

麻黄湯エキスを含有した経口および直腸内投与が可能なチョコレート院内製剤の開発：ヒト官能試験を用いた調製方法の決定とその製剤的特徴

村田 勇*, 阿部景香, 斉藤美穂, 井上 裕, 金本郁男
城西大学 薬学部 薬学科 医薬品安全性学研究室

Study of Maoto Extract-containing Chocolate Formulations for Use in Hospitals: Chocolate Conditioning Method Using Human Sensory Tests and Characterization of the Maoto Extract-containing Formulations

Isamu Murata*, Keika Abe, Miho Saito, Yutaka Inoue and Ikuo Kanamoto
Laboratory of Drug Safety Management, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Josai University

〔 Received August 15, 2017 〕
〔 Accepted November 2, 2017 〕

The influenza virus causes seasonal influenza epidemics and, from time to time, worldwide pandemics. Seasonal influenza epidemics in winter cause increased morbidity because vaccination is aimed at preventing influenza. However, influenza treatment is limited because oseltamivir cannot be used in children. Recently, Kampo medicine containing maoto was reported to have anti-viral and antipyretic effects. In Japan, maoto is generally administered as concentrated extract-granules. However, children do not like to take the maoto extract-granules because of their distinctive smell and bitter taste. Therefore, masking the smell and bitter taste is necessary for administration to children who are unable to take oral medications. In this study, we developed and characterized a new chocolate formulation for masking the maoto extract, using human sensory tests.

The chocolate bases A to J (10 forms) were selected from commercial products. The total evaluation score for the maoto extract-containing chocolate formulation-D (Mao/nC) was the highest of the 10 forms according to the human sensory test results. The maoto extract-containing adjusted chocolate formulation (Mao/OrC) was based on an adjusted version of the Mao/nC formulation. The Mao/OrC exhibited improved smell and sweetness and overall evaluation scores compared with the Mao/nC, according to the human sensory test results. The results of a dissolution test, drug release test, and viscosity and osmotic pressure of the Mao/OrC were improved compared with those of the Mao/nC, and those of bioequivalence were similar. These results suggest that the Mao/OrC could be used as a new masking chocolate formulation for preparation in hospitals.

Key words — maoto extract, chocolate, human sensory test, reciprocating dialysis tube test, pharmaceutical tests, hospital preparation

緒 言

インフルエンザとは、A型またはB型インフルエンザウイルスの感染を受けてから1~3日間程の潜伏期間の後に、発熱（通常38℃以上の高熱）、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛・関節痛などが突然現われ、咳、鼻汁などの上気道炎症状がこれに続き、約1週間の経過で軽快するのが典型的な

症状であり、いわゆる「かぜ」に比べて全身症状が強い感染性疾患である。とくに、高齢者や、年齢を問わず呼吸器、循環器、腎臓に慢性疾患を持つ患者、糖尿病などの代謝疾患、免疫機能が低下している患者では、原疾患の増悪とともに、呼吸器に二次的な細菌感染症を起こしやすくなることが知られており、入院や死亡の危険が増加する。小児では中耳炎の合併、熱性痙攣や気管支喘息を

*〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1

誘発することもある。

2009年のH1N1型インフルエンザの罹患者数は、約2,000万人と推計され、17,647名が重症化によって入院を要し200名が死亡する事態となった。¹⁾ 一般的なインフルエンザの死亡率は、弱毒から強毒型になるにつれて0.1%以下から15%となる。本邦においては、10歳までの小児および50歳以上の入院率および重症化率は高い。インフルエンザへの予防に対する関心は、ワクチン接種率が50% (2014年) に上る点を鑑みると高まっているといえる。²⁾ 診断方法の精度や予防意識などの点で罹患者数の増加がみられるが、ワクチン接種率が28%しかない2001年の罹患者数 (約5,000人) を考慮すると必ずしもワクチン接種が罹患者数を減らすことに有効ではなく、概ね20~50%の発病防止³⁾ に役立つ程度である。ただし、乳幼児を含む小児は、過剰免疫に伴う炎症性サイトカインの過剰産生が、痙攣、意識障害、異常行動などを伴う脳症を引き起こす危険性があるために速やかな治療が望まれる。⁴⁾ しかしながら、2007年3月にオセルタミビルは、厚生労働省が服用による異常行動の因果関係は明らかではないとしたが、原則使用は禁忌とされた。小児に使用可能な抗インフルエンザ治療薬はラニナビルがあるが、吸入薬のみである。経口投与や吸入が困難な場合にはペラミビルの静脈内投与が選択可能であるが、成人に限られる。すなわち、罹患した小児が安心して服用可能な工夫が必要である。

近年、小児インフルエンザ治療において麻黄湯は麻黄によってインフルエンザウイルスの発育を阻止し、桂皮によってインターロイキン-1 α の産生を抑制し解熱効果を発揮するなどと報告され麻黄湯の併用の有効性は高い。⁵⁻⁷⁾ しかしながら、インフルエンザに有効である麻黄湯は、独特の風味によってコンプライアンス不良となって治療効果が得られない。

患児自体の服用困難・拒否は、0~13歳で30.3%、1~3歳児に限ると39.2%とより高くなる。⁸⁾ これは味蕾の数が成人より小児が多いためと言われている。⁹⁾ 服用性を改善するためには特徴的な味や香りをマスキングする方法が開発の段階から工夫を加えることによって解消できる。しかしながら

