

超低波数及びアンチストークス領域の各結晶多形のラマンスペクトルは、一般的な領域よりも明らかな違いが見られ、原薬の場合は容易にラマンスペクトルによる判別が可能であった。

D. 考察

ラマン分光法は赤外分光法と同様、物質に光をあてて分子の振動情報を得ることにより、化合物の分子構造の確認、定量ができるが、赤外分光法とは異なり、S-SやC-C結合のように分子の振動によって分極率の体積が大きく変化する対称性のよい振動モードが強く検出される。そして一般的には結晶多形の判別はラマン分光法の方が効率よく行える傾向があると言われている。非破壊手法で同様な用途として用いられる分析手法として、日局参考情報に掲載されている近赤外分光法があるが、測定の際に温度、湿度などの外部環境や粒子径など主薬や添加剤の物性の影響を受けやすい、手法が複雑で妥当性の評価が難しいなどの欠点がある。また、用いる波数帯も結晶多形の判別には向かないと予想され、実際に測定を行ったところ、結晶多形の判別は難しかった。ラマン分光法、特に今回用いた超低波数及びアンチストークス領域のラマンスペクトルは、波数のシフトの少ない=エネルギーの低い結合が示される領域である。弱い分子同士の結びつきに関わる情報が出てくるため、化学的には変わりが無い結晶多形の判別には最適な方法と考える。同領域を利用するテラヘルツ分析法もあるが、空気中の水分に影響を受けるため主薬の確認試験、特に製造現場で用いることに限ればラマン分光法による分析の方がより有用性が高いと考えられる。

製剤においては、原薬以外にも賦形剤などの添加剤が入っており、測定、解析にはその影響を考慮する必要がある。医薬品に一般的に使われるスターチ、セルロース系の添加剤はラマンスペクトル強度が全体的に弱く、特徴的なピークも少ない。

製剤中の主薬の確認試験には添加剤のピークが無い方が有利ではあるが、これらの添加剤は蛍光を発生するものが多く、多量に含まれる場合は一般的な領域を用いたラマン分光法による分析は難しい。また主薬の中にも蛍光を発生するものがあり、そのため製剤処方によっては解析が難しいものもあると考えられる。超低波数及びアンチストークス領域のラマンスペクトルを利用することができれば、蛍光による妨害を防ぐことができる上、結晶性に関する情報が多く得られることから、蛍光を発生する化合物や結晶多形が存在する化合物が含まれる製剤を、より効率的に判別することが可能であると予想される。ただし乳糖水和物のような結晶性が高く、この領域にラマンピークを持つ添加剤や、インドメタシン α 型のような結晶性が低くこの領域では感度が低い原薬などもあるため、その場合の分析には考慮が必要である。

今後の課題としては、これから増加すると思われる co-crystal 製剤のような特殊な製剤への適用、PAT のような工程内試験への適用が挙げられる。特に、工程内試験を行うときの原料の同一性担保及びシステム適合性の評価として、原料受入の際のスペクトルの同等性の評価について、今後詳細に検討が必要であると考ええる。

E. 結論

ラマン分光法はアセトアミノフェンなどの結晶多形の判別には有効であった。特に超低波数及びアンチストークス領域のラマンスペクトルについては結晶多形の判別性が高く原薬の確認試験には有効であると考えられた。製剤の確認試験への応用については、錠剤、カプセル剤のような製剤に適用が可能であった。しかし医薬品原料の中には、蛍光を発生するものもあるため、測定が難しい場合があった。超低波数及びアンチストークス領域を用いたラマン分光法の導入など対策を講じる必要があると考ええる。

研究成果発表

医薬品のレギュラトリーサイエンス, 豊島
聰 黒川達夫 編 pp 15-24 有効性と安全
性の基盤となる品質特性 1、2 南山堂(東京)
2014

口頭発表

1) J. Carriere, F. Havermeyer, R. Heyler, T.
Fukami, T. Koide

Low Frequency/THz-RamanTM Spectroscopy:

Using Structural Information for Material
Identification

SCIX 2013 (2013. 9 Reno, USA)

2) 小出達夫、深水啓朗、香取典子、奥田晴宏、
鈴木豊史、伴野和夫、合田幸広

超低波数及びアンチストークス領域を用いたラ
マン分光法による主薬及び医薬品添加物の確認
試験に関する研究

日本薬学会第 134 年会 (2014. 3 熊本)

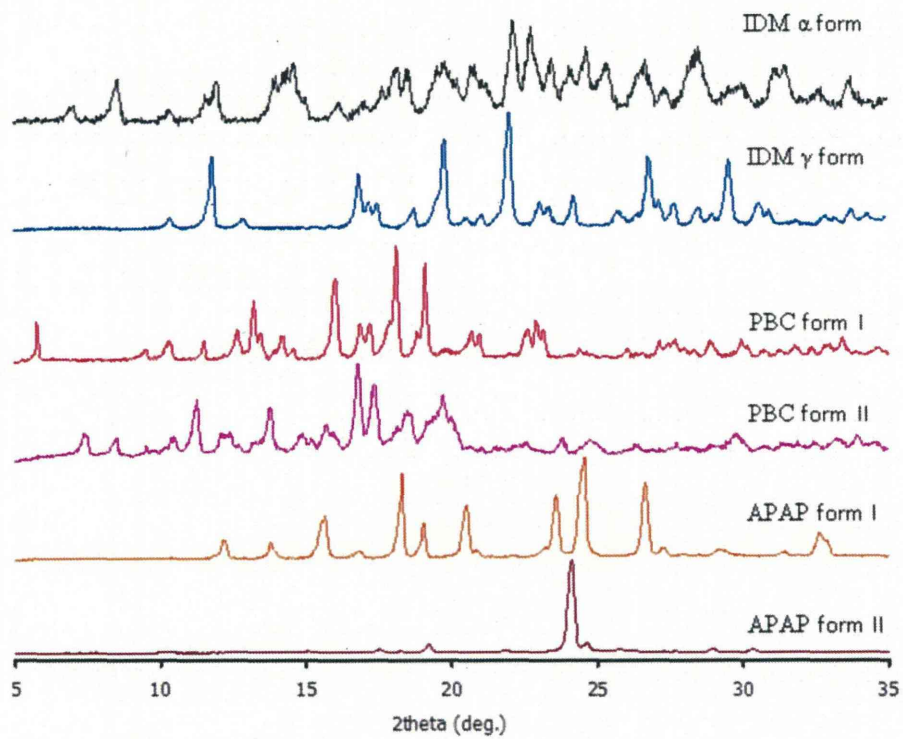


Fig.1 粉末 X 線回折スペクトル

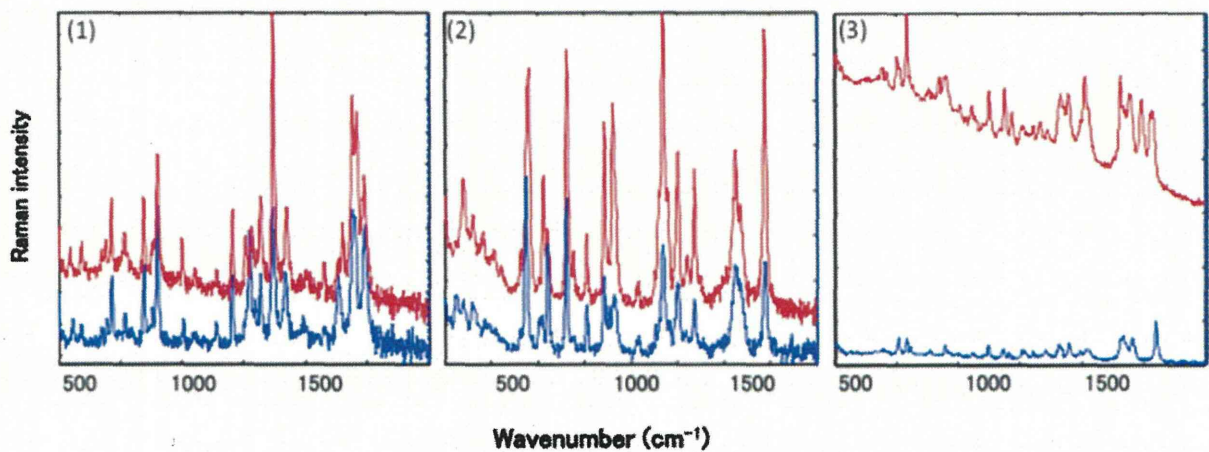


Fig.2 結晶多形のラマンスペクトル

- | | |
|-------------------|--|
| (1) Acetaminophen | Blue : Form 1, Red : Form 2 |
| (2) Probucol | Blue : Form 1, Red : Form 2 |
| (3) Indomethacin | Blue : Form γ , Red : Form α |

