

原 著

## 伝統薬の継承(2) 萬金丹

志村恭子, 佐藤 誠, 大熊和行, 小川正彦

三重県内には古くから伝わる伝統薬を製造している中小零細企業が立地している。萬金丹は胃腸病等に用いられる丸剤であり、伊勢市内の零細企業で細々と約 600 年前から製造が続けられている。こういった零細企業が GMP やバリデーションに対応していくことは難しい。そこで、当所は伝統薬を継承していくことを目的として、萬金丹中のグリチルリチン酸の定量法を見直すとともに、零細企業のレベルに合ったバリデーションの指導を行った。その結果、定量法の精度は良好でありまた製造工程は十分管理されていた。

キーワード：伝統薬，萬金丹，グリチルリチン酸，バリデーション

### はじめに

伝統薬は本来呪術的な色彩が強く、夢のお告げや神示で処方を得たと宣伝し、軒先と店内には金看板を据えて神秘性を演出し、街道筋等の売薬は、土産物や名物となって販路を伸ばしていった。このような歴史を持つ伝統薬の多くは姿を消し、辛うじて姿をとどめていても風前の灯である<sup>1)</sup>。ましてや、現代の科学的な GMP やバリデーションに対応していくのは至難の業であることから、当所は、県内の伝統薬を継承していくことを目的として、零細企業におけるバリデーションへの取り組みを支援している<sup>2)</sup>。今回は、県内の伝統薬の一つである萬金丹中のグリチルリチン酸の定量法を見直すとともにプロセス・バリデーションについて検討したので概要を報告する。

### 実験方法

#### 1. 萬金丹に配合されるカンゾウ末中グリチルリチン酸のHPLC法による定量法

##### 1) 試薬

グリチルリチン酸標準品は和光純薬工業(株)製生薬分析用標準試薬を、アセトニトリルはナカライテスク(株)製液体クロマトグラフ用を用いた。その他の試薬は特級を用いた。

##### 2) 定量法

本品 100 粒以上をとり、その重量を精密に量り、粉末とする。カンゾウ末約 0.3g に対応する量を精密に量り、希エタノール 30mL を加え、15 分間振り混ぜた後、遠心分離し、上澄液を分取する。残留物は更に希エタノール 30mL を加え、同様の操作を 2 回繰り返す。全抽出液を合わせ、希エタノールを加えて正確に 100mL とし、メンブランフィルタ - を用いてろ過し、ろ液を試料溶液

とする。

別に、成分含量測定用グリチルリチン酸約 10mg を精密に量り、希エタノールに溶かして正確に 100mL とし、メンブランフィルタ - を用いてろ過し、ろ液を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10  $\mu$  L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行う。それぞれの液のグリチルリチン酸のピーク高さ  $H_r$  及び  $H_s$  を測定する。操作条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：254nm, カラム：Cosmosil 5C18AR (4.6mm  $\times$  150mm)(ナカライテスク(株)製), カラム温度：40  $^{\circ}$ C, 移動相：薄めた酢酸(150)/アセトニトリル混液(16:9), 流量：0.8mL/min., 装置：島津 LC-10A

#### 2. 萬金丹の同時的バリデーションの実施

県下零細医薬品企業で製造されている萬金丹〔丸剤：1日量 57 粒(5.7g), 成分〔アセンヤク末, カンゾウ末, ケイヒ末, チョウジ末, モッコウ末, カンパイコ, 銀箔〕をモデルとし、その同時的バリデーションについて以下のように実施した。

