

漢方方劑桂枝茯苓丸の剤形による成分の違い 及びエキス化における成分変化

瀬戸 隆子*, 浜野 朋子, 塩田 寛子, 上村 尚, 大西 和夫

東京都立衛生研究所理化学部医薬品研究科生薬研究室

Difference of components according to dosage forms and change of constituents in the process of preparing extract on Kampo hozai Keishi-bukuryo-gan

Takako SETO*, Tomoko HAMANO, Hiroko SHIODA, Hisashi KAMIMURA, Kazuo ONISHI

Division of Drugs, Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

(Received December 16, 1999. Accepted February 16, 2000.)

Abstract

Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan, 桂枝茯苓丸) is used with decoction and pill (preparation of crude drugs powder). Crude drugs powder, decoction and this dry extract of Keishi-bukuryo-gan were compared by ten kinds of indicator components. In decoction paeoniflorin was detected about 2.5 times in the crude drugs powder per each dose of one day. On the other hand, triolein and pachymic acid were hardly found in decoction, while they were detected each 166 and 1.5 mg/day in the crude drugs powder. Therefore, the pill was found to be an indispensable dosage form for intake of some components. As for the commercial non-prescription pills, the quality was not constant. Then, it was necessary to supply the prescription pill to which the standard was properly set.

Refinement of oil element cinnamaldehyde to which 30-40 % of the raw material inside has shifted in decoction and paeonol are hardly detected in the spray drying method. Amygdalin and pentagalloyl-glucose decreased greatly to 1/2 and 1/3 respectively, though a big change is not seen in all elements in the freeze-drying method when decoction is processed to a dry extract, too. Moreover, other elements, paeoniflorin, galloylpaeoniflorin, cinnamic acid, and benzoic acid also showed the decrease tendency. As for the commercial extract products, the element patterns were approximated to that of the spray dried extract, and the problem was found from the viewpoint of equality with decoction. It seemed that the improvement of manufacturing technology was necessary for the solution.

Key words decoction, extract product, freeze dryness, Kampo preparation, Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan, 桂枝茯苓丸), pill, spray dryness.

Abbreviations AMY, amygdalin (D-(-)-amygdalin); BAC, benzoic acid; CAC, cinnamic acid (*trans*-cinnamic acid); CAL, cinnamaldehyde (*trans*-cinnamaldehyde); GPF, galloylpaeoniflorin; Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan), 桂枝茯苓丸; PAC, pachymic acid; PFL, paeoniflorin; POL, paeonol; PGG, pentagalloylglucose; TRI, triolein.

*〒169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1
24-1 Hyakunincho 3-chome Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073,
Japan

緒 言

漢方処方製剤として市場には、刻み生薬の振り出し剤、濃縮した湯液のドリンク剤、粉末生薬を丸剤や散剤又は錠剤とした生薬粉末製剤、湯液乾燥エキスを散剤、顆粒剤あるいは錠剤としたエキシ剤、生薬粉末とエキシの両方を配合した各種製剤、等本質や剤形に様々なものがある。従来、湯剤は刻み生薬を煎じて服用するものであったが、現在は湯液の乾燥エキスの製剤が多く利用されている。漢方方剤の中には桂枝茯苓丸や安中散のように名称に丸あるいは散と付けられ、湯液だけでなく生薬粉末としても服用する処方があるが、医療用製剤として許可されるのは原則としてエキシ剤¹⁾である。生薬粉末の丸剤や散剤として使用実態のある方剤は、エキシ剤であることを明確にするため、方剤名の後に「料」を付け、何々丸料あるいは何々散料という販売名を使用するようになっている²⁾。漢方・生薬製剤の場合、特性の異なる成分を数多く含有し、成分組成は複雑であるため、治療や研究を行うに当たり、使用される薬剤の品質は重要である。そこで、丸剤（生薬粉末）としても湯剤としても用いら

