

高速液体クロマトグラフィーによる人参製剤中の ginsenoside 類の定量

金沢秀子^a, 永田佳子^a, 松島美一^{*,a}, 友田正司^a, 高井信治^b^a 共立薬科大学, ^b 東京大学生産技術研究所High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Ginsenosides
in Pharmaceutical PreparationsHIDEKO KANAZAWA,^a YOSHIKO NAGATA,^a YOSHIKAZU MATSUSHIMA,^{*,a}MASASHI TOMODA^a and NOBUHARU TAKAI^b^a Kyoritsu College of Pharmacy, Shibakoen 1-5-30, Minato-ku, Tokyo 105, Japan^b Institute of Industrial Science, University of Tokyo, Roppongi
7-22-1, Minato-ku, Tokyo 106, Japan

(Received September 19, 1988)

The crude drug ginseng and commercial products and pharmaceutical preparations containing ginseng or ginseng extracts were analyzed for their ginsenoside contents by high-performance liquid chromatography (HPLC) using a column of octadecylsilyl porous glass (IPG-ODS). The method achieved the rapid and accurate determination of ginsenosides Rb₁, Rc, Rb₂, Rd, Rg₁ and Re.

Keywords—HPLC; octadecylsilyl porous glass; ginsenosides; ginseng; pharmaceutical preparation

われわれは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) のカラム充填剤として化学修飾した多孔質ガラスを開発し^{1,2)}, 医薬品をはじめとする多くの化学物質の迅速な分析に有用であることを示唆した³⁾. このカラムを用いた HPLC により薬用人参のサポニン (ginsenoside) の混合物および生薬中の ginsenoside 類の分析を試み, その結果を速報した⁴⁾. ginsenoside の定量法に関しては他に多数の報告⁴⁻¹⁵⁾がある. しかし, 本法は迅速, 簡便かつ精度のよい分離分析が可能であり, 従来法に比し多くの優れた点を有していた⁴⁾. 今回, 各種の人参生薬, 人参製剤および漢方処方中の ginsenoside の定量にこの方法を適用し, 良好な結果が得られたので報告する.

実 験 の 部

1. HPLC 分析

前報⁴⁾に準じ以下の条件で分析した. 用いた装置は TOSOH 製 multi pump CCPM 型高速液体クロマトグラフ, TOSOH 製 UV-8000 型紫外外部吸収検出器, 日立 833a 型 Data Processor であった. オクタデシルシリル化した多孔質ガラス (IPG-ODS)^{1,2)} をステンレス製カラム (4.0 mm I. D. × 150 mm) に充填したカラムを使用した.

移動相は, アセトニトリル:水 (27.5:72.5) およびアセトニトリル:水 (16:84) の2種を用い, 使用する際に超音波で10分間脱気した. 流速, 1 ml/min, カラム温度, 室温, 測定波長, 203 nm とした. カラムの使用後は, 汚染を防ぐため 30~40 ml のメタノール (流速 2~3 ml/min) で洗浄した. 移動相用のアセトニトリルは液体クロマトグラフ用試薬 (和光純薬工業), 水はイオン交換水を蒸留して用いた. 試料前処理用のカラムは Sep-Pak C₁₈ cartridge (Waters 社製) を用いた.

2. 薄層クロマトグラフ (TLC) 分析

TLC プレートはメルク社製シリカゲルプレート (TLC plate, Silica gel 60 precoated) を使用した. 展開溶媒はクロロホルム:メタノール:水 (13:7:2) の下層とし, 10%硫酸噴霧後加熱呈色により検出した.

3. Ginsenoside 標準品

昭和大学薬学部の庄司教授から恵与された ginsenoside-Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re, Rf, Rg₁, Rg₂, Ro の 9 種類を標準品として用いた。また ginsenoside-Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re, Rg₁ の 6 種類は生薬試験用標準品（フナコシ薬品）もあわせて使用した。

4. 生 薬

次の市販の日本薬局方適合品を用いた。人参、甘草、乾姜、白朮、茯苓、大棗、半夏、黄芩、陳皮、柴胡、升麻、呉茱萸、黄連、麦門冬、梗米、桂皮、芍薬、当帰、黄耆、川芎、地黄、厚朴。