概要：品質に影響すると考えられる重要工程において中間製品をサンプリングし、有効成分の含量均一性を検証した。

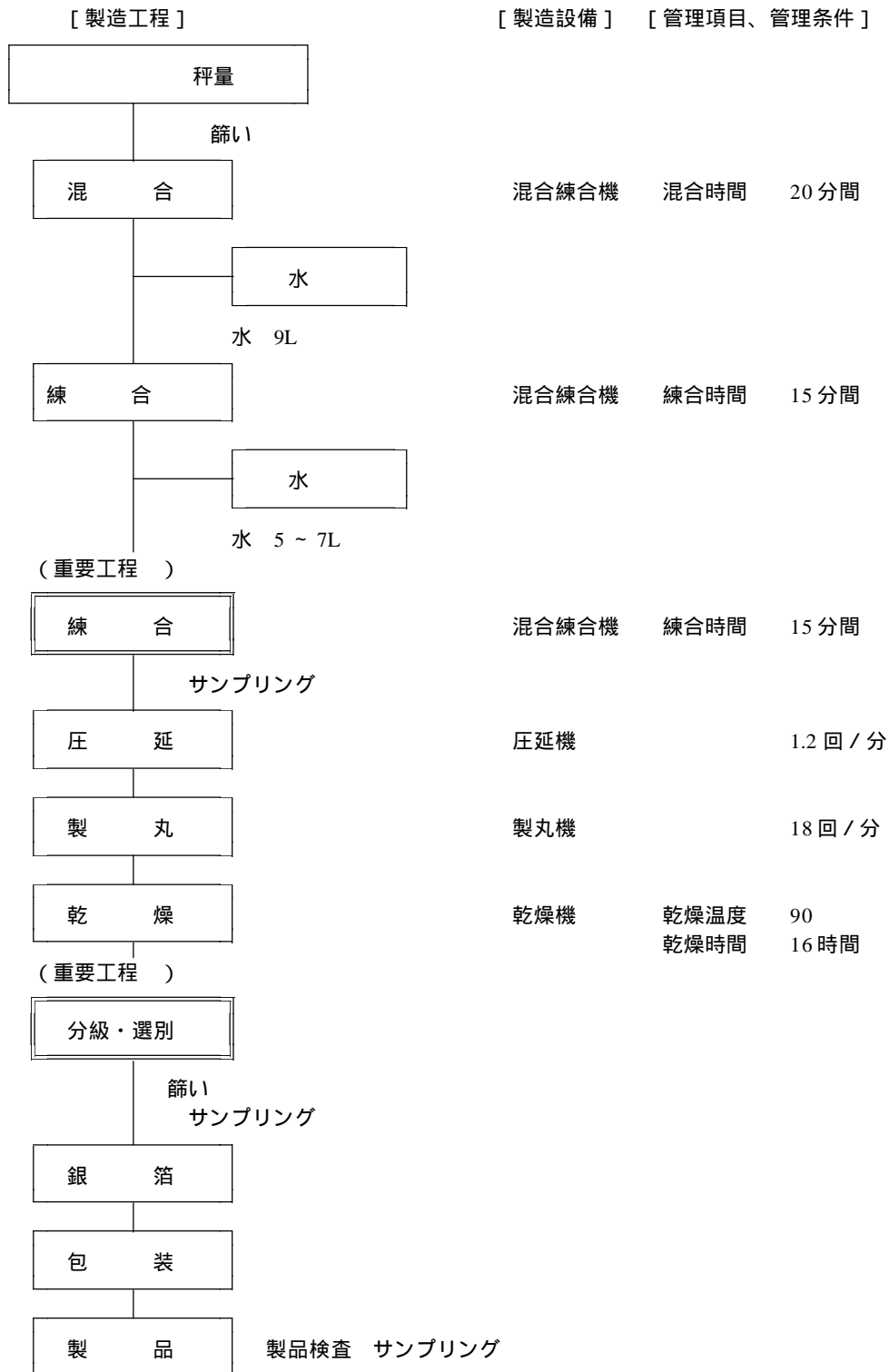
重要工程：図 1 に示す製造工程のうち、練合工程(重要工程)及び分級・選別工程(重要工程)を選定した。

サンプリング法：重要工程 においては、10g ずつ練合開始後 10 分, 15 分, 20 分に、上, 中, 下各層 3 点計 27 点, 重要工程 においては、100 粒ずつ, 初期, 中期, 後期の各期 3 点計 9 点サンプリングした。