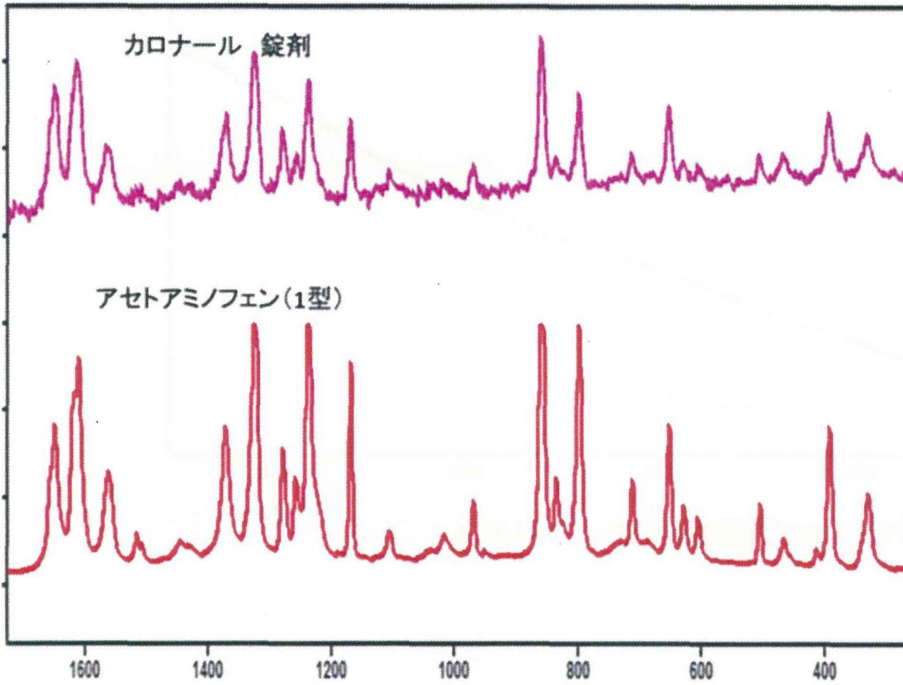


Fig.3 アセトアミノフェン含有錠剤のラマンスペクトル

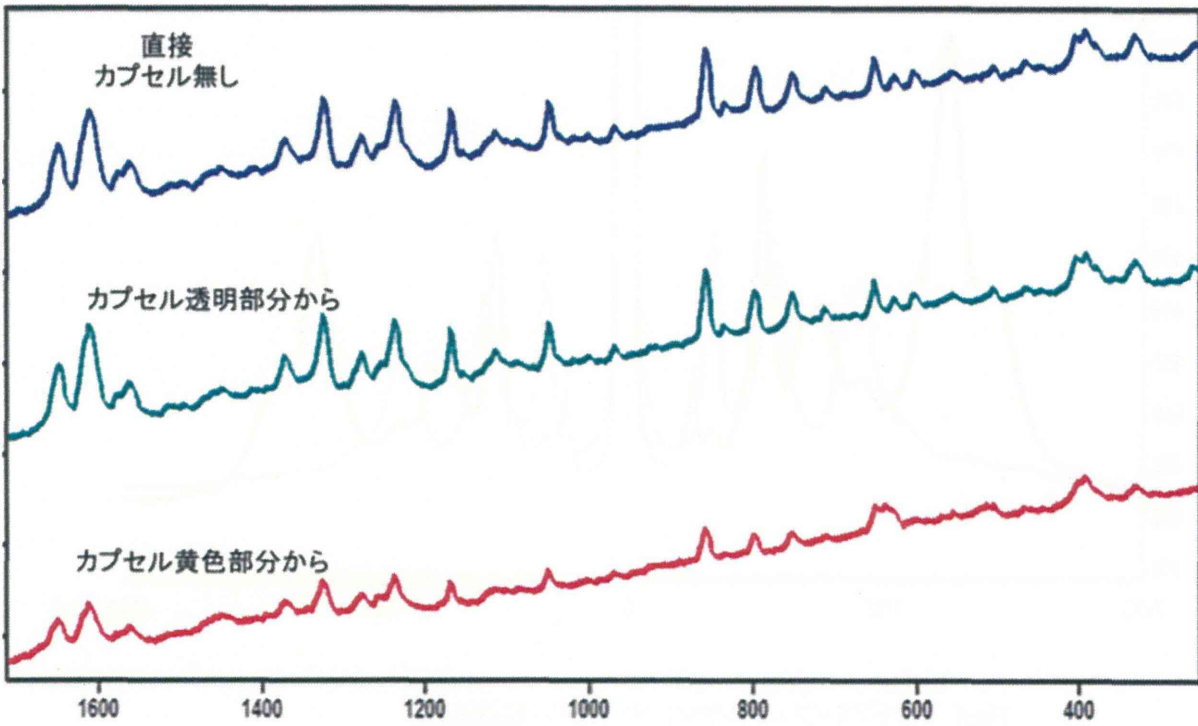


Fig.4 アセトアミノフェン含有カプセル剤のラマンスペクトル

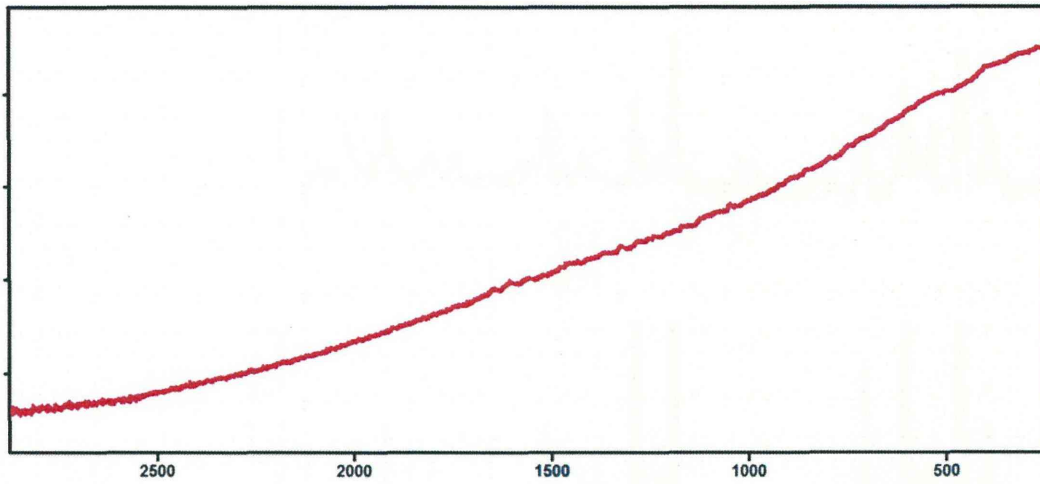


Fig.5 アセトアミノフェン含有顆粒剤のラマンスペクトル

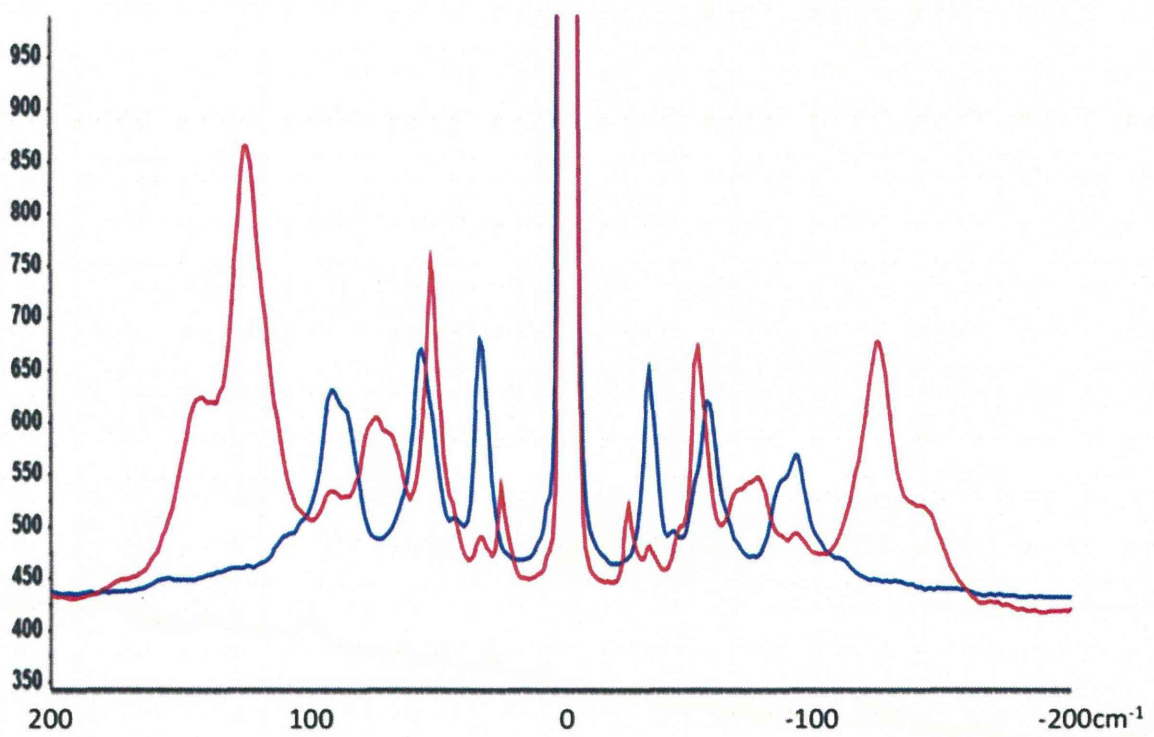


Fig.6 アセトアミノフェンのラマンスペクトル(超低波数)