現実的に考えると、そういった工夫がすべての製剤に行われることはコスト面から考えても難しい。すなわち、既製薬剤の苦味解消法は、服用時に食品、オブラートやゼリーに包んだりすることが一般的に行われる。しかしながら、これらが定着しない理由には、実際に服用させる成功率が高くないこと、手間がかかることで実施率が低くなることが挙げられる。小児の食品の嗜好度は、男女に限らず甘味の強い食品を好む。¹⁰⁾ 一方でチョコレートは、小児の嗜好性が高いだけでなく臨床現場において不快な味をマスキングするために有効であることは一般的に知られている。経口投与が難しい場合、直腸内投与は一般的に用いられる手段であるが、チョコレートはカカオ脂を多く含む点から坐剤基剤として使用して院内製剤への応用が期待できた。そこで我々は、手軽に服用させることが可能で服用性の多様化に向けたユニークな製剤としてチョコレートに薬を内包させて服用させる方法を考案するために、麻黄湯と市販チョコレートの相性を評価し、オリジナルのチョコレートレシピを作製して麻黄湯のマスキング効果並びに製剤学的特徴や薬物の生物学的同等性によって院内製剤としての有用性を評価した。

方 法

実験1：麻黄湯エキス顆粒を含有させた市販チョコレート製剤調製

(1) 実験材料および試薬

麻黄湯エキス顆粒 (Mao; (株)ツムラ, 東京) は、すべての実験で同一の製品ロット番号の物を使用した。Maoは乳棒および乳鉢を用いて5分間粉砕した。市販のチョコレートは、2011年当時に入手可能であった森永ビターチョコレート (A; 森永製菓(株), 東京), カレ・ド・ショコラ<カカオ70> (B; 森永製菓(株)), カレ・ド・ショコラ<ベネズエラビター> (C; 森永製菓(株)), ダース<ミルク> (D; 森永製菓(株)), ガーナブラック (E; (株)ロッテ, 東京), V.I.P.<ミルク> (F; (株)ロッテ), チョコレート効果カカオ72% (G; (株)明治, 東京), 明治ブラックチョコレート (H; (株)明治), 明治ハイミルクチョコ

コレート (I; (株)明治) およびアルファベットチョコレート (J; 名糖産業(株), 愛知) の 10 種を用いた。Mao を含有する市販チョコレートの配合は重量比 1/4 (エキス/基剤比) とし, 製剤の成型は 2.25 mL プラスチック製コンテナ (コンテナ; 丸石製薬(株), 大阪) に全量が 2.2 mL となるように作製した。

(2) 官能試験の被験者および評価方法

被験者は城西大学に所属する 20~50 代の健康成人 13 名 (男性 8 名, 女性 5 名) である。評価方法は, ビジュアルアナログスケール法を用いて 10 段階で評価した。評価項目は色調, 硬さ, 口どけ感, 香り, 甘味, 酸味, 苦味, 味のバランス, 後味および総合評価の 10 項目とした。官能試験は, ほかの食品との相互作用を避けるため, 食後 2 時間以降に行った。各チョコレート製剤は必ず咀嚼し, 口腔内の唾液で完全に溶解させて飲み込まず吐き出させた。1 品を評価した後に 20 分間の間隔をあけて連続して評価を行った。試験時間中は水以外の飲食は一切禁止とした。チョコレートに含む麻黄湯の量は, 1 回服用量を上回らない量とした。なお, ヒト官能試験は城西大学生命科学研究倫理審査委員会の承認 (承認番号: H22-4) を得て, 平成 22 年度の城西大学生命科学研究倫理審査委員会の規程に従い実施した。

(3) 官能試験の解析方法

Mao を含有する市販チョコレート製剤 (maoto/normal chocolate: Mao/nC) の官能試験の結果を重回帰分析し, 説明変数を色調, 硬さ, 口どけ感, 香り, 甘味, 酸味, 苦味, 味のバランスおよび後味とし, 目的変数を総合評価とした。さらに評価の重要な説明変数を見出すために変数減少法によって説明変数の有効性についても検討した。また, 市販チョコレート製剤の官能試験の評価項目が総合評価に影響を及ぼす因子の単相関係数, 因子分析および主成分分析を実施した。

実験 2: オリジナルチョコレートの製剤的特徴づけ

(1) 実験材料および試薬

Mao/nC は官能試験で最も総合評価が高かった D を用い, Mao を含有したオリジナルチョコレート製剤 (maoto/original chocolate: Mao/OrC) は,

市販チョコレート D を基にしてカカオマス ((株)ブルボン, 新潟), カカオバター ((株)富澤商店, 東京), レシチン (和光純薬工業(株), 東京), スクラロース (三栄源エフ・エフ・アイ(株), 東京) および全脂粉乳 ((株)クオカプランニング, 徳島) を用いて調製した。Mao に含有されるエフェドリン量を定量するためにエフェドリン「ナガキ」注射液 40 mg (日医工(株), 東京) を用いた。

(2) Mao を含有したオリジナルチョコレート製剤の調製方法

Mao/OrC は, 実験 1 によって得られた結果を踏まえて, カカオバター, 全脂粉乳, カカオマス, スクラロースおよびレシチンを 9.665, 8.212, 2.0, 0.0412 および 0.08 g の割合で混合してチョコレートを調製した。Mao は, ミキサー粉砕したものを重量比 1/4 (Mao/チョコレート) になるように量り入れて湯煎しながら 20 分間混合した。Mao/OrC は, コンテナに 2.5 g ずつ分注し, 室温放置した後, 4°C で冷却保存した。