れる桂枝茯苓丸を例にとり、Table I 及び Fig. 1 に示した 10 種の指標成分を選んで定量する事により、剤形によ

Table I Determinated components and the original crude drugs

Component	Source
Cinnamaldehyde (CAL)	Kei-hi (桂皮)
Cinnamic acid (CAC)	Kei-hi (桂皮)
Triolein (TRI)	Tonin (桃仁)
Amygdalin (AMY)	Tonin (桃仁)
Pachymic acid (PAC)	Bukuryo (茯苓)
Benzoic acid (BAC)	Shakuyaku (芍薬)
	Botan-pi (牡丹皮)
Paeoniflorin (PFL)	Shakuyaku (芍薬)
	Botan-pi (牡丹皮)
Galloylpaeoniflorin (GPF)	Shakuyaku (芍薬)
	Botan-pi (牡丹皮)
Pentagalloylglucose (PGG)	Shakuyaku (芍薬)
	Botan-pi (牡丹皮)
Paeonol (POL)	Botan-pi (牡丹皮)

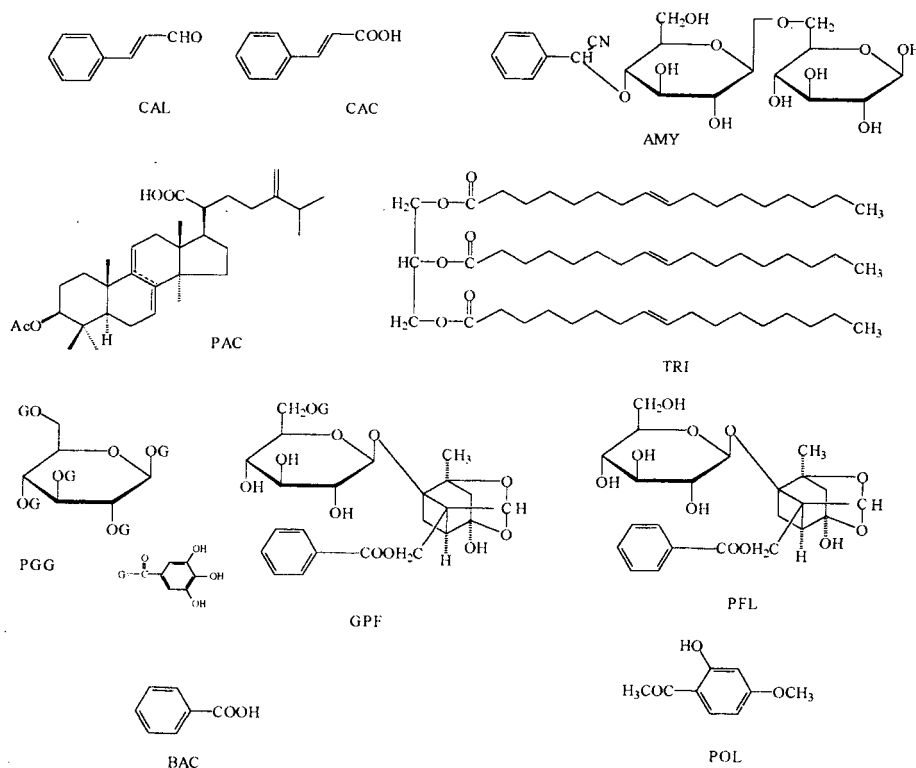


Fig. 1 Structures of determined components

CAL : cinnamaldehyde, CAC : cinnamic acid, AMY : amygdalin, TRI : triolein, PAC : pachymic acid, PGG : pentagalloylglucose, GPF : galloylpaeoniflorin, PFL : paeoniflorin, BAC : benzoic acid, POL : paeonol

る摂取成分の違い及びエキス製造工程中の成分変化について検討した。また、市販製剤の品質についても調査した。

材料と方法

桂枝茯苓丸原料生薬：いずれもウチダ和漢薬製日本薬局方品刻み生薬。桂皮：Lot. No. US042613, 桃仁：Lot. No. 043220, 茯苓：Lot. No. US042703, 芍薬：Lot. No. US043213, 牡丹皮：Lot. No. 043129。

市場品桂枝茯苓丸製剤：1997年の市場品15品目(Table II 参照)

