」を開催し、中間報告書として「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」を公表し、広くさまざまな分野における対策を「提言—具体的な方策」として提案した。本報告書には「漢方薬・生薬の活用」の項目も盛り込まれ、疾病構造の変化に対応した処方箋の選別、各人の体質などによる「しぼり」の明確化、現代に即した効能効果への改正などによる一般用漢方処方箋の見直しが提案された。

## ■ 一般用漢方処方箋の手引きの見直し

一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言に先立ち、1980年代半ばより日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）では「一般用漢方処方箋の手引き」の見直し作業が進められ、その検討結果は1999年に日漢協一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方 処方箋小委員会検討レポート」としてまとめられている。

一方、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言を受けて、2003年度から3年間、厚生労働科学研究において一般用漢方処方箋の見直しを図るための研究班（以下、研究班）が組織された。本研究班は国立医薬品食品衛生研究所生薬部長・合田幸広を班長とし、日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬剤師会などに関係する医師および薬剤師（寺沢捷年氏、中田敬吾氏、花輪壽彦氏、三上正利氏、佐竹元吉氏）および日漢協関係者等を班員とするものであり、ここでは、日漢協のレポートを基礎資料として、疾病構造の変化などに対応した追加・削除処方箋の選定と

もに、全処方箋の処方構成、用法・用量、効能・効果、処方箋解説、参考文献情報などの検討が行われ、その検討結果は2006年に「新一般用漢方処方箋の手引き案」（以下、新210処方箋原案）として報告された。さらに、書籍としての出版を見越した完全電子ファイル化などの改変を加えられて、2008年に「新一般用漢方処方箋の手引き案（改訂版）」（以下、新210処方箋案）として報告された（図1）。

## ■ 一般用漢方製剤承認基準の発出

新210処方箋案を基礎として、薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会（以下、一般用部会）において「一般用漢方処方箋に関する承認における基準の改正について」の討議が開始された。本部会の討議では、第一段階として旧基準に記載されている210処方（実数は、加減方の分離・統合により213処方）が対象とされた。その検討結果は医薬食品局審査管理課長が招集する「一般用医薬品漢方処方箋に関する検討会」（以下、検討会）において、一般用医薬品としての適性を指標に検討され、さらにパブリックコメントを踏まえ、最終的な基準案が一般用部会で了承された。その結果を受け、2008年9月30日に冒頭で述べた新基準が発出されている。

## ■ 新規処方箋の承認基準記載

新基準発出に引き続き、一般用部会において、研究班の新規追加提案85処方箋のなかから、新基準213処方箋の加減方に相当する23処方箋の追加が検討され、検討会およびパブリックコメントの公募を経て、その追加記載が認められた。そして、新基準213処方箋とあわせた236処方箋についての承認基準が、平成22年4月1日付薬食審査発0401第2号通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」として発出された。また、研究班における議論のなかで、医療現場および市場からの要望が高い処方箋としてランクづけされていた19処方箋とその加減方7処方箋について、同様のプロセスにおいて検討が進められた。この過程で、麗沢通気湯<sup>れいたくつうきとう</sup>につい

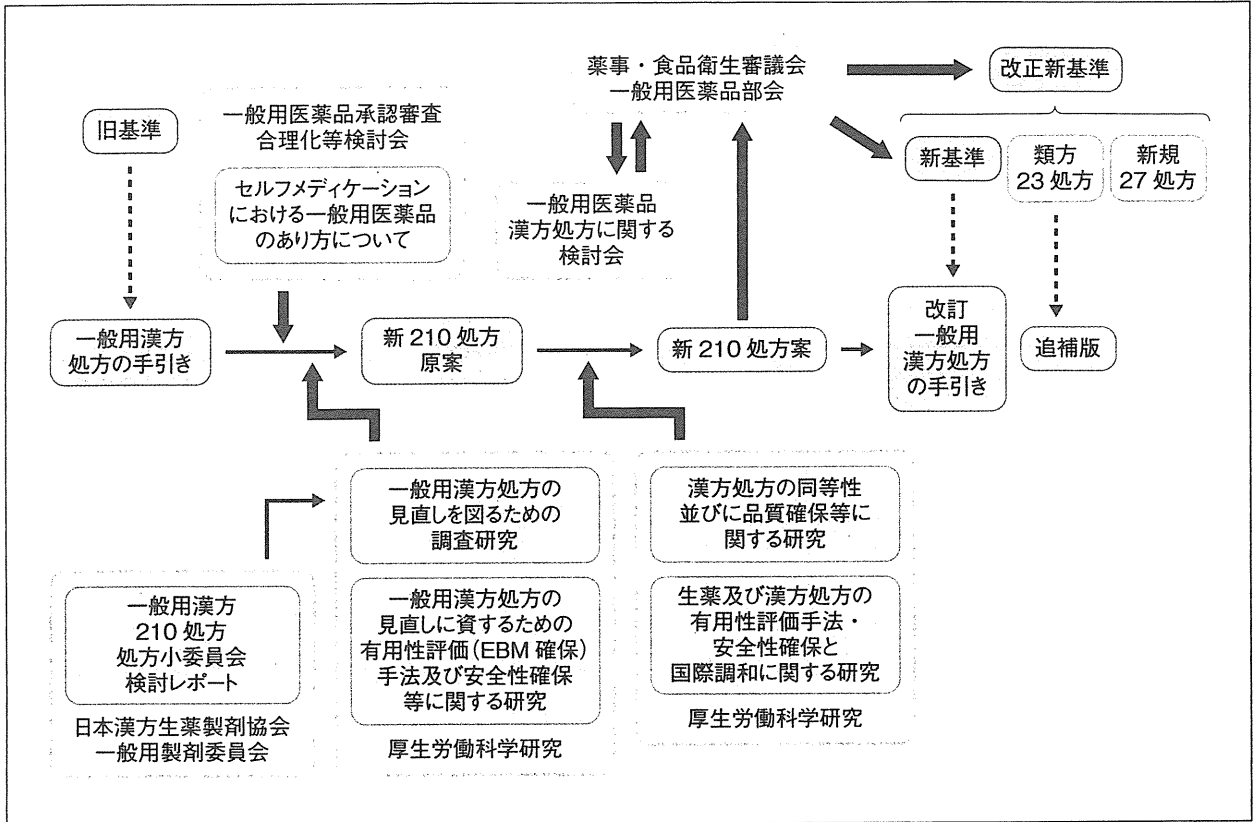


図1 一般用漢方製剤承認基準の制定および改正に至る経緯

では辛夷<sup>しんい</sup>を加味した麗沢通気湯加辛夷の汎用性が高いという理由から、この処方の追加も一般用部会にて了承され、合計27処方の追加収載となった。そして、先の改正新基準236処方とあわせた263処方の承認基準が平成23年4月15日付薬食審査発0415第1号通知として発出された。

### 新基準における旧基準の見直し事項

新基準制定にあたり取り入れられた旧基準に対する見直し事項は、個々に細かくあげれば1,000件を超える。以下に、これらの見直し事項について概説する。

#### 1. 有用性が認められる効能・効果を追加 (122処方)

文献(成書)の再検討などにより有用な効能・効果が抽出され、臨床漢方医の確認を取りつつ、新たな効能・効果が追加された。たとえば、桂枝茯苓丸<sup>けいしふくりょうがん</sup>、防風通聖散<sup>ふうふうしょうさん</sup>における湿疹・皮膚炎<sup>ろくみじおうがん</sup>、六味地黄丸<sup>ろくみじおうがん</sup>、八味地黄丸<sup>はちみじおうがん</sup>における残尿感、などである。

#### 2. 内服するすべての処方の効能・効果に体質傾向や症状を追加(98処方)

一般用の処方でも、その有効性および安全性を確保するためには、虚実、陰陽、気血水、五臓などの漢方の病態認識の考え方に即した処方の選択が必要との判断から、一般的に理解しやすい言葉に直したうえで、