(3) Mao/OrC の官能試験

Mao/OrC は, Mao/nC と色調, 硬さ, 口どけ感, 香り, 甘味, 酸味, 苦味, 味のバランスおよび後味の項目を官能試験によって評価した。なお, 委細は前述した「被験者および官能試験方法」および「官能試験の解析方法」に従った。

(4) Mao/nC および Mao/OrC の硬度および含量均一性試験

硬度は, モンサント型錠剤用硬度計 (ミナトメディカル(株), 埼玉) を用い, 製剤先端部から 1/3 の箇所を固定し, 横方向に対する加圧により破壊されたときの応力を求めた。Mao/nC および Mao/OrC の含量均一性は, 各製剤 1 個は蒸留水 100 mL (35~37°C) に 1 時間にわたり攪拌溶解させ, 遠心分離 (4°C, 20,000 g, 10 min) して得られた上清を DISMIC® - 25AS045AN (アドバンテック東洋(株), 東京) によって濾過したもののエフェドリン含有量を HPLC によって測定した。

(5) Mao/nC および Mao/OrC の浸透圧測定

浸透圧は, Mao/nC および Mao/OrC を蒸留水 50 mL (湯煎 40°C) によって得られた溶解液を遠心分離 (4°C, 20,000 g, 10 min) し, 得られた上清を DISMIC® - 25AS045AN (アドバンテック東

洋(株)) でろ過したものを OSMOMAT030-D 型 (Gonotec GmbH, ドイツ) によって測定した。

(6) Mao/nC および Mao/OrC の粘度測定

粘度は、湯煎 (37°C) によって得られた融解溶液 (1 mL) を TV-20H 形粘度計のコーンプレートタイプ (東機産業(株), 東京) によって測定した (37°C, 1.0 rpm, 360 sec)。

(7) Mao/nC および Mao/OrC の溶出試験

試験は、NTR-5S3 型溶出試験器 (富山産業(株), 大阪) を用い、第十五改正日本薬局方の溶出試験のパドル法に従って行なった。試験条件は日本薬局方崩壊試験液第 2 液 (38°C), パドル回転数 50 rpm とした。サンプリング時間は、0, 5, 10, 15, 30, 60 および 120 分後に試験液 1.5 mL を採取し、同量の試験液を補充した。採取した試験液は遠心分離し (20,000 g, 10 min), その上清を DISMIC®-25AS045AN (アドバンテック東洋(株)) でろ過した後 HPLC によって測定した。

(8) *In vitro* 試験による Mao/nC および Mao/OrC のエフェドリン放出性の評価

放出試験は、Ito らの reciprocating dialysis tube (RDT) 方法¹¹⁾ を一部改良して理研式溶出試験器 HZ-21D (宮本理研工業(株), 大阪) を使用して実施した。具体的には、調製した製剤は、透析膜 (Dialysis Membrane Size 27 和光純薬工業(株)) に入れ、0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で満たしたビーカーに固定した。試験液の温度は $38 \pm 0.5^\circ\text{C}$ とし、上下運動 30 rpm にて実施した。サンプル採取は 0, 10, 30, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 300 および 360 分に 1.5 mL の試験液を採取し同量の試験液を補充した。得られた試験液は、遠心分離 (4°C, 20,000 g, 10 min) によって得られた上清を DISMIC®-25AS045AN (アドバンテック東洋(株)) によってろ過した後 HPLC によってエフェドリン量を測定した。

(9) HPLC 測定の方法

HPLC 測定⁴⁾ は、SHIMADZU HPLC システムを使用し諸条件を下に示した。移動相は、17.3 mM ラウリル硫酸ナトリウム / アセトニトリル / リン酸緩衝液の混液 (640/360/1), カラムは、Wakosil (4.6 mm × 250 mm, $\phi 5 \mu\text{m}$) (和光純薬工業(株)), 検出波長は 210 nm, カラム温度は 45°C, 流速は 1.5

mL/min および試料注入量は、20 μL の条件で測定を行った。検量線作成のために用いた標準溶液の濃度は、0, 1, 2, 10, 20, 25, 40, 50 および 100 $\mu\text{g/mL}$ とした。測定のモニタリングおよび結果の解析は、スマートクロム ((株)ケーワイエテクノロジー, 東京) を用いて行った。なお、定量下限は 1 $\mu\text{g/mL}$, Quality Control 試料 (n = 10) として用いた 10 および 100 $\mu\text{g/mL}$ エフェドリン溶液の真度は 99.2~102.3 および 97.3~99.4%, 精度は 10.0 および 9.4% であった。

実験 3: 動物実験によるオリジナルチョコレート製剤の生物学的同等性の評価

(1) 実験デザイン

Wistar 系雄性ラット (10 週齢, 200~300 g) は、日本エスエルシー(株), 静岡) より購入した。動物は、室温 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ および相対湿度 $55 \pm 15\%$ に維持された 12 時間明暗サイクルの環境下で 1 週間飼育した後実験に供した。なお、本研究で使用されるすべての動物実験は、城西大学生命科学研究センターによって承認 (承認番号: H23070) された動物用ガイドラインに従って実施された。

