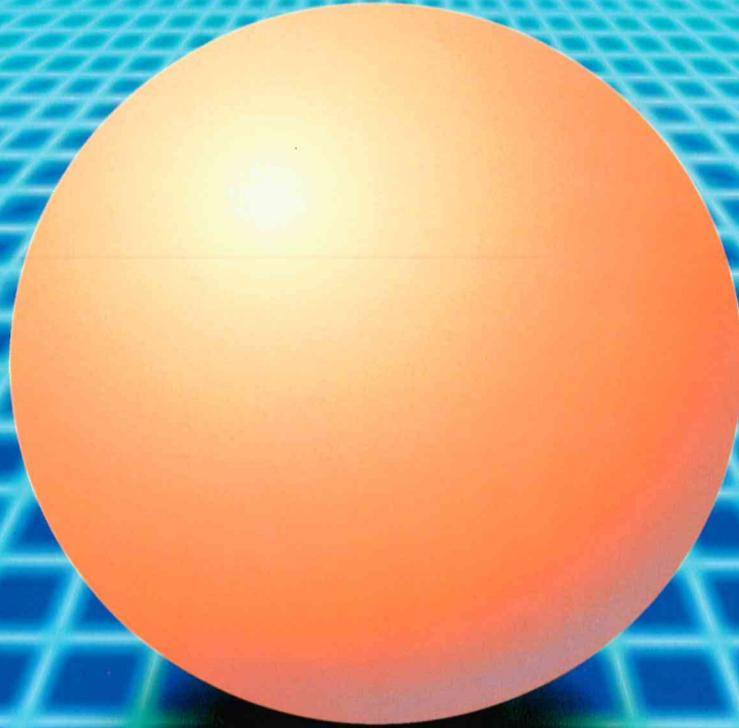


# TSUMURA QUALITY & TECHNOLOGY REPORT



●REPORT No.7

## 安全な生薬への取組み

中央研究所  
岡田 稔

# TSUMURA QUALITY & TECHNOLOGY REPORT

ツムラは安全な原料生薬の確保のため、  
下記の通り取り組んでいます。

1. 生薬の生産,調製加工に対する  
独自の技術指導
2. 生薬の検品,輸送,保管管理を  
原産地から徹底
3. 生薬の汚染防止対策の実施
  - 残留農薬の検査
  - 特定微生物の検査
  - アフラトキシンの検査

## ●REPORT No.7

# 安全な生薬への取組み

中央研究所  
岡田 稔

### ●公定書による規定

## はじめに

生薬は医薬品であり、日本薬局方等の公定書の中でその基原や性状が細かく規定されています。薬用部位以外の部分の混入や小石、砂、薬屑、昆虫等は「不純物」あるいは「異物」となり、除去が義務づけられています。これら、目視で確認できるもの以外に肉眼では見えない「微生物」や「農薬」が付着している生薬があり、現在のところ食品に適用されているような法的な規制はないものの、安全性の見地からこれらを排除する必要があります。「不純物」や「異物」については熟練の検査担当者により除去が可能です。また、「微生物」や「農薬」についても食品衛生法にのっとった社内基準を設定して、安全な生薬のみを原料とする努力を行っています。今回は、「異物」、「微生物」、「農薬」について紹介します。

## 混入する異物の除去

充分注意し、指示しても異物の混入を見る機会は、数多くあります。これは、海外から輸入されてくるものに目立ちます。多くの国では公定書に基づく規制があり、適合品が供給、使用されている筈です。しかし、生産するのは農家ですから、農産物と同様に収穫、乾燥、調製を行い出荷しています。この時点で若干の不安があります。奥地の農家では乾燥機等もなく、天日乾燥となりますので、屋外の土の上にそのままあるいは箆等を敷いた上で広げて干します。雨が降り出すとしまい、晴れると出すを繰り返して、乾燥を続けます。好天のもと5～7日で乾燥終了となります。その後は袋や段ボール詰めとなって、汽車、トラック等を利用して目的の港に集荷され、船積みされます。そして日本に入り、植物検疫を受け、合格したものが輸入業者の手に渡ります。日本に入った時点の検査も重要な鍵を握ります。後は実際に輸入した業者の責任のもとで、充分な検査を行うこととなります。ツムラでも直接輸入を行っていますので、港で検疫と通関手続きを終了後、担当者が出向き、検品、品質管理部門での検査を実施します。合格したものが工場の倉庫に入り、再度試験が実施されます。海外からの供給に対処すべく厳しい社内規格を設定し、徹底した評価を行っています。勿論、相手国にも規格を提示して、不純物、異物の除去の徹底を行っています。