5. 分析試料の調製

人參生薬の分析試料の調製は次の手順で行った。①サポニンの抽出：生薬を粉碎後、1 g を精密に秤取し、メタノール 20 ml を加え、還流冷却器を付して、水浴上 70°C で 1 時間加熱還流した。温時ろ過し、残渣を少量のメタノールで洗い、ろ液に合わせた。この操作を 3 回繰り返し行い抽出液を合わせ、減圧濃縮乾固した。②Sep-Pak 処理：抽出物の濃縮残渣を水に溶解し全量を 10 ml とし、あらかじめメタノール 2 ml と水 5 ml に湿潤した Sep-Pak C₁₈ cartridge に通した。水 10 ml と 30% メタノール 15 ml で洗浄後、メタノール 5 ml で溶出させた。③試料液の調製：溶出液の溶媒を留去し、残渣を溶離液に溶解し全量を 2 ml とし試料液とした。

市販の人參製剤についてもまったく同様の方法により分析試料の調製を行った。エキス顆粒および軟エキスは 10~20 mg を精秤し、水 2 ml に溶解した後、Sep-Pak C₁₈ cartridge に通し、以下上記の手順により調製した。カプセル剤は中味を取り出し、約 0.1 g 精秤し、以下上記の手順により調製した。液体エキスおよびリキュール類は 0.2~2 ml を採取、溶媒留去後水 2 ml に溶解し、Sep-Pak C₁₈ cartridge に通し、以下上記の手順により調製した。

漢方モデル処方では“一般用漢方処方の手引”¹⁵⁾ にしたがってその 1 日量の各処方を調製した。人參生薬と同様にメタノール抽出した後エーテル脱脂およびブタノール抽出を行った後、Sep-Pak 処理を行って試料溶液とした。

漢方湯液は“一般用漢方処方の手引”¹⁵⁾ にしたがって各生薬の 1 日量を秤取し、調製した。水を加えて半量まで煎じつめ、ろ過後上記と同様にエーテル脱脂およびブタノール抽出を行い Sep-Pak 処理を行って試料溶液とした。

結 果

1. 人參生薬および製剤中の ginsenoside の定量

前報⁴⁾ の方法により ginsenoside Rg₁, Re, Rb₁, Rc, Rb₂, Rd の標準品を用いて 0~5 μg の範囲で検量線を作成した。回帰方程式および相関係数 (r) は次のとおりであった。

$$\text{Rg}_1 \quad y = 4.26x + 0.09 \quad (r = 0.999)$$

$$\text{Re} \quad y = 2.64x + 0.14 \quad (r = 0.999)$$

$$\text{Rb}_1 \quad y = 2.77x + 0.07 \quad (r = 0.992)$$

$$\text{Rc} \quad y = 1.94x + 0.71 \quad (r = 0.998)$$

$$\text{Rb}_2 \quad y = 1.41x - 0.03 \quad (r = 0.999)$$

$$\text{Rd} \quad y = 1.03x - 0.01 \quad (r = 0.999)$$

TABLE I. Contents of Ginsenosides in Ginseng

Sample	Ginsenoside (%)						Total
	Rg ₁	Re	Rb ₁	Rc	Rb ₂	Rd	
White ginseng							
A) main roots (Korea)	a) 0.12	0.08	0.14	0.09	0.13	0.08	0.64
	b) 0.14	0.19	0.20	0.13	0.17	0.10	0.93
B) lateral roots (#)	a) 0.12	0.94	0.34	0.23	0.25	0.22	2.10
	b) 0.17	1.12	0.56	0.43	0.55	0.50	3.33
Red ginseng							
C) main roots (China)	0.12	0.17	0.23	0.12	0.12	0.10	0.86
D) main roots (China)	0.31	0.39	0.72	0.56	0.82	0.35	3.15

Method of extraction (solvent, temperature, time and number of extraction)

a) 70% MeOH, 20°C, 30 min, 5-times; b) MeOH, 70°C, 1 h, 3-times

これらを用い各種人参生薬および製剤中の ginsenoside の定量を行った。結果を TABLE I~V に示す。

一部の試料について各ピーク部分の溶離液を分取した。それを再度 HPLC に注入し、すべて単一ピークを与えることを確かめた。また、TLC により標準品と比較した。いずれのピークも単一なスポットを与え、その *R_f* 値は標