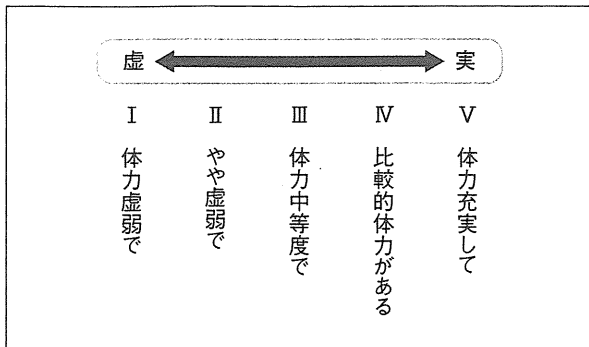


図2 虚実の概念を反映した5段階の体力表記

内用するすべての処方に対して体質傾向などの「しぼり」に相当する記述が付された。たとえば、新基準において重点的に整備された体力に関する記述は、主に虚実の概念が基盤であり、簡便のため5段階（I～V）に分類され、虚、実およびその中間の病態が適応するものとして「体力虚弱で I」、「体力充実して V」および「体力中等度で III」という表現があてられた（図2）。さらに、これらの中間を埋めるものとして、「比較的体力がある IV」および「やや虚弱で II」という表現が使用されている。また、陰陽の概念は、「疲れやすく冷えやすいもの」などの寒性の症状と「のぼせがみで顔色が赤く」などの熱性を示す表現で記されている。その他、気血水や五臓などについても、たとえば表に示す表現にて組み込まれている。

### 3. 一般用医薬品としてわかりやすい 効能・効果に変更(51 処方)

漢方特有の用語以外でも社会一般で用いられなくなっているものは、一般用医薬品であることを考慮して、可能であればわかりやすいものに変更され、適切な変更が不可能なものは説明が付記された。たとえば、「胃アトニー」は「胃腸虚弱」と変更され、「血の道証」には、「月経、妊娠、出産、産後、更年期など女性のホルモンの変動に伴って現れる精神不安やいらだちなどの精神神経症状及び身体症状のことであり」という注記が付されている。また、医学用語としての正確性

表 陰陽、気血水、五臓の病態・症候を反映した「しぼり」の表現例

概念	病態・症候	「しぼり」の表現
陰陽	陰証(寒性)	疲れやすく冷えやすい
	陽証(熱性)	のぼせがみで顔色が赤く
気血水	水毒	口渇があり、尿量が減少するもの
	血虚	皮膚の色つやが悪く
五臓	脾胃虚弱	胃腸が弱く
	肝陽上亢	いらいらして落ち着きのないもの

や適切性に欠くものは修正され、あるいはわかりやすい表現を付記された。たとえば、「慢性湿疹」、「皮膚炎」、「くさ」は、一律に「湿疹・皮膚炎」に変更され、「こしけ」は「こしけ(おりもの)」へと変更されている。

### 4. 用法・用量の見直し(41 処方)

旧基準には、用法・用量に「小児不可」、「4歳以上に限る」などと指定される処方が多く収載されている。これらの処方の安全性について再検討され、結果として、これらすべてにおいて新たに小児用法が追加された。逆に、甘麦大棗湯は「7歳未満に限る」という小児指定を付された処方であったが、新たに加わった不眠症の症状が小児指定には該当しないため、この小児指定が外された。

また、牛車腎気丸、柴胡清肝湯、平胃散および防風通聖散については、成書に散剤としての使用が記載され、臨床の現場でも散剤として使用されることがあることから、散剤としての用法が追加された。同様に、甘草湯には外用としての用法が追加された。

### 5. 記載の整備(140 処方)

日本薬局方に対応することを主な指標として、構成生薬の表記が整備された。たとえば、「白朮」および「蒼朮」を区別せずに「朮」として記載されたものについて、現行の日本薬局方では「白朮」と「蒼朮」を別の生薬として記載していることから、「朮」という表現が

撤廃された。明らかに胃腸虚弱の改善(補脾益氣)を目的とした漢方処方の場合には「白朮」が採用され、いずれでもよいと考えられる場合には、漢方本来の経験知に基づき、白朮が優先と考えられる製剤には「白朮」(蒼朮も可)と、蒼朮が優先と考えられるものには「蒼朮」(白朮も可)と記載された。

一方、原典、出典、およびその他の成書の多くにおいて、生姜とはヒネショウガを意味し、旧基準および「一般用漢方処方の手引き」もこれに従っている。しかし、現行の日本薬局方は乾生姜をしてショウキョウ(生姜)と規定しているため、公的規格が優先され、乾生姜を生姜と表記することに決め、旧基準においてヒネショウガの使用が規定されているものについては、「生姜○g(ヒネショウガを使用する場合は△g)」と表記することとされた。

## ■ 一般用漢方処方の手引きの改訂

旧基準の解説書として「一般用漢方処方の手引き」が出版されているように、新基準213処方に詳細な処方解説と参考文献(成書)情報を加えた解説書が2009年6月に「改訂 一般用漢方処方の手引き」として出版されている<sup>2)</sup>。また、2010年4月の改正新基準発出にあわせて、追加された23処方に関する解説書が2010年8月に出版されている<sup>3)</sup>。これらには各処方の解説とともに、前述の5段階体力分類(I~V)に関する早見表および基本処方一類方の関連表が記載されており、一般用漢方製剤の購入者に対する薬剤師の適切な指導の手助けになるよう工夫されている。

## ■ おわりに

社会構造および疾病構造が変化した現代において、一般用漢方製剤の承認基準が30数年ぶりに見直されたことは、国民のセルフメディケーションの選択肢を広げ、適切な健康管理に貢献するものと期待される。薬事法第25条第一項の記述によれば、「一般用医薬品は、医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって、薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているもの」とされている。一般用医薬品の需要者(利用者)における適切な選択は、自らの情報収集はもとより、企業の広報活動にも大きく影響を受けるが、やはり、薬局・薬店における薬剤師および登録販売者の的確な説明を拠り所としていただきたいところである。ぜひ、薬剤師その他の医薬関係者には、新基準およびその解説書の内容を理解していただき、国民の健康増進に寄与するとともに、漢方医学に基づく医療において活躍できる場を広げていただきたいと願う次第である。

### 参考文献

- 1) 厚生省薬務局・監、日薬連漢方専門委員会・編：一般用漢方処方の手引き、薬業時報社、1975
- 2) 日本公定書協会・監、日本漢方生薬製剤協会・編：改訂 一般用漢方処方の手引き、じほう、2009
- 3) 日本公定書協会・監、日本漢方生薬製剤協会・編：改訂 一般用漢方処方の手引き - 平成22年4月1日通知(加減方追加)対応追補版、じほう、2010

# 漢方薬に使用される生薬・薬用植物の現状

独立行政法人 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター長 川原 信夫

## 1. はじめに

平成22年10月、生物多様性条約第10回締約国会議（COP10）が名古屋で開催され、生物資源を巡る利益配分に関する議論が大きな話題を呼び、薬用植物の国内栽培化の推進ならびに生薬の安定供給の重要性が再認識されています。一方、生薬類の品質、規格に関しては平成18年に第15改正日本薬局方（以下、JP15）が施行され、生薬関連分野では6種の漢方処方エキスが新規収載される等、大きな改正が行われました。日本薬局方生薬等委員会では引き続きJP15第一追補（平成19年10月施行）および第二追補（平成21年10月施行）を通じて新規収載品目の選定、各種試験法の検討、規格値の設定等について検討を行い、平成23年4月には第16改正日本薬局方（以下、JP16）が施行されました。

本報では、最初に漢方エキス製剤の製造工程ならびにそれら製剤に使用される生薬類について概説します。続いて漢方処方を構成する生薬類について、日本漢方生薬製剤協会（以下、日漢協）が行った最新の調査結果に基づく生薬・薬用植物の生産・流通および価格変動の現状ならびにJP16に収載される生薬類の品質、規格に関する最近の動向について解説します。さらに、生薬・薬用植物の国際調和について概説した後、筆者が所属する独立行

政法人 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター（以下、センター）の薬用植物資源に関する近年の取り組みについて紹介します。

## 2. 漢方製剤に使用される生薬の種類

生薬とは、動植物の部分・細胞内容物・分泌物・抽出物あるいは鉱物で、そのまま薬品として用い、あるいは製薬の原料とするものです。平成20年度に日漢協所属会社が漢方製剤等に使用した生薬は248種で、これらのうち219種が植物由来、19種が動物由来、鉱物および菌類由来が各5種であり植物由来の生薬が中心となっております。また、医療用漢方製剤148処方では120種の生薬が使用されています。

## 3. 漢方エキス製剤の製造工程

漢方エキス製剤の製造工程は、まず原料生薬を破碎、切断後、各種処方に応じて生薬を調合し、抽出を行います。さらに固液分離、濃縮、乾燥の工程を経て、エキス原末を製造し、最後に賦形剤等を加えて製剤化を行い、アルミパックなどに包装して漢方エキス製剤が完成します。一方、原料生薬を破碎、切断後、調合し、煎じ器等で抽出を行う煎じ薬もあります（図1）。

