

〔一般論文〕

バルプロ酸ナトリウム非発酵性糖シロップ剤の研究 ～付加価値としての非齲蝕性甘味料の提案～

A Study of Sodium Valproate Syrup Sweetened with Non-fermentable Sugar — Proposal of Non-cariogenic Sweetener as Added Value —

折目 郁乃^{*a}, 浦 裕之^{a,b}, 高橋 瑞穂^a, 山田 博^c, 福島 健^c, 定本 清美^a

AYANO ORIME^{*a}, HIROYUKI URA^{a,b}, MIZUHO TAKAHASHI^a, HIROSHI YAMADA^c,
TAKESHI FUKUSHIMA^c, KIYOMI SADAMOTO^a

^a 東邦大学薬学部臨床病態学研究室

^b 日本医科大学千葉北総病院薬剤部

^c 東邦大学薬学部薬品分析学教室

〔 Received May 12, 2011
Accepted September 13, 2011 〕

Summary : Generic drugs require differentiation strategy and it is reasonable that the differentiation gives some benefit to users. Syrup is a formulation that keeps and encourages children's compliance. However, it is indicated that sugar-containing medicines could cause dental caries. It is the key problem that all antiepileptic syrup drugs contain sugar in Japan. Antiepileptic drugs are often used from the cradle, so affected children have an increased risk of developing dental caries. The aim of this study is to make sodium valproate syrup sweetened with erythritol, a non-cariogenic substance, and to assess its flavoring ability and physical and long-term stability. Assessment of flavoring ability was carried out in healthy adult volunteers. We assessed the flavoring ability of the test syrup in terms of five elements, flavor, acidity, smell, aftertaste and total assessment on a four-grade scale. Physical stability was measured by HPLC. Thermodynamical stability was assessed by measuring the amount of remaining sodium valproate after autoclaved sterilization. Long-term stability was assessed by measuring the amount of remaining sodium valproate over 90 days. As a result, it is demonstrated that the test syrup has enough flavoring ability for sodium valproate. Its thermodynamical stability and long-term stability were also favorable. Our results suggest that it is possible to clinically apply sodium valproate syrup sweetened with erythritol, a non-cariogenic substance. In late years, it is said that erythritol is useful for oral care. Clinical application of erythritol makes it possible to maintain the compliance and the intraoral health of children.

Key words : oral health, syrup, caries, sweetener

要旨 : 後発医薬品には差別化戦略が求められている。シロップ剤は、小児のコンプライアンスの維持及び増進には有用な剤形である。近年、発酵性糖を使用したシロップ剤の齲蝕原性が問題となっている。幼少期から長期投与されることが多い抗てんかん薬においては、全ての品目に発酵性糖が使用されている。そこで本研究では、甘味料に非齲蝕原性であるエリスリトールを使用したバルプロ酸ナトリウムシロップ剤の調製を試みた。またその試験液の味の改善効果と安定性を評価した。官能試験は健常成人ボランティアを対象に実施し、試験液を味、刺激性、におい、後味及び総合の5項目について4段階で評

* 〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1
TEL : 047-472-1276 FAX : 047-472-1171
E-mail : 1006205o@nc.toho-u.ac.jp

価した。安定性試験の測定には HPLC を使用し、高圧蒸気滅菌後のバルプロ酸ナトリウムの残存量で熱に対する安定性を評価した。また、90 日間の長期保存試験を行い、その残存量で経時的安定性を評価した。結果、試験液は十分なバルプロ酸ナトリウムの味の改善効果を有しているということがわかった。熱に対する安定性及び経時的安定性も良好であり、エリスリトールを甘味料として使用したシロップ剤の臨床応用は可能であるといえた。エリスリトールは近年、オーラルケアにおける有用性が評価されている物質である。エリスリトールの臨床応用により、小児のコンプライアンスの維持と口腔内保健の両立が可能である。

キーワード：口腔保健、シロップ剤、齲蝕、甘味料

1. 緒言

本邦の医療環境をふまえて、後発医薬品普及促進政策は、当面継続されると見込まれている。また、後発医薬品市場では、後発医薬品に長期収載品との差別化戦略が求められる時代となった。その差別化戦略の一環として、先発品の有効成分はそのままに、更に工夫を加えた付加価値型の後発医薬品が開発されている¹⁾。臨床現場においてはその付加価値が選択の根拠になることもあり、付加価値型の後発医薬品が普及することにより薬物治療の選択の幅が更に広がっていくものと思われる。