Blue : Form 1, Red :Form 2

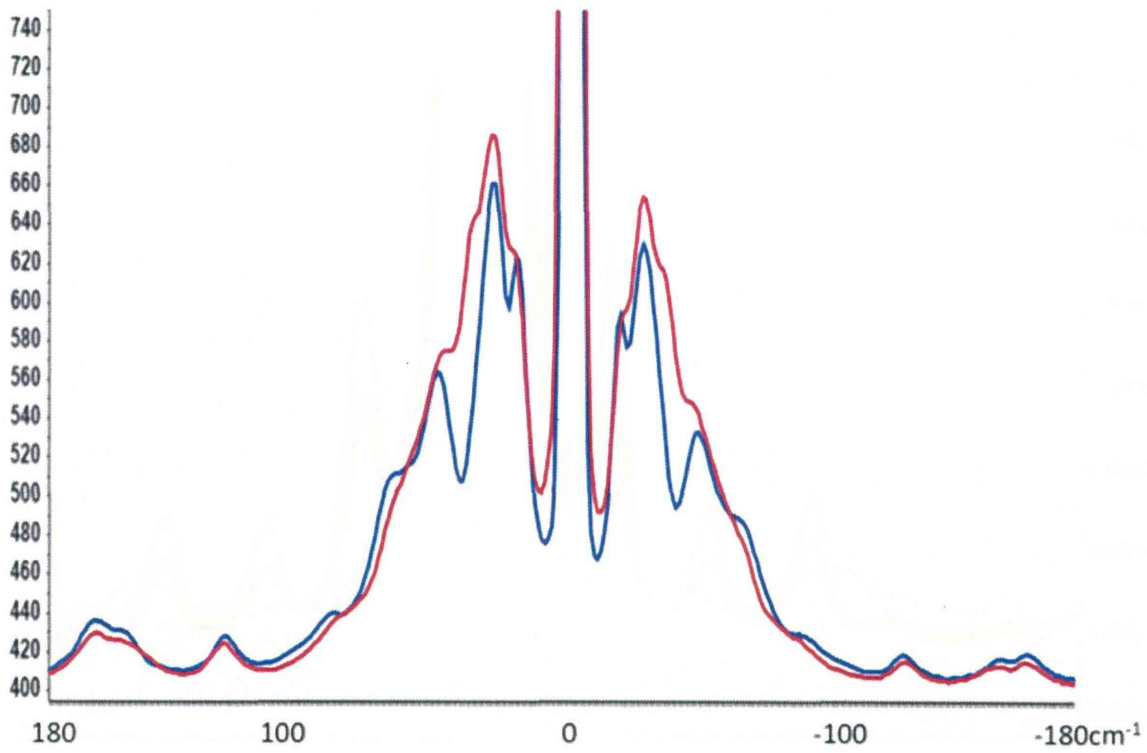


Fig.7 プロブコールのラマンスペクトル(超低波数)

Blue : Form 1, Red :Form 2

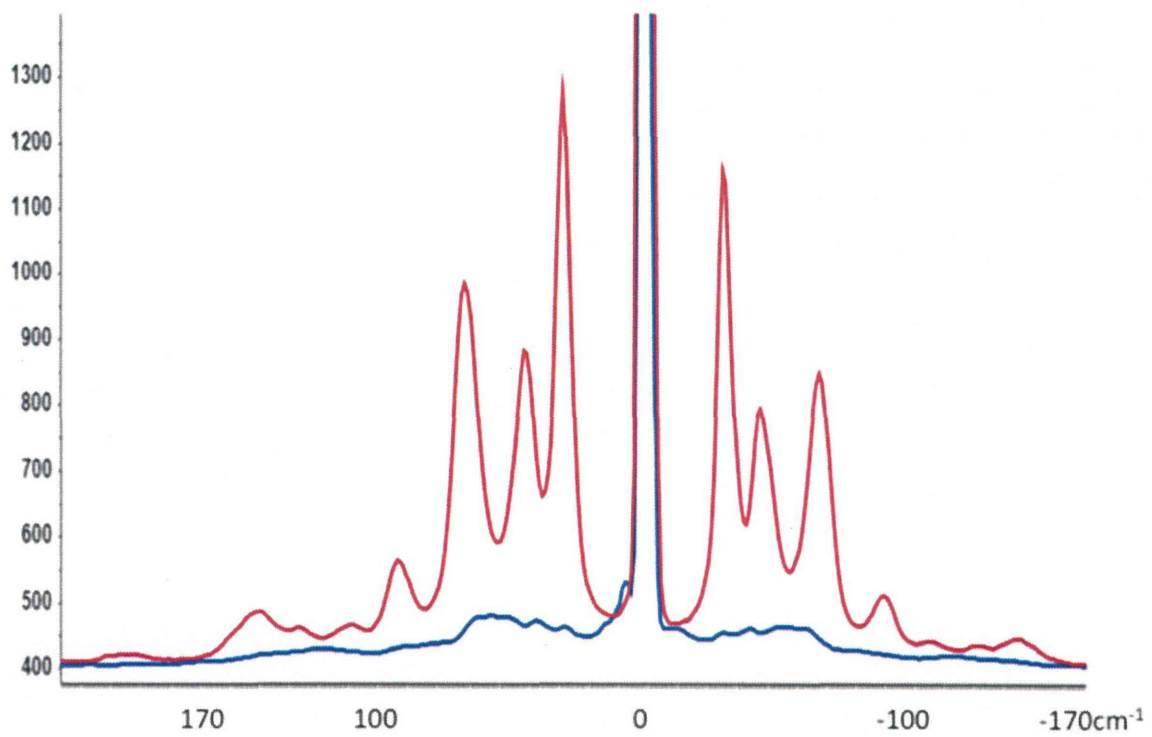


Fig.8 プロブコールのラマンスペクトル(超低波数)

Blue : Form α , Red : Form γ

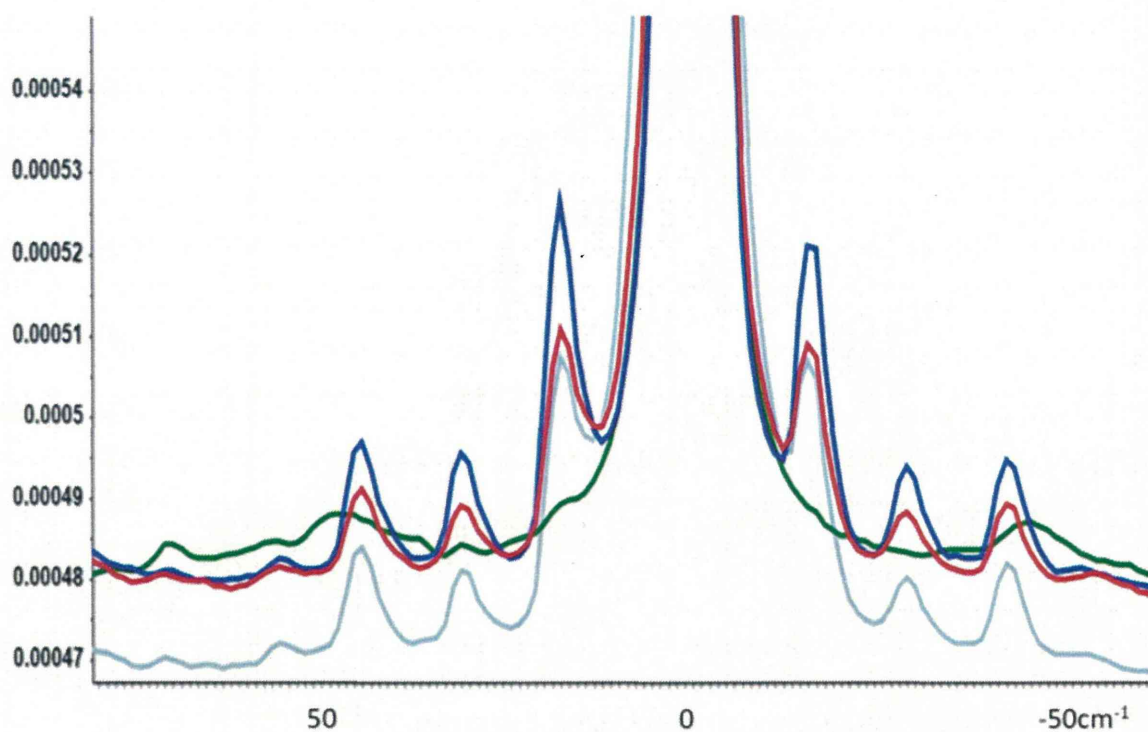


Fig.9 乳糖のラマンスペクトル(超低波数)

Blue, Light Blue, Red : Lactose monohydrate, Green : Lactose anhydrate

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

医薬品品質保証システムの進歩に対応した日本薬局方の改正のための研究

経皮吸収型製剤における吸収促進剤による医薬品放出メカニズムに関する研究

研究分担者 寺田勝英 東邦大学薬学部 教授

研究協力者 呉桐、吉橋泰生 東邦大学薬学部

研究要旨

経皮吸収製剤中における医薬品の分散状態、拡散挙動は、医薬品放出メカニズムに影響を与える。本研究では、経皮吸収促進剤 AOT 及び OTG の各製剤における促進効果ならびに皮膚への医薬品放出の促進メカニズムを検討した。AOT は皮膚との親和性が高く、医薬品の皮膚透過性を向上させた。一方、OTG は水和させた皮膚との親和性が高く、角質層のセラミドの疎水側鎖の conformation を変化させることにより、医薬品の皮膚透過性を改善することが明らかとなった。