評価項目：重要工程 においてはカンゾウ末中のグリチルリチン酸の含量均一性を、重要工程 ではグリチル

リチン酸の含量均一性及び重量偏差についても検証した。

評価方法：管理基準への適合状況，X - R s 管理図，X 管理図，工程能力指数による評価<sup>3)</sup>



\* アセンヤク末， カンゾウ末， ケイヒ末，  
チョウジ末， モッコウ末， カンバイコ

図 1 萬金丹の製造工程

## 実験結果

### 1. カンゾウ末中グリチルリチン酸のHPLC法による定量法について

従来の分析法は比色法であり、操作が複雑であることから、簡便なHPLC法について検討した。本法で分析を行ったところ、グリチルリチン酸は2 ~ 250 ( $\mu\text{g/mL}$ )の範囲で原点を通る良好な直線性 ( $r=0.999$  以上)を示

した。添加回収実験(3濃度で各  $n = 6$ )を行ったところ、平均回収は98.8%であり、CV%は1.52%であった。

図2にグリチルリチン酸、カンゾウ抽出溶液、試料溶液及びカンゾウ不含有試料溶液のHPLCクロマトグラムを示す。カンゾウ不含有試料溶液のクロマトグラム上には、妨害となるようなピークは認められず、いずれのクロマトグラムも良好な分離を示した。

