

〔一 般 論 文〕

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)加賀谷隆彦^a, 井上 岳^{a,b}, 綾 美咲^c, 松本かおり^d, 長谷川哲也^d,
秋元 雅之^{*,d}, 厚田幸一郎^{a,b}, 杉林 堅次^e北里研究所病院薬剤部^a, 北里大学薬学部^b, 北里研究所病院小児科^c,
城西国際大学薬学部^d, 城西大学薬学部^eEffective Taste Evaluation of the Dry Syrup Formulations of
Acetaminophen for Pediatric UseTAKAHIKO KAGAYA^a, GAKU INOUE^{a,b}, MISAKI AYA^c, KAORI MATSUMOTO^d, TETSUYA HASEGAWA^d,
MASAYUKI AKIMOTO^{*,d}, KOICHIRO ATSUTA^{a,b} and KENJI SUGIBAYASHI^e*Department of Hospital Pharmacy, Kitasato Institute Hospital^a, 5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University^b, 5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan, Department of Pediatrics, Kitasato Institute Hospital^c, 5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan, Faculty of Pharmaceutical Science, Josai International University^d, 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan, and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University^e, 1-1, Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan**(Received 28 September 2007; Accepted 16 February 2008)*

Summary: The purpose of this study was to evaluate the degrees of bitterness and sweetness of five commercially available preparations (1 granule (B) and 4 dry syrups (DS-1-DS-4)) of acetaminophen (APAP) when suspended in water by human gustatory sensation testing and drug release test. The drug release experiment was performed in distilled water as the release medium at 4, 25 and 37°. The amount of APAP released from each preparation increased with an increase in medium temperature. In the human gustatory sensation test, we evaluated the bitterness and sweetness, respectively, at two time points. First, we evaluated the tastes immediately after the suspension had been kept in the mouth for 5 seconds, which we termed "immediately taste". The second time point was 15 seconds after the suspension was ejected from the mouth but the mouth was not rinsed with water, which we referred as "residual taste".

In the gustatory sensation test, all preparations were found to be significantly masked against the bitterness, but DS-2 was not sufficiently masked against the immediate bitterness, as compared with other DS preparations. In addition, the rank order of continued sweetness tended to be DS-1 ≥ DS-4 ≥ DS-3 > B = DS-2 in descending order. These results suggest that the masking of bitterness was probably due to the sweetness enhancement and the decreased dissolution of APAP.

Keywords: bitterness; sweetness; acetaminophen; dry syrup; pediatric use

アセトアミノフェン (N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide; APAP) は、解熱鎮痛薬として広く臨床

現場に於いて使用されている。APAPはアセトアニリド及びブフェナセチンの主要代謝物で、それらの解熱鎮痛効果の活性本体と考えられている。解熱・鎮痛作用は中枢性で、その作用機序は体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱及び視床と大脳皮質の痛覚閾値の上昇効果によると

* 〒283-8555 千葉県東金市求名1番地
城西国際大学薬学部
TEL: 0475-53-4524, FAX: 0475-53-4525
E-mail: makimoto@jiu.ac.jp

される。解熱鎮痛作用はアスピリンと同程度であるが、平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさないことが特徴である¹⁾。

近年、APAPの同効薬であるジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸及びサリチル酸系薬剤の投与とインフルエンザ脳症・脳炎との関連性が問題視されており、小児のインフルエンザ発熱時にこれら薬剤の投与を禁止する旨の通知が厚生労働省から発出されている²⁾。また、日本小児科学会より「インフルエンザに伴う発熱に対して使用するのであればAPAPが適切であり、非ステロイド性消炎剤の使用は慎重にすべきである」という見解も公表された³⁾。加えて、2001年4月、医療用フェナセチン含有医薬品の濫用対策として供給停止措置がとられたが、長期使用での副作用の危険性が低いAPAPにより代替可能であると考えられる⁴⁾。APAPは小児の解熱鎮痛剤として推奨される唯一の薬物として、その使用頻度及び使用量が年々増加しつつあるのが現状であり、すでに多くのジェネリック製品が発売されるに至っている。ジェネリック製品は、医療費の抑制のみならず、製剤技術の発達により様々な特徴を持つ製品が開発される余地がある。しかしながら、実際には厚生労働省の製造承認成績以外のデータについて製品が言及されることは稀であり、特に臨床現場の観点からその品質評価を試みた例は少ない⁵⁾。品質や性能により差別化が図れるならば、優れたジェネリック製品の使用拡大につながる事が期待できる。

小児用製剤は、味やにおいが飲みやすく工夫されているものが多いが、それでも「子供が飲んでくれない」と苦勞している保護者は少なくない。ドライシロップ(DS)は、コーティング技術や甘味料の添加により本薬に由来する苦味を抑えることにより服薬コンプライアンスの改善を目的とした製剤であるが、APAP製剤間の苦味および甘味の強度を定量的に評価した検討はそれ程多くはない。

