市販漢方エキス製剤（黄連解毒湯）の品質評価^{*1}山路 昭, 前田義美, 廣谷芳彦, 紀氏汎恵, 平岡栄一,^{*2} 米田該典^{*3}大阪大学医学部附属病院薬剤部^{*2}大阪大学薬学部^{*3}Qualitative Evaluation of Chinese Medicine Preparations
("Orengedoku-to" Extracts)^{*1}AKIRA YAMAJI, YOSHIMI MAEDA, YOSHIHIKO HIROTANI, HIROE KISHI,
EIICHI HIRAOKA,^{*2} and KAISUKE YONEDA^{*3}Department of Pharmacy, Osaka University Hospital^{*2}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University^{*3}

(Received February 18, 1984)

Qualitative evaluation was made on Chinese medicine preparations: "Orengedoku-to" extracts. Quantities of the principal components were determined by high performance liquid chromatography and thin-layer chromatography-densitometry system. Composition of 17 commercial products (13 prescription drugs and 4 nonprescription drugs) was as follows (in mg/g): berberine 1.6-17.0, coptisine 0.3-5.0, palmatine 0.3-6.9, woogonin 0.03-9.2, geniposide 1.5-8.7.

Coptidis rhizoma, main component of Orengedoku-to, was examined for contents according to its origin. "Garene" originated in China gave the highest contents (in mg/g): berberine 78.1, coptisine 30.5, palmatine 36.5. The qualitative test of Chinese medicine preparations, therefore, is very important at hospital pharmacy.

Keywords—Chinese medicine preparation; "Orengedoku-to" extracts; high performance liquid chromatography; thin layer chromatography-densitometry; berberine; coptisine; palmatine; woogonin; geniposide; *Coptidis rhizoma*

黄連解毒湯はオウレン (*Coptidis rhizoma*), オウバク (*Phellodendri cortex*), オウゴン (*Scutellariae radix*), サンシシ (*Gardeniae fructus*) を構成生薬とする配合剤で、咯血、下血、高血圧、胃炎などの治療に用いる常用漢方方剤の一つである。著者らは黄連解毒湯エキス製剤の品質試験法として、高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC と略す）と薄層クロマトグラフィー・デンシトメトリー (TLC-DM) を併用することにより、4 構成生薬の主要有効成分が定量できることをすでに

に報告した。¹⁾ 今回、黄連解毒湯エキス製剤の医療用薬価収載全13品目、薬局用および対照としての自家製剤につき、主要成分含量を測定し、その品質評価を行った。また本処方中の重要な原料生薬であるオウレンについて、現在国内市場で入手できる各地の産地別オウレンについてあわせて検討したので報告する。

実験の部

1. 試料

黄連解毒湯エキス剤として、医療用13製剤および一般用4製剤を用い、使用した各製剤のロット番号を表1に示した。原料生薬にはオウレン（因州産）、オウバク（因州産）、オウゴン（中国産）、サンシシ（中国産）を用い、各産地オウレンとして昭和56年品の因州（根元）、加賀（勝山産）、丹波（畑作）、越前（根元）、中国（雅

^{*1} 日本薬学会第102年会（1982年、大阪）で一部発表。

^{*2} 大阪市福島区福島1丁目1-50; 1-50, Fukushima 1-chome, Fukushima-ku, Osaka, 553 Japan

^{*3} 吹田市山田丘 1-6; 1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565 Japan

連, 根元) の5種類を生薬専門店より入手した。標品のベルベリン(塩酸塩)は和光純薬製試薬特級を用い、紫外部吸光度により純度補正し、ベルベリンとして換算した。パルマチン(塩酸塩)、コブチジン(塩酸塩)、オウゴンおよびゲニボサイドの各標品は滋賀天産物研究所より入手し、薄層クロマトグラフィー(TLC)にて単一物質であることを各々確認した。

2. 測定機器および試薬類

測定機器として HPLC (島津 LC-3A 型) と TLC-DM (二波長クロマトスキャナー 島津 CS-910)を用い、試薬類には和光純薬製試薬特級を使用した。

3. 試料溶液の調製

エキスを製剤を磁性乳鉢で粉末化し、0.5 g を秤取し、0.1N 塩酸メタノール 5 ml にて共栓試験管内で 30 秒間振とう抽出し、遠心分離後、上澄液を試料溶液とした。

