

錠剤粉砕方法の違いによる粉砕後に製した散剤の分割分包精度に関する検討

辻本 勉¹, 溝淵陽菜¹, 木佐木里穂¹, 岡田瑞希², 合田泰志³, 栗原晶子¹, 田内義彦^{1*}

Examination of precision of drug tablets made after tablet pulverization using different methods

Tsutomu Tsujimoto¹, Hina Mizobuchi¹, Riho Kasaki¹, Mizuki Okada², Yashushi Gouda³,
Akiko Kuwahara¹, Yoshihiko Tauti^{1*}

Although the use of pulverized drug preparations has been decreasing due to the spread of simple suspension method, pulverized drugs are still used in the pediatric field when tablets are the only available dosage form. However, only a few studies have reported about the accuracy of the two methods, and the effects of different tablet pulverization methods on the accuracy of dividing and dispensing are unknown. Therefore, we compared the accuracy of propranolol hydrochloride tablets dispensed by pharmacists with practical experience. In the pulverized tablets, drug loss was observed when the tablets remain adhered to the mortar and pestle and were divided and packaged. The pulverized tablets showed greater individual variability. Dispensing by the double-dispersion method showed smaller differences among dispensers than by pulverization method; however, the variation was not negligible. On the contrary, even with the double-dispersion method, the method of dispensing tablets within the number of days corresponding to number of pulverized tablets and subsequently taking the required number of days was found to be the method with the smallest variability.

Key words: tablet pulverization, drug loss, dispensing method

Received August 24, 2023; Accepted November 8, 2023

¹ Tsutomu Tsujimoto, Hina Mizobuchi, Riho Kasaki, Akiko Kuwahara, Yoshihiko Tauti

武庫川女子大学薬学部薬学科臨床薬学教育センター

² Mizuki Okada 兵庫県立こども病院薬剤部

³ Yashushi Gouda 兵庫県立加古川医療センター薬剤部

* 連絡先：武庫川女子大学薬学部薬学科臨床薬学教育センター 田内義彦

〒663-8179 兵庫県西宮市甲子園九番町 11-68

Tel: 0798-45-9954 Fax: 0798-41-5150 E-mail: tauchi@mukogawa-u.ac.jp

1. 緒 言

医薬品の粉砕調剤は簡易懸濁法の普及により減少している。しかし、新生児集中治療管理室（neonatal intensive care unit：NICU）等では、微量調製が必要となり、粉砕調剤で対応している現状がある。

調剤で用いられる粉砕方法には、粉砕法と倍散法がある¹⁾。粉砕法は、錠剤を粉砕後に必要量を秤取りし賦形剤を混合調剤する方法で、倍散法は錠剤を粉砕し、そこに賦形剤を加えて倍散を作成後に必要量を秤取する方法である。

粉砕調剤における薬剤損失の要因としては、乳鉢への付着、分包紙への付着等があり²⁾、さらに、錠剤粉砕時の重量ロスも粉砕する錠剤数が少ないほど、また錠剤重量が小さいものほど大きいことが報告されている³⁾。一般的には、小児の粉砕調剤などの微量調製時には、粉砕法よりも倍散法の方が有用であると考えられるが、粉砕法や倍散法の精度についての報告が少なく、錠剤粉砕の方法の違いによる影響¹⁾については不明な点が多い。

本研究では、小児の処方例を調剤した際の一包あたりの主薬の含有量を測定することにより、粉砕方法の違いが分割分包の精度に与える影響を検証し、さらに粉砕調剤時の課題について検討することを目的として行なった。

2. 方 法

1. 材料および試薬

粉砕に使用した錠剤は、インデラル®錠 10mg（日本薬局方プロプラノロール塩酸塩錠，アストラゼネカ株式会社），賦形剤は乳糖水和物「シオエ」（日局乳糖水和物）を使用した。プロプラノロール塩酸塩標準品（Propranolol