桂枝茯苓丸各種モデルサンプルの調製：厚生省通知³⁾の標準湯液の製法に準じ、桂皮、桃仁、茯苓、芍薬、牡丹皮各4g計20gに20倍量400mlの水を加え45分間加熱後、熱時ガーゼ4枚重ねでろ過するとき約200mlの湯液を得る条件で煎出し計1lの湯液を得る。半分は15mlずつバイアル瓶に充填して凍結した。凍結したバイアル瓶の一部はそのまま凍結保存し湯液サンプルとして使用し、残りは凍結乾燥して凍結乾燥エキスとした。また、湯液の残り半分を噴霧乾燥し、噴霧乾燥エキスとした。エキスの収率は原生薬に対しそれぞれ約12%と14%であった。一方、桂皮、桃仁、茯苓、芍薬、牡丹皮各4g計20gを粉碎し、桂枝茯苓丸散剤(生薬粉末)とした。**加熱条件を変えた湯液調製：**500mlのビーカーに生薬1日分20gと水400mlを入れホットプレート上で45分間加熱後、熱時ガーゼ4枚重ねでメスシリンダーにろ過し、湯液収量を測る。湯液収量はホットプレートの火力を変えることにより調節する。

成分定量用標準品：paeoniflorin (PFL) 及び paeonol (POL)：生薬分析用標準品, cinnamaldehyde (CAL)：extra pure reagent, cinnamic acid (CAC)：extra pure reagent, amygdalin (AMY)：純度98%。triolein (TRI)：血清トリグリセライド定量用特製試薬99% (以上ナカライテスク製)。bennzoic acid (BAC) 特級, 純度99.5% (関東化学製)。galloylpaeoniflorin (GPF)：芍薬から単離精製, 各種二次元核磁気共鳴スペクトル(NMR)により、構造解析・同定。pachymic acid (PAC)：茯苓から単離精製, NMR文献値⁴⁾と一致。pentagalloylglucose (PGG)：芍薬から単離精製, NMR文献値⁵⁾と一致。

使用機器：凍結乾燥機：パイロットプラント凍結乾燥機 Genesis 25EL 型 (バーチス製) 噴霧乾燥機：ラボ用小型スプレードライヤー パルビスミニスプレーGA-32 型 (ヤマト科学製) HPLC：880 PU システム (日本分光製) GC：HP6870 型 (Hewlett-Packard 製)

NMR： α -500 型 (日本電子製)

PFL, GPF, POL, CAL, CAC, BAC 及び AMY の定量：原生薬5g (単味生薬各1g) 相当量を秤取し、50% MeOHを加えて正確に50mlとする。超音波処理(30分)して、0.45 μ mのフィルターを通し、HPLC試料液とする。湯液は超音波処理(10分)して、十分に懸濁させた後、0.45 μ mのフィルターを通し HPLC 試料液とする。PFL 及び GPF は HPLC 条件1, POL, CAL, CAC 及び BAC は HPLC 条件2, AMY は HPLC 条件3 によって分析する。**HPLC 条件1** カラム：TSKgel ODS-80TM, 5 μ m, 4.6 i.d. $\times$ 250 mm (東ソー製), カラム温度：40°C。検出波長：UV 230 nm。移動相：水-アセトニトリル-りん酸 (860:140:1), 流速：1 ml/min。試料注入量：10 μ l。**HPLC 条件2** 検出波長：UV 275 nm。移動相：水-アセトニトリル-りん酸 (740:260:1) その他は条件1に同じ。**HPLC 条件3** 移動相：水-アセトニトリル-メタノール (9:1:1)。その他は条件1に同じ。

PAC の定量：茯苓1g相当量を秤取し、メタノールを加えて正確に50mlとする。超音波処理(30分)して、ろ過し、HPLC試料液とする。湯液は超音波処理(10分)して、十分に懸濁させた後、0.45 μ mのフィルターによりろ過し HPLC 試料液とする。**HPLC 条件** カラム：Inertsil ODS-80A, 5 μ m, 4.6 i.d. $\times$ 250 mm (ジーエルサイエンス製), カラム温度：40°C, 検出波長：UV 210 nm。移動相：水-アセトニトリル-りん酸 (180:820:1), 流速：1ml/min。試料注入量：10 μ l。