また比較対照品として、黒田ら²⁾の方法により、黄連解毒湯の湯剤エキスを自家製剤として調製した。すなわち1日量としてオウレン1.5 g, オウバク1.5 g, オウゴン3.0 g, サンシシ2.0 g の各粗切生薬に水 600 ml を加え、ほぼ半量になるまで40分間煮沸し、ガーゼ4枚を重ねてろ過後、残渣を少量の水で3回洗い、ろ液と洗浄液を合わせて遠心分離し、その上澄液を減圧下濃縮乾固して水性エキス1.9 g を得た。本エキスに 0.1N 塩酸メタノールを加え、溶解後、試料溶液とした。

4. 測定方法

前報¹⁾の方法により、ベルベリン型アルカロイドは HPLC 法で、またオウゴン、ゲニボサイドは TLC-DM法で測定した。HPLC 条件: メルク社製ハイパーカラム LiChrosorb RP-18 (7 μ m, 250mm $\times$ 4mm ϕ), 溶離液 10mM ラウリル硫酸ナトリウム含有 60% アセトニトリル水溶液, 流速 1.2ml/分, 検出 UV 265nm, 島津クロマトパック C-RIA にて定量。TLC-DM 条件: メルク社製 HPTLC シリカゲル 60 (10 $\times$ 10cm) プレート, 展開溶媒 n-ブタノール・酢酸・水 (7:1:2) で展開させ、二波長クロマトスキャナーで測定波長を試料側, 対照側共に 254nm とし, スリット (0.5mm $\times$ 4.5 mm) において反射リニアスキャンニング法にて定量。

各定量値は絶対検量線法により求めた。ベルベリン、コブチジン、パルマチンは、標品の各塩酸塩の検量線より試料濃度を求め、換算係数を乗じて free のアルカロイドとして算出した。なお同一検体の再現性につき製剤 A で検討した結果、10 回の測定値のバラツキ〔変動係数: C. V. (%)〕は、ベルベリン 2.4, コブチジン 2.5, パルマチン 3.9, オウゴン 8.6, ゲニボサイド 4.5 であった。

実験結果および考察

1. 市販黄連解毒湯エキス剤の組成, エキス量, 1日用量および薬価

薬価基準収載品の13製剤と一般用4製剤での添付文書記載の配合生薬組成, エキス量, 1日用量および薬価を表1に示した。一般には漢方エキス剤の製法は、配合された生薬からの抽出・濃縮・乾燥・エキスを化、製剤化(顆粒, 細粒, 錠剤, 粉末)である。³⁾例えばA社の処方の場合、オウレン 2.0 g, オウバク 1.5 g, オウゴン 3.0 g, サンシシ 2.0 g の原料生薬より水抽出し、濃縮・乾燥後、水製エキス量 1.0 g の収量が得られ、賦形剤を加えて1日用量 5.0 g の顆粒剤としたと解される。1日用量中に含まれる生薬組成が全く同一なものとして製剤 D, E, G, I, K, O, P の7種があるが、それらの添付文書記載のエキス量は乾燥、水性の違いを考慮しても、0.7~1.5 g と幅がある。また前述の自家製剤ではエキス収量が 1.9 g と、各社市販製剤のエキス量に比べて高い値を示した。エキスの収量は抽出条件(生薬量・抽出液量・抽出温度・時間)、濃縮乾燥工程などによって異なり、また原料生薬の品質によっても当然影響を受ける。また他の漢方エキス製剤では生薬組成を「g」ではなく「部」で表示しているメーカーもあり、正確な内容の把握が困難である。

黄連解毒湯の医療用製剤の薬価は1 g あたり 8.20~46.20円と大きな銘柄差があるが、1日用量も 3.0~9.0 g と異なるので、服用量あたりの薬価で比較する必要がある(表1)。なお原料生薬の薬価(昭和58年6月)は1 g あたり、局方オウレン30.0円、局方オウバク1.9円、局方オウゴン1.4円、局方サンシシ2.4円で、オウレンの薬価が特に高く、黄連解毒湯エキス剤の価格に占める割合がもっとも高い。