### ●品質管理体制の強化

表1 混入する異物

原因	異物の例
生薬中に異物として混入する夾雑物 (生薬により異なるが、多く見られる物)	髪の毛、針金、薬屑、木綿の紐、化学繊維、麻紐、竹の屑、小石、昆虫
嵩(重量)増しを目的とした異物の混入	球根の中に鉄球(半夏等)
乾燥時の紐が残っていた例	動物の毛の紐(大黃)

## 微生物との接触

通常の生活の中での微生物との付き合いは深く、酒類の製造、醸酵食品、医薬品の製造、きのこ栽培等でも多々応用されています。逆に食料品につくカビ、流しや風呂場のカビ等、良くも悪くも耳にする語です。一握りの土壤中、広い海原、空気中にも種々の形態を示す微生物が存在します。そして、一般植物の植生にも多に關係しています。自然における植物の生長は、微生物との関わり合いが大きいと考えられています。根の部分が多く使う薬用植物は、この恩恵を受けて生長しているものが多数あります。しかし根に付着した微生物は、水洗、乾燥により生薬の形に調整され、更に最終の製剤に加工される過程でほとんど除去されます。

●菌数限度試験法

医薬品の微生物汚染を検査する一手段として、微生物試験があり、生菌数試験(細菌, 真菌)ならびに特定菌試験(大腸菌群, 緑膿菌, 黄色ブドウ球菌, サルモネラ)を実施します。ツムラ漢方製剤エキス顆粒では、すべてにこれらの試験を実施しています。

●マイコトキシン

更に近年では強い発癌性が知られているマイコトキシン(カビ毒)の存在有無の試験も問われています。マイコトキシンによる危険性が言われ始めたのは、1960年イギリスで数カ月の間に10万羽以上の七面鳥が中毒死した事故の頃からです。この事故は飼料として配合してあったピーナッツに発生したカビに起因することが解明されました。この毒素が *A. flavus* (*Aspergillus flavus*) であることから、aflatoxin(アフラトキシン)と名付けられました。アフラトキシンには数種の誘導体がありますが、中でもアフラトキシン B<sub>1</sub> は動物に対して強い毒性を示す報告が出されています。本菌が生薬にも着生していることが報告され、ツムラでも昭和62年より調査を開始しました。その結果多くの輸入生薬から *A. flavus* が検出され、中にアフラトキシン産生能を有する菌株が認められました(表2)。産生菌が検出されたことから生薬へのアフラトキシン混入が懸念されたので、使用しているすべての生薬についてアフラトキシン検出試験を実施しましたが、どの生薬からもアフラトキシンを検出しませんでした。産生菌が生薬上に着生していても、収穫・調製・輸送・保管といった過程で菌が生育しなければ、アフラトキシンは産生されないことが明らかになりました。このことは生薬に菌を生育させない管理の重要性を示しています。ツムラではすべての生薬を定温倉庫(10~15℃)に保管しています。

●アフラトキシン

ツムラでは、各生薬におけるアフラトキシン検出試験法を研究してまいりました。現在では、多くの結果が得られ、心配のないことが証明されました。今では生薬の一評価法として試験を行い、管理しています。方法および結果の一部を図1~図5と表2に示します。研究も順調に進み、生薬だけでなく製剤での影響も検査し、生薬および製剤でのチェックを実施しています。今までの研究結果では、生薬・製剤とも、アフラトキシンを検出した例は一度もありません。

表2 輸入生薬からの *Aspergillus flavus* の検出頻度とアフラトキシン検出試験結果(1990~1994)