TABLE II. Contents of Ginsenosides in Commercial Products

Samples	Ginsenoside (%)						Total
	Rg ₁	Re	Rb ₁	Rc	Rb ₂	Rd	
White ginseng							
1) Soft extract	0.20	0.31	0.78	0.60	0.81	0.82	3.52
2) Fluid extract	1.09	1.36	3.26	2.47	3.41	2.07	13.66
3) Extract granule	0.03	0.15	0.26	0.21	0.30	0.27	1.22
4) Extract granule	0.03	0.03	0.04	0.04	0.03	0.04	0.21
5) Extract in capsules	0.10	0.19	0.79	0.57	0.71	0.68	3.04
6) Ginseng liquor	0.003	0.004	0.005	0.005	0.005	0.008	0.03
Red ginseng							
7) Ginseng powder	0.19	0.27	0.65	0.42	0.51	0.25	2.29
8) Soft extract	0.09	0.40	1.62	1.27	1.95	1.42	6.75

Source; 1), 4): Japan; 3), 5), 6), 7), 8): Korea; 2): China

TABLE III. Daily Dose of Ginsenosides in Commercial Products

Samples	Daily dose (mg) of ginsenosides						Total
	Rg ₁	Re	Rb ₁	Rc	Rb ₂	Rd	
a) Soft extract	3.11	4.72	11.75	8.99	12.13	12.30	53.0
b) Fluid extract (conc.)	6.81	8.49	20.33	15.42	21.25	12.94	85.2
c) Fluid extract (oral liquid)	0.88	1.28	2.74	2.08	2.78	1.66	11.4
d) Extract granule	2.88	14.40	24.96	20.16	28.80	25.92	117.1
e) Extract granule	1.56	2.04	2.40	2.40	1.80	2.40	12.6

* The indicated dose on the label: a) 1.5 g, b) 6 ml, c) 20 ml, d) 9.6 g, e) 6.0 g

TABLE IV. Recoveries of Ginsenoside from Methanol Extraction of Pharmaceutical Preparations

Sample	Recovery (%)						Total
	Rg ₁	Re	Rb ₁	Rc	Rb ₂	Rd	
Kankyouninjinhang-gan	101.0	97.7	92.3	98.5	95.3	98.2	
Goshuyu-to	81.3	78.5	84.6	88.8	91.3	86.7	
Bakumondo-to	91.6	85.7	94.7	92.3	96.2	98.4	
Hangeshashin-to	—	—	98.8	96.8	99.6	99.3	
Shikunshi-to	101.0	97.0	100.0	101.0	103.0	98.8	
Ninjin-to	98.0	95.8	104.0	98.0	98.6	93.8	
Kobokushokyohangeninjinanz-to	—	—	96.3	100.3	104.0	105.3	

TABLE V. Contents of Ginsenosides in Pharmaceutical Preparation (mg)

Sample	Rg ₁	Re	Rb ₁	Rc	Rb ₂	Rd
Goshuyu-to	4.49	5.64	4.44	2.94	3.90	2.06
Shikunshi-to	5.70	7.20	5.64	3.44	4.52	2.59
Bakumondo-to	3.15	3.40	2.60	2.00	2.46	1.37
Ninjin-to	4.52	5.59	4.20	2.89	3.00	1.91
Kankyoninjinhang-gan	3.86	4.85	3.84	1.80	2.16	1.20