シロップ剤は、錠剤や散剤では良好なコンプライアンスが得られない場合などに適用されることの多い剤形のひとつである。従来的には、シロップ剤の甘味料として白糖（スクロース）が汎用されてきた。しかし、近年になり高濃度のスクロースを含むシロップ剤を服用した小児には、著しい齲蝕や歯肉炎、歯周病の増加がみられることが報告されている^{2,9)}。

齲蝕は患者 QOL を著しく低下させるだけでなく、様々な疾患の誘因となる。日本小児歯科学会によれば、小児においては、齲蝕の重症度が高いほど、食欲不振や偏食などの症状や、顎や顔の発育不全の発症率が高い。また、全身的な病変として心内膜炎や腎臓病などが病巣感染として考えられている¹⁰⁾。シロップ剤は小児に対して適応されることが多く、シロップ剤に齲蝕原性の発酵性糖が使用されていることは大きな問題である。さらに、シロップ剤による齲蝕の危険因子として、長期連用および頻回投与があげられる³⁾。したがって慢性疾患患児において、その配慮がより重要になるといえるが、本邦においてはあまり注目されていない¹¹⁾。

てんかんは小児期に好発する慢性脳疾患であり、

その治療は抗てんかん薬による薬物療法が中心となる。てんかんの薬物治療においてコンプライアンスの維持は極めて重要であるため、錠剤や散剤が服用困難な患児に対してはシロップ剤が用いられることも多い。現在、本邦の市場に抗てんかん薬シロップ剤は5品目存在するが、いずれの商品も発酵性糖を含有している¹¹⁾。そのため、長期的な使用が前提となる抗てんかん薬においても発酵性糖シロップ剤を処方せざるを得ない場合が少なからず存在するというのが現状である。

てんかん患児の歯科治療は、非協力的であったり開口困難であったりする場合、全身麻酔を必要とすることがある¹²⁾。全身麻酔は患児にも大きな負担になると考えられることから、てんかん患児の齲蝕予防は重要であるといえる。そこで齲蝕予防の観点から、シロップ剤の甘味料に齲蝕誘発性を持たない非発酵性糖の使用を提案したい。

エリスリトールはブドウ糖を原料に、酵母の発酵により得られる四炭素の糖アルコールである。他の糖アルコールと異なり、エリスリトールは90%以上が小腸で吸収されるため、大腸への到達量が少なく緩下作用が発現しにくい¹³⁾。添加物として利用することができ、平成5年6月に、エリスリトールを矯味剤として使用した医薬品の製造が承認された。現在の使用制限としては、投与経路は経口投与、最大使用量は8g/日である¹⁴⁾。

本研究ではこれらのエリスリトールの特長を生かし、非齲蝕原性のバルプロ酸ナトリウム非発酵性糖シロップ剤を調製した。また、このシロップ剤が臨床応用に足るかを確認するため、官能試験と安定性試験を行った。

2. 方法

1. 官能試験

1) 材料

バルプロ酸ナトリウム（和光一級，粉末，LotCDE3205）を用いた。保存料として，パラオキシ安息香酸メチル（和光特級，粉末，LotCDH5829）およびパラオキシ安息香酸プロピル（和光一級，粉末，LotSTQ5524）を用い，その溶解液としてエタノール（日本薬局方，液体，LotEPR5706）を用いた。また，バルプロ酸ナトリウムおよびエリスリトールの溶解液として精製水を用いた。甘味料としてはエリスリトール（パルスweet® カロリーゼロ顆粒タイプ，味の素 KK，Lot040N1）を用いた。香料としてはイチゴフレーバー（ミコヤ香商，液体，Lot902203）とリンゴフレーバー（ミコヤ香商，液体，Lot99A012）を用いた。シロップの成分量（5 mL 中）を Table 1 に示す。

2) 調製

パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルを秤量し，エタノールで溶解した。別にバルプロ酸ナトリウムおよびエリスリトールを秤量し，精製水を加えガラス棒でかき混ぜながら溶解した。但し，エリスリトールなしのものにはエリスリトールを加えなかった。そこにエタノールで溶解した保存料を加えシロップ剤とした。フレーバーありのものには，更にフレーバーを3滴添加した。4種類のシロップを調製した。各試験液はナンバリングにより盲検化した。No.1（エリスリトール：有，フレーバー：無），No.2（エリスリトール：有，フレーバー：イチゴ），No.3（エリスリトール無，フレー