Hydrochloride, Lot.DLR4683）は富士フィルム和光純薬株式会社製を使用した。メタノールはナカライテスク株式会社製高速液体クロマトグラフ用を使用した。

2. 使用機器

錠剤の粉砕および薬剤の混合には、市販製乳鉢（直径 15 cm）と乳棒（長さ 12.5 cm）を用いた。分包機は回転分割方式の全自動分包機（株式会社ユヤマ，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（株式会社ユヤマ，LIBRA CS-620D，感量 0.01 g）を用いた。定量には、紫外可視分光高度計 UV-1900i（島津，京都府）を用いた。

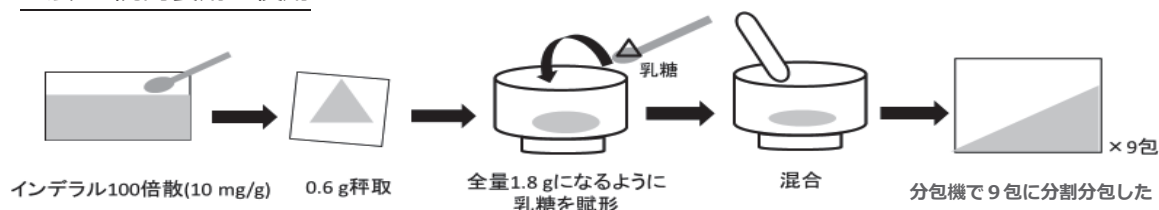
3. プロプラノロール粉砕散の調製

粉砕調剤は兵庫県立こども病院で繁用されている体重 2kg の小児への投与を想定した処方（インデラル®錠 10mg，1 日 2mg，1 日 3 回朝昼夕食後，3 日分）を調剤した。

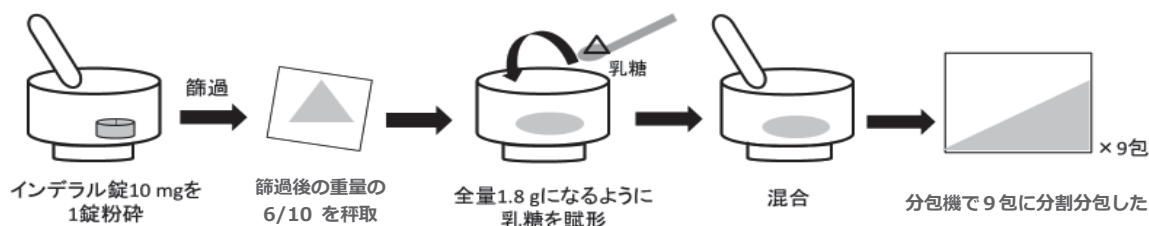
調剤指針においては、錠剤粉砕の方法として使用する器具のみを示し、粉砕法や倍散法の記載がないことから、A 法、B 法、C 法、D 法の 4 種類の方法を用いて検討を行なった。A 法は、院内製剤として予め調製した倍散を使用するもの、B 法は、錠剤 1 錠を粉砕し必要とする量を秤取したのちに、賦形剤を混合調剤するもの、C 法は、錠剤 1 錠を粉砕し賦形剤を加えて、全量を 1 g とする倍散を作成した後に必要とする量を秤量するもの、D 法は、錠剤 1 錠を粉砕し、1 錠の成分量に相当する日数換算で賦形剤を混合して調剤するもの、とした（図 1）。