A. 研究目的

経皮吸収製剤は、皮膚透過性に限りがあるため、適用できる医薬品が限られている。また、経皮吸収製剤中における医薬品の分散状態、拡散挙動は、医薬品放出メカニズムに影響を与える。本研究では、経皮吸収製剤を用い、皮膚透過試験を通じて、各製剤における経皮吸収促進剤の促進効果を確認した。また、顕微レーザーラマン分光計を用い、経皮吸収製剤の基剤として用いたフィルム及び皮膚中における医薬品の分散状態および拡散挙動を測定することで、吸収促進剤が医薬品の拡散に及ぼす影響について検討し、皮膚への医薬品放出の促進メカニズムを検討した。

B. 研究方法

試料

モデル医薬品としてブメタニド（BMT）を 5.0%、吸収促進剤として 2-エチルヘキシ

ルスルホコハク酸（商品名 AOT）もしくは n-オクチル-β-D-チオグルコシド（略称 OTG）をそれぞれ 5.0%と 2.5%添加し、経皮吸収製剤を調製した。

医薬品の皮膚透過性の評価

フィルム製剤を動物皮膚に貼付し、リン酸緩衝生理食塩水（PBS 溶液）で 37℃において皮膚透過試験を行い、医薬品累積透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を求めた。透過試験前に 1 時間水和させた皮膚と水和させなかった皮膚を用いた。

フィルム製剤及び皮膚における医薬品拡散性の評価

種々のフィルム製剤を皮膚へ適用し、医薬品の拡散性を評価した。経時的にフィルム中及び皮膚中の医薬品濃度をラマン分光計で測定し、吸収促進剤がフィルム製剤及び皮膚中の医薬品の分散性と移行性に及ぼす影響について検討した。

フィルム製剤中における医薬品拡散性の評

価

Active 製剤と Placebo 製剤と重ね合わせ、温度 40℃において一定時間保存し、ラマン分光計により経皮吸収製剤中の医薬品濃度プロファイルを算出し、下式で医薬品の拡散速度定数 (D) を求めた。また、吸収促進剤をフィルム中に添加することで、拡散に及ぼす影響について検討した。

$$C_A = \frac{C'_A}{2} \left\{ 1 - \operatorname{erf} \left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}} \right) \right\}$$

C_A : 各層の医薬品濃度、

C'_A : 医薬品の初期濃度、 x : 拡散距離(μm)

D : 拡散速度定数(cm²/h)、 t : 拡散時間(h)

フィルムと皮膚の親和性の評価

種々の溶媒で各フィルムと皮膚透過試験と同じ実験条件で処理した皮膚に対する接触角を測定した。得られた接触角から各サンプルの表面自由エネルギーを算出した。

動物皮膚実験は、市販のラボスキン (ヘアレスマウス、星野試験動物飼育所) を購入して使用した。本実験は学内の倫理審査委員会の審査が不要であることを確認してから実施した。

C, D. 結果と考察

医薬品の皮膚透過試験における経皮吸収促進剤の効果の検討

Fig.1 に各フィルム製剤の医薬品累積透過量 (μg/cm²) を示す。前処理として水和させた皮膚の場合、24 時間後の累積透過量は、「無添加」では 71.9 μg/cm²、「AOT 系」と「OTG 系」ではそれぞれ「無添加」の 3.5 倍と 3 倍であった。一方、水和させなかった皮膚における、24 時間後、「AOT 系」と「OTG 系」の累積透過量はそれぞれ、「無添加」の 4.5 倍と 2 倍であった。さらに、

各製剤について透過試験の結果から各パラメータを算出した。「AOT 系」と「OTG 系」の Lag time は、「無添加」の 1/4 と 1/3 であった。さらに「AOT 系」と「OTG 系」の医薬品の皮膚透過速度 J_s は、「無添加」の約 4.5 倍と 2.5 倍であった。

Fig 1

吸収促進剤がフィルム及び皮膚における医薬品の移動性に及ぼす影響

フィルム及び皮膚における医薬品の移動性を解明するため、各透過時間における、フィルム中の医薬品残留量を求めた。Fig.2 により、吸収促進剤によって、フィルム中の医薬品残留量が製剤の違いのより顕著に異なっていることが明らかとなった。フィルムから皮膚への移行速度は 0~6 時間後では「AOT 系」が一番速く、6 時間以降では、「OTG 系」も増加した。12 時間後、フィルムからの医薬品の移行速度は徐々に低下し、約 16 時間以降は、定常状態になっていた。

Fig. 2

各製剤における吸収促進剤の医薬品濃度分布に及ぼす影響

フィルム・皮膚・PBS 緩衝溶液中における含有医薬品濃度 (μg/cm³) を算出し模式図を作成した。得られた図を Fig.3 に示す。左からはそれぞれ 0h、6h、12h の医薬品濃度分布のイメージである。

Fig 3

6時間後のAOT系のフィルムの濃度分布プロファイルから、「AOT系」では製剤からの医薬品放出が速やかに進行すること、皮膚中の医薬品濃度が、皮膚側でより高いことが確認された。12時間後の「AOT系」では、フィルム中の濃度プロファイルがほぼ均一となり、放出が定常状態に達したことが確認された。一方、OTG系では、AOT系以上に皮膚側の医薬品濃度が高いことが確認された。

皮膚中の医薬品拡散係数の変化に関する検討

ラマン分光計により、吸収促進剤及びBMTを浸透させた皮膚のラマンスペクトルを測定した。OTGは皮膚角質層セラミドの疎水側鎖に変化をもたらし、結果として皮膚中での医薬品の拡散性を改善したものと考えられた。

フィルム製剤における医薬品拡散係数の算出

各フィルム製剤中の医薬品濃度プロファイルより医薬品の拡散速度定数を求めた結果、フィルム中の医薬品拡散速度定数はフィルムの種類と吸収促進剤の有無に関わらず、一定であることが明らかとなった。

吸収促進剤がフィルムと皮膚界面の親和性に及ぼす影響

各フィルム製剤および皮膚の表面自由エネルギーの γ_p と γ_d の比率をFig.4に示す。 γ_p は分散成分、 γ_d は極性成分を表す。AOTを添加したフィルムと水和前の皮膚の親和性が高く、OTG系では水和後の皮膚との親和性が高かった。

Fig. 4

E. 結論

本研究により、吸収促進剤AOTとOTGの促進メカニズムを解明した。AOTは皮膚との親和性が高く、医薬品の皮膚透過性を向上させた。一方、OTGは水和させた皮膚との親和性が高く、角質層のセラミドの疎水側鎖のconformationを変化させることにより、医薬品の皮膚透過性を改善することが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