バー：無），No.4（エリスリトール有，フレーバー：リンゴ）である。

3) 評価方法

健常成人ボランティア 29 名（男性 19 名，女性 10 名，年齢 23.1 ± 7.9 歳（mean $\pm$ S.D.））を対象に行った。実施にあたり，東邦大学薬学部倫理委員会の承認を得（承認番号 22-3），文書による説明を行い，同意書を取得して行った。上記の方法で調製したシロップを試験液として用い，番号で盲検化した。容量は一人あたり 5 mL 程度とし，調製後直ちに試験を実施した。試験液は口に含むのみとし，飲み込まずに吐き出した。各試験間で水道水による含嗽を行い，次の試験まで特に時間を指定せずに実施した。各試験液の評価は味，刺激性，におい，後味，総合の 5 項目について行い，非常に良い（+2），良い（+1），悪い（-1），非常に悪い（-2）の 4 段階評価とした。今回の評価では，味，臭い，刺激性，後味について，得られた評価点が 1.0 点以上異なる場合を差があると定義した。

4) 統計処理

得られた結果は Tukey 法による多重解析を行い， $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計解析には SPSSver.17.0 の統計解析ソフトを使用した。

2. 安定性試験

1) 材料

バルプロ酸ナトリウム（和光一級，粉末，LotCDE3205）を用いた。保存料として，パラオキシ安息香酸メチル（和光特級，粉末，LotCDH5829）およびパラオキシ安息香酸プロピル（和光一級，粉末，LotSTQ5524）を用い，その溶解液としてエタノール（日本薬局方，液体，LotEPR5706）を用いた。また，バルプロ酸ナトリウムおよびエリスリトールの溶解液として精製水を用いた。甘味料としてはエリスリトール（パルスweet® カロリーゼロ顆粒タイプ，味の素 KK，Lot040N1）を用いた。比較する既製品のシロップ剤はデパケン® シロップ（協和発酵キリン株式会社，Lot284AJE）を使用した。

2) 測定

熱に対する安定性を評価するため，エリスリトール入りバルプロ酸ナトリウムシロップ剤の高圧蒸

Table 1 矯味能試験における試験液の成分

成分	用量
バルプロ酸ナトリウム	0.25g
エリスリトール(パルスweet® 量として)	1.5 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.0014 g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.0006 g
エタノール	0.05 mL
イチゴまたはリンゴフレーバー	少量
精製水	適量

気滅菌前と滅菌後のバルプロ酸ナトリウムの残存量を測定した。なお、高圧蒸気滅菌による加熱は100℃、75分間で行った。

また、経時的安定性を評価するため、エリスリトール入りバルプロ酸ナトリウムシロップ剤を4℃遮光保存し、0日（測定日）、90日後のバルプロ酸ナトリウムの残存率を比較した。

測定法は日本薬局方（第15改正第二追補）を参考にした。試験条件、試薬、使用機器はそれぞれTable 2に示す。試験液200 μLを正確に量り、精製水を加えて正確に10 mLとする。この液2 mLを正確に量り、内標準液0.5 mLを正確に加え、よく振り混ぜ、試料液とする。別に定量用バルプロ酸ナトリウム（和光一級、粉末、LotCDE3205）約250 mgを精密に量り、精製水に溶かして正確に250 mLとする。この液2 mLを正確に量り、内標準液0.5 mLを正確に加え、よく振り混ぜ、標準液とする。試料溶液及び標準溶液10 μLを直接、HPLCに注入して試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するバルプロ酸のピーク面積を求めた。試験はそ

れぞれ3検体について行い、1検体につき3回測定した結果を平均して結果とした。

3. 結果

1. 官能試験

1) 味の評価

味についての評価の結果をFig. 1aに示す。味の評価の平均値の差は -2.3 ± 0.2 (mean $\pm$ S.D.)であり、エリスリトール添加群の評価が有意に高かった。バルプロ酸ナトリウムのみの味では味が悪いと評価されたことがわかる。

