

ルシトリン 4.5 mg, 9 mg, 22.5 mg, 45 mg 及び 90 mg を含むように薄め、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により試験を行い、標準溶液のピーク面積から得た検量線を用いて、試料溶液のピーク面積からクエルシトリン濃度を求める。

(標準煎剤)

標準煎液をそのままメンブランフィルターを用いてろ過し、試料溶液とする。

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254 nm)

カラム：内径 4.6 mm、長さ 25 cm 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てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相 A：薄めた酢酸(100)(1→500)

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~20	95 → 80	5 → 20
20~40	80	20
40~60	80 → 65	20 → 35

流量：毎分 0.8 mL

システム適合性

システムの性能：45 mg/L の標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、クエルシトリンのピークの理論段数は 7000 段以上である。また、クエルシトリンのピークと近接するピークの分離度は 1.5 以上である。

システムの再現性：45 mg/L の標準溶液 10 μ L につき、上記の条件で試験を 5 回繰り返すとき、クエルシトリンのピークの保持時間の相対標準偏差は 2.0% 以下であり、ピーク面積の相対標準偏差は 5.0% 以下である。

【参考資料】

・クエルシトリン

CAS Number: 522-12-3

・各国公定書での記載

JP	定性	試験法：マグネシウム・塩酸による呈色反応(淡赤色～赤色) 検出：フラボノール																
	定量	規定なし																
CP	定性①	試験法：フクシン亜硫酸試液による反応(赤白色～赤紫色)																
	定性②	確認成分：メチルノニルケトン 試験法：薄層クロマトグラフィー 展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル混液(9：1) 検出法：ジニトロヒドラジン(黄色のスポット)																
	定量	規定なし																
EP/BP	定性	未収載																
	定量	未収載																
USP	定性	未収載																
	定量	未収載																
HKCMMS	定性	確認成分：クエルシトリン 試験法：薄層クロマトグラフィー 展開溶媒：酢酸エチル/2-ブタノン/ギ酸/水混液(24：3.6：1.5：0.9) 検出法：塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物のエタノール溶液(2.5→100), UV(366 nm)																
	定量	定量成分と含量規格：クエルシトリン(0.17%以上) 試験法：液体クロマトグラフィー カラム：ODS カラム(内径 4.6 mm、長さ 250 mm、粒径 5 μm) 検出波長：254 nm																
移動相：		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (min)</th> <th>0.2% Acetic acid (% v/v)</th> <th>Acetonitrile (% v/v)</th> <th>Elution</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-20</td> <td>95-50</td> <td>5-20</td> <td>linear gradient</td> </tr> <tr> <td>20-40</td> <td>80</td> <td>20</td> <td>isocratic</td> </tr> <tr> <td>40-60</td> <td>80-65</td> <td>20-35</td> <td>linear gradient</td> </tr> </tbody> </table>	Time (min)	0.2% Acetic acid (% v/v)	Acetonitrile (% v/v)	Elution	0-20	95-50	5-20	linear gradient	20-40	80	20	isocratic	40-60	80-65	20-35	linear gradient
Time (min)	0.2% Acetic acid (% v/v)	Acetonitrile (% v/v)	Elution															
0-20	95-50	5-20	linear gradient															
20-40	80	20	isocratic															
40-60	80-65	20-35	linear gradient															

【試験実施結果】

●煎液及びエキスの作製方法

	作製方法	補足
煎液	1 日量 15 g を、水約 600 mL をもって煮て約 400 mL に煮つめ、滓をこして取り去った。	マイゴン煎じ器 3 (HARIO 製) にて作製した。
エキス	煎液を凍結乾燥した。	凍結乾燥機 (FD-830, EYELA 製) にて作製した。また、エキスの収率は約 20% であった。

●使用した標準品

クエルシトリン (EXTRASYNTHESSE 製、純度 $\geq 98.5\%$)

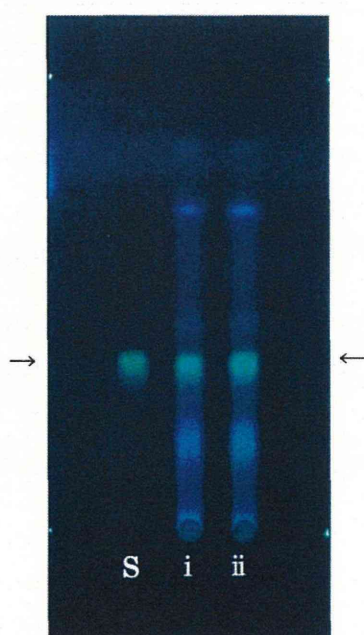
●使用サンプル

日本産ジュウヤク：確認試験及び定量法

中国産ジュウヤク：確認試験

●確認試験

試料溶液から得た数個のスポットのうち 1 個のスポットが、標準溶液から得たスポットと色調 (黄色蛍光) 及び Rf 値 (実測値: 0.36) が等しいクロマトグラムが得られた。