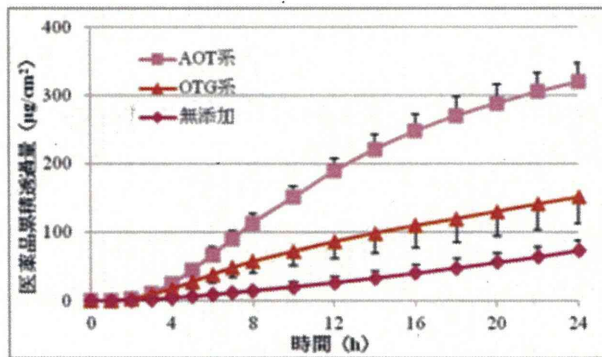


Fig.1 吸収促進剤の医薬品累積透過量に及ぼす影響

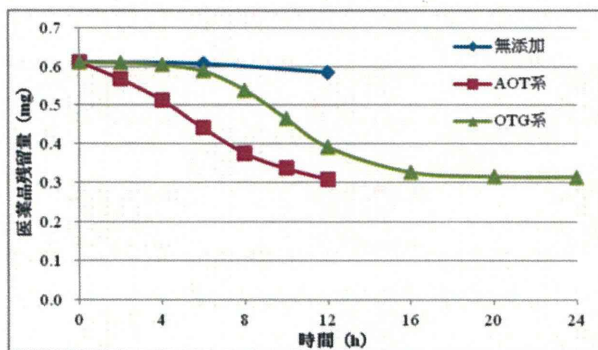


Fig.2 各フィルムの医薬品残留量

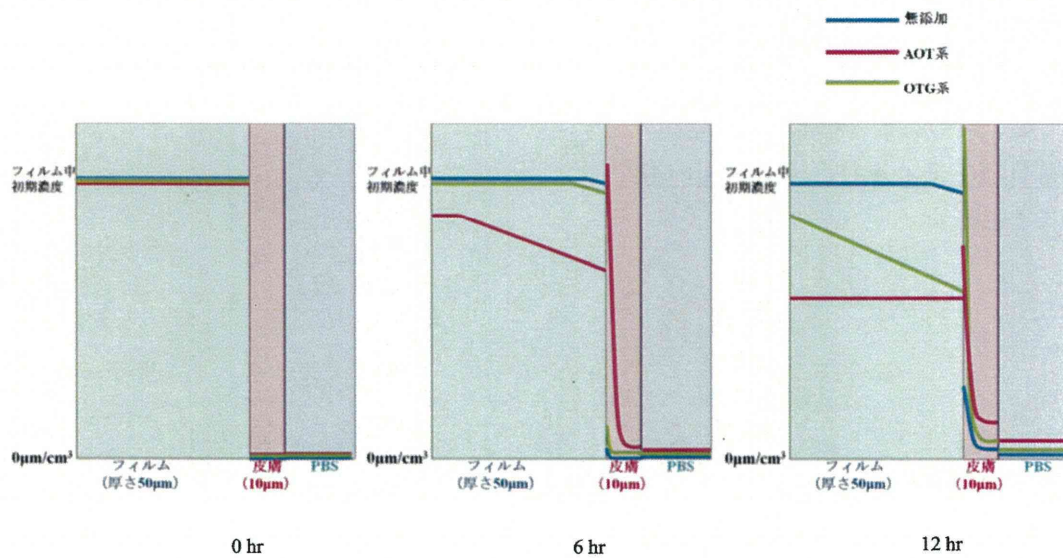


Fig.3 フィルム・皮膚・PBS 緩衝溶液中の医薬品濃度分布

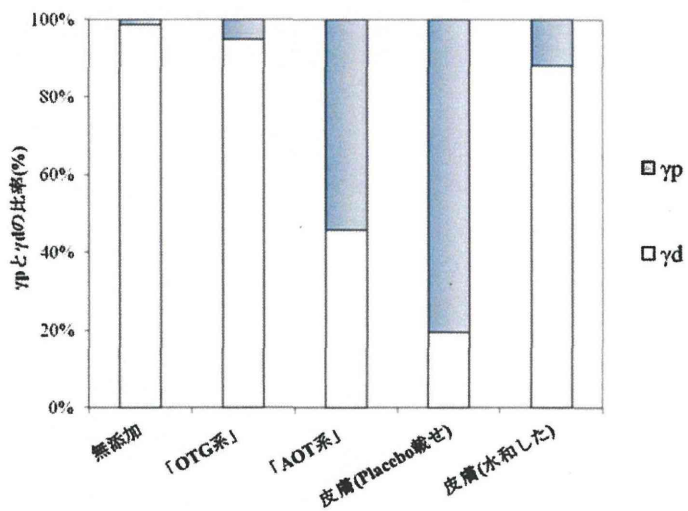


Fig.4 各サンプルの表面自由エネルギーの γ^p と γ^d の比率(%)

生物薬品の試験法及び各条規格の改正に関する研究

分担研究者 川崎 ナナ 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
協力研究者 原園 景 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部主任研究官

研究要旨 日局各条ヒト下垂体性腺刺激ホルモン（HMG）では、純度試験として、LH 活性（精のう重量法または卵巣アスコルビン酸法）が、定量法として FSH 活性（卵巣重量法）が設定されている。LH 活性は、HMG の有効性及び安全性に関与するパラメータであるが、定量法としては設定されていない。また、LH 活性の測定法には二種類の方法があり、異なった値が得られる可能性がある。さらに、LH/FSH 活性比は 1 以下と広い規格となっている。そこで、LH 活性試験や純度試験のあり方について検討することを目的に、各メーカーにおける LH 活性の管理状況を調査し、さらに製剤中に残存している不純物を明らかにした。

A. 研究目的

HMG（HMG）は閉経後の婦人の尿からウイルスを除去又は不活化する工程を経て精製されたもので、卵巣刺激ホルモン（FSH）作用と黄体形成ホルモン（LH）作用を持つ。HMG は主に不妊治療に用いられ、FSH は胎状卵胞の発育を促進する。LH は FSH と協調的に作用するが、過剰な LH 活性は、卵巣過剰刺激症候群と呼ばれる副作用を引き起こす可能性がある。そこで、LH 活性は有効性及び安全性に関わる重要なパラメータであり、LH/FSH 活性比は適切に管理されていることが必要である。日本薬局方第十六改正では、定量試験として設定されているのは FSH 活性のみであり、LH 活性は純度試験において、FSH 活性に対する LH 活性の比（LH/FSH 活性比）が 1 以下であることを確認することになっている。LH 活性の測定方法として、精のう重量法または卵巣アスコルビン酸減少法の二種類の方法が設定されている。測定方法が異なれば、得られる値も異なる可能性がある。表 1 に市販されている HMG 製剤の一覧を示す。臨床の場合においては、LH/FSH 活性比が約 1 の製剤、やや低い製剤、及び非常に低い製剤が、必要に応じて使い分けられているようである。局方 HMG 各条における LH 活性の許容範囲は幅広く、LH 活性に関する製品間差は大きいと思われる。そこで、本研究では、適切な LH 活性の規格及び純度試験の方法について考察すべく、HMG の LH 活性管理状況の調査、局方の問題点について考察を行った。特に、FSH 及び LH ともに実験動物を用いたバイオアッセイが採用されているため、頑健性、再現性及び動物愛護の精神を考慮し

て、理化学的試験法や ELISA などへの変更が可能かどうか検討する必要があると考え、製剤に含まれる不純物の同定を行った。

B. 研究方法

1. 試料

HMG 剤として、HMG 注射用 150 IU 「テイゾー」（あすか製薬）、「TYK」及び 100 IU 「TYK」（大正薬品工業）、「フェリング」（フェリングファーマ）、「F」（富士薬品工業）を用いた。修飾トリプシンはプロメガ社より購入した。その他の試薬は、高純度なものを使用した。

2. 還元カルボキシメチル化及びトリプシン消化

300 IU の下垂体性腺刺激ホルモンを PD-10 カラム（GE ヘルスケア）にて脱塩し凍結乾燥した。6 mol/L グアニジン塩酸及び 5 mmol/L EDTA を含む 200 mmol/L トリス塩酸緩衝液（pH 7.4）100 μ L を加えて溶解し、200 mM ジチオスレイトール（DTT）溶液を 1 μ L 加え攪拌し、37°C で 2 時間放置した。400 mM ヨード酢酸溶液を 1.2 μ L 加え攪拌し、遮光下室温で 30 分間放置した。50 mM DTT を 1.2 μ L 加えたのち、PD MiniTrap G-25 カラム（GE ヘルスケア）にて脱塩し、凍結乾燥した。100 IU 相当量を 20 μ L の 4 mmol/L の EDTA を含む 20 mmol/L のトリス塩酸緩衝液（pH 7.4）に溶解し、1 μ L の 0.25 mg/mL 修飾トリプシン溶液を加え、37°C で 6 時間消化した。0.1% ギ酸溶液で 2 倍に希釈し、1 μ L を LC/MS/MS に供した。

3. LC/MS/MS

液体クロマトグラフには Paradigm MS4

(Michrome BioResources), 質量分析計には, Orbitrap Elite (ThermoScientific), イオン源にはナノエレクトロスプレーを使用した. カラムには, L-Column L2-C18 (CERI, 0.1 x 150 mm, 3 μ m), 溶離液には, A:0.1% ギ酸 (A) 及び B:0.1% ギ酸を含む 90% アセトニトリルを用いた. 試料は, 同カートリッジ式トラップカラムに吸着させ, 0.1% TFA で脱塩した後, 流路を反転させ, 室温, 流速 0.5 μ l/min で, 0-2 min, 5% B, 2-62 min, 5-65% B のグラジエント条件にて溶出した. 質量分析の m/z 範囲は, 400-2,000 とした. データ依存的に MS/MS 測定を行った.

4. データベース検索

MS データは, 検索エンジン PEAKS DB (Bioinformatics Solutions 社) を用いて, Swiss-Prot human データベースに対して検索を行った. 検索結果は, ペプチド及びタンパク質に対して, $-10 \times \log_{10}$ (P-value) が 20 以上のもの (P-value 1% に相当する) ののみを同定とした.

C. 研究結果

1. HMG の現状の調査

局方における LH 活性に関する記述は次のようになっている。「黄体形成ホルモン 定量法及び次の方法により試験を行うとき, 黄体形成ホルモン単位の卵胞刺激ホルモン単位に対する比率は 1 以下である. 黄体形成ホルモンの測定法には精のう重量法と卵巣アスコルビン酸減少法がある. 黄体形成ホルモン単位の卵胞刺激ホルモン単位に対する比率が 1 以下, 0.10 以上の場合, 精のう重量法を用いることができる。」この記述からは, LH/FSH 活性比が 0.1 以上 1 以下の場合には精のう重量法が使用でき, 卵巣重量法は常に使用できると読み取れる. しかしながら, 一般的には, LH 活性の測定には, 精のう重量法が使用されるケースが多く, LH/FSH 活性比が低い場合に, FSH が測定に影響を及ぼし正確な測定結果が得られないことから, 卵巣アスコルビン酸法が使用されているようである. 実際, 第五 WHO 国際標準品 ヒト尿由来 FSH 及び LH バイオアッセイ用の検定においては, 卵巣アスコルビン酸法による測定は行われていない. そこで, 局方の書きぶりを LH 活性測定の実態に合わせる必要があると考え, 製造会社における LH 活性の管理方法について調査を行った. LH/FSH 活性比が約 1 の製剤では, 局方の規格 (精のう重量法) で確認し, LH/FSH 活性比の低い製剤では, 局方の規格に加えて, 免疫学的な手法にて LH 含量が少ないことを確認しているケースがあった (データ非表示).

また, 米国薬局方では, LH と FSH の活性比は約 1 であり, 活性比の調節のために, LH 活性の 30% まで妊婦尿由来胎盤性性腺刺激ホルモン (hCG) を添加して良いことになっている. そこで, 本邦における HMG への hCG 添加の有無についてアンケート調査したところ, 添加していると回答した会社はなかった (データ非表示).