2) エリスリトール添加による評価項目の改善効果評価

エリスリトール添加による評価項目の改善効果を評価するために、エリスリトールの有無における評価項目の改善効果を比較した。評価の結果をFig. 1bに示す。各評価項目でエリスリトール添加により、各評価項目の評価点が統計上、有意に上回った。

3) フレーバー添加による評価項目の改善効果評価

フレーバー添加による評価項目の改善効果を評価するために、フレーバーの有無で試験液を比較した。評価の結果をFig. 1cに示す。図より後味の項目でフレーバー有がフレーバー無よりも評価が高い傾向であった。

4) フレーバー間の評価項目の改善効果の比較

フレーバーの違いで各評価項目の改善効果が変わるかどうかを検討するために、フレーバー間の比較を行った。評価の結果をFig. 1dに示す。各評価項目でイチゴとリンゴの評価に差は見られなかった。

2. 安定性試験

1) 熱に対する安定性

高圧蒸気滅菌前後のバルプロ酸ナトリウムの残存量をFig. 2aに示す。高圧蒸気滅菌による熱を加えた後の残存率は96%であり、熱による含量変化はみられなかった。

2) 経時的安定性

エリスリトール入りバルプロ酸ナトリウムシロップを4℃遮光保存し、0日（測定日）、90日後のパ

Table 2 試験条件及び使用機器・試薬

a. 試験条件

内標準液	パラオキシ安息香酸エチルの移動相溶液 (1 → 5000)
移動相	pH3.0の0.05 mol/L リン酸二水素ナトリウム試液 / アセトニトリル混液 (1:1)
カラム温度	25℃付近の一定温度
流量	0.7 mL/min (バルプロ酸ナトリウムの保持時間約6分)
検出波長	210 nm

b. 試薬

リン酸二水素ナトリウム水和物	特級 99.0~102.0%	和光純薬工業株式会社
リン酸	特級 85.0%	和光純薬工業株式会社
アセトニトリル	医薬品試験用 99.8%	関東化学株式会社
バルプロ酸ナトリウム	一級 98%	和光純薬工業株式会社

c. 使用機器

送液ユニット	LC-20AD prominence	島津製作所製
検出器	UV-VIS 検出器 SPD-20AD	島津製作所製
カラム	ODS-80Ts QA 4.6 mm (ID) × 15.0 cm (L) 5 μm	東ソー株式会社製

ルプロ酸ナトリウムの残存率を Fig. 2b に示す。90 日後の残存率は 101% であり、経時的な含量変化はみられなかった。

4. 考察

本研究では、非齲蝕原性甘味料としてエリスリトールの使用を検討した。エリスリトールは、歯垢形成抑制効果を有することが知られている¹⁵⁾。エリスリトールが配合された歯磨剤を使用した場合、歯垢の蓄積量が減少し、*S.mutans* などの齲蝕原因菌も減少したとの報告がある^{16,17)}。また 10% エリスリトール水溶液で含嗽した場合、対照群と比較して歯垢の除去率は有意に増加し、その除去率は同一濃度のキシリトールやソルビトール水溶液と比較しても高かった¹⁸⁾。このようにエリスリトールは、非齲蝕原性だけでなく抗齲蝕性という特長も有する。

また、有効成分によっては、エリスリトールのほうがブドウ糖よりも保存性に優れている場合がある。エリスリトールは還元基を有さないためカルボシステインなどのアミノ酸とメイラード反応を起こさない。高圧蒸気滅菌後や 4 週間保存後でもブドウ糖添加製剤と比較して有意に着色が抑えられ、またカルボシステインの残存率もエリスリトール添加製剤のほうが有意に高かったという報告がある¹⁹⁾。

本研究の官能試験によって、エリスリトール添加試験液の評価はバルプロ酸ナトリウム無添加試験液の評価を全ての項目で上回った (Fig. 1b)。エリスリトールはスクロースと比較して甘味度が劣るため味の改善効果に不安があったが、バルプロ酸ナトリウムに対する味の改善効果を有する可能性が高いということがわかった。今回の結果だけでは、その味の改善効果が既製品のスクロース含有シロップ剤と同等であるかどうかは明確には論じられない。しかし、エリスリトールの非齲蝕原性や低カロリーという利点を加味すると、エリスリトールを甘味料として使用したシロップ剤の臨床応用には意義があると考えられる。

