

特集：これからの医療と漢方薬  
—その必要性・有効性・安全性—

漢方薬の相互作用と服薬指導

### 3. 漢方薬をのみやすくするための工夫 —漢方カップ型ゼリーの開発—

Shimodaira Hideo

下平 秀夫

Matsumoto Yusuke

松本 有右

Ohtomo Mikiko

大友美紀子

Tomonaga Fumiya

朝長 文彌

Amaya Miwa

天谷 美和

Kano Kimiko

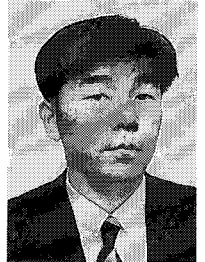
加納 公子

## 特集：これからの医療と漢方薬—その必要性・有効性・安全性—

## 漢方薬の相互作用と服薬指導

## 3. 漢方薬をのみやすくするための工夫

## —漢方カップ型ゼリーの開発—



下平 秀夫

Shimodaira Hideo  
下平 秀夫<sup>1)</sup>Matsumoto Yusuke  
松本 有右<sup>2)</sup>Ohtomo Mikiko  
大友美紀子<sup>1)</sup>Tomonaga Fumiya  
朝長 文彌<sup>2)</sup>Amaya Miwa  
天谷 美和<sup>1)</sup>Kano Kimiko  
加納 公子<sup>2)</sup>

1) 八王子薬剤センター駅前薬局 2) 八王子薬剤センター薬局

## はじめに

近年、漢方エキス剤の登場により漢方薬の服用が簡単になり、様々な疾患に、また、小児から老人まで幅広い年齢層に用いられている。しかし、漢方エキス顆粒にも不便な点がある。そこでわれわれは、漢方薬をのみやすくしたいという臨床現場からの要望に沿うために剤形の検討をした<sup>1-6)</sup>。

## 漢方エキス顆粒の服用方法の説明

漢方エキス顆粒剤は、漢方エキスを凍結乾燥したものである。

当薬局では図1に示したような説明書を渡して服薬指導を行っている。この説明書では、熱い湯に溶かし、ある程度冷めたところで服用することとし、やむを得ない場合は一般の散剤と同様に服用することも差し支えないと指示している。

一方、腎疾患や心疾患で、水分制限を受けている患者の場合は「湯飲み茶碗一杯」の水の摂取が治療の妨げとなる場合があるので、それらの患者のために、水分量を指示しない別の説明書を用意し、医師の指示し

## \*漢方エキス剤の服用方法\*

1. 漢方エキス剤を、湯飲み茶碗一杯(約100ml)の熱い湯によく溶かし、飲み頃に冷めてから(温かいうちに)、服用して下さい。
2. その際、溶けないカスも残さずにみな飲んで下さい。
3. 湿気をさけ、直射日光のあたらない涼しい所に保管して下さい。
4. やむをえない時は水で服用してもさしつかえありません。

八王子薬剤センター薬局

図1 患者用漢方エキス剤の服用説明書

水分制限を受けている患者や、その可能性のある患者には別の説明書を用意している。

た方法で服用するよう指導している。

しかし漢方エキス顆粒でも、服用時には湯飲み茶碗一杯程度の水の摂取が必要となるため、水分の摂取制限をしている患者には服用が大変困難である。

また、最近、小児科領域においても漢方エキス顆粒が使用されるようになった。しかし、漢方独特の味、においから服用を拒否する患児も多く、これを服用させる保護者の苦労は大きい。