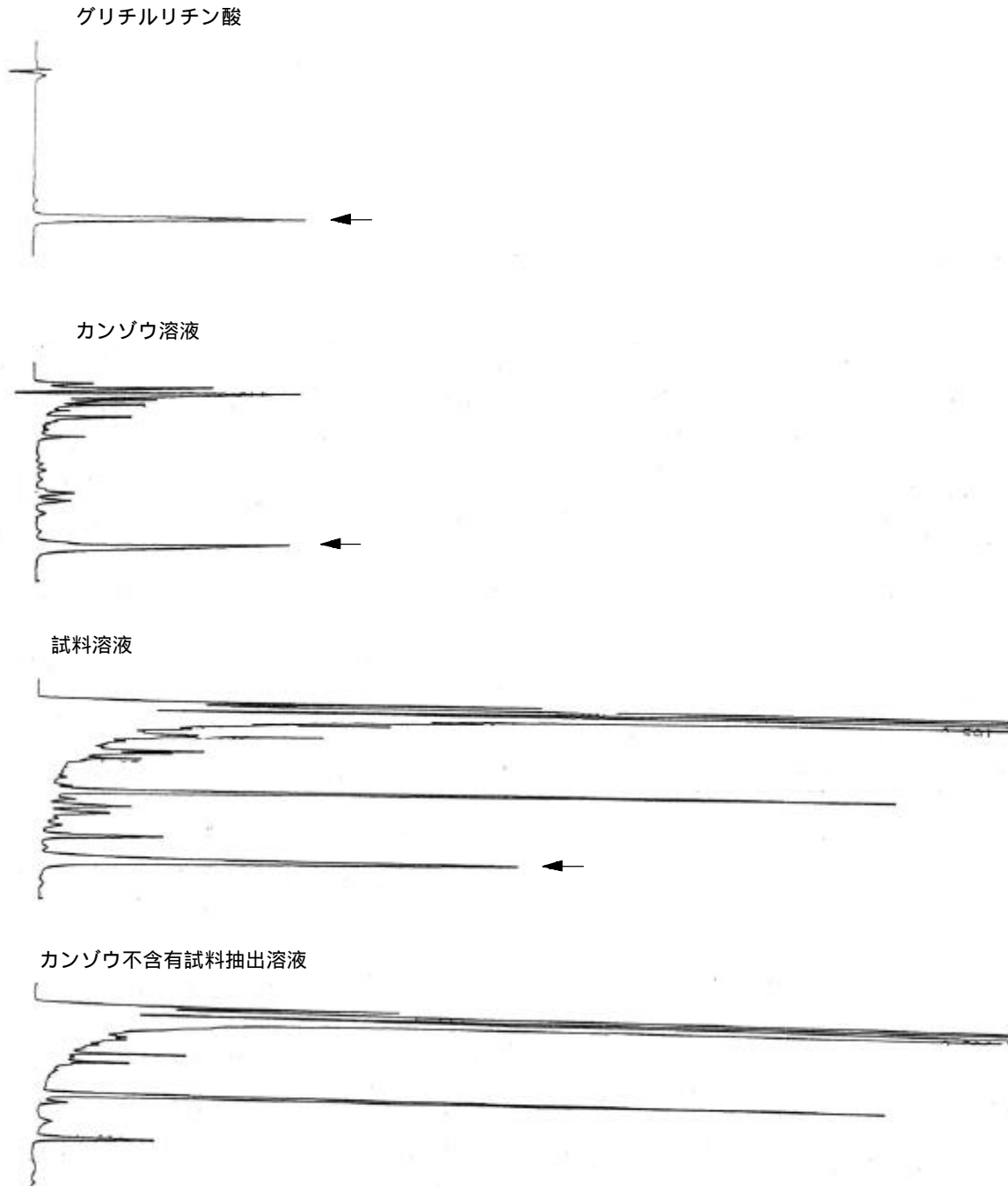


図2 グリチルリチン酸、カンゾウ溶液、試料溶液及びカンゾウ不含有試料溶液のHPLCクロマトグラム

## 2. 万金丹の同時的バリデーション実施結果

練合工程（重要工程）1ロットめにおいて、混合開始後10分、15分、20分に混合練合機の上、中、下各層3点ずつ計27点でサンプリングし、グリチルリチン酸含量を測定した含量均一性試験結果を表1に示す。重要工程の含量均一性試験結果において、混合時間別及び層別に比較検討（分散及び平均値の差の検定）を行った結果、各時間及び各層間で有意な差異は認められなかつ

たことから、2ロットめからは、練合時間は15分とし、サンプリングは単純ランダム3点で行うこととした。

分級・選別工程（重要工程）では、グリチルリチン酸含量及び重量偏差は、各期（初期、中期、後期）間で有意な差は認められなかった。そこで、2ロットめからはサンプリングは単純ランダム3点で行うこととした。

表1 重要工程における含量均一性試験結果

ロット番号	練合時間	サンプリング層	サンプリング数(ランダム3点)	含量 mg/dry g(1目)	
				グリチルリチン酸	
MK001	10分	上層	1	54.6	
			2	56.1	
			3	57.7	
		中層	1	55.3	
			2	56.8	
			3	54.9	
			下層	1	56.2
				2	57.9
				3	53.2
	15分	上層	1	59.1	
			2	55.0	
			3	54.1	
		中層	1	55.4	
			2	58.0	
			3	54.0	
		下層	1	54.6	
			2	57.5	
			3	56.7	
	20分	上層	1	56.6	
			2	58.0	
			3	53.6	
		中層	1	56.0	
			2	54.1	
			3	56.3	
		下層	1	52.2	
			2	56.2	
			3	56.4	

\* 含量は6試行の平均値である。

練合工程（重要工程）2ロット、3ロットめにおいて練合時間は15分とし、サンプリングは単純ランダム3点で行った含量均一性試験をX-Rs管理図による工程能力等より評価した結果を表2に示す。含量(X)が上部管理限界(XUCL)及び下部管理限界(XLCL)を越えるものもなく、移動範囲(Rs)が上部管理限界(RsUCL)を上回るものもなく、工程能力指数(Cp)は1.33以上と十分であった。分級・選別工程（重要工程）における含量均一性試験3ロットの結果を評価方法に基づき検証したところ、含量がUCL及びLCLを越

えるものもなく、またRsがRsUCLを上回るものもなく、Cpは1.33以上であった。また、重量偏差はいずれも管理基準に適合した。以上のことから、本工程は十分管理されていると評価された。一方、グリチルリチン酸含量について、練合工程と分級・選別工程との比較検討を行ったところ、有意な差異は認められなかった。また、分級・選別工程を経て製品検査に至る工程において、含量均一性等に影響を与える物理化学的な要因は認められないことから、4ロットめ以降は製品検査データをもってバリデーションとするものとする。