2. HMG 製剤中のタンパク質の同定

動物を用いない純度試験を検討するため, トリプシン消化ペプチドを LC/MS/MS で分析し, HMG 製剤に含まれるタンパク質成分を同定した. HMG 製剤に加えて, FSH 活性のみを精製した精製卵胞刺激ホルモン製剤も同時に分析した. 結果を表 2 に示す. タンパク質のアクセッション, 分子量とタンパク質名を示し, その右側に, 各製剤で同定された場合にはタンパク質グループ番号を記入した. 表の上の方に, 有効成分である FSH の β サブユニット (Follitropin subunit beta), FSH, LH 及び hCG に共通する α サブユニット (Glycoprotein hormones alpha chain), hCG の β サブユニット (Choriogonadotropin subunit beta), 並びに LH の β サブユニット (Lutropin subunit beta) を示した. FSH はいずれの製剤においても検出されていたが, LH 及び hCG については, 検出されていない場合もあった. これは, その他のタンパク質が大量に存在していたことから, 相対的な含量が少なく, 検出が妨害されたと思われる. hCG が観測されていることから, 閉経期婦人尿には, 由来は不明であるが hCG が含まれていると思われる. LH よりも hCG の方がスコアが高く検出されていたことから, LH 活性に占める hCG の貢献度は高いことが推測される. 不純物として, Serum albumin, Protein AMBP, Plasma serine protease inhibitor, Complement component C7, CD27 antigen, Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B, Ribonuclease pancreatic, Alpha-1-acid glycoprotein 2 など非常に多くのタンパク質が同定された. 血中から尿中への排泄には, 分子量や電荷が関与する. 分子量が数万 Da 以下のタンパク質は尿中に排泄される. 今回, 分子量の非常に大きなタンパク質も検出されていたが, これは, タンパク質断片化物が検出されたと考えられる. 製剤間で検出されたタンパク質が異なっているが, これは, 不純物タンパク質の量比は変動が大きいことを示唆しているのかもしれない.

D. 考察

HMG は FSH 作用及び LH 作用を有していること, また, FSH 及び LH 活性はどちらも有効性及

び安全性に係わることから適切に管理されている必要がある。そこで、LH は純度試験ではなく定量試験とすべきではないかと考え、生物薬品委員会での議論を求めた。この点について、生物薬品委員会で、実際に使用している医療機関の意見及び製造メーカーの意見を聞き、実態に合わせて修正することに決まった。また、LH 活性の測定法が二種類あることに関して、卵巣アスコルビン酸減少法は LH/FSH 活性比の低い製剤で使用されていることが分かり、この点についても、LH の測定法の記述を実態に合わせて修正することに決まった。つまり、LH/FSH 活性比がある値以下の場合にだけ使用できるという形になると予想される。しかしながら、試験の適否の判定が、LH/FSH 活性比が 1 以下ということであれば、本試験を実施する必要性が不明であり、本試験法の取り扱いについて議論する必要がある。また、卵巣アスコルビン酸減少法は動物を用いたバイオアッセイであり、精度及び感度が低いことから、動物を用いない精度及び感度の高い分析法へ置き換えることが望ましいと考えられる。

今回 HMG 製剤の状況を調べた結果、市販されている製剤の LH/FSH 活性比については、一部の製剤では明確に示されていないことが分かった。治療上重要な医薬品の特性については情報が適切に提供されていることが必要であり、LH/FSH がどのレベルで調整されているのかが明確にされていることが望ましいと思われた。

また、FSH 活性や LH 活性測定を理化学的試験法や ELISA 等の免疫化学的方法に置き換えられないか検討する目的で、HMG 製剤に含まれる不純物タンパク質の同定を行った。その結果、非常に多くのタンパク質が混在していることが分かった。また、LH の量は微量であること、及び hCG も含まれており、HMG の LH 活性は、LH と hCG の両方よることが示唆された。この結果より、LH 活性測定の代替えとしては、理化学的試験法は難しく、ELISA のような免疫学的手法を用いて、hCG と LH の両方を評価する方法がよいのではないかと思われた。

E. 結論

1. 第十六改正 HMG 各条において純度試験とされている LH 活性試験は定量試験とすべきであること、また、卵巣アスコルビン酸減少法の取り扱い

に問題があることを明らかにした。その結果、生物薬品委員会では、医療機関及び製造メーカーの実態を調査し、その結果を踏まえて、LH 試験を見直すこととなった。

2. 動物を用いない純度試験作成のための予備的検討を行い、HMG 製剤中には非常に多くの不純物タンパク質が含まれていることを明らかにした。

3. LH 活性は LH と hCG 両方によるものであることが示唆されたことから、動物代替法として、免疫学的手法などを用いて、hCG と LH の両方を評価する必要性が示唆された。

謝辞

製薬企業における、hCG 添加の有無及び LH 及び hCG の評価の状況については、日本薬局方原案審議委員会 生物薬品委員会を通じて実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

- 1) 川崎ナナ：生物薬品の局方収載の現状と課題 レギュラトリーサイエンス学会誌 投稿中
- 2) Harazono A, Hashii N, Kuribayashi R, Nakazawa S, Kawasaki N: Mass spectrometric glycoform profiling of the innovator and biosimilar erythropoietin and dargepoetin by LC/ESI-MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 83, 65-74 (2013)
- 3) 川崎ナナ, 宮田直樹：一般名がわかるステムの知識 ②生物薬品 日本薬剤師会雑誌, 65(2), 133-136 (2013).

総説など

なし

2. 学会発表

なし

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

表2. ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤及び精製下垂体性性腺刺激ホルモン製剤で検出されたタンパク質の一覧

| Accession | Avg. Mass | Description | HMG | | | | | Purified HMG | |
|---------------------|-----------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| | | | Product A | Product B | Product C | Product D | Product E | Product F | Product G |
| P01225 FSHB_HUMAN | 14700 | Follitropin subunit beta | 4 | 11 | 5 | 4 | 4 | 1 | 2 |
| P01215 GLHA_HUMAN | 13075 | Glycoprotein hormones alpha chain | 5 | 25 | 10 | 9 | 7 | 2 | 3 |
| P01233 CGHB_HUMAN | 17739 | Choriogonadotropin subunit beta | 43 | | | 16 | 21 | 53 | |
| A6NKQ9 CGB1_HUMAN | 20468 | Choriogonadotropin subunit beta variant 1 | 43 | | | 16 | 21 | 53 | |
| Q6NT52 CGB2_HUMAN | 21221 | Choriogonadotropin subunit beta variant 2 | 43 | | | 16 | 21 | 53 | |
| P01229 LSHB_HUMAN | 15345 | Lutropin subunit beta | | | | 49 | 36 | | |
| P02768 ALBU_HUMAN | 69367 | Serum albumin | 9 | 1 | 2 | 1 | 2 | 11 | 6 |
| P02760 AMBP_HUMAN | 39000 | Protein AMBP | 1 | 2 | 1 | 18 | 6 | 5 | 4 |
| P05154 IPSP_HUMAN | 45675 | Plasma serine protease inhibitor | 8 | 5 | 3 | 10 | 13 | 16 | 12 |
| P10643 CO7_HUMAN | 93518 | Complement component C7 | 3 | 18 | 13 | 28 | 9 | 3 | 1 |
| P26842 CD27_HUMAN | 29137 | CD27 antigen | 6 | 21 | 16 | 41 | 11 | 20 | 17 |
| P20333 TNFR1B_HUMAN | 48291 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1B | 19 | 17 | 14 | 51 | 16 | 10 | 11 |
| P07998 RNAS1_HUMAN | 17644 | Ribonuclease pancreatic | 12 | 3 | 15 | 59 | 24 | 21 | 5 |
| P19652 A1AG2_HUMAN | 23603 | Alpha-1-acid glycoprotein 2 | 82 | 8 | 7 | 34 | 3 | 6 | 9 |
| P41222 PTGDS_HUMAN | 21029 | Prostaglandin-H2 D-isomerase | 47 | 13 | 19 | 44 | 33 | 38 | 33 |
| O43291 SPIT2_HUMAN | 28228 | Kunitz-type protease inhibitor 2 | 16 | 9 | 11 | 119 | 48 | 44 | 20 |
| P02763 A1AG1_HUMAN | 23512 | Alpha-1-acid glycoprotein 1 | | 10 | 8 | 21 | 1 | 9 | 7 |
| Q16270 IBP7_HUMAN | 29130 | Insulin-like growth factor-binding protein 7 | | 28 | 17 | 5 | 17 | 13 | 24 |
| O75594 PGRP1_HUMAN | 21731 | Peptidoglycan recognition protein 1 | 29 | 14 | 4 | | 12 | 40 | 8 |
| P15328 FOLR1_HUMAN | 29819 | Folate receptor alpha | 13 | 4 | | 3 | 14 | 52 | 28 |
| P30740 ILEU_HUMAN | 42742 | Leukocyte elastase inhibitor | | 23 | 21 | 30 | 31 | 14 | 19 |
| P01009 A1AT_HUMAN | 46737 | Alpha-1-antitrypsin | | 31 | 18 | 54 | 5 | 34 | 16 |
| P25311 ZA2G_HUMAN | 34259 | Zinc-alpha-2-glycoprotein | 36 | | 20 | 11 | 23 | 47 | 34 |
| P02788 TRFL_HUMAN | 78182 | Lactotransferrin | | 36 | 6 | 62 | 19 | 58 | 29 |
| P19438 TNFR1A_HUMAN | 50495 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 1A | 98 | | 27 | 55 | 8 | 12 | 22 |
| P35555 FBN1_HUMAN | 312237 | Fibrillin-1 | 68 | 19 | 30 | 80 | 25 | 8 | |
| P07996 TSP1_HUMAN | 129383 | Thrombospondin-1 | 62 | 27 | 31 | 50 | 100 | 28 | |
| Q8NI32 LPD6B_HUMAN | 20656 | Ly6/PLAUR domain-containing protein 6B | 52 | 42 | 32 | 61 | 94 | 17 | |
| P80370 DLK1_HUMAN | 41300 | Protein delta homolog 1 | 64 | 55 | 38 | | 37 | 68 | 38 |
| Q6UY11 DLK2_HUMAN | 40548 | Protein delta homolog 2 | 76 | | 24 | 67 | 27 | 76 | 44 |
| Q6UXG3 CLM9_HUMAN | 36060 | CMRF35-like molecule 9 | 24 | 140 | 39 | 76 | 68 | 32 | |
| Q16651 PRSS8_HUMAN | 36431 | Prostasin | | 15 | 9 | | 10 | 23 | 14 |
| P02749 APOH_HUMAN | 38298 | Beta-2-glycoprotein 1 | 7 | 24 | | 2 | 32 | 19 | |
| P10153 RNAS2_HUMAN | 18354 | Non-secretory ribonuclease | | 7 | | 24 | 29 | 26 | 26 |
| Q03405 UPAR_HUMAN | 36978 | Urokinase plasminogen activator surface receptor | 31 | | 33 | 7 | 15 | 29 | |
| P00747 PLMN_HUMAN | 90569 | Plasminogen | 15 | 16 | | 20 | 30 | 35 | |