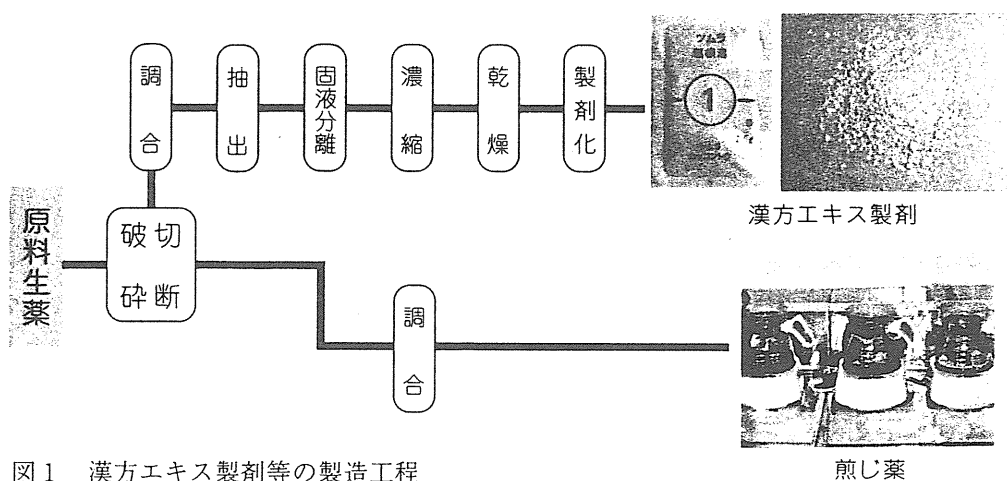


図1 漢方エキス製剤等の製造工程

#### 4. 生薬の生産、流通の現状

漢方製剤等の生産金額は、平成19年現在、約1230億円であり、医薬品総生産金額に占める割合はおおよそ2%程度です。また、漢方製剤等の生産金額のうち75%は医療用漢方製剤です（図2）。さらに近年、漢方製剤等の生産金額は微増傾向にあり、これは新型インフルエンザや認知症等に漢方製剤が使用されはじめていることが理由の一つと考えられます。一方、生薬・薬用植物の用途は、医薬品類をはじめ化粧品、香料、食品等、多岐にわたっており、これらの原料として使用される生薬の多くは海外からの輸入に依存していることは周知の事実です。これらを示す具体的なデータとして財務省貿易統計、財団法人特殊農産物協会作成の資料等があり、その大枠を推察することが可能ですが、漢方生薬製剤として使用される原料生薬の数量は比較的最近まで把握できていない状況でした。近年、日漢協では原料生薬の流通データの重要性を鑑み、回答が得られた調査対象会社74社に対し生薬276品目について平成20年度における医薬品原料として使用した品目ごとの数量および入手相手国の調査を行いました（8頁表参照）。この結果、全体の使用数量は約2万トンで、海外から入手している数量は約1.8万トン、その内中国からは約1.7万トン、日本は約0.2万トンであることが判明しました。パーセンテージに換算すると中国83%、日本12%、その他

の国5%であり、これはすなわち日本における生薬の自給率が12%であることを示しています。調査対象276品目のうち使用実績のあったものは248品目で、日本のみは22品目、日本および中国43品目、日本およびその他5品目、中国のみ113品目、中国およびその他28品目、日本および中国・その他19品目、その他のみ17品目との結果を得た。中国から入手している生薬は数量ベースで83%、品目数ベースで203/248品目に及んでおり中国への依存度が高いことが改めて示されました。これに対し、日本での入手は数量ベース12%ですが、品目数ベースでは89/248品目となっており種類では約4割近くの生薬が国内で生産されていることが明らかとなりました。

また、数量における頻度として、上位52品目が全体の90%を占めており、上位117位でその頻度は99%に達しており、品目の半数以上が数量の1%に集中していることも判明しました。使用実績のあった248品目のうち、148品目がJP収載生薬、37品目が日本薬局方外生薬規格（以下、局外生規）収載生薬でした。これを数量ベースで換算するとJP収載生薬は92%を占め、局外生規収載生薬を合計すると94%に達しました。従って、我が国では医薬用原料として数量ベース94%の生薬がJP等の公的基準の中で管理されていることが確認されました。

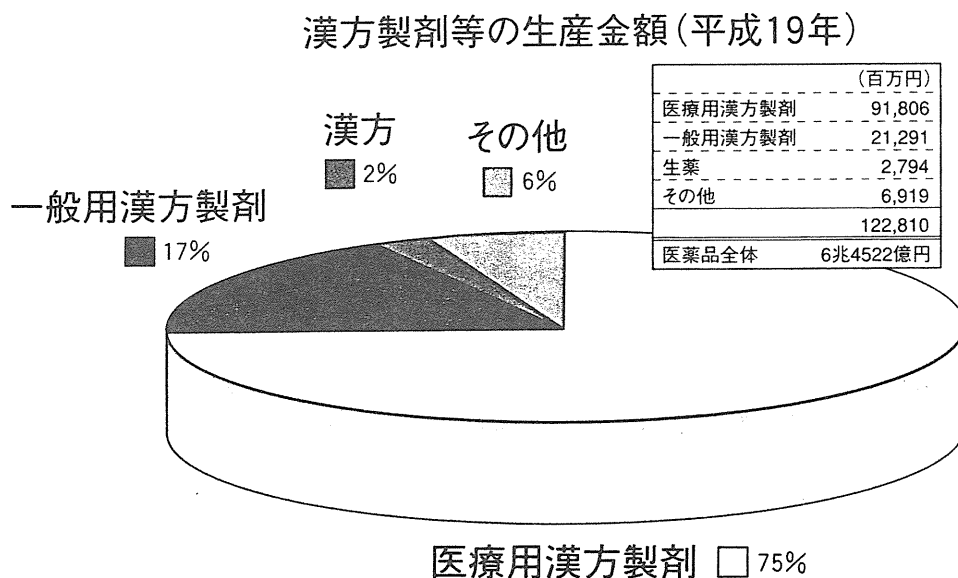


図2 漢方製剤等の生産状況

データは厚生労働省医政局  
薬事工業生産動態統計年報H19より



## 5. 生薬の品質、規格の動向

JP15が施行されて以来、現在までにJP15第一追補（以下、JP15-I）、JP15第二追補（以下、JP15-II）およびJP16において生薬の品質、規格に関する改正が順次行われております。以下に生薬および漢方処方エキスに関する主な改正点を示します。1)新規収載品目：サンザシ、ゼンコ、ドクカツ、ビャクゴウ、ヤクモソウ、ウコン末、エンゴサク末、桂枝茯苓丸エキス、半夏厚朴湯エキス（JP15-I）、カクコウ、ニクズク、ボクソク、リュウガンニク、ローヤルゼリー、リュウコツ末、牛車腎気丸エキス、真武湯エキス、八味地黄丸エキス（JP15-II）、カッセキ、コウイ、コウベイ、ゴマ、黄連解毒湯エキス、柴胡桂枝湯エキス、柴朴湯エキス、芍薬甘草湯エキス、十全大補湯エキス、小柴胡湯エキス、小青竜湯エキス、無コウイ大建中湯エキス、釣藤散エキス、麦門冬湯エキス、六君子湯エキス（JP16）、2)英名、ラテン名、基原・本質の表記整備：リュウコツ（JP15-II）、インヨウカク、キョウニン、コウカ、コウボク、シンイ、ソウジュツ、チンピ、ボウイ、ウワウルシ、カンテン、ゴシユ、サンソウニン、シゴカ、ショウマ、ハチミツ、ハマボウフウ、ビャクシ、ビャクジュツ、ブクリョウ、ボウフウ、ウイキョウ油、コンズランゴ（JP16）、3)生薬の性状の表現改正：ジオウ（JP15-I）、アマチャ、カクコン、キササゲ、タクシャ、タクシャ末、チョレイ末、トチュウ、ボレイ、ボレイ末（JP16）、4)新規確認試験法の設定：エンゴサク（JP15-I）、オウギ、ボウフウ、ソヨウ（JP15-II）、5)確認試験法の記載変更、追加：キョウニン、トウニン、トウニン末、オウゴン末（JP15-I）、ウコン、サイコ（JP15-II）、ビャクシ、オンジ、オンジ末、コウジン、ニンジン、ニンジン末、トウニン末（JP16）、6)新規成分含量測定法および定量法の設定：キョウニン、トウニン、トウニン末、ウコン、ウコン末、ソヨウ、サンシュユ（JP15-II）、チンピ（JP16）、7)新規純度試験法の設定：ユウタン（JP15-II）、8)純度試験における重金属限度値の設定：46品目（JP15-I）、11品目（JP15-II）、9)純度試験におけるヒ素限度値の設定：59品目（JP15-I）、2品目（JP15-II）、10)薄相クロマトグラフィー用生薬の新規収載：シャゼンシ、ゴシツ（JP15-II）、11)参考情報の新規収載：遺伝子情報を利用する生薬の純度試験（JP15-I）、日本薬局方収載生薬の学名表記について（JP16）。さらにJP16において成分含量測定法は、サフランを成分含量に変更することを除きすべて定量法に置き換えられました（35品目）。