そこで今回、現在市販されているAPAPの各種DS製剤について、その服薬性を評価することを目的に、ヒト官能試験および溶出性試験を実施し、APAP原末あるいは細粒剤との比較検討を行った。

実験の部

1. 試料

本研究で用いたアセトアミノフェン(APAP)医薬品製剤は、原末水溶液(A)、細粒剤(B)およびドライシロップ(DS)製剤(DS-1～DS-4)4品目であり、Table 1に示す通りである。

APAPの分析標準品は、MP Biomedicals社製(ロット番号9674F, Aurora, OH, U.S.A.)の原体を用いた。また、日本薬局方収載の単シロップを味覚試験における甘味評価の陽性対照として使用し、その他の試薬は試薬特級品(和光純薬工業、大阪)であった。なお、試験に用いた水は、APAP溶出挙動の検討にイオン交換水Milli-Q(ミリポア、横浜)を、ヒト味覚試験時の原薬製剤懸濁用あるいは試験後の口腔内洗浄には市販飲料水(CRYSTAL

TABLE 1. Formulations of APAP Products on the Market.

Test Samples	Dosage Forms	APAP Contents	Additives
A	Powder	100%	—
B	Granule	20%	Hydroxypropylcellulose, Lactose, Saccharine Sodium, Food Yellow No. 5, Flavour
DS-1	Dry Syrup	20%	Sucrose, Microcrystalline cellulose, Lactose Hydrate, Hypromellose, Saccharine Sodium Hydrate, Aspartame, Food Yellow No. 5, Flavour
DS-2	Dry Syrup	20%	Sucrose, Microcrystalline Cellulose, Carmellose Sodium, Hydroxypropyl-cellulose 2910, Aspartame, Flavour
DS-3	Dry Syrup	40%	D-Mannitol, Povidone, Saccharine Sodium Hydrate, Aspartame, Anhydrous Silic Acid, Flavour (containing Lactose Hydrate), Food Yellow No. 5
DS-4	Dry Syrup	20%	Sucrose, Povidone, Carmellose Sodium, Crospovidone, Aspartame, Saccharine Sodium, Flavour

GEYSER™, 大塚ベバレジ, 徳島) をそれぞれ用いた。

実験方法

1. APAP の溶出挙動

DS を水で服用することを想定し, その際の苦味抑制の程度を予測するために, APAP の溶出のし易さを判定した。すなわち, 製剤試料 (APAP として 200 mg) を 4°C, 25°C および 37°C のイオン交換水 200 mL にそれぞれ添加し, その時間を実験開始とした。試験液は恒温槽により設定温度 ± 1°C に保ち, 30 rpm で振盪した。サンプリングは, 1, 2, 3, 4, 5 分に行い, 試験液 0.2 mL を採取した。

採取した試験液は, メンブランフィルター (0.45 μm, Millex-HV, ミリポア) で濾過し, 適宜希釈後に分光光度計 (UV-2450, 島津製作所, 京都) にて波長 243 nm における吸光度を測定した。

2. 味覚試験

被験者は 23 名 (男性 13 名, 女性 10 名), 年齢は 21 歳から 53 歳 (mean ± S.D.; 29.0 ± 8.2 歳), 十分な説明後に文書で承諾を得られたボランティアを対象に実施した。なお本研究は, 北里研究所病院倫理委員会にて審議され, 承認を受けた後に病院施設内で行った。

苦味ならびに甘味の評価は, それぞれ評定尺度法の Structure 尺度を用い^{5,6)}, 苦味および甘味の程度

を単極尺度によりスコア化して段階評価 (採点法) した (Fig. 1)。すなわち苦味スコアは, アセトアミノフェン飽和溶液を +5, 水を 1 とし, また, 甘味のスコア化は, 単シロップを +5, 苦味と同様に水を 1 とした。

味覚評価の手順は Russell と Paul の Whole Mouth Exposure Procedure⁷⁾ に準じて, 試験液 10 mL で行った。すなわち, 各製剤はそれぞれ水 10 mL と混和し, APAP 濃度 4 mg/mL の懸濁液を調製した。懸濁液は, 被験者毎に異なる順番で被験者に与えられ, それぞれで口に含み, 苦味および甘味の判定を行った。判定は懸濁液を含んで 5 秒後と, 15 秒後の 2 回評価を行った。なお, 15 秒後の評価は, 最初の判定直後に懸濁液を吐き出してから行った。なお, 各製剤試料の味覚評価試験の間隔は 5 分とし, 水で十分うがいをしてから次の評価を行った。