そこで水が少なくてものみやすく、携帯にも便利で、3週間以上の保管に耐え得る剤形の検討を行うことにした。これは、現在漢方製剤の投与期間が14日までと

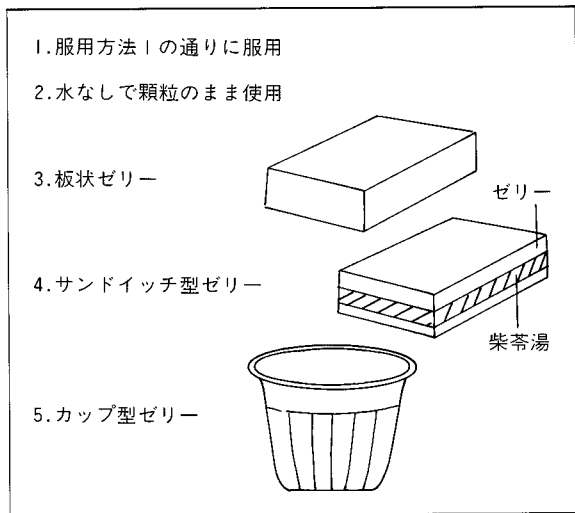


図2 半固形漢方製剤の剤形の検討

少ない水の摂取量でも服用しやすく、携帯に便利で、保管に耐え得る剤形を探すため。

されているからである。

### 半固形漢方製剤の剤形の検討<sup>1)</sup>

柴芥湯エキス顆粒を溶解し、ゼリーにて半固形状態にするため剤形の検討を行った。

柴芥湯を対象とした理由として、タンパク尿の減少を期待してネフローゼ症候群患者に投与され、これらの中で水分制限を受けている患者が存在すること、また、柴芥湯はわが国で漢方薬として最も処方頻度の多い小柴胡湯を含んでいることが挙げられる(柴芥湯は、小柴胡湯と五苓散の合方)<sup>3,4)</sup>。

検討した剤形は、板状ゼリー、サンドイッチ型ゼリー、カップ型ゼリーの3種である。

図2に検討の対象とした剤形を示した。

a. 対照として図1の説明書に従った方法、すなわち湯に溶かしてから服用した。

b. 水分摂取を制限されている患者を想定し、漢方エキス顆粒をそのまま、水を用いず服用した。

c. 板状ゼリー

エキス顆粒を溶解し、ゼラチンと混和し、板状とした。

d. サンドイッチ型ゼリー

ゼリーとゼリーの間にエキス顆粒をはさんだサンドイッチ型とした。

e. カップ型ゼリー

エキス顆粒を溶解し、これをゼラチン溶解液と混合し、菓子用として繁用されているカップ(内容量12ml)

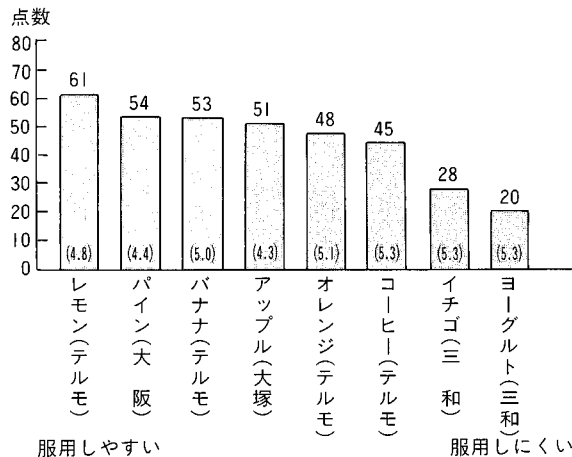


図3 カップ型漢方薬ゼリーの添加フレーバー別採点結果

成人6名による。成人には酸味の強い味が好評であった。( )内の数字はpH、対照液(フレーバーなし)はpH 5.2。

の中に流し込みカップ型ゼリーとした。

なお、c～eの半固形化には局方ゼラチンを用いた。

### 味、フレーバーの検討<sup>1)</sup>

次に、味、フレーバーの検討を行った。試験者は成人6名(男性3名、女性3名)で、1名100点の持ち点とした。図3にフレーバー別の結果を示した。グラフの括弧内の数値はpH値である。柴芥湯エキス顆粒の水溶液はpH5.1、ゼラチン水溶液はpH5.8であり、柴芥湯ゼリーはpH5.2であった。結果として成人には酸味の強いレモン味、パイン味が比較的好評であり、逆にイチゴ味、ヨーグルト味は不評であった。