PGG の定量：山岸らの方法⁶⁾に準じた。

TRI の定量：桃仁1g相当量を秤取し、エーテル20ml, 20ml, 10mlを用いて、3回振とう抽出する。それぞれ綿栓ろ過して得た抽出液を合する。エーテルを加えて正確に50mlとし、GC試料液とする。**GC 条件** カラム：CP-TAP CB for triglicelides, 0.25 mm i.d. $\times$ 25M, 膜厚0.1 μ m (クロモパック)。キャリアーガス：He。カラムヘッド圧：39.6 psi。スプリット比：100:1。注入口温度：260°C。オープン温度：352°C。検出器温度：370°C。試料注入量：1 μ l。

結果及び考察

桂枝茯苓丸は桂皮、桃仁、茯苓、芍薬、牡丹皮各4g計20gを1日分として湯液を調製し、散(生薬粉末)としては1日6~9gを服用するのが一般的とされ、厚生省の承認審査の内規⁷⁾にも採用されている。市販の日本薬局方品刻み生薬を使用して湯液を調製し、さらに噴霧乾燥エキス及び凍結乾燥エキスを作成した。また、刻み生薬の混合物を粉碎して散剤とし、この4種をモデルサン

ルとした。実際はそれぞれ賦形剤を加えて製剤化されるが、今回はこの製剤化工程は行わなかった。

モデルサンプルについて10種の指標成分により比較した結果をFig. 2に示した。原生薬20g中の成分含量を100%として、対応する湯液または乾燥エキス中の含量を表した。散剤は1日量を7.5gとしたため、散剤の成分含量はすべて38%となっている。原生薬20gより得られた湯液では、AMY, PFL及びBACは、散剤よりかなり高い値であった。POLやCALのような精油成分も30-40%検出された。しかしながら、抗凝血作用が報告⁸⁾

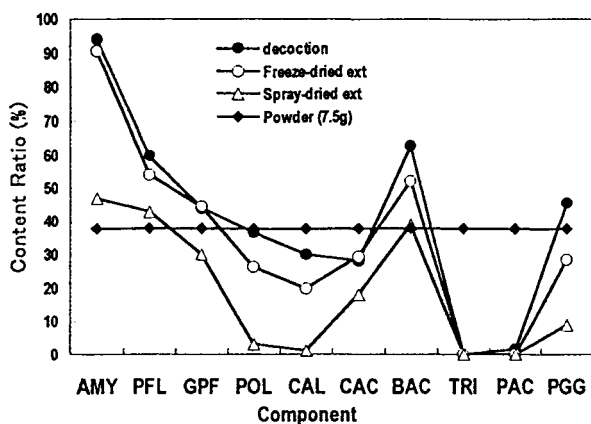


Fig. 2 Comparison of contents of components per day between decoction, dried extracts and powder. The contents in 20.0 g of starting material (powdered crude drugs mixture) as 100.

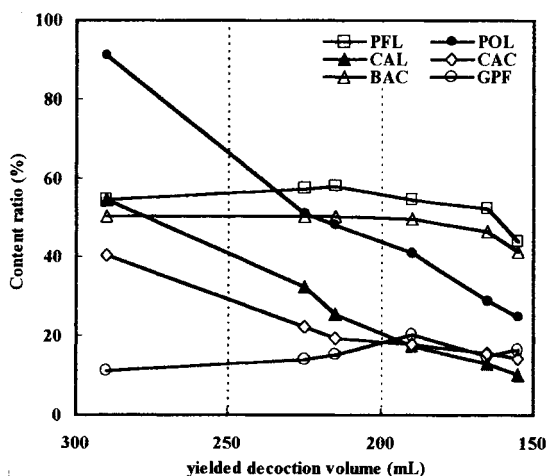


Fig. 3 Change on total contents of components in the decoction by heating power of boiling. Contents in starting material as 100.