表2 ロットMK002及び003におけるX-Rs管理図による工程能力評価結果

単位：mg/dry g(1日量)

ロット	サンプリング (ランダム3)	グリチルリチン酸		ロット	サンプリング (ランダム3)	グリチルリチン酸	
		X	RS			X	RS
MK00	1	53.5		MK00	1	55.5	
	2	57.2	3.7		2	57.8	2.3
	3	54.8	2.4		3	59.1	1.3
X bar		55.17	-	X bar		57.47	-
n-1		1.877	-	n-1		1.823	-
MAX		57.2	-	MAX		59.1	-
MIN		53.5	-	MIN		55.5	-
RANGE		3.7	-	RANGE		3.6	-
XUCL		63.3	-	XUCL		62.3	-
XLCL		47.1	-	XLCL		52.7	-
Rs bar		-	3.05	Rs bar		-	1.80
RsUCL		-	9.96	RsUCL		-	5.88
規格上限		90mg	-	規格上限		90mg	-
規格下限		30mg	-	規格下限		30mg	-
Cp		5.33	-	Cp		5.49	-

ロットMK002及び003におけるグリチルリチン酸は  
 含量(X)が上方管理限界(XUCL)を上回ったものは無い  
 含量(X)が下方管理限界(XLCL)を下回ったものは無い  
 含量の移動範囲(Rs)が上方管理限界(RsUCL)を上回ったものは無い  
 工程能力指数(Cp)は1.33以上である  
 ことから、練合工程は十分管理されていると評価される。

注)  $XUCL = X \text{ bar} + E 2 \times R s \text{ bar} = X \text{ bar} + 2.66 \times R s \text{ bar}$   
 $XLCL = X \text{ bar} - E 2 \times R s \text{ bar} = X \text{ bar} - 2.66 \times R s \text{ bar}$   
 $RsUCL = D 4 \times R s \text{ bar} = 3.27 \times R s \text{ bar}$   
 $Cp = (\text{規格上限} - \text{規格下限}) / (6 \times n-1)$

## 考 察

### 1 萬金丹の歴史<sup>4),5),6),7)</sup>

萬金丹は阿仙薬、甘草、桂皮、丁子等を含む、腹痛、胃腸病等に効く薬であり、現在まで約600年にわたり製造されている。その生産量は微々たるものであるが、根強い人気に支えられ細々とはいえ製造が続けられている。

萬金丹は日本全国で知名度抜群の伝統薬であり、お伊勢参りと萬金丹の興隆は切っても切り離せない関係にある。伊勢参りは江戸に入ってから、庶民の間に広がり、村や町ごとに伊勢講が組織され積立金で年1回代参を送り出す風習が定着するとともに、いっそう伊勢参りは普及した。多くの代参人はお参りのお礼に土産物として、荷物にならず、ありがたい信仰が背景にあり、しかも実益のある薬、萬金丹を選んだ。萬金丹は伊勢白粉とともに伊勢路の土産物として、伊勢詣でを勧誘する御師の配布するお札の副産物として、人口に膾炙した。このように、萬金丹は一世を風靡し、特に伊勢朝熊岳萬金丹(野間萬金丹)の名は全国遍く有名であり、その偽物が横行していたが、現在は元来の野間萬金丹と小西萬金丹の2社を残すばかりとなった。

野間萬金丹は“靈方萬金丹”として知られ、現在、野間製薬(伊勢市尾上町)で作られている。野間家の言い伝えによると、その起源は古く、室町時代の応永年間(1394~1427)、初代野間宗祐が、故郷・尾張国野間から金剛証寺中興の祖仏地禅師に随行して朝熊岳の金剛証寺に移住し、本尊の福威智満虚空蔵菩薩を信仰する過程で靈験により秘方を感じ創薬したのが萬金丹であったという。宗祐は金剛証寺の山門に通じる旧街道に薬舗(山上本舗)を開いた。野間萬金丹は金剛証寺で祈祷を終えたあと、参詣の人々に販売された。一方で、野間家は伊勢神宮・内宮に近い伊勢市妙見町(現・尾上町)にも店を開き、参宮帰りの人々で盛業を極めた。