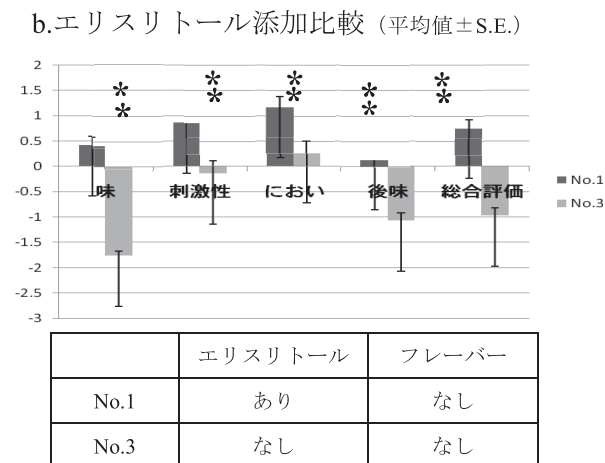
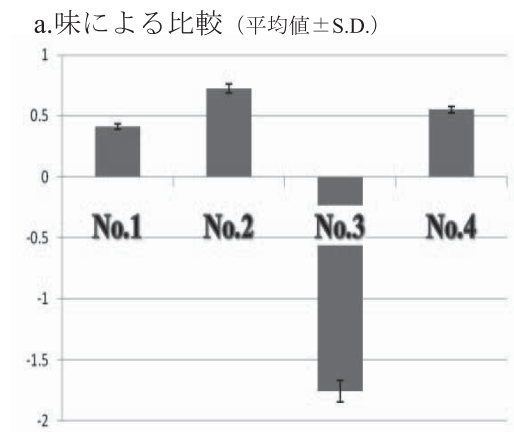
また、フレーバー添加試験液は無添加試験液では評価が高い傾向であった (Fig. 1c)。さらに、フレーバー間の比較では、評価に有意な差は見られなかった (Fig. 1d)。これらのことから、今回用いたフレー

バーについては、種類を問わず加えたほうが良好な味として評価される傾向があることが明らかとなった。ただし、今回は成人のみを対象としているため、実際には小児の嗜好を考える必要がある。小児を対象としたアンケートでは、イチゴが最も好まれたという報告がある²⁰⁾。フレーバーの種類や対象年齢を変化させることにより本研究の官能試験と結果が異なる可能性がある。

エリスリトール含有バルプロ酸ナトリウムシロップ剤は高圧蒸気滅菌による加熱を行っても安定であった (Fig. 2a)。これによりエリスリトールは加熱してもバルプロ酸ナトリウムと相互に反応を起こさないということが明らかとなった。また、エリスリトール含有バルプロ酸ナトリウムシロップ剤を 90 日間 4℃ 遮光保存した結果、95% 以上の残存率を示した (Fig. 2b)。エリスリトール含有バルプロ酸ナトリウムシロップ剤は経時的な視点においても安定であるといえ、その安定性は既製品と同等であった。

本研究ではシロップ剤の安全性試験を行っておらず、既製品のスクロース含有シロップ剤と緩下作用に差があるか否かは不明である。しかし、海外においては非発酵性糖であるソルビトールを甘味料として用いているバルプロ酸ナトリウムシロップ剤がすでに臨床応用されている。本邦においても、甘味料の一部としてエリスリトールを用いたバルプロ酸ナトリウムシロップ剤の後発医薬品が存在するが、その添加目的は低カロリー化であり、実際には甘味料としてスクロースも使用されている。齲蝕予防の観点においては、たとえ少量であっても甘味料として発酵性糖を用いることは望ましくない。本研究により、エリスリトール含有シロップ剤の味の改善効果および安定性は十分に臨床応用可能な水準にあることが示された。また、前述のとおりエリスリトールは糖アルコールの中でも緩下作用が少ないことから、非齲蝕原性のエリスリトールのみを甘味料として用いたシロップ剤の臨床開発が望まれる。

5 カ国で電話による調査を行った Haskins らの報告によれば、医師の 27%、患者の 23% が、後発医薬品への切り替えによる発作の増悪を経験したという²¹⁾。そのため、抗てんかん薬の後発医薬品への切り替えは、慎重に行わなければならない。日本小児神経学会では、てんかん患児に対する後発医薬品