兵庫県立こども病院の調剤内規では、調剤した 1 包が 0.2 g に満たない場合には、1 包について全量が 0.2 g になるように乳糖を賦形する

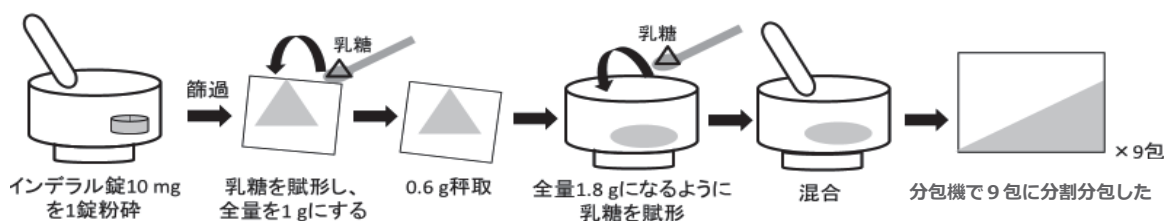
A 法：院内製剤を使用



B 法：錠剤を粉碎後、先に必要量を秤量



C 法：手元で縮小版の予製を作成



D 法：3日分→5日分に増やして調剤

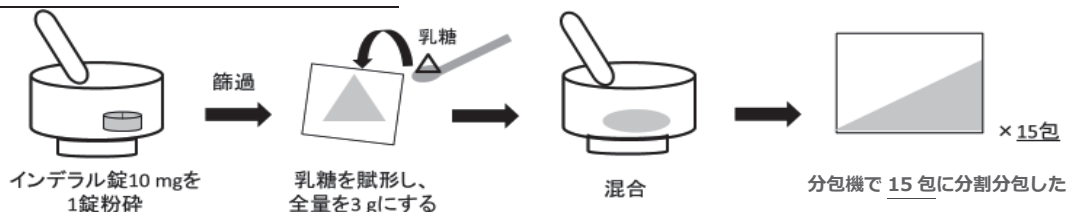


図1 A～D法の調剤（粉碎）方法

ことが規定されている。図1の処方調剤する場合、A法では、兵庫県立こども病院の院内製剤規定により調製した「インデラル® 100倍散（10 mg/g）」を0.6 g秤取し、乳糖を賦形して全量を1.8 gとした。B法では、インデラル® 錠10 mgを1錠粉碎し、篩過後の重量の60%を秤取した後に乳糖を賦形して全量を1.8 gとした。C法では、インデラル® 錠10 mgを1錠粉碎し、篩過した散剤に、乳糖を加えて全量を1 gの倍散を作成した。この倍散を0.6 g秤取し、

乳糖を賦形して全量を1.8 gとした。その後、A～C法の全量を、分割分包機で9包に分包した。

次に、D法では、インデラル® 錠1錠が10 mgであり5日分に相当することから、1錠を粉碎し篩過した散剤に乳糖を加えて全量を3 gとし、全量を分包機で15包に分包した。この15包から6包を廃棄して9包とした。

上記A～D法による調剤は、実務経験を3年以上有している薬剤師3名が行った。

4. 定量

測定のための試料には、分割分包した9包から4包目と7包目を使用し、それぞれの試料1包から散剤の全量を取り出してプロプラノロール塩酸塩を測定した。この時、薬包紙に薬剤が付着している可能性があることから、薬包紙の内側をメタノール6 mLで洗浄し、先に取り出した散剤の全量と併せてメタノール10 mLに懸濁し測定した。測定は4包目と7包目のそれぞれの試料につき2回行った。

プロプラノロール塩酸塩錠の定量法（第18改正日本薬局方）にしたがい、試料をメタノール10 mLに懸濁し、10分間振とう後に遠心分離（3000 rpm, 5分間）し、上澄を試料溶液とし紫外可視吸光度計を用いて波長290 nmにおける吸光度を測定した。また、プロプラノロール塩酸塩標準品濃度0.1 mg/mL, 0.05 mg/mL, 0.025 mg/mL, 0.0125 mg/mLを用いて検量線を作成した。

5. 粉碎時の乳鉢の付着量の測定

粉碎時における乳鉢、乳棒への薬剤付着量を測定することを目的に、予めB～D法で用いた乳鉢・乳棒を用い、インデラル®錠10 mg 1錠を乳棒で粉碎し、スパーテルを使用して確実に散剤を取り出した後に、乳鉢、乳棒及びスパーテルをメタノール10 mLで洗浄した溶液を試料としてプロプラノロール塩酸塩を測定した。