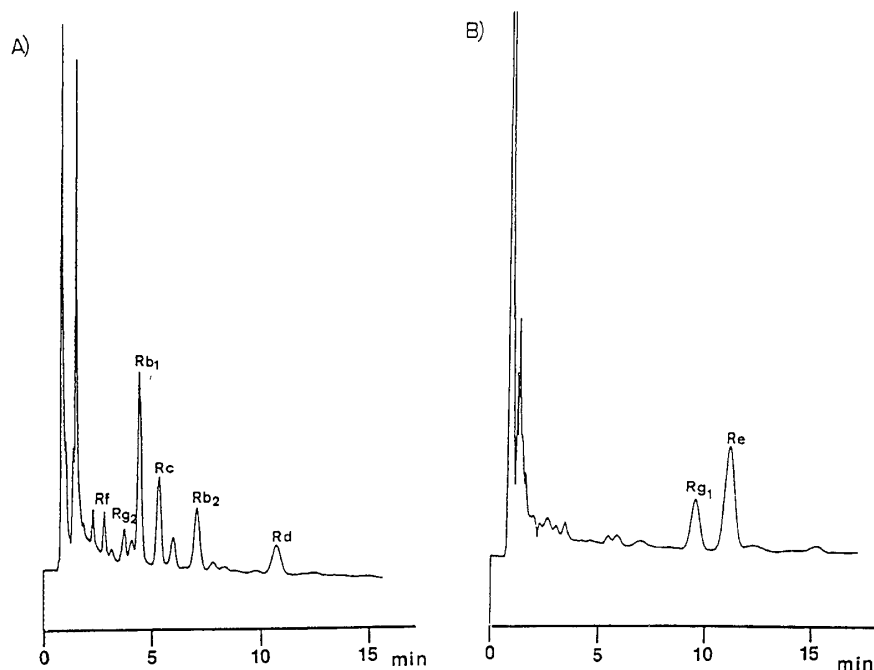


Fig. 1. HPLC Chromatograms of a Commercial Product of Ginseng Extracts. Eluent: A, acetonitrile-water (27.5: 72.5); B, acetonitrile-water (16: 84). Column: IPG-ODS (4 mm I.D. $\times$ 150 mm). Flow rate: 1.0 mm/min. Detection: 203 nm absorbance.

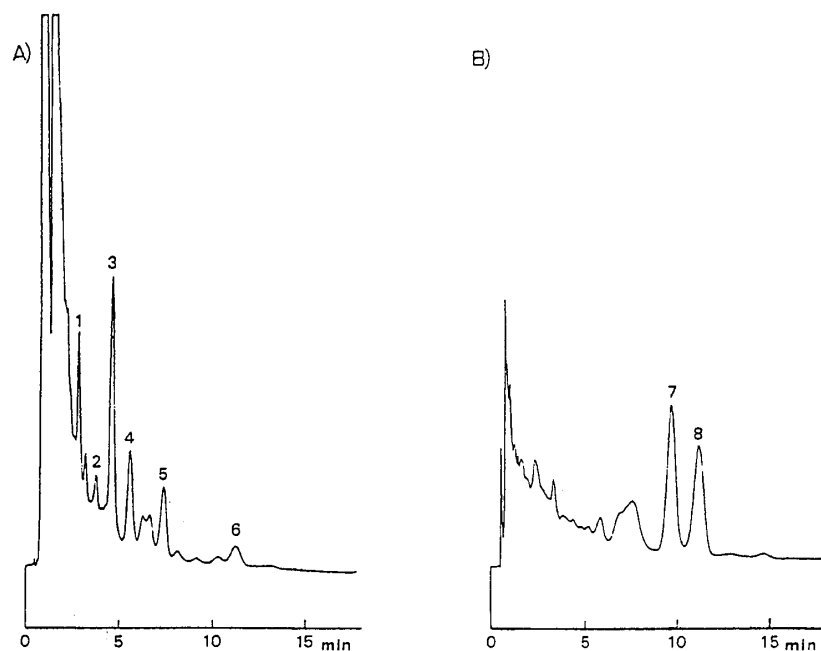


Fig. 2. HPLC Chromatograms of a Pharmaceutical Preparation, Kankyouninjinhang-gan. Peak No.: 1, Rf; 2, Rg₂; 3, Rb₁; 4, Rc; 5, Rb₂; 6, Rd; 7, Rg₁; 8, Re. Eluent: A, acetonitrile-water (27.5: 72.5); B, acetonitrile-water (16.5: 83.5). Column: IPG-ODS (4 mm I.D. $\times$ 150 mm). Flow rate: 1.0 mm/min. Detection: 203 nm absorbance.