また医療用製剤の1日当りの薬価(36.00~198.00円)は、その原料生薬の薬価(31.05~72.80円)に比べてかなり高く、生薬より調剤した場合との価格差が認められる。

2. 市販製剤中の主要成分含量

HPLC 法と TLC-DM 法を併用することにより、ベルベリン、コブチジン、パルマチン、オウゴン、ゲニボサイドの各成分含量を測定し、その定量結果および各社製剤の1日用量の違いを考慮して、1日用量における主要成分含量も併せて表2に示した。オウレン、オウバクの主アルカロイドであるベルベリン、パルマチンは各々 1.6~17.0mg/g, 0.3~6.9mg/g の含量の範囲を示し、1日用量に換算しても5倍、20倍になり、製剤間で

表 1. 市販黄連解毒湯エキス製剤の組成

製 剤 ロット番号	組 成 (g)				乾燥		薬 価 (円)	
	オウレン	オウバク	オウゴン	サンシシ	エキス量	1日用量	g	1日用量
A 920512	2.0	1.5	3.0	2.0	1.0g	5.0g	34.70	173.50
B 15004006	0.75	1.5	1.5	1.5	1.2	6.0	11.30	67.80
C 6009	0.75	1.5	1.5	1.5	1.2	5.0	13.20	66.00
D OL1917	1.5	1.5	3.0	2.0	1.5*	6.0	20.50	123.00
E 1617	1.5	1.5	3.0	2.0	0.8	3.6	34.40	123.84
F N418M	1.2	1.2	2.4	1.6	1.4	6.0	33.00	198.00
G 16BID	1.5	1.5	3.0	2.0	0.76	6.0	20.60	123.60
H OOTUUK	1.5	3.0	3.0	3.0	1.0	3.0	42.30	126.90
I LABB	1.5	1.5	3.0	2.0	0.9	6.0	20.50	123.00
J JO9100801	2.0	2.0	3.0	2.0	2.5*	4.5	35.10	157.95
K A034	1.5	1.5	3.0	2.0	1.13*	9.0	13.90	125.10
L PRSH	0.45 (0.17)	0.45 (0.17)	0.9 (0.34)	0.6 (0.23)	0.31*	4.5	8.20	36.00
M 1501121	1.7 (0.20)	1.7 (0.20)	2.55 (0.30)	1.7 (0.20)	1.0*	3.0	46.20	138.60
N M	(0.84)	(0.84)	(1.69)	(1.13)	(4.5)	6.0		
O M002T	1.5	1.5	3.0	2.0	0.7	3.0		
P BC00032	1.5	1.5	3.0	2.0	1.0	5.0		
Q 00201	0.75	0.75	1.5	1.0	0.76	4.5		

A～M：薬価収載品（医療用）， N～Q：その他（一般用） *：水性エキス
（ ）：粉 末 薬価：昭和58年6月現在

表 2. 市販製剤中の主要成分含量

製 剤	ベルベリン		コブチジン		パルマチン		オウゴン		ゲニポサイド	
	mg/g	mg/1日量	mg/g	mg/1日量	mg/g	mg/1日量	mg/g	mg/1日量	mg/g	mg/1日量
A	4.5※	22.5	1.0※	4.9	0.8※	4.0	0.4※	1.8	5.1※	25.7
B	5.3	31.7	1.0	6.0	1.7	10.1	1.2	7.2	7.4	44.6
C	3.0	15.0	0.6	3.1	1.4	7.0	1.0	4.9	8.7	43.3
D	4.6	27.3	1.4	8.1	2.3	14.0	2.1	12.6	4.7	28.4
E	17.0	61.0	1.0	3.6	2.0	7.2	1.0	3.6	3.7	13.1
F	4.0	24.1	0.8	4.6	1.0	6.0	0.03	0.2	8.2	49.4
G	2.7	16.0	0.5	3.2	0.3	1.6	0.04	0.2	4.6	27.5
H	4.4	13.3	0.6	1.7	0.3	1.0	1.5	4.6	7.4	22.3
I	3.5	21.1	0.8	4.7	0.6	3.3	0.2	0.9	4.2	25.1
J	10.6	47.7	0.7	3.2	1.4	6.3	1.9	8.4	5.1	23.1
K	1.6	14.8	0.3	2.4	0.8	7.3	0.1	0.9	1.5	13.4
L	5.0	22.3	1.6	7.0	2.1	9.3	0.2	1.1	6.8	30.4
M	10.7	32.2	5.0	14.9	6.9	20.6	2.4	7.1	7.2	21.5
N	7.0	42.1	1.5	8.8	1.4	8.5	9.2	55.4	1.9	11.3
O	5.6	16.8	0.9	2.7	1.2	3.5	1.9	5.6	5.5	16.6
P	3.4	17.0	0.6	2.9	0.6	2.9	1.6	8.1	2.6	12.6
Q	2.8	12.8	0.8	3.4	0.3	1.5	1.6	7.4	3.0	13.4