生薬	供試検体数	<i>A. flavus</i> 検出検体数 (%)	アフラトキシン産生 <i>A. flavus</i> 検出検体数 (%)	アフラトキシン検出検体数	生薬	供試検体数	<i>A. flavus</i> 検出検体数 (%)	アフラトキシン産生 <i>A. flavus</i> 検出検体数 (%)	アフラトキシン検出検体数
半夏	244	22 (9)	4 (2)	0	猪苓	40	24 (60)	8 (20)	0
甘草	187	69 (37)	11 (6)	0	黄芩	38	7 (18)	1 (3)	0
人参	136	91 (67)	11 (8)	0	桂皮	36	0 (0)	0 (0)	0
黄芩	131	17 (13)	14 (11)	0	生姜	34	1 (3)	1 (3)	0
大枣	105	0 (0)	0 (0)	0	桃仁	25	2 (8)	2 (8)	0
芍薬	64	30 (47)	16 (25)	0	大黄	21	1 (5)	0 (0)	0
沢瀉	53	7 (13)	0 (0)	0	麦門冬	20	3 (15)	0 (0)	0
地黄	51	3 (6)	1 (2)	0	麻黄	16	10 (63)	2 (13)	0
茯苓	47	19 (40)	0 (0)	0	升麻	15	9 (60)	1 (7)	0
山茱萸	45	0 (0)	0 (0)	0	防风	14	1 (7)	0 (0)	0
山薬	41	5 (12)	3 (7)	0	竜胆	13	0 (0)	0 (0)	0

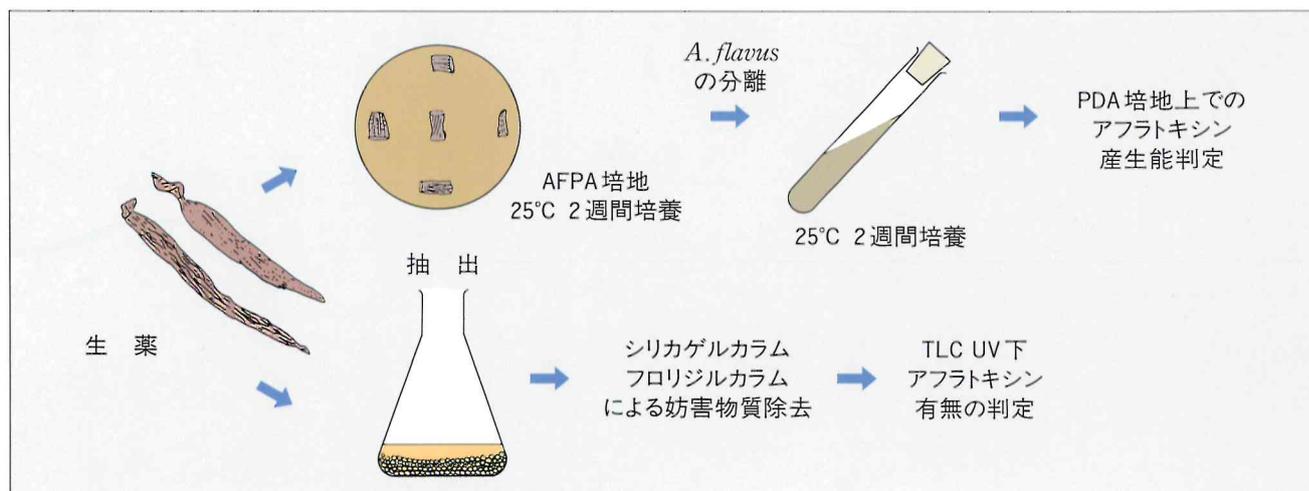


図1 生薬からの *Aspergillus flavus* およびアフラトキシン検出方法

## 農薬との戦い

少しでも生産性を高め、いかに収量を上げるかは、農業経営での死活に係わる大きな課題です。殺虫剤、殺菌剤、除草剤はいずれも欠かすことができず、農薬に依存する農業が行われています。多くの薬用植物の栽培は三年、五年と長い年数をかけて収穫するため、多くの農家で農薬が使われていました。近年、農薬が身体へ影響することが報道され、医学、薬学の研究者から人体への影響に関する報告が出され、農薬使用の自粛、規制へと発展してきています。既に食品衛生法の中では農薬の残留基準が設定され運用されています。ツムラでは従前より各生薬における残留農薬の検出法を研究し、社内自主規制体制を組むために研究を実施してきました。農薬の残留は人為的要素が大きいことから、栽培品を重点に自然から得られる薬用植物も含め調査することとしました。現在、生薬生産における農薬使用状況の把握に努めると共に品質管理体制を整え、生薬の残留農薬汚染防止対策を強化しております。