**P<0.01

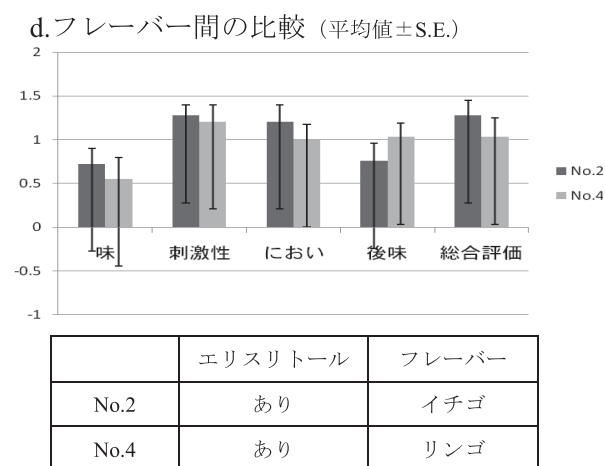
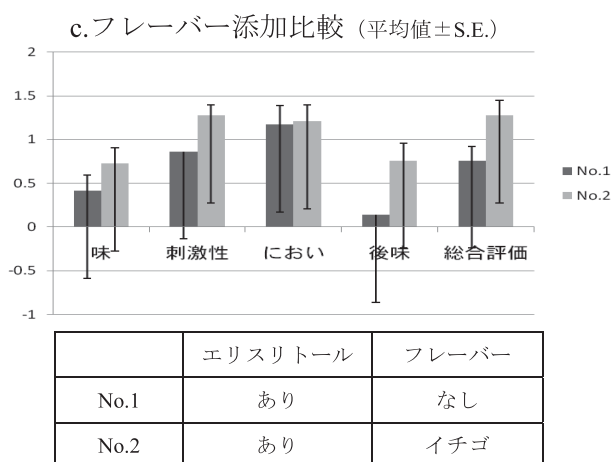
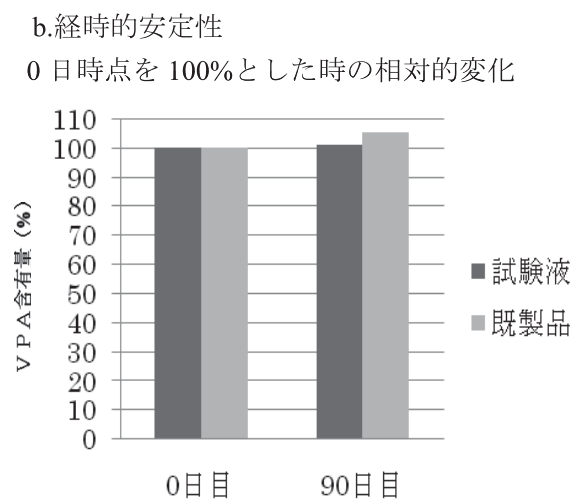
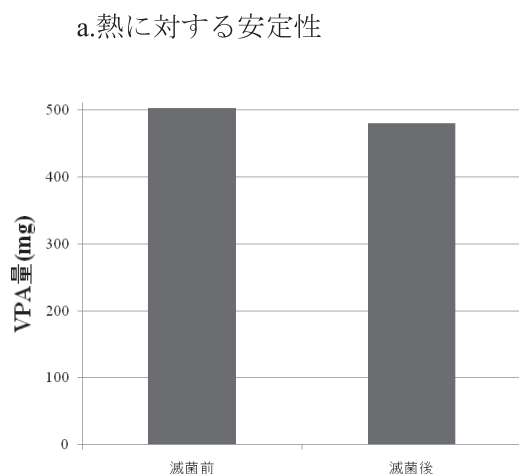


Fig. 1 官能試験結果



VPA: パルブプロ酸ナトリウム

Fig. 2 安定性試験結果

への切り替えに関していくつかの提言を行っている²²⁾。先発医薬品と後発医薬品の治療的同等性を検証した質の高いエビデンスはないが、一部の患者で、先発医薬品と後発医薬品の切り替えに際し、発作の悪化、副作用の出現が報告されている。したがって、発作が抑制されている患者で、服用中の医薬品を切り替えることは推奨されないと述べている。しかし一方で、治療の開始時、あるいは発作の抑制されていない患者では、供給の安定性、安全性を確認したうえで、患者の同意のもとに医師が後発医薬品を使用するのは差し支えないとしている。治療開始時よりエリスリトール含有シロップ剤を用いることにより、切り替えによる有害事象を防ぐことができる。また、非齲蝕性という付加価値により、てんかん患児の口腔保健の向上に貢献することができると考えられる。