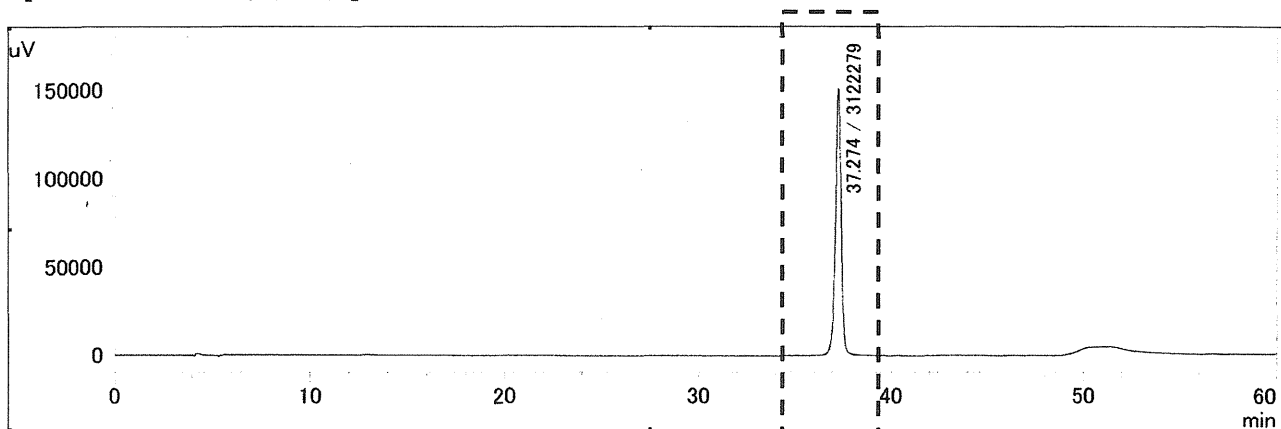


S : クエルシトリン標準溶液
 i : 日本産ジュウヤク エキス
 ii : 中国産ジュウヤク エキス

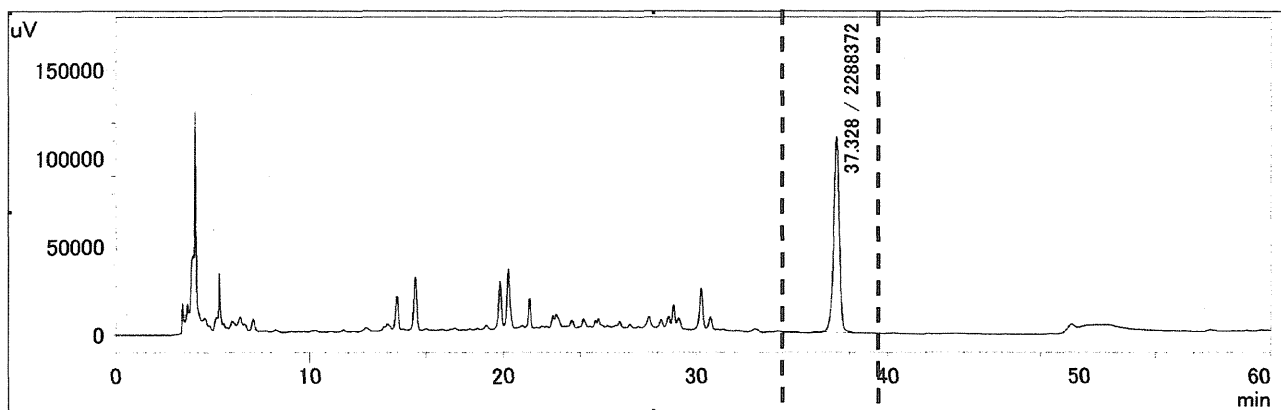
●定量法

保持時間約 37 分にクエルシトリンのピークを確認した。前後に夾雑ピークもなく、ベースラインも安定していた。なお、エキスのみならず煎液においても問題なく分析ができた。

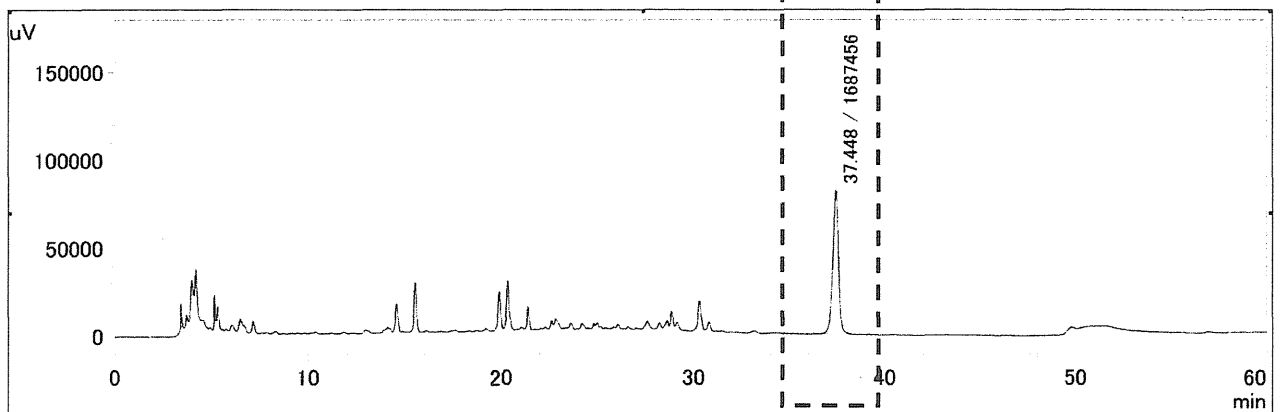
【クエルシトリン標準溶液】



【日本産ジュウヤク エキス】



【日本産ジュウヤク 煎液】



リュウタンエキスの指標成分とその確認試験・定量方法について

1. 指標となりえる化合物：ゲンチオピクロシド(gentiopicroside / gentiopicrin)

日本薬局方(JP)「リュウタン」を参考に、確認成分としてゲンチオピクロシドを選定した。また、定量成分も根拠資料を参考にゲンチオピクロシドを選定した。

根拠資料

「生薬品質集談会報告第 43 報—ゲンチアナ，リュウタン，ジンギョウについて— HPLC による分析法の検討と市場品の分析」。(生薬品質集談会)野村涼坪，有本恵子，山本豊ら。第 41 回生薬分析シンポジウム・要旨 P1-14。2012 年 11 月 29 日

想定される含量

上記根拠資料における市場品の分析結果(乾燥物換算値)は、以下の通りである。
MIN : 0.71% , MEAN : 2.63% , MAX : 3.83% (n=12)

2. 確認試験

日本薬局方(JP)「リュウタン」を参考にする。

乾燥エキス 0.3 g をとり、メタノール 20 mL を加え、20 分間振り混ぜて、ろ過し、ろ液を試料溶液とする。別に薄層クロマトグラフィー用ゲンチオピクロシド 1 mg をメタノール 1 mL に溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 10 μ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次に酢酸エチル/エタノール(99.5)/水混液(8 : 2 : 1)を展開溶媒として約 7 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長 254 nm)を照射するとき、試料溶液から得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得た暗紫色のスポットと色調及び R_f 値が等しい。

【参考：「生薬品質集談会報告第 43 報—ゲンチアナ，リュウタン，ジンギョウについて— HPLC による分析法の検討と市場品の分析」*¹から】

リュウタン：ゲンチオピクロシドのスポットとともに R_f 値 0.5 付近にトリフロロシドのスポットを認める。(ゲンチアナ，ジンギョウとの相違点)

3. 定量方法

「生薬品質集談会報告第 43 報—ゲンチアナ，リュウタン，ジンギョウについて— HPLC による分析法の検討と市場品の分析」*¹を参考にする。

乾燥エキス約 0.5 g を精密に量り、水 90 mL を加え、20 分間振り混ぜた後、ろ過し、水を加えて正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。別に、ゲンチオピクロシド約 4 mg を精密に量り、メタノールに溶かし、正確に 100 mL 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により試験を行い、それぞれの液のゲンチオピクロシドのピーク面積を測定し、含量を求める。

(標準煎剤)

標準煎剤 20 mL を正確に量り、水を加えて正確に 50 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、水を加えて正確に 10 mL とし、試料溶液とする。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：274 nm）

カラム：内径 4.6 mm，長さ 15 cm のステンレス管に 5 μ m の HPLC 用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：水／アセトニトリル混液（9：1）

流量：ゲンチオピクロシドの保持時間が約 14 分となるように調整する。

システムの適合性

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、ゲンチオピクロシド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、ゲンチオピクロシドのピーク面積の相対標準偏差は 1.5 % 以下である。