されているTRI, 鎮吐作用⁹⁾や抗炎症作用¹⁰⁾が認められているPACがほとんど湯液には煎出されておらず、湯液と生薬粉末では成分に差があった。従って生薬粉末剤は、生体作用が認められ薬効と係わると思われる成分も含め、一部の成分の摂取には必要な剤形である。一般に湯剤にはあまり残留しないと言われるPOLやCALのような精油成分が湯剤に30-40%検出された。そこで、湯液の加熱条件で湯液中の成分がどのように変動するか検討した。ホットプレートの火力を変えたときの湯液の収量と成分量をFig. 3に示した。原料生薬中の含量を100%として表した。揮散しにくいPFL, GPF及びBAC等は変動幅10~15%程度であったのに対し、精油成分POLは90%から25%, CALは55%から10%へと、火力が強く湯液が蒸発するにつれ大きく減少した。半量, 200 mlの湯液収量の時(厚生省通知の標準湯液調製法³⁾に当たる)では約40%のPOL, 20%程度のCALが残留していた。寺沢¹¹⁾らは桂枝茯苓丸の湯液と伝統的手法により製造した丸剤を治療に用い、丸剤のみにレイノー現象と手指屈曲制限の著しい改善が見られたと報告している。この実験に用いた湯液のCAL含量は丸剤の半量であったと鳥居塚ら¹²⁾は報告している。筆者らの実験結果からCALが減少した条件では、POLも減少していたことが予想される。CALには抗血管内凝固作用¹³⁾、末梢血管拡張作用¹⁴⁾、血小板凝集抑制作用¹⁵⁾が報告されている。また、牡丹皮に特有の成分であるPOLには抗凝血作用¹⁶⁾、血小板凝集抑制作用、抗トロンビン作用¹⁷⁾等末梢循環改善と関連した作用が報告されている。したがって、湯液に移行しないTRIとともにPOLやCALが治療効果の発現に関与している可能性があり、臨床知見を裏付けていると思われる。

Fig. 2に示したが、湯液を乾燥エキスに加工する場合凍結乾燥法による乾燥エキスでは、全成分に大きな変化は見られなかった。しかし、噴霧乾燥法による乾燥エキスでは、湯液中に原料中の30~40%が移行していた精油成分CALやPOLが殆ど検出されなくなり、AMY及びPGGも各々1/2及び1/3へと大きく減少した。また、その他の成分、PFL, GPF, CAC、及びBACも減少傾向を示した。この結果から、エキス剤は噴霧乾燥法を用いた場合エキス製造工程中に大きく変化する可能性が示唆された。

1997年に入手した医療用2種と一般用13種の桂枝茯苓丸製剤市場品をTable IIに示した。製品に表示された記載事項から判断し、本質はエキス剤、生薬末製剤の他、エキスと末を両方配合したものもあった。それぞれ、散剤、細粒剤、顆粒剤及び錠剤と剤形は様々である。湯剤の配合量は一般用としては1/2量まで認められてい

Table II Commercial preparations of Keishi-bukuryo-gan

Preparation No.	Use	Formula	Substance	amount of compounding crude drugs (g) *	remarks
1	Prescription drugs	Powder	Extract	$4.0 \times 5 = 20.0$	as extract 2.0 g
2		Fine granules		$4.0 \times 5 = 20.0$	as extract 3.6 g
3	Fine granules	$2.5 \times 5 = 12.5$		as extract 2.09 g	
4	Fine granules	$2.0 \times 5 = 10.0$		as extract 2.75 g	
5	Granules	$4.0 \times 5 = 20.0$		as extract 2.2 g	
6	Granules	$4.0 \times 5 = 20.0$		as extract 1.8 g	
7	Granules	$2.01 \times 5 = 10.5$		as extract 1.15 g	
8	Powder	$2.5 \times 5 = 12.5$		as extract 2.09 g	
9	Tablets	$2.0 \times 5 = 10.0$		as extract 1.27 g	
10	Non-prescription drugs	Pills	Powder	$1.44 \times 5 = 7.20$	+honey 1.80 g
11		Pills		$0.85 \times 5 = 4.25$	+honey
12		Pills		$1.60 \times 5 = 8.00$	
13		Tablets	Powder + Extract	$0.27 \times 5 = 1.35$	as powder
				$1.4 \times 5 = 7.0$	as extract 0.75 g
14		Tablets		$0.45 \times 5 = 2.25$	as powder
				$1 \times 5 = 5$	as extract 0.572 g
15	Granules	$1.00 \times 5 = 5.00$		as powder	
		$1.6 \times 5 = 8.0$		as extract 2 ml	

*: Five kinds of crude drugs (keihi, shakuyaku, bukuryo, botan-pi, tonin) were combined in equal amounts.