準品のそれと一致した。これにより、ピークを与える化合物の同定・確認をした。

生薬中で **ginsenoside** は酸性サポニンのマロニル体としても存在することが知られていた¹⁶⁾。最近、山口ら¹⁷⁾はマロニル体は熱に不安定で加熱抽出により分解し、原 **ginsenoside** を生成することを報告した。この報告ではオクタデシルシリカまたはアミノカラムを用いた **HPLC** により **ginsenoside** とマロニル体を分離定量している。われわれは、**IPG-ODS** カラムを用いると、より迅速なマロニル体を含む分離定量が可能となることを見いだした。その詳細

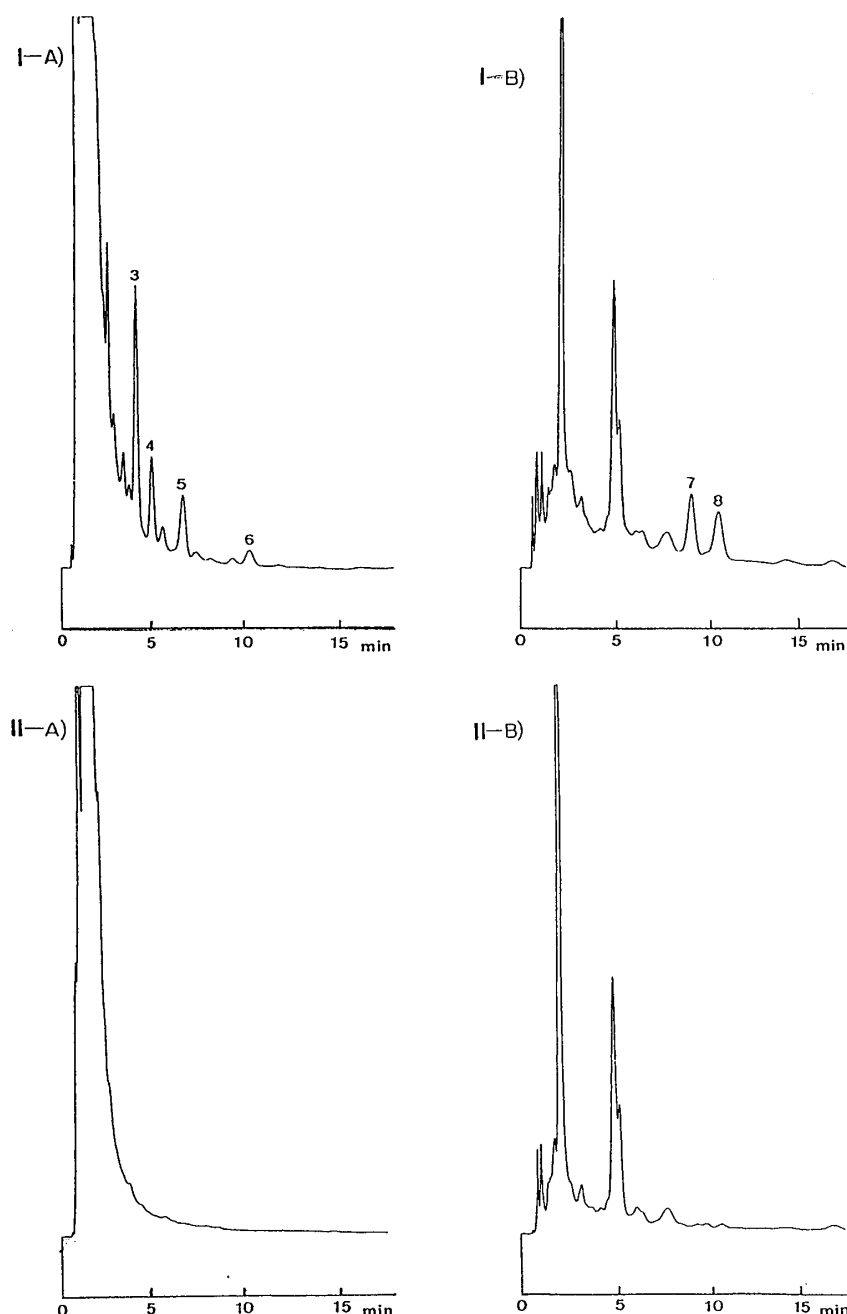


Fig. 3. HPLC Chromatograms of Decoctions of Pharmaceutical Preparations. I. Shikunshi-to. II. Shikunshi-to without *Panax ginseng*. Peak No.: 3, Rb₁; 4, Rc; 5, Rb₂; 6, Rd; 7, Rg₁; 8, Re. Eluent: A, acetonitrile-water (27.5: 72.5); B, acetonitrile-water (16.5: 83.5). Column: IPG-ODS (4 mm I.D. × 150 mm). Flow rate: 1.0 mm/min. Detection: 203 nm absorbance.