続く

| | | | | | | | | | |
|--------------------|--------|--|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|
| P41439 FOLR3_HUMAN | 27638 | Folate receptor gamma | 50 | | | 14 | 61 | 31 | 13 |
| P22105 TENX_HUMAN | 464330 | Tenascin-X | 37 | 39 | | 45 | 49 | 22 | |
| Q92956 TNR14_HUMAN | 30392 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 14 | 42 | | | 68 | 45 | 48 | 18 |
| P00441 SODC_HUMAN | 15936 | Superoxide dismutase [Cu-Zn] | | 43 | 29 | | 63 | 51 | 37 |
| P10909 CLUS_HUMAN | 52495 | Clusterin | 49 | | | 8 | 89 | 43 | 48 |
| Q6FHJ7 SFRP4_HUMAN | 39827 | Secreted frizzled-related protein 4 | 18 | 45 | | 97 | 43 | 39 | |
| O95998 I18BP_HUMAN | 21099 | Interleukin-18-binding protein | 28 | 6 | 23 | 38 | 147 | | |
| Q9UGN4 CLM8_HUMAN | 33201 | CMRF35-like molecule 8 | 67 | | 28 | 96 | 74 | 15 | |
| P02787 TRFE_HUMAN | 77064 | Serotransferrin | | 12 | 22 | 85 | 91 | | 76 |
| P48960 CD97_HUMAN | 91869 | CD97 antigen | 40 | | 25 | 114 | 90 | 25 | |
| P08519 APOA_HUMAN | 501323 | Apolipoprotein(a) | 63 | | | 128 | 40 | 30 | 45 |
| P31151 S10A7_HUMAN | 11471 | Protein S100-A7 | 95 | 33 | | 47 | 84 | 115 | |
| P00751 CFAB_HUMAN | 85533 | Complement factor B | 2 | | | 30 | | 69 | 31 |
| P08697 A2AP_HUMAN | 54566 | Alpha-2-antiplasmin | | 46 | | 65 | 22 | 7 | |
| P08174 DAF_HUMAN | 41400 | Complement decay-accelerating factor | 39 | | | 6 | 53 | 56 | |
| P13987 CD59_HUMAN | 14177 | CD59 glycoprotein | 30 | | | 35 | 72 | 33 | |
| P28799 GRN_HUMAN | 63545 | Granulins | 41 | | | 29 | 78 | | 32 |
| P00734 THRB_HUMAN | 70037 | Prothrombin | 26 | 40 | 82 | 53 | | | |
| P28908 TNR8_HUMAN | 63747 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 8 | 74 | | | 75 | 75 | 18 | |
| Q9H665 IGFR1_HUMAN | 37895 | IGF-like family receptor 1 | 58 | | 26 | 73 | 104 | | |
| Q6ZMP0 THSD4_HUMAN | 112450 | Thrombospondin type-1 domain-containing protein 4 | | | | 58 | 120 | 59 | 36 |
| Q8NBJ4 GOLM1_HUMAN | 45333 | Golgi membrane protein 1 | 90 | 41 | | 13 | 155 | | |
| P01042 KNG1_HUMAN | 71957 | Kininogen-1 | 46 | 142 | | 22 | 95 | | |
| Q99835 SMO_HUMAN | 86397 | Smoothed homolog | 60 | | | 126 | 189 | | 27 |
| O43653 PSCA_HUMAN | 12912 | Prostate stem cell antigen | | 138 | 36 | 98 | 140 | | |
| Q7Z3B1 NEGR1_HUMAN | 38719 | Neuronal growth regulator 1 | 100 | | | 136 | 107 | 73 | |
| Q5VY43 PEAR1_HUMAN | 110666 | Platelet endothelial aggregation receptor 1 | | | | 42 | 52 | | 23 |
| Q13873 BMPR2_HUMAN | 115201 | Bone morphogenetic protein receptor type-2 | | 20 | | | | 62 | 51 |
| P01859 IGHG2_HUMAN | 35901 | Ig gamma-2 chain C region | | 29 | | | 26 | 100 | |
| P05090 APOD_HUMAN | 21276 | Apolipoprotein D | 27 | | | 17 | 114 | | |
| O15230 LAMA5_HUMAN | 399740 | Laminin subunit alpha-5 | 66 | | | 43 | | 49 | |
| P01008 ANT3_HUMAN | 52602 | Antithrombin-III | 96 | | | 25 | 39 | | |
| Q5JXA9 SIRB2_HUMAN | 36968 | Signal-regulatory protein beta-2 | | | 85 | | 51 | 27 | |
| O94910 LPHN1_HUMAN | 162716 | Latrophilin-1 | 72 | 22 | 84 | | | | |
| O00115 DNS2A_HUMAN | 39581 | Deoxyribonuclease-2-alpha | | 44 | 81 | | 54 | | |
| P07602 SAP_HUMAN | 58113 | Prosaposin | 70 | | | 52 | 62 | | |
| Q7Z6A9 BTLA_HUMAN | 32834 | B- and T-lymphocyte attenuator | 69 | | | 70 | | 54 | |
| A6NL88 SHSA7_HUMAN | 56214 | Protein shisa-7 | 73 | | | | 71 | 50 | |
| P01861 IGHG4_HUMAN | 35941 | Ig gamma-4 chain C region | | | | 78 | 28 | 100 | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------|--------|--|-----|----|----|-----|-----|----|----|
| O75509 TNR21_HUMAN | 71845 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 | 75 | | | | 83 | 57 | |
| O14798 TR10C_HUMAN | 27407 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 10C | 85 | | | | 50 | 81 | |
| P01860 IGHG3_HUMAN | 41287 | Ig gamma-3 chain C region | 105 | | | 78 | 35 | | |
| Q01974 ROR2_HUMAN | 104757 | Tyrosine-protein kinase transmembrane receptor ROR2 | 88 | | | | 101 | | 30 |
| P04156 PRIO_HUMAN | 27661 | Major prion protein | | | 37 | | 137 | 65 | |
| Q9NQ36 SCUB2_HUMAN | 109966 | Signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing protein 2 | | | | 71 | 126 | 45 | |
| P01011 AACT_HUMAN | 47651 | Alpha-1-antichymotrypsin | | | 80 | 95 | 80 | | |
| P98160 PGBM_HUMAN | 468835 | Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein | 33 | | 40 | | 187 | | |
| Q9UK23 NAGPA_HUMAN | 56073 | N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase | 97 | | | 110 | 70 | | |
| Q93038 TNR25_HUMAN | 45385 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 25 | 106 | | | | 97 | 78 | |
| P23142 FBLN1_HUMAN | 77214 | Fibulin-1 | 186 | | | 46 | 191 | | |
| P37173 TGFR2_HUMAN | 64568 | TGF-beta receptor type-2 | 179 | | | | 184 | 60 | |
| P07911 UROM_HUMAN | 69761 | Uromodulin | 11 | | | 23 | | | |
| P24821 TENA_HUMAN | 240851 | Tenascin | | | | | 34 | 4 | |
| Q96B86 RGMA_HUMAN | 49347 | Repulsive guidance molecule A | 25 | | | | | | 25 |
| Q9BX67 JAM3_HUMAN | 35020 | Junctional adhesion molecule C | | | | | 20 | 42 | |
| Q6EMK4 VASN_HUMAN | 71713 | Vasorin | 20 | | | | | | 42 |
| P12830 CADH1_HUMAN | 97456 | Cadherin-1 | | 54 | 12 | | | | |
| P55000 SLUR1_HUMAN | 11186 | Secreted Ly-6/uPAR-related protein 1 | 35 | 34 | | | | | |
| P04233 HG2A_HUMAN | 33516 | HLA class II histocompatibility antigen gamma chain | 17 | | | | 55 | | |
| Q14332 FZD2_HUMAN | 63554 | Frizzled-2 | 51 | | | 27 | | | |
| P15692 VEGFA_HUMAN | 27042 | Vascular endothelial growth factor A | 53 | 32 | | | | | |
| P01133 EGF_HUMAN | 133994 | Pro-epidermal growth factor | 22 | | | 64 | | | |
| Q07954 LRP1_HUMAN | 504610 | Prolow-density lipoprotein receptor-related protein 1 | | | | | 47 | 41 | |
| Q9Y6Q6 TNR11_HUMAN | 66034 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A | | 35 | | | 58 | | |
| P98088 MUC5A_HUMAN | 526612 | Mucin-5AC (Fragments) | | | | | 59 | 36 | |
| P06681 CO2_HUMAN | 83268 | Complement C2 | 55 | | | | | | 46 |
| P14207 FOLR2_HUMAN | 29280 | Folate receptor beta | | | | 66 | 46 | | |
| Q9UHX3 EMR2_HUMAN | 90472 | EGF-like module-containing mucin-like hormone receptor-like 2 | | | 25 | | 90 | | |
| P08118 MSMB_HUMAN | 12865 | Beta-microseminoprotein | | 30 | | | 85 | | |
| Q8N2S1 LTBP4_HUMAN | 173435 | Latent-transforming growth factor beta-binding protein 4 | | | | | 103 | | 15 |
| P80188 NGAL_HUMAN | 22588 | Neutrophil gelatinase-associated lipocalin | | | | 81 | 41 | | |
| P01857 IGHG1_HUMAN | 36106 | Ig gamma-1 chain C region | 105 | | | | 18 | | |
| P08123 CO1A2_HUMAN | 129314 | Collagen alpha-2(I) chain | 38 | | | | 87 | | |
| O95980 RECK_HUMAN | 106457 | Reversion-inducing cysteine-rich protein with Kazal motifs | | | | 12 | 113 | | |
| Q8N423 LIRB2_HUMAN | 65039 | Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 2 | | | | 93 | | | 39 |
| P13598 ICAM2_HUMAN | 30654 | Intercellular adhesion molecule 2 | 23 | | | 115 | | | |
| B9A064 IGLL5_HUMAN | 23063 | Immunoglobulin lambda-like polypeptide 5 | | | | 83 | 56 | | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------|---------|--|-----|-----|----|-----|-----|-----|----|
| P0CG04 LAC1_HUMAN | 11348 | Ig lambda-1 chain C regions | | | | 83 | 56 | | |
| P0CG05 LAC2_HUMAN | 11294 | Ig lambda-2 chain C regions | | | | 83 | 57 | | |
| P0CG06 LAC3_HUMAN | 11237 | Ig lambda-3 chain C regions | | | | 83 | 57 | | |
| P47871 GLR_HUMAN | 54009 | Glucagon receptor | 81 | | | | | | 60 |
| Q8WZ42 TITIN_HUMAN | 3815922 | Titin | 115 | 38 | | | | | |
| P01834 IGKC_HUMAN | 11609 | Ig kappa chain C region | | | | 112 | 42 | | |
| Q96GP6 SREC2_HUMAN | 92479 | Scavenger receptor class F member 2 | | | | | 136 | | 21 |
| Q9NQ38 ISK5_HUMAN | 120715 | Serine protease inhibitor Kazal-type 5 | 21 | 139 | | | | | |
| Q9UM22 EPDR1_HUMAN | 25437 | Mammalian ependymin-related protein 1 | | 26 | | | 146 | | |
| Q9GZX9 TWSG1_HUMAN | 25017 | Twisted gastrulation protein homolog 1 | 32 | | | | 143 | | |
| Q9H461 FZD8_HUMAN | 73300 | Frizzled-8 | | 73 | | 105 | | | |
| P46531 NOTC1_HUMAN | 272503 | Neurogenic locus notch homolog protein 1 | | | | 77 | 102 | | |
| O75077 ADA23_HUMAN | 91926 | Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 23 | | | | | 115 | 70 | |
| Q12907 LMAN2_HUMAN | 40229 | Vesicular integral-membrane protein VIP36 | 59 | | | 134 | | | |
| P08637 FCG3A_HUMAN | 29089 | Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III-A | 77 | | | 116 | | | |
| O60242 BAI3_HUMAN | 171517 | Brain-specific angiogenesis inhibitor 3 | | | | | 79 | 116 | |
| Q92820 GGH_HUMAN | 35964 | Gamma-glutamyl hydrolase | | 93 | | | 105 | | |
| Q14162 SREC_HUMAN | 87387 | Scavenger receptor class F member 1 | | | | | 125 | 82 | |
| P54108 CRIS3_HUMAN | 27630 | Cysteine-rich secretory protein 3 | | 141 | | | 67 | | |
| P08572 CO4A2_HUMAN | 167553 | Collagen alpha-2(IV) chain | | | | 99 | 111 | | |
| P11047 LAMC1_HUMAN | 177602 | Laminin subunit gamma-1 | | | | 36 | 185 | | |
| Q96FE7 P3IP1_HUMAN | 28248 | Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1 | | | 54 | | 167 | | |
| Q16787 LAMA3_HUMAN | 366650 | Laminin subunit alpha-3 | | | | 74 | 152 | | |
| O00548 DLL1_HUMAN | 78056 | Delta-like protein 1 | | | | 48 | 198 | | |
| Q7Z7M0 MEGF8_HUMAN | 303100 | Multiple epidermal growth factor-like domains protein 8 | | | | 57 | 192 | | |
| Q9Y520 PRC2C_HUMAN | 316911 | Protein PRRC2C | 104 | 147 | | | | | |
| Q8TER0 SNED1_HUMAN | 152203 | Sushi, nidogen and EGF-like domain-containing protein 1 | 101 | | | | 164 | | |
| Q9H9P2 CHODL_HUMAN | 30431 | Chondrolectin | 180 | | | 116 | | | |
| P98095 FBLN2_HUMAN | 126573 | Fibulin-2 | 111 | | | | 196 | | |
| P05451 REG1A_HUMAN | 18731 | Lithostathine-1-alpha | 175 | | | 135 | | | |
| P48304 REG1B_HUMAN | 18665 | Lithostathine-1-beta | 175 | | | 135 | | | |
| O00300 TR11B_HUMAN | 46026 | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B | | | | 132 | 186 | | |