A～M：薬価収載品（医療用）， N～Q：その他（一般用）

※ 各測定値は5回の平均値で示す

含量差の大きいことが認められた。またオウレンの特異成分であるコブチジンはすべての製剤で測定され、オウレンの配合が確認された。オウレンは前述のごとく価格が高いため、偽和のチェックのためにもコブチジン含量の測定は極めて重要である。オウゴンの主成分であるオウゴニン、サンシシのゲニボサイドも1日用量に換算した含量範囲が非常に大きい。また前述の自家製剤での測定結果では、1日量としてベルベリン 42.6 mg, コブチジン 14.8 mg, パルマチン 11.5 mg, オウゴニン 6.0 mg, ゲニボサイド 48.7 mg の含量を示し、市販エキス製剤にくらべて高値であった。

一般に漢方製剤中には配合生薬に由来する多成分が混在しており、その個々の成分の薬効および諸成分の複合効果については、薬理学的・臨床医学的に未だ十分究明されていないのが現状である。したがって前記の主要成分含量の高いものが高品質であるとは必ずしも断言できないが、本実験結果のように各社製剤間での有効成分含量の差が大きいことは、同種同効薬に要求される品質の均一性の面と共に問題であり、薬効の違いも大いに懸念される。

3. 産地別オウレンの品質比較

黄連解毒湯エキス剤の主要構成生薬であるオウレンにつき、国内市場で入手しうる各産地のオウレンのベルベリン、コブチジン、パルマチンの含量を測定し、中国産のものと比較した(表3)。ベルベリン含量はすべて局方規格の3.5%以上を示したが、産地別の含量差が認められた。産地別オウレンの品質についてはすでに多数の報告^{2,4,5)}があるが、今回著者らの結果では中国産の雅連がコブチジン、パルマチンともに日本産にくらべてかなり高い値を示した。エキス製剤中のコブチジン、パルマ

チン含量の極めて高いものとして製剤Mがある(表2)。この製剤は台湾で製造されており、原料生薬も日本産ではないので、コブチジン、パルマチン含量が高いものと推察される。このように各社製剤間での主要成分の含量(表2)の大きな原因として、原料生薬の品質の違いが挙げられる。漢方生薬市場はその流通経路が複雑で、価格の変動も激しく、高品質の原料生薬を用いているか否かのチェックをメーカーはもとより、使用医薬品の品質試験の立場から病院薬局でも行う必要がある。

表 3. 産地別オウレンの主要成分含量 (mg/g)

産 地	ベルベリン	コブチジン	パルマチン
因 州	64.7	13.4	3.7
加 賀	36.7	10.0	2.7
丹 波	76.1	15.5	2.4
越 前	53.3	15.4	13.6
雅 連 (中国)	78.1	30.5	36.5

※各試料は乾燥品である

文 献

- 1) 山路 昭, 前田義義, 廣谷芳彦, 紀氏汎恵, 大西昇, 平岡栄一, 米田該典: 薬 剤 学, 43 (3), 175 (1983).
- 2) 黒田純夫, 河内敬朝: 医 薬 品 研 究, 7 (2), 154 (1976).
- 3) 今関和泉: 月刊薬事, 20 (9), 55 (1978).
- 4) 沢田徳之助, 山原條二, 巖 千代江: 生薬学, 26 (1), 15 (1972).
- 5) 橋本庸平, 安藤敬子, 水野瑞夫: 生薬学, 30(2), 127 (1976).