は別に報告する¹⁸⁾。この方法によると、白参を実験の部記載の方法で抽出して得た試料にはマロニル体が検出された。そこで、マロニル体の分解が無視できる¹⁷⁾ 70%メタノール (20°C) 抽出の試料と比較した (TABLE I)。メタノール (70°C) による抽出ではマロニル体の一部が分解し、ginsenoside 定量値の増加が認められた。今回分析した試料の中では白参以外ではマロニル体は検出されなかった。

白参などにおいては主根部より側根部、とくにひげ根部分のサポニン量が著しく高いことはすでに報告されている⁹⁾ が、本法によってもそれが確かめられた。人参製剤の市販品より任意に選び、本法により ginsenoside の定量を行った。結果を TABLE II に示す。1と8は軟エキス、2は人参精という表示の液体エキス剤、3と4は人参エキスを賦形剤でコーティングし顆粒状にしたもの、5はカプセル剤、6は人参リキュール、7は紅参末であった。エキ

ス剤については抽出操作を行うことなく Sep-Pak 処理のみで HPLC に注入したが妨害ピークはなかった。各剤形にわたって良好な分離が得られた (Fig. 1)。市販の製剤では、剤形に関係なく、各製剤間の ginsenoside の含有量の差が大きかった。とくに 3 と 4 は剤形および使用方法が同じ日本の医薬品 (3 は韓国製、発売元は日本) であるが内容に大きな差があった。そのため両者は薬用量にしては 10 倍以上の差があることになる。また製品に記載されている 1 日量中の ginsenoside を絶対量に換算しても大きな差があることなどが明らかとなった (TABLE III)。TABLE II と共通するものは (II→III) 1→a, 2→b, 3→d, 4→e である。

2. モデル処方中の ginsenoside の定量

厚生省監修の“一般用漢方処方の手引”¹⁵⁾に記載されている 210 処方のうち人参の配合されているものは 53 処方あり、配合生薬は 71 種にも及んでいる。そのなかで比較的配合頻度の高いのは次の 21 種である。甘草、乾姜、白朮、茯苓、大棗、半夏、黄芩、陳皮、柴胡、呉茱萸、黄連、麦門冬、粳米、桂皮、芍薬、当帰、升麻、黄耆、川芎、地黄、厚朴。この 21 種の生薬について本法の分析条件で妨害となるピークの有無を検討した。さらにこれらを配合した漢方処方における ginsenoside の分析を検討する目的でモデル処方を作製し、メタノール抽出して定量を行った。妨害ピークを除くためにメタノール抽出後さらに前処理としてエーテル脱脂およびブタノール抽出を行った。モデル処方としては、比較的簡単な処方である次の 7 処方について検討を行った。乾姜人参半夏丸 (乾姜 3, 人参 3, 半夏 6)、呉茱萸湯 (大棗 3, 生姜 2, 呉茱萸 4, 人参 3)、麦門冬湯 (半夏 5, 粳米 5, 人参 2, 甘草 2, 麦門冬 10, 大棗 3)、半夏瀉心湯 (半夏 5, 黄芩 2.5, 乾姜 2.5, 人参 2.5, 甘草 2.5, 大棗 2.5, 黄連 1)、四君子湯 (人参 4, 朮 4, 茯苓 4, 甘草 1, 生姜 0.3, 大棗 1)、人参湯 (人参 3, 乾姜 3, 白朮 3, 甘草 3)、厚朴生姜半夏人参甘草湯 (厚朴 3, 生姜 0.5, 半夏 4, 人参 2, 甘草 2)。クロマトグラムの例を Fig. 2 に示す。

いずれも良好な分離が得られたので、これらのモデル処方中の ginsenoside を定量し、配合した人参中の ginsenoside 含有量と比較して回収率の検討を行った (TABLE IV)。