なお, 事前に少数パネル (4 名) により予備的な識別型試験を実施して懸濁液中 APAP 濃度および試験間隔を設定した。APAP 試験液は, 添付文書に従い用時懸濁とし, 比較的均一に分散可能な容量とした。また, APAP 濃度は飽和溶液と比較して判別可能な苦味スコアとなるように設定した水溶液 (4 mg/mL) と同じにした。

なお副次的な評価として, 1. 口腔内に製剤を含んだときの感触で「飲みやすさ」, 2. 製剤の香りの印象を「匂い」, 3. 吐き出した後の総合的な味覚の満足度

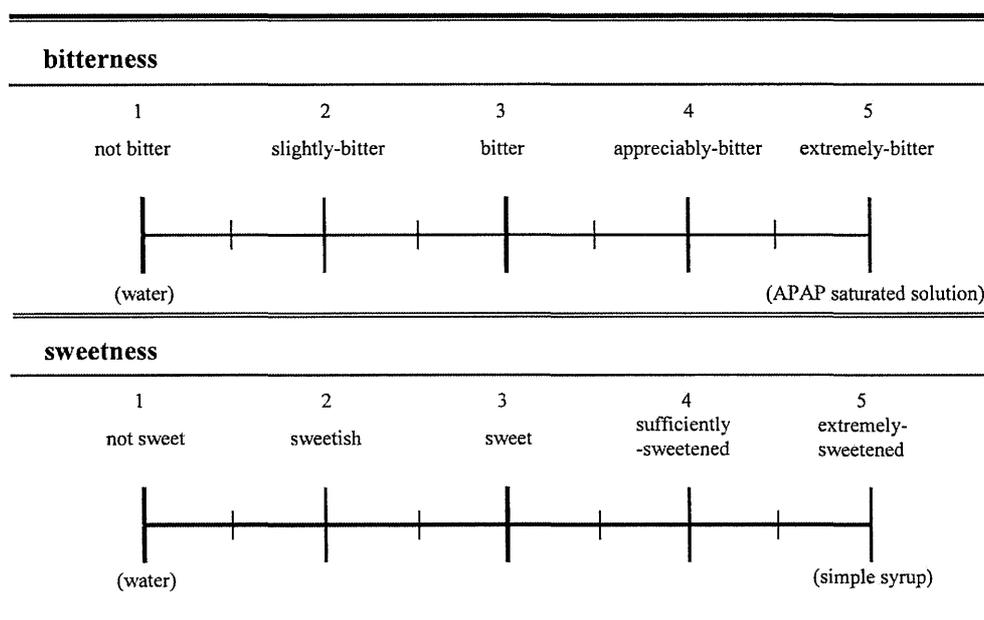


Fig. 1. Structure Scales in Gustatory Sensation Tests.

および口腔内の物理的感触（ざらつき感など）などの評価を「後味」としてアンケート用紙に、「良い」「どちらともいえない」「悪い」の3段階により被験者がマークすることも併せて実施した。

3. 統計解析

溶出試験の実験結果は平均値 ± 標準偏差で示した。また、味覚試験の結果は、箱ヒゲ図 (box-and-whisker plot) で示し、有意差の検定にはノンパラメトリック法の Steel または Steel-Dwass 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした⁸⁾。

結 果

1. APAP の溶出挙動

溶出挙動に及ぼす温度の影響の結果を Fig. 2 に示

す。緩和な溶出条件にもかかわらず、37°C ではいずれの製剤も、5 分以内に主薬のほとんどが溶出した。特に、DS-2 は 1 分以内に 80% 以上が溶出した。しかしながら、温度が低くなると共に、製剤からの溶出率は低下する傾向が認められた。25°C では、DS-1 および DS-3 の溶出率の低下が明らかであった。さらに 4°C では、DS-2 を除く全ての製剤からの主薬の溶出が抑制された。一方、DS-2 はいずれの温度においても速やかに主薬を溶出した。25°C における溶出率は、概ね DS-2 > DS-4 ≥ B ≥ DS-1 = DS-3 の順であった。