先発品の欠点を改良し、疾患の治療だけでなく患者のQOLの向上までを視野に入れたものが付加価値型後発医薬品である。エリスリトールが持つ非齲蝕性や抗齲蝕性といった性質は長期収載品に対抗する後発医薬品の付加価値に成りうると考える。付加価値型後発医薬品市場が活発化すれば、薬物治療の選択の幅は更に広がる。医療においては、疾患の治療のみではなく、患者のトータルヘルスケアが求められる。非発酵性糖を甘味料として使用した付加価値型後発医薬品の臨床応用が望まれる。

本稿の要旨の一部は、第20回日本医療薬学会年会（平成22年11月13日、於千葉）にて発表した。

文 献

- 寺沢良子：医薬品業界の現状とジェネリック医薬品市場。DBJ。2010；145：1-4
- Costa CC, Almeida IC, Costa Filho LC：Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. *Int J Paediatr Dent*. 2006；16：174-80
- Nunn JH, Ng SK, Sharkey I, Coulthard M：The dental implications of chronic use of acidic medicines in medically compromised children. *Pharm World Sci*. 2001；23：118-9
- Durward C, Thou T：Dental caries and sugar-containing liquid medicines for children in New Zealand. *N Z Dent J*. 1997；93：124-9
- Bigard L：The role of medication and sugars in pediatric dental patients. *Dent Clin North Am*. 2000；44：443-56
- Kenny DJ, Somaya P：Sugar load of oral liquid medications on chronically ill children. *J Can Dent Assoc*. 1989；55：43-6
- Maguire A, Rugg-Gunn AJ：Prevalence of long-term use of liquid oral medicines by children in the northern region, England. *Community Dent Health*. 1994；11：91-6
- Shaw L, Glenwright HD：The role of medications in dental caries formation：need for sugar-free medication for children. *Pediatrician*. 1989；16：153-5
- 尹梅, 阿部一彦, 山田正：日本で市販されている小児用シロップ液状総合感冒剤の歯垢内酸産生性。東北歯誌。1996；15：163-70
- 仲野和彦, 大嶋隆：口腔細菌による歯科疾患と全身疾患「口腔細菌の全身疾患への影響」。小児歯科臨床。2009；14(9)：69-72
- 折目郁乃, 浦裕之, 高橋瑞穂, 定本清美：シロップ甘味料の現状～齲蝕に対する配慮の必要性～。ちば県誌。2011；57(6)：380-3
- 楊秀慶, 鈴木淳子：難病小児の口腔ケアと歯科治療。難病と在宅ケア。2008；14(1)：62-8
- 奥恒行：難消化吸収性甘味糖質の緩下性と取り方。食品と開発。2000；35(2)：7-9
- 尾坂光亮：7章 口腔内崩壊錠用基剤エリスリトール。竹内洋文監修。医薬品製剤化方略と新技術。シーエムシー出版。2007：323-30
- 矢納義高, 三宅洋一郎, 市川哲雄：オーラルケアにおけるエリスリトールの有用性。 *Fragrance Journal*. 2008(6)：13-8
- Makinen KK, Saag M, Isotupa KP, Olak J, Nommela R：Soderling：Similarity of the effects of erythritol and xylitol on some risk factors of dental caries. *Caries Res*. 2005；39：207-15
- 矢納義高：エリスリトール配合殺菌剤の口腔洗浄効果。歯科保存誌。2007；50：65
- 千葉厚子, 矢納義高, 前田晃嗣：糖アルコールが物理的歯垢除去作用に与える影響について。口腔内衛生誌。2006；56：641
- 特願平 11-57956
- 山本育由：服薬履行の決定因子と薬の味。治療。1995；77：2057-59
- Haskins LS, Tomaszewski KJ, Crawford P：Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005；7：98-105
- 「抗てんかん薬の後発医薬品への切り替えに関する提言」2008. 3. 25 日本小児神経学会理事長 三池輝久, 薬事委員会委員長 大塚頌子