一方、データは示していないが、小児での検討では、チョコレート味が好評であり、味の好みは年齢により異なっていた。

### 半固形化添加剤の検討<sup>1)</sup>

これまでの検討により、カップ型の半固形剤が適していると考えられた。そこで、半固形にするための添加剤について以下のa～cの3種について検討した。

a. 寒天

かんてんクック

伊奈食品工業(株)(長野県伊那市西春近)

b. 製薬用ゼラチン

ゼラチンパウダーゼライス

大洋漁業(株)(東京都千代田区大手町)

表2 カップ型漢方薬ゼリー間欠減菌後の無菌試験結果

		無加熱	70℃			80℃			90℃		
			1回	3回	5回	1回	3回	5回	1回	3回	5回
細菌	a	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
	b	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
	c	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
真菌	a	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
	b	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	c	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-

＋は、菌が検出されたことを示し、－は、菌が検出されなかったことを示している。  
1回に60分水浴中で減菌。

表1 半固形化添加剤としての寒天、製菓用ゼラチン、局方ゼラチンの比較結果

	舌ざわり	味	臭い	粘度の調節	保存
寒天	×(4)	○(5)	○(4)	×	×
製菓用ゼラチン	○(6)	○(6)	○(4)	○	○
局方ゼラチン	×(0)	×(3)	×(0)	○	×

( )内の数字は、被験者6人中よとしたものの人数。

c. 局方ゼラチン

試験内容は、

- 1.舌ざわり
- 2.味
- 3.におい
- 4.作製時における粘度調整のしやすさ
- 5.保存のしやすさ

以上の5点である。

試験者は成人6名(男性3名,女性3名)である。

表1に採点結果を示した。寒天は、粘度の調整がしにくく、調整したものが夏の暑さなどで溶けた場合、冷やしても元に戻らない。口の中でボロボロになり、漢方独特の苦みが口の中に残りいつまでも消えない、などが挙げられた。

局方ゼラチンは生臭い魚のにおいが強く、このにおいがいつまでも口の中に残った。また、保存の点で室温に放置すると容易に液体となってしまった。

製菓用ゼラチンは、上記のような欠点が認められなかった。すなわち、口の中に残らず口当たりもよく、嚥下時の喉の通りがなめらかであった。また、高温により溶けても再度冷却すると元の形状に戻り、服用可能であった。

以上の結果より、製菓用のゼラチンを用いてカップ型ゼリーとすることが妥当であると考えられた。

無菌試験法<sup>2)</sup>

カップ型漢方薬ゼリーの最適な減菌条件について検討した。条件を変えて間欠減菌したカップ型漢方薬ゼリーを作製し、室温放置3週間後に無菌試験(日局12に準拠)を行った。減菌方法として間欠減菌を選んだ理由は、高压蒸気減菌後では半固形状態の維持が困難であること、カップ容器とシールが減菌に耐えられないこと、構成成分の分解などが危惧されることなどである。

間欠減菌法の最適条件を決定するために水浴の温度を70℃、80℃、90℃の3段階設定し、カップ型漢方薬ゼリーを60分水浴内に沈め、1回に60分加熱した。その後、減菌効果を上げるため、ただちに流水で冷却した。加熱を2回以上行う場合は、次の日に同様の操作を行った。

表2に無菌試験の結果を示した。80℃の場合、1回の加熱では、細菌、真菌ともに検出され、3回の加熱では、細菌のみ検出され、5回の加熱で無菌となった90℃では1回の加熱により無菌状態となった。

以上の結果より、90℃1回で無菌状態が得られることがわかったが、安全性を考慮し、また、後述する定量試験で主要成分の力価低下が認められなかったことにより、90℃3回加熱が適当と考えられた。