【参考資料】

・ ゲンチオピクロシド

CAS Number: 20831-76-9

JP に試薬(薄層クロマトグラフィー用)として収載

・ 各国公定書での記載

JP	定性	確認成分：ゲンチオピクロシド 試験法：薄層クロマトグラフィー 展開溶媒：酢酸エチル/エタノール(99.5)/水混液(8：2：1) 検出法：紫外線(主波長 254 nm)を照射
	定量	規定なし
CP	定性	確認成分：gentiopicrin 試験法：薄層クロマトグラフィー 展開溶媒：酢酸エチル/メタノール/水(10：2：1) 検出法：紫外線(主波長 254 nm)を照射。
	定量	定量成分と含量規格： gentiopicrin(C ₁₆ H ₂₀ O ₉)；3.0%以上/竜胆(乾燥物)，1.5%以上/堅竜胆(乾燥物) 試験法：液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：270 nm) カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル充てん 移動相：メタノール/水(25：75)
EP/BP	定性	未収載
	定量	未収載
USP	定性	未収載
	定量	未収載
HKCMMS	定性	確認成分：gentiopicrin 試験法：薄層クロマトグラフィー 展開溶媒：酢酸エチル/メタノール/水(20：2：1, v/v) 検出法：紫外線(主波長 254 nm)を照射
	定量	定量成分と含量規格：gentiopicrin (C ₁₆ H ₂₀ O ₉) 1.0%以上(乾燥物) 試験法：液体クロマトグラフィー 検出器：紫外吸光光度計(測定波長：270 nm) カラム：内径 4.6 mm，長さ 250 mm の管に 5μm 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てん 移動相：グラジエント分析 移動相 A：0.4%リン酸溶液，移動相 B：メタノール。

※1：「生薬品質集談会報告第43報—ゲンチアナ，リュウタン，ジンギョウについて—
HPLCによる分析法の検討と市場品の分析」．（生薬品質集談会）野村涼坪，有本恵子，山
本豊ら．第41回生薬分析シンポジウム・要旨 P1-14．2012年11月29日

【試験実施結果】

1. 実験材料

- A. 日本薬局方リュウタン（刻，中国・遼寧省産）
- B. 上記 A（日本薬局方リュウタン）10 g をとり，煎じ器（Fig.1）に入れ，水 500 mL を加えて，
沸騰後 30 分間煎じた液
- C. 上記 B の煎液を 40℃ で減圧乾固し，デシケーターで乾燥したエキス（エキス 1, Fig.1）
- D. 上記 B の煎液を水浴上で蒸発乾固し，デシケーターで乾燥したエキス（エキス 2, Fig.1）

2. 標準溶液の調製

(1) 確認試験用

ゲンチオピクロシド 1mg をメタノール 1 mL に溶かし，標準溶液とする。

(2) 定量用

ゲンチオピクロシド約 4 mg を精密に量り，メタノールに溶かし，正確に 100 mL とし，標準溶液とする。

3. 試料溶液の調製（Fig.1）

(1) 確認試験用

試料溶液①：実験材料 A（日本薬局方リュウタン）を粉末としたもの 0.5 g にメタノール 10 mL を加え，20 分間振り混ぜて，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。

試料溶液②：実験材料 C（エキス 1）0.3 g にメタノール 20 mL を加え，20 分間振り混ぜて，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。

試料溶液③：実験材料 D（エキス 2）0.3 g にメタノール 20 mL を加え，20 分間振り混ぜて，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。

試料溶液④：実験材料 B（煎じ液）

試料溶液⑤：実験材料 C（エキス 1）0.3 g に水 20 mL を加え，20 分間振り混ぜて，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。

試料溶液⑥：実験材料 D（エキス 2）0.3 g に水 20 mL を加え，20 分間振り混ぜて，ろ過し，ろ液を試料溶液とする。

(2) 定量用

試料溶液①：実験材料 A（日本薬局方リュウタン）を粉末としたもの約 0.5 g を精密に量り，メタノール 50 mL を加え，還流冷却器を付けて水浴上で 30 分間加熱し，冷後，ろ過する。残留物はメタノール 30 mL を加え，同様に操作する。全ろ液を合わせ，メタノールを加えて正確に 100 mL とする。この液 1 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする。

- 試料溶液②：実験材料 C (エキス 1) 約 0.5 g を精密に量り，メタノール 50 mL を加え，20 分間振り混ぜた後，ろ過する．残留物はメタノール 30 mL を加え，同様に操作する．全ろ液を合わせ，メタノールを加えて正確に 100 mL とする．この液 1 mL を正確に量り，メタノールを加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．
- 試料溶液③：実験材料 D (エキス 2) 約 0.5 g を精密に量り，試料溶液②と同様に操作し，試料溶液とする．
- 試料溶液④：実験材料 B (煎じ液) 20 mL を正確に量り，水を加えて正確に 50 mL とする．この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．
- 試料溶液⑤：実験材料 C (エキス 1) 約 0.5 g を精密に量り，水 90 mL を加え，20 分間振り混ぜた後，ろ過し，水を加えて正確に 100 mL とする．この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．
- 試料溶液⑥：実験材料 D (エキス 2) 約 0.5 g を精密に量り，試料溶液⑤と同様に操作し，試料溶液とする．
- 試料溶液⑦：実験材料 D (エキス 2) 約 0.5 g を精密に量り，メタノール 90 mL を加え，20 分間振り混ぜた後，ろ過し，メタノールを加えて正確に 100 mL とする．この液 1 mL を正確に量り，水を加えて正確に 10 mL とし，試料溶液とする．

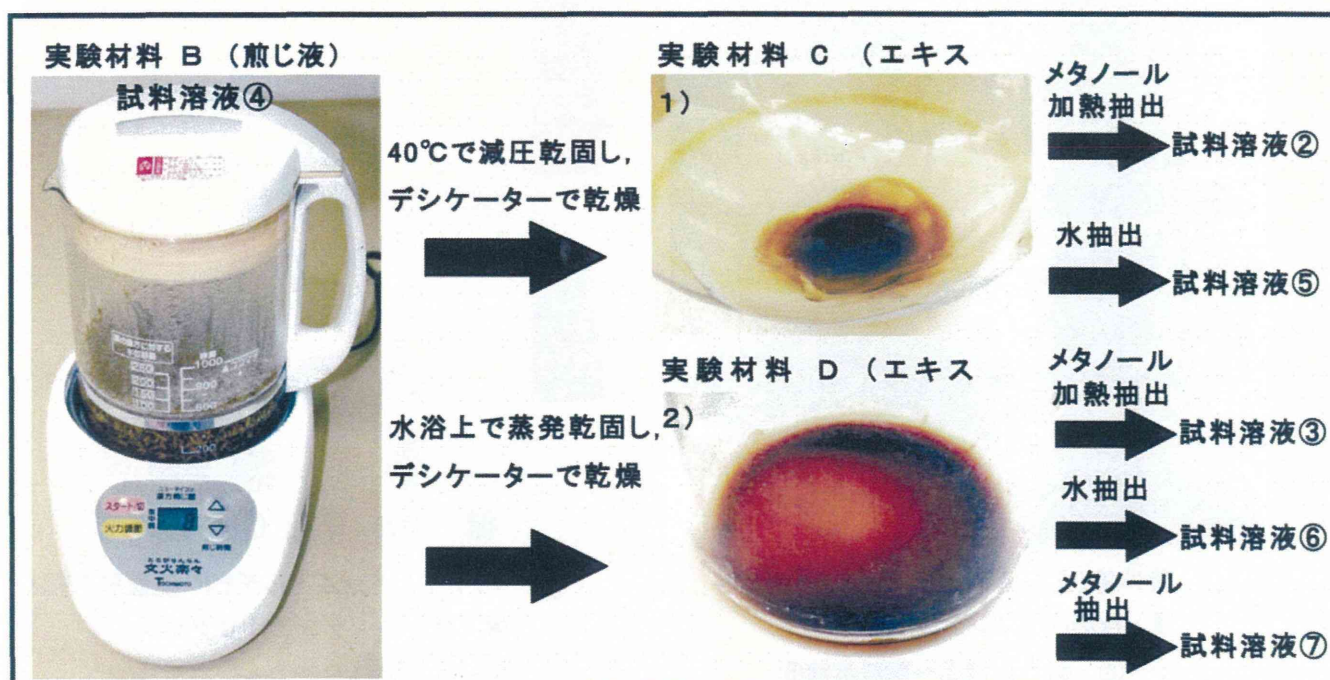


Fig.1 実験材料 B, C, D 及び試料溶液②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦の調製

4. 実験結果

(1) 確認試験

紫外線（主波長 254 nm）を照射するとき、試料溶液①から⑥の全てにおいて得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得た暗紫色のスポットと色調及び Rf 値が等しかった (Fig.2).