6. 分割分包時における薬剤損失量の測定

分割分包時に薬剤が損失する量は、プロプラノロール塩酸塩の予製剤を秤量して、分包後にプロプラノロール塩酸塩を測定した結果との差を薬剤損失量とした。

7. 1包あたりのプロプラノロール塩酸塩の予測値

A法は、秤量した予製剤に含まれる、プロプラノロール塩酸塩から、分割分包時の損失量を減じて、分包数で除したものを予測値とした。

B法、C法は、プロプラノロール塩酸塩10 mgの錠剤を粉碎し、乳鉢・乳棒に付着したと推定される損失量を減じたものから、処方量としての10分の6を分取したのち、分割分包時の損失量を減じて、分包数で除したものを予測値とした。

D法は、プロプラノロール塩酸塩10 mgの錠剤を粉碎し、乳鉢・乳棒に付着したと推定される損失量を減じたものから、分割分包時の損失量を減じて、分包数で除したものを予測値とした。

8. 統計解析

各調剤方法について、3人の薬剤師が調剤したものに対して、各試料を2回測定し比較検討した。なお、データの統計解析は、Mann-Whitney U testを用いて有意水準は5%未満とした。

3. 結果

1. 検量線

検量線は、 $y=19.949x+0.0759$, $R^2=0.9998$ と良好な直線関係が認められた（濃度0.0125～0.1mg/mL）（図2）。

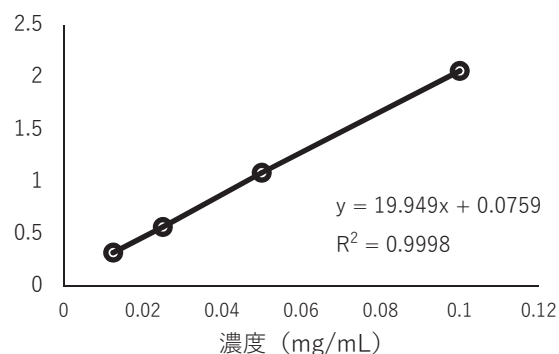


図2 検量線（プロプラノロール塩酸塩標準品）

表1 粉碎調剤・分割分包の薬剤損失量および1包あたりの予測値

調剤方法	調剤量 ¹⁾ (mg)	調剤時の 損失量 ²⁾ (mg)	分割分包する前 の全量(mg)	分割分包時の 損失量 ³⁾ (mg)	分割分包後の 総量(mg)	1包あたりの ⁴⁾ 予測値(mg)
	①	②	③	④	⑤(③-④)	⑥(⑤/分包数)
A	6.00	0	6.00	1.58	4.42	0.491
B	10.00	1.21	5.27*	1.58	3.69	0.410
C	10.00	1.21	5.27*	1.58	3.69	0.410
D	10.00	1.21	8.79	2.64	6.15	0.410

1) 調剤の最初に準備した量, A法は予製剤, B~D法は10mg錠剤を1錠準備
 2) 錠剤粉碎時に, 乳鉢・乳棒に付着した量
 3) A法で9包の分割分包で生じた実測値, D包は15包で分割分包しているため, A法実測値×1.67(15/9)
 4) A~C法は⑤を9包, D法は⑤を15包で分割
 *B法, C法については10mg粉碎後6mg相当量を秤取するため, (①-②)×60%の値

表2 各方法における実測値と最小値・最大値の比較

調剤方法	予測値 (mg)	実測値 (mg)	予測値と 実測値の差 (mg)	標準 偏差	最小値 (mg)	最大値 (mg)	最大値と 最小値の差 (mg)
A	0.491	0.491	0.00	0.041	0.440	0.549	0.109
B	0.410	0.486	0.076	0.137	0.369	0.734	0.365
C	0.410	0.439	0.029	0.060	0.318	0.482	0.164
D	0.410	0.403*	0.007	0.035	0.367	0.439	0.072