朝熊山は伊勢・志摩国立公園の最高峰を成す朝熊岳(555メ-トル)を主峰とする連山の総称で、古くからこの近傍では伊勢神宮の鬼門を守る靈山として崇められている。朝熊山という名前の起こりは、昔時、弘法大師が山中で修業した時、朝に熊、夕に虚空蔵菩薩が現われたとのいわれから来ており、“あさま”の発音は“あさくま”の短縮形と解釈されている。朝熊岳の別称を岳と称し、伊勢志摩地方では朝熊山に詣でること岳参りと呼んでいる。土地の人々は、死者の魂は朝熊山からへ天上界へ昇天すると信じ、この山を祖先の靈の宿る靈山とみなしてきた。他界した人ができると親族は岳参りをし、遺品や遺髪を納め卒塔婆を建て、懇ろに供養するのが習わしである。金剛証寺の奥の院に至る参道の両側には、高いものでは高さ数メ-トルはある、大小1万本余りの卒塔婆が林立し、伊勢人の信仰の深さを物語っている。

当地は靈場としての歴史を持ち、朝熊岳の山頂付近には、1000年以上の歴史と種々の由緒を持つ古刹、金剛証寺がある。古来より、伊勢神宮の鬼門を守護し、神宮の

内院または奥の院ともいわれる。金剛証寺は伊勢神宮とは異なる信仰の基盤を持ちながら緊密な関係があり、神と仏との融合が展開された。その草創は古く、欽明天皇の頃、暁台上人が明星堂を建て修法したことに始まる。天長2年(824)弘法大師が、本尊の福威智満虚空蔵菩薩を祀り、真言密教の大道場を開き、勝峰山兜卒院金剛証寺と称した。その後明徳3年(1392)鎌倉建長寺開山、大覚禅師の法孫仏地禅師がこの靈場の荒廃を嘆き、再興し、真言宗を臨済宗に改めた。江戸時代には、徳川幕府の保護を受け、臨済宗南禅寺派に属し、現在は別格本山である。「お伊勢に参らば朝熊にかけよ、朝熊かけねば片参り」と俚謡にも唄われ、参宮をすませた人々はこの寺へ詣るのが習わしで、朝熊参りも信仰の重要な対象だった。

野間萬金丹は正式には伊勢朝熊岳萬金丹と云い朝熊岳が商標となっている。先に述べたように、野間萬金丹と朝熊岳とは、緊密な関係があり、野間家全盛時には金剛証寺を経済面からも支えてきた。野間家は代々、当主は國彦と名乗り、現代24代目が継いでいる。往時は、金剛証寺の山門の傍らに山上本舗があったが、今では伊勢市内の店舗のみが残っている。昭和39年、伊勢志摩スカイラインが開通し、内宮前から車でもの20分もあれば朝熊山頂に達するようになったが、スカイラインは旧街道を逸れたため、山上本舗は閉鎖され、その後火事等により消失し、今では廢墟に草が生い茂っている。尾上町に店舗を開くが、土蔵造りで偉容を誇った往年の面影は微塵もない。このように、野間家は衰微の傾向にあるが、野間萬金丹は今でも金剛証寺の境内の売店で朝熊参りのお土産として売られ、また、内宮近くのおはらい町にある古くから野間家と契約を結ぶ薬局では萬金丹を大々的に宣伝している。こんな光景を見ると、萬金丹は伊勢地方を中心として人々の心に生き続ける、歴史的な重みを持つ重要な伝統薬と思われる。