なお、各種日本薬局方情報は医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/kyokuhou.html>）に掲載されており、pdfファイルのダウンロードが可能です。

## 6. 生薬・薬用植物に関する国際調和への取り組みについて

各国で使用されている生薬に関する情報を収集、整理し、共通認識を得ることは生薬・薬用植物の国際調和の観点から非常に重要です。このような背景のもと、西太平洋地区の6カ国7地域（日本、中国、韓国、ベトナム、シンガポール、オーストラリア、香港）の生薬・薬用植物の安全性、有効性および品質に関する技術的な記録とコンセンサスを提供することを目的として「生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会」

（FHH：Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines）が設立されました。著者らは、日本、中国、韓国およびベトナム4カ国の薬局方に収載された共通生薬の試験法および規格値に関する比較表の作成および確認試験法に収載されたTLC条件ならびに定量法（成分含量測定法）に収載された分析条件ならびに生薬関連一般試験法の詳細についての比較検討を行い、得られた各種情報に関する比較表を作成し、それらを取りまとめた冊子体を刊行しました。さらにこれら比較表のpdfファイルをFHHホームページ（<http://www.fhfm.net>）ならびに国立医薬品食品衛生研究所ホームページ（<http://www.nihs.go.jp/dpp/FHH/FHH.htm>）にアップし、公開を行っています。今後は各国薬局方の改正に伴い、順次比較表の更新を行う予定です。

## 7. 独立行政法人 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センターにおける薬用植物資源への取り組みについて

センターは、平成17年4月に国立医薬品食品衛生研究所薬用植物栽培試験場から組織変更され、独立行政法人医薬基盤研究所の生物資源部門として新しいスタートを切りました。

センターは、北海道研究部（名寄市）、筑波研究部（つくば市）、筑波研究部和歌山圃場（日高川町）および種子島研究部（中種子町）の3研究部1圃場から構成されています。当センターは、日本で唯一の薬用植物リファレンスセンターとしての機能を果たすことを目的とし、研究者ならびに行政に提供する薬用植物等に関する情報整備、研究・開発資源としての薬用植物等の収集・維持・保存を行っています。さらに有用性の高い新品種の育成ならびに薬用植物栽培の機械化による栽培の低

コスト化の実現および薬用植物等に含まれる生理活性物質の探索ならびに薬用植物有効成分の生合成に関与する遺伝子の解明とその遺伝子操作等による成分の改変等への応用を行っています。

以下にセンターの薬用植物資源業務ならびに研究について簡単に紹介させていただきます。

## 1) 薬用植物資源の収集、保存、情報整備および行政的要請への対応

### ① 薬用植物資源の収集・維持管理

センターでは約4,000系統の植物を栽培・維持すると共に、種子交換・保存用種子の採取、収集を行い、現在約13,000点の種子を各種温度において保存し、適宜発芽試験等も実施しております。

### ② ソロモン諸島有用植物調査

平成20年度より高知県立牧野植物園が中心となって開始された文部科学研究事業の分担研究機関として、ソロモン諸島の植物調査を行い、現在までにさく葉標本7,084点、化学分析用サンプル507点、生植物標本230点および種子標本53点を収集し、維持・管理しております。

### ③ 薬用植物資源の提供および行政支援対応

種子交換目録 (Index Seminum 2005-2011) を年度毎に作成し、平成22年度は397機関 (62カ国) に送付し、その請求に対し1,147点 (81機関) の種子を送付しました。また、種子交換以外での薬用植物資源提供実績として、大学および公的研究機関等に対して、平成18～22年度の5年間に種子480点、植物体497点、標本139点および分析用サンプル1,398点を供給しております。

### ④ 薬用植物栽培・品質評価指針の作成

イカリソウ、エンゴサク、カキドウシ、クソニンジンおよびトウガンの5品目について「薬用植物 栽培と品質評価」Part12の原稿を作成し、刊行しました。

### ⑤ 薬用植物データベースの構築

センター保有の重要薬用植物等100種について、各種情報をデータベース化し、平成22年3月31日より公開しております。

(<http://www.wts9.nibio.go.jp/mpdb.html>)

## 2) 薬用植物等の保存、増殖、栽培、育種に必要な技術ならびに化学的、生物学的評価に関する研究開発

### ① 薬用植物資源の新品種育成に関する研究

有用性の高い新品種の育成を目的として薬用植物の育種に取り組みハトムギ新品種「北のはと」、「はとろまん」およびシヤクヤク新品種「べにしずか」の育成に成功しました。

### ② 薬用植物資源の系統選抜および大規模機械化栽培による薬用植物の低コスト栽培法の確立に関する研究

薬用植物等の種々の増殖法に関する検討及び野生あるいは国外産薬用植物の国内栽培化を目的として、カンゾウの高グリチルリチン酸含有系統の育成を行い、日本薬局方規格値を超える系統9種の選抜に成功しました。さらに大規模機械化栽培による薬用植物等の低コスト栽培法の確立に関しては、野菜類の収穫、選別および洗浄等に用いる既存の農業機器を薬用植物等の栽培および調製に応用し、一部の機器において充分適用可能であることが確認されています。

### ③ 薬用植物資源培養物等の長期保存条件の検討に関する研究

植物組織培養物の超低温保存に関する研究では、継代維持中の薬用植物カルスを材料にガラス化法による超低温保存条件を検討し、数種の薬用植物において高頻度の再生に成功しました。

### ④ 薬用植物資源の養液栽培ならびに遺伝子導入技術に関する研究

カンゾウの養液栽培において、約400日間の栽培期間で日本薬局方規定値を満たす系統の作出に成功しました。またセリバオウレンおよびペラドンナの形質改変を行い、単位容積あたりのアルカロイドの生産効率の向上に成功しております。

### ⑤ 薬用植物資源の各種活性スクリーニングに関する研究

薬用植物エキスの抗リーシュマニアスクリーニングを継続的に行い、特にペルー産薬用植物からは数種の新規化合物を含む種々の活性化合物を単離、構造決定しております。

## 3) 今後の展望

センターでは第2期中期目標を策定し、平成22年4月から新たな5カ年計画による研究業務が開始されています。今期は新たに薬用植物ファクトリーおよび薬用植物ESTライブラリーに関する応用研究を行う予定です。さらに平成22年度から厚生労働科学研究事業「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」も採択され、薬用植物総合データベースの構築に関する研究がスタートしています。

## 8. おわりに

今回、日漢協のご厚意により生薬・薬用植物の生産・流通に関する重要かつ詳細なデータを示すことができました。また、生薬および漢方処方保健衛生上重要かつ有用な医薬

品であり、その品質を確保し、常に良質な製品を供給していくためには、適正な規格設定が必須です。引き続き日本薬局方生薬等委員会では、第17改正日本薬局方の作成に向けた検討を行っております。さらに近年、生薬・薬用植物を巡る国際調和の動きも加速しています。その中で日本は、各種情報の集積、発信を通じて中心的な役割を担っております。

一方、センターでは、薬用植物の資源保護・系統保存、栽培・育種研究等、民間企業では実施できない研究事業を展開しています。特に現在までにセンターに導入された生きた資源植物は、遺伝資源としていわば何物にも代

えがたい宝です。これら貴重な植物資源を大切に栽培、系統保存することがセンターに与えられた重要な責務であると強く認識し、今後も職員一丸となって一層の努力を注いでまいります。

謝辞

本報の作成に際し、貴重なデータを提供していただきました日本漢方生薬製剤協会生薬委員会の皆様に深謝いたします。

表 医薬品原料として使用された生薬の使用量と供給国(平成20年度)