チョコレート製剤の有効性を評価するために、動物は無作為に 6 群に分けた。ジエチルエーテル麻酔下のラットに麻黄湯エキス溶解液 (0.3 g / 2 mL 水溶液) をゾンデチューブによって強制的に経口投与した (control *po*) 群, Mao/nC および Mao/OrC (1.5 g; 麻黄湯 0.3 g 含有) を湯煎融解 (40°C) した溶液状態のものを室温に戻した後ゾンデチューブで強制的に経口投与した (Mao/nC *po* および Mao/OrC *po*) 群, Mao/nC, Mao/OrC および Mao を含有したホスコ®H-15 (丸石製薬(株)) (1.5 g; 麻黄湯 0.3 g 含有) を直腸内投与 (24 時間の肛門閉塞処置) した (Mao/nC *ir*, Mao/OrC *ir* および Mao/H-15 *ir*) 群を設けた。これら薬物投与後の動物は、尿中エフェドリン量を測定するために KN-646 代謝ケージ ((株)夏目製作所, 東京) に入れ、9 および 24 時間後の尿を採取した。尿サンプルは、遠心分離 (4,500 g, 5 min, 4°C) 後の上清とし尿中エフェドリン量を HPLC 測定によって累積量を算出した。

(2) 尿中エフェドリン量の測定による生物学的同等性の評価

麻黄湯の品質評価には麻黄の主な有効成分のエフェドリンが用いられ（ツムラ麻黄湯エキス顆粒（医療用），インタビューフォーム，2013年3月（改定第5版）），エフェドリンは主に腎臓へと排泄される（エフェドリン「ナガキ」®注射液40mg，インタビューフォーム，2010年1月改定（第2版））。よって，我々は生物学的同等性を尿中エフェドリン排泄量にて評価した。尿中エフェドリンは，試験管に尿（5 mL），水（10 mL），100 µg/mL 3-phenyl-1-propylamine 溶液（内部標準物質，25 µL），10 M NaOH（100 µL），ジエチルエーテル（2 mL）および硫酸ナトリウム（3 g）を加え，20分間振とうさせて抽出した。その後，遠心分離（1,200 g，5 min）を行い，上清を70°Cの温浴で30分間蒸発乾固させたのちに移動相（100 µL）に再溶解した。¹²⁾ 尿中エフェドリンの定量は，SHIMADZU HPLC システムを使用し諸条件を下に示した。¹²⁾ 移動相は，50 mM H₃PO₄ に 25 mM TEA を加えた溶液および 50 mM KH₂PO₄ に 25 mM TEA を加えた溶液

（pH 5.4）を用いた。カラムは，Wakosil（4.6 mm × 250 mm，φ5 µm）（和光純薬工業（株）），検出波長は 215 nm，カラム温度は 45°C，流速は 1.5 mL/min および試料注入量は，20 µL とした。検量線作成のために用いた標準溶液の濃度は 0，5，10，20，25，40，50，100 および 200 µg/mL の範囲を用いた。本法による定量限界は 11 µg/mL，Quality Control 試料（n = 10）として用いた 20 および 100 µg/mL 尿中エフェドリン溶液の真度は，95.6～104.2 および 98.4～103.2%，精度は 10.4 および 2.5%であった。

(3) 動物実験の統計学的解析手法

データは，平均±標準偏差（standard deviation: SD）で表記した。2群間の比較に *f*-test を実施後，student's *t*-test を行った。また，3群間以上の比較は分散分析（analysis of variance: ANOVA）を行い各群の差異を評価し，群間の比較は tukey-kramer 検定を用いた。なお *P* < 0.05 を有意差ありと判断した。

結果・考察

各 Mao/nC のヒト官能試験の結果を Fig. 1 に示し

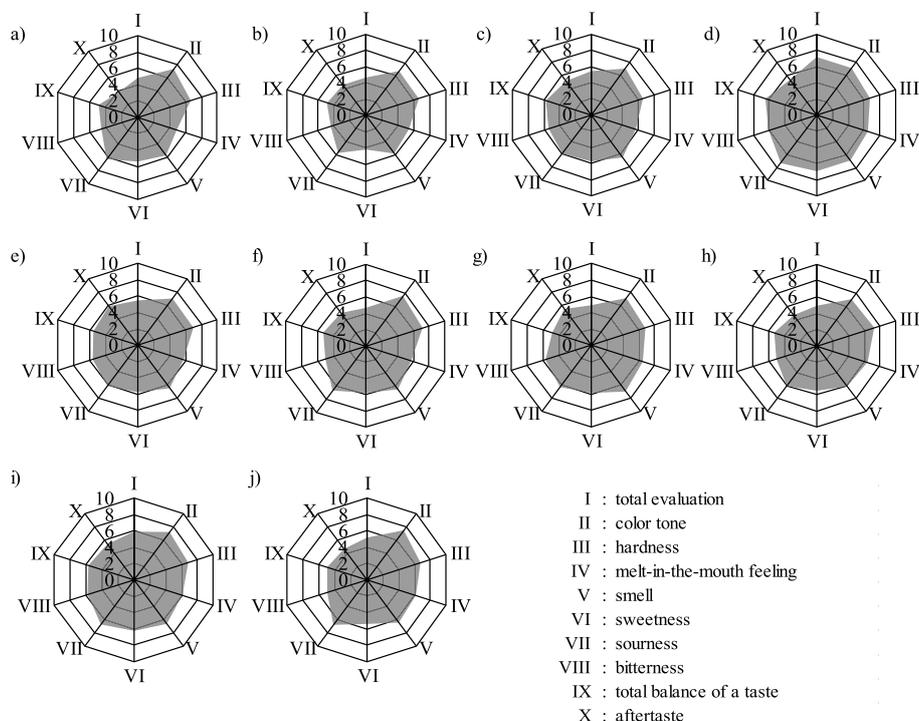


Fig 1 Human sensory test of maoto extract-containing normal chocolate formulations

a) Chocolate A formulation, b) Chocolate B formulation, c) Chocolate C formulation, d) Chocolate D formulation, e) Chocolate E formulation, f) Chocolate F formulation, g) Chocolate G formulation, h) Chocolate H formulation, i) Chocolate I formulation, and j) Chocolate J formulation. Values are presented as means (respectively, n = 13).