すなわち、90℃の水浴中で60分の加熱を行った後、殺菌効果を上げるためにただちに流水で冷却し、この操作を、1日1回、3日間行うこととした。

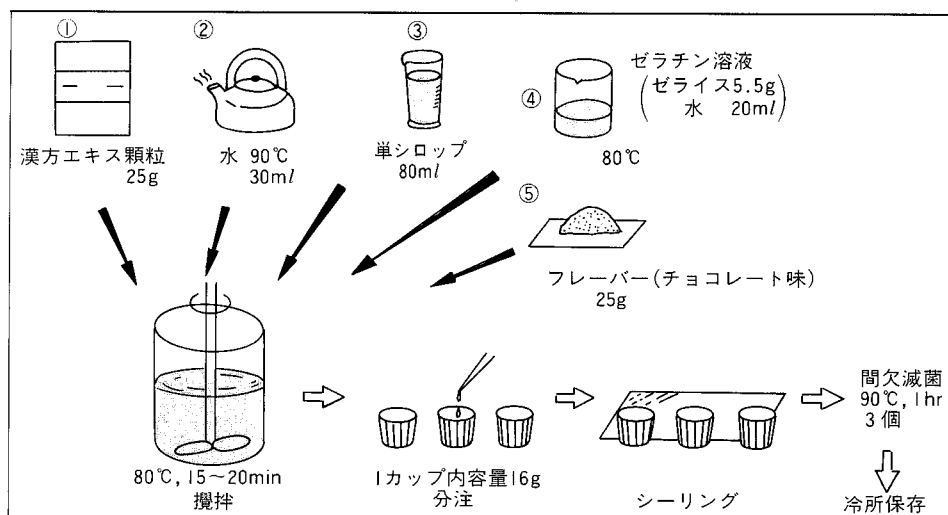


図5 カップ型漢方薬ゼリー(Pat.A61K K35/00)の作製方法(10個分)

表3 小柴胡湯・柴苓湯主要成分定量のための HPLC 条件

	グリチルリチン	バイカリン
カラム	Finepak SIL C <sub>18</sub> S	Finepak SIL C <sub>18</sub> S
温度	室温	室温
移動相	MeOH:0.05Mリン酸緩衝液(5:2)	0.1M H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> :CH <sub>3</sub> CN(72:28)
流速	1.0 ml/min	1.0 ml/min
波長	254 nm	280 nm
感度	0.64/A.U.F.S	0.04/A.U.F.S

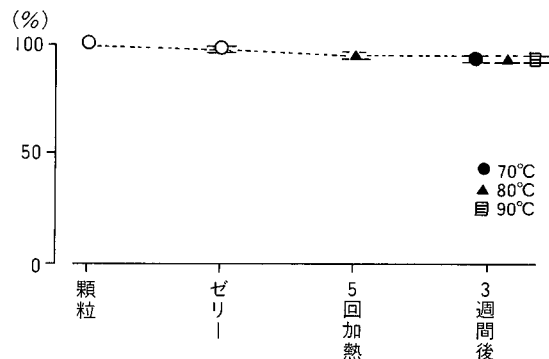


図4 柴苓湯ゼリー中のバイカリン定量結果

顆粒：漢方エキス顆粒，ゼリー：1回も加熱していない漢方薬ゼリー，5回加熱：漢方薬ゼリーを80°Cで5回加熱したもの，3週間後：漢方薬ゼリーを各温度で加熱後3週間室温で放置したもの。(平均値±SD, N=6)

### 小柴胡湯・柴苓湯の主要成分の定量

小柴胡湯や柴苓湯の構成生薬の黄芩中に含まれるバイカリンと，甘草中に含まれるグリチルリチンを測定した。

測定は高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)の絶対検量線法により行った。表3に測定条件を示した。グリチルリチンの保持比は6.1，バイカリンの保持比は4.2であった。クロマトグラムは良好な分離を示した。