単位:kg

No.	生薬名	使用量	供給国		
			日本産	中国産	その他
1	カンゾウ	1,267,395		1,267,395	
2	シャクヤク	1,164,126	41,019	1,123,107	
3	ケイヒ	1,033,793		836,645	197,148
4	ブクリョウ	996,311		961,722	34,589
5	タイソウ	675,997		675,997	
6	ハンゲ	629,063		629,063	
7	ニンジン	610,092	498	608,946	648
8	トウキ	580,607	204,471	376,136	
9	マオウ	568,686		568,686	
10	コウイ <sup>※1</sup>	555,718	555,718		
11	カッコン	553,999	61	546,098	7,840
12	ソウジュツ	501,647		501,647	
13	ヨクイニン	449,253	600	373,528	75,125
14	サイコ	443,811	23,244	399,212	21,355
15	ダイオウ	439,590	95,418	344,172	
16	ビャクジュツ	427,357		419,624	7,733
17	ゼンナ	426,230			426,230
18	ジオウ <sup>※2</sup>	397,512	2,715	394,659	138
19	オウゴン	383,969	15	383,954	
20	セッコウ	380,348		380,348	
21	センキュウ	373,432	313,739	59,693	
22	タクシャ	358,951		358,951	
23	ショウキョウ	343,660	162	343,408	90
24	カッセキ	297,806		297,806	
25	ボタンビ	285,726	37	285,689	
26	オウギ	283,727	12,555	271,172	
27	キキョウ	268,651		268,586	65
28	クマザサ葉	240,000	240,000		
29	チンピ	232,043	133,975	98,068	
30	カンキョウ	215,833		215,833	
	上位30品目合計	15,385,333	1,624,227	12,990,145	770,961
	総合計(248品目)	20,274,022	2,477,611	16,829,773	966,638
			12.2%	83.0%	4.8%

※1:コウイはマルトース含む ※2:ジオウは熟ジオウ含む

# Organophosphorus pesticide residues in crude drugs and migration of pesticides to decoctions.

Masayuki Sato\*

*Hokkaido Institute of Public Health, Kita-19, Nishi-12, Kita-ku, Sapporo 060-0819, Japan.*



Reprinted from : Journal of Traditional Medicines (J. Trad. Med.) **29** (1), 25–29, 2012  
Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU  
(TEL : 81-76-434-7635, FAX : 81-76-434-5062)



Symposium in the 28<sup>th</sup> Annual Meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU  
“The forefront of research on natural medicines”

## Organophosphorus pesticide residues in crude drugs and migration of pesticides to decoctions

Masayuki Sato\*

*Hokkaido Institute of Public Health, Kita-19, Nishi-12, Kita-ku, Sapporo 060-0819, Japan.*

### Introduction

Japan's self-sufficiency ratio of crude drugs in 2008 was only 12% and others were mainly imported from China.<sup>1)</sup> In China, approximately 60% of medicinal plants are cultivated, and various kinds of pesticides are used during cultivation.<sup>2)</sup>

In Japan, the Agricultural Chemicals Regulation Law was revised on March 10, 2003, and states that a person who uses agricultural chemicals shall not use them contrary to the regulations determined by ministerial ordinances (Article 12). In June 2003, it was reported in some news papers that 4 organophosphorus pesticides and 2 pyrethroid pesticides were detected in Citrus Unshiu Peel, Cornus Fruit, Jujube and Perilla Herb (Japan Family Farmers Movement). To survey pesticide residues in crude drugs, the analysis of pesticides in crude drugs were performed as a Special Research Project by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare. As a result, organochlorine pesticides in eleven crude drugs, pyrethroid pesticides in eight crude drugs and organophosphorus pesticides in five crude drugs were detected.<sup>3-5)</sup> In this project, our group were responsible for analyses of organophosphorus pesticide residues.<sup>5)</sup>

On the basis of the project results, the Japanese Pharmacopoeia, Fifteenth Edition adopted the residual pesticide limits on total BHC and total DDT each for Astragalus Root, Polygala Root, Powdered Polygala

Root, Glycyrrhiza, Powdered Glycyrrhiza, Cinnamon Bark, Powdered Cinnamon Bark, Asiasarum Root, Cornus Fruit, Perilla Herb, Jujube, Citrus Unshiu Peel, Loquat Leaf, Moutan Bark, Powdered Moutan Bark in addition to Ginseng, Powdered Ginseng, Red Ginseng, Senna Leaf and Powdered Senna Leaf. In addition, The Japan Kampo Medicine Manufacturers Association announced self-imposed limits on organochlorine pesticides (total BHC and total DDT) in the Kampo products using the formulations containing the crude drug listed above, pyrethroid pesticides (cypermethrin and fenvalerate) in Kampo products using the formulations containing Polygala Root, Perilla Herb, Citrus Unshiu Peel or Loquat Leaf or Jujube, and organophosphorus pesticides (malathion, methidathion, parathion and parathion-methyl) in Kampo products using the formulations containing Polygala Root, Cornus Fruit, Perilla Herb or Citrus Unshiu Peel.<sup>6)</sup>

During our successive studies on impurities of crude drugs, we have further detected organophosphorus pesticides in several crude drugs.<sup>5,7,8)</sup> In Japan, about 90% of crude drugs are used as raw materials for Kampo dry extracts prepared from industrial decoctions. To assess human exposure, it is important to determine the fate of the pesticides during the extraction step. Therefore, we prepared three Kampo decoctions using crude drugs contaminated with organophosphorus pesticides and quantified the concentrations of the pesticides in the decoctions.<sup>9)</sup> Furthermore, we investigated the fate of organophosphorus pesticides in a decoction based on a Kampo formula during the drying process.<sup>10)</sup>

In this report, we summarize our three studies, namely, analysis of organophosphorus pesticide

\*To whom correspondence should be addressed.  
e-mail : msat@iph.pref.hokkaido.jp

residues in crude drugs, migration of the pesticides to decoctions of Kampo formula from crude drugs and fate of the pesticides in decoction based on a Kampo formula during drying.

### Analysis of organophosphorus pesticide residues in crude drugs

There are a few reports<sup>11-13)</sup> for determination of organophosphorus pesticides in multiple crude drugs. We developed for simultaneous determination of 22 organophosphorus pesticides<sup>5)</sup> in the eleven crude drugs (Astragalus Root, Polygala Root, Glycyrrhiza, Cinnamon Bark, Asiasarum Root, Cornus Fruit, Perilla Herb, Jujube, Citrus Unshiu Peel, Loquat Leaf and Moutan Bark) and 28 organophosphorus pesticides<sup>7,8)</sup> in the twenty-five crude drugs (Fennel, Astragalus Root, Pueraria Root, Magnolia Bark, Bupleurum Root, Gardenia Fruit, Rehmannia Root, Peony Root, Ginger, Cimicifuga Rhizome, Magnolia Flower, Senega, Cnidium Rhizome, Atractylodes Lancea Rhizome, Rhubarb, Japanese Angelica Root, Ginseng, Mentha Herb, Glehnia Root, Pinellia Tuber, Angelica Dahurica Root, Atractylodes Rhizome, Poria Sclerotium, Ephedrae Herba and Coicis Semen).

The pesticides in Glycyrrhiza were extracted with aqueous acetone and the pesticides in the other crude drugs were extracted with aqueous acetonitrile. The extract was cleaned up on a C18 mini-column, and the pesticide-containing fraction of the eluate was concentrated. In the case of Glycyrrhiza and Rhubarb, a brown sticky insoluble material was separated from the water solution and dissolved in methanol. After addition of sodium chloride to the concentrated aqueous solution, the pesticides were re-extracted with *n*-hexane. In the case of Bupleurum Root and Senega, a small quantity of methanol was added to the *n*-hexane to prevent emulsification. The extract was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The extracts of Magnolia Bark, Atractylodes Lancea Rhizome and Atractylodes Rhizome were further cleaned up on a Diol mini-column and a Silica gel mini-column. The extracts of

Polygala Root, Cinnamon Bark and Rhubarb were further cleaned up on an ENVI-Carb/LC-NH<sub>2</sub> mini-column. The extracts of the other crude drugs, except for Astragalus Root, Glycyrrhiza, Asiasarum Root, Cornus Fruit, Perilla Herb, Jujube, Citrus Unshiu Peel, Loquat Leaf and Moutan Bark were further cleaned up on a Silica gel mini-column. The determination was performed by gas chromatography with FPD detection.