る⁶⁾ため、エキス剤では、各生薬2 g/日と少ないものもある。散剤(生薬粉末)の標準投与量は各生薬1.2~1.8 g/日であるが、0.85 g/日と少ないものもある。漢方方剤に限らず生薬製剤は一般用については再評価がなされておらず、成分規格のない古い製造(輸入)承認のまま製造されているものも時にはあるが、今回の市場品の成分規格および試験方法の承認内容については不明である。

桂枝茯苓丸製剤市場品はエキス剤が多く、一般用製剤では生薬粉末製剤もあるが、医療用にはない。これは、生薬粉末製剤は原則として医療用製剤の対象となっておらず、さらに、一申請者につき1処方²⁾のみを認めることになっているため医療用製剤としては供給されにくい現状となっているためである。

生薬成分は原料により、元々大きくばらついているもので、安易な比較はできないが、市場品について指標成分を定量した結果を前述のモデルサンプルの結果とともに Table III に示した。エキス剤 No.1~9 には TRI, PAC の他 POL, CAL がほとんど含有されず、その成分パターンは前述のモデル噴霧乾燥エキスに近いものであったが、PFL や AMY の含量に大きなバラツキが認め

られた。生薬粉末の丸剤 No.10, 11, 12 では No.11 のように配合生薬量の少ない製剤もあった。丸剤は全般にモデル散剤に比べ成分は低含量であったが No.10 及び 11 では湯剤に検出されない TRI も検出された。しかし、他の製剤に比べ AMY 含量が特に低かった。なお、No.10 の成分パターンがモデル散剤のそれに最も近かった。No.13~15 の生薬粉末とエキスの混合製剤では丸剤に比べ、PFL, AMY が多く、中間的な成分パターンであった。

生薬粉末は刻み生薬とは違い、植物組織が破壊され油室に保護されていた精油が空気に曝されるなど、成分的に不安定なものである。粉末状態では保存中に POL の減少¹⁸⁾をはじめ、精油成分減少の実例は多く、日本薬局方でも粉末生薬の精油含量規格は低く設定されている。丸剤に加工する工程においても、生薬粉末の取り扱い、滅菌や乾燥の必要性からの加熱等、精油成分の減少や酸化分解の要因となる工程が予想される。鳥居塚等¹⁰⁾も丸剤の製剤学的有用性を述べているが、適正に管理して製造された医療用製剤の供給が必要と思われる。

漢方方剤の湯液が製剤化されたことにより服用しやすくなり、一定した品質の製剤により、定常的な効果が期

Table III Contents of components in commercial preparations and model samples (mg/day)

		PFL	AMY	GPF	POL	CAL	CAC	BAC	TRI	PAC	PGG
Commercial Preparation	Preparation 1	88	24	3	tr.	tr.	6	6	n.d.	n.d.	6
	Preparation 2	75	55	2	tr.	tr.	6	4	n.d.	n.d.	4
	Preparation 3	74	60	2	tr.	tr.	3	8	n.d.	tr.	1
	Preparation 4	20	16	2	tr.	tr.	3	5	n.d.	n.d.	n.d.
	Preparation 5	58	34	1	tr.	tr.	2	6	3	tr.	n.d.
	Preparation 6	61	27	2	tr.	tr.	4	9	1	n.d.	n.d.
	Preparation 7	43	38	2	1	tr.	2	6	n.d.	tr.	tr.
	Preparation 8	85	65	2	2	tr.	4	10	n.d.	tr.	6
	Preparation 9	43	27	2	tr.	n.d.	3	8	n.d.	tr.	5
	Preparation 10	36	3	2	13	19	4	6	19	tr.	46
	Preparation 11	13	2	1	5	2	3	32	11	tr.	28
	Preparation 12	29	5	2	7	5	4	11	3	0.5	10
	Preparation 13	43	15	2	1	3	2	4	2	tr.	14
	Preparation 14	100	45	3	5	8	2	5	13	tr.	12
	Preparation 15	44	32	2	5	11	4	6	2	tr.	103
Model Sample	Decoction	127	81	5	21	40	6	11	n.d.	tr.	63
	Freeze-dried extract	116	78	5	15	29	6	9	n.d.	n.d.	40
	Spray dried extract	92	41	3	1	1	4	7	1	n.d.	13
	Powder (7.5 g)	80	32	4	21	54	8	7	166	1.5	52
	Crude drugs (20 g)*	214	86	11	57	145	21	18	441	3.8	139