た. Mao/nC-A~J 製剤の総合評価は, Mao/nC-D, -I, -E, -C, -J, -G, -H, -A, -F および -B の順に高かった (スコア: 7.2, 5.9, 5.5, 5.4, 5.2, 4.9, 4.9, 4.8, 4.7 および 4.2). 重回帰分析の結果から, 総合評価を順位づける説明変数は, 味のバランス, 後味, 甘味, 苦味, 硬さ, 色調, 香り, 口どけ感, 酸味の順に高かった. また, 変数減少法を実施すると色調, 香り, 口どけ感は総合評価に影響しないことがわかった. 総合評価への寄与度を表す単相関係数は, 味のバランス (0.881), 後味 (0.798), 苦味 (0.784) および甘味 (0.762) が強く相関し, 香り (0.594) および口どけ感 (0.540) が弱く相関し, 酸味 (0.456), 色調 (0.417) および硬さ (0.412) が非常に弱い相関であった. ゆえに, 味のバランス, 後味, 苦味および甘味は, 総合評価に大きく影響することが明らかとなった.

主成分分析による第一主成分 (総合評価) の寄与率は, 54.8% であり, 味のバランス (0.4159), 苦味 (0.4104), 甘味 (0.4048), 後味 (0.3819), 口どけ感 (0.3588), 酸味 (0.3778), 香り (0.2741), 硬さ (0.0417) および色調 (0.0223) の順に高かった. さらに, 主成分分析にバリマックス回転させ

た後の寄与率は, 68.9% に上昇し, 甘味 (0.9091), 味のバランス (0.908), 苦味 (0.9028), 後味 (0.8399), 酸味 (0.8022), 口どけ感 (0.7414), 香り (0.4858), 硬さ (-0.0462) および色調 (-0.0716) の順に高かった. すなわち, 主成分分析の結果から総合評価に重要な因子は, 甘味, 味のバランス, 苦味, 後味および酸味であることが明らかになった. これらの結果を踏まえると麻黄湯を含有した市販チョコレート製剤は, 味のバランスが重要であり, 薬局や一般家庭で調整しやすい因子は甘味であると考えられた. 甘味をコントロールする糖類は, 粘度や薬物の放出特性に影響する. 加えて, 甘味を増加させるために配合量を増やすと粘度が増加して調製しにくくなったため, 人工甘味料のスクラロースを用いて調製することとした.

Mao/OrC 群の官能試験結果は, Mao/nC-D 群と比較して色調, 硬さ, 酸味等が低下し, 硬さが低下したことによって口溶け感を上げる要因となっていると考えられた. さらに Mao/OrC 群は, Mao/nC-D 群に比べて総合評価に重要な第一主成分の「甘味」を改善したことで総合評価も有意に高かった (Fig 2). 一般的に, 苦味を軽減するた

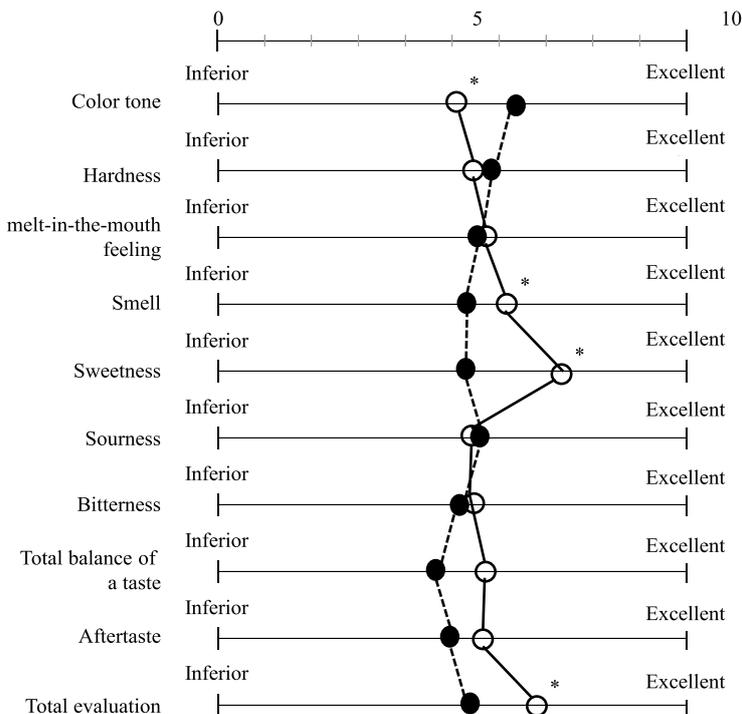


Fig 2 Human sensory test of maoto extract-containing normal and adjusted chocolate formulations
 Values are presented as mean ± SD. ● Mao/nC, ○ Mao/OrC groups (respectively, n = 13). *P < 0.05 vs Mao/nC group (Student's t-test).