The established method was applied to 283 samples of 37 kinds of crude drugs. Thirteen kinds of organophosphorus pesticides were detected in 57 samples of 14 kinds of crude drugs in the range of trace to 1.7 ppm (Table 1). Four kinds of organophosphorus pesticides regulated by the Agricultural Chemicals Regulation Law were detected in 4 samples of 2 kinds of crude drugs produced in Japan.<sup>8)</sup>

### Migration of organophosphorus pesticides to decoctions of Kampo formula from crude drugs

To evaluate the migration rates from crude drugs to decoctions, we prepared three decoctions, namely kamishoyosan, hochuekkito and hangekobokuto from crude drugs contaminated with organophosphorus pesticides and quantitatively determined residual pesticide concentrations in the decoctions and the crude drug residues (Table 2).<sup>9)</sup> The maximum migration rate to the decoctions was 31% in the case of malathion in Citrus Unshiu Peel in hochuekkito. The migration rates of the other pesticides, except malathion, parathion and parathion-methyl, were less than 20%.

In order to clarify this result, we conducted recovery tests of the pesticides spiked in water after the solutions had been concentrated to half of the original volume by heating. The recoveries of these pesticides were less than 50%. It is concluded that considerable amounts of these pesticides may remain in the crude drug residues or be lost by decomposition or vaporization during the decoction process. The amounts of organophosphorus pesticides, except tolclophos-methyl, in crude drug residues of hochuekkito were related to log Kow, not to water solubility.<sup>9,14)</sup>

**Table 1** Pesticide residues in crude drugs

Crude drug	Pesticide	D/T*1	Residue (ppm)
Fennel	Isocarbofos	6/16	trace
	Parathion-methyl	7/16	trace~0.22
Polygala Root*2	Parathion	1/11	0.05
	Malathion	3/11	0.12~0.14
Glycyrrhiza*2	Dichlorvos	1/11	trace
	Fenitrothion	1/11	0.60
Bupleurum Root	Parathion	1/ 9	trace
Cornus Fruit*2	Parathion	5/11	0.03~0.19
Cnidium Rhizome	EPN*5	2/11	0.07, 0.54
	Phenthoate (PAP)*5	2/11	trace, 0.40
Szechwan Lovage Rhizome	Isocarbofos	3/ 4	trace~0.16
	Parathion-methyl	2/ 4	0.04, 0.18
Perilla Herb*2	Parathion	4/11	0.09~0.17
	Parathion-methyl	9/11	0.09~1.7
Citrus Unshiu Peel*2	Quinalphos	4/11	0.10~0.31
	Chlorpyrifos	4/11	0.05~0.15
	Parathion-methyl	3/11	0.05~0.23
	Fenitrothion	6/11	0.04~0.92
	Malathion	3/11	0.04~0.09
	Methidathion	8/11	trace~1.1
Ginseng	Chlorpyrifos	1/ 5	trace
	Tolclophos-methyl	1/ 5	0.17
Mentha Herb	Chlorpyrifos	3/ 5	0.03~0.06
	Parathion	1/ 5	0.11
	Parathion-methyl	1/ 5	0.02
Poria Sclerotium	Dichlorvos (DDVP)	1/ 2	trace
Japanese Angelica Root (Hokkai)*3	Fenitrothion (MEP)	1/ 9	trace
Japanese Angelica Root (Yamato)*4	Fenitrothion (MEP)*5	4/ 7	0.01~0.39
	Diazinon*5	1/ 7	0.11
	Phenthoate (PAP)	1/ 7	0.20

\*1 Number of detections per that of analysed samples

\*2 performed in Special Research Project by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

\*3 prepared from *Angelica acutiloba* var. *sugiyamae*

\*4 prepared from *Angelica acutiloba*

\*5 regulated by the Agricultural Chemicals Regulation Law in Japan

### Fate of residual organophosphorus pesticides in decoction based on a Kampo formula during drying

To investigate the fate of organophosphorus pesticides in a decoction based on a Kampo formula during

the drying process, we first prepared a decoction of hangekobokuto by utilizing Perilla Herb contaminated with parathion and parathion-methyl, and then freeze-dried or spray-dried the supernatant after centrifugation. The pesticide residues in the dried extract and the removed herbal residue were determined (Table 3).

**Table 2** Migration of organophosphorus pesticides to decoctions based on Kampo formula

n=3

Pesticide	Crude drugs* <sup>1</sup>	Before decoction ng (CV* <sup>2</sup> )	Decoction				Residue	
			Supernatant	Precipitate	Total* <sup>3</sup>		ng (CV)	%* <sup>5</sup>
			ng (CV)	ng (CV)	ng	%* <sup>4</sup>		
<b>Kamishoyosan A</b>								
Fenitrothion	Glycyrrhiza No.1	690 (1.2)	49(25.4)	16(30.7)	65	9	220(16.3)	32
Parathion	Mentha Herb No.1	80(17.6)	less than 10	less than 10	less than 20	less than 25	less than 50	less than 63
<b>Kamishoyosan B</b>								
Fenitrothion	Japanese Angelica R.* <sup>6</sup> No.1	360(21.4)	14(39.7)	7(36.5)	21	6	99(31.8)	28
Phenthoate	Japanese Angelica R. No.1	450(29.7)	25(23.5)	19(26.4)	44	10	360(36.9)	80
<b>Hochuekkito A</b>								
Chlorpyrifos	Citrus Unshiu Peel No.1	100(18.1)	ND* <sup>7,8</sup>	ND* <sup>8</sup>	ND	—	100(19.1)	100
Fenitrothion	Citrus Unshiu Peel No.1	120(34.1)	11(27.8)	ND* <sup>10</sup>	11	9	less than 60	less than 50
Methidathion	Citrus Unshiu Peel No.1	1100 (7.3)	less than 50	ND* <sup>11</sup>	less than 50	less than 5	less than 120	less than 11
Quinalphos	Citrus Unshiu Peel No.1	280(11.8)	35(28.7)	ND* <sup>10</sup>	35	13	290(21.9)	104
<b>Hochuekkito B</b>								
Fenitrothion	Glycyrrhiza No.1	690 (1.2)	52 (9.4)	less than 30	less than 82	less than 12	290(18.9)	42
Malathion	Citrus Unshiu Peel No.2	170(12.4)	45 (9.4)	ND* <sup>12</sup>	45	26	less than 83	less than 49
Parathion-methyl	Citrus Unshiu Peel No.2	240(23.1)	less than 39	ND* <sup>11</sup>	less than 39	less than 16	less than 110	less than 46
<b>Hochuekkito C</b>								
Fenitrothion	Citrus Unshiu Peel No.3	1200 (0.8)	130(15.7)	34 (6.3)	164	14	390(21.5)	33
Methidathion	Citrus Unshiu Peel No.3	1200 (9.5)	less than 50	ND* <sup>11</sup>	less than 50	less than 4	less than 120	less than 10
Tolclophos-methyl	Ginseng No.1	650 (7.1)	ND* <sup>9</sup>	ND* <sup>9</sup>	ND	—	160(43.7)	25
<b>Hochuekkito D</b>								
Fenitrothion	Japanese Angelica R. No.1	360(21.4)	47(25.0)	3(19.5)	60	17	180(5.3)	50
Malathion	Citrus Unshiu Peel No.2	170(12.4)	52 (9.2)	ND* <sup>12</sup>	52	31	less than 83	less than 49
Parathion-methyl	Citrus Unshiu Peel No.2	240(23.1)	less than 39	ND* <sup>11</sup>	less than 39	less than 16	less than 110	less than 46
Phenthoate	Japanese Angelica R. No.1	450(29.7)	less than 27	ND* <sup>13</sup>	less than 27	less than 6	330(32.3)	73
Tolclophos-methyl	Ginseng No.1	650 (7.1)	ND* <sup>9</sup>	ND* <sup>9</sup>	ND	—	370(18.2)	57
<b>Hangekobokuto A</b>								
Parathion	Perilla Herb No.1	240 (7.5)	29(17.8)	17(21.7)	46	19	100(11.6)	42
<b>Hangekobokuto B</b>								
Parathion-methyl	Perilla Herb No.2	3400 (9.1)	790(18.4)	170(15.8)	960	28	770(11.1)	23

\*<sup>1</sup> Crude drugs in which pesticides were detected; \*<sup>2</sup> Coefficient of variation; \*<sup>3</sup> Sum of the detected amount; \*<sup>4</sup> Migration rate; \*<sup>5</sup> Residual rate; \*<sup>6</sup> Japanese Angelica Root prepared from *Angelica acutiloba* Kitagawa, Yamato; \*<sup>7</sup> not detected; \*<sup>8</sup> less than 2 ng; \*<sup>9</sup> less than 10 ng; \*<sup>10</sup> less than 3 ng; \*<sup>11</sup> less than 12 ng; \*<sup>12</sup> less than 11 ng; \*<sup>13</sup> less than 9 ng.