ニ製剤以上で同定されたタンパク質を列挙した。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュ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 生薬の試験法及び各条規格の改正に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部室長 丸山卓郎

ミャンマー産サンソウニン(酸棗仁)の特異的成分の同定について

研究要旨 酸棗仁は、クロウメモドキ科サネブトナツメ *Ziziphus jujuba* の種子を基原とする生薬である。酸棗仁には、正品を基原とする中国産の他に、インドナツメ *Ziziphus mauritiana* を基原とするミャンマー産があり、類似の外観を有するこれらの生薬を鑑別することは重要である。そこで、本研究では、これらの生薬の基原種を塩基配列解析で同定した後、酸棗仁の確認試験及びミャンマー産に対する純度試験のための指標成分の探索を行った。その結果、LC-MS 分析において、中国産の特異的成分を、標品との比較により jujuboside A (1)と同定した。第十六改正日本薬局方(JP16)収載の指標成分である spinosin (3)は両者に含まれていたことから、酸棗仁の確認試験の指標成分は 1 の方が適当と思われる。また、ミャンマー産に対する純度試験の指標成分を探索する目的で、ミャンマー産の特異的ピークを指標とした成分分画を行い、frangulofline (2)を得た。しかし、TLC において、エキス中の 2 を検出することは困難であった。そこで、これらの生薬エキスを TLC で分析した結果、ミャンマー産に特徴的なスポットが認められたため、その成分を明らかにするため、同スポットを指標に成分分画を行い、oleanolic acid (4)を得た。4 がミャンマー産に特異的な成分なのかを確かめるため、各生薬エキスを GC-MS で分析した結果、中国産には 4 が含まれず、検出限界以下だったことから、4 はミャンマー産に特異的な成分であることが明らかになった。従って、酸棗仁のインドナツメに対する純度試験の指標成分は 4 が妥当と思われる。

協力研究者

大嶋直浩 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

派遣研究員

鎌倉浩之 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

主任研究官

山本 豊 株式会社 栃本天海堂

横倉胤夫 日本粉末薬品株式会社

サネブトナツメ *Ziziphus jujuba* の種子を基原とする生薬である。本品は鎮静作用を有するサポニンやフラボノイド等を含むことから、主に不眠症、神経症等の治療を目的とした漢方処方用いられている [1, 2]。市場に流通するサンソウニンは、国産のものは無く、そのほとんどが、中国からの輸入品であるが、2009 年には、第 3 国からのものも少数見られた [3]。しかしながら、ミャンマー産のサンソウニンは、正品であるサネブトナツメではなく、インドナツメ *Ziziphus mauritiana* を

A. 研究目的

サンソウニン（酸棗仁）は、クロウメモドキ科