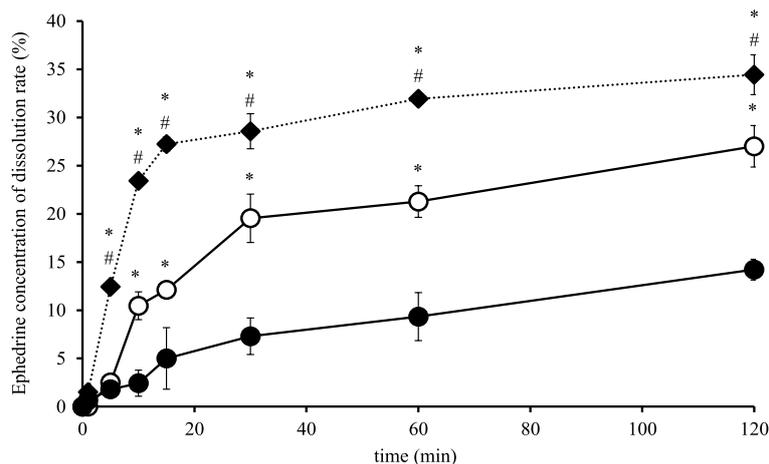


Fig 3 Ephedrine concentration profiles of the Mao/nC and Mao/OrC formulations, as determined by dissolution tests. Values are presented as mean \pm SEM. ● Mao/nC, ○ Mao/OrC, ◆ Mao/H-15 groups (respectively, n = 6). * $P < 0.05$ vs Mao/nC group, # $P < 0.05$ Mao/OrC group (turkey kramer test).

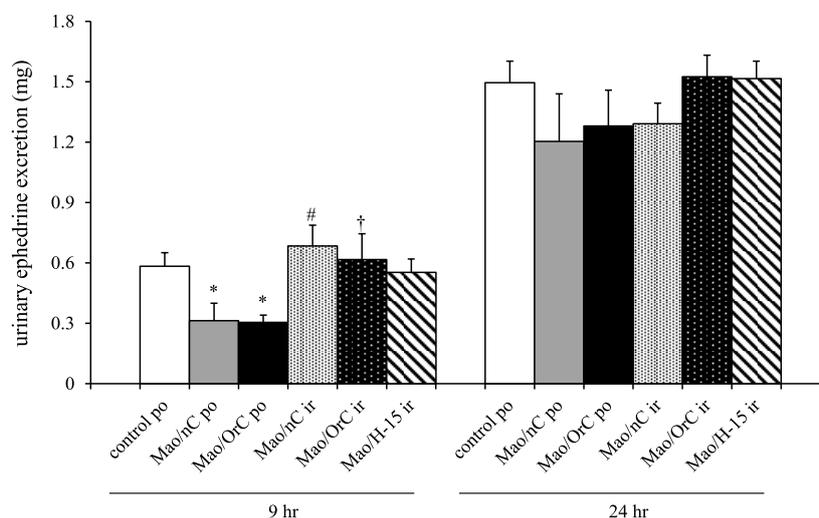


Fig 4 Cumulative urinary excretion of ephedrine after 9 and 24 h

Values are presented as mean \pm SD. White bar: control *po*, gray bar: Mao/nC *po*, black bar: Mao/OrC *po*, black dots on white bar: Mao/nC *ir*, white dots on black bar: Mao/OrC *ir*, diagonal bar: Mao/H-15 *ir* groups (respectively, n = 6). * $P < 0.05$ vs control *po* group, # $P < 0.05$ Mao/nC *po*, † $P < 0.05$ vs Mao/OrC *po* group (Tukey Kramer test).

めに開発されたドライシロップ製剤は、コーティング技術だけでなく甘味料の添加によって主薬に由来する苦味を抑えている。¹³⁾ ゆえに、我々が調製したオリジナルチョコレート製剤は漢方薬の独特な風味等をマスキングできたと考えた。しかしながら、本研究は小児による官能試験の実施は困難であることから成人によって実施されたが、小児においてもマスキングできると考えられた。

Mao 本来の有効性を減弱させることなく使用するためには、薬物の溶出性や薬物の全身循環移行量の算定は製剤学的並びに生物学的な同等性の

観点より重要である。Mao/OrC 群の溶出性は、Mao/nC-D 群に比べて高かった (Fig 3)。また、9 時間後までの Mao/nC *ir* および Mao/OrC *ir* 群の累積尿中エフェドリン排泄量は、control *po* および Mao/H-15 *ir* 群と比較して有意差がなく、Mao/nC *po* および Mao/OrC *po* 群と比べて約 2 倍の排泄量を示した。24 時間後までの累積尿中エフェドリン排泄量において、それぞれの量は、全ての処置群で有意な変化は認められなかった ($1.20 \pm 0.23 \sim 1.52 \pm 0.10$ mg, $P > 0.05$) が、Mao/OrC 群は、Mao/nC 群に比べて約 20% 程度高かった (Fig 4)。

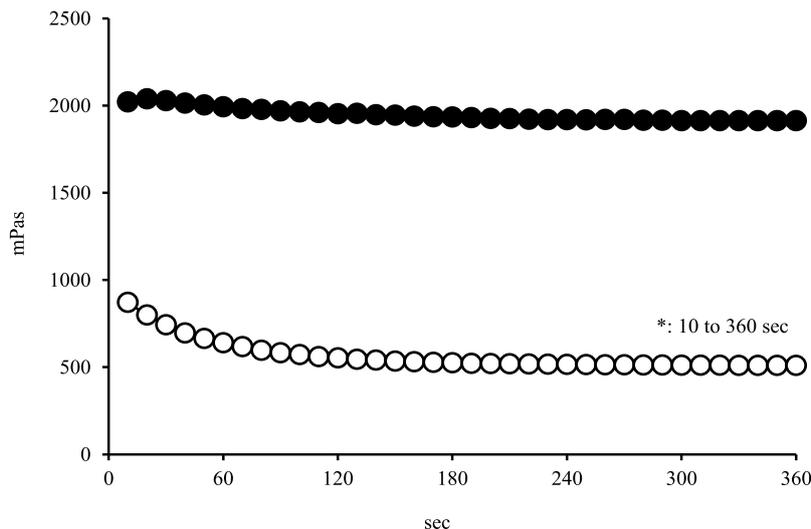


Fig 5 Viscosity profile of maoto extract-containing normal and adjusted chocolate formulations (at 37°C)
 Values are presented as mean ± SD. ● Mao/nC group, ○ Mao/OrC group (respectively, n = 3). * $P < 0.05$ vs Mao/nC group (Tukey Kramer test).