* $p < 0.05$ vs A法

定量に使用した紫外可視分光高度計 UV-1900i の測定下限値の濃度は, 0.01 mg/mL であった。

2. 粉碎後に乳鉢や乳棒に付着するプロプラノロール塩酸塩量

インデラル® 錠 10 mg 1錠を粉碎後に乳鉢や乳棒に付着したプロプラノロール塩酸塩量は, 1.21 ± 0.002 mg であった。

3. 分割分包時における薬剤損失量

A法で秤量したプロプラノロール塩酸塩は1包あたりでは 0.667 mg となるべきところ, 試料を測定した結果は1包あたり 0.491 mg であり, 1包あたりの損失量は 0.176 mg であった。このことから, 9包での薬剤損失量は 1.58

mg であった。

4. 1包あたりプロプラノロール塩酸塩の予測値(表1)

錠剤粉碎により乳鉢・乳棒に付着し調剤時に損失した 1.21 mg と分割分包時に生じる薬剤損失量を減じた 1包あたりの塩酸プロプラノロールの予測値については, A法 0.491 mg, B法, C法, D法では 0.410 mg となった。

5. 各調剤方法のプロプラノロール含有量の比較(表2)

A~D法で調製された1包あたりのプロプラノロール塩酸塩の含有量(平均値 ± SD)は, A法 0.491 ± 0.041 mg, B法 0.486 ± 0.137 mg, C法 0.439 ± 0.060 mg, D法 0.403 ± 0.035 mg であった。また, A法とD法の間にはのみ有意な

差を認めた ($p < 0.05$).

3名の薬剤師による誤差を比較するため、A～D法における、最大値と最小値の差については、A法 0.109 mg, B法 0.365 mg, C法 0.164 mg, D法 0.072 mg であり、標準偏差の値はA法 0.041, B法 0.137, C法 0.060, D法 0.035 となった。

6. A法で用いた予製剤の精度管理

A法は、院内製剤として予製した倍散（100倍散）を使用しているため、予製剤 0.1 g に含有するプロプラノロール塩酸塩の含有量を測定したところ、 0.957 ± 0.008 mg であり、院内における規定（-5%～+3%）の範囲内であった。

4. 考 察

プロプラノロールは β 遮断剤として1966年に販売が開始された医薬品であり、2011年11月7日、公知申請によって小児の期外収縮、発作性頻拍予防、頻拍性心房細動の適応が認められた。小児不整脈に対して使用されるプロプラノロール塩酸塩の投与は0.5～2 mg/kgを低用量から開始、1日3～4回に分割経口投与するが、現在、市販されている錠剤は10 mg錠のみであり、小児投与に際しては微量な粉砕調剤が必要となる。

今回、我々は、小児領域で錠剤粉砕を行う調剤方法において、調剤方法の違いによる分割分包精度に関して検討を行なった。調剤方法は、あらかじめ院内で製剤した予製剤を使用するA法、錠剤を粉砕し必要量を秤取したのち賦形剤を混合調剤するB法、錠剤を粉砕し賦形剤を加えて1 gあたりの倍散を作成後に必要量を量り取りとるC法、錠剤を粉砕し処方日数を増やして調製するD法とした。

B法は、錠剤を粉砕後に必要量を秤取し賦形剤を混合調剤する方法であることから粉砕法であり、C法は、錠剤を粉砕し、そこに賦形剤を加えて倍散を作成後に必要量を秤取する方法であることから倍散法とされる。また、D法は、錠剤を粉砕し、そこに賦形剤を加えて倍散を作成後、分割分包したのちに、必要分包数を秤取する方法であり、倍散法となる。

錠剤粉砕では、薬剤の損失として、錠剤を乳鉢で粉砕したときに発生する、調剤時の薬剤損失と、分割分包時に分包機に付着することで発生する分包時の薬剤損失がある。

今回の処方では、理論的には1包あたりのプロプラノロール塩酸塩の含有量は、0.667 mgとなるが、A法で調剤した場合の1包あたりのプロプラノロール塩酸塩含有量は0.491 mgと処方量から0.176 mg（26.4%）の薬剤が損失していた。