* starting material of decoction, freeze-dried extract and spray dried extract

tr.: <0.5, n.d.: not detected

待されるなど、漢方診療にとってメリットは大変大きいものがある。しかしながら、今回の実験結果から、市場品エキス製剤には、医療用も含め、湯剤にかなり存在し得る精油成分が殆ど検出されず、市販エキス製剤の成分パターンは噴霧乾燥エキスに近いものであった。噴霧乾燥は凍結乾燥に比べ均質な乾燥エキス末が得られやすく製剤化に有利な為多く用いられていることを裏付けている。医療用製剤は製造承認にあたり、原則として湯剤中の2成分以上について湯剤との同等性を求められ³⁾、規格設定がされているが、桂枝茯苓丸の場合、指標成分としてPFLの他はCACかAMYが選ばれることが多く、その他の成分には及んでいないのが実状である。「含量規格は原則として標準湯剤1日量分中の指標成分の下限値の70%以上に設定することで差し支えない³⁾」とされている。PFLは規格設定されやすい成分であり、管理されているためか医療用の2製品とも高い値を示していたが、AMYは3倍近い差があった。天産物である生薬は必然的にある程度の成分含量のバラツキはやむを得ないものであるが、製剤化工程中の成分損失については避けうるものもあると思われる。CALやPOLなど桂枝茯苓丸の薬効の発現に関与しているものと考えられることから、湯剤との同等性という観点からも、エキス製剤製造工程の改善が必要であると考えられる。

結 論

丸剤（生薬粉末）としても湯剤としても用いられる桂枝茯苓丸では、生薬粉末中に存在するTRI及びPACが湯液に移行しにくく、湯液中からは殆ど検出されなかったことから、丸剤（生薬粉末）は、一部の成分の摂取には必要な剤形であると考えられた。市場品の一般用丸剤は配合生薬量が様々であった。適正に規格設定された医療用丸剤の供給が必要であると思われる。

湯液を乾燥エキスに加工する場合、凍結乾燥法では湯液と10種の指標成分に大きな変化は見られなかった。一方、噴霧乾燥法では、湯液中に原料中の30-40%が移行していた精油成分CALやPOLは殆ど検出されなくなり、AMYやPGGも大きく減少し、その他の成分も全体に減少傾向で湯液との同等性という点から問題があると思われた。市場品エキス製剤は噴霧乾燥エキスと成分パターンが近似しており、製剤技術の改善が必要であると思われた。