これらはエフェドリンの吸収過程に影響したと考えられるが、チョコレート製剤は Mao/nC および Mao/OrC 群の粘度が示すように、約 2,000 および 500 mPas は、ホスコ®H-15 が 30~50 mPas¹⁴⁾ であることと比べると比較的高い粘度の状態が胃内における体温融解後の分散に影響したと考えられる (Fig 5)。一方、直腸内投与で尿中排泄量が高まった理由は、エフェドリン (pKa 9.6) が胃内 pH (1~5) ではイオン化されて吸収量が低下するが、直腸内 pH (~7.0) では分子型の割合が高まって吸収されやすくなったと考えられた。加えて、エフェドリンの分配係数は 1.13 (オクタノール/水分配係数) であることが油分を含むチョコレートに分配することで吸収過程に影響したと考えられるが、24 時間までの Mao に含まれるエフェドリン (0.3 g Mao: 1.4 ± 0.0 mg) の約 85~110% が尿中に排泄された (Fig 4)。静脈内に投与されたエフェドリンは尿中に約 90% 排泄されること (エフェドリン「ナガキ」® 注射液 40 mg, インタビューフォーム, 2010 年 1 月改定 (第 2 版)) から、麻黄湯エキス成分の総吸収量に相違はないと考えられ、生物学的同等性に相違は生じないと考えられた。ただし、9 時間までの尿中排泄量は経口投与より坐剤投与で上昇傾向にあるため、実際に患者が服用する際は、咀嚼することからその咀嚼回数によっては薬物の溶出性が高まり、吸収速度に影響

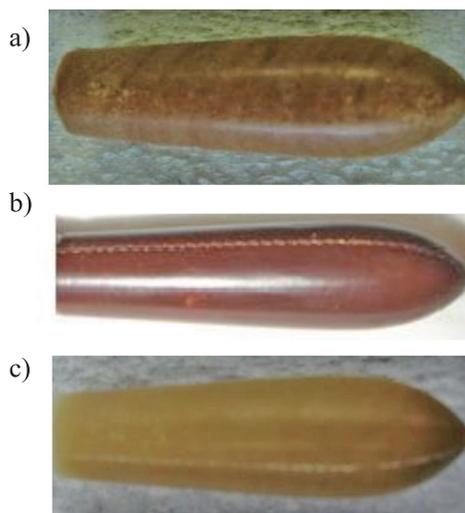


Fig 6 Photographs of maoto extract-containing chocolate formulation
 a) Mao/nC, b) Mao/OrC, and c) Mao/H-15 formulations.

響する可能性がある。

本研究は製剤化のために坐剤コンテナを用い、経口投与が困難な場合に直腸内投与可能な服用性の多様化についても検討した。調製した各製剤の外観は、Mao/nC および Mao/H-15 群が茶色であるが、Mao/OrC 群は、一般に市販されているチョコレートと違いがない点で、視覚的に服用コンプライアンスを低下させることはないと考えられる (Fig 6)。溶出試験より、Mao/nC および Mao/OrC 群の薬物溶出性は、Mao/H-15 群に比べて

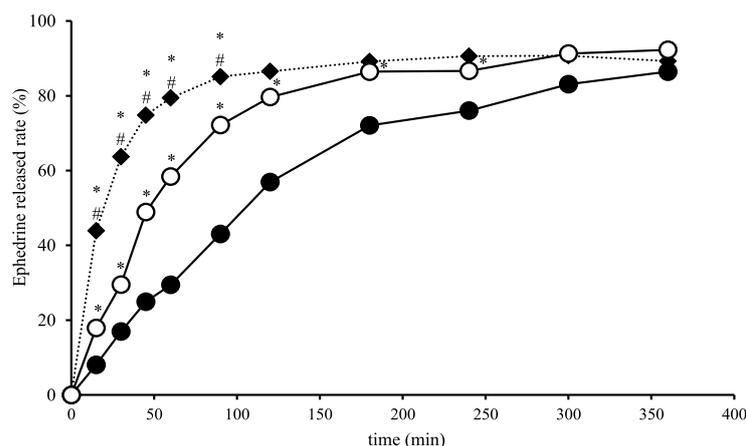


Fig 7 Ephedrine concentration profiles of the Mao/nC and Mao/OrC formulations, as determined by the RDT test

Values are presented as mean \pm SD. ● Mao/nC, ○ Mao/OrC, ◆ Mao/H-15 groups (respectively, n = 3). * $P < 0.05$ vs Mao/nC group, # $P < 0.05$ Mao/OrC group (Tukey Kramer test).