錠剤を粉砕して調剤する場合に29.68%の薬剤損失が発生するという報告⁴⁾があり、我々の結果と近似していた。A法では、乳鉢・乳棒を使用していないことから、薬剤の損失量は、分割分包時に発生したものと考えられる。B法、C法、およびD法についても、回転分割方式の全自動分包機を使用しているため、1包あたり、A法で生じた0.176 mgの薬剤損失が発生していると考えられる。

錠剤を粉砕した際に、乳鉢と乳棒に付着する可能性が考えられる。そのため、調剤に使用した同じ器具を使用し、インデラル®錠10 mg 1錠を粉砕しスパーテルで丁寧に散剤を取り除いた後に乳鉢・乳棒に付着していたプロプラノロール塩酸塩の量を測定したところ、1.21 mgが付着していたことが判明した。このことから、B法、C法およびD法では乳鉢・乳棒による粉砕過程があるため、分割分包を行う前に、すでに1.21 mgの薬剤が損失していたと考えられる。

今回の検討で、3名の薬剤師による調剤手技に伴う誤差は、Dが最も小さく、ついで、A、Cの順に大きくなり、Bが最も大きかった。さらに、A法とD法の間にはのみ有意な差を示した。このことは、調剤時における薬剤損失量を考慮した予測値にD法が最も近いことが要因として考えられる。

B法、C法では分包後の予測値より実測値が大きく、一方、D法では分包後の予測値より、実測値が小さくなっている。これは、1包あたりの最大値が、B法が0.734 mg、C法が0.482 mgと、予測値0.410 mgよりも多い試料が存在していたことがその一因と考える。D法では、予測値と実測値との差が最も小さい結果となった。

一度に多くの錠剤を粉砕すると、薬剤の損失率も低下することが想定できる。今回の我々の検討では、錠剤1錠のみを粉砕し検証したこと、一つの粉砕方法につき、3名のみで調剤で検討したことが研究の限界と考えている。今後の課題としては、n数を増やしてさらに検討することが必要であり、それらの結果を踏まえて、錠剤粉砕時や分割分包時に発生する薬剤損失を少なくするための対応を検討することが必要と考えている。

今回の検討で用いた錠剤は、インデラル®錠10 mgで、添加物としてD-マンニトール、ゼラチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムを含む裸錠である。そのほかの錠剤を用いた場合でも、粉砕時の付着や分割分包時の損失は発生することから同様の結果になるのではと考えているが、さらに検討を重ねて、より精度

の高い錠剤粉砕時における調剤方法の確立に向けて取り組んでいきたい。

錠剤粉砕を用いて調剤を行う際、倍散法を用いた方が、調剤者によるばらつきが少ない事が明らかとなった。また、倍散法の中でも、粉砕した錠剤の成分量に対応した日数(分包数)で分割分包したのちに、必要な日数分を取り揃える方法が、ばらつきが最も小さくなることも明らかとなった。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 湧井宣行, 久保哲生, 岩崎雄介, 伊藤里恵, 小林 岳, 早川和宏, 三井みゆき, 矢野裕一, 斉藤貢一, 中澤裕之, 小児粉砕薬における医薬品含有量および損失の評価, 医療薬学 **37**, 425-430 (2011).
- 2) 長廻貞雄, 石村明彦, 平野栄作, 岩本喜久生, 錠剤粉砕による β -メチルジゴキシン散剤の付着性, 病院薬学, **20**, 466-473 (1994).
- 3) 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, 錠剤粉砕時の重量ロスの検討, 病院薬学, **17**, 381-387 (1991).
- 4) 桑名由紀子, 平松弘子, 古市勝久, 住田克己, 調剤中錠剤粉砕に伴う重量ロス, 病院薬学, **4**, 16-19 (1978).