また、これに 4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液を均等に噴霧し、105°Cで 5 分間加熱したとき、同様に試料溶液①から⑥の全てにおいて得た数個のスポットのうち 1 個のスポットは、標準溶液から得たスポットと色調及び Rf 値が等しかった (Fig.3).

全ての試料溶液にゲンチオピクロシドのスポットが認められたことから抽出及びスポットが簡便であるメタノール振とう抽出を採用した。

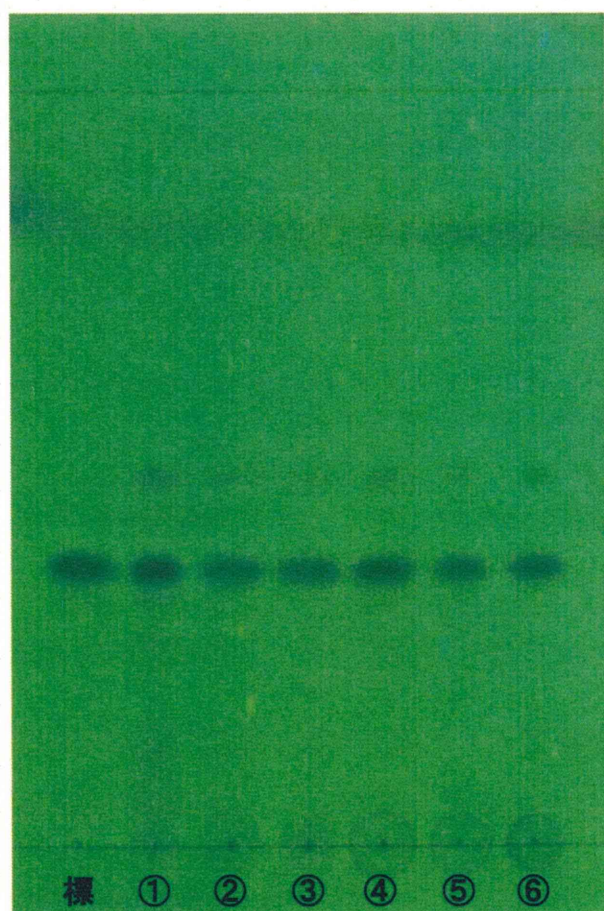


Fig.2 紫外線(主波長 254nm)照射
標：標準品・ゲンチオピクロシド
①～⑥：試料溶液①～試料溶液⑥

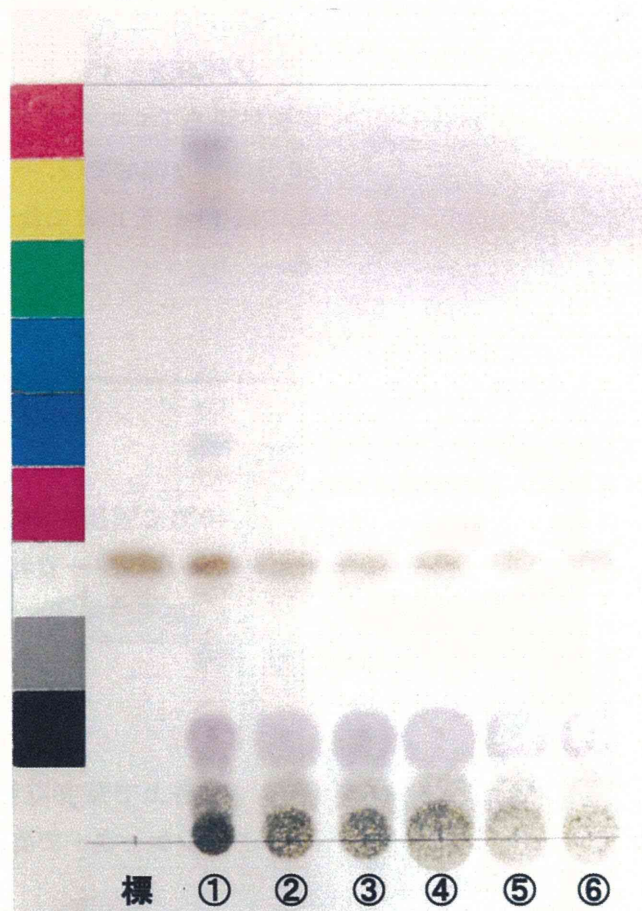


Fig.3 4-メトキシベンズアルデヒド・硫酸試液噴霧
標：標準品・ゲンチオピクロシド
①～⑥：試料溶液①～試料溶液⑥

(2) 定量

分析結果を Table I, 分析時の HPLC クロマトグラムを Fig.4 に示した.

全ての試料溶液にゲンチオピクロシドのピークが認められたが, エキスからの抽出では水で振とう抽出したものの溶出量が多かったことから水で振とう抽出を採用した.

Table I 分析結果

	煎じ液 の量 (mL)	得られた エキス量 (g)	リュウタン10g中の ゲンチオピクロシド の量/溶出量 (mg)	移行率 (%)
試料溶液① リュウタン抽出液			440.2	
試料溶液② エキス1⇒メタ加熱抽出液		6.31	316.0	71.8
試料溶液③ エキス2⇒メタ加熱抽出液		5.13	232.8	52.9
試料溶液④ リュウタン煎じ液	380		339.1	77.0
試料溶液⑤ エキス1⇒水振とう抽出液		6.31	326.5	74.2
試料溶液⑥ エキス2⇒水振とう抽出液		5.13	298.2	67.7
試料溶液⑦ エキス2⇒メタ振とう抽出液		5.13	162.0	36.8