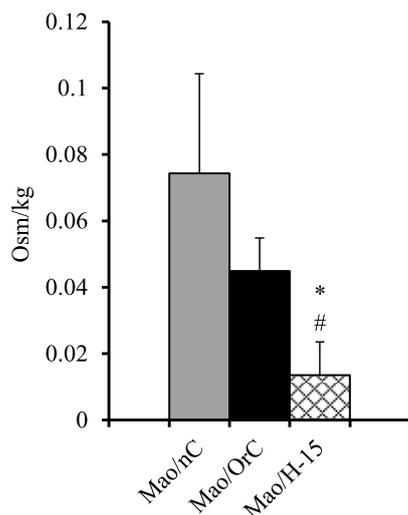


Fig 8 Osmotic pressure of filtrated solution of the Mao/nC, Mao/OrC and Mao/H-15 formulations

Values are presented as mean \pm SD. Gray bar: Mao/nC, black bar: Mao/OrC, diagonal bar: Mao/H-15 groups (respectively, n = 3). * $P < 0.05$ Mao/nC, # $P < 0.05$ vs Mao/OrC group (Tukey Kramer test).

有意に低いものの、Mao/OrC 群は Mao/nC 群よりも高い溶出率を示した (Fig 3)。また、RDT 試験から Mao/nC および Mao/OrC 群は、Mao/H-15 群と比較して体内への移行性 (0~90 分) は低かったが、Mao/OrC 群は Mao/nC 群と比較すると有意に高く、90 分以降の体内への移行性は Mao/H-15 群と同様であり (Fig 7)、この傾向は、9 時間までの尿中エフェドリン排泄量によっても裏付けられた。

坐剤として使用するためには一般的に、坐剤の

挿入時の中折れを回避するために 2~20 kg 程度の硬度が必要で、我々が調製した製剤はその基準を満たしていた (data not shown)。加えて、製剤中のエフェドリン含量も均一かつ、6 カ月間の長期安定性試験においてもエフェドリン含量の低下はなかったことから製剤的に十分な品質であった (data not shown)。加えて、Mao/OrC および Mao/nC 群の浸透圧は、Mao/H-15 群に比べて著しく高かった (Fig 8)。一般的に、使用されている H-15 基剤より浸透圧が高いことは、連続使用による直腸粘膜刺激性について考慮する必要があると考えられた。

以上のことから、我々は麻黄湯エキス製剤の風味などをマスキングできるチョコレート製剤を開発し、この製剤は経口だけでなく直腸内投与を可能とするユニークな院内製剤として製剤的に安定した臨床使用が可能である。

謝 辞

本研究に携わりご協力並びにご尽力いただいた研究室諸氏に感謝申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 岩城紀男, 若狭 豊, 田中 治, 前田哲也, 浦松伸郎, 池松秀之, 柏木征三郎, パンデミック (H1N1) 2009に対する麻黄湯の有効性, 安全性の検討, 臨床と研究, 2010, **87**, 1789-1793.
- 2) Organisation for Economic Co-operation and Development, "Influenza vaccination rates (indicator)" doi: 10.1787/e452582e-en (Accessed on 20 April 2017))
- 3) Katayose M, Hosoya M, Haneda T, Yamaguchi H, Kawasaki Y, Sato M, Wright PF, The effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine in children over six consecutive influenza seasons, *Vaccine*, 2011, **17**, 1844-1849.
- 4) 西村信弘, 土井教雄, 上村智哉, 竹谷 健, 林丈二, 葛西武司, 金井理恵, 山口清次, 岩本喜久生, 直良浩司, 麻黄湯坐剤の調製・製剤学的評価及び小児有熱患者への臨床応用, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2009, **129**, 759-766.
- 5) Nabeshima S, Kashiwagi K, Ajisaka K, Kitajima K, Masui S, Ikematsu H, Kashiwagi S, A comparison of oseltamivir with maoto, a traditional herbal medicine, for the treatment of adult seasonal influenza A, *J Trad Med*, 2010, **27**, 148-156.
- 6) Mantani N, Andoh T, Kawamata H, Terasawa K, Ochiai H, Inhibitory effect of Ephedrae herba, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells, *Antiviral Res*, 1999, **44**, 193-200.
- 7) Yuan D, Komatsu K, Cui Z, Kano Y, Pharmacological properties of traditional medicines. XXV. Effects of ephedrine, amygdalin, glycyrrhizin, gypsum and their combinations on body temperature and body fluid, *Biol Pharm Bull*, 1999, **22**, 165-171.
- 8) 岩井直一, 服用性, 小児科診療, 2000, **63**, 1692-1704.
- 9) 武井克己, 服用の工夫, 小児科診療, 2014, **8**, 1005-1009.
- 10) 田口田鶴子, 岡本洋子, 幼児の食味嗜好性および味覚閾値, 日本家政学会誌, 1993, **44**, 115-121.
- 11) Itoh S, Teraoka N, Matsuda T, Okamoto K, Takagi T, Oo C, Danny Kao H, Reciprocating dialysis tube method: periodic tapping improved in vitro release/dissolution testing of suppositories, *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **64**, 393-398.
- 12) Imaz C, Carreras D, Navajas R, Rodriguez C, Rodriguez AF, Maynar J, Cortes R, Determination of ephedrine in urine by high-performance liquid chromatography, *J Chromatogr*, 1993, **631**, 201-205.
- 13) 加賀谷隆彦, 井上 岳, 綾 美咲, 松本かおり, 長谷川哲也, 秋元雅之, 原田幸一郎, 杉林堅次, アセトアミノフェン小児用ドライシロップ剤の味覚評価 (苦味マスキングに関する評価 第1報), 薬剤学, 2008, **68**, 281-289.
- 14) 村西昌三, "坐剤: 製剤から臨床応用まで", 南山堂, 東京, 1985, pp6-45.