

桃核承気湯，葛根湯加川芎辛夷，加味帰脾湯，防風通聖散，五苓散，半夏瀉心湯，大柴胡湯，抑肝散及び乙字湯の各エキス11品目について，規格化を検討するとともに，これらの漢方処方エキスの規格化の際使用する試薬類の規格かについて検討し，各WG会議後，生薬等A委員会に検討内容について報告した。

前年度終了の段階で，上記11処方のうち，半夏瀉心湯エキスについては，既にA委員会，B委員会での審議が終了し，原案が作成され，日本薬局方フォーラムに公開され，16局第一追補での掲載が決定している。さらに，本年度は，葛根湯加川芎辛夷エキス，麻黄湯エキス，大柴胡湯エキス，乙字湯エキスの4処方エキスについての本WGでの規格化を経て，生薬等A委員会，生薬等B委員会での議論が終了しており，16局第二追補への掲載可能となった。また，桃核承気湯エキスについては，本WGでの議論が終了，生薬等A委員会での審議中であるが，別に本WGで検討し，生薬等委員会で審議中の処方構成生薬であるボウショウについて，添加物委員会との調整が遅れた関係で，第二追補での掲載の可能性がなくなった。また，次に掲載の可能性が高い処方として，加味帰脾湯が挙げられている。なお，実際にエキスの色を調べた時期の関係で，性状の項の色に関して，乙字湯，大柴胡湯，五苓散，抑肝散，防風通聖散，桃核承気湯については乾燥エキスと軟エキスを個別に表現することになったが，葛根湯加川芎辛夷，防已黄耆湯，麻黄湯，半夏瀉心湯，加味帰脾湯については旧来通り乾燥エキスと軟エキスを分けず，表現することとなっている。これについては，JP16第二追補までは不揃いの状態のまま進め，JP17改正に際し，すべての局方収載処方エキスの色について再検討することとなった。

試薬関係では，qNMRを利用して純度を値付けした試薬（ゲニポシド，ペオノール，マグノロール，マグノフロリン）が販売されることになり，本試薬と連動し，加味逍遥散エキス，半夏厚朴湯エキス，黄連解毒湯エキス，葛根湯加川

芎辛夷エキスの4処方エキスの定量試験において，これらの値付けされた試薬を使用した規格が16局第二追補で設定されることになった。なお，17局までの2年の猶予期間内は，従来の試薬規格を満たす試薬をして定量しても，問題ないこととされている。なお，葛根湯加川芎辛夷エキスで使用されるマグノフロリンは，新規な試薬であるため，設定当初から，qNMRで値付けされた試薬のみの規格となる。

D. 結論

第16改正日本薬局方第二追補では，本研究課題で実施された漢方処方の原案作成WGの報告を元にして，葛根湯加川芎辛夷エキス，麻黄湯エキス，大柴胡湯エキス，乙字湯エキスの4エキスの原案が完成し，16局第二追補収載予定となった。さらに，引き続き残り6漢方処方エキス及び処方構成生薬の局方収載を目標として，技術的検討が進んでおり，桃核承気湯エキスについては，ほぼ規格化が終了している。

健康危機情報

本研究において健康に危機を及ぼすような情報はない。

E. 研究発表

- 1) 合田幸広，生薬・漢方製剤分野で使用する生薬の英語表記について，日本生薬学会第59回年会ワークショップ：生薬・漢方製剤の国際化，木更津（2012.9）。
- 2) 合田幸広，最近の生薬の話題，大阪生薬協会技術部会特別研修会，大阪（2012.10）。
- 3) 合田幸広，局方及び局外生規に関する最近の話題，生薬学会関西支部平成24年度秋期講演会，大阪（2012.11）。
- 4) Goda, Y., Pharmacopoeial Topics in Japan from 2011 to 2012, The 10th Standing Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of

Herbal Medicines, ハノイ (2012.11) .

- 5) Goda, Y., Current Status of Herbal Medicines in Japan and Their Quality Assurance, JICA 東南アジア行政官 GMP 研修, 東京 (2012.11).

厚生労働科学研究費補助金（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）
分担研究報告書

分担研究課題

生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性等に関する研究

研究分担者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

公定書未収載生薬の英名に関する検討

要旨 漢方処方に用いられる局方、局外生規未収載の生薬や生薬製剤に使用される生薬等で、これまで英語名が定められていなかった 66 の生薬について、日本での使用実態にあわせて、英語名について検討し、厚労省審査管理課から発出される事務連絡の原案を作成した。

研究協力者

木内文之（慶應義塾大学薬学部）
袴塚高志（国立医薬品食品衛生研究所）
丸山卓郎（国立医薬品食品衛生研究所）
浅間宏志，佐々木博，佐々木博美，神谷 洋，
中島 実，富塚弘之，新井一郎，塩本秀己（以
上，日本漢方製剤協会）
川原信夫，小松かつ子，酒井英二，寺林 進，
近藤誠三，菊地祐一，山本 豊（以上局外生規
検討会，重複を除く）。

A. 研究目的

日本薬局方では、生薬の基原本質は、使用する植物の学名+使用部位+修治法で定義され、さらに生薬の性状以下、各試験法等でその品質規格が担保されるが、その全体を一言で表した物が正名となる。この正名を英語であらわしたものが英名となるので、日本薬局方に収載される（日本で医薬品として使用される）生薬について外国人に説明する場合には、この英名を使用すれば、細かい定義、規格まで含めて、生薬の

内容を正確に伝える事が出来る（はずである）。また、生薬の場合、複数の基原植物を使用する場所があるため、そのことも含めて短い単語で説明できる局方英名の価値は高い

一方、日本で現実的に流通している生薬は、250 程度であるが、日本薬局方で英語名を規定している生薬は 165 余り（第 16 局第一追補）しかない。それ以外の生薬の規格は、日本薬局方外生薬規格（局外生規）や個々の承認書により決められているが、これらの規格には英語名は記載されていない（平成 24 年 10 月 30 日に発出された局外生規 2012 では、英名を規定）。局外生規には、公的とは言えないまでも、厚生労働省の薬務局審査課が監修した「The Japanese Standards for Herbal Medicines」（薬事日報）で英語訳が記載されており、参考とすることが出来るが、承認書で規定されている生薬については、全く情報がない。

このような状況の下、平成 22 年に局外生規が 23 年振りに全面改定が決まり、局外生規検討会での議論から、改訂版の局外生規には英語

名を記載することが決定され、局外生規 2012 に収載される生薬 44 (現行 35, 新規 9, 但し末を除く数) 品目について英語名が公的な通知として発出された。従って、210 程度の生薬については、英名は、規格 (局方及び局外生規) とともに、確定されることになる。