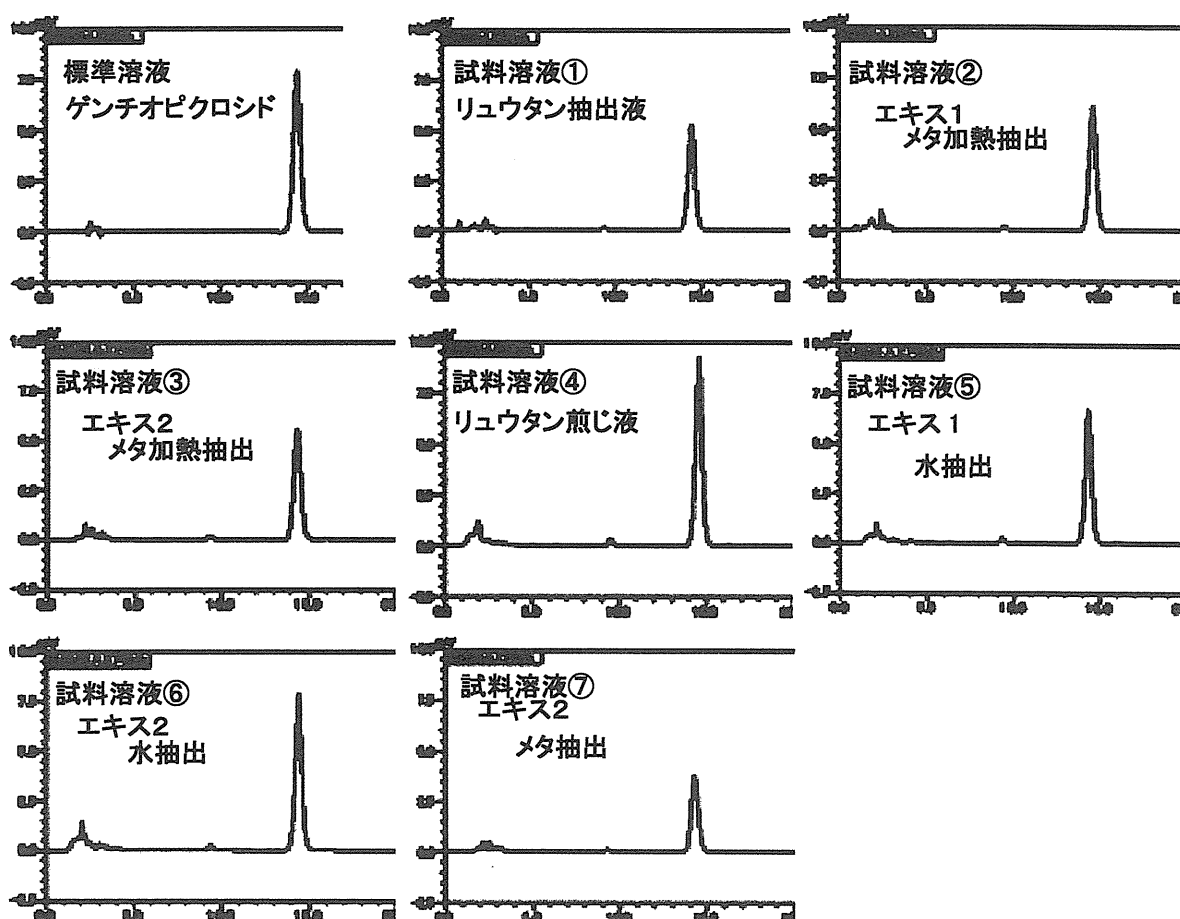


Fig.4 HPLC クロマトグラム

分担研究課題 生薬中の不純物に関する研究

研究分担者 鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部主任研究官

漢方エキス中の水銀，ヒ素，鉛及びカドミウムの実態調査

研究要旨 ヒ素及び重金属は，生薬中に不純物として検出される可能性の有る物質の一つと考えられ，日本薬局方においてヒ素試験法及び重金属試験法が定められている．これまでに，国内で流通する生薬の安全性の確保を目的に，将来の具体的な規制を見据えながら，市場に流通する生薬中のヒ素及び重金属の含量を測定し，それらの実態を把握することを行ってきている．今回は，第16改正日本薬局方に収載されている漢方エキスのうち，桂枝茯苓丸，柴胡桂枝湯，芍薬甘草湯，真武湯，大黄甘草湯，釣藤散，補中益気湯及び六君子湯の8処方170検体を対象にヒ素，カドミウム，水銀及び鉛の実態調査を行った．その結果，いずれも香港基準値を下回っていた．試験対象とした元素が比較的高値で検出された処方では，比較的金属含量が高い生薬が構成生薬となっており，その原因は，原料とした生薬に由来するものと考えられた．

研究協力者 日本漢方生薬製剤協会

A. 研究目的

ヒ素及び重金属は，生薬中に不純物として検出される可能性の有る物質の一つと考えられ，日本薬局方においてヒ素試験法及び重金属試験法が定められている．これまでに，国内で流通する生薬の安全性の確保を目的に，将来の具体的な規制を見据えながら，市場に流通する生薬中のヒ素及び重金属の含量を測定し，それらの実態を把握することを行ってきている．第15改正日本薬局方からは漢方エキスが収載され，医薬品としての重要性が高まるとともに，それらの安全性の確保も重要な課題となっている．そこで，日本漢方生薬製剤協会の協力の下，日本薬局方に収載された漢方エキスのうち桂枝茯苓丸，柴胡桂枝湯，芍薬甘

草湯，真武湯，大黄甘草湯，釣藤散，補中益気湯及び六君子湯の8処方170検体を対象にヒ素，カドミウム，水銀及び鉛の実態調査を行うこととした．また，参考としてクロム及び銅の測定も行った．

B. 研究方法

試薬・試液

硝酸は，電子工業用（ $d = 1.42$ ，関東化学製）を，水はRO水を更にMilli-Q（日本ミリポア製）により精製して得られた超純水を用いた．また，金属標準液は，和光純薬製を適宜希釈して用いた．その他の試薬は全て試薬特級品を用いた．

試料調製

試料0.2 gをポリテトラフルオロエチレン製分

解容器に入れ、これに硝酸 1 mL を加えた後、密封し、150℃で5時間加熱した。冷後、水を加えて正確に 25 mL とし、検液とした。別に対象金属標準液を混合し、数濃度に希釈し標準液とした。これらを ICP-MS 装置に導入し、標準溶液から作成した検量線により、定量を行った。

ICP-MS 測定条件

装置: Agilent 7500c (Agilent 社製)

高周波出力: 1.5 kW

プラズマガス流量: Ar 14.9 L/min

補助ガス流量: Ar 0.9 L/min

キャリアーガス流量: Ar 1.25 L/min

サンプリング位置: 6.6 mm

ペリスタポンプ回転速度: 0.1 rps

測定数: 3 points/peak

香港生薬基準値²⁾

ヒ素 2.0 ppm, カドミウム 0.3 ppm, 水銀 0.2 ppm,
鉛 5.0 ppm

C. 結果

表にそれぞれの漢方処方エキスの原料生薬の測定結果を示した。

1. 桂枝茯苓丸

11 社 31 検体において、ヒ素は、香港生薬基準値 2.0 ppm を超えて検出されたものはなかったが、F 社の 3 ロット (1.89 ppm, 1.32 ppm, 1.19 ppm) で 1.0 ppm を超えて検出されたほか、0.89 ppm, 0.87 ppm, 0.79 ppm (C 社), 0.85 ppm (J 社), 0.74 ppm, 0.90 ppm, 0.80 ppm (L 社), 0.75 ppm (M 社) 等の比較的高い値で検出された。カドミウムについては香港生薬基準 0.3 ppm を越えて検出された検体はなく、0.083 ppm 以下で 0.1 ppm を超えたものはなかった。水銀は定量限界値 0.03 ppm 以下であった。鉛は E 社 1 ロット