**Table 3** Amount of organophosphorus pesticides in hangekobokuto decoctions, dry extracts and their herbal residues

n=3

Pesticide	Crude drugs* <sup>1</sup>	Decoction ng (CV* <sup>2</sup> )	Extract* <sup>3</sup>				Herbal residues (Precipitates)	
			Freeze-dried		Spray-dried		ng (CV)	%
			ng (CV)	%* <sup>4</sup>	ng (CV)	%		
<b>Hangekobokuto A</b>								
Parathion	Perilla Herb No.1	92 (17.2)	40 (10.6)	43	6.2 (15.7)	6.7	33 (17.2)	36
<b>Hangekobokuto B</b>								
Parathion-methyl	Perilla Herb No.2	1,920 (17.6)	830 ( 7.9)	43	170 (11.4)	8.9	310 (10.5)	16

\*<sup>1</sup> Crude drugs in which pesticides were detected; \*<sup>2</sup> Coefficient of variation; \*<sup>3</sup> The extract after the whole supernatants were dried; \*<sup>4</sup> The ratios of the amounts of pesticides to those in the decoctions



The organophosphorus pesticide contents in the freeze-dried and spray-dried extracts were 43% (for both parathion and parathion-methyl) and less than 10% (parathion: 6.7%, parathion-methyl: 8.9%) of those in the decoction, respectively. On the other hand, 36% of parathion and 16% of parathion-methyl remained in the herbal residue obtained by centrifugation. These data suggest that substantial amounts of pesticides in the decoction were decomposed or vaporized during the drying process. It was calculated that more than 85% of residual organophosphorus pesticides contained in the original crude drug, Perilla Herb, is removed during the decoction and drying process. The final pesticide residue levels in the freeze-dried and spray-dried extracts were 10-14% and 2-3% of those in Perilla Herb, respectively.

### Acknowledgments

The author thanks Dr. Yukihiro Goda, National Institute of Health Sciences, for supervising our studies and reviewing this manuscript.

The most part of this work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

### References

- 1) Asama, H.: *Forum on Medicinal Plants, 2010, Abstract Papers*, 9-12, 2010.
- 2) Yamaguchi, S., Abe, S., Tsuchida, T., Koyama, T., Ishiguro, C., Muraguchi, S., Xu, X., Hu, Z., Feng, Y., Li, J., Asama, H., Sasaki, H.: Investigation of agrochemicals in use for cultivation of medicinal plants (Part 1) Agrochemicals for cultivation of citrus unshiu peels in China. *The Japanese Journal of Pharmacognosy*, **65**, 10-17, 2011.
- 3) Goda, Y.: Studies of the analysis of pesticides in crude drugs. *Report of Special Research Project by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare*, 1-81, 2004.
- 4) Nakajima, J., Hamano, T., Shioda, H., Yasuda, I., Kamakura, H., Gouda, Y.: The factors of deviation in analyzing pyrethroid pesticides residues and their contents in crude drugs. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, **55**, 49-53, 2004.
- 5) Sato, M., Anetai, M., Goda, Y.: Analysis of organophosphorus pesticide residues in crude drugs. *Pharm. Regul. Sci.*, **36**, 83-97, 2005.
- 6) Tamura, M., Endo, Y., Isozaki, T., Sugimoto, C., Maruta, J., Ohashi, S., Yoshikawa, S., Okonogi, A., Shimizu, K., Sasaki, H.: Pesticide residues in Kampo formulations, crude drug formulations and crude drugs (1) Self-imposed limits of pesticides residues and survey of their implementation in Kampo formulations. *Pharm. Regul. Sci.*, **39**, 63-75, 2008.
- 7) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y.: Analysis of organophosphorus pesticide residues in crude drugs (Part 2). *Pharm. Regul. Sci.*, **39**, 203-222, 2008.
- 8) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y.: Analysis of organophosphorus pesticide residues in crude drugs (Part 3). *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, **41**, 324-337, 2010.
- 9) Sato, M., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y.: Migration of organophosphorus pesticides to decoctions of Kampo formula from crude drugs. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, **41**, 458-468, 2010.
- 10) Sato, M., Hakamatsuka, T., Anetai, M., Kamakura, H., Goda, Y.: Fate of residual organophosphorus pesticides in decoction based on a Kampo formula during drying. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, **41**, 816-822, 2010.
- 11) Nakajima, K., Yasuda, T.: Pesticide residues in crude drugs and pharmaceutical preparations containing crude drugs. *Eisei Kagaku*, **29**, 427-432, 1983.
- 12) Satake, M., Suzuki, H., Nagai, Y., Okada, M., Sagara, K., Danura, K., Kurashige, M.: Analytical data on purity tests of crude drugs. *Pharm. Regul. Sci.*, **27**, 467-480, 1996.
- 13) Shioda, H., Hamano, T., Nakajima, J., Shimomura, J., Suetsugu, D., Yasuda, I.: Organophosphorus and pyrethroid pesticide residues in the crude drugs and the decoction. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P.H.*, **55**, 43-47, 2004.
- 14) Sato, M., Anetai, M., Goda, Y.: Organophosphorus pesticide residues in decoctions of crude drugs. *Pharm. Regul. Sci.*, **37**, 245-250, 2006.

資料 2

第十六改正日本薬局方医薬品各条生薬等の確認試験及び純度試験に規定されている薄層クロマトグラフィーの試験条件及びR<sub>f</sub>値

この表は、日本薬局方に収載されている全形生薬の薄層クロマトグラフィー（TLC）による確認試験及び純度試験を概観することを主目的に、その条件を簡略化してまとめたものである。確認試験を実施するには、必ず各条を参照されたい。

R<sub>f</sub>値の実測値は、厚生労働科学研究費補助金事業（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「漢方処方製剤の安全性及び同等性の評価並びに生薬の品質確保と国際調和に関する研究」並びに創薬基盤推進研究事業「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」）の分担研究班（分担研究者：慶應義塾大学薬学部・教授 木内文之）で収集したデータに基づいたものである。この研究班は、日本薬局方に収載されている生薬のTLCによる確認試験の実際のクロマトグラムを画像データとして収集し、公開するとともに、試験法の問題点等について検討することを目的として組織されたもので、生薬の確認試験を日常的に行っている生薬関連企業（株式会社ウチダ和漢薬、株式会社ツムラ、株式会社栃本天海堂、救心製薬株式会社、小太郎漢方製薬株式会社、三和生薬株式会社、大正製薬株式会社）、TLCメーカー（和光純薬工業株式会社（Wako））並びに公的研究機関（国立医薬品食品衛生研究所生薬部、独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター）が参加している。表には市販のTLCプレート（Merck社製並びにWako社製）を用いた場合のR<sub>f</sub>値を示してある。多くの場合どちらのプレートを使用しても確認試験が可能であるが、Merckのプレートに比べWakoのプレートは展開に要する時間が短く、R<sub>f</sub>値は大きくなる傾向にある。なお、グリチルリチンのような酸性物質のR<sub>f</sub>値は両者で大きく異なり、トウガシの確認試験ではWako社製のプレートを用いると確認すべき2つのスポットが分離しないので、注意が必要である。

