

## クラリスロマイシンドライシロップの先発品および 後発品の品質評価

岡田祥恵<sup>1</sup>, 嶽本絵理<sup>1</sup>, 石坂敏彦<sup>1,2</sup>, 内田享弘<sup>\*1</sup>

武庫川女子大学薬学部臨床製剤学講座<sup>1</sup>

和泉市立病院薬剤部<sup>2</sup>

### Quality Evaluation of Original Product and Generic Versions of Clarithromycin Dry Syrup

Sachie Okada<sup>1</sup>, Eri Takemoto<sup>1</sup>, Toshihiko Ishizaka<sup>1,2</sup> and Takahiro Uchida<sup>\*1</sup>

*Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Mukogawa Women's University<sup>1</sup>*

*Department of Pharmacy, Izumi Municipal Hospital<sup>2</sup>*

[ Received July 2, 2007  
Accepted September 6, 2007 ]

Clarithromycin (CAM) dry syrup is widely used for pediatric infections and nine generic versions of this product are now available on the Japanese market. The purpose of this study was to compare the pharmaceutical quality and palatability of the original CAM dry syrup with the nine generic versions. The quality evaluation included assessments of uniformity based on particle size and dividing methods. The particles of each product were divided into four groups on the basis of particle size and the mean CAM content of each group was determined. With the original product, the content was almost 100% for every particle size group, but for several of the generic products, the content was not uniform between particle size groups. Uniformity was lower for products divided by hand than those divided by machine and for many of the generic products, content uniformity exceeded the evaluation standard (JP XV), especially in the case that they were divided by hand.

In the evaluation of palatability which included the parameters of bitterness intensity (gustatory sensation test), ease of suspension and dispersion, and precipitation characteristics, for some generic products, the bitterness intensity increased over time. It was possible to achieve uniform suspension and dispersion for the original product but not for several of the generic products. As for precipitation characteristics, one of the generic products exhibited separation over time.

**Key words** — clarithromycin dry syrup, quality, palatability, original product, generic products

## 緒 言

近年、医療費抑制のため後発品の使用促進が図られている。薬剤師にとって、患者に対して安全かつ有効であり、服用性も優れた後発品を選択することは重要な責務だと考えられる。しかしながら、後発品の品質の情報については、厚生労働省への製造承認時のデータ以外については必ずしも十分な資料や報告がなされているとは限らず、特に臨床現場からの品質、服用性に対する研究は限られている<sup>1-5)</sup>。

クラリスロマイシン(CAM)ドライシロップは、小児感染症に広く使用されている薬剤であり、その後発品も複数発売されている。そこで本検討では、CAMドライシロップの先発品、および後発品9品目について、臨床使用時における品質として、各薬剤の粒度別の含量均一性、手撒きまたは自動分包機で分包した際の含量均一性の2点について検討を行った。さらに、薬剤の服用性もQOLの低下に影響を与えることから品質の一部であると考え、CAMドライシロップの後発品の苦味強度、懸濁・分散性、沈降性の3点について先発品を対照として評価を行った。

\* 兵庫県西宮市甲子園九番町 11-68 ; 11-68, 9-Bancho, Koshien, Nishinomiya-shi, Hyogo, 663-8179 Japan

## 実験方法

### 1. 材料

CAM ドライシロップは、先発品(クラリス、以下 A)、および後発品 9 品目を使用した。後発品 9 品目は、クラリスロマイシン DS10%小児用「サワイ」、クラリスロマイシン DS10%小児用「日医工」、クラリスロマイシン DS10%小児用「EMEC」、クラリスロマイシン DS10%小児用「タカタ」、クラリスロマイシンドライシロップ 10%小児用「メルク」、リクモースドライシロップ、マインベース DS10%小児用、クラリスロマイシン DS 10%小児用「日研」およびクラリスロマイシン DS10%「MEEK」を B~J にランダムに割り付けた(表 1)。水は精製水、苦味の教師用サンプル(標準溶液)は塩酸キニーネ(Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo, U.S.A)を使用した。その他はすべて試薬特級品を使用した。

### 2. 含量均一性の評価と試料の調製方法

#### 1) 粒度別の含量均一性の評価

各薬剤 5.0 g を、第 15 改正日本薬局方の粒度測定法に準じて、内径 75 mm、ステンレス製のふるい(500 $\mu$ m, 355 $\mu$ m, 150 $\mu$ m)を用いて粒子径別に分類した<sup>9)</sup>。以下、500 $\mu$ m 以上、355–500 $\mu$ m, 150–355 $\mu$ m, 150 $\mu$ m 以下の 4 段階の薬剤粒子を大, 中, 小, 極小と定義し、それぞれについて重量(%)を求めた。さらに、各粒度の薬剤 0.05 g を採取し、CAM を抽出(次項 2. CAM の抽出参照)後、各粒度の含量を HPLC にて定量した。

#### 2) CAM の抽出

4 段階の各粒度(大, 中, 小, 極小)の薬剤 0.05 g に、エタノール 6 mL および内標準物質としてパラオキシ安息香酸ブチルを加え、30 分間超音波を照射後、エタノールで全量を 10 mL とし、遠心分離(3,500 rpm, 10 分)をした。上清 1 mL を採取し、さらに遠心分離(12,000 rpm,

5 分)後、HPLC にて CAM の定量を行った。HPLC の測定には、クロマトグラフ(Shimadzu LC-10 AT), UV 検出器(Shimadzu SPD-10 A), データ解析機器(Shimadzu C-R 7 A), 逆相カラム(Cosmosil 5 C 18-AR, 4.6 $\times$ 150 mm, Nacalai Tesque Co., Ltd, Japan)を用いた。測定条件は以下のとおりである。移動相 0.2 mol/L リン酸二水素カリウム(1 $\rightarrow$ 3):アセトニトリル=13:7(pH 4.5), 流速 1 mL/min, 吸光波長 210 nm, カラム設定温度 50 $^{\circ}$ C, サンプル注入量 10 $\mu$ L。

3) 分包時(手撒きおよび自動分包機)の含量均一性の評価

各薬剤 5.0 g を手撒き、または全自動分包機(Duet HP-93 UT, 高園産業(株))を用いて 10 包に分包した。各分包中の薬剤について、上記と同様に粒度別の重量(%)を求めた後、各分包中の薬剤から CAM を抽出後、HPLC にて定量を行った。CAM の抽出、および HPLC による定量は、1 包あたりの薬剤(約 0.5 g)に、エタノール 60 mL および内標準物質としてパラオキシ安息香酸ブチルを加え、30 分間超音波を照射後、エタノールで全量を 100 mL とし、上記と同様に行った。なお、含量は 10 包中の各薬剤の重量で補正して算出した。

### 3. 服用性(苦味強度、懸濁・分散性、沈降性)の評価と試料の調製方法

各薬剤の苦味強度は、ヒト官能試験および味覚センサ(次項 4. 味覚センサ測定参照)により評価し、さらに口腔内を想定した pH 6.0 のリン酸緩衝液における薬剤からの CAM の溶出性についても比較した。また、各薬剤の水への懸濁・分散性、沈降性について以下の方法で検証した。

#### 1) 苦味強度の評価

各薬剤 1.0 g を水(ただし味センサ測定では 10 mM KCl 溶液)25 mL に投入後、ただちに手で 5 回振とうすることにより懸濁・分散させ、30 秒, 2 分, 10 分攪拌後のろ過液を試料とし、ヒト官能試験および、味センサ測定を行った。本検討では、味センサ測定データと官能試験データとの回帰の必要性と同じ試料を測定に使用するという観点から、全実験を通し薬剤のろ液を使用した。ヒト官能試験は Katsuragi et al. の等価濃度試験法<sup>9)</sup>にて行った。すなわち、5 人の健常人を被験者として、事前に 5 段階の各種濃度(0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0 mM)に調製した苦味の教師用サンプル(標準溶液)である塩酸キニーネ溶液について 2 mL を口腔内に 5 秒間含み、対応するスコア(0, 1, 2, 3, 4)の提示を行った後、未知サンプルについてスコア化を行わせた。被験者には各薬剤のサンプル 2 mL を口腔内に 5 秒間含み、苦味強度を評価させた。1 つのサンプルの官能試験と次のサンプル官能試験の間は、少なくとも 20 分間の間隔をあげ、前の

表 1. クラリスロマイシンドライシロップの先発品および後発品 9 品目の性状(色, 粒子径)

|     | 薬剤 | 性状   |               |
|-----|----|------|---------------|
|     |    | 色    | 粒子径( $\mu$ m) |
| 先発品 | A  | 微赤白色 | 145.5         |
|     | B  | 白色   | 117.2         |
|     | C  | 白色   | 607.1         |
|     | D  | 白色   | 106.4         |
|     | E  | 白色   | 259.2         |
|     | F  | 白色   | 163.7         |
|     | G  | 白色   | 257.2         |
|     | H  | 白色   | 121.3         |
|     | I  | 微黄白色 | 312.3         |
|     | J  | 白色   | 422.2         |

粒子径は、薬剤 150 mg を水 75 mL に懸濁後、粒度分布画像解析装置(Rapid VUE, Beckman Coulter, Inc., USA)にて測定した。

サンプルの影響が残らないようにした<sup>7)</sup>。

2)口腔内を想定した pH 6.0 のリン酸緩衝液における溶出性の評価<sup>8)</sup>

第 15 改正日本薬局方の溶出試験第 2 法(パドル法)に準じて、口腔内での CAM の溶出を想定して、pH 6.0 の緩衝液中へ薬剤を投入した直後から 10 分経過後までの CAM の溶出性を評価した。すなわち、各薬剤 1.0 g について、リン酸緩衝液(pH 6.0, 37℃)500 mL, パドル回転数 100 rpm にて溶出試験を開始し、薬剤投入後、30 秒, 1 分, 2 分, 3 分, 5 分, 10 分経過後の CAM の溶出量を HPLC により定量した。

3)懸濁・分散性の評価

薬剤の水への濡れや懸濁・分散の容易さを評価するために次の実験を行った。各薬剤 1.0 g をビーカー中の水 25 mL に投入し、スターラーで攪拌(300 rpm)10 秒後の懸濁・分散状態を目視にて観察を行った。攪拌回転数は事前に 5 人にスパテルを用いて 20 回攪拌させ、その時間より算出した回転数の平均値をもとに 300 rpm に固定した。

4)沈降性の評価

懸濁・分散系の安定性を確認するために、懸濁・分散粒子の沈降性の評価を行った。各薬剤 0.5 g をスクリー管中の水 12.5 mL に加え、均一に懸濁・分散するまで振とうした懸濁・分散試料をメスシリンダーに移した直後、1 分, 2 分, 5 分, 10 分経過後の沈降層の厚さを計測した。

#### 4. 味覚センサ測定

味覚センサ装置 SA 402 B((株)インテリジェントセンサテクノロジー)を使用した。本装置は脂質膜センサの電極部分を有したロボットアームで制御されている。特に電位出力値を検出できるセンサは最大 8 本使用可能である。脂質膜はポリ塩化ビニルを支持剤として可塑剤と脂質を混合して作製された厚さ 0.2 mm のものを使用した。本検討ではマイナス膜の 4 本のセンサ(channel 1, 2, 3, 12)を使用した。この脂質膜で測定された電位出力値の変化はコンピュータへ送られ、この情報をもとに既報<sup>9,10)</sup>に従い回帰分析を行った。

サンプル測定前の基準液はヒトの唾液に相当し、かつ味センサの出力が安定になるという 2 つの条件を満たす 30 mM KCl 溶液+0.3 mM 酒石酸溶液を基準液に使用した。サンプルを測定する前の基準液(Reference solution)の測定値を  $V_r$ (mV)で示す。次に、サンプル溶液にセンサを浸した時の測定値を  $V_s$ 、サンプル測定終了後、再び測定した基準液の測定値を  $V_r'$ と定義した。そこからの電位変化が味信号であるから、( $V_s - V_r$ )を一般的に相対値として利用する。また、サンプルを測定した前後での基準液の測定値の変化は、脂質膜に苦味薬物が吸着したことに由来すると考えられる。例えば、苦味のある薬

物を服用後しばらく口の中に苦味が残った結果生じる味に相当する。この( $V_r' - V_r$ )を CPA(Change of membrane Potential caused by Adsorption)値と定義するが、この値は苦味を表現する重要な測定値である。この CPA 値は酸味、塩味、甘味、旨味を持った物質にはまったく応答しない苦味特異的な値である。

## 結 果

### 1. 含量均一性の評価

#### 1)粒度別の含量均一性の評価

各薬剤の 4 段階の粒度(大, 中, 小, 極小)についての粒度別の重量%, および含量%を図 1 に示した。A(先発品)では、粒度別の重量%は小の薬剤粒子が全体の薬剤粒子の約 80% を示し、粒度は揃っていた。A の粒度別の含量%は、大, 中, 小, 極小のいずれの粒度の粒子もほぼ 100% であり、主薬が均一に含有されていることが認められた。一方、後発品 D および J では、薬剤粒子の粒度は揃っているが、その他の後発品は比較的粒度分布が広がった。後発品の粒度別の含量については、後発品 B はほとんどの薬剤粒子を占める小, 極小の粒度で主薬が均一に含まれていることが認められたが、その他の後発品では粒度別の含量に著しい差が認められた。

2)分包時(手撒きおよび自動分包機)の含量均一性と粒度の評価

手撒きまたは自動分包機で分包した場合の含量均一性の評価の結果を表 2 に示した。A(先発品)は手撒き、自動分包機のいずれの分包においても、1 包あたりの含量はほぼ 100% を示し、それぞれの S.D. 値は 1.2, 0.5 であった。また、第 15 改正日本薬局方の製剤均一性試験中の含量均一性試験の項より求めた判定値は 2.9, 1.8 となった。後発品で含量均一性の判定値を超えたのは、手撒き分包した場合では C, E, F, H, I, 自動分包機を用いて分包した場合では C, F であった。

先発品および後発品 9 種について、手撒き、および自動分包機で分包した際の 1 包の平均重量は、それぞれ、Aでは 0.50g, 0.49g, Bでは 0.49g, 0.43g, Cでは 0.49g, 0.49g, Dでは 0.50g, 0.49g, Eでは 0.50g, 0.48g, Fでは 0.48g, 0.41g, Gでは 0.49g, 0.49g, Hでは 0.50g, 0.50g, Iでは 0.50g, 0.50g, Jでは 0.49g, 0.49g であった。また、その S.D. は、Gの手撒き分包時に 0.11 となり、それ以外はすべて 0.1 以下であった。なお、薬物の含量算出については 1 包中のそれぞれの薬剤重量で補正した。

また、上記の手撒きおよび自動分包機で分包時の粒度別重量%と S.D. について図 2 に示した。一部の後発品については、粒度別重量%の S.D. は自動分包時の比較して手撒き時に大きく認められた。

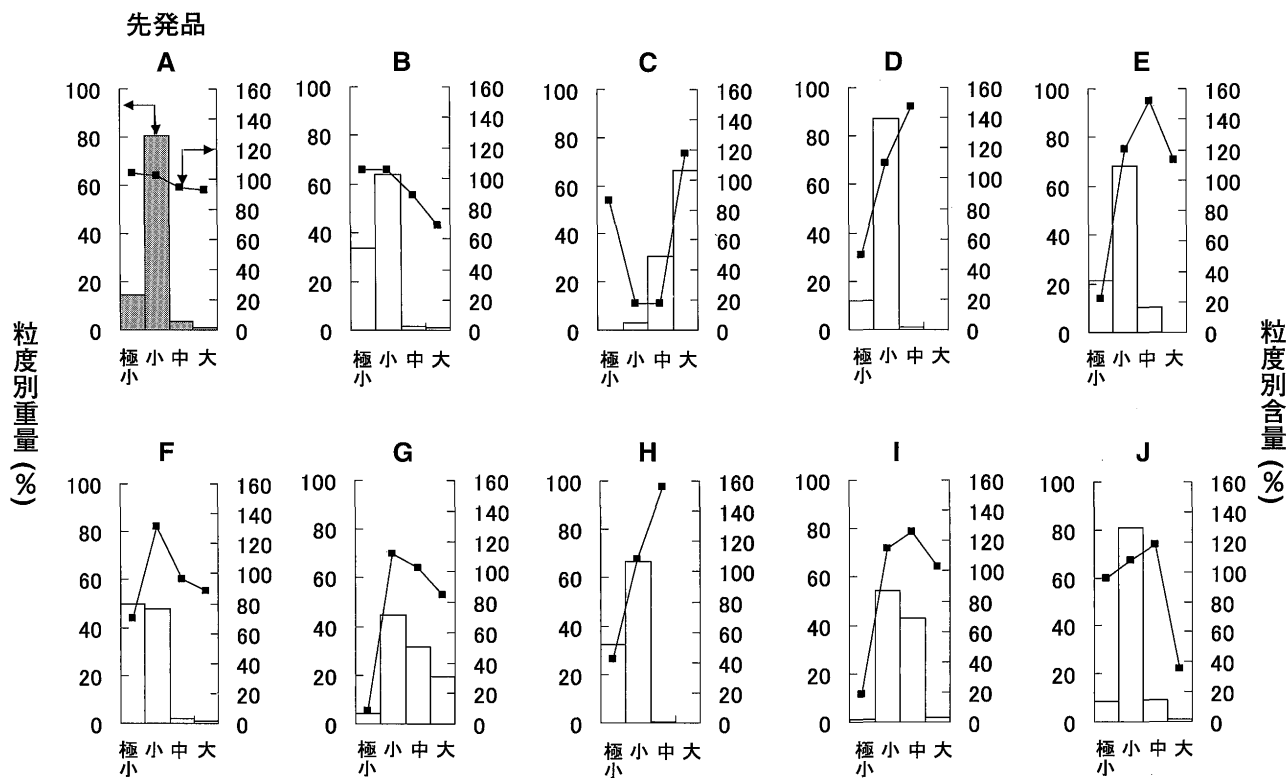


図1. 粒度別の重量(%)と含量均一性の評価

各薬剤を4段階の粒度(大, 中, 小, 極小)に分類し, 各粒度の重量(%)を求めた. また, 各粒度のCAMの含量(%)の定量を行った.

図中, 先発品Aのデータを例にとり, 粒度別重量(%)を左縦軸をスケールとして棒グラフ(網掛けで表示)で表示し, 対応する軸を(←)で示した. 粒度別含量(%)については折線グラフで表示し, 右縦軸をスケールとして, 対応軸を(→)として示した.

表2. 分包時(手撒きおよび自動分包機)の含量均一性の評価

|       |       | 先発品   | 後発品   |       |       |      |       |       |       |       |       |  |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|--|
|       |       | A     | B     | C     | D     | E    | F     | G     | H     | I     | J     |  |
| 手撒き   | 含量(%) | 100.0 | 104.3 | 105.7 | 99.4  | 88.3 | 112.0 | 95.9  | 103.2 | 106.9 | 108.1 |  |
|       | S.D.  | 1.2   | 0.5   | 9.9   | 3.9   | 18.7 | 10.9  | 2.7   | 8.0   | 4.1   | 3.4   |  |
|       | 判定値   | 2.9   | 4.0   | 27.8  | 9.4   | 55.1 | 36.6  | 9.1   | 20.8  | 15.3  | 14.9  |  |
| 自動分包機 | 含量(%) | 101.9 | 108.3 | 87.3  | 103.8 | 88.1 | 116.8 | 101.5 | 101.1 | 104.1 | 103.3 |  |
|       | S.D.  | 0.5   | 1.2   | 4.3   | 0.8   | 1.6  | 2.4   | 0.6   | 0.9   | 1.1   | 1.1   |  |
|       | 判定値   | 1.8   | 9.8   | 21.6  | 4.3   | 14.2 | 21.1  | 1.4   | 2.1   | 5.2   | 4.4   |  |

日局15 製剤均一性試験

判定値 =  $|M - \bar{X}| + ks$ M:  $98.5 \leq \bar{X} \leq 101.5\%$  のとき  $M = \bar{X}$  $\bar{X} < 98.5\%$  のとき  $M = 98.5\%$  $\bar{X} > 101.5\%$  のとき  $M = 101.5\%$ K: 判定係数  $n=10$  のとき  $k=2.4$ 

各薬剤 5g を手撒きまたは自動分包機で 10 包に分包した後, 各分包中の CAM の含量(%)の定量を行った. また, 第 15 改正日本薬局方収載の式により判定値を求めた.

## 2. 服用性の評価

### 1) 苦味強度の評価

薬剤 1.0g を水(味センサ測定時は 10 mM KCl 溶液)25 mL に投入後, ただちに手で 5 回振とうさせることにより懸濁・分散させた後, 30 秒, 2 分, 10 分経過後のろ

過試料について官能試験を行った結果を図 3 に示した.

A(先発品), B, I は 10 分経過後においても苦味強度は 0.5 以下, 後発品 C, D, F, H は苦味強度 1 程度に抑えられていた. しかし, 後発品 E, G, J は懸濁後の経時的な苦味増強が著しく, とくに E は懸濁・分散直後よ

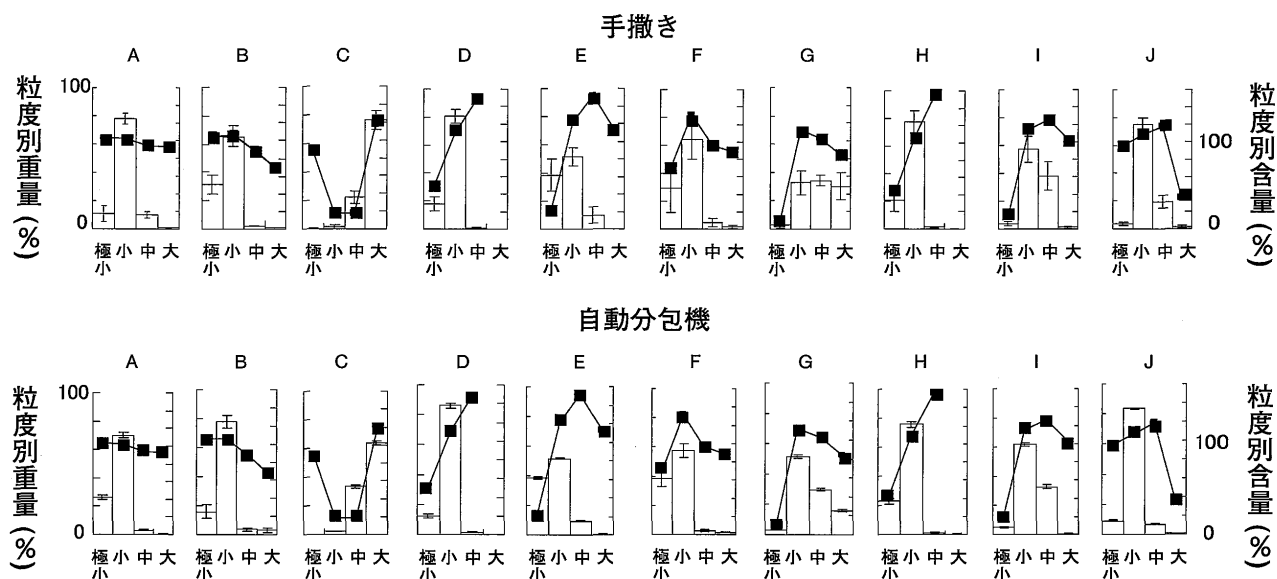


図2. 手撒きまたは自動分包機で分包した場合の粒度別の重量および含量  
各薬剤 5.0 g を手撒きまたは自動分包機で 10 包に分包した場合の粒度別重量  
および粒度別含量を示した。図 1 と同様、粒度別重量(%)は左縦軸をスケール  
として棒グラフで表示し、粒度別含量(%)は右縦軸をスケールとして折線  
グラフで表示した。

り苦味を呈した。

また、同様に調製した試料について味覚センサ測定を行った。先発品、および後発品 9 品目の 30 秒、2 分、10 分経過後の苦味強度の合計 30 ポイントのデータを用いた回帰図を図 4 として示した。味覚センサによる予測苦味強度と、官能試験による実測苦味強度は、相関係数 0.88 となり良好な相関が認められた。

2) 口腔内を想定した pH 6.0 のリン酸緩衝液における溶出性の評価

口腔内での CAM の溶出を想定して、pH 6.0 の緩衝液中へ薬剤 1.0 g を投入後、30 秒、1 分、2 分、3 分、5 分、10 分経過後の薬剤からの CAM の溶出性を評価した結果を図 5 に示した。E、G は 3 分後から、J は 5 分後から CAM の溶出率の増大が認められ、10 分経過後における E、G、J のそれぞれの溶出率は 41%、65%、52% となった。10 分経過時点におけるその他の薬剤の溶出率は、D、H では約 30%、B、C、F、I および A (先発品) では 10% 以下であった。これらの事実、官能試験およびセンサの結果とほぼ一致した。

3) 懸濁・分散性、沈降性の評価

各薬剤 1.0 g をビーカー中の水 25 mL に投入し、スターラーで攪拌(300 rpm)10 秒後の懸濁・分散状態を目視にて観察を行った結果を図 6 に示した。A (先発品)、E、H、I は容易に均一な懸濁・分散状態となった。B は小さな塊状となった薬剤が観察され、C、D、F、G、J は水の表面に一部の薬剤粒子が残り、均一な懸濁・分散状態に成り得なかった。さらに、各薬剤の懸濁分散液の

沈降性を評価した結果を図 7 に示した。E は 5 分経過後から懸濁液に層状の分離がみられた。F は 10 分経過後においても沈降層は確認されず、安定な懸濁・分散状態であった。

## 考 察

CAM ドライシロップの先発品、および後発品 9 品目について、品質および服用性について評価を行った結果を表 3 に示した。

### 1. 粒度別の含量均一性の評価について(表 3. 1)

粒度別の含量均一性に関しては、各薬剤を 4 段階の粒度(大、中、小、極小)に分類し、それぞれの粒度の主薬含量を評価した。表 3. 1)に、大、中、小、極小のすべての粒度の CAM 含量が 90~110% の場合“○”，いずれかの粒度で CAM 含量が 90~110% の範囲外であったが、薬剤重量(%)の 20% 以上を占める粒度の CAM 含量が 90~110% の場合“△”，薬剤重量(%)の 20% 以上を占める粒度の CAM 含量が 90~110% の範囲外の場合“×”として示した。粒度別の含量均一性の評価では、A (先発品)では大、中、小、極小の粒度の各含量は 93.0%、94.3%、102.6%、103.7% となり、いずれの粒度においても添付文書の表示量に近く、主薬含量がほぼ均一であった。また、先発品 A の薬剤重量は小の粒度(150~355 $\mu$ m)が 80.7% を占めていた。後発品の B では、薬剤重量の 97.7% を占める小および極小の粒度の各含量はそれぞれ 105.6%、105.0% と均一な含量であった。その

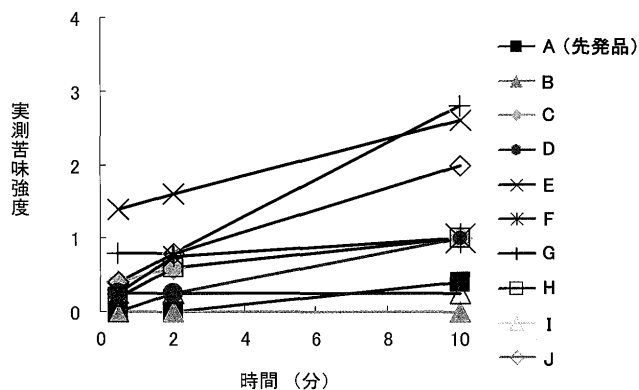


図3. 薬剤の実測苦味強度の評価

各薬剤 1.0 g を水 25 mL に手で 5 回振とうすることにより懸濁・分散させ、30 秒、2 分、10 分経過後のろ過液についてヒト官能試験を行った。

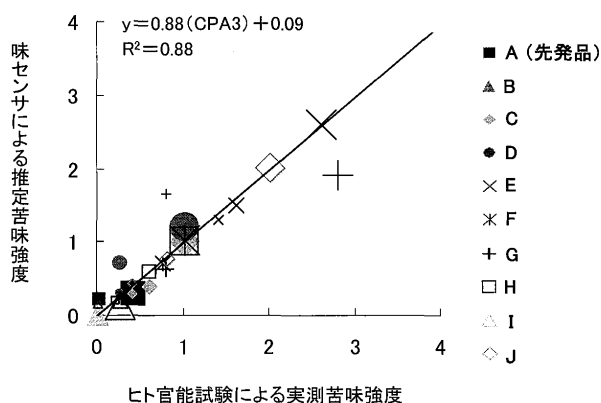


図4. 薬剤の推定苦味強度と実測苦味強度の相関

各薬剤 1.0 g を水(味センサ測定時は 10 mM KCl 溶液)25 mL に手で 5 回振とうすることにより懸濁・分散させ、30 秒、2 分、10 分経過後のろ過液について、ヒト官能試験による実測苦味強度と味センサ測定による推定苦味強度の回帰図を示した。ポイントの小、中、大はそれぞれ懸濁・分散後、30 秒、2 分、10 分経過後の苦味強度を示す。

他の後発品の小、中、大、極小の各粒度の含量は、C では 117.7%, 18.1%, 17.8%, 86.3%, E では 113.1%, 151.7%, 120.6%, 22.0%, F では 88.3%, 96.4%, 131.5%, 70.0%, G では 84.6%, 102.5%, 111.9%, 8.5%, I では 102.3%, 125.7%, 114.7%, 18.1%, J では 35.7%, 118.4%, 107.6%, 95.4% となった。D では大の粒度は得られず中、小、極小の各粒度の含量は 147.1%, 109.6%, 49.1%, H も大の粒度は得られず同様に 156.3%, 108.2%, 42.1% となった。このように、多くの後発品において粒度別の含量に著しい差が認められた。粒度により CAM 含量に差が認められる要因の一つとして、薬剤粒子の造粒や高分子コーティングの過程などの製剤製造工程や方法が異なる可能性が考えられる。

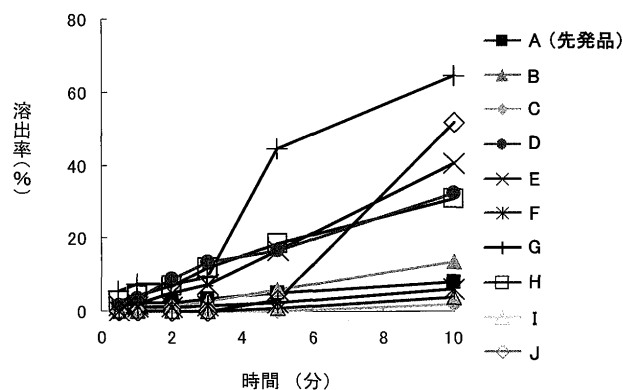


図5. 薬剤の溶出性の評価

パドル法にて、各薬剤 1.0 g の pH 6.0 のリン酸緩衝液における CAM の溶出性を比較した。

## 2. 分包時(手撒きおよび自動分包機)の含量均一性(表 3. 2), 3))と粒度分布

手撒きおよび自動分包機で 10 包に分包した場合の平均含量および S.D. より判定値を求めた。判定値は、第 15 改正日本薬局方の製剤均一性試験中の含量均一性試験の項より算出し、判定値が 15.0 以下の場合“○”, 15.0 を超えた場合“×”として表 3. 2), 3)に示した。手撒き分包した場合に判定値を超えたのは C, E, F, H, I, 自動分包機で分包した場合に判定値を超えたのは C, F であった。判定値を超えた原因としては、分包時の S.D. が大きな値であること、および分包中の CAM の平均含量(%)が添付文書の理論表示量から乖離していたことの 2 点が挙げられる。

表 2 に示したように C, E, F, H, I, は、手撒き分包時に自動分包時に比較して分包中の薬物含量の S.D. が特に大きく認められた。また、図 2 に示したように C, E, F, H, I, では、他の薬剤に比較して、手撒き分包時の薬剤の粒度別重量%の S.D. は自動分包時に比べて大きい傾向がみられた。これにより、これらの薬剤の粒度別重量%の S.D. が大きいことが、分包中の薬物含量に差異が生じさせたと考えられた。一方、C, F の自動分包機での分包は、分包中の平均含量(%)の S.D. が比較的小さい値であったが判定値を超えた。これは、おのこの分包中の平均含量が 87.3%, 116.8% であり、100% から大きく乖離した値を示したためであったと考えられた。

薬剤 C においては、平均含量が手撒き分包では 105.7%, 自動分包機では 87.3% となったが、これは分包する際にボトルから量り採った薬剤 5 g の粒度自体に差があったことが考えられた。C の手撒き分包時の極小、小、中、大の重量%は、0.2%, 1.3%, 22.2%, 76.3% であり、同様に、自動分包機で分包した場合は 0%, 2.3%, 33.7%, 64.0% であった。一方、図 1 に示したとおり、

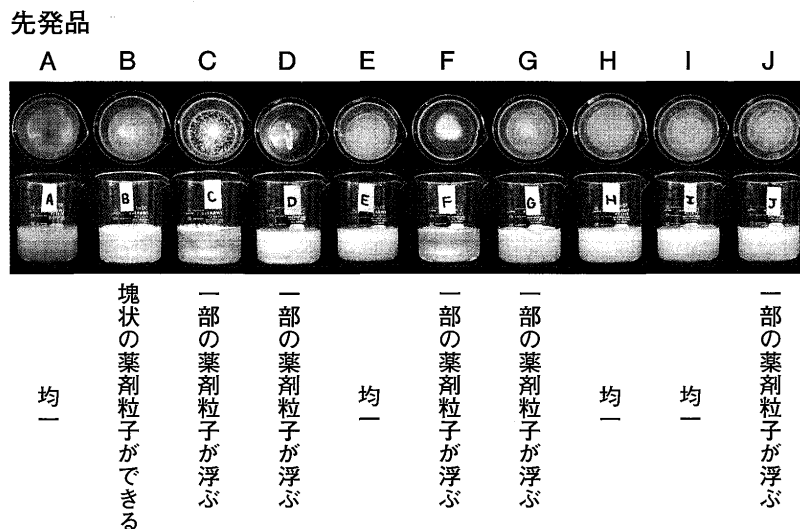


図 6. 薬剤の懸濁・分散性の評価

各薬剤 1.0 g を水 25 mL に懸濁・分散させ、300 rpm, 10 秒間攪拌後の写真を示した。

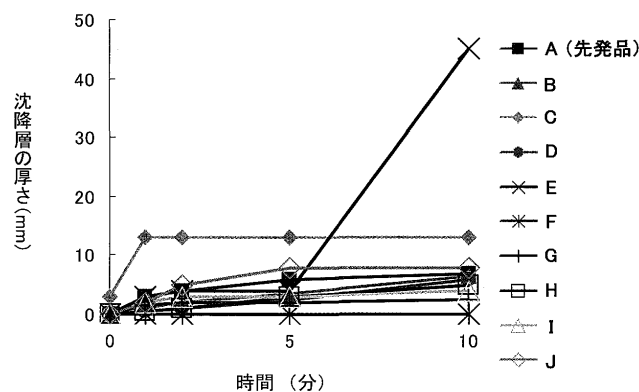


図 7. 薬剤の懸濁・分散後の沈降性の評価

各薬剤 0.5 g を水 12.5 mL に懸濁・分散させた直後、1 分、2 分、5 分、10 分経過後の沈降層の厚さを測定した。

C の粒度別含量は極小, 小, 中, 大で理論含量に対して, それぞれ約 90%, 20%, 20%, 120% であり, 粒度により大きな含量の差が認められた。このことから, 手撒き分包時に比較して, 自動分包時に含量の低い小の薬粒子を多く含むため, 平均含量が 87.3% となったことが推察された。

### 3. 苦味抑制について(表 3. 4)

苦味強度は, 各薬剤の懸濁・分散液の 30 秒, 2 分, 10 分経過後のろ過液を試料とし, ヒト官能試験, 味覚センサ測定により検討した。表 3. 4)に, ヒト官能試験における 10 分経過後の苦味強度が 0.5 未満の場合 “○”, 0.5 以上 1.0 未満の場合 “△”, 1.0 以上の場合 “×” として示した。ヒト官能試験の結果より, B, I は A(先発品)同様, 10 分経過後においても苦味はほとんど感じられない程度であった。さらに味覚センサを利用して苦味強度

の予測を行った結果, ヒト官能試験による実測苦味強度と味覚センサによる推定苦味強度は良好な相関を示し, 味覚センサによる CAM ドライシロップの苦味予測が可能であることが示唆された。

E, G, J は時間の経過に伴う苦味増強が著しく, 特に E は懸濁・分散 30 秒後より苦味を呈した。この結果は, 口腔内を想定した pH 6.0 における溶出試験での主薬の溶出ともほぼ一致し, E, G, J は 5 分から 10 分経過後の溶出率の著しい増大が認められた。今回の溶出試験法で唾液 pH と考えられる緩衝液中での溶出試験の薬物溶出量が多い薬剤ほど, ヒト官能試験で苦味を増強する傾向が認められた。本溶出試験は一つの試みであり, すべての薬剤について正確に口腔内での苦味を予測することは困難かもしれないが, 今後溶液の種類, pH などの条件を詳細に検討すれば官能試験やセンサに変わる代替法になり得ると期待できる。

### 4. 懸濁・分散性について(表 3. 5))

表 4. 5)に, 各薬剤 1.0 g をビーカー中の水 25 mL に投入し, スターラーで攪拌(300 rpm)10 秒後の懸濁・分散状態について, 均一に懸濁・分散した場合 “○”, ほぼ懸濁・分散した場合 “△”, 均一に懸濁・分散しなかった場合 “×” として示した。A(先発品), E, H, I は速やかに均一な分散状態が得られた。B は攪拌時に小さな塊状の薬剤粒子が観察され, C, D, F, G, J は薬剤粒子の一部が表面に浮び, 均一な懸濁・分散状態が得られなかった。

### 5. 沈降性について(表 3. 6))

沈降性の評価では, 懸濁・分散液の安定性を検証するため, 薬剤の懸濁・分散液を一定時間静置させた時の薬

表 3. 薬剤の含量均一性, 服用性評価のまとめ

|       |                      |                     | 先発品 | 後発品 |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------|----------------------|---------------------|-----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|
|       |                      |                     | A   | B   | C | D | E | F | G | H | I | J |
| 含量均一性 | 粒度別 <sup>1)</sup>    |                     | ○   | △   | × | △ | × | × | × | × | × | △ |
|       | 分包                   | 手撒き <sup>2)</sup>   | ○   | ○   | × | ○ | × | × | ○ | × | × | ○ |
|       |                      | 自動分包機 <sup>3)</sup> | ○   | ○   | × | ○ | ○ | × | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 服用性   | 苦味抑制 <sup>4)</sup>   |                     | ○   | ○   | △ | △ | × | △ | × | △ | ○ | × |
|       | 懸濁・分散性 <sup>5)</sup> |                     | ○   | △   | × | × | ○ | × | × | ○ | ○ | × |
|       | 沈降性 <sup>6)</sup>    |                     | △   | △   | △ | △ | × | ○ | △ | △ | △ | △ |

1) 粒度別の含量均一性の評価

○: 大, 中, 小, 極小の全ての粒度のCAM含量が90~110%,

△: いずれかの粒度でCAM含量が90~110%の範囲外であったが, 薬剤重量(%)の20%以上を占める粒度のCAM含量が90~110%,

×: 薬剤重量(%)の20%以上を占める粒度のCAM含量が90~110%の範囲外

2) 手撒きで分包した場合, 及び3) 自動分包機で分包した場合の含量均一性

○: 判定値が15.0以下, ×: 判定値が15.0超

4) 苦味抑制(ヒト官能試験における10分後の苦味強度にて判定)

○: 0.5未満, △: 0.5以上1.0未満, ×: 1.0以上

5) 懸濁・分散性(300rpm, 10秒攪拌時点にて判定)

○: 均一な懸濁・分散状態, △: ほぼ均一な懸濁・分散状態, ×: 均一に懸濁・分散しない

6) 沈降性の評価(10分後の沈降層の厚さで判定)

○: 沈降層は認められない, △: 10mm未満, ×: 10mm以上

剤の沈降層の厚さを評価した。表 4. 6)に, 10 分後について, 沈降層が認められなかった場合“○”, 10 mm 未満の沈降層が認められた場合“△”, 10 mm 以上の沈降層が認められた場合“×”として示した。A(先発品)を含む多くの薬剤は, 懸濁・分散直後は薬剤の沈降層は認められず, 時間の経過に伴い薬剤粒子の沈降が増加し, 10 分経過後には 5~10 mm 程度の沈降層が認められた。E は 5 分経過後から添加剤の影響と考えられる 2 層の沈降層が観察された。F は 10 分経過後も沈降層が認められず, 均一な懸濁・分散状態が維持された。今後, 水溶液中の懸濁・分散状態と粒度別の含量均一性の関係や粒子径と苦味強度についても検討が必要である。

以上の本検討の結果, 品質, 服用性ともに CAM ドライシロップの先発品および後発品の合計 10 薬剤についての差異が認められた。近い将来, これまで以上の後発品が市販されることが予測される今日, 薬剤師として, 一定の品質が確保されている薬剤, かつ患者にとって服用しやすい薬剤を選択していくことが重要であると考えられる。

## 引用文献

- 1) 後藤伸之, 政田幹夫, 後発医薬品 薬剤師抜きには進まない, 調剤と情報, **11**, 541-546 (2005).
- 2) 五十嵐信智, 勝田朋子, 伊藤清美, 杉山清, 後発品の普及を阻む問題点に関する実態調査, 医療薬学,

31, 906-913 (2005).

- 3) 石井甲一, 薬剤師からみた一般名処方, 月刊薬事, **47**, 1635-1639 (2005).
- 4) 田島知行, 医師からみた一般名処方, 月刊薬事, **47**, 1641-1644 (2005).
- 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**, 1088-1093 (2006).
- 6) Y. Katsuragi, Y. Mitsui, T. Umeda, K. Otsuji, S. Yamasawa, K. Kurihara, Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors: selective inhibition of bitterness by phospholipids, *Pharm. Res.*, **14**, 720-724 (1997).
- 7) 杉山正, 後藤千寿, 片桐義博, ムコダインドライシロップと CAM ドライシロップ併用時の味の検討, 臨床医薬, **11**, 1113-1117 (2005).
- 8) Y. Hashimoto, M. Tanaka, H. Kishimoto, H. Shiozawa, K. Hasegawa, K. Matsuyama, T. Uchida, Preparation, characterization and taste-masking properties of polyvinylacetal diethylaminoacetate microspheres containing trimebutine, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **54**, 1323-1328 (2002).
- 9) 内田享弘, 岩田敏, 高野真理, 小児用抗菌剤の飲ませ方ークラリスドライシロップの場合, 医薬ジャーナル, **39**, 836-842 (2003).
- 10) 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, 医療薬学, **31**, 186-193 (2005).