錠剤の分割・粉碎による苦味増強の評価 (医薬品の服用感に関する研究 第24報)

石坂敏彦¹, 辻 絵里子², 向井淳治¹, 浅香清一¹, 内田享弘^{*2}

和泉市立病院薬剤部¹

武庫川女子大学薬学部臨床製剤学講座²

Evaluation of Bitterness due to Breaking up and Crushing Tablets

Toshihiko Ishizaka¹, Eriko Tsuji², Junji Mukai¹,

Kiyokazu Asaka¹ and Takahiro Uchida^{*2}

Department of Pharmacy, Izumi Municipal Hospital¹

School of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University²

[Received June 22, 2005
Accepted January 13, 2006]

The goal of the present study was to determine the feeling of pediatric patients and their guardians towards commercial pharmaceutical preparations and to examine the effect of breaking up or crushing four kinds of commercial pharmaceutical tablets on their bitterness using an artificial taste sensor and human gustatory sensation tests. We interviewed children between 3 and 5 years old together with their guardians to obtain their views on taking tablets. More than half of the children and their guardians showed a positive attitude toward taking tablets, although they had little experience of taking any. The four kinds of tablets evaluated for bitterness were clarithromycin, azithromycin, telithromycin, and amantadine, which are all naturally bitter, and bitterness was compared among intact, broken up and crushed tablets. The breaking up and crushing of tablets produced a significant increase in bitterness scores obtained with both the artificial taste sensor and human gustatory sensation tests. Thus, in case of drugs in tablet form which are very bitter, if available, pediatric tablets are preferable to breaking up or crushing adult tablets for children.

Key words — pediatric tablets, bitterness, taste sensor, crushing tablets, interview regarding drug intake

緒 言

「良薬口に苦し」という諺がある。しかし、現在の薬物治療において、服薬コンプライアンスは味の善し悪しに大きく依存し、特に薬剤の苦味の及ぼす影響は周知のことである¹⁻⁴⁾。小児においては薬の必要性を認識できないため、苦味の強い薬は服用拒否される場合が多く、大人においても、苦味の影響で味覚異常や胃部不快感を呈することがあるため好まれない傾向が強い。

一般的に医薬品の主薬は苦味を呈することが多い。そのため、錠剤においては、フィルムコーティングや糖衣、またドライシロップ剤(DS)・シロップ剤において

は、甘味成分の配合や風味付け等、主薬の苦味をマスキングする製剤的工夫が施されている⁵⁻⁷⁾。しかし、剤形として散剤またはシロップ剤がなく、錠剤のみの場合、錠剤の服用が困難な患者や小児に当該医薬品の投与の必要性が生じた際は、必要に応じて錠剤の分割や粉碎を余儀なくされることがある。

そこで、われわれは、錠剤の大きさの違いによる服用性について、患児または保護者に対して服用調査を実施し、苦味の変化についてはヒト官能試験および薬剤の味評価に実績⁸⁻¹⁵⁾のある味覚センサにより検討したので報告する。

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

方 法

1. 試料およびその調製(表1)

フィルムコーティングが施されているクラリスロマイシン50mg錠：クラリシッド®錠50小児用(アボットジャパン(株))(CAM)，アジスロマイシン250mg錠：ジスロマック®錠250mg(ファイザー(株))(AZM)，テリスロマイシン錠300mg：ケテック®錠300mg(アステラス製薬(株))(TEL)および塩酸アマンタジン50mg錠：シンメトレル®錠50mg(ノバルティスファーマ(株))(Amantadine)の錠剤およびクラリスロマイシンDS：クラリス®ドライシロップ小児用(大正製薬(株))，アジスロマイシン細粒：ジスロマック®細粒小児用(ファイザー(株))，塩酸アマンタジン細粒：シンメトレル®細粒(ノバルティスファーマ(株))の体重15kgの幼児に用いる1回服用量を実験に使用した。TELについては、小児用量が設定されていないため Von-Harnack 表より算出した。

試料調製は、各錠剤の分割・粉砕の程度を5段階(錠剤，2分割，4分割，乳棒・乳鉢を用いて1mm程度に粗く粉砕，1分間錠剤粉砕機(TS-10型，(株)東京商会)を用いて100号ふるいを通過する程度まで細かく粉砕して粉末化)に変化させて調製した試料に10mM KCl溶液10mLを加え，10秒間攪拌，10秒間静置した後吸引ろ過を行い，そのろ液を最終試料として官能試験・センサ測定に用いた。また，攪拌時間を変更(20秒，30秒攪拌)した試料も同様に調製した。比較対象として，DS，散剤のある製剤についても検討を行った。

なお，アジスロマイシンDSについては，2004年12月1日に添加物に変更されているが本研究では変更前の製品を使用した。

2. 服用調査

調査の趣旨を十分に説明し同意の得られた3～5歳児の保護者および本人(n=30)を対象として，錠剤の服用経験および服用可能な錠剤の大きさについて面接調査法により調査を行った。なお，錠剤の服用経験調査は，3～5歳児の保護者に対して行い，服用可能な錠剤の調

査については，試料〔1(クラリシッド®錠50小児用直径6mm)，2(リンデロン®錠剤直径5mm)，3(リンデロン®錠(塩野義製薬(株))剤2分割)，4(リンデロン®錠剤4分割)]の実物を提示して，保護者同伴のもと，3～5歳児に錠剤の服用可能な大きさを確認した。

3. ヒト官能試験

調製試料の苦味を等価濃度試験法(桂木ら)¹⁶⁾を用いて評価した。9人の健常人を対象にして，事前に5段階の各種濃度(0.01，0.03，0.1，0.3，1.0mM)に調製した対照サンプルである塩酸キニーネについて官能試験を行い，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官能試験によるスコア化を行わせ，このヒト官能試験結果を苦味強度として使用した。対照サンプルも未知サンプルも2mLを口腔内に15秒含んだ後に苦味強度を提示させた。また，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，前サンプルの影響が残らないようにした。

4. 味覚センサ測定

センサ測定およびセンサに使用した脂質膜(表2)については，既報^{17,18)}と同様に行った。小児の製剤の電位出力値の測定には味覚センサ装置((SA402B)，(株)インテリジェントセンサーテクノロジー)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しているセンサは最大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0.2mmのものを使用した。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，この情報をもとに多重解析を行った。

実際の測定では4種の薬物の苦味を連続的に測定することになる。サンプル測定前の基準液は人の唾液に相当し，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30mM KCl溶液+0.3mM 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

表1. 試料の形状および主成分の溶解度

	CAM	AZM	TEL	Amantadine
錠剤の大きさ(mm)	直径6	長径13.6 短径 6.9	長径14.0 短径 8.8	直径7.1
錠剤の厚さ(mm)	3.5	5.6	6	3.3
フィルムコーティング組成	ヒドロキシプロピルメチルセルロース等			
溶解度(mg/mL)	0.1	0.1	0.1	384.6

各製剤のインタビューフォームより引用した。

表 2. センサ脂質膜組成

チャンネル	脂質膜組成
1	Phosphoric acid di-n-decyl ester, <u>Diocetyl phenyl-phosphonate</u>
2	Phosphoric acid di-n-decyl ester, <u>2-Nitrophenyl octyl ether</u>
3	Hexadecanoic acid, <u>Diocetyl phenyl-phosphonate</u>
4	<u>Diocetyl phenyl-phosphonate</u>
5,6	Tetradodecyl ammonium bromide, <u>Diocetyl phenyl-phosphonate</u>
7,8	Tetradodecyl ammonium bromide, <u>2-Nitrophenyl octyl ether</u>

1～4チャンネルの脂質はリン酸基等によりマイナスの電荷を持ち、5～8チャンネルの脂質はアンモニウム基等でプラスの電荷を持つ。膜組成の異なる多様性のセンサを準備することで、多様性のあるセンサ応答パターンを得ることが可能である。下線は可塑剤を示す。

solution)の測定値を V_r (mV)で示す。つぎに、サンプル溶液にセンサを浸したときの測定値を 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も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。さらに、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。なお、本検討では、薬剤の苦味の吸着による苦味評価を検討するため、CPA値をセンサ出力値として示した。

データ解析は、S-PLUS2000J(Mathematical Systems, Inc.)を使用して行った。

5. 統計解析

各製剤におけるDSまたは散剤と各錠剤または錠剤の分割・粉碎試料との苦味強度の有意差検定は、マンホイットニーのU検定により行った。

結 果

1. 患児および保護者に対する服用調査(図1)

錠剤の服用経験は4, 5歳児においては、20～30%が「経験ある」との回答であったが、3歳児においては1例もなかった。内容は、3歳児においては、クラリシッド小児用®錠剤程度の大きさ(直径6mm)であれば40%、リンデロン®錠剤程度の大きさ(直径5mm)であれば、60%以上が「服用できる」との回答であり、5歳児においては、クラリシッド小児用®錠剤程度の大きさ

であっても、80%が「服用できる」との回答であった。そして、直径5mmの2分割錠剤より小さければ、3歳児以上の患児では100%が「服用できる」との回答であった。

2. 錠剤の分割・粉碎程度の違いによる苦味強度比較(図2)

錠剤の分割・粉碎程度の違いによる苦味強度を比較した結果、すべての製剤において分割・粉碎に伴い、センサ出力値であるCPA値および苦味強度は上昇した。CAM, AZM, TELにおいては、2分割することにより、苦味強度は閾値(苦味強度1)®以上となり、その中でもTELは苦味の飽和域(苦味強度4)®まで上昇した。しかし、Amantadineについては、2分割しても閾値以上に達することはなく、4分割以上に分割した時点で閾値以上を示した。しかし、分割・粉碎しなかったフィルムコーティングを施した錠剤のままであれば、苦味強度は閾値以下であった。

3. 未分割の錠剤における攪拌時間の違いによる苦味強度比較(図3)

分割・粉碎を行っていない錠剤を用いて、攪拌時間を変化させた場合の苦味強度を比較した結果、CAM, AZMにおいては、未分割錠剤を10秒間、20秒間、30秒間攪拌した場合でも、苦味強度は閾値(苦味強度1)以下であった。しかし、Amantadineは、30秒間攪拌することで苦味の閾値(苦味強度1)まで上昇した。また、TELにおいては、20秒間の攪拌で苦味強度は閾値以上となり、30秒間攪拌により苦味強度は苦味の飽和域(苦味強度4)まで上昇した。

4. DS・散剤との苦味強度比較(図4)

錠剤の分割・粉碎程度の違いによる苦味とDSがある製剤(CAM, AZM)または散剤がある製剤(Amantadine)

図1. 錠剤服用に関する意識調査

(A) 錠剤の服用経験調査

(B) 服用可能な錠剤の大きさ調査

1: 直径6 mm 錠剤

2: 直径5 mm 錠剤

3: 直径5 mm 錠剤2分割

4: 直径5 mm 錠剤4分割

錠剤の服用経験調査(A)は患児の保護者から聴取し、服用可能な錠剤の大きさ調査(B)は、保護者同伴のもと、患児に確認する方法で行った。

図2. 錠剤の分割・粉砕程度の違いによる苦味増強の評価

縦軸はセンサ出力値のCPA値(mV)を示す。

横軸はヒト官能試験による苦味強度を示す。

● 錠剤

◆ 2分割錠剤

▲ 4分割錠剤

■ 粗く粉砕(1 mm程度に粉砕)

○ 細かく粉砕(錠剤粉砕機を用いて1分間粉砕)

図3. 未分割錠剤の攪拌時間の違いによる苦味増強
縦軸はセンサ出力値のCPA値(mV)を示す。
横軸はヒト官能試験による苦味強度を示す。
●10秒間攪拌
△20秒間攪拌
□30秒間攪拌

図4. 錠剤の分割・粉砕程度の違いによる苦味増強の評価
(各製剤におけるDS・散剤との比較)
横軸はヒト官能試験による苦味強度を示す。
*P < 0.001 **P < 0.005

について苦味強度を比較した結果、すべての製剤において、各製剤のDSまたは散剤と比較してフィルムコーティングを施した錠剤の方が苦味強度は有意に低値を示した。しかし、分割・粉碎の度をあげると、苦味強度も上昇傾向を示し、CAMにおいては、錠剤2分割以上でDS単独と比較して苦味強度は有意に高値を示した。AZMにおいては、錠剤4分割まではDSと比較して苦味強度は有意に低値を示したが、1mm程度以下に粉碎、粉末化した段階から、苦味強度は有意に高値を示した。Amantadineにおいては、AZMと同様に4分割までは散剤と比較して苦味強度は有意に低値を示したが、1mm程度以下に粉碎した段階で散剤と同じ苦味強度を示した。

考 察

図2の結果より、CAM、TELにおいては、溶解度が低いにもかかわらず2分割ただけで苦味強度が著しく上昇しているのは、主薬自体の苦味が特に強いと推察される。そして、AZM、Amantadineについては、分割・粉碎に伴い苦味強度値およびセンサ出力値が上昇していることから、フィルムコーティングが施されていない部分の表面積が多くなることにより主薬の溶出が増し、苦味が上昇することが推察される。また、特に苦味の強いCAM、TELの場合、センサ出力値は錠剤の分割の程度に応じて増大しているが、ヒトの官能試験における苦味強度では同じ4の値を示した。これはセンサ出力値が明らかに異なる薬物溶液であっても、それらのヒト官能での苦味強度が非常に強ければ、苦味の飽和域に近い1.0mM キニーネ溶液の苦味強度4というスコアを常に与えることになるためである。TELの場合、センサ出力値から判断すると錠剤分割・粉碎程度の上昇に伴い薬物溶出量が増大することが推察されたが、薬物の苦味強度が強いと、ヒト官能試験においては錠剤2分割の段階で苦味強度が飽和を示したものと推察された。

また、センサ出力値の変化は薬物や添加物などに対しそれぞれの固有の出力値を示すため、すべての薬剤間で正確に比較検討することは困難な場合もあるが、固有の薬剤における苦味強度の変化は予測することができる。例えば、センサ出力値の変化は小さいにもかかわらず、苦味強度は著しく上昇したCAM、TELは、特に強い苦味を呈する薬剤であることがわかる。このように低濃度においても強い苦味を呈する主薬を含む医薬品(CAM、TEL)においては、分割・粉碎に伴い患者に苦痛を与えるような苦味が出現する可能性が示唆された。

図3の結果より、攪拌時間による苦味強度の変化については、フィルムコーティングの崩壊性と大きく関係している。センサ出力値およびヒト官能試験の変化より考

察すると、10秒および20秒の攪拌では、CAM、AZM、Amantadineにおいて変化がないことからフィルムコーティングの崩壊が起こっていないと推測できた。TELにおいては、20秒の攪拌でセンサ出力値およびヒト官能試験においても変化が生じていることからフィルムコーティングの崩壊が起こっていると推測できる。30秒の攪拌では、すべての製剤において、センサ出力値およびヒト官能試験においても変化が生じていることから、程度の違いの可能性はあるもののフィルムコーティング自体の崩壊は起こっていると考えられる。しかし、CAM・AZMの苦味は、図2の結果より苦味の強い薬剤であるにもかかわらず、30秒の攪拌時においても、大きな苦味変化が認められなかった。これはCAM・AZM製剤のフィルムコーティングの崩壊は、TEL・Amantadine製剤のフィルムコーティングの崩壊より少ないと考えられることから、CAM・AZM製剤のフィルムコーティングは、TEL・Amantadine製剤のフィルムコーティングと比較して苦味抑制に関しては優れていると考えられた。今回の結果より、センサ出力値はヒトでの実測の苦味強度とほぼ一致しており、強い苦味を持つ薬物の予測にもセンサ利用が有効であることを示唆している。

今回用いたすべての錠剤を含め、市場にある医薬品の錠剤の多くは、フィルムコーティングが施されている。フィルムコーティングの目的は、本来薬剤の安定性を確保・副作用の予防が主であると考えられるが、苦味抑制としての役割も果たしているものと考えられる。フィルムコーティングを施した錠剤を分割・粉碎、または溶解・懸濁することで、苦味強度は著しく上昇する。また、粉碎程度が同じでも製剤によって苦味強度の変化に違いが生じるのは、主薬の溶解度の違い、または主薬そのものの苦味の違いによるため等と考えられることから、苦味強い主薬を含む錠剤は、年齢に関係なく、可能なかぎり分割・粉碎は避けることが望ましいと考える。そして、今回の結果からも苦味強い主薬は、小児用として企業が製剤技術を駆使して開発されたDS剤であっても、フィルムコーティングを施された錠剤に比べると苦味は強く発現した。また、今回の患児に対する服用調査結果から、幼児においては、小型の錠剤であれば服用が可能であることが示唆され、実際の臨床現場においても、DS・散剤服用拒否患児に対して、錠剤に変更することで服薬が可能となった例を多く経験する。したがって、苦味による服薬拒否を軽減するためには、製品構成に幼児向けの小型錠剤が必要であると考えられた。

薬剤の味に関する情報は添付文書、インタビューフォームにおいても「苦い」との記載はあっても苦味の程度を知ることは不可能であり、ましてや他剤と比較した報告もほとんど存在しない。薬剤の苦味を定量的に評価できる味覚センサを用いることは、薬剤と同時に服用

する水、お茶などの飲料の違いによる苦味の変化を知ることができ、患者に適切な服用溶媒を具体的に示すことができる。したがって、苦味が強くなるような飲料を回避できるようになることから、服薬コンプライアンスの向上につながると期待できる。

謝辞 本研究は文部科学省科学研究費基盤研究(C)(No. 17590140)および若手研究(B)(No. 17790043)の補助を受けた。

引用文献

- 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).
- 高野真理, 小児用薬剤の味付けと配合変化, 調剤と情報, **5**, 741-744 (2002).
- 岩井直一, 小児用製剤の問題点, 小児科臨床, **42**, 259-285 (1989).
- 永吉理香, 楯林隆子, 岩本里香, 抗生物質小児用散剤溶解後の味の変化に関する検討, JJSH, **28**, 457-462 (1992).
- 伊藤和敏, 薬品の矯味について, 医薬ジャーナル, **2**, 5-10 (1976).
- 辻絵里子, 内田享弘, 味覚センサによるアジスロマイシン水和物散の苦味評価, 医薬ジャーナル, **40**, 3317-3325 (2004).
- 虎石顕一, 服用拒否小児のコンプライアンス向上のための市販菓子用即時型ゲル基剤の臨床応用, PHARM TECH JAPAN, **16**, 97-102 (2000).
- T. Ishizaka, Y. Miyanaga, J. Mukai, Y. Nakai, E. Tsuji, T. Uchida, Bitterness evaluation of medicine for pediatric use by a taste sensor, Chem. Pharm. Bull., **52**, 943-948 (2004).
- A. Tanigake, Y. Miyanaga, T. Nakamura, E. Tsuji, K. Matsuyama, M. Kunitomo, T. Uchida, The bitterness intensity of clarithromycin evaluated by taste sensor, Chem. Pharm. Bull., **51**, 1241-1245 (2003).
- 内田享弘, 宮永陽子, 味センサを用いた薬物の苦味評価(上), 月刊薬事, **45**, 1477-1483 (2003).
- 内田享弘, 宮永陽子, 味センサを用いた薬物の苦味評価(下), 月刊薬事, **45**, 1741-1748 (2003).
- Y. Miyanaga, Y. Kobayashi, H. Ikezaki, A. Taniguchi, T. Uchida, Bitterness prediction or bitterness suppression in human medicines using a taste sensor, Sensors and Materials, **14**, 455-465 (2002).
- T. Nakamura, A. Tanigake, Y. Miyanaga, T. Ogawa, T. Akiyoshi, K. Matsuyama, T. Uchida, The effect of various substances on the suppression of the bitterness of Quinine-Human Gustatory Sensation, Binding, and Taste Sensor Studies, Chem. Pharm. Bull., **50**, 1589-1593 (2002).
- 内田享弘, 味覚センサを用いた薬物苦味評価, PHARM TECH JAPAN, **18**, 2061-2074 (2002).
- J. Mukai, Y. Miyanaga, T. Ishizaka, Y. Nakai, T. Uchida, Quantitative taste evaluation of total enteral nutrients, Chem. Pharm. Bull., **52**, 1416-1421 (2004).
- Y. Katsuragi, Y. Mitsui, T. Umeda, Y. Sugiura, K. Otsuji, K. Kurihara, Basic studies for the practical use of bitterness inhibitors selective inhibition of bitterness by phospholipids, Pharm. Res., **14**, 720-724 (1997).
- T. Uchida, K. Kobayashi, Y. Miyanaga, R. Toukubo, H. Ikezaki, A. Taniguchi, A new method for evaluating the bitterness of medicines by semi-continuous measurement of adsorption using a taste sensor, Chem. Pharm. Bull., **49**, 1336-1339 (2001).
- K. Toko, Electronic tongue, Biosens Bioelectron, **13**, 701-709 (1998).