### 2 伝統薬の継承<sup>4),8)</sup>

世界各国には様々な伝統薬があるが、WHOは1978年にアルマータ宣言で、各国の医薬品行政に有用性が証明された伝統薬を取り入れようと提唱した。1987年及び1989年の国際医薬品行政官会議で、国際的に取引される伝統薬の規制に関する検討会議が持たれ、これに基づいて種々のガイドラインが作成されてきた。これらを受け、2000年4月香港で、“伝統医療の評価及び研究のための方法に関する指針”が世界31カ国の参加の下に承認された。この指針はこれまでWHOが薬用植物、生薬に関して行ってきた成果の集大成ともいえるべきものであり、この中で、医薬品としての生薬の位置づけを明確にし、伝統医療をいかに科学的根拠に基づく治療に持っていかかが検討されている。また、アメリカでは先端医療の発展とは別に代替医療(オータネイブル・メディシン)を積極的に研究し、巨大な予算が組まれている。従来は西洋医学一辺倒を反省し、ハーブ医学、鍼灸、ヨガ、マッサージ、食事療法などを病気の治療や予防に取り入れ

よとする動きである。この動きは西洋医学の限界を感じた自然志向傾向の延長線上の大きなうねりとして形づくられている。日本の医学は明治時代にドイツ医学に範をとった経緯があるが、そのドイツには古くから植物療法という日本でいう生薬に似た治療法が定着し、現在でも多くの支持を集めている。このように、各国において伝統薬を見直そうという動きが顕著になってきている。

日本の伝統薬は、材料を身近な生薬（薬草）に求め、製法は代々伝承され、日本人の日々の暮らしに根付き健康に寄与してきた。これら伝統薬は古くからの歴史を持ち、その開発に至る経過や人物エピソードが豊富で、一種の文化遺産ともいえる。しかし、これら伝統薬は主に零細企業で製造されており、現在の薬務行政におけるGMP及びバリデーションへの対応に苦慮しているところが多い。当所は、こういった伝統薬を継承することを目的として、零細企業におけるバリデーションへの取り組みを支援してきている。

今回、萬金丹中のグリチルリチン酸の定量法を見直したところ、良好な結果が得られた。また、零細企業のレベルに合った工程管理の指導を行ったうえで、プロセスバリデーションを行ったところ、製造工程は十分管理されていることが明らかとなった。当所では、今後もこの

ような取り組みを通じて、県内で製造されている伝統薬の継承に努めていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) 鈴木昶：伝承薬の辞典，初版，東京，東京堂出版（1999）。
- 2) 志村恭子，佐藤誠，大熊和行，阪本晶子，小川正彦：伝承薬の継承(1)無二膏，三重衛研年報，No.44，43-48（1999）。
- 3) 朝香鐵一，石川馨，山口襄：新版 品質管理便覧，第2版，東京，日本規格協会(1992)。
- 4) 山崎光夫：日本の名薬，初版，東京，東洋経済出版社（2000）。
- 5) 乾淳子ら：伊勢志摩 特集朝熊の風，伊勢志摩，三重，伊勢志摩編集室（1993）。
- 6) 乾淳子ら：新・お伊勢まいり，三重，伊勢志摩編集室（1993）。
- 7) 郡敏子：伊勢の話，三重，三重県郷土資料刊行会（1975）。
- 8) 佐竹元吉：生薬の品質と生薬行政を取り巻く情勢，第37回全国衛生化学技術協議会年会資料(2000)。

## Inheritance of traditional medicins (2) Mankintan

Kyoko SHIMURA, Makoto SATO, Kazuyuki OHKUMA and Masahiko OGAWA

**Key words:** traditional medicins, Mankintan, glycyrrhizic acid, validation

There are a few small companies which manufacture traditional medicins in Mie prefecture. "Mankintan", which is a pellet for gastroenteritis, has been manufactured on a small scale by a small company in Ise city for these 600 years.

It is probably difficult for a small company to match with criteria of GMP and validation. For the purpose of inheritance of traditional medicines, we improved the analytical method of glycyrrhizic acid in "Mankintan", and gave an advise of process validation to this company. Then the precision of determination was found to be adequate, and the manufacturing process was in control.