2. 味覚試験

苦味強度評価結果を Fig. 3 に、溶出挙動 (Fig. 2) の 25°C、5 分における APAP 溶出量 (mg) と苦味

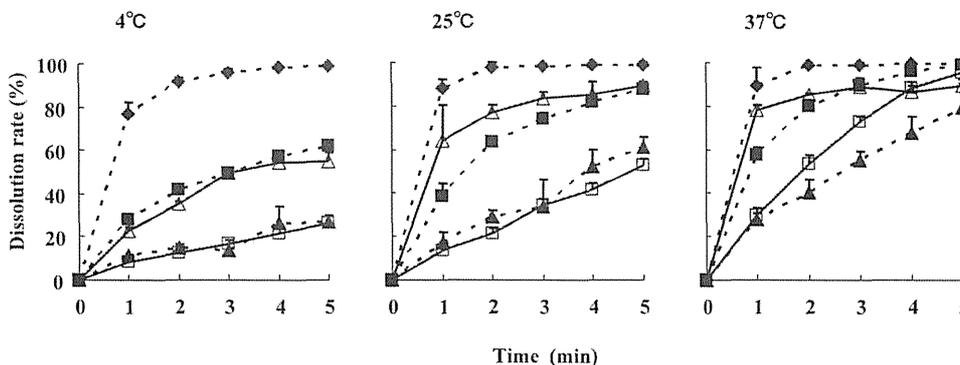


Fig. 2. Effects of Temperatures on the Dissolution Behaviors of APAP from Each Product. ---■---, B; ---▲---, DS-1; ---◆---, DS-2; ---□---, DS-3; ---△---, DS-4. Each point represents the mean ± S.D. of three experiments.

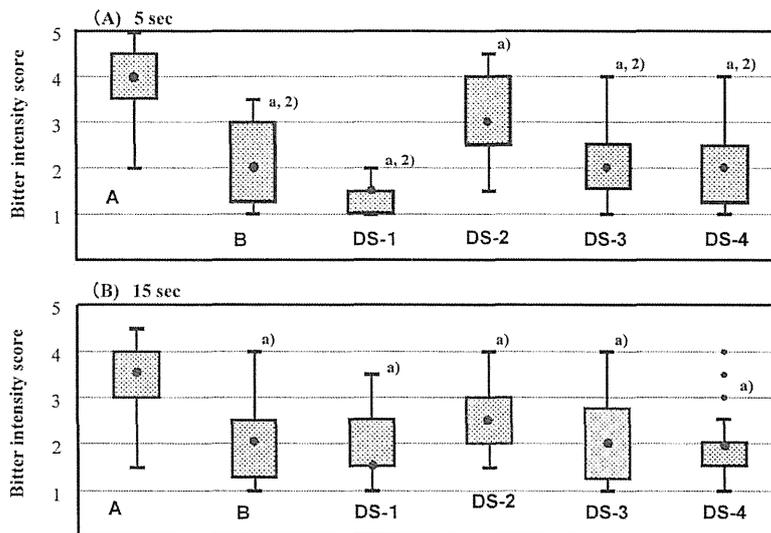


Fig. 3. Bitter Intensity Score Evaluated by Gustatory Sensation Tests. a) $p < 0.05$, compared with A, the APAP solution by Steel test. b) $p < 0.05$, compared with B, the granule, 1) compared with DS-1, 2) compared with DS-2, 3) compared with DS-3 and 4) compared with DS-4 by Steel-Dwass test.

スコア (5 秒後) の相関結果を Fig. 4 に示す. 服用初期の苦味スコア (5 秒後) については APAP 水溶液と比較して, いずれのマスクング製剤 (細粒剤 + DS 製剤) もスコアが有意に低下し ($p < 0.05$), 製剤工夫による苦味の抑制効果が認められた. 服用初期 (5 秒後) の苦味スコアは, 統計学的な差は検出できなかったものの, DS-1 が最も低い値であった. DS-2 は初期の苦味スコアが比較的高く, 他の DS 製剤と比較して苦味の抑制効果が低いと考えられた ($p < 0.05$). 吐き出した後 (15 秒後) の苦味スコア

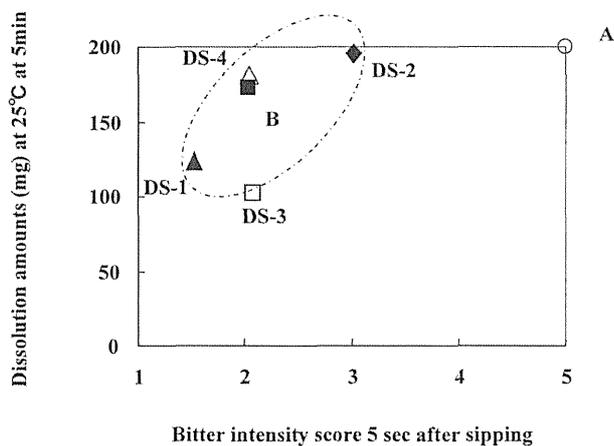


Fig. 4. The Relationship between Dissolution Amounts of APAP and Bitter Intensity Score for Various Preparations.
 ---■---, B; ---▲---, DS-1; ---◆---, DS-2;
 ---□---, DS-3; ---△---, DS-4.

も, 水溶液と比較していずれの製剤でも有意に苦味の抑制が維持されていた. しかしながら, マスクング製剤間においては, 苦味スコアに統計学的有意差は認められなかった. また, 溶出挙動と苦味スコアとの相関性は, DS-3 を除いてほぼ溶出量の順となった.

甘味強度評価試験の比較を Fig. 5 に示す. 細粒剤 B を対照にした初期 (5 秒後) の甘味スコアの比較では, DS-1 と DS-4 に統計学的に有意に高い甘味強度が認められた ($p < 0.05$). 一方, DS-2 と DS-3 では B に対する統計学的な差は認められず, DS-2 はスコア的にむしろ低下する傾向が認められた. そのため, DS-1, DS-3 および DS-4 の甘味強度は有意に DS-2 よりも高かった. 吐き出した後 (15 秒後) の評価においても DS-1 と DS-4 は B と比較して有意に甘味強度が維持されていることが示された. 特に DS 製剤の中で, DS-1 の甘味スコアはこの時点で DS-2 および DS-3 よりも, DS-4 は DS-2 よりも有意に高かった.

3. 副次的 (嗜好) アンケート調査

味覚だけでなく, 製剤としての全体的印象についてもアンケート評価を実施した. 結果を Fig. 6 に示す. 「飲みやすさ」では, DS-1, DS-3 および DS-4 の印象は良好であった. 「匂い」については, 全ての製剤で「悪い」がなく概ね良好であったが, DS-1 と DS-3 では「良い」がほぼ 50% であったのに対し

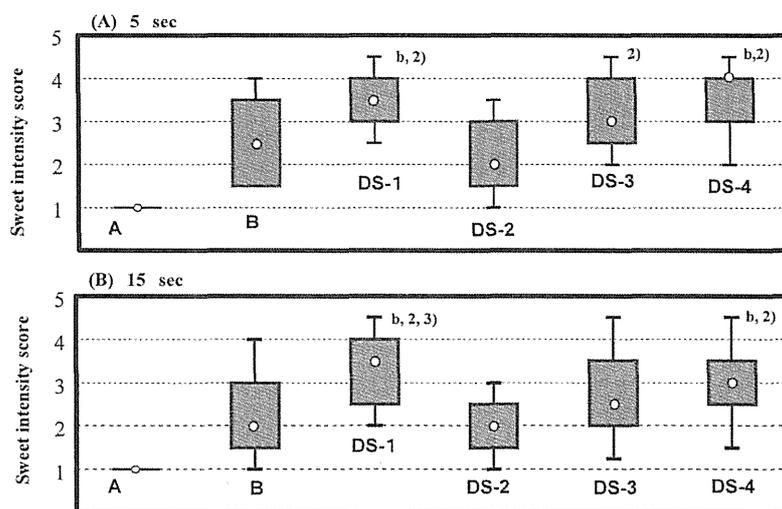


Fig. 5. Sweet Intensity Score Evaluated by Gustatory Sensation Tests.
 b) $p < 0.05$, compared with B, the granule, 1) compared with DS-1, 2) compared with DS-2, 3) compared with DS-3 and 4) compared with DS-4 by *Steel-Dwass test*.

て、DS-2とDS-4では「良い」が30%以下であった。また、総合的な後味の印象であるが、最も評価の高かった製剤はDS-4であり、「悪い」と評価した被験者は1名だけであった。DS-1も比較的印象の良い被験者が多かったが、好まないという被験者も

おり、個人により異なる印象をもつ結果となった。そのほかのDSでは、後味を好まない被験者がむしろ好印象の被験者を上回る結果となった。

4. ま と め

試験結果のまとめは、Table 2 に示す。DS-1 をは

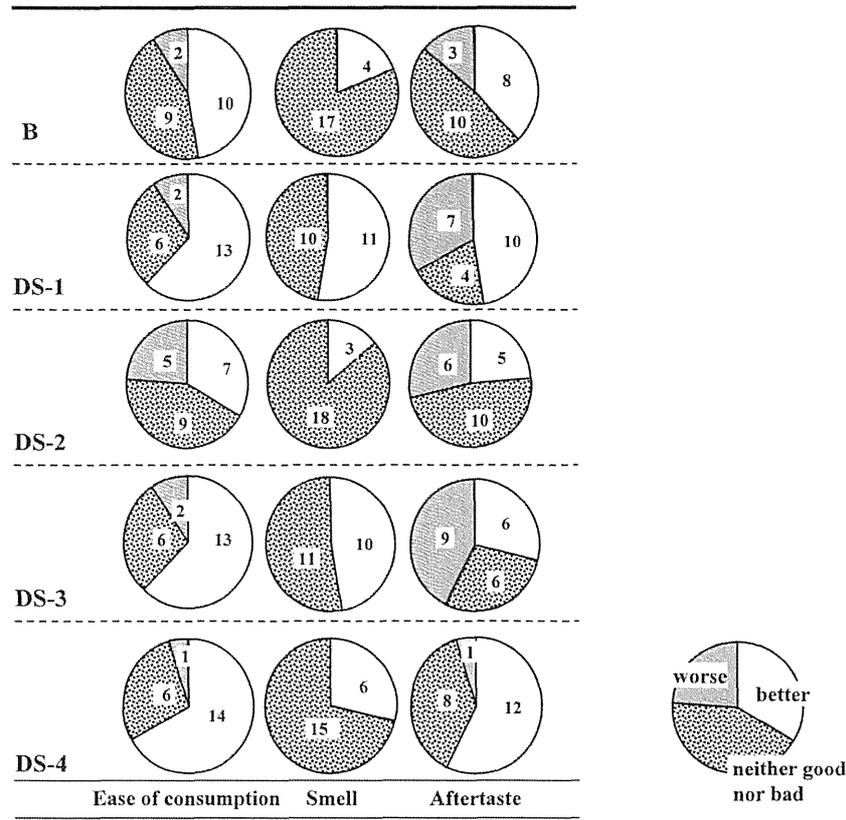


Fig. 6. Results of the Questionnaire Survey on the Preference Evaluation of APAP Preparations.

TABLE 2. Summary Table of Research Findings on APAP Products.

Rank order	1	2	3	4	5
Dissolution amount (25°C)	DS-2	DS-4	B	DS-1	DS-3
Bitter inhibitory evaluation (5 s)	DS-1	B = DS-3 = DS-4			DS-2
Bitter inhibitory evaluation (15 s)	DS-1	DS-4	B = DS-3		DS-2
Sweetness intensity evaluation (5 s)	DS-4	DS-1	DS-3	B	DS-2
Sweetness intensity evaluation (15 s)	DS-1	DS-4	DS-3	B = DS-2	
Ease of consumption	DS-4	DS-3 = DS-1		B	DS-2
Smell	DS-1	DS-3	DS-4	B	DS-2
Aftertaste	DS-4	B	DS-1	DS-2	DS-3

じめとするマスキング製剤は苦味の抑制効果が認められたが、その効果には差が認められDS-2の苦味抑制効果は比較的劣っていた。初期の甘味強度はDS-4が高く、その持続性においてはDS-1が上回るものと推察された。嗜好的評価においては、匂い以外はDS-4の評価が高かった。また、DS-2は嗜好的評価においても、若干評価は低いものであった。

考 察

近年、インフルエンザ脳症の問題から小児の解熱鎮痛薬のあり方が見直されており、その適正使用が強く求められている。APAPはこうした安全性の面から臨床現場において汎用されており、今なお数多くの小児用DSが市場に参入している。しかしながら、小児に薬剤を服用させるとき、味や匂いなどの問題から服薬拒否を示す場合があり、保護者に大変な苦勞をかけることも少なくない。本研究では、市販のDSを対象に主として味覚を中心としたコンプライアンス情報を得ることを目的に評価を行った。

まず、マスキング製剤間の溶出挙動を比較した。医療用医薬品の後発製剤は生物学的同等性の規格をクリアして承認されていることから、日本薬局方溶出試験規格では溶解度が比較的高いAPAP (ca. 14 mg/mL, 20°C)の溶出挙動における微妙な差を検出できない可能性があった⁹⁾。また、クラリスロマイシン (CAM)の苦味強度との相関で注目されているミニカム法は、個体粒子表面の苦味物質濃度を測定するのに有用である¹⁰⁾。しかしながら、本法はパドル法よりも溶出速度が大きく、従ってCAMよりも溶出速度の速いAPAPに適用しても溶出挙動と苦味を比較できない可能性が示唆される。そこで、必ずしも口腔内での溶出を反映するものではないが、緩和な攪拌条件で溶出挙動を検討した。すなわち、服用に用いる水を試験液として30 rpmでゆっくり振盪し、1分毎に試験液を採取測定する方法を用いて、5分後までの主薬の溶出挙動を観察した。また、主薬の溶解速度には温度依存性があることから、3種類の温度で試験を実施した。細粒剤を含めマスキング製剤においては溶出挙動に温度依存性が認められたが、DS-2はその影響が著しく少なく、4°Cでも速やかな主薬の溶出挙動が認められた。一方、細粒剤BやDS-4はDS-2と比較して溶出速度が緩慢であり、その傾向は温度の低いほど大きくなった。さ

らに、DS-1とDS-3は、いずれの温度でも緩慢な溶出を示した。可能な限り主薬と感覚器 (味蕾)との接触を避ける観点から言えば、生物学的同等性に影響を与えない程度に溶出速度の遅い製剤は、服用初期の苦味抑制に寄与するかも知れない。また、DS-2を除いたDS製剤は、低温時に溶出速度が顕著に遅延することから、低温の飲食物と一緒に摂取させることで更にコンプライアンス向上が期待できることが示唆された。

今回評価したDSに関して、マスキング技術の詳細は明らかではない。近年、微粒子コーティング機などにより水系コーティング剤でマスキング加工して薬物の苦味を抑制する実用化技術が開発されている¹¹⁾。またOTC領域では、水なしでも飲めるAPAPの速溶錠が市販されている。B、DS-2およびDS-4は5分後の溶出性は比較的速やかであったが、試験開始直後にメンブランフィルター (0.45 μm)で濾取した溶出液は完全に溶解していなかったことから (Fig. 2)、分散は速やかでも主薬の溶解性はそれほど良好でないように思われた。しかしながら、DS-3の溶出性がBやDS-4に比べて緩慢であるのに、マスキング効果は同様であったことから考えると、BやDS-4に対する具体的なマスキング技術については調査の余地を残すものと考えられる (Fig. 4)。

ヒト試験は、被験者それぞれが5製剤全ての味覚強度を数値尺度によって採点し評価した。この方法は、直接的な製剤比較を論じることができるが、味覚の個人差、疲労や順応による正確性についての問題点も否定はできない。特に味覚は臭覚刺激ほどではないとは言え、順応や疲労があることが知られている¹²⁾。そこで、評価順序を逆にした2群により試験を行い、順序効果を統計学的に検討したが、有意な差は認められなかったことから ($p > 0.05$)、概ね以下の推論ができるものと考えた。

味覚試験からDS製剤の中には苦味や甘味に大きく異なるものがあることが明らかとなった。服用初期 (5秒後) および吐き出した後 (15秒後)の苦味は、細粒剤Bも含めて全てのDSで有意に苦味の抑制ができていたと考えられた。また、苦味スコアの中央値も服用初期 (5秒後)と吐き出した後 (15秒後)で大きな変化がなく、経時的な味覚変化も少ない可能性が示唆された。しかしながら、服用初期 (5

秒後)の苦味抑制に関して、製剤間で差が認められた。DS-2は他のマスキング製剤と比較して有意に苦味抑制の程度が低く、十分にマスキングができていない可能性が推察された。DS-2の溶出速度はいずれの温度でも速やかであったことから、主薬の溶出性を反映した可能性も考えられる。しかし、苦味マスキングのための添加剤の種類とその量的な違いにより異なることも考えられることから、甘味についても評価を試みた。

服用初期(5秒後)の甘味について細粒Bを対照に比較したところ、DS-2は統計学的な有意差はないものの甘味スコアは低く、甘味は比較的少ないことが確認された。一方、DS-1およびDS-4は細粒Bよりも有意にスコアが高く、さらにDS-2よりも甘味が強いことが認められた。DS-3はBと有意差は認められなかったが、DS-2よりも有意に甘味強度は高かった。甘味の強さは苦味の抑制に有用と報告されていることから¹³⁾、DS-2は甘味強度に影響する添加剤の種類と量に影響された可能性も考えられる。吐き出した後(15秒後)の甘味評価で、DS-1はB、DS-2およびDS-3よりも甘味強度の持続が認められた。また、DS-4はBおよびDS-2よりも甘味強度の強いことが明らかとなった。DS-3は溶出量が少ないにもかかわらず、BやDS-4と苦味に差がみられなかったのは、甘味強度が影響している可能性も推察された。これらのことから、主薬の溶出挙動だけでなく甘味強度もマスキングに著しい効果があることが示唆された。

副次的なアンケート結果を総合すると、DS-2を除き全てのマスキング製剤は「飲みやすさ」に問題はないとの評価結果であった。「匂い」には特に問題のある結果はなく、「良い」という評価のDS-1とDS-3には被験者が好むフレーバー(オレンジ風味)が添加されていることに起因するものと推測される。甘味の検出閾値に香りが影響するとの報告があり¹⁴⁾、柑橘系をはじめとするフルーツ・フレーバーはショ糖、サッカリンおよびアスパルテームなどの甘味を増強するとの結果が紹介されている。また、近藤らはレバミピドの口腔内速崩錠「レバミピドチョコレート」の開発過程において、ココアパウダーにアスパルテームを添加することで苦味マスキング効果が増強されることを示した¹⁵⁾。この場合、ココアパウダーにアスパルテーム散を添加すること

でココアパウダー由来の匂いが増強され、臭覚の面から苦味マスキング効果に影響を及ぼしたことが示唆されている。アスパルテームがショ糖などに比べて、オレンジなどの風味増強効果も報告されていることから¹⁶⁾、単なる甘味剤による苦味抑制効果¹³⁾だけでこのマスキングが説明できない可能性がある。今回評価したDSではオレンジフレーバーおよびアスパルテームが配合されているものが多く、レバミピドの苦味マスキングと同様に匂いの影響があった可能性も高い。ちなみに、DS-2は「においはないか又は僅かに特異なにおいがある」であり、匂いのマスキング結果への影響を考える上で興味深いものであった。フレーバーと甘味料との相互作用は、電子臭覚システムやガスクロマトグラフィーの手法等により¹⁵⁾科学的に検討する必要があるものと考えられた。一方、物理的な感触までを包括した後味の評価はDS-4が非常に良く、次いでDS-1であったが、DS-4以外では好ましい後味を感じない被験者の存在も多く認められた。DS-1の後味について好ましくないとした原因であるが、苦味ではなくDSの粒度が大きく若干口腔内で分散性に乏しいことによるのかもしれない。

APAPのDS製剤は小児における使用が高いことを考えればDS-1やDS-4は苦味抑制や甘味持続の観点から優れていることが、総合的に裏付けられた。その中でもDS-1は苦味スコアや甘味持続で優れ、低温で主薬溶出が抑制できることから、低温食品との混和により更に服用時の苦味マスキングに優れた製品になる可能性も推察される。逆に、市販DSの中には比較的マスキングが不十分である製品の存在も示唆され、医療従事者によるAPAPジェネリック製品の品質評価の重要性をあらためて認識した。しかしながら、味覚のスコアは成人と小児では評価が異なることが多い。したがって、今後は本結果の検討を基に、成人と小児と比較評価や実際にDSを服用する際に混和する最適飲食物の情報も臨床現場において重要になると考えられた。

結 論

市販のDSおよび対照とした細粒剤の5品目の味覚試験を実施した結果、製剤間により苦味抑制ならびに甘味強度に差があることが認められた。その差は、主薬の口腔内での溶出速度および添加剤の種類

と量の差によることが推察された。臨床使用時には、それらの差を十分に把握して使用が求められることが望ましいと考えられる。本結果はAPAPを主薬とするDS製剤のジェネリック製品の有効利用と選択基準に有益な情報を提供するものと考えられる。

引用文献

- 1) 田中千賀子, 加藤隆一編, NEW 薬理学 改訂第3版, 南江堂 (1996).
- 2) 日本小児感染症学会運営委員会, インフルエンザ関連脳症についての見解, 小児感染免疫, **11** (4), 429-431 (1999).
- 3) 厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班, インフルエンザ脳症ガイドライン, p. 8 (2005).
- 4) 水島 裕編, 今日の治療薬 2007, p. 262-264, 南江堂 (2007).
- 5) 鹿島亜沙美, 矢吹宏美, 諸橋朱美, 福本恭子, 上野和行, テオフィリン徐放性ドライシロップ剤の先発品と後発品の品質比較評価に関する研究, 医療薬学, **32** (11), 1088-1093 (2006).
- 6) 辻絵里子, 高田美幸, 内田享弘, 味覚センサを用いたマクロライド系ドライシロップの苦味評価 (苦味マスキングに関する報告 第22報), 医療薬学, **31** (3), 186-193 (2005).
- 7) R.S.J. Keast, P.A.S. Breslin, Modifying the bitterness of selected oral pharmaceuticals with cation and anion series of salts, *Pharm. Res.*, **19** (7), 1019-1026 (2002).
- 8) 菅 民郎, 改訂新版「EXCEL統計」のための統計分析の本, pp. 370-384, (株) エスミ (2006).
- 9) 医療用医薬品品質情報集, No. 12, 日本公定書協会編, 薬事日報社 (2002).
- 10) T. Yajima, Y. Fukushima, S. Itai, Y. Kawashima, Method of evaluation of the bitterness of clarithromycin dry syrup, *Chem. Pharm. Bull.*, **50** (2), 147-152 (2002).
- 11) N. Pearnchob, R. Bodmeier, Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique, *Inter. J. Pharm.*, **268**, 1-11 (2003).
- 12) 増山英太郎, 小林茂雄, センソリー・エバリュエーション—官能検査へのいざない—, p. 43-44 (1989).
- 13) J. Djordjevic, R.J. Zatorre, M. Jones-Gotman, Effects of perceived and imagined odors on taste detection, *Chem. Senses*, **29** (3), 199-208 (2004).
- 14) 高野真理, 小児用薬剤の味付けと配合変化, 調剤と情報, **8** (5), 741-744 (2002).
- 15) 近藤千聡, 福岡悦子, 佐々木忠徳, 並木徳之, 高野秀仁, 安室 修, 山元俊憲, チョコレート風味の口腔内速崩錠 (チョコレート) の開発に関する研究 (第3報) —患者ベネフィットの向上を目指したレバミピドチョコレート調製条件の最適化—, 薬剤学, **67** (5), 347-355 (2007).
- 16) 味の素 (株), <<http://www.ajinomoto.co.jp/amino/aminoscience/sweet/index.html>> (General Foods Co., 特許 開 49-69876 および 開 51-1681).