残りの生薬については、どうであろうか。平成 22 年の段階で、保険薬価が収載される事典 (保険薬事典等) について英語訳がなされるといふ話が日本漢方生薬製剤協会に持ち込まれ、薬価収載生薬すべてについて、なんらかの英語訳が必要であるという共通認識が業界団体でなされた。この場合、日本における生薬の実態を良く知った専門家が関与せず、英語訳が行われると、現在の流通状況と違う英名が事典に収載されることになる。例えば、シャカンゾウの場合、漢字で書くと、炙甘草となり、中国では、炙の意味を honey-fried として定義しているが、日本で使われるシャカンゾウは、薄めた蜜をからめず、単に火で炙った (あぶった) ものが主に流通している。従って、このものを中国の生薬と同様に honey-fried と訳すと、実態と異なった英名となる。このような状況を鑑みて、保険薬価が収載されている生薬、使用量の多い生薬を中心として、局方・局外生規外の生薬についても、日本の実態にあった英語名について、何らかの形で定めた方がよいとの判断が厚生労働省医薬食品局審査管理課でなされ、本研究で対応することとなった。

B. 研究方法

まず、日漢協原料生薬使用量等調査で使用量の多い生薬、210 処方使用生薬、薬価基準収載 (薬効分類 510) 生薬より、局方収載生薬 (収載予定生薬を含む)、局外生規収載生薬 (収載予定生薬を含む) を除き 66 生薬生薬を選択し、

これらの生薬について、研究班会議を開催し、英名を検討した。その際、まず、生薬の本質を確認するため、基原の学名について調査した。学名は、WHO monographs on selected medicinal plants, ヨーロッパ薬局方 (EP), German Commission E monographs, NIH/NCCAM's "Herbs at a glance", AHPA's Botanical Safety Handbook, AHPA's Herbs of Commerce 及び、和漢薬百科図鑑 (難波恒雄), 原色牧野和漢薬草大図鑑 (北隆館), (原色) 牧野植物大図鑑 (北隆館), 日本の野生植物 (平凡社), 園芸植物大辞典 (小学館), 世界の植物 (朝日新聞社), 中国薬典 2010 を参考とした。さらに、検討案を元に、日漢協会員会社からの意見募集を行い、さらに、局外生規検討委員会で議論の後、最終案を決定した。

C. 研究結果・考察

表に、生薬名と英名結果、生薬の英名検討時に考慮した生薬の基原学名と検討理由、検討結果を示す。

議論となった生薬について、以下にその検討結果を示す。

キコク：日本薬局方キジツに適合したものでキコクとして流通するものもあるが、今回の英名は Orange Fruit としており、キジツ Immature Orange より意味が広いので問題ないと考える。また 210 処方に収載されている生薬名の英名を定めておくことは今後の国際対応に必要である。

牛胆汁：Ox は去勢牛のことで限定されるため、より広くウシ属を指す Bovine を使用した。

クマザサ葉：Phyllostachys 属植物の使用がないことを、承認書により確認し、Sasa Leaf とした。

クロモジ：幹ではなく、主に枝先が使用される

ことを確認して、Lindera Umbellata Ramus とした。

ハンピ：皮や内臓を除く観点から英名を Agkistrodon Meat and Bones とした。

リュウノウ：kapur はリュウノウジュだけでなく、フタバガキ科植物全体を示す場合もあり、あるので、Kapur Resin とせず、Dryobalanops Aromatica Resin とした。

レイヨウカク：基原動物の多様さを考慮して Antelope Horn とした。

D. 結論

公定書に未収載の 66 の生薬について、標準となる英名が示されておらず、各社で使用している生薬英名がそれぞれの生薬で異なる現状を受け、今後の国際対応を踏まえ、流通実態を考慮しながら、生薬の英名の統一化を図る目的で、日本で使用されている生薬の英名を決定、2013 年に、審査管理課より事務連絡としてだされる予定の原案を作成した。

健康危機情報

本研究において健康に危機を及ぼすような情報は無い。

E. 研究発表

- 1) 合田幸広、生薬・漢方製剤分野で使用する生薬の英語表記について、日本生薬学会第 59 回年会ワークショップ：生薬・漢方製剤の国際化、木更津（2012.9）。
- 2) 合田幸広、最近の生薬の話題、大阪生薬協会技術部会特別研修会、大阪（2012.10）。
- 3) 合田幸広、局方及び局外生規に関する最近の話題、生薬学会関西支部平成 24 年度秋期講演会、大阪（2012.11）。
- 4) Goda, Y., Pharmacopoeial Topics in Japan from 2011 to 2012, The 10th Standing

Committee Meeting of the Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines, ハノイ（2012.11）。

- 5) Goda, Y., Current Status of Herbal Medicines in Japan and Their Quality Assurance, JICA 東南アジア行政官 GMP 研修、東京（2012.11）。

生薬の英名検討時に考慮した生薬の基原学名と検討理由

No	生薬名	検討した結果の英名	英名考慮時の基原学名	検討理由	備考
1	アカマツ葉	Pinus Densiflora Needle	<i>Pinus densiflora</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
2	アニス	Aniseed	<i>Pimpinella anisum</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	使用部位はseedならAniseed, fruitならAnise Fruit
3	アマニン	Linseed	<i>Linum usitatissimum</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
4	アワ	Foxtail Millet	<i>Setaria italica</i>	210処方使用生薬	農水では未規定, 日本雑穀協会ではアワの英名をfoxtail milletとしている. アワにはオオアワとコアワがあり, <i>S. italica</i> は前者のみ示すため, Foxtail milletを採用
5	イチイ	Taxus Cuspidata Leaf	<i>Taxus cuspidata</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
6	イヌザンショウ	Zanthoxylum Schinifolium Peel	<i>Zanthoxylum schinifolium</i> = <i>Fagara mantchurica</i>	210処方使用生薬	
7	ウズ	Aconite Root	<i>Aconitum carmichaeli</i> <i>A. kusnezoffii</i> <i>A. japonicum</i> <i>A. triphyllum</i> <i>Aconitum spp.</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	
8	ウヅッコツ/ウヅクコツ	Cuttlefish Bone	<i>Sepia esculenta</i> <i>S. subaculeata</i> <i>S. latimanus</i> = <i>S. hercules</i> <i>S. maindroni</i> <i>S. andreana</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	BP Codex 1911による
9	カイクジン	Fur Seal Penis and Testis	<i>Callorhinus ursinus</i> (オットセイ) <i>Phoca vitulina</i> (ゴマフアザラシ)	日漢協原料生薬使用量等調査より	
10	カイバ	Sea Horse	<i>Hippocampus kelloggi</i> <i>H. histrix</i> <i>H. kuda</i> <i>H. trimaculatus</i> <i>H. japonicus</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
11	カマラ	Kamala	<i>Mallotus philippensis</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	
12	カンタリス	Cantharides	<i>Epicauta gorhami</i> <i>Mylabris phalerata</i> = <i>M. sidae</i> <i>M. cichorii</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	BP Codex1911による
13	カントウカ	Coltsfoot Flower	<i>Tussilago farfara</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	

No	生薬名	検討した結果の英名	英名考慮時の基原学名	検討理由	備考
14	キコク	Orange Fruit	<i>Citrus aurantium</i> <i>C. wilsonii</i> <i>C. sinensis</i> <i>C. media</i> <i>C. girandis</i> <i>C. hassaku</i> <i>C. junos</i> <i>C. ichangensis</i> <i>C. aurantium</i> subsp. <i>amara</i> <i>C. natsudaikai</i> <i>C. unshiu</i> <i>C. kinokuni</i> <i>Poncirus trifoliata</i>	210処方使用生薬	
15	キナ	Cinchona Bark	<i>Cinchona ledgeriana</i> <i>C. succirubra</i> <i>C. calisaya</i> <i>C. officinalis</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	
16	キナ末	Powdered Cinchona Bark	<i>Cinchona ledgeriana</i> <i>C. succirubra</i> <i>C. calisaya</i> <i>C. officinalis</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	
17	牛胆汁	Bovine Bile	<i>Bos taurus domestics</i> <i>Bubalus bubalis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
18	グアヤク脂	Guaiacum Resin	<i>Guaiacum officinale</i> <i>G. sanctum</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	古い局方では Guaiacum, BP Codex 1911 による
19	クマザサ葉	Sasa Leaf	<i>Sasa veitchii</i> = <i>S. albo-marginata</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
20	クロモジ	Lindera Umbellata Ramus	<i>Lindera umbellata</i> = <i>Benzoin umbellatum umbellatum</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
21	ケイカン	Chicken Liver	<i>Gallus gallus domesticus</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	
22	コショウ	Pepper	<i>Piper nigrum</i>	210処方使用生薬	
23	ゴバイシ	Rhus Javanica Nutgall	<i>Rhus javanica</i> = <i>R. semialata</i> = <i>R. chinensis</i> <i>R. potaninii</i> <i>R. punjabensis</i> var. <i>sinica</i>	210処方使用生薬	Nutgall = 虫こぶ
24	ザクロヒ	Pomegranate Bark/Pomegranate Rind	<i>Punica granatum</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	Rind = 硬い果皮 Bark, Rind両者の使用実態あり
25	シベット	Civet	<i>Viverra zibetha</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	靈猫香
26	ジャコウ	Musk	<i>Moschus moschiferus</i> <i>M. berezovskii</i> <i>M. sifanicus</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	六神丸の成分だが、ワシントン条約で規制, Propagatedを入れるべきかもしれない
27	ショクショウ	Zanthoxylum Bungeanum Peel	<i>Zanthoxylum bungeanum</i>	210処方使用生薬	

No	生薬名	検討した結果の英名	英名考慮時の基原学名	検討理由	備考
28	ショウシ	Pine Resin	<i>Pinus massoniana</i> <i>P. tabulaeformis</i> <i>P. yunnanensis</i> <i>P. sylvestris</i> var. <i>mongolica</i> <i>P. bungeana</i> <i>P. koraiensis</i> <i>P. armandi</i> <i>P. palustris</i> = <i>P. australis</i> <i>P. pinaster</i> = <i>P. maritima</i>	210処方使用生薬	松脂
29	ショウショウキョウ	Fresh Ginger	<i>Zingiber officinale</i>	210処方使用生薬	生ショウキョウ
30	ショウバク	Wheat	<i>Triticum aestivum</i> = <i>T. sativum</i>	薬価基準収載(薬効分類510) 210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	
31	シンキク	Shinkiku	<i>Polygonum flaccidum</i> / <i>P. lapathifolium</i> var. <i>salicifolium</i> <i>Artemisia apiacea</i> / <i>A. annua</i> <i>Prunus armeniaca</i> / <i>P. armeniaca</i> var. <i>ansu</i> <i>Xanthium sibiricum</i> = <i>X. strumarium</i> <i>Phaseolus calcaratus</i> / <i>P. angularis</i> <i>Triticum aestivum</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	
32	シンジュ シンジュ末	Pearl Powdered Pearl	<i>Pinctada martensii</i> = <i>P. fucada</i> = <i>Pteria martensii</i> <i>Pinctada margaritifera</i> <i>Margaritifera margaritifera</i> <i>Cristaria plicata</i> <i>Hyriopsis cumingii</i> <i>Anodonta Woodiana</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	粉末の真珠しか使用しないならPowdered がはいる。 壮でない物も使用するならPearlのみ
33	セキサン	Lycoris Radiata Bulb	<i>Lycoris radiata</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
34	セキショウシ	Lycopodium Spore	<i>Lycopodium clavatum</i> = <i>L. clavatum</i> var. <i>nipponicum</i>	薬価基準収載(薬効分類510)	
35	セツケツメイ	Abalone Shell	<i>Haliotis diversicolor</i> <i>H. gigantea discus</i> <i>H. ovina</i> <i>H. discus hannai</i> = <i>H. discus</i> <i>H. ruber</i> <i>H. asinina</i> <i>H. laevigata</i> <i>H. gigantea</i> <i>H. japonica</i> <i>Sanhaliotis varia</i> <i>Norditis sieboldi</i> <i>N. gigantea</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	Abalone =アワビ

No	生薬名	検討した結果の英名	英名考慮時の基原学名	検討理由	備考
36	セッコク	Dendrobium Herb	<i>Dendrobium officinale</i> <i>D. nobile</i> = <i>D. lindleyanum</i> <i>D. linawianum</i> <i>D. hercoglossum</i> <i>D. aduncum</i> <i>D. kwangtungense</i> <i>D. crispulum</i> <i>D. hancockii</i> <i>D. lohohense</i> <i>D. wangii</i> <i>D. loddigesii</i> <i>D. bellatulum</i> <i>D. chrysanthum</i> <i>D. plicatile</i> = <i>D. flabellum</i> <i>D. aggregatum</i> <i>D. wilsonii</i> <i>D. chrysotoxum</i> <i>D. fimbriatum</i> <i>D. moniliforme</i> <i>D. tosaense</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	
37	セッコツボク/ニワトコ	<i>Sambucus Rasemosa</i> Wood	<i>Sambucus rasemosa</i> <i>Sambucus williamsii</i> = <i>Sambucus sieboldiana</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	学名 <i>Sambucus rasemosa</i> は赤松による。
38	ソウズク	<i>Alpinia Katsumadai</i> Seed	<i>Alpinia katsumadai</i> <i>A. globosum</i> = <i>A. globosa</i>	210処方使用生薬	
39	ソウハク	<i>Allium Fistulosum</i> White Stem	<i>Allium fistulosum</i>	210処方使用生薬	葱白
40	ダイウイキョウ	Star Anise	<i>Illicium verum</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
41	タイシャセキ	Hematite	Hematite/Hematites	日漢協原料生薬使用量等調査より	
42	タンズシ/タントウシ	Fermented Soybean	<i>Glycine max</i> = <i>G. hirsta</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
43	タンチクヨウ/チクヨウ	タンチクヨウ <i>Lophatherum</i> Herb チクヨウ Japanese Bamboo Leaf	<i>Lophatherum gracile</i> = <i>L. elatum</i> <i>Phyllostachys nigra</i> var. <i>henonis</i> <i>P. bambusoides</i> = <i>P. reticulata</i> <i>P. bambusoides</i> var. <i>kashirodake</i> = <i>Sinoarundinaria reticulata</i> forma <i>kashirodake</i> <i>Pleioblastus amarus</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	タンチクヨウは全草を用いる。 チクヨウはハチクなど日本のもので、中国のモウソウチクは用いない。
44	チャヨウ/サイチャ	Green Tea Leaf	<i>Camellia sinensis</i>	薬価基準収載(薬効分類510) 210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	紅茶 Black Tea ではない。