References

- 1) Pharmaceutical Affairs Bureau Ministry of Health and Welfare /

- Evaluation and Registration Division Notification No. 804; June 25, 1980 (昭和 55 年 6 月 25 日 薬審第 804 号通知, 医療用配合剤の取り扱いについて).
- 2) Iyakuhin-Seizo-Shishin in 1997, Chapter III 1. Preparations of Kampo or Crude Drugs. Ed., Evaluation and Registration Study Society Pharmaceutical and Medical Safety Bureau Ministry of Health and Welfare, YAKUJI NIPPO, LTD., Tokyo, pp.298-313, 1997. (医薬品製造指針 1997 年版, 第 3 章 1. 漢方, 生薬製剤の取り扱い, 2) 製造(輸入)承認申請における留意点, 厚生省医薬安全局審査研究会監修, 薬事日報社, 東京, pp.303-304, 1997).
 - 3) Requirements for prescription extract products in Kampo Medicine formulations, Pharmaceutical Affairs Bureau Ministry of Health and Welfare / Second Evaluation and Registration Division Notification No. 120; May 31, 1985 (昭和 60 年 5 月 31 日薬審第 120 号通知, 医療用漢方エキス製剤について).
 - 4) Tai, T., Akahori, A., and Shingu, T.: A lanostane triterpenoid from *Polia cocos*. *Phytochemistry* **31**, 2548-2549, 1992.
 - 5) Nishizawa, M., Yamagishi, T., Nonaka, G., Nishioka, I., Nagasawa, T., and Oura, H.: Tannins and related compounds. XII. Isolation and characterization of galloylglucose from *Paeoniae Radix* and their effect on urea-nitrogen concentration in rat serum. *Chem. Pharm. Bull.* **31**, 2593-2600, 1983.
 - 6) Nishizawa, M., Yamagishi, T., Nonaka, G., and Nishioka, I.: Quantitative determination of gallotannin in *Paeoniae Radix*. *Yakugaku Zasshi* **104**, 1244-1250, 1984.
 - 7) Standard in the non-pharmacopoeial crude drugs in 1989, Appendix, (2) On kampo-medicines for the non-prescription drugs. Ed., Second Evaluation and Registration Division Pharmaceutical Affairs Bureau Ministry of Health and Welfare, YAKUJI NIPPO, LTD., Tokyo, pp.115-116, 1989. (日本薬局方外生薬規格, 1989 年版, 付録, (2) 一般用漢方処方の取り扱いについて, 厚生省薬務局審査第二課監修, 薬事日報社, 東京, pp.115-116, 1989)
 - 8) Kosuge, T., Ishida, H., and Ishii, M.: Studies on active substances in the herbs used for oketsu ("stagnant blood") in Chinese medicine. II. On the anticoagulative principle in *Persicae Semen*. *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 1496-1498, 1985.
 - 9) Tai, T., Akita, Y., Kinoshita, K., Kayama, K., Takahashi, K. and Watanabe, K.: Anti-emetic principles of *Poria cocos*. *Planta Med.* **61**, 527-530 1995.
 - 10) Kaminaga, T., Yasukawa, K., Takido, M., Tao, T., and Nunoura, Y.: Inhibitory effect of *Polia cocos* on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear edema and tumor promotion in mouse skin. *Phytother. Res.* **10**, 581-584, 1996.
 - 11) Terasawa, K., Matsuda, H., Imadaya, A., Tosa, H., Mitsuma, T., Toriizuka, K., and Homma, S.: A study on effect of Kuei-chih-fu-ring-wan prepared in the hospital pharmacy. *Nippon-toyogakuzasshi* **35**, 131-136, 1984.
 - 12) Toriizuka, K., Terasawa, K., Homma, S., Adachi, I., Nakagawa, T., and Horikoshi, I.: Galenical studies of "Kuei-chih-fu-ring-wan" —Comparison on the constituent of pill—. *Nippon-toyogakuzasshi* **35**, 185-189 1985.
 - 13) Harada, M., and Yano, S.: Pharmacological studies on Chinese Cinnamon. II. Effect of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive systems. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 941-947, 1975.
 - 14) Takenaga, M., Hirai, A., Terano, T., Kitagawa, H. and Yoshida, S.: In vitro effect of cinnamic aldehyde, a main component of Cinnamomi Cortex, on human platelet aggregation and arachidonic acid metabolism. *J. Pharmacobio-Dyn.* **10**, 201-208, 1987.
 - 15) Matsuda, H., Matsuda, R., Fukuda, S., Shiimoto, H., and Kubo, M.: Anti-thrombic action of 70 % methanolic extract and cinnamic aldehyde from Cinnamomi Cortex. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 1275-1280, 1987.
 - 16) Ishida, H., Takamatsu, M., Tsuji, K., and Kosuge, T.: Studies on active substances in the herbs used for oketsu ("stagnant blood") in Chinese medicine. V. On the anticoagulative principle in Moutan Cortex. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 846-848, 1987.
 - 17) Kubo, M., Matsuda, H., Izumi, S., Tani, T., Arichi, S., Yoshikawa, M., and Kitagawa, I.: Studies on Moutan Cortex (VI) Inhibitory effects on the intravascular coagulation. *Shoyakugaku Zasshi* **36**, 70-77, 1982.
 - 18) Hamano, T., Yasuda, I., Takahashi, N., Takano, I., Seto, T., Watanabe, Y., and Akiyama, K.: Pharmaceutical Studies on Kampo Medicines (1) Simultaneous determination of morroniside, loganin, paeoniflorin and paeonol in "Rokumi-gan" by high performance liquid chromatography. *Shoyakugaku Zasshi* **47**, 79-83, 1993.