図4にバイカリンの定量結果を示した<sup>2)</sup>。

カップ型漢方薬ゼリーを滅菌後3週間室温放置した後も力価低下は認められなかった。グリチルリチンも力価低下が認められなかった。

### カップ型漢方薬ゼリーの特許の取得

図5にカップ型漢方薬ゼリー10個分の作製方法を示した。

以下に作製方法を簡単に説明する。

製薬用ゼラチンを水で膨潤させ，湯煎で溶解しておく(④)。これに①～③および⑤を加えて完全に溶解するまで攪拌し，この溶液を80°Cに保ったままカップに分注した。

#### 1. 分注機

分注機には，マイクロ社製高速寒天分注機，ミックエイガーを用いた。これは粘度が高く，熱いゼリーでも一定量が正確に分注できる。

#### 2. 容器・フィルム・シーラー

容器はミニ・ゼリーカップ内容量12 ml，外径40 mm，深さ26 mm，フィルムはフィルムイーザーオープン，シーラーはハンドシーラー K300の3連式を用いた。いずれもイトー・トレーディング(千葉県野田市花輪新町)製である。

なお，このカップ型漢方薬ゼリーは「易服用性漢方

○漢方薬ゼリーを服用するにあたって

※シールをていねいにはがし、カップの底を押し、少し中のゼリーを持ち上げたところを口にあて、すい込むようにしてのんで下さい。

きれいに中味がでないようでしたら、スプーンなどでかき出してのんで下さい。

※このゼリー薬を服用後、水などで口なおしをしてもかまいません。

※このゼリー薬は、いままでの漢方顆粒と同じお薬です。

この1個分は、漢方エキス顆粒1包分に相当します。

○注意○

※冷蔵庫に保存して下さい。

(3~4時間くらいの外出の際に持ち歩く  
くらいならかまいません。)

※お子様がのみすぎないように  
注意して下さい。

※味が悪くて、のめない場合は、  
ご相談下さい。




図6 患者用カップ型漢方薬ゼリーの服用説明書

表4 小柴胡湯のカップ型ゼリーとエキス顆粒を投与した患児のプロフィールと剤形の好み

Case	年齢(歳)	性	疾患名など	投与期間(W)*	併用薬	剤形**	
1	A.M.	7	女	易感染児(抗核抗体陽性)	25	なし	○
2	G.H.	13	女	尿路感染症(神経因性膀胱)	25	バクタ顆粒	○
3	U.K.	6	女	副鼻腔炎	25	なし	○
4	K.H.	8	女	尿路感染症	15	なし	○
5	H.M.	6	男	心筋炎	19	なし	○
6	D.K.	7	男	頸部リンパ節炎	16	なし	○
7	M.S.	11	女	尿路感染症	8	なし	▲
8	M.T.	4	女	外陰炎	14	なし	○
9	M.H.	4	男	初感染結核	7	なし	○
10	A.M.	1	女	易感染児	4	なし	○
11	R.M.	3	男	易感染児	4	なし	○
12	S.H.	7	女	易感染児(ダニアレルギー)	21	なし	△
13	A.S.	7	女	易感染児	6	セルテクトD.S	△
14	A.A.	7	女	易感染児	9	なし	▲
15	N.T.	13	女	無症候性血尿症	1	なし	×
16	U.M.	8	女	尿路感染症+腔炎	4	なし	×
17	J.L.	7	男	尿路感染症	1	なし	×
18	M.S.	4	男	感染後発熱(ヘルペスウイルス感染症)	1	ザジテン Sy	×
19	A.K.	3	男	反復性耳下腺炎	1	なし	×
20	M.Y.	7	男	易感染児	1	なし	×
21	N.Y.	15	男	無症候性血尿症(ナットクラッカー現象)	2	なし	×
22	H.U.	16	男	無症候性血尿症+アレルギー性鼻炎	2	小青竜湯	×