この表はTLCによる生薬の確認試験の適正な実施のために活用して下さい。

## ○確認試験TLC条件 (全形生薬のみ)

生薬名	検出成分 (局方記載 $R_f$ 値, 検出物質*等)	展開溶媒	検出法	標品の有無	展開距離 (cm)	実測 $R_f$ 値** (Merck)	実測 $R_f$ 値** (Wako)
アカメガシワ	ベルゲニン ( $R_f$ 0.5)	酢酸エチル/エタノール (95)/水 (100 : 17 : 13)	UV254	○	10		
アラビアゴム	D-ガラクトース, L-アラビノース, L-ラムノース	アセトン/水 (9 : 1)	1-ナフトール・硫酸試液/105℃ 5分	○	10		
アロエ	バルバロイン	酢酸エチル/アセトン/水/酢酸 (100) (20 : 5 : 2 : 2)	UV365	○	10		
インチンコウ	蛍光スポット ( $R_f$ 0.5, 青色, esculetin dimethyl ether)	アセトン/ヘキサン (1 : 1)	UV365	×	10	0.44	0.48
インヨウカク	イカリイン	酢酸エチル/エタノール (99.5)/水 (8 : 2 : 1)	UV254	○	10		
ウイキョウ	紫外線 (254) 吸収スポット ( $R_f$ 0.4, 暗紫色, anethole)	ヘキサン/酢酸エチル (20 : 1)	UV254	×	10		
ウコン	黄色スポット ( $R_f$ 0.4, curcumin)	酢酸エチル/ヘキサン/酢酸 (100) (70 : 30 : 1)	可視 (黄色)	×	10	0.43	0.46
ウヤク	ドラージェンドルフ陽性スポット ( $R_f$ 0.4, 黄褐色, laurolistine)	酢酸エチル/メタノール/アンモニア水 (28) (10 : 2 : 1)	ドラージェンドルフ試液	×	10	0.37	0.39
ウワウルシ	アルブチン	ギ酸エチル/水/ギ酸 (8 : 1 : 1)	薄めた硫酸 (1 → 2)/105℃ 10分	○	15		
エンゴサク	蛍光スポット ( $R_f$ 0.4, 黄緑色, デヒドロコリダリン), 蛍光スポット ( $R_f$ 0.35, 黄色, coptisine), ドラージェンドルフ陽性スポット ( $R_f$ 0.6, 褐色, corydaline)	メタノール/酢酸アンモニウム溶液 (3→10)/酢酸 (100) (20 : 1 : 1)	UV365, 噴霧用ドラージェンドルフ試液/亜硝酸ナトリウム試液	×	10		
オウギ	アストラガロシドIV	酢酸エチル/メタノール/水 (20 : 5 : 4)	希硫酸/105℃ 5分/UV365	○	10		
オウゴン	バイカリン	1-ブタノール/水/酢酸 (100) (4 : 2 : 1)	塩化鉄 (Ⅲ)・メタノール試液	○	10	0.35	0.54
オウバク	ベルベリン	1-ブタノール/水/酢酸 (100) (7 : 2 : 1)	UV365	○	10	0.30	0.31
オウレン	ベルベリン	1-ブタノール/水/酢酸 (100) (7 : 2 : 1)	UV365	○	10	0.31	0.30
カシユウ	蛍光スポット ( $R_f$ 0.3, 青白色, スチルベン配糖体)	酢酸エチル/水/メタノール/酢酸 (100) (200 : 10 : 10 : 3)	UV365	×	10	0.26	0.28
カッコウ	バニリン・硫酸試液陽性スポット ( $R_f$ 0.4, 赤色, patchouli alcohol)	ヘキサン/アセトン (9 : 1)	バニリン・硫酸試液/105℃	×	10		
カクコン	プエラリン	酢酸エチル/メタノール/水 (12 : 2 : 1)	UV365	○	10		
カンキョウ	[6]-ショウガオール	酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1)	噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液/105℃ 5分	○	10		
	白糖	1-ブタノール/水/酢酸 (100) (8 : 5 : 3)	1,3-ナフタレンジオール試液/105℃ 5分	○	10	0.29	0.34
カンゾウ	グリチルリチン酸	1-ブタノール/水/酢酸 (100) (7 : 2 : 1)	UV254	○	10	0.21	0.53
キクカ	ルテオリン	酢酸エチル/2-ブタノール/水/ギ酸 (25 : 3 : 1 : 1)	塩化鉄 (Ⅲ)・メタノール試液	○	10		
キササゲ	パラオキシ安息香酸, 紫外線 (254) 吸収スポット (パラオキシ安息香酸に対する相対移動度0.3, 暗紫色, カタルボシド)	酢酸エチル/エタノール (99.5)/水 (20 : 2 : 1)	UV254	○	10		
キョウカツ	蛍光スポット (UV254で暗紫色) ( $R_f$ 0.5, 青白色, isoimperatorin)	ODSプレート, メタノール/水 (9 : 1)	UV365/UV254	×	10	0.45	

生薬名	検出成分 (局方記載R <sub>f</sub> 値, 検出物質*等)	展開溶媒	検出法	標品の有無	展開距離 (cm)	実測R <sub>f</sub> 値** (Merck)	実測R <sub>f</sub> 値** (Wako)
キョウニン	アミグダリン, 蛍光スポット (R <sub>f</sub> 0.7, 青白色, 噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液陽性, 赤褐色)	酢酸エチル/メタノール/水 (20:5:4)	UV365, 噴霧用チモール・硫酸・メタノール試液/105℃ 5分	○	10		
クコシ	黄色スポット (R <sub>f</sub> 0.6, physalien)	ヘキサン/酢酸エチル (10:1)	可視 (黄色)	×	10		
ケイヒ	紫外線 (254) 吸収スポット (R <sub>f</sub> 0.4, 紫色, 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン陽性, cinnamaldehyde)	ヘキサン/酢酸エチル (2:1)	UV254/2,4-ジニトロフェニルヒドラジン試液	×	10	0.43	0.46
ゲンチアナ	ゲンチオピクロシド	酢酸エチル/エタノール (99.5)/水 (8:2:1)	UV254	○	10		
コウイ	マルトース	2-ブタノン/水/酢酸 (100) (3:1:1)	噴霧用2,3,5-トリフェニル-2H-テトラゾリウム塩酸塩・メタノール試液/105℃ 5分	○	10		
コウジン	ギンセノシドR <sub>g1</sub>	酢酸エチル/メタノール/水 (14:5:4)	噴霧用バニリン・硫酸・エタノール試液/105℃ 10分	○	10		
コウベイ	蛍光スポット (R <sub>f</sub> 0.3, 青紫色, γ-オリザノール)	ヘキサン/アセトン (5:2)	UV365	×	10		
コウボク	ドラージェンドルフ陽性スポット (R <sub>f</sub> 0.3, 黄色, magnolol)	1-ブタノール/水/酢酸 (100) (4:2:1)	ドラージェンドルフ試液	×	10	0.29	0.34
ゴボウシ	希硫酸/加熱/赤紫色スポット (R <sub>f</sub> 0.4, arctiin)	アセトン/酢酸エチル/水 (15:10:1)	希硫酸/105℃ 5分	×	10	0.32	0.39
ゴマ	セサミン	ヘキサン/酢酸エチル/酢酸 (100) (10:5:1)	希硫酸/105℃ 5分	○	10		
ゴミシ	シザンロリン	酢酸エチル/ヘキサン/酢酸 (100) (10:10:1)	UV254	○	10		
サイコ	サイコサポニンaとその上側に近接した黄赤色スポット	酢酸エチル/エタノール (99.5)/水 (8:2:1)	噴霧用4-ジメチルアミノベンズアルデヒド試液/105℃ 5分	○	10		
サンザシ	ヒペロシド	酢酸エチル/2-ブタノン/水/ギ酸 (5:3:1:1)	希硫酸/105℃ 5分/UV365	○	10		
サンシシ	ゲニボシド	酢酸エチル/メタノール (3:1)	4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液/105℃ 10分	○	10		
サンシュユ	ロガニン	酢酸エチル/水/ギ酸 (6:1:1)	4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液/105℃ 5分	○	10		
サンショウ	紫外線 (広域波長) 灰赤色～赤色スポット (R <sub>f</sub> 0.7)	酢酸エチル/エタノール (95)/水 (8:2:1)	UV (広域波長)	×	10		0.71
サンソウニン	紫外線 (254) 吸収スポット (R <sub>f</sub> 0.3, 1-ナフトール・硫酸試液陽性, spinosin)	アセトン/酢酸エチル/水/酢酸 (100) (10:10:3:1)	UV254/1-ナフトール・硫酸試液/105℃ 5分	×	10	0.29	0.39
ジコッピ	ドラージェンドルフ/亜硝酸ナトリウム陽性スポット (R <sub>f</sub> 0.5, 濃褐色, kukoamine B)	1-ブタノール/水/ピリジン/酢酸 (100) (3:1:1:1)	噴霧用ドラージェンドルフ試液/105℃ 3分/亜硝酸ナトリウム試液	×	10	0.39	0.42
シコン	赤紫色スポット (R <sub>f</sub> 0.75, shikonin類)	酢酸エチル/エタノール (95) (3:1)	可視 (赤紫色)	×	10	0.75	0.79
シツリシ	希硫酸/加熱/蛍光スポット (R <sub>f</sub> 0.4, 青白色, terrestriamide)	酢酸エチル/水 (40:1)	希硫酸/105℃ 5分/UV365	×	10	0.44	0.45
シャクヤク	ペオニフロリン	アセトン/酢酸エチル/酢酸 (100) (10:10:1)	4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液/105℃ 5分	○	10		
ジャショウシ	オステール	ヘキサン/酢酸エチル (2:1)	UV365	○	10		

第十六改正日本薬局方医薬品各条生薬等の確認試験及び純度試験に規定されている薄層クロマトグラフィーの試験条件及びR<sub>f</sub>値