

クラリスロマイシンドライシロップと各種カルボシステイン製剤併用時の 苦味強度における先発医薬品と後発医薬品間の違い

松尾律子,^a 田中祥子,^a 加納美知子,^a 磯野喜美子,^a 田中泰羽,^a 田浦智子,^a
浅田由貴,^a 赤嶺有希子,^a 沢井 一,^a 木下正和,^a 須藤智美,^a 久野木良子,^a
三木晶子,^b 堀 里子,^b 佐藤宏樹,^b 大谷壽一,^b 澤田康文^{*,b,c}

Bitterness of the Mixture of Clarithromycin Dry Syrup and Carbocisteine Preparation-difference between Branded and Generic Drugs

Ritsuko MATSUO,^a Syouko TANAKA,^a Michiko KANOU,^a Kimiko ISONO,^a Yasuha TANAKA,^a
Tomoko TAURA,^a Yuki ASADA,^a Yukiko AKAMINE,^a Hashimu SAWAI,^a Masakazu KINOSITA,^a
Tomomi SUDOU,^a Yoshiko KUNOKI,^a Akiko MIKI,^b Satoko HORI,^b Hiroki SATOH,^b
Hisakazu OHTANI,^b and Yasufumi SAWADA^{*,b,c}

^aIncorporated Foundation of Wadokai Pharmacy, 1-8-4 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0034, Japan, and

^bLaboratory of Drug Informatics Graduate School of Pharmaceutical Sciences, ^cInterfaculty Initiative in
Information Studies, Graduate School of Interdisciplinary Information Studies, The University
of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received September 21, 2007; Accepted November 27, 2007; Published online November 28, 2007)

The purpose of this study was to assess the bitterness intensity and pH of the solutions of clarithromycin dry syrup (CAM-DS), carbocisteine preparation (CC), and the concomitant use of both drugs. We conducted 6 types of human gustatory sensation tests with 6 healthy male volunteers. As a result, there was almost no difference in the bitterness intensity of CAM-DS between the branded (the latest and former preparations) and the generic formulations. The bitterness intensity of CAM-DS (the latest and former preparations of the branded as well as the generic formulations) was almost equally enhanced by mixing it with either the branded CC-DS or the branded and the generic carbocisteine granule (CC-Gr). On this occasion, the enhancing the bitterness of the branded CAM-DS (latest and former preparation) was nearly avoided safely by dosage form's changing CC-DS or CC-Gr to the branded CC-Sy. However, unlike the branded CC-Sy, some generic CC-Sy failed to suppress the bitterness. Furthermore, it was proven that some generic CAM-DS were shown to exhibit bitterness when mixed with even branded CC-Sy. In conclusion, it should be noted that the extent of bitterness of the mixture of CAM-DS and CC highly varies among the generic formulations.

Key words—clarithromycin; carbocisteine; bitterness; generic formulation; branded formulation

緒 言

小児の呼吸器系の感染症治療において頻用されているマクロライド系抗生物質は一般的に苦味が強く、特にクラリスロマイシン (CAM) 原薬の苦味はキニーネに匹敵するほど苦味が強い。そのため、従来の小児用製剤であるクラリスTMドライシロップ小児用やクラリスTMドライシロップ小児用 (CDS 1) は原薬の苦味をマスキングするため、胃

溶性の高分子マトリックス粒子に甘味剤や酸化マグネシウムなどの塩基性物質でコーティングを施した製剤化が行われていた。¹⁾ さらに、製剤の懸濁性や苦味のマスキング法に改良を加え、口腔内の pH 6.8 程度の環境下では原薬が溶け出さないよう工夫した新製剤 (CDS) が 2006 年 6 月に発売された。²⁾ しかし、数多く上市されているクラリスロマイシンドライシロップ (CAM-DS) の後発品の苦味評価に関する報告としてはリクモースTMドライシロップにおいて行われているだけである。³⁾ この報告では、メーカーが自社製品リクモースTMドライシロップを含む CAM-DS 後発品 5 種について、ヒトを

^a勸和同会薬局, ^b東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座, ^c東京大学大学院情報学環・学際情報学府
*e-mail: sawada@mol.f.u-tokyo.ac.jp

対象にした苦味評価試験を行い、自社製品の有用性を報告している。一方、CAM-DS と、カルボシステイン (CC) 製剤であるムコダインドライシロップ (MDS) あるいはムコダイン細粒 (MGr) が同時処方されるケースが多々みられる。MDS や MGr は酸性製剤であるため、これらと CAM-DS を同時に服用すると、前述のような製剤加工が施してあっても、酸性条件下で製剤加工が壊れて CAM 原薬が溶出し、強い苦味が発現することが知られている。^{4,6)} また、この強い苦味は MDS や MGr の代替としてムコダインTMシロップ 5% (MSy) を用いることで軽減されることも示されている。⁷⁾ しかし、これらの苦味発現に関して後発品を含む各種 CAM-DS 及びカルボシステインシロップ (CC-Syp) を対象とした検討は行われていない。そこでわれわれは、小児に対して CAM-DS と MDS 又は MGr が処方されたケースを想定し、後発品を含む各種 CAM-DS の苦味発現の程度、CDS と混合した際の MDS 又は MGr の後発品の苦味発現の程度及びその苦味発現の軽減に対する MSy 後発品の影響について健康成人を対象にした臨床試験を行い、先発品との比較検討を行った。

方 法

1. 被験者 本試験は「ヘルシンキ宣言」の倫理基準に準拠して計画したものであり、所属機関内に設置された倫理委員会により承認を得て実施した。被験者は、同意の得られた日本人の健康成人男性 (年齢: 20-45 歳) の 6 名とした。なんらかの薬物常用者、アルコール中毒者、喫煙者は除外した。試験参加に際しては、「ヘルシンキ宣言」に準拠して被験者に試験の内容及び被験者の守られるべき権利の説明を十分行い、被験者が理解したことを確認したのちに、被験者本人の自由意思による試験参加への同意を文書により得た。被験者は試験前日より刺激物、味の濃い食品及びアルコールの摂取を控えた。

2. 試料 CAM-DS 製剤は先発品の改良型製剤としてクラリスドライシロップ小児用「10%」(CDS) (大正富山医薬品, 東京都), 先発品の旧製剤としてクラリシッド・ドライシロップ小児用 (CDS 1) (アボットジャパン, 大阪市) を使用した。なお、クラリスドライシロップ小児用「10%」

(CDS) とクラリシッド・ドライシロップ小児用 (CDS 1) は全く同じ製剤であり、同時期に改良新製剤が発売されているが、本試験では本試験実施時に在庫していた改良前のクラリシッド・ドライシロップを先発品旧製剤として使用した。後発品ドライシロップ製剤としては、クラリスロマイシン DS 10% 小児用「サワイ」(沢井製薬, 大阪市), クラリスロマイシン DS 10% 小児用「日医工」(日医工, 富山市), クラリスロマイシン DS 10% 小児用「EMEC」(メディッサ新薬, 大阪市), クラリスロマイシン DS 10% 小児用「MEEK」(小林化工, あわら市), クラリスロマイシン DS 10% 小児用「日研」(興和創薬株, 東京都), リクモースドライシロップ小児用 10% (東和薬品, 大阪市), マインベース DS 10% 小児用 (大正薬品工業, 甲賀市) を使用した。CC 製剤は、CC のドライシロップ製剤 (CC-DS) としてムコダイン DS 「33.3%」(MDS) (杏林製薬, 東京都) を、細粒 (CC-Gr) としてムコダイン細粒 「50%」(MGr) (杏林製薬, 東京都) 及び C-チステイン細粒 (MGr 1) (日医工, 富山市) を、シロップ (CC-Sy) としてムコダインシロップ 5% (MSy) (杏林製薬, 東京都), サワテンシロップ 「5%」(沢井製薬, 大阪市), ムコトロンシロップ 5% (大洋薬品工業, 名古屋市), キューブランシロップ 5% (陽進堂, 富山市), ムコチオ S10 「10%」(小林化工, あわら市) を使用した。苦味標準液は塩酸キニーネ「日本薬局方」(エビス製薬, 大阪市) を用いて調製した。水は「日本薬局方」精製水 (オリエンタル薬品工業, 天童市) を使用した。各種溶液の pH は、検体を水又は各種飲料と混和し 30 秒かく拌後、30 秒間静置して pH メーター (HORIBA, 京都市) を用いて測定した。

3. 苦味強度に関する評価法 健康成人男性 6 名を対象として官能試験を行った。

苦味の標準液として濃度の異なる塩酸キニーネ溶液 (0.01, 0.03, 0.10, 0.30, 1.0 mM) 各 2 ml を口腔内に 5 秒含み、その直後の苦味を桂木⁸⁾らによる苦味強度に基づき 5 段階 (苦味強度 0, 1, 2, 3, 4) にスコア化した。被験者全員が標準液の苦味強度を正確に区別できることを予試験にて事前に確認し、苦味強度 0-4 を記憶したのち、各サンプルの評価を行った。苦味強度は、強度 1: ほとんどの人がわずかに苦味を感じる程度、強度 2: かなり苦味を感じる程

度，強度 3：非常に強い苦味，強度 4：舌が麻痺するような極めて強い苦味，である。

検体は，被検製剤に 25 ml の水又は飲料を混合し 30 秒間混和してから試験に供した。被検者は，検体の 2 ml を口腔内に 5 秒含み，そのときの苦味強度を評価した。評価後，検体はすべて吐き出し，水 25 ml で 5 回うがいと口すすぎを行った。

4. pH 及び苦味強度の評価 以下の 6 種の試験を行った (Table 1)。

4-1. CDS における苦味強度及び pH の濃度依存性の評価 CDS 0.5 g, 1.0 g, 又は 2.0 g を水に混和したものを検体として評価を行った。

4-2. CAM-DS 製剤間の苦味強度及び pH の違い 各 CAM-DS (計 9 種) 1.0 g を水に混和したものを検体として評価を行った。

4-3. CDS 又は CDS1 と CC 製剤(MDS, MGr 又は MGr1) との混和による苦味強度の検討 CDS 又は CDS1 1.0 g に，CC 製剤として MDS 0.4 g, MGr 0.27 g 又は MGr1 0.27 g (いずれも成分量として 133 mg 相当) を加えて水に混和したものを検体として評価を行った。

4-4. CAM-DS と MDS の混和による苦味強度の検討 各 CAM-DS 1.0 g に，MDS 0.4 g を加えて水に混和したものを検体として評価を行った。

4-5. CAM-DS (計 9 種) と MSy との混和による苦味強度の検討 9 種の CAM-DS について，それぞれの 1.0 g と，MSy (成分量として 133 mg)

を水に混和したものを検体として評価を行った。

4-6. 先発品及び後発品の CC-Syr の苦味強度と，それらを CDS と混合した際の苦味強度に関する検討 5 種の CC-Syr について，成分量として 133 mg を取り，これに水を混和したもの，並びに CDS 1.0 g と混合後水に混和したものを検体として評価を行った。

5. 統計学的処理 2 群間における有意差検定には Wilcoxon *t*-test を用いた。多群間における有意差検定には Kruskal-Wallis rank test を用い，有意差が認められた場合の 2 群間における多重比較検定には Mann-Whitney U-test を用いた。2 群間の相関関係は Spearman's rank correlation を用いて検定した。危険率は 5% として計算した。

結 果

1. CDS における苦味強度及び pH の濃度依存性の評価 CDS 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g 懸濁液の苦味強度は CDS の濃度に依存して上昇する傾向がみられたが，統計的に有意なものではなかった (Table 2)。また，各溶液の pH にも濃度間で有意な差はみられなかった。

2. CAM-DS 製剤間の苦味強度及び pH の違い Table 3-1 に示すように，CDS と比較して，CDS3 以外の他の CAM-DS 製剤との間に苦味強度に有意な差は認められなかった。Table 3-2 には先発品を含む CAM-DS 9 製剤の水懸濁液の pH を示

Table 1. Summary of Sensory Test Protocol

Preparation	CDS 0.5 g	CDS 1.0 g	CDS 2.0 g	CDS 1	CDS 2	CDS 3	CDS 4	CDS 5	CDS 6	CDS 7	CDS 8
Water	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
MDS	—	3	—	3	4	4	4	4	4	4	4
MGr	—	3	—	3	—	—	—	—	—	—	—
MGr 1	—	3	—	3	—	—	—	—	—	—	—
Mys	—	5,6	—	5	5	5	5	5	5	5	5
Mys 1	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mys 2	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mys 3	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mys 4	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—

• The figures in this table indicate the study number stated in the experimental section.-shows that the sensory test is not performed. CDS : Clarith dry syrup for pediatric (new dosage form of Clarithromycin dry syrup for pediatric), CDS 1 : KLARICID syrup for pediatric use (former dosage form of Clarithromycin dry syrup for pediatric), CDS 2 to CDS 8 : generic formulations of Clarithromycin dry syrup for pediatric (CAM-DS), MDS : Mucodyne dry syrup, MGr : Mucodyne fine granules, MGr 1 : generic formulations of Mucodyne fine granules, Mys : Mucodyne syrup, Mys 1 to Mys 4 : generic formulations of Mucodyne syrup.

す。いずれの CAM-DS 製剤の pH も、7.32–10.5 と塩基性を示した。

3. CDS 又は CDS1 と CC 製剤(MDS, MGr 又は MGr 1) との混和による苦味強度の検討 CDS 単独での水懸濁液の苦味強度は 1 以下であり (Table 2), また CC 製剤である MDS, MGr 及び

Table 2. Intensity of Bitterness and pH of CDS Solution (0.5, 1.0, 2.0 g/25 ml water)

Content of CDS	0.5 g	1.0 g	2.0 g
pH	8.8	9.5	9.5
Intensity of Bitterness ^{a)} (mean ± S.D.)	0.17 ± 0.41	0.5 ± 0.84	1.2 ± 1.2

^{a)} Values indicate the means ± S.D. (n=6). * No significant difference among the intensities in three groups followed by Kruskal-Wallis rank test.

MGr1 単独の苦味強度も各々 0.5, 1.3, 1.3 と低い値を示した (Table 4-1)。また, CDS 単独での水懸濁液は pH 10.1 で塩基性であったのに対し, MDS, MGr, MGr 1 の水懸濁液は各々 pH 3.30, 3.01, 2.87 と酸性であった。また, CDS を MDS, MGr 又は MGr 1 と混合した場合には, 両剤の水懸濁液の平均苦味強度は各々 3.8, 2.0, 3.2 と, CDS 単独時と比較して有意に上昇した。さらに CDS+MDS 群と CDS+MGr 群との比較では, 前者の方がより苦味強度が有意に高かった ($p < 0.05$) (Table 4-2)。CDS と MDS, MGr, MGr 1 との混合懸濁液の pH は各々 3.66, 4.26, 3.66 と, 各群間での差はわずかであった (Table 4-2)。

4. CAM-DS と MDS の混和による苦味強度の検討 すべての CAM-DS は MDS と混合すること

Table 3-1. Comparison of the Intensity of Bitterness of Nine CAM-DS Solutions (1.0 g/25 ml)

CAM-DS	CDS	CDS 1	CDS 2	CDS 3	CDS 4	CDS 5	CDS 6	CDS 7	CDS 8
Intensity of Bitterness ^{a)}	0.50 ± 0.84	0.67 ± 0.82	1.0 ± 0.63	1.8* ± 0.75	0.5 ± 0.55	1.0 ± 0.63	0.67 ± 0.52	0.67 ± 0.82	0.33 ± 0.82

^{a)} Values indicate the means ± S.D. (n=6). * $p < 0.05$, compared with CDS (n=6, Kruskal-Wallis rank test, Mann-Whitney U-test) • CDS 1 to CDS 8 are generic formulations of CAM-DS.

Table 3-2. pH of Nine CAM-DS Solutions

	CDS	CDS 1	CDS 2	CDS 3	CDS 4	CDS 5	CDS 6	CDS 7	CDS 8
pH	10.1	7.32	8.90	9.92	10.46	10.14	8.83	10.5	9.56

• CDS 1 to CDS 8 are generic formulations of CAM-DS.

Table 4-1. Intensity of Bitterness and pH of the Solutions of CDS and CC Preparations (MDS, MGr, MGr 1)

Preparation	CDS	MDS	MGr	MGr 1
Intensity of Bitterness ^{a)}	0.5 ± 0.84	0.5 ± 0.55	1.3 ± 0.83	1.3 ± 0.82
pH	10.1	3.30	3.01	2.87

^{a)} Values indicate the means ± S.D. (n=6).

Table 4-2. Intensity of Bitterness and pH of the Mixed Solution of CDS and CC Preparations (MDS, MGr, MGr 1)

Preparation	CDS	CDS+MDS	CDS+MGr	CDS+MGr 1
Intensity of Bitterness ^{a)}	0.5 ± 0.84	3.8 ± 0.41*	2.0 ± 0.63* [†]	3.2 ± 0.75*
pH	10.1	3.66	4.26	3.66

^{a)} Values indicate the means ± S.D. (n=6). * $p < 0.05$ compared with intensity of bitterness of CDS (Wilcoxon *t*-test), [†] $p < 0.05$ compared with intensity of bitterness of CDS+MDS (Wilcoxon *t*-test).

Table 5. Comparison of Bitterness and pH of the Mixed Solution of CAM-DS and MDS

Preparation	CDS +MDS	CDS 1 +MDS	CDS 2 +MDS	CDS 3 +MDS	CDS 4 +MDS	CDS 5 +MDS	CDS 6 +MDS	CDS 7 +MDS	CDS 8 +MDS
Intensity of Bitterness ^{a)}	3.8±0.41	4.0	3.8±0.41	3.5±0.55	4.0	3.0	3.3±0.52	1.5±0.55*	2.7±1.2
pH	3.6	4.27	3.90	3.41	3.6	4.17	3.43	4.26	3.29

a) Values indicate the means±S.D. (n=6). * p<0.05 compared with intensity of bitterness of CDS+MDS (Kruskal-Wallis rank test, Mann-Whitney U-test).

Table 6. Comparison of Bitterness and pH of Mixed Solutions of CAM-DS and MSy

Preparation	CDS +Msy	CDS 1 +Msy	CDS 2 +Msy	CDS 3 +Msy	CDS 4 +Msy	CDS 5 +Msy	CDS 6 +Msy	CDS 7 +Msy	CDS 8 +Msy
Intensity of Bitterness ^{a)}	0.33±0.52	0.5±0.84	1.3±0.82*	1.8±0.75*	2.2±0.75*	0.33±0.52	0.83±0.75	0.5±0.84	0.17±0.41
pH	7.86	6.40	6.47	8.23	8.32	8.77	7.68	8.82	7.84

a) Values indicate the means±S.D. (n=6). * p<0.05 compared with intensity of bitterness of CDS+MSy (n=6, Kruskal-Wallis rank test, Mann-Whitney U-test).

により苦味が増強した (Table 5)。MDS との混合による苦味強度の上昇幅は、後発品 CDS 7 において 1.5 と最も低く (Table 5)、他剤に比較して CAM-DS 混合時の苦味が有意に低かった。

5. CAM-DS (計 9 種) と Msy との混和による苦味強度の検討 CAM-DS と Msy を混合した場合、ほとんどの CAM-DS において MDS と混合した場合と比較して混和による苦味強度の増強は小さかった。しかし、後発品 CDS 2, CDS 3, CDS 4 では Msy と混合した場合、先発品に比べて苦み強度が強くなり、CC 製剤として Msy を用いても苦みの発生を防止し難いことが判明した (Table 6)。9 種の CAM-DS 製剤に MDS を混合した場合は、すべての製剤において酸性を示したが、Msy を混合した場合の pH はすべての製剤において塩基性から中性に維持されていた (Table 6)。

6. 先発品及び後発品の CC-Syr の苦味強度と、それらを CDS と混合した際の苦味強度に関する検討 CC-Sy の苦味強度は、Msy と 3 種の後発品では 1 以下であったが、後発品 Msy 4 では他の薬剤に比べて苦味強度が強い傾向にあった (Table 7-1)。さらに、CDS と Msy の混合懸濁液は CDS と MDS の混合懸濁液の苦味強度と比較して有意に低かった (p=0.029)。また CC-Sy の後発品である Msy 1, Msy 2, Msy 3 と CDS の混合懸濁液の苦味強度も、CDS 単独の懸濁液と比較してわずかに高かったに過ぎず、CDS と MDS の混合懸濁液に比

べて苦味強度は有意に低かった (p=0.029)。しかし、後発品 Msy 4 は MDS とほぼ同程度に CDS の苦味強度を上昇させた。先発品 Msy 及び Msy 1, Msy 2, Msy 3 の pH はいずれもほぼ中性であったが、Msy 4 のみが 3.50 と酸性を示した。また CDS と Msy, Msy 1, Msy 2, Msy 3, Msy 4 を混合した水懸濁液の pH はそれぞれ 7.86, 8.10, 8.53, 7.54, 4.21 と Msy 4 との混合懸濁液のみ酸性を示した (Table 7-2)。

考 察

CAM は 2006 年には水への分散性、苦味の軽減、風味などを改良した新製剤が発売された。この新製剤は、旧製剤より苦味が抑制されており、水に懸濁後時間経過に伴う苦味の上昇が緩やかであると報告されている。²⁾ しかし、われわれが比較試験を行ったところ、CAM-DS 先発品の新旧製剤では苦味の程度に差はないことが判明した。したがって、改良された新製剤に切り替わっても、従来の製剤と同様に服用時の苦味対策に関しては十分な注意が必要であることを示唆された。次に CAM-DS の後発品 7 種についても製品間の苦味の違いを比較検討した。その結果、後発品 1 製剤 (CDS 3) に、CDS に比べて苦味が有意に強いものが認められた。CDS 3 の pH は Table 3-1 に示すように 9.92 と先発品と変わらなかったが、他の製剤設計上の違いで苦味を呈したものと考えられた。しかし、他の後発品

Table 7-1. Intensity of Bitterness and pH of CC-Syr Solutions

CC-Syr	MSy	MSy 1	MSy 2	MSy 3	MSy 4
Intensity of Bitterness ^{a)}	0.33±0.52	0.17±0.41	0.50±0.84	0.67±0.52	1.0±1.1
pH	6.46	7.29	7.70	6.76	3.50

a) Values indicate the means±S.D. (n=6), • MSy 1 to MSy 4 are generic formulations.

Table 7-2. Intensity of Bitterness and pH of Mixed Solutions of MDS and CC-Syr

Preparation	CDS+MDS	CDS+MSy	CDS+MSy 1	CDS+MSy 2	CDS+MSy 3	CDS+MSy 4
Intensity of Bitterness ^{a)}	3.8±0.41	0.5±0.84*	0.67±0.52*	1.3±0.82*	0.83±0.98*	3.2±0.75
pH	3.6	7.86	8.10	8.53	7.54	4.21

a) Values indicate the means±S.D. (n=6), • MSy 1 to MSy 4 are generic formulations. * $p < 0.05$ compared with intensity of bitterness of CDS+MDS (n=6, Kruskal-Wallis rank test, Mann-Whitney U-test).

に関しては、先発品に比べて有意な差は認められなかった。

次に、CAM-DS と併用処方されることが非常に多い CC 製剤との併用による苦味の検討を行った。MDS 及び MGr は酸性製剤であるために、CAM-DS と混合すると苦味を強く発現する。⁴⁻⁶⁾ 特に小児においては、苦味の感受性が成人より亢進していることを示す知見も報告されており、^{9,10)} 小児における服薬コンプライアンス向上のためには、苦味の軽減は重要な課題と考えられる。CDS1 と MDS 又は MGr との併用時の苦味を軽減するためには、それらの代替として MSy を用いることによって苦味が軽減することが提示されているが、⁷⁾ 苦味軽減効果に関する定量的なデータはなく、医療現場ではあまり知られていない。さらに、CAM-DS 後発品と CC 製剤先発品及び後発品を混合した際の苦味発現に関する先発品と比較した定量的な試験結果も現在までに報告されていない。そこで、3 種の剤形の CC 製剤と CAM-DS 先発品及び後発品との混合による苦味の発現を定量的に検討した。その結果、CDS と MDS 又は MGr を混合した際は、従来の報告通り強い苦味が発現した。CDS 単独懸濁液の pH が 10.1 であったのに対し、CDS と MDS 又は MGr の混合懸濁液の pH はそれぞれ 3.66, 4.26 まで低下していた。CAM-DS と MDS の混合による苦味強度として、併用時の pH が重要な指標であることはこれまでにも報告されており、¹¹⁾ 本試験の結果においても CDS は MDS や MGr と混合することにより懸濁液の pH が酸性側に傾き、苦味が増強したもの

と考えられる。CDS と MGr を混合した場合、CDS と MDS を混合したときよりも苦味の発現は軽度であったが、CDS と MGr1 を混合したときには、CDS と MDS を混合した場合とほぼ同程度の苦味が観測された。

一方、CDS に MSy を混合すると全く苦味の発現がみられず、混合液の液性も弱塩基性 (pH 7.86) に維持されていることが判明した。すなわち、MSy は他の CC 製剤と異なり CDS と混合しても懸濁液が酸性にならず、CAM 原薬が溶出し難いため、苦味の増強が軽度であったと考えられる。さらに CC-Sy の後発品についても同様に苦味が発現しないかの検討を行ったところ、Table 7-2 に示すように先発品及び後発品の 3 種では苦味は発現しなかったが、MSy 4 では、MDS を混合したときのような強い苦みを呈した。MSy 4 は単独でも pH が 3.5 と、他の後発品、先発品と異なり酸性を示していたことは、苦味の発現と一致する結果である。以上の結果、CAM-DS と CC 製剤を併用する場合は、MGr や MDS ではなく MSy を用いることにより、確実に苦味の発現を回避できることが明らかとなった。また、後発品の CC-Syr の中には、CAM-DS と混合した場合 MGr や MDS と同様の苦味を発現するものも存在するため注意が必要である。

さらに、先発品、後発品を含め 9 種類の CAM-DS と MDS との混合による苦味を検討した結果、後発品の中で CDS 7 は先発品と比較して苦味が有意に軽減した製剤であった。一方、MSy との混合では、CDS では混合により全く苦味が発現しなく

なったのに対して、後発品のうち CDS 2, CDS 3, CDS 4 では、かなり苦味を発現することが判明した (Table 6)。したがって、CAM-DS の後発品を使用する場合には CAM 原薬の苦味発現特性がそれぞれ異なり、先発品同士の混合で苦味発現が軽微となる組み合わせにおいても、どちらか一方を後発品にすることにより、苦味発現が軽微とならない組み合わせが生じる危険性があることに注意が必要である。

なお本試験終了後、2007 年 8 月までの時点で、CAM-DS において 4 種類 (クラリスロマイシンドライシロップ 10% 小児用「メルク」、クラリスロマイシン DS 小児用 10% 「タカタ」、クラリスロマイシンドライシロップ 10% 小児用「タイヨー」、クラリスロマイシン DS 10% 小児用「コーワ」)、CC-Gr で 1 種類 (ルポラボン細粒)、CC-Sy で 2 種類 (メチスタシロップ小児用 5%、C-チステンシロップ 5%) の後発品が新たに上市されている。これらについても今後評価が必要であろうと思われる。

また、試験に使用した MSy の後発品であるムコチオ S 「10%」は 2007 年 8 月の時点で販売中止となっている。このように、後発品の商品供給の変動の多さや不安定さなど問題となる点もあるが、われわれが提案する配合に関する試験方法を速やかに行うことによって適正な医薬品評価が可能となるであろう。さらに、CAM-DS の中でも苦味発現の観点から製剤上の工夫をされている後発品も見出すことが可能である。また、各製造メーカーが市販前に混合製剤の pH を測定するなどの試験を施行し、情報提供すれば医療現場にとって有用であることは間

違いない。これによって、良質の後発品が育成され、医療現場で安心して使用できることになるであろう。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Itai S., Yajima T., Demachi M., *Antibiot. Chemother.*, **13**(2), 322–327 (1997).
- 2) Uchida T., Tsuji E., Okada S., *Pharma Medica*, **24**(5), 71–74 (2006).
- 3) Sugiura T., Okuda Y., Akashi T., Tsuji E., *Igaku to Yakugaku*, **56**(5), 735–742 (2006).
- 4) Sugiyama T., Goto C., Katagiri Y., *J. Clin. Ther. Med.*, **13**, 3521–3526 (1997).
- 5) Sugiyama T., Goto C., Katagiri Y., *J. Clin. Ther. Med.*, **21**, 1113–1117 (2005).
- 6) Tsuji E., Takada M., Uchida T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 186–193 (2005).
- 7) Interview form of KLARICID syrup for pediatric use (Abbotto Japan).
- 8) Katsuragi Y., Mitsui Y., Umeda T., Otsuji K., Yamasawa S., Kurihara K., *Pharm. Res.*, **14**, 720–724 (1997).
- 9) Horio T., *Jpn. J. Pediatr.*, **57**, 2433–2438 (2004).
- 10) Steiner J. E., Bosma J. F. (Ed.), 4th Symposium on Oral Sensation and Perception, U.S. Government Printing Washington, D.C. 254–278 (1973).
- 11) Ishizaka T., Okada S., Takemoto E., Tokuyama E., Tsuji E., Mukai J., Uchida T., *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **55**(10), 1452–1457 (2007).