3. 漢方湯液中への移行率の検討

上記のモデル処方のうち、乾姜人参半夏丸を除く 6 処方は通常湯液として用いられる。漢方湯液中への ginsenoside の移行量の検討を呉茱萸湯、四君子湯、麦門冬湯、人参湯の 4 処方について行った。乾姜人参半夏丸は湯液として用いられることがあるので、これについても同様な検討をした (TABLE V)。移行量は次式にしたがって算出した。

$$\text{移行量} = \text{湯液 1 日量中の ginsenoside 含量 (mg/day)}$$

その結果、各処方によって湯液中に移行する ginsenoside 量に差があることが認められた。全体としては panaxatriol に比べて panaxadiol 系の ginsenoside の移行率が低くなる傾向がみられた。確認のため各処方から人参を除いた処方を作製し比較した。例として四君子湯および四君子湯から人参を除いた処方のクロマトグラムを Fig. 3 に示した。

考 察

ginsenoside の分析に HPLC を用いた従来の方法⁵⁻⁸⁾は分析時間に 20~30 分以上を要し、さらに前処理も繁雑であった。したがって、実用的に用いられることが少なかった。本法では人参製剤の分析は前処理時間も含めて 30 分以内 (抽出操作を除く) で可能である。また、従来法で使用しているカラムはカラム長さが 300 mm 程度であるのに対して今回使用したカラムは内径は同程度であるが 1/2 のカラム長さ (150 mm) で良好な分離が達せられた。

また 21 種の配合生薬中での ginsenoside の分離定量が可能となり、これらを配合した漢方製剤 19 処方 (人参湯、四君子湯、半夏瀉心湯、生姜瀉心湯、甘草瀉心湯、小柴胡湯、呉茱萸湯、茯苓飲、麦門冬湯、六君子湯、桂枝人参湯、柴胡桂枝湯、補中益気湯、黄連湯、十全大補湯、厚朴生姜半夏人参甘草湯、乾姜人参半夏丸、桂枝加芍薬生姜人参湯、柴芍六君子湯) についても分析可能であることが確認された。

生薬成分の研究においては、産地や採取の時期によって成分含量が一定しないことに加えて、人参の場合は主根とひげ根により含量に相違がある点にも注意しなければならない。また各 ginsenoside がそれぞれ特異的な薬理作用をもつこと⁹⁻²⁸⁾などを考慮すれば、製剤中の ginsenoside 量がメーカーなどの違いによってかなりのばらつきがあることや (なかには 1 桁違うものもある)、1 日の服用量にも大きな差がみられたことは薬効の面でも問題がある。したがって漢方製剤の標準化を考える上では製品の均一化が必須であり、そのためには原料の品質管理等における主要有効成分の含有量のチェックは重要である。日本薬局方では、人参のエキス含量 (希エタノールエキス) は、14% 以上と規定しているが、これは加熱調製によってでんぷん粒がのり化している場合および糖分の多い場合などは一般に高い値を示し、質が緻密で硬いものはエキス分が浸出されにくいいため低い値を示す。したがってたんにエキス含量が

高いからといって良品とは限らず、薬局方の品質規定にも他の分析法の併用が望まれる。本法はこれらの生薬や人参製剤の品質評価にも有効に用いられることが確認された。

生薬成分の漢方湯液中への移行率については個々の配合生薬との相互関係により変化することや、水に難溶な成分でも湯液中にかなり多量に溶解していることなどが報告されている^{29,30)}。

ginsenoside の湯液中への移行率に関しては panaxatriol 系に比べ panaxadiol 系の低下が著しかった。これは人参末を用いた抽出溶媒の検討において熱水抽出時の panaxadiol 系 ginsenoside の収率の低下と一致する。これらのことから漢方湯液中への ginsenoside の移行に関しては配合生薬との相互関係ばかりでなく抽出溶媒と成分の疎水性との関係による要因も大きいことが推測される。すなわち疎水性が高まるに従い移行率は低くなる傾向にあることが明らかとなった。

したがって漢方製剤中の人参の品質評価という面では、処方された生薬をメタノール抽出することによって ginsenoside の定量を行い、また含有成分の複合作用や薬効発現といった面での検討においては湯液中の ginsenoside を定量するといったようにその目的に沿った定量法が必要となる。本法はこの目的にも適している。

以上のように本法により人参製剤中の ginsenoside のみならず従来定量が困難であった漢方処方中の ginsenoside の分析を簡便、迅速に行うことができた。したがって薬用人参製剤および人参含有漢方製剤の品質管理、評価に有用な方法であると結論される。