● 農薬の人体への影響

● 農薬の残留基準

## おわりに

生薬には基原、含有成分といった効能に関わる品質の他に上述したような問題点があります。ツムラでは、社内規格にのっとった厳しい品質管理体制で製造に取り組み、安全な製品を供給すべく、努力を継続しています。

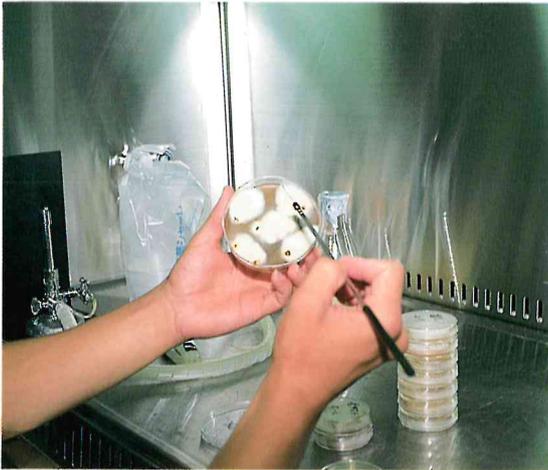


図2 *Aspergillus flavus*の分離



図3 *Aspergillus flavus*の培養

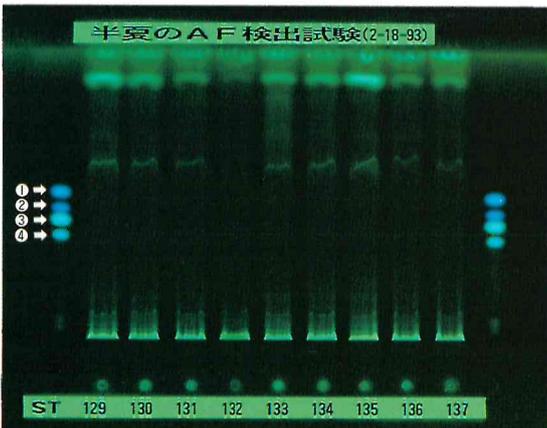


図4 半夏のアフラトキシン検出試験(薄層クロマトグラム)  
紫外線(365nm)照射, ST: アフラトキシン標品  
標品のスポット: ①アフラトキシンB<sub>1</sub> ②アフラトキシンB<sub>2</sub>  
③アフラトキシンG<sub>1</sub> ④アフラトキシンG<sub>2</sub>

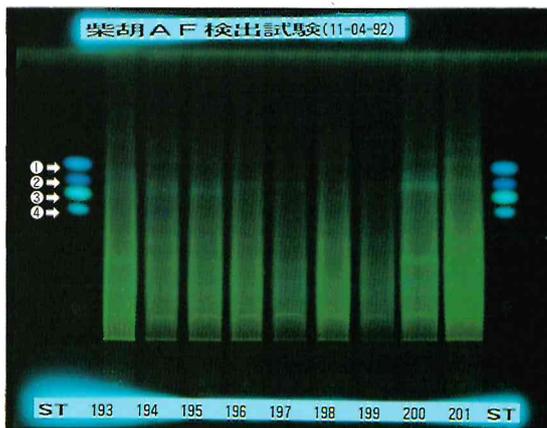


図5 柴胡のアフラトキシン検出試験(薄層クロマトグラム)  
紫外線(365nm)照射, ST: アフラトキシン標品  
標品のスポット: ①アフラトキシンB<sub>1</sub> ②アフラトキシンB<sub>2</sub>  
③アフラトキシンG<sub>1</sub> ④アフラトキシンG<sub>2</sub>

# TSUMURA QUALITY & TECHNOLOGY REPORT



ツムラ茨城工場・品質管理センター：計器室(GC/MS分析作業風景)