小児粉碎薬における医薬品含有量および損失の評価

湧井宣行^{*1,2}, 大久保哲生¹, 岩崎雄介¹, 伊藤里恵¹, 小林 岳²,
早川和宏², 三井みゆき², 矢野裕一², 斉藤貢一¹, 中澤裕之¹

星薬科大学薬品分析化学教室¹, 川崎市立川崎病院薬剤部²

Estimation of Infant Medicine Content and Drug Loss after Grinding Small Amount of Tablets

Nobuyuki Wakui^{*1,2}, Tetsuo Ookubo¹, Yusuke Iwasaki¹, Rie Ito¹, Takeshi Kobayashi²,
Kazuhiro Hayakawa², Miyuki Mitsui², Yuichi Yano², Koichi Saito¹ and Hiroyuki Nakazawa¹

Department of Analytical Chemistry, Hoshi University¹,
Department of Pharmacy, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital²

[Received July 22, 2010]
[Accepted May 9, 2011]

The pulverization of tablets for the preparation of pediatric medicines causes problems with respect to content uniformity and amount of the main ingredient. We compared these 2 factors in a pediatric medicine prepared by 2 methods: tablet grinding and tablet dilution. We also investigated causes of drug loss by means of high-performance liquid chromatography (HPLC).

Three pharmacists prepared cortril powder by each method. When the main ingredient content was calculated by quantitative analysis by means of HPLC, there was no significant difference between the 2 methods, and adhesion to the mortar and the package were considered to be major reasons for drug loss.

We also examined the effect of the amount of diluent on the loss of the main ingredient in the grinding process, finding that increasing the amount of diluent minimized the loss of the main ingredient content. When the amount of diluent per package was 1.5g, the main ingredient content was 90.8% (n=3).

These results suggest that when dispensing small amounts of ground tablets, more attention should be paid to the amount of diluting agents than to the grinding technique.

Key words — infant medicine, drug-loss, pulverization of tablets, HPLC

緒 言

近年、簡易懸濁法の普及により医薬品の粉碎調剤は減少傾向にある。簡易懸濁法は、錠剤1錠を55℃のお湯20mLに入れ10分間程度放置し、懸濁投与する方法¹⁾であるが、微量調製が必要となるNICU等での小児薬用量(1回辺り0.1錠等)では、均一薬液として小分け分配投与できないため用いることができず、現在もなお粉碎調剤で対応せざるを得ない現状がある。

従来、粉碎調剤では力価や安定性の低下、危険な副作用出現の可能性²⁾、重量損失等の問題点³⁻⁶⁾が指摘されている。特に小児の微量粉碎調剤においては、成人量に比べ理論投与量に対しての薬剤損失の割合が大きくなり、より精確な調製が要求される。小児向けステロイド剤として頻用されるコートリル錠の投与量は12~25mg/m²/日

(新生児アジソン病補償量)である⁷⁾が、現在市販の錠剤は10mg錠のみであり、小児投与に際しては微量な粉碎調剤が度々必要となりより精確な粉碎調剤が求められる。

現在、薬局調剤で用いられている粉碎手法としては、錠剤を粉碎し賦形剤を混合調剤する手法(粉碎法)、および錠剤を粉碎し賦形剤を加え、1gあたりの倍散を作成後、必要量を量り取りとる手法(倍散法)とがある。倍散法は、主に院内製剤として散剤の予製を作成する際に用いられるが、小児の粉碎調剤等での微量調製時でも均一性の観点から粉碎法よりも有用であると考えられている。

粉碎調剤における薬剤損失の要因として、乳鉢への付着⁸⁾、分包紙への付着⁹⁾等が報告されている。しかし、微量粉碎調剤時の手法別による主薬含有量、薬剤損失の割合を評価し、さらに主薬損失の回避方法について検討した報告は見あたらない。そこで本研究では、NICU等で多用される微量粉碎調剤が必要とされる小児処方例をも

* 東京都品川区荏原2-4-41

とに、実際の調製方法に即して粉碎法および倍散法による粉碎調剤を行い、その際的主薬含有量や主薬変動(バラツキ)を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による主薬の分析により検証し、さらに微量粉碎調剤時の精確な調製方法について検討したので報告する。

方 法

1. 材料および試薬

薬剤として、錠剤はコートリル錠(10)(日局ヒドロコルチゾン錠, ファイザー(株)), 賦形剤は日局乳糖(乳糖水和物, シオエ製薬(株))を使用した。ヒドロコルチゾン標準品および内標準物質として用いたプレドニゾン標準品は和光純薬工業株式会社製を使用した。エタノール, メタノールおよびアセトニトリルは和光純薬工業株式会社製高速液体クロマトグラフィー用を使用した。精製水は日本ミリポア株式会社製 Milli-Q の超純水装置で調製したものをを用いた。ナイロンメンブランフィルター(0.2 μ m, 13mm)は日本ポール株式会社製を用いた。

2. 標準溶液の調製

標準溶液の調製にはエタノールを用い、ヒドロコルチゾン標準品 1.0mg/mL となるよう調製し、希釈用保存溶液とした。さらに、0.1~100 μ g/mL の範囲となるよう水:メタノール=50:50(V/V)で標準溶液を適宜希釈し、測定用試料とした。

3. 使用機器

錠剤の粉碎および薬剤の混合には、市販磁製乳鉢(直径 15cm)と乳棒(長さ 12.5cm)を用いた。分包機は回転分割方式の全自動分包機((株)ユヤマ, YS-93WR-SY 型)を使用した。分包機に用いた分包紙は、株式会社ユヤマ製ポリエチレン加工 140M セロポリ 30 を使用し、調剤時の計量には、電子上皿天秤((株)ユヤマ, LIBRA CS-620D, 感量 0.01g)を用いた。

4. コートリル粉碎散の調製

微量調剤を施す粉碎処方例として、実際の処方例の中から、コートリル錠(10)を 1 回 0.2mg, 1 日 2 回, 7 日分(14 包分)投与を用いた(図 1)。手法別のコートリル粉碎散の調製では、3 人の薬剤師がそれぞれ調剤分包し、一包中の薬剤重量は、一般的な散剤調剤時の重量である一包 0.2g となるように賦形して行った。また、同一人物内での主薬のバラツキを評価するため、一人の薬剤師が 3 回粉碎法および倍散法により粉碎調剤を行った。

粉碎調剤を行うにあたり、微量粉碎調剤時の主薬含有量を把握するため、両手法とも実際の医療現場での臨床に即した調製法により粉碎調剤を行った。粉碎法での調製は、廃棄包数が少なくなるようコートリルの半錠(5mg)を用い、一包がそれぞれ 0.2mg/0.2g になるように、調

Rp 1) コートリル錠 (10 mg/T)	1 日量 0.4 mg (1 回 0.2 mg)
粉碎 分2	7 日分

図 1. 微量粉碎調剤を要する小児処方例

製上の必要包数(25 包)分の賦形剤を加え、乳鉢により混合して分包した。また、倍散法による粉碎散の作成は、作業の簡便性、合理性の観点から錠剤 1 錠を用いて行い、コートリル錠(10mg)に全量が 1g になるよう賦形剤を加え粉碎混合し、コートリル 10mg/g の倍散を作成した後、そこから処方上必要とされる包数分(14 包分)を量りとり、一包が 0.2g となるよう再賦形を行い混合したものを分包した(図 2)。

また、手法別による粉碎散の主薬含有量の比較として、粉碎する錠剤の主薬含量を同一(半錠 5mg)に揃え、同一調剤者が前述した手法ごとの手順で、粉碎調剤をそれぞれ 5 回行った。

5. 分割分包後のコートリル主薬含有量

手法別に調剤分包したコートリル散を、HPLC 分析に供し、その均一性および個人別によるバラツキを検討した。分割分包後のヒドロコルチゾン含有量は、理論上含有されるべき量を 100% として、それぞれの主薬含有量を求めた。

6. 分包紙および乳鉢への付着

微量調剤時における分包紙への薬剤付着の割合を検証するため、手法別に分包後の医薬品を軽く振とうした後、粉碎散を取り除いた空の分包紙を用いて、付着含量を測定した。

また乳鉢への薬剤付着は、手法別によるコートリル粉碎調剤後の乳鉢から主薬を抽出のうえ測定し、乳鉢での主薬損失割合を求めた。

7. 粉碎散中のヒドロコルチゾンの定量法

1) 装置および測定条件

実験に使用した高速液体クロマトグラフ/紫外吸光度検出器は SHISEIDO 社製 NANOSPACE 3001 システムを用いた。HPLC カラムには Inertsil ODS-3(4.6 $\times$ 150mm, 3 μ m)カラムを用い、カラムオーブンは 40 $^{\circ}$ C とした。移動相は水:メタノール:アセトニトリル=55:30:15(V/V/V)により分離を行った。流速は 0.7 mL/min で流し、サンプル注入量はオートサンプラーにより 20 μ L をインジェクションした。内標準物質にはプレドニゾンを用いた。紫外吸光度検出器の検出波長は 254 nm で測定を行った。

また、上記記載の条件下での、粉碎散中ヒドロコルチゾンの検出限界は 0.1 μ g/mL(S/N=10)、定量限界は 0.5 μ g/mL(S/N>10)であった。

2) 測定試料の調製法

図2. 手法別による粉碎散の調製方法

微量粉碎調剤を要する小児処方例を用いた際の粉碎法および倍散法における調製方法およびその際の計算式をそれぞれ示す。

① 粉碎散からの主薬の抽出

粉碎散からのヒドロコルチゾンの抽出は、調剤分包後の粉碎散に内標準物質を含む水/エタノール溶液を 0.2 mL 添加し、エタノールおよび精製水を各 10 mL 加え、超音波抽出を 10 分間行った後に、遠心分離(3000 rpm, 5 分間)して得られた上清をナイロンメンブランフィルター(0.2 μm)でろ過し、測定試料とした。

② 乳鉢および分包紙からの主薬の抽出

乳鉢および分包紙からの主薬の抽出は、調剤後の乳鉢および空の分包紙に内標準溶液をそれぞれ 0.2 mL 加え、エタノール 10 mL により超音波抽出を 10 分間行った後の溶液に、水を 10 mL 加え振とうし、ナイロンメンブランフィルター(0.2 μm)でろ過したものを測定試料とした。

8. 賦形剤の添加量による主薬含量への影響

微量粉碎調剤時の主薬含量への影響として、一包辺りの賦形剤量を増やして検討した。一包辺りの重量を 0.2 g から 1.5 g までの範囲となるよう賦形量を増やし、それに伴う主薬含量の変化を分析評価した。

9. 検定方法

粉碎法及び倍散法による粉碎散作成は同一日に調製した。また、粉碎法および倍散法での検体数は、それぞれ 3 人の薬剤師が各手法別に 1 回ずつ粉碎調剤を行い作成

した各 14 包すべてを測定し、それぞれ n=42 として平均値の差の検定を Unpaired t-test により行った。

結 果

1. 測定条件の検討

日本薬局方に記載されているコートリルの定量法は、移動相に順相系溶媒のクロロホルムとメタノールを用いている。しかし、現在クロロホルムは、工業的には広く用いられているが、環境汚染の観点から、その使用が厳しく制限されつつある。このため、新たに逆相系溶媒による定量法を構築した。逆相系溶媒による分離定量は、水：メタノール：アセトニトリル=55：30：15(V/V/V)の 3 種混合溶媒を用いた。この結果、移動相として一般的に用いられる極性溶媒(水)と無極性溶媒(メタノール、アセトニトリル等)の 2 種の組み合わせでは困難であった類似骨格のステロイド剤の分離を可能とし、内標準物質および他の夾雑物質との良好な分離が可能となった(図3)。

2. 添加回収試験

検量線は、1.0 から 100 μg/mL の濃度範囲において良好な直線性(r=0.999)を示した。また、賦形剤 0.2 g 中に、ヒドロコルチゾンを 2 mg および 0.2 mg 添加し、添加回収試験を抽出処理後の最終測定濃度 100 μg/mL および 10 μg/

図3. コートリル散(ヒドロコルチゾン：理論濃度 $10\mu\text{g/mL}$)および内標準物質(プレドニゾン： $5\mu\text{g/mL}$)のクロマトグラム

mLで行ったところ、回収率(各 $n=5$)はそれぞれ 99.8%(R.S.D.=2.2%)および 100.3%(R.S.D.=7.5%)であった。また、分析精度の確認としてコートリル錠を用いてヒドロコルチゾンを抽出して、定量分析を行ったところ($n=5$)、本分析法での錠剤からの主薬回収率は 102.1%(R.S.D.=2.1%)であった。これらの結果から、本分析法はコートリル錠に含有される添加剤等の影響を受けることなく、主薬であるヒドロコルチゾンの高精度な定量分析が可能であった。また、乳鉢および薬包紙からの添加回収試験として、同様にヒドロコルチゾンを 2 mg および 0.2 mg 添加して行ったところ(各 $n=3$)、それぞれの最終測定濃度 $100\mu\text{g/mL}$ および $10\mu\text{g/mL}$ において、乳鉢は 102.2%(R.S.D.=4.1) および 99.5%(R.S.D.=4.6)、薬包紙では 100.7%(R.S.D.=3.8) および 101.9%(R.S.D.=4.3)であり、乳鉢、薬包紙においても、主薬であるヒドロコルチゾンの高精度な定量分析が可能であった。

3. コートリル粉砕散中の主薬定量

構築した定量法を、3名の薬剤師(A)～(C)が粉砕法および倍散法によって調剤した、粉砕散中のヒドロコルチゾンの分析に応用し、主薬含有量を算出した。この結果、それぞれの薬剤師が1回の粉砕法および倍散法により調剤された同一分包内(全14包中)の薬剤師間での平均主薬含有量およびそのバラツキは、それぞれ(A)38.4%(0.0768 mg, R.S.D.=8.2), 40.9%(0.0818 mg, R.S.D.=14.1), (B)48.9%(0.0978 mg, R.S.D.=8.3), 49.9%(0.0988 mg, R.S.D.=9.9), (C)37.8%(0.0756 mg, R.S.D.=1.9),

43.4%(0.0868 mg, R.S.D.=7.3)であった(表1)。

また、同一調剤者が、それぞれの手法別に3回粉砕調剤を行った全42包を分析した平均主薬含有量は、それぞれ粉砕法は 46.7%(0.0934 mg, R.S.D.=15.9)、倍散法では 49.4%(0.0988 mg, R.S.D.=18.4)であった。

さらに、主薬含量を半錠(5 mg)に揃えて同一調剤者が粉砕調剤を5回行った平均主薬含有量は、粉砕法で 47.3%(0.0946 mg, R.S.D.=7.1)、倍散法では 51.8%(0.1036 mg, R.S.D.=26.4)であった。

4. 医薬品損失の検討

粉砕法および倍散法のそれぞれの乳鉢($n=5$)には、理論上の主薬含有率 17.2%(0.0344 mg, R.S.D.=9.5)および 17.8%(0.0356 mg, R.S.D.=8.3)が付着していた。また、分包紙($n=5$)への付着の検討結果では、粉砕法は 15.9%(0.0318 mg, R.S.D.=6.4)、倍散法では 15.8%(0.0316 mg, R.S.D.=5.4)の値であった。

5. 賦形剤の添加量による主薬含量への影響

同一調剤者が3回粉砕法により粉砕調剤を行い、その際に賦形量を多くして検討したところ、基準量 0.2 g から 1.5 g に賦形量が増加するに従い、一包辺りの主薬含有量が増加し(各 $n=3$)、賦形量が 1.5 g での平均主薬含量は 90.8%(0.1816 mg, R.S.D.=14.0)であった。また各賦形量辺りの分包後の重量平均は、それぞれ 0.189 g(−0.011 g : 0.2 g/包), 0.289 g(−0.011 g : 0.3 g/包), 0.380 g(−0.02 g : 0.4 g/包), 0.570 g(−0.03 g : 0.6 g/包), 0.774 g(−0.026 g :

表 1. 調剤者および粉碎手法別による主薬含有量の検討

3 人の薬剤師がそれぞれ粉碎手法別にそれぞれ 1 回ずつ粉碎調剤を行い、作成された各 14 包すべてを測定した際の平均主含有量および 3 人の平均値。

	平均主薬含有量			3 人の平均 (RSD)
	A	B	C	
粉碎	38.4	48.9	37.8	41.7 % (14.3 %)
倍散	40.0	49.9	43.4	44.8 % (13.5 %)

0.8 g/包), 0.993 g(−0.007 g : 1.0 g/包), 1.219 g(−0.081 g : 1.3 g/包), 1.418 g(−0.082 g : 1.5 g/包)であった(図 4)。

考 察

構築した分析法を用いて、粉碎医薬品中のコートリルの定量を行った。粉碎法および倍散法で調剤された、コートリルの散剤中の主薬含有率測定値では、倍散法によるものがわずかながら高い含有率を示したが、Unpaired-t test により有意差検定を行った結果、二方法間での有意差は認められず、従来、倍散法は均一で精確な散剤作成方法とされてきたが、本研究をモデルとした微量調剤時では、どちらの手法を採用しても主薬含有量は変わらない結果であった。また、主薬含量のバラツキは倍散法の方が大きく、この要因として、倍散法は使用する賦形剤量が少ないため、分包器での分包誤差および主薬損失が大きく影響することが示唆された。

さらに、粉碎法および倍散法での主薬含有率がともに低かったことから、調剤過程における医薬品損失の原因を検討するため、手法別に調剤した後の乳鉢および分包紙に着目し、それぞれでの主薬損失率を算出したところ、手法に関係なく一定の損失割合で主薬損失に大きく関与していた。

また、内服量、分包紙、乳鉢への付着の結果から、それぞれの主薬の割合を平均化し算出したところ、今回のような微量なコートリル錠での粉碎調剤処方例では、1 回辺りの処方量に対して 40%~50% ぐらいしか投与されておらず、少ない場合では、37% しか投与されていないケースも存在した。これらから、主薬の損失要因として、およそ 30% 近くが乳鉢および分包紙への付着によるものであり、また、同一薬剤師が粉碎調剤を行った場合でも、主薬量のバラツキが大きい結果となり、薬剤師個々の手技的問題とは別に、その他の損失要因(25% 近く)として、分包器等への付着損失が大きく関与していることが考えられた。

さらに、主薬損失の回避方法の検討では、分包器での

付着損失を考慮し、通常、分包器の掃除作業で行われる、「乳糖の空まき」での薬剤吸着効果を応用し、賦形する乳糖の量を多くして分包器での回収率増加を試みた結果、初期賦形量 0.2 g から 1.5 g と増加するに従い、主薬量含量の精確性が増加し、賦形量が 1.5 g では、主薬含量 90.8%(n=3)となった(図 4)。この結果から、賦形剤の量を多くすることで、賦形剤への主薬吸着により、分包器だけでなく、乳鉢、薬包紙での損失も防止できることが示唆された。

また、賦形量の違いにより、一包辺り 0.2 g では主薬量でおよそ 40%、1.5 g ではおよそ 90% となり、賦形量の違いにより主薬の投与量が 2 倍異なること示された。これらのことから、賦形量の増加は精確な投与を可能とするが、反面、小児では内服量が多くなり過ぎてしまい、服用が困難となることも想定され、個々の薬剤で最適な賦形量を求める必要がある。

本研究をモデルとした微量な粉碎調剤では、従来、主薬含量への実質的な配慮が余り検討されることなく、多くの病院、薬局では画一的な賦形量(0.2 g/包)で調剤されてきたが、今後は、単に服用上の飲みやすさからだけでなく、投与量の精確性を考慮した賦形量の設定を行うことが必要である。

引用文献

- 倉田なおみ, 藤島一郎, “内服薬経管投与ハンドブック第 2 版—簡易懸濁法可能医薬品一覧”, じほう, 東京, 2006, pp.1-最終頁.
- J.D. Cleary, P.C. Evans, A.H. Hikal, S.W. Chapman, Administration of crushed extended-release pentoxifylline tablets: bioavailability and adverse effects, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **56**, 1529-1534 (1999).
- 桑名由紀子, 平松弘子, 古市勝久, 住田克己, 調剤中錠剤粉碎に伴う重量ロス, *病院薬学*, **4**, 16-19 (1978).
- 宮本昌二, 鈴木勝, 幸田幸直, 調剤工程および服用時の薬剤損失, *病院薬学*, **25**, 292-298 (1999).
- 佐々木誠, 佐野雅俊, 田中靖子, 山本育由, カルベジロー

図4. 賦形剤の量に対するヒドロコルチゾン含有量と分包後の重量

1人の薬剤師が、1包辺りの重量を0.2gから1.5gまでの範囲で賦形剤を加えて粉碎法で調剤した際の(1)ヒドロコルチゾン含有量および(2)賦形量に対する分包後の重量。

ル錠の粉碎・篩過および自動分包調剤による薬剤損失, 医療薬学, **32**, 420-423 (2006).

- 6) 村上美和子, 田上直美, 中村千鶴子, 鶴田聡, 岩奥玲子, 中野眞汎, 錠剤粉碎時の重量ロスの検討, 病院薬学, **17**, 381-387 (1991).

- 7) 五十嵐隆, 渡辺博, 木津順子, “新 小児薬用量 改定第4版”, 診断と治療社, 東京, 2006, pp.261-262.

- 8) 長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作, 岩本喜久生, 錠剤粉碎による β -メチルジゴキシン散剤の付着性, 病院薬学, **20**, 466-473 (1994).

- 9) 佐々木誠, 佐野雅俊, 田中靖子, 山本育由, カルベジロール錠の粉碎・篩過および自動分包調剤による薬剤損失, 医療薬学, **32**, 420-423 (2006).