謝 辞: ginsenoside の標準品を恵与された昭和大学薬学部 庄司順三教授に感謝する。マロニル体についての示唆を与えられた審査委員に感謝する。

引用文献および注

- 1) Y. Matsushima, Y. Nagata, K. Takakusagi, M. Niyomura, N. Takai, *J. Chromatogr.*, **332**, 265 (1985).
- 2) 現在, 和光純薬 (IPG-55-ODS-10H) および日立製作所 (HITACHI GEL #3161) より市販されている。
- 3) 山辺武郎編著, “超高速液体クロマトグラフィー”, 産業図書, 東京, 1989.
- 4) H. Kanazawa, Y. Nagata, Y. Matsushima, M. Tomoda, N. Takai, *Chromatographia*, **24**, 517 (1987).
- 5) F. Soldati, O. Sticher, *Planta Med.*, **39**, 348 (1980).
- 6) H. R. Schulten, F. Soldati, *J. Chromatogr.*, **212**, 37 (1981).
- 7) P. Pietta, P. Mauri, A. Rava, *J. Chromatogr.*, **356**, 212 (1986).
- 8) 西本喜重, 正木志津子, 林 信一, 竹本常松, 林 輝明, 辻 仁孝, *生薬*, **40**, 345 (1986).
- 9) T. Nagasawa, T. Yokozawa, Y. Nishino, H. Oura, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2059 (1980).
- 10) T. Nagasawa, J. H. Choi, Y. Nishino, H. Oura, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3701 (1980).
- 11) H. Besso, Y. Saruwatari, K. Futamura, K. Kunihiro, T. Fuwa, O. Tanaka, *Planta Med.*, **37**, 226 (1979).
- 12) 檜山千都子, 宮井幸枝, 吉田久信, 山崎和男, 田中 治, *薬誌*, **98**, 1132 (1978).
- 13) H. Kaizuka, K. Takahashi, *J. Chromatogr.*, **258**, 135 (1983).
- 14) 坂本征則, 森本一義, 田中 治, *薬誌*, **95**, 1456 (1975).
- 15) 日薬連漢方専門委員会, “一般用漢方処方の手引き”, 薬業時報社, 東京, 1976.
- 16) I. Kitagawa, T. Taniyama, T. Hayashi, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3353 (1983).
- 17) H. Yamaguchi, R. Kasai, H. Matsuura, O. Tanaka, T. Fuwa, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3468 (1988).
- 18) 金沢秀子, 松島美一, 高井信治, 生産研究, 投稿準備中。
- 19) K. Takagi, H. Saito, M. Tsuchiya, *Jpn. J. Pharmacol.*, **22**, 339 (1972).
- 20) 大浦彦吉, 熊谷 朗, 柴田承二, 高木敬次郎編, “薬用人参”, 共立出版, 東京, 1981.
- 21) 斉藤 洋, 代謝, **10**, 556 (1973); 大浦彦吉, 日合 奨, 代謝, **10**, 564 (1973); 山本昌弘, 代謝, **10**, 581 (1973).
- 22) 高木敬次郎, 現代東洋医学, **3**, 47 (1982); 大浦彦吉, 横澤隆子, 現代東洋医学, **3**, 55 (1982); 柴田承二, 現代東洋医学, **3**, 55 (1982).
- 23) H. Hikino, Y. Kiso, S. Sanada, J. Shoji, *Planta Med.*, **51**, 62 (1985).
- 24) 佐藤 倜, 小島 暁, 戸田静男, 有地 滋, 応用薬理, **20**, 715 (1980).
- 25) Y. Shibata, T. Nozaki, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2818 (1976).

- 26) K. Gommori, F. Miyamoto, Y. Shibata, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2985 (1976).
- 27) M. Iijima, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2400 (1976).
- 28) K. Takagi, H. Saito, H. Nabata, *Jpn. J. Pharmacol.*, **22**, 245 (1972).
- 29) 野口 衛, ファルマシアレビュー, No. 12 「和漢薬」, ファルマシアレビュー編集委員会編, 日本薬学会, 1983, pp. 47-70.
- 30) H. Kimata, N. Sumida, N. Matsufuji, T. Morita, K. Ito, N. Yata, O. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2849 (1985).