\*: 投与期間は漢方薬ゼリーを投与した期間

\*\* : どの剤形を希望したかの結果

○ゼリーがよい, △どちらともいえないがゼリー希望, ▲どちらともいえないが顆粒希望, ×顆粒がよい

製剤組成物」という発明の名称で特許を取得している

(国際特許分類 A61K 35/00)。

図6に患者のためのカップ型漢方ゼリーの服用説明書を示した<sup>5)</sup>。

### 小柴胡湯カップ型ゼリーの小児への投与

表4にチョコレート味を付けた小柴胡湯のカップ型漢方薬ゼリーを小児に投与した結果を示した。カップ型漢方薬ゼリーは比較的低年齢の女児に好まれ、比較

的高年齢の男児には漢方エキス顆粒が好まれた。

### 症例提示<sup>5)</sup>

顆粒を拒否していた患児が漢方ゼリーを投与することでコンプライアンスが良好となり薬物療法が奏功した症例などをいくつか経験した。

また、コンプライアンスがあまりよくなかったケースだが、興味深い症例があったので以下に経過を示す。

尿路感染症 9歳の女児。1991年10月に尿沈渣の白血球数は高値であった。小柴胡湯の漢方エキス顆粒の投与を半月あまり続けたところ、尿中白血球数は低値を示すようになったが、患児が服用をいやがっていたのでカップ型漢方ゼリーの投与に変更し、その後は順調で経過を観察していた。しかし、1992年5月に増悪したため母親に尋ねてみると、1992年1月中旬から自己判断で1日1回と減量し、4月下旬からは服用を中止しているとのことであった。そこで服薬意義をもう1度説明し、再投与開始したところ良好な状態に回復した。

### ま と め

漢方薬を内服で用いる場合、その苦み、香りも薬効に大きく関わっている。また、腸内細菌により代謝され初めて活性物質が薬効を発現する場合も多いといわれている<sup>6)</sup>。

一方、従来きざみで用いるべき漢方薬が、近年エキス顆粒で代用されるようになり、また、今回ご紹介申し上げたように、ゼリー化されても期待された薬効を示すこともある。さらに、本来内服にて用いられている方剤が外用に用いて効果を上げる場合もある<sup>7)</sup>。

作用機序の解明という課題も残るが、なによりも臨床での要望に立脚した漢方研究が今後盛んになることを期待したい。

誌面の都合上説明を割愛した部分が多いので詳細については文献を参照して頂きたい。

### 文 献

- 1) 内田公子ほか：漢方製剤における剤形の検討。第1報 形状・味について。薬局 42：1643-1649, 1991
- 2) 太田ひさよほか：漢方製剤における剤形の検討。第2報 無菌試験・成分定量について。薬局 43：213-217, 1992
- 3) 加納公子ほか：漢方製剤における剤形の検討。第3報 腎臓内科での柴苓湯ゼリーの臨床適用について。薬局 44：487-490, 1993
- 4) 加納公子ほか：漢方製剤における剤形の検討。第4報 柴苓湯を服用している患者へのアンケート調査について。薬局 44：673-678, 1993
- 5) 菊地恵美子ほか：漢方製剤における剤形の検討。第5報 小児への投与。薬局 44：971-978, 1993
- 6) 田代眞一：漢方はなぜ効くのか。臨床と研究 73：1034-1038, 1996
- 7) 下平秀夫ほか：医療現場からの要望に沿った漢方薬の剤形の検討。薬事 39：2247-2252, 1997

## *An Useful Dosage Form for KAMPO (Chinese Herbal Medicines) —Studies on Cup-Jelly Preparation—*

Hideo Shimodaira, Ph.D.<sup>1)</sup>, Mikiko Ohtomo, B.S.<sup>1)</sup>, Miwa Amaya, B.S.<sup>1)</sup>,  
Kimiko Kano, Ph.D.<sup>2)</sup>, Yusuke Matsumoto, B.S.<sup>2)</sup> and Fumiya Tomonaga, M.D.<sup>2)</sup>

- 1) Ekimae-Pharmacy of Hachioji Pharmaceutical Center
- 2) Pharmacy of Hachioji Pharmaceutical Center

The powder or the granules of dried Kampo extracts have widely been available in order to make ingestion easy and to keep accurate dosage for therapeutic purposes.

However, those dosage forms are still not easily acceptable. From the above situations, we contrived a cup-jelly preparation as a new dosage form for Kampo and found that a cup-jelly preparation is useful.