(1.49 ppm) 及び F 社 1 ロット (1.28 ppm) で 1.0 ppm を超えて検出されたほか、0.94 ppm, 0.82 ppm (F 社), 0.83 ppm (K 社) と 1.0 ppm に近い値を示したものもあった。

2. 柴胡桂枝湯

11 社 30 検体において、ヒ素は、E 社 1 ロット (1.03 ppm) で 1.0 ppm を超えて検出されたほか、0.77 ppm, 0.74 ppm (A 社), 0.91 ppm (C 社), 0.88 ppm (E 社), 0.89 ppm, 0.84 ppm (F 社), 0.72 ppm (J 社) 等の比較的高い値で検出された。カドミウムについては香港生薬基準 0.3 ppm を越えて検出された検体はなかったが、E 社 1 ロットで 0.25 ppm で検出されたほか、C 社 2 ロット (0.10 ppm, 0.11 ppm), E 社 1 ロット (0.15 ppm) 及び G 社 1 ロット (0.10 ppm) で 0.1 ppm を超えて検出された以外は、0.082 ppm 以下であった。水銀は定量限界 (0.03 ppm) 以下であった。鉛は C 社 1 ロット (4.88 ppm), E 社 1 ロット (4.45 ppm), 及び G 社 1 ロット (2.18 ppm) で 1.0 ppm を超えて検出されたほかは、0.94 ppm 以下であった。

3. 芍薬甘草湯

7 社 20 検体において、ヒ素は 0.13~0.63 ppm で 1.0 ppm を超えて検出されたものはなかった。カドミウムは 0.057 ppm 以下で 0.1 ppm を超えたものはなかった。水銀はいずれも定量限界値以下であった。鉛は K 社 1 ロットで 0.61 ppm で検出された以外は 0.093 ppm 以下であった。

4. 真武湯

3 社 8 検体において、ヒ素は 0.22~0.67 ppm で 1.0 ppm を超えて検出されたものはなかった。カドミウムは D 社 3 ロット (0.15 ppm, 0.16 ppm, 0.17 ppm) 及び M 社 2 ロット (0.17 ppm, 0.14 ppm) で 0.1 ppm を超えて検出された以外は、0.074 ppm 以下であった。水銀はいずれも定量限界値以下であった。鉛は 0.57 ppm 以下であった。

5. 大黃甘草湯

6社16検体において、ヒ素は0.079~0.64 ppmであった。カドミウムは0.047 ppm以下で0.1 ppmを超えたものはなかった。水銀はいずれも定量限界値以下であった。鉛は0.45 ppm以下であった。

6. 釣藤散

4社12検体において、ヒ素は0.11~0.62 ppmであった。カドミウムはG社2ロット(0.29 ppm, 0.22 ppm)で0.2 ppmを超えて検出されたほか、K社3ロット以外はいずれも0.1 ppmを超えて検出された。水銀はいずれも定量限界値以下であった。鉛はG社1ロット(1.71 ppm)及びK社1ロット(1.02 ppm)で1.0 ppmを超えて検出されたほかは、0.83 ppm以下であった。

7. 補中益気湯

11社33検体において、ヒ素は0.093~0.53 ppmであった。カドミウムはD社2ロット(0.10 ppm, 0.10 ppm)及びE社1ロット(0.11 ppm)で0.1 ppmを超えて検出された以外は、0.095 ppm以下であった。水銀は定量限界値以下であった。鉛はE社1ロット(1.16 ppm)で1.0 ppmを超えて検出されたほかは、0.71 ppm以下であった。

8. 六君子湯

7社20検体において、ヒ素は0.077~0.28 ppmであった。カドミウムはD社2ロット(0.10 ppm, 0.12 ppm), E社2ロット(0.17 ppm, 0.11 ppm)及びM社1ロット(0.14 ppm)で0.1 ppmを超えて検出された以外は、0.096 ppm以下であった。水銀はいずれも定量限界値以下であった。鉛は0.92 ppm以下であった。

9. クロム及び銅

クロムは、桂枝茯苓丸4検体(1.09 ppm, 1.63 ppm, 1.55 ppm, 1.63 ppm), 柴胡桂枝湯14検体(1.62 ppm, 1.55 ppm, 1.31 ppm, 1.57 ppm, 1.12 ppm, 1.14 ppm, 1.91 ppm, 1.44 ppm, 1.42 ppm,

1.64 ppm, 1.25 ppm, 1.16 ppm, 1.61 ppm, 1.28 ppm), 大黃甘草湯5検体(1.32 ppm, 1.17 ppm, 1.77 ppm, 1.76 ppm, 1.94 ppm)及び補中益気湯2検体(1.27 ppm, 1.34 ppm)で1.0 ppmを超えて検出された桂枝茯苓丸21検体(10.8 ppm, 11.4 ppm, 11.6 ppm, 20.7 ppm, 10.4 ppm, 9.04 ppm, 8.64 ppm, 5.98 ppm, 9.93 ppm, 10.7 ppm, 10.8 ppm, 21.5 ppm, 13.9 ppm, 6.73 ppm, 13.9 ppm, 5.42 ppm, 7.89 ppm, 5.73 ppm, 9.11 ppm, 5.79 ppm, 5.00 ppm), 柴胡桂枝湯19検体(9.15 ppm, 9.04 ppm, 5.34 ppm, 7.20 ppm, 10.7 ppm, 7.64 ppm, 7.84 ppm, 8.40 ppm, 11.2 ppm, 5.68 ppm, 11.9 ppm, 10.7 ppm, 7.24 ppm, 11.2 ppm, 10.6 ppm, 5.41 ppm, 10.3 ppm, 5.21 ppm, 5.06 ppm), 芍薬甘草湯3検体(7.18 ppm, 6.60 ppm, 5.49 ppm), 真武湯7検体(5.54 ppm, 6.11 ppm, 5.76 ppm, 5.65 ppm, 5.82 ppm, 6.01 ppm, 6.03 ppm), 釣藤散1検体(5.23 ppm), 補中益気湯13検体(5.31 ppm, 5.38 ppm, 5.14 ppm, 5.15 ppm, 5.54 ppm, 6.02 ppm, 7.51 ppm, 6.36 ppm, 6.95 ppm, 7.19 ppm, 6.89 ppm, 6.41 ppm, 5.47 ppm)及び六君子湯17検体(6.39 ppm, 7.34 ppm, 5.72 ppm, 6.31 ppm, 5.39 ppm, 7.71 ppm, 7.25 ppm, 7.09 ppm, 8.14 ppm, 11.0 ppm, 9.66 ppm, 9.28 ppm, 8.63 ppm, 8.94 ppm, 5.50 ppm, 6.53 ppm, 6.16 ppm)で5.0 ppmを超えて検出された

