

## 散剤の混合度に及ぼす混和条件の定量的解析 (2) —変動要因としての混和方法の習熟度—<sup>†1</sup>

中村 均\*<sup>†2</sup>, 藤沼由江<sup>†2</sup>, 松元美香<sup>†3</sup>, 大谷道輝<sup>†3</sup>,  
小瀧 一<sup>†4</sup>, 内野克喜<sup>†3</sup>, 伊賀立二<sup>†2</sup>  
東京大学医学部附属病院薬剤部<sup>†2</sup>  
東京通信病院薬剤部<sup>†3</sup>  
東京大学医科学研究所附属病院薬剤部<sup>†4</sup>

## Quantitative Analysis of Effect of Mixing Condition on Mixing Degree of Powders II : Inter-Individual Variation and Degree of Dispensing Experience as a Factor of Variation<sup>†1</sup>

Hitoshi Nakamura\*<sup>†2</sup>, Yoshie Fujinuma<sup>†2</sup>, Mika Matsumoto<sup>†3</sup>, Michiteru Ohtani<sup>†3</sup>,  
Hajime Kotaki<sup>†4</sup>, Katsuyoshi Uchino<sup>†3</sup> and Tatsuji Iga<sup>†2</sup>  
Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo<sup>†2</sup>  
Department of Pharmacy, Tokyo Posts and Telecommunications Hospital<sup>†3</sