入院調剤時における内服用薬剤の剤形変更に関する考察

倉本加代, 小滝 一

東京大学医学部附属病院薬剤部*

Alteration of Dosage Forms in Dispensing
of Oral Drug Products for Inpatients

KAYO KURAMOTO and HAJIME KOTAKI

Hospital Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

(Received April 23, 1985)

The present situation of the alteration of dosage forms in dispensing of oral drug products for inpatients at the hospital was studied. The alterations of dosage forms involved are as follows: tablets and capsules intended for constitution as powders; tablets, powders and capsules as liquids; tablets and powders as capsules. The total number of the oral drug products prescribed for 3 months was 41,926, including 667 for alterations. The alterations consisted of 69% for grinding of tablets for constitution as powders, 23% for dissolution of powders as liquids, 4.9% for opening of capsules as powders, and 1.8% for capsule-filling of powders. Fifty-seven percent of the alterations were made for securing a substitute route for oral administration of tablets and capsules in patients treated by the administration through tubes terminating in the stomach.

On the basis of the results of this study, several problems caused by the alteration were discussed, such as loss in weight of tablets on sieving after grinding, method of preparation of liquid products from tablets or powders for the patients administered through the tube, and changes in bioavailability of drugs by the alteration.

Keywords—alteration; dosage forms; oral drug products; dispensing; inpatients; ground tablets; opened capsules; capsule-filling; liquid preparations

調剤を行う上で錠剤を粉碎したり、カプセル剤を開封しなければならないことがあり、昭和46年に行われた全国163病院の調査結果には、96.3%の病院で錠剤の粉碎、95.9%の病院でカプセル剤の開封が行われていることが示されている。¹⁾

処方せんに基づいて調剤する場合、処方医の指示する剤形が最優先され、その指示がない場合にはその施設の内規に従って剤形の選択がなされる。しかし、目的とする剤形が市販されていない場合、あるいは市販されていても購入していない場合には薬剤の剤形を変えて調剤することになる。本報告では、内服用の錠剤の粉碎またはカプセル剤の開封による散剤化、粉碎した錠剤、開封したカプセル剤または散剤の溶解や懸濁による液剤化、及

び錠剤をそのまま、または散剤をカプセルに充填するカプセル剤化を剤形変更とする(図1)。

剤形を変える場合に、単に粉末にする目的で錠剤の粉碎やカプセル剤の開封などを行うことがある。しかし不注意にそれを行うと、不快な味または臭いの防止、吸湿の防止などの目的で糖衣やフィルムの剤皮が施された製剤や、腸溶化あるいは徐放化するために加工された製剤においては、その特性を無視することになる。また剤形変更には、薬剤の物理化学的变化や生物学的利用性などに関する事がらが含まれており、剤形変更の実態を把握することは重要である。この実態に関しては二、三の報告^{2,3)}があるが、いずれも外来処方せんと入院処方せんとを総計して解析している。剤形変更の実態は、患者の重症度により処方内容に違いがある外来処方せんと入院処方せんとに分けて検討することが必要である。

本報告では、東京大学病院の入院処方せんにおける剤

* 東京都文京区本郷7丁目3-1; 3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

図1. 調剤時の内服薬剤の剤形変更

形変更の実態を調査し、得られた知見に基づいて剤形変更に伴う問題について考察する。

調査方法

23診療科全部、救急部及び隔離病棟の入院患者における内服薬剤が記載されている入院処方せんを調査対象にし、剤形を変更して調剤した内服薬剤の品名、品目数及びその延べ数、及び診療科別による剤形変更の頻度を調べた。調査期間を設定するために、予め過去3年間の月別の処方せん枚数を調査した。その結果、2月、3月の処方せん枚数がほぼ年間の月当りの平均値を示すことがわかった。そこで、昭和59年2月と3月を選び、さらに入院患者の大部分が入れかわると思われた同年8月を選んだ。それらの月の処方せん枚数は、2月の5,405枚（内服薬剤の延べ数として14,574）、3月の5,503枚（13,665）及び8月の5,497枚（13,687）で、計16,405枚（41,926）であった。剤形の変更理由の確認は、処方医に問い合わせを行った。

結 果

剤形変更の品目数及びその延べ数

調査した処方せん中の内服薬剤の総品目数は計826であり、このうちの83品目（10%）が剤形を変えて調剤された。その剤形変更した品目の総延べ数は667で、これは内服薬剤の品目の総延べ数の1.6%に相当した。

剤形を変更した上記の計83品目のうち、2月と3月の2ヵ月間にわたって重複していた品目数は30（36%）であった。これに比べて2月と8月、及び3月と8月でのそれは各々19（23%）と20（24%）に減少した。この理由は、入院患者の入れかわりにより処方内容が変わったためであると考えられる。一方、2月、3月及び8月の3ヵ月間にわたって重複していた品目数は17（20%）で、それらはビソルボン®錠、プロタノール®錠、ウブレチド®錠、サラゾピリン®錠、パナルジン®錠、ヒダントールF®錠、ブルゼニド®錠、ザイロリック®錠、フェスタール®錠、ダーゼン®錠、チウラジール®錠、カルニ

表1. 東京大学病院の入院処方せん中の剤形変更薬品名とその延べ数
(昭和59年2, 3, 8月の処方せん)

表1-1. 錠剤を粉砕して散剤にした薬品名と延べ数

薬品名	延べ数	薬品名	延べ数
ビソルボン®(裸)	66	チラーヂン®S(裸)	7
プロタノール®(裸)(徐)	28	ベネシット®(フ)	7
ウブレチド®(裸)	22	クロフェクトン®(フ)	6
ワーファリン®(裸)	19	トフラニール®(糖)	6
サラゾピリン®(裸)	15	ドルコール®(フ)	6
パナルジン®(フ)	15	アロフト®(糖)	5
ヒダントールF®(裸)	15	アンコチル®(裸)	5
ブルゼニド®(糖)	15	インデラル®(裸)	5
ザイロリック®(裸)	13	エプトール®(フ)	5
フェスタール®(糖)(腸)	13	トレンタル®(糖)(腸)	5
ダーゼン®(フ)(腸)	12	ブラダロン®(フ)	5
チウラジール®(フ)	12	ベネトリン®(裸)	5
メスチノン®(糖)	12	ボララミン®(裸)	5
カルニゲン®(裸)	11	アロテック®(裸)	4
コートリル®(裸)	11	セパゾン®(裸)	4
トリプタノール®(フ)	11	チスタニン®(糖)	4
ストロカイン®(裸)	10	フルビスタチン®UF(裸)	4
アルドメット®(フ)	8	ムコダイン(フ)	4
ロイコン®(裸)	8	その他(29品目)	50
		計 66品目	458

(裸)裸錠；(糖)糖衣錠；(フ)フィルム錠；(徐)徐放錠；(腸)腸溶錠

表1-2. カプセル剤を開封して散剤にした薬品名と延べ数

薬品名	延べ数
エンピナース®P(腸)	10
リファジン	8
リスモダン®	7
オイテンシン(徐)	4
オノプロゼ®SA(腸)	2
カナマイシン	1
ニフラン®	1
計 7品目	33

(腸)腸溶性カプセル剤；(徐)徐放性カプセル剤

ゲン®錠、トリプタノール®錠、エンピナース®Pカプセル、エプトール®錠、塩酸モルヒネ(末)、及び塩酸コカイン(末)であった。これらの薬剤は剤形変更の対象になりやすいことを示している。

錠剤及びカプセル剤の散剤化

表 1-3. 散剤を水に溶解して液剤にした薬品名と延べ数

薬 品 名	延べ数
塩酸モルヒネ	80
塩酸コカイン	64
硫酸マグネシウム	9
D-ソルビトール	2
計 4 品目	155

表 1-4. 散剤をカプセルに充填してカプセル剤にした薬品名と延べ数

薬 品 名	延べ数
ロイケリン®	5
炭酸水素ナトリウム	4
P-AD*	1
タンニン酸アルブミン	1
ロートエキス	1
計 5 品目	12

* 当院の約束処方で 3 g 中にタンニン酸アルブミン 1 g, 乳酸カルシウム 1 g, 天然ケイ酸アルミニウム 1 g を含む散剤

剤形を変更した83品目のうち、錠剤を粉砕して散剤にする例が最も多く、その品目数は66 (80%) であり、延べ数として 458 (剤形変更総延べ数の69%) であった (表 1-1)。上記の66品目のうち裸錠は35品目、フィルムコーティング錠は19品目、及び糖衣錠は12品目であった。これらのうち徐放性、腸溶性の錠剤が 6 品目あった。ピソルボン® 錠は粉砕頻度が最も高く、剤形変更総延べ数の 9.9 % を占めていた。なお、この薬剤はその後に細粒が発売されたため、現在はその細粒を取り扱っている。

カプセル剤を開封して散剤にした薬剤は 7 品目で、その延べ数は 33 (4.9%) であり (表 1-2)、これらはいずれも開封して内容物をそのまま分包したものであった。

錠剤及び散剤の液剤化

錠剤を粉砕後、水に溶解して液剤にした薬剤は 1 品目で、硫酸ポリミキシンB 溶性錠であった。その延べ数は 9 (1.3%) であった。

散剤を水に溶解して液剤にした薬剤は 4 品目で、その延べ数は155 (23%) であった (表 1-3)。このうちの144 (93%) が塩酸モルヒネと塩酸コカインであり、いずれも溶解してブロンプトンミクスチャーにする処方であった。その処方において、塩酸モルヒネに塩酸コカインを配合した例は64、塩酸モルヒネのみの例は16であった。

なお上記の散剤化、及び液剤化を行った錠剤とカプセル剤の計74品目のうちの44品目 (59%) については、その散剤や液剤が市販されていない薬剤であった。

散剤のカプセル剤化

散剤をカプセルに充填してカプセル剤にした薬剤は 5 品目で、その延べ数は 11 (1.6%) であった (表 1-4)。これらは散剤の服用を拒否する患者に投与するため、いずれも小児科の処方せん記載の薬剤であった。

剤形変更の理由

剤形の変更を必要とした理由を医師に問い合わせた結果を表 2 に示す。最も多かった理由は、4 歳以上でも錠・カプセル剤の服用が困難な場合で、その延べ数は 389

表 2. 剤形変更理由とその延べ数

理 由	延べ数
4 歳以上で錠・カプセル剤の服用が困難	389
ブロンプトンミクスチャーの調製	144
4 歳未満で錠・カプセル剤の服用が困難	52
適切な含量の錠剤がない	44
味が悪い	22
用量変更を隔べいする	11
大きい錠剤の服用が困難	5
合 計	667

表 3. 診療科別による剤形変更延べ数とその割合

診 療 科	延べ数	剤形変更の割合 (%) *
神経内科	151	7.4
胸部外科	96	2.6
小 児 科	88	5.9
第三内科	58	1.9
放射線科	45	4.4
耳鼻咽喉科	29	1.4
第一外科	27	1.6
第二内科	27	1.2
第二外科	23	1.0
脳・神経外科	21	1.3
物療内科	20	0.6
隔離病棟	19	1.0
老人 科	13	1.2
整形外科	12	1.4
第一内科	12	0.4
小児外科	11	2.2
精神神経科	11	0.4

* (各科における剤形変更延べ数) / (各科における内用薬剤総延べ数) × 100

であった。これは総延べ数 667 の 58% に相当した。このうちの 98% は、経鼻胃用カテーテルを利用して薬剤を投与（経管投与）する例であった。また、患者の治療上その用量の変更を故意に処方医が隠した例は 11 であり、精神科に多かった。

剤形変更の多い主な診療科は、神経内科、胸部外科、小児科であった（表 3）。この理由は神経内科では長期入院を必要とする重症患者が多く、そのために経管投与を必要とすることが多いこと、胸部外科では手術後に経管投与を必要とする患者が他の科より多いためであった。また、小児科で多かったのは、たとえばプロタノール®錠やインデラル®錠のように小児を対象にした含量の錠剤がないためであった。ちなみに当院の外来処方せんにおける昭和 54 年の調査では、⁴⁾ 錠剤の粉碎とカプセル剤の開封例は小児科処方せんに最も多く、総延べ数の 91% であり、つぎに多かったのが精神科の 3% であった。

考 察

錠剤及びカプセル剤の散剂化

錠剤の粉碎に伴う生物学的利用性の変化は重要であり、それによって治療上効果が得られなかったり、中毒が発現する恐れがある。たとえばチオリダジン、⁶⁾ ジピリダモール、⁶⁾ ジゴキシン⁷⁾ などの錠剤を粉碎して投与すると、錠剤投与時に比べて血中濃度が高くなることが報告されている。今回の調査において、英国薬学会が生物学的利用性に問題があると指摘した薬物、⁸⁾ 及び米国の FDA が「生物学的同等性の資料の要求」に挙げた薬物⁹⁾ に該当する含有薬剤は、プロタノール®錠（塩酸イソプロテレンール）、ワーファリン錠（ワルファリンカリウム）、ヒダントール F 錠（フェニトイン）、チウラジール®錠（プロピルチオウラシル）、コートリル®錠（ヒドロコルチゾン）、トリプタノール®錠（塩酸アミトリプチリン）、ベネシット®錠（プロベネシド）、トフラニール®錠（塩酸イミプラミン）、フルビスタチン® UF 錠（グリセオフルビン）、プレドニン®錠（プレドニゾン）、フルイトラン®錠（トリクロルメチアジド）、ジアベン®錠（トルブタミド）、テオナ® P 錠（テオフィリン）及びメドロール®錠（メチルプレドニゾン）の 14 品目であった。フェニトインの錠剤は、粉碎して投与しても錠剤投与時とほぼ同じ濃度推移を示すので、¹⁰⁾ それほど問題はないと思われる。しかし、その錠剤と市販散剂との剤形の違いによる血中濃度の差が報告されており、¹¹⁾ 錠剤粉碎の指示がある場合に市販散剂を用いることは十分慎重に行われなければならない。

調査結果の中で、腸溶性の錠剤・カプセル剤としてフ

ェスタール®錠、ダーゼン®錠、トレンタル®錠、エンピナース® P カプセル及びオノプローゼ® SA カプセルの 5 品目、徐放性の錠剤・カプセル剤はプロタノール®錠、ヘルベッサ®錠、テオナ® P 錠及びオイテンシンカプセルの 4 品目が認められた。このような錠剤の粉碎やカプセル剤中の顆粒の粉碎は、腸溶性化や徐放性化した特性を無視することになり、ひいては生物学的利用性が大きく変化することが考えられる。たとえば、錠剤中にテオフィリンの顆粒を含む小児用の徐放性製剤であるテオナ® P は、その錠剤中の顆粒を破損しないように注意して砕いても、その徐放性がほとんど失われることが溶出試験、¹²⁾ 及びヒトへの投与試験¹³⁾ により示されている。腸溶性のダーゼン®錠には主成分としてセラベプターゼが含有されている。この酵素は 37°C において、pH 5~7 の範囲内では安定であるが、それ以外の pH 領域では急速に失活する¹⁴⁾ ので、粉碎して投与すると胃内での低い pH により失活することが考えられる。また、フェスタール®錠、エンピナース® P カプセル及びオノプローゼ® SA カプセル中に含まれる酵素も胃内の低い pH により失格することが考えられる。

錠剤粉碎時には重量の目減りも問題になる。粉碎時の錠数が少ないほど目減り率が大いことが報告されている。¹⁵⁾ 当院では乳鉢または錠剤粉碎機を用いて錠剤を粉碎したのち、さらに粒子を整えるために 32 メッシュのふるいを通してゐる。しかし、フィルムコーティングされたパナルジン®錠は剤皮との結合が強いためにその分離が容易でなく、乳鉢内での粉碎の程度によってはふるい上になかなか残存するので、粉碎時には特に注意を要する。

投与量の幅や錠剤の大きさが問題になることがある。たとえば、プレドニゾロンのように投与量範囲が広い薬剤では、市販の 100 倍散を用いると処方量によっては秤取量が大きくなるため、錠剤を粉碎することになる。サラゾピリン®錠は直径 13.6 mm の大きな錠剤であることから、患者によっては服用できず、粉碎することになる。

錠剤及び散剂の液剂化

錠剤の粉碎に次いで多かった剤形変更延べ数は散剂の液剂化であり、その大部分はブロンプトンミクスチャーの調製のために塩酸モルヒネ、及び塩酸コカインを溶解するものであった。ブロンプトンミクスチャー中でのコカインの安定性に関しては、pH 3.0~3.5 で最も安定であり、また単シロップ濃度、及びアルコール濃度の変化によって影響されないが、25°C での塩酸モルヒネとの共存下ではコカインの分解が顕著になることが報告されている。¹⁶⁾ 一方、25°C での緩衝液 (pH 6.8) 中におい

て、コカインは1週間で約50%が分解することが報告されている。¹⁷⁾ プロンプトンミクスチャーには種々の変形処方があり、^{18,19)} 塩酸コカインが配合された場合、溶液のpHに注意する必要がある。

ポリミキシンB溶性錠は、その苦味のために患者が服用を拒否することが多い。そのために錠剤を粉碎し、単シロップを加えた液剤にする指示が多い。しかし、単シロップを加えてもその味はあまり改善されないで、インスタントココアを加える²⁰⁾など苦味を抑える工夫が必要であろう。なお、今回の調査期間中にはなかったが、ポリミキシンB溶性錠をカプセルに充填して調剤することもまれにある。

剤形変更の理由

剤形変更を必要とした理由として最も多かったのは、経管投与のためであった。経管投与は、通常直径2.5mm以下のポリエチレン製の管を使用して、調剤された薬剤を水に懸濁あるいは溶解して投与するので、容易に管を通ることが前提になる。当院ではコランテル® 顆粒やソルベン® 顆粒なども、粉碎せずにそのまま調剤している。しかし経管投与の場合、病棟では顆粒剤も粉碎して投与することが多く、オイテンシカプセル中の徐放性顆粒もその例外ではない。この場合には徐放性顆粒を用いる必要性の有無が疑問である。一方、管への通りが非常に困難な細粒としてペングロブ® がある。この細粒は管内で凝集してしまうので、錠剤を粉碎して調剤している。経管投与のできる散剤や細粒剤の開発が望まれる。また、バルコーゼ® 顆粒は粒子が大きくて管を通らないので調剤室で粉碎している。しかし、この顆粒にはカルボキシメチルセルロースナトリウムが含有されているために粉末化して水を加えて懸濁液を調製すると、容易に水になじまずに大きな塊になる。病棟では、攪拌しながら少しずつこの粉末を加えて懸濁している。

剤形変更に伴う問題は上記のように多い。しかしながら、現在までに剤形変更の可否に関してまとめたものはほとんどなく、^{21,22)} その可否を判断する上で参考になるのは水野らの報告²¹⁾ だけであろう。また日常業務において、薬剤の添付文書を利用することが多いが、剤形変更に関する情報が記載されている例が少ないことを痛感している。少なくとも市販されている剤形が1種類の薬剤に関しては、その添付文書中に剤形変更の可否や注意事項の記載が望まれる。

結 論

1. 当院の入院調剤時の剤形変更は、錠剤の散剤化の例が最も多く、次いで散剤の液剤化、カプセル剤の散剤

化、散剤のカプセル剤化の順であった。

2. 経管投与のための剤形変更が最も多く、変更理由の大半を占めることがわかった。

3. 剤形変更を伴う問題として、粉碎時の重量の目減り、経管投与の場合の液剤の調製方法、及び剤形を変えることによる生物学的利用性の変化などがある。今後それらを十分に検討した上で調剤方法を確立しなければならない。

引用文献

- 1) 福島広利, 宇野豊三, 黒田耕司, 信藤緑, 中村繁一: 薬剤学, 32, 別冊付録 4 (1972).
- 2) 石動谷正博, 杉田由紀夫, 寺沢孝明, 馬場勇: 日薬誌, 19, 521 (1983).
- 3) 幸保文治: 薬事新報, 712, 528 (1973).
- 4) 内垣節夫, 小林節子: 私信.
- 5) T.J. Mellinger: Amer. J. Psychiatry, 121, 1119 (1965).
- 6) T.J. Mellinger and J.G. Bohorfoush: Arch. Int. Pharmacodyn., 163, 471 (1966).
- 7) T.R.D. Shaw, M.R. Howard and J. Hamer: Lancet, 2, 303 (1972).
- 8) 鈴木徳治: “薬物のバイオアベイラビリティ,” 薬業時報社, 東京, 1978, pp.39-48.
- 9) 鈴木徳治: 月刊薬事, 26, 1697 (1984).
- 10) Y. Kohda, K. Nishihara, Y. Saitoh, F. Nakagawa, Z. Tamura, A. Hosaka and N. Ishikawa: J. Pharmacodyn., 6, 752 (1983); 西原カズヨ, 幸田幸直: 私信.
- 11) 福山幸夫: 脳と発達, 10, 94 (1978).
- 12) 大森直子, 飛野幸子, 岩奥玲子, 中野真汎: 医学のあゆみ, 129, 27 (1984).
- 13) 中園直子, 猪爪信夫, 飛野幸子, 岩奥玲子, 中野真汎: 臨床薬理, 16, 401 (1985).
- 14) 宮田孝一: 武田研究所報, 31, 375 (1972).
- 15) 桑名由紀子, 平松弘子, 古市勝久, 住田克己: 病院薬学, 4, 16 (1978).
- 16) G.K. Poochikian and J.C. Craddock: J. Pharm. Sci., 69, 637 (1980).
- 17) J.B. Murray and H.I. Al-Shora: J. Clin. Pharmacy, 3, 1 (1978).
- 18) 保田静江, 武藤正, 中岡洋子, 山下朋子, 岡村好孝: 病院薬学, 8, 222 (1982).
- 19) 堀岡正義編: “DI 実例集 (5),” 薬業時報社, 東京, 1984, pp.254-256.
- 20) 堀岡正義編: “DI 実例集 (4),” 薬業時報社, 東京, 1984, pp.246-247.
- 21) 水野恵司, 瀬戸吉郎, 阿部和史: 都薬誌, 32, 160 (1983).
- 22) J.W. Long: “Clinical management of prescription drugs,” Harper & Row Publishers, Philadelphia, 1983.