D. 考察

4大金属に関し、全ての検体で、香港生薬標準の基準値を満たしたが、比較的高値を示したエキスは、以下の通りである。桂枝茯苓丸では、ヒ素に関して31検体中3検体で1ppmを上回った(最大値1.32ppm)。また、鉛に関して2検体で1ppmを上回った(最大値1.49ppm)。柴胡桂枝湯では、30検体中1検体で、ヒ素に関して1ppmを越え(1.03ppm)、同検体で0.25 ppmのカドミウムが

検出された。さらに、別な 3 検体で鉛が 1 ppm を超えて検出され、特に 2 検体では、4.88ppm、4.45ppm の値を示した。釣藤散では、カドミウムに関し、12 検体中 3 検体で比較的高い値(0.29 ppm, 0.22 ppm, 0.19 ppm) を示し、鉛においても、2 検体で 1ppm を越えて (1.71ppm, 1.02ppm) 検出された。補中益気湯では、1 検体で、鉛に関して 1ppm を越えて (1.18ppm) 検出された。これらの高値の原因は、原料とした生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

対象とした 8 処方のうち、桂枝茯苓丸において、処方構成生薬 5 種類のうちトウニンを除くケイヒ、ブクリョウ、ボタンピ及びシャクヤクの 4 生薬については、本研究において実態調査を行っている。これらの生薬のうちボタンピ及びシャクヤクでは銅が高値で検出されている。銅に関しては 31 検体中 21 検体で 5 ppm を超えて検出されているが、これは原料としたこれらの生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

柴胡桂枝湯において、処方構成生薬 9 種類のうちタイソウを除くサイコ、ハンゲ、オウゴン、シャクヤク、ニンジン、ケイヒ、カンゾウ及びショウキョウの 8 生薬については、本研究において実態調査を行っている。これらの生薬のうちハンゲ及びケイヒではカドミウムが高値で検出された検体もあり、柴胡桂枝湯 30 検体中 1 検体から 0.25 ppm のカドミウムが検出されたのは原料としたこれらの生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。また、ハンゲ、シャクヤク及びカンゾウでは銅が高値で検出されている。銅に関しては 30 検体中 19 検体で 5 ppm を超えて検出されているが、これは原料としたこれらの生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

芍薬甘草湯において、処方構成生薬 2 種類シャクヤク及びカンゾウについては、本研究において実態調査を行っている。いずれの生薬も銅が高値

で検出されており、5 ppm を超えて銅が検出された 3 検体は原料としたこれらの生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

真武湯において、処方構成生薬ブクリョウ、シャクヤク、ブビャクジュツまたはソウジュツ、ショウキョウ及びブシについては、本研究において実態調査を行っている。これらの生薬のうちシャクヤク及びソウジュツでは銅が高値で検出されており、5 ppm を超えて銅が検出された 7 検体は原料としたこれらの生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

釣藤散において、処方構成生薬 11 種類のうちチヨウトウコウ、チンピ、バクモンドウ及びキクカを除くハンゲ、ブクリョウ、ニンジン、ボウフウ、カンゾウ及びショウキョウの 6 生薬については、本研究において実態調査を行っている。カドミウムに関して、12 検体中 3 検体で 0.29 ppm, 0.22 ppm, 0.19 ppm で検出されたが、ハンゲ及びショウキョウではカドミウムが高値で検出されており、これらの検体は原料としたこれらの生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

補中益気湯において、処方構成生薬のうちオウギ、チンピ、タイソウ及びショウマを除くニンジン、ビャクジュツまたはソウジュツ、トウキ、サイコ、カンゾウ及びショウキョウまたはカンキョウについては、本研究において実態調査を行っている。これらの生薬のうちソウジュツ、トウキ及びカンゾウでは銅が高値で検出されている。銅に関しては 33 検体中 13 検体で 5 ppm を超えて検出され、これは、原料とした生薬に由来する可能性が高いものと考えられた。

以上、今回試験を行った 8 処方 170 検体につき、香港基準値と比較した場合、いずれも香港基準値を下回っていた。また、試験対象とした元素が比較的高値で検出された検体においても概ね原料とした特定の生薬に由来する可能性が高いもの

と考えられた。

E. 結論

日本薬局方に収載された漢方エキスのうち、桂枝茯苓丸、柴胡桂枝湯、芍薬甘草湯、真武湯、大黃甘草湯、釣藤散、補中益気湯及び六君子の8処方170検体を対象にヒ素、カドミウム、水銀及び鉛の実態調査を行った。その結果、いずれも香港基準値を下回っていた。

参考文献

- 1) 第16改正日本薬局方，厚生労働省，2011
- 2) Hong Kong Chinese Materia Medica Standards Volume 1, Appendix V:

Determination of Heavy Metals, p129-131, Government of the Hong Kong Special Administrative Region, the People's Republic of China, 2005

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 桂枝茯苓丸エキス中のヒ素及び重金属

(ppm)

試料			As	Cd	Hg	Pb	Cr	Cu
1	桂枝茯苓丸	A-1	0.538	0.051	n.d.	0.205	0.356	10.8
2	桂枝茯苓丸	A-2	0.490	0.049	n.d.	0.090	0.444	11.4
3	桂枝茯苓丸	A-3	0.488	0.039	n.d.	0.061	0.582	11.6
4	桂枝茯苓丸	B-1	0.581	0.043	n.d.	0.116	0.329	20.7
5	桂枝茯苓丸	C-1	0.891	0.048	n.d.	0.707	0.451	2.70
6	桂枝茯苓丸	C-2	0.868	0.040	n.d.	0.115	0.372	4.08
7	桂枝茯苓丸	C-3	0.789	0.038	n.d.	0.099	0.394	3.39
8	桂枝茯苓丸	D-1	0.599	0.048	tr.	0.604	0.865	10.4
9	桂枝茯苓丸	D-2	0.556	0.044	tr.	0.345	0.816	9.04
10	桂枝茯苓丸	D-3	0.669	0.050	tr.	0.528	1.089	8.64
11	桂枝茯苓丸	E-1	0.558	0.020	n.d.	0.044	0.716	5.98
12	桂枝茯苓丸	E-2	0.680	0.020	n.d.	0.116	0.85	4.10
13	桂枝茯苓丸	E-3	0.312	0.014	n.d.	1.49	0.51	3.02
14	桂枝茯苓丸	F-1	1.886	0.053	tr.	0.936	1.630	9.93
15	桂枝茯苓丸	F-2	1.323	0.083	n.d.	1.284	1.548	10.7
16	桂枝茯苓丸	F-3	1.193	0.055	tr.	0.819	1.633	10.8
17	桂枝茯苓丸	G-1	0.459	0.021	n.d.	n.d.	0.299	21.5
18	桂枝茯苓丸	G-2	0.448	0.029	n.d.	n.d.	0.419	13.9
19	桂枝茯苓丸	G-3	0.270	0.013	n.d.	0.527	0.345	6.73
20	桂枝茯苓丸	J-1	0.853	0.074	n.d.	0.335	0.599	13.9
21	桂枝茯苓丸	J-2	0.663	0.067	n.d.	0.165	0.683	5.42
22	桂枝茯苓丸	J-3	0.576	0.048	n.d.	0.165	0.829	7.89
23	桂枝茯苓丸	K-1	0.286	0.021	n.d.	0.191	0.138	5.73
24	桂枝茯苓丸	K-2	0.316	0.018	n.d.	0.177	0.071	9.11
25	桂枝茯苓丸	K-3	0.118	0.012	n.d.	0.831	0.044	2.76
26	桂枝茯苓丸	L-1	0.744	0.043	n.d.	0.131	0.201	0.60
27	桂枝茯苓丸	L-2	0.895	0.035	n.d.	n.d.	0.142	0.36
28	桂枝茯苓丸	L-3	0.804	0.044	n.d.	0.110	0.219	0.77
29	桂枝茯苓丸	M-1	0.746	0.060	n.d.	0.581	0.920	5.79
30	桂枝茯苓丸	M-2	0.625	0.046	n.d.	0.450	0.549	4.74
31	桂枝茯苓丸	M-3	0.642	0.046	n.d.	0.504	0.653	5.00

表2 柴胡桂枝湯エキス中のヒ素及び重金属

(ppm)

試料			As	Cd	Hg	Pb	Cr	Cu
1	柴胡桂枝湯	A-1	0.774	0.069	n.d.	0.348	1.62	9.15
2	柴胡桂枝湯	A-2	0.742	0.062	n.d.	0.259	1.55	9.04
3	柴胡桂枝湯	C-1	0.477	0.074	n.d.	4.88	1.31	5.34
4	柴胡桂枝湯	C-2	0.688	0.102	n.d.	0.384	0.722	7.20
5	柴胡桂枝湯	C-3	0.914	0.110	tr.	0.539	1.57	10.7
6	柴胡桂枝湯	D-1	0.560	0.079	n.d.	0.483	0.952	7.64
7	柴胡桂枝湯	D-2	0.615	0.080	n.d.	0.461	1.12	7.84
8	柴胡桂枝湯	D-3	0.564	0.082	n.d.	0.283	1.14	8.40
9	柴胡桂枝湯	E-1	1.03	0.247	n.d.	0.940	1.91	11.2
10	柴胡桂枝湯	E-2	0.492	0.052	n.d.	4.45	1.44	5.68
11	柴胡桂枝湯	E-3	0.883	0.151	n.d.	0.490	1.42	11.9
12	柴胡桂枝湯	F-1	0.637	0.075	n.d.	0.366	1.64	10.7
13	柴胡桂枝湯	F-2	0.890	0.064	n.d.	0.822	1.25	7.24
14	柴胡桂枝湯	F-3	0.840	0.053	n.d.	0.236	1.16	11.2
15	柴胡桂枝湯	G-1	0.621	0.050	n.d.	0.315	0.981	10.6
16	柴胡桂枝湯	G-2	0.410	0.030	n.d.	2.18	0.903	5.41
17	柴胡桂枝湯	G-3	0.673	0.099	n.d.	0.202	1.61	10.3
18	柴胡桂枝湯	H-1	0.495	0.079	n.d.	0.414	0.673	4.47
19	柴胡桂枝湯	H-2	0.451	0.054	n.d.	0.301	0.585	3.95
20	柴胡桂枝湯	H-3	0.420	0.067	n.d.	0.279	0.381	4.42
21	柴胡桂枝湯	J-1	0.728	0.074	n.d.	0.442	1.28	5.21
22	柴胡桂枝湯	J-2	0.409	0.052	n.d.	0.135	0.34	4.77
23	柴胡桂枝湯	J-3	0.401	0.040	n.d.	0.161	0.223	5.06
24	柴胡桂枝湯	K-1	0.285	0.039	n.d.	0.253	0.174	2.86
25	柴胡桂枝湯	K-2	0.259	0.029	n.d.	0.129	0.089	2.65
26	柴胡桂枝湯	K-3	0.314	0.032	n.d.	0.146	0.105	3.44
27	柴胡桂枝湯	L-1	0.529	0.059	n.d.	0.331	0.668	4.47
28	柴胡桂枝湯	M-1	0.279	0.025	n.d.	0.109	0.122	4.37
29	柴胡桂枝湯	M-2	0.449	0.028	n.d.	0.156	0.181	4.52
30	柴胡桂枝湯	M-3	0.499	0.082	n.d.	0.142	0.197	3.87

表3 芍薬甘草湯エキス中のヒ素及び重金属

(ppm)

試料			As	Cd	Hg	Pb	Cr	Cu
1	芍薬甘草湯	A-1	0.283	0.015	n.d.	n.d.	0.200	2.71
2	芍薬甘草湯	B-1	0.462	0.057	n.d.	0.053	0.167	2.52
3	芍薬甘草湯	D-1	0.326	0.019	n.d.	n.d.	0.138	2.06
4	芍薬甘草湯	D-2	0.366	0.017	n.d.	0.032	0.270	2.39
5	芍薬甘草湯	D-3	0.373	0.017	n.d.	n.d.	0.271	2.04
6	芍薬甘草湯	E-1	0.251	0.011	n.d.	n.d.	0.603	2.68
7	芍薬甘草湯	E-2	0.256	0.009	n.d.	n.d.	0.559	2.36
8	芍薬甘草湯	E-3	0.195	0.011	n.d.	n.d.	0.578	2.49
9	芍薬甘草湯	F-1	0.459	0.016	n.d.	0.071	0.767	7.18
10	芍薬甘草湯	F-2	0.629	0.015	n.d.	0.093	0.693	6.60
11	芍薬甘草湯	F-3	0.465	0.019	n.d.	0.044	0.668	5.49
12	芍薬甘草湯	G-1	0.303	0.020	n.d.	tr.	n.d.	2.37
13	芍薬甘草湯	G-2	0.366	0.038	n.d.	n.d.	tr.	2.85
14	芍薬甘草湯	G-3	0.362	0.037	n.d.	n.d.	tr.	2.86
15	芍薬甘草湯	K-1	0.349	0.010	n.d.	0.612	tr.	1.99
16	芍薬甘草湯	K-2	0.162	0.011	n.d.	0.031	n.d.	1.49
17	芍薬甘草湯	K-3	0.130	0.008	n.d.	n.d.	n.d.	1.97
18	芍薬甘草湯	M-1	0.313	0.012	n.d.	n.d.	tr.	2.40
19	芍薬甘草湯	M-2	0.250	0.010	n.d.	n.d.	tr.	2.45
20	芍薬甘草湯	M-3	0.352	0.016	n.d.	n.d.	0.155	2.39

表4 真武湯エキス中のヒ素及び重金属

(ppm)

試料			As	Cd	Hg	Pb	Cr	Cu
1	真武湯	A-1	0.282	0.035	n.d.	n.d.	0.247	5.54
2	真武湯	A-2	0.222	0.022	n.d.	n.d.	0.214	6.11
3	真武湯	D-1	0.344	0.145	n.d.	0.074	0.328	5.76
4	真武湯	D-2	0.360	0.160	n.d.	0.131	0.361	5.65
5	真武湯	D-3	0.358	0.168	n.d.	0.144	0.430	5.82
6	真武湯	M-1	0.672	0.166	n.d.	0.237	0.702	6.01
7	真武湯	M-2	0.537	0.140	n.d.	0.172	0.386	6.03
8	真武湯	M-3	0.314	0.074	n.d.	0.566	0.279	3.45