No	生薬名	検討した結果の英名	英名考慮時の基原学名	検討理由	備考
45	チユ	Sanguisorba Root	<i>Sanguisorba officinalis</i> <i>S. officinalis</i> var. <i>carnea</i> <i>S. officinalis</i> var. <i>grandulosa</i> <i>S. officinalis</i> var. <i>longifila</i> <i>S. officinalis</i> var. <i>longifolia</i> <i>S. tenuifolia</i> var. <i>alba</i> <i>S. tenuifolia</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
46	ツユクサ	Commelina Communis Herb	<i>Commelina communis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
47	トウチュウカソウ	Chinese Caterpillar Fungus	<i>Cordyceps sinensis</i> <i>Hepialus armoricanus</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
48	トシシ	Dodder Seed	<i>Cuscuta chinensis</i> <i>C. japonica</i> <i>C. epillinum</i> = <i>C. major</i> <i>C. australis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	Dodder = ネナシカズラ
49	ニューコウ	Frankincense	<i>Boswellia carterii</i> = <i>B. sacra</i> <i>B. bhaw-dajiana</i> <i>B. neglecta</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	EP等による。
50	ニラ	Allium Tuberosum Herb	<i>Allium tuberosum</i> = <i>A. odorum</i>	210処方使用生薬	
51	ビャクガイシ/ハクガイシ	White Mustard	<i>Brassica juncea</i> <i>B. hirta</i> = <i>Sinapis alba</i> <i>B. alba</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	
52	ハクズク/ビャクズク	Round Cardamom	<i>Amomum kravanh</i> <i>A. compactum</i> = <i>A. kepulaga</i> <i>A. cardamomum</i>	210処方使用生薬 日漢協原料生薬使用量等調査より	
53	ハクバン/ミョウバン	Alum	Alumate Alum Aluminum Potassium Sulfate Hydrate	210処方使用生薬	
54	ハゲキテン	Morinda Officinalis Root	<i>Morinda officinalis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
55	ハンピ	Agkistrodon Meat and Bones	<i>Agkistrodon halys</i> <i>Trimeresurus flavoviridis</i> <i>T. okinavensis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	マムシをメインとした。
56	ヒハツ	Long Pepper	<i>Piper longum</i> = <i>P. retrofractum</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
57	ブクリュウカン	Bukuryukan	黄土カマドの焼けた土	210処方使用生薬	
58	ベニサラサ/エゾレンリソウ	Lathyrus Palustris Herb	<i>Lathyrus palustris</i> = <i>L. palustris</i> var. <i>pilosus</i> / <i>L. ugoensis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	食薬区分で“全草”は出ていない。対応が必要。
59	ポウショウ	Mirabilite	Mirabilite	医療用漢方製剤使用生薬	硫酸ナトリウムは局方未記載、局方硫酸マグネシウム水和物を薬局製剤では使用する場合があり、化学名より、鉱物名を使用する方が良いとの判断。漢方エキスと抱き合わせで局方に収載する予定
60	ホコツシ/ハコシ	Psoralea Corylifolia Fruit	<i>Psoralea corylifolia</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
61	ランオウ	Egg Yolk	<i>Gallus gallus domesticus</i>	210処方使用生薬	Yolk = 卵黄

No	生薬名	検討した結果の英名	英名考慮時の基原学名	検討理由	備考
62	リコンピ	Prunus Salicina Bark	<i>Prunus salicina</i> = <i>Prunus triflora</i>	210処方使用生薬	
63	リュウノウ	Dryobalanops Aromatica Resin	<i>Dryobalanops aromatica</i> <i>D. camphora</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	竜腦樹 <i>Dryobalanops aromatica</i> 樟腦 <i>Cinnamomum camphora</i> は代用品
64	レイヨウカク	Antelope Horn	<i>Saiga tatarica</i> <i>Gazella subgutturosa</i> <i>G. gutturosa</i> <i>G. przewalskii</i> <i>Procapra picticaudata</i> <i>Pantholops hodgsonii</i> <i>Naemorhedus goral</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
65	レンセンソウ	Glechoma Hederacea Herb	<i>Glechoma hederacea</i> var. <i>grandis</i> = <i>G. hederacea</i> subsp. <i>Grandis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	
66	ロクジョウ	Antler Velvet	<i>Cervus elaphus</i> var. <i>xanthopygus</i> <i>C. nippon</i> var. <i>mantchuricus</i> <i>C. nippon</i> <i>C. elaphus</i> <i>C. unicolor</i> <i>C. albirostris</i> <i>C. macneilli</i> <i>C. canadensis</i>	日漢協原料生薬使用量等調査より	

厚生労働科学研究費補助金（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 生薬及び生薬製剤の品質確保と同等性・安全性等に関する研究

研究分担者 合田幸広 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長

研究協力者 細江潤子 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

日本薬局方における定量 NMR (qNMR) の利用に関する研究

定量 NMR (qNMR) を利用して、日本薬局方で使用する生薬成分含量測定用試薬を定量規格化するための検討を行っている。本研究では、qNMR が局方収載されて、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題として、以下の問題に対応した。内部基準物質の不純物シグナルの問題では、実際に測定を実施し、不純物シグナルの位置の確認を行った。また、qNMR の使用溶媒として、重クロロホルムや重メチレンクロライドを使用する際には、試料溶液を調製してから、素早く測定することが重要であることを示した。測定対象物の不純物シグナルの問題では、これらのシグナルを確認するために、実際の qNMR での定量とは別に、事前になるべく多くの積算回数での NMR 測定を実施して、対象となる可能性のシグナルのショルダー等に不純物シグナルが含まれないことを確認する必要性を明らかにした。さらに、内部基準物質の実際の化学シフトを実測し示した。また、NMR で定量値を規定される試薬は、実際には HPLC で使用されるという事実の注意喚起も含めて、ピークの単一性試験を試薬の規格に組み込むことが必要であるとの結論を得た。さらに、qNMR で値付けする可能性の高い試薬について熱重量分析を実施し、それぞれの試薬について吸湿特性を解析し、どのような状態で試薬を値付けし販売すべきかを明らかにした。

研究協力者

杉本直樹 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部室長

西村浩昭, 菊地祐一, 勝原孝雄 株式会社ツムラ生産本部製剤・品質部品質設計 1 グループ

末松孝子 株式会社 JEOL RESONANCE ソリューション・マーケティング部

早川昌子, 鈴木裕樹 和光純薬工業株式会社試薬事業部試薬開発本部試薬開発部

三浦 亨 和光純薬工業株式会社試薬事業部 試

薬開発本部試薬研究所

山田裕子 和光純薬工業株式会社試薬事業部試薬開発本部試薬研究所主席研究員

山下忠俊 株式会社常磐植物化学研究所研究開発部

A. 目的

我々は、日本薬局方における天然物の定量に関する問題を解決するため、定量 NMR (qNMR) 法を利用することを前提とし、これまでに天然

物由来の試薬をどのように純度規格化しているか検討を行ってきた。これまでに、実際に日本薬局方試薬及び研究者が天然素材よりクロマトグラフィーにより精製した化合物について qNMR の測定を行い、同法を純度規格化に利用する場合における課題について報告、さらに、日本薬局方において生薬等の成分の定量測定用の分析用標品として用いられる 2 化合物(「コウボク」に使用されるマグノロール、「サンシシ」に使用されるゲニポシド)を用い、qNMR 法を利用して複数機関の測定者間で独立に両化合物について定量実験を行い、同法についてバリデーション実験を行い良好な結果を得た。ついで、日本薬局方の生薬等で使用する個々の試薬について、実際に qNMR を測定し、個々の試薬について、どのシグナルを純度規格化に利用するか順次、検討してきた。これらの研究に基づき、第 16 改正日本薬局方第一追補では、参考情報として「核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用」が収載された。さらに、第二追補では、生薬試験法に qNMR を収載するとともに、qNMR を利用して定量値付けされた試薬を試薬の項に収載し、各条中の生薬や漢方処方エキス中の成分定量に、qNMR で値付けされた試薬が実際に使用できるレベルとすることを目指している。

これまでの研究の結果より、qNMR 法そのものは、日本薬局方のような公的規格の中で十分に利用できることは明確にされた。しかし、qNMR 法そのものは、これまで局方の中になかった概念であり、生薬試験法に記載すべき qNMR 測定上の注意点は、どのようなものであるべきか、測定機器についてシステムの適合性等をどのように設定すべきか、qNMR を実際に局方で採用した後、試薬会社で値付けの際、どのようなことを注意すべきで、販売の際には、どのような

注意書きを書くべきであるか等、qNMR が局方収載されて、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題が浮上してきた。

本研究では、このような背景の下、国立医薬品食品衛生研究所の研究者と、試薬会社(和光純薬、常磐植物化学)、機器会社(日本電子)、製薬会社(ツムラ)の研究者が共同で、前述した様な諸問題について考察、対応し、生薬試験法や、試薬・試液、各条の文案について、作業の優先順位を決めながら決定し、値付けされた試薬の販売と局方での規制について、トラブルが生じないようにソフトランディングさせる事を目的としている。

B. 研究方法

B.1. 班会議の開催

研究班会議を 5 回(6 月 6 日、7 月 12 日、9 月 1 日、10 月 31 日、12 月 18 日)、研究班員が具体的にそれぞれの分野で抱えている問題点を持ち寄り議論を行い、検討課題を整理し、それぞれの分野で実証的な対応を行った。

B.2. 試料

ツムラで天然物より直接調製した化合物(マグノフロリンヨウ化物等)、和光純薬で、現在販売中及び、以後販売予定の化合物を実験対象とした。

有機溶媒可溶の内部基準物質としては、認証標準物質(NMIJ CRM)である 1,4-ジクロロベンゼンから SI トレサブルな値付けをされた 1,4-BTMSB-d₄ (1,4-bis(trimethylsilyl)benzene-d₄, Mw= 226.50) 及び、DSS-d₆ (Sodium 3-(Trimethylsilyl)-1-propane-1,1,2,2,3,3-d₆-sulfonate, Mw= 224.36) を和光純薬工業(株)より購入して使用した。なお、これらは ASNITE (Guide34)を取得した認証標準物質と同一で

ある。qNMR 測定用重溶媒としては、重水素化率 99.9%以上の重水 (D_2O) (Acros 社製)、重アセトン ($acetone-d_6$) (Aldrich 社製)、ジメチルスルホキシド- d_6 ($DMSO-d_6$) (Isotec 社製)、重メタノール ($methanol-d_4$) (Isotec 社製) 及び重クロロホルム ($CDCl_3$) (Isotec 社製) を用いた。

B. 3. 器具及び装置

天秤は、最小表示値が 0.0001 mg のウルトラマイクロ天秤を使用した。NMR はオートサンプラー付き JNM-ECA800 (800 MHz) , JNM-ECA600 (600 MHz) 及び JNM-ECA400 (400 MHz) (日本電子(株)製) を使用し、ケミカルシフト値は、内部標準物質を基準シグナル (0 ppm) とし、 δ 値を ppm 単位で表した。NMR 試料管は Wilmad 製 528-pp を使用した。なお、内部基準物質は、実際には、数 0.1ppm (DSS- d_6) から 0.2ppm (BTMSB- d_4) 程度の化学シフトを持つが、測定溶媒毎に異なるため、特に断らない限り、その値は補正しなかった。

B. 4. 試料溶液の調製

各試薬約 5 mg, 内標準物質約 1 mg をそれぞれ精密に量り採り、風袋ごと同一の容器に入れ NMR 測定溶媒 1 mL に溶解した。この溶液 0.6 mL を NMR 試料管に封入したものを試料溶液とした。また、内標準物質約 1 mg を精密に量り採り、風袋ごと同一の容器に入れ NMR 測定溶媒 1 mL に溶解した。この溶液 0.6 mL を NMR 試料管に封入したものを内標準溶液とした。

B. 5. qNMR 測定条件

観測スペクトル幅は 20ppm, デジタルフィルタを使用し、スペクトル中心は 5ppm の位置に設定、パルス幅は、90 度パルスとなる時間に設定し、取り込み時間 4 秒, デジタル分解能 (Resolution) 0.25 Hz, 遅延時間 60 秒, オート FG シムによるシム調整, 測定温度は室温とし、

MPF8 による ^{13}C デカップル実施, ダミースキアン 2 回とし、原則として各試料について 3 回測定を行った。NMR データの処理には、日本電子(株)製 Alice 2 for qNMR を使用、内部標準物質のトリメチルシリルピークを 0 ppm とし、マニュアル法で位相補正, オートベースライン補正を行い、マニュアル法で各ピークの積分範囲を決定した。また、本報告では積分値は、全て純度換算 (%) により表示した。

C. 結果と考察

C-1. 内部基準物質の不純物シグナル

重水素溶媒には、それぞれの製品に不純物が含まれており、これらの不純物シグナルが存在する領域は、qNMR の積分対象シグナルとしてはならないことは、測定上の常識として知られる。今回、内部基準物質として使用している BTMSB- d_4 と DSS- d_6 についても、3800 回程度の積算 (約 3 日の積算) を実施し、微量の有機不純物が含まれていることを明らかにし、これらの領域も、qNMR の積分対象シグナルに含めてはいけないことが判明した。

即ち、BTMSB- d_4 の場合には 7.3ppm 付近 (重アセトン, 重メタノール, 重クロロホルムで、化学シフトが異なる) に、 $1,4-(Me_3Si)_2-C_6D_3H$ に由来する未重水素化シグナルが出現した (図 1a, 1b, 1c)。その面積値は、重メタノール, 重アセトン中では内部基準シグナルの 0.1%以下であったが、重クロロホルム中では、0.22%となり、クロロホルム中では、内部標準物質の脱 d 化が促進していることが判明した。また、クロロホルム中では、7.3ppm 付近の未重素化シグナルだけでなく、他の溶媒中の測定では観測されない -0.11ppm, 0.009ppm, 0.11ppm, 0.17ppm に 4 本の新規シグナルが観測され (図 1d)、これらのシグナルは、長時間の測定において、内部

基準物質 (1,4-(Me₃Si)₂-C₆D₄) そのものが分解
或いは化学変化したことに由来するものと推
定された。また、同様の事実は、重メチレンク
ロライド中の測定でも観測された (図を示さな
い)。

また、重クロロホルム中に BTMSB-d₄ 溶かし、
サンプル管を封緘後、冷蔵庫保存し、不純物で
ある CHCl₃ シグナル強度を基準として、5 日後
より経時的 (10 日後, 14 日後, 19 日後) に qNMR
を測定すると、水由来シグナルの定量値に変化
がない一方、7.3ppm 付近の未重水素化シグナル、
-0.11ppm, 0.009ppm, 0.17ppm のシグナル強度
は、経時的に増加し、さらに 10 日後以降では、
新たに、-0.20ppm のシグナルが観測され、こ
のシグナルも以後経時的に強度が増加した。従
って、重クロロホルム中では、経時的に BTMSB-d₄
が分解することは、確実な事実と考えられる。
従来より、安定剤の加えられていない高純度の
クロロホルムでは、ラジカル反応が生じる事が
知られており、その結果、BTMSB-d₄ が分解され
たとすると、上記の事実は、合理的に説明可能
となる。また、5 日後以降、0.11ppm のシグナ
ル強度には変化が現れなかったが、このシグナ
ルの由来する化合物がさらに変化して、他のシ
グナルが生じたとすると、変化が観測されない
ことは、説明可能となる。

原則として、qNMR の場合、積算回数を増やす
と、S/N 比が改善されることで、測定の精度が
上がることになる。しかし、上記の事実は、重
クロロホルムや重メチレンクロライドといっ
た溶媒を使用する際には、積算回数の増加には
メリットだけでなく、デメリットもあるという
ことを示している。従って、溶解度の関係で、
qNMR の使用溶媒として、重クロロホルムや重メ
チレンクロライドを使用する際には、試料溶液
を調製してから、素早く測定することが、試料

の正確な定量値を得るために、非常に重要であ
るものと考えられた。

なお、BTMSB-d₄ の 7.3ppm 付近の、1,4-(Me₃Si)₂-
C₆D₃H 由来するシグナルは、測定磁場の大きさが
400MHz クラスでは、重メタノール中、ゲニポシ
ドで qNMR の対象シグナルの一つであった、
7.26ppm 付近のシグナルとベースライン分離し
ないことが確認され、同シグナルは、局方上で
qNMR の測定対象シグナルと規定しないことと
なった。

一方、DSS-d₆ の場合には、D₂O 中で 0.59ppm
(Me₃SiCHD₂CD₂SO₃Na), 1.72ppm (Me₃SiCD₂CHD
CD₂SO₃Na), 2.88ppm (Me₃SiCD₂CD₂CHDSO₃Na) に
DSS-d₆ の未重水素化シグナルが観測され、これ
らのシグナルは、DMSO-d₆ 中では、それぞれ、
0.48ppm, 1.54ppm, 2.37ppm に観測されること
が判明した。これらのシグナルが観測される領
域は、当然ながら qNMR の測定対象領域とすべ
きではないが、化合物の性質上、全て高磁場領
域に出現するため、測定対象領域になりやすく、
BTMSB-d₄ の 7.3ppm 付近の不純物シグナルより
は、問題になりにくいものと考えられた。

C-2. 測定対象物の不純物シグナル

これまでの研究で、測定対象物由来の不純物
シグナルが測定対象物のシグナルとベースラ
イン分離しない場合には、そのシグナルは、
qNMR の対象としないことが基本原則として確
認されていた。一方で、qNMR の測定条件は
S/N=100 以上に規定である一方、S/N=100 程度
の条件では、測定対象物の含量に対して 1%以下
の不純物由来シグナルは明瞭にならないこと
が指摘された。さらに、内部基準物質の測定よ
り、積算回数を 3800 回程度行くと、ノイズが
ほぼ見えなくなり、不純物シグナルが明確にな
ることが確認されたため、実際の qNMR での定
量とは別に、事前になるべく多くの積算回数で

の NMR 測定を実施して、対象となる可能性のシグナルのショルダー等に不純物シグナルが含まれないことを確認する必要性が判明した。実際に、ロスマリン酸、サイコサポニン類 (a, b2, d) で、積算を 3800 回程度に増やして測定すると、これまで定量対象シグナルと考えていたシグナル中に、不純物由来と考えられるシグナルが確認された(ロスマリン酸では、5' 6' 位, サイコサポニン a, d の 11 位, サイコサポニン b2 の 12 位)。また、ロスマリン酸で、複数の試薬メーカーの異なるロットで測定すると、それぞれのロットで、不純物シグナルが異なることが確認された。従って、実際に定量 NMR で値付けする際には、それぞれのロット毎に、事前に十分な積算で NMR 測定を行い、不純物シグナルの位置を確認することが重要であることが明らかとなった。特に対象化合物の純度が 95% 以下であるときは、不純物由来のシグナルの出現頻度が高く、この作業は、非常に重要であるものと考えられる。

C-3. 内部基準物質の化学シフト

研究方法の項で前述したように、内部標準物質は、実際には、数 0.1ppm (DSS-d₆) から 0.2ppm (BTMSB-d₄) 程度の化学シフトを持つ。本研究では、実際の IUPAC のルールに基づき、25 度で測定した際の各溶媒中の内部標準物質の真の化学シフトを決定した。以下にその結果を示す。
BTMSB-d₄: 0.219ppm (アセトン-d₆), 0.251ppm (CDCl₃), 0.238ppm (DMSO-d₆), 0.223ppm (CD₃OD), 0.228ppm (CD₂Cl₂).

DSS-d₆: 0.102ppm (D₂O), 0.069ppm (DMSO-d₆), 0.089ppm (CD₃OD).

C-4. ピークの単一性の問題

日本薬局方上では、qNMR は、試薬の規格に組み込まれ、qNMR で値付けされた定量値が、試薬の純度に換算され、その試薬の純度を基準とし

て、HPLC で定量分析を行い、試薬のピーク面積と、生薬中の対象物のピーク面積の比較から、生薬中の対象物含量が明らかにされる。この場合、試薬の純度そのものは、qNMR で明確に規定されるが、qNMR のみの実施で、試薬の純度を規定し HPLC に応用すると、HPLC のクロマトグラム上、不純物のピークが試薬の対象ピークの下に隠れていたとしても、問題にされず、その結果、誤った対象物の定量値が得られることになる。

一般に、HPLC の定量用標品として使用される試薬の規格の場合、確認試験に規定された UV や IR 等の規定や TLC 等の純度試験の規定により、試薬の純度がかなりのレベルで保証され、さらに、事前の HPLC の検討段階で、様々なカラムを使用して、試験がバリデートされる。その結果、使用される試薬の HPLC 上のピークの単一性について言及されることはない。

一方で、qNMR では、比較的純度の低い試薬でも、qNMR において純度の値付けが正確にできる場合が多い。この場合、その試薬が、定量用標品として、実際の対象物の定量には、qNMR でなく、HPLC で使用されることを意識せず、定量値付けを行う事が可能である。このような場合、HPLC のクロマトグラム上、不純物のピークが試薬の対象ピークの下に隠れることも充分にありうることになる。従って、定量 NMR で値付けする試薬の規格には、HPLC で使用される条件でのピークの単一性試験が必須であるものと考えられた。

ただし、日本薬局方では、一般試験法の液体クロマトグラフィー<2.01>の項に、9. 注意として、標準被検試料、内標準物質、試験に用いる試薬及び試液は、測定の妨げとなる物質を含まないものを用いるとされており、この文章から、ピークの単一性試験は不要であると読み込

むことが出来るとの指摘もあった。しかし、このような文章で規定されているとするならば、全ての標準被検試料や、試薬等で規定されている純度試験は不要ではないかという反論があり、<2.01>9.注意で規定されている内容は、個々の試験において、用途にあわせて試験に影響を与えると考えられる試薬等は使わない、即ち、HPLCにおいて、試験を妨害する普通のアセトニトリルは使用すべきでなく、HPLC用アセトニトリルを使用すべきである、という一般原則を規定したものと解釈すべきであるとの考えが出された。よって、qNMRで定量値を規定される試薬は、実際にはHPLCで使用されるという事実の注意喚起も含めて、ピークの単一性試験は、このような試薬の規格に必要なであるとの結論となった。

C-5. 吸湿性の問題

qNMRは、封緘された試料管中の試薬の純度を、明確に決定出来る手法である。ただし、この試薬を市販試薬として、定量値付けして販売し、ユーザーのところで、HPLC分析の定量用標品として使用するためには、実際の試薬の純度の安定性を十分に配慮した定量値付けを行う必要がある。試薬の純度が、試薬として試薬会社で準備され、販売され、ユーザーの元で使用される期間で変化する要因としては、大きく分けて、1.吸湿性、2.分解性、3.揮発性の2つが考えられる。このうち、3.揮発性は、試薬の保存容器を小型密閉性のものとするれば、ある程度、対応可能である。また、2.分解性については、qNMRで値付けされる試薬だけでなく、全ての試薬で考慮すべき問題であると考えられる。本研究では、特にqNMRで値付けされる試薬について特異的に影響が大きい吸湿性について、熱重量分析(TGA: Thermo Gravimetric Analysis)を実施し、どのような状態で、試薬を値付けし、

販売すべきか検討した。

C-5.1. マグノフロリン

4級窒素を持つマグノフロリンの場合、最終的に、どのような形態で販売するかは、分子量と直接関係するため、局方の試薬の項だけでなく、局方各条の本文に影響する非常に重要な問題である。メタノールから再結晶すると、メタノールを含む結晶型が得られ、そのものをさらに水から再結晶すると含水の結晶型が得られている可能性が高い。さらに結晶の本体は、zwitter ionフォームであるという報告がある。一方、対イオンを塩素イオン、ヨウ素イオンとして、再結晶させると、マグノフロリン塩化物、マグノフロリンヨウ化物の形で存在する。この場合、結晶の調製法によっては、zwitter ionフォーム(双性イオン体)のものが混在することが明らかになっている。これらの試料について、TGAを測定したところ、マグノフロリン双性イオン体、マグノフロリン塩化物を経て調製したマグノフロリンヨウ化物において、理論値どおりの元素分析の値が得られ、このものについてTGA分析を行うと、5%から85%まで相対湿度を変化させても、0.09%しか吸湿しないことが判明した(図2)。よって、この形態でマグノフロリンヨウ化物として値付けをして、試薬を販売し、エンドユーザーも、特に湿度条件を意識せず、値付けされた値を利用してHPLC分析を行えることが確認された。従って、この試薬が販売されることを念頭に、局方の各条と試薬条文を作ることが最も適切と判断された。

C-5.2. マグノロール

和光純薬市販品(Lot:TLJ4901)についてTGAを測定した結果、湿度20%から80%までの変化で、重量が全く変化しないことが確認され(図3)、現行の試薬で、特に湿度条件を考慮することなく秤量して、そのままqNMRで値付け

可能であり、ユーザーも特に湿度条件に注意することなく、その値を使用して定量できることが判明した。従って、この試薬が販売されることを念頭に、局方の各条と試薬条文を作ることが最も適切と判断された。

C-5.3. ゲニポシド

和光純薬市販品 (Lot:TLN6531) について TGA を測定した結果、湿度 20% から 80% までの変化させた場合、1 度目の変化では、重量が 5% ほど上昇したが、80% から 20% に湿度を戻すと、ほぼもとの重量になり、その後の湿度の変化では、変化しないことが確認され (図 4)、現行の試薬では、一度吸湿/乾燥させてから秤量すれば、そのまま qNMR で値付け可能であることが判明した。従って、この試薬が販売されることを念頭に、局方の各条と試薬条文を作ることが最も適切と判断された。

C-5.4. サイコサポニン a

和光純薬市販品 (Lot:DCF1262) では、湿度 20% から 80% の変化に対応して、1% 程度の重量の変化が観測された。一方で別な和光純薬市販品 (Lot:TLP6646) では、同様の変化に対応して、8% 程度の重量の変化が見られ、ロット毎に、吸湿性が異なることが判明した。このような点を考慮すれば、サイコサポニン a の場合には、一定の乾燥条件を規定して、乾燥後、直ちに秤量、サンプリングして qNMR 測定を行い、値付けを実施、エンドユーザーへの説明にも、qNMR の値は、一定の乾燥条件の下で、値付けされたものである旨表示し、HPLC の定量用標品調製の前には、同様の乾燥後調製できるように配慮することが重要と考えられた。

C-5.5. サイコサポニン b2

和光純薬市販品 (Lot:DCF0846) では、湿度 20% から 80% の変化に対応して、ほとんど重量の変化が観測されなかった。一方で別な和光純

薬市販品 (Lot:TLJ5221) では、同様の変化に対応して、7% 程度の重量の変化が見られ、ロット毎に、吸湿性が異なることが判明した。従って、少なくともサイコサポニン b2 の場合には、ロット毎に TGA で吸湿性を確認し、このデータをもとに、qNMR による値付けの過程とエンドユーザーへの説明文について、個別に検討する必要があるものと考えられた。

C-5.6. サイコサポニン d

和光純薬市販品 (Lot:TLL2003) では、湿度 20% から 80% の変化に対応して、8% 程度の重量の変化が観測され、本結果には再現性が見られた。従って、サイコサポニン d の場合には、一定の乾燥条件を規定して、乾燥後、直ちに秤量、サンプリングして qNMR 測定を行い、値付けを実施、エンドユーザーへの説明にも、qNMR の値は、一定の乾燥条件の下で、値付けされたものである旨表示し、HPLC の定量用標品調製の際には、同様の乾燥後、直ちに調製させることが重要と考えられた。

C-5.7. 吸湿性がみられなかった試薬

和光純薬の試薬について TGA を測定した結果、[6]-ショーガオール (Lot: WEN1697), (E)-カプサイシン (Lot: LAJ6072), (E)-ケイ皮酸 (Lot: DCF1261), アルブチン (Lot: DCF1260), デヒドロコリダリン硝化物 (Lot: TLN6757), ログニン (Lot: TLP5514), シノブファギン (Lot: TLP5515), クルクミン (Lot: DCJ4782), 10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸 (Lot: TLL2557), リンコフィリン (Lot: DCG6361), ヘスペリジン (Lot: DCF1593) については、湿度 20% から 80% の変化に対応して、ほとんど重量の変化が観測されなかった。従って、これらの試薬については、特に湿度条件を考慮することなく秤量して、そのまま qNMR で値付け可能であり、ユーザーも特に湿度条件に注意することなく、そ

の値を使用して定量できることが判明した。

C-5.8. 昇華性が見られた試薬

良く知られた事実であるが、ペオノール、ペリラルデヒド、1-メントールは昇華性が TGA で確認され、これらの試薬について、qNMR を実施する時には、この点を注意する必要があることが考えられた。

C-5.9. 強い吸湿性が確認された試薬

TGA 分析により、レジブフォゲニン (Lot: TLP5517)、バルバロイン (Lot: TLL2557) では、強い吸湿性が確認された。従って、このような試薬では、qNMR で値付けをする際には、5 酸化リン等での乾燥を考慮すべきかもしれない。

C-5.10. 吸湿性が確認された試薬

TGA 分析により、ロスマリン酸 (Lot: TLM1354)、アミグダリン (Lot: DCL1634) では、ある程度の吸湿性が確認された。従って、このような試薬では、シリカゲル等の一定の乾燥条件を規定して、乾燥後、直ちに秤量、サンプリングして qNMR 測定を行い値付けを実施、エンドユーザーへの説明にも、その旨表示し、HPLC の定量用標品調製の際には、同様の乾燥後、直ちに調製させることが重要と考えられた。

C-5.11. 一定の湿度で、それ以上吸湿性がなくなる試薬

TGA 分析により、ブファリン (Lot: TLP5516) は、40%以上の湿度では、重量がほぼ一定であるにもかかわらず、それ以下の湿度では、重量が減少することが明らかになった。従って、本物質の場合には、湿度 40%以上の条件で、秤量、サンプリングして qNMR を測定し、エンドユーザーへの説明にも、その旨表示し、HPLC の定量用標品調製の前には、40%以上の湿度が確保された条件で調製させることが重要と考えられた。

C-5.12. 特殊な重量変化が見られる試薬

ヒルスチン (Lot: DCF1259) の場合、湿度を 20%から 30%に変化させる間に、一旦重量が 99%まで減少し、その後、湿度 30%から 80%に変化させると重量が 100%に回復、その後 80%から 20%に減少させると、重量が 98%に減少、ついで湿度を 80%に上げると重量が 99%程度に回復、20%に下げると重量が 98%に減少、さらに、20%→80%→20%の湿度変化で、98%→99%→98%という重量変化が見られた。これは、試薬ヒルスチンは、結晶状態で水以外の有機溶媒が含まれており、湿度の変化で、次第に有機溶媒が水に置き換わり、このような変化がおきたものとするれば、説明可能となる。このような試薬は、NMR でどのような溶媒が含まれているか確認するとともに、どのような状態が一番安定であるか確認したのち、qNMR で定量値付けすることが重要であるものと考えられた。

D. まとめ

本研究では、本年度は、qNMR が局方収載されて、生薬成分の含量規格に公的に利用されるまでに解決すべき現実的な問題として、内部基準物質の不純物シグナルの問題、測定対象物の不純物シグナルの問題、内部基準物質の化学シフトの問題、ピークの単一性の問題及び、吸湿性の問題について考察、検討し、生薬試験法に記載すべき qNMR 測定上の注意点は、どのようなものであるべきか、qNMR の試薬各条での記載案をどうすべきか、qNMR を実際に局方で採用した後、試薬会社で値付けの際、個々の試薬で、どのようなことを注意すべきで、販売の際には、どのような注意書きを書くべきであるか等を明らかにした。本研究の結果、ゲニポシド、ペオノール、マグノロール、マグノフロリンについて、試薬として必要な局方規格が完成、生薬試験法の中に qNMR 法が組み込まれることにな

った。今後、これらの試薬を利用して、日本薬局方における、サンシシ、サンシシ末、ボタンピ、ボタンピ末、コウボク、コウボク末と、加味逍遙散エキス、半夏厚朴湯エキス等複数の漢方処方エキスにおいて、qNMRの定量結果に基づいた指標成分の定量が可能となる予定である。

(2012. 10).

E. 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。

F. 研究発表

論文等

- 1) Goda, Y.: QNMR and its application to reagents in the Japanese Pharmacopoeia. Pharm Tech Japan, **28**, 2795-2799 (2012).
- 2) 合田幸広: 定量NMRとレギュラトリーサイエンス分野への応用, 化学と教育, 61(6), accepted (2013).
- 3) Tahara, M., Suematsu, T., Hayakawa, M., Goda, Y., Sugita-Konishi, Y. and Sugimoto, N.: Application of quantitative NMR to determine absolute purities of trichothecenes. Mycotoxins, **62**: 111-119 (2012).
- 4) 第16改正日本薬局方第一追補参考情報「核磁気共鳴(NMR)法を利用した定量技術と日本薬局方試薬への応用」

学会等

- 1) GODA, Yukihiro “qNMR, a new method for specification of marker compounds used for standardization of herbal medicines”, FIP 2012, INTERNATIONAL WORLD OF PHARMACOPOEIAS. NOW AND IN FUTURE, Workshop: Challenges in developing Herbal medicines monographs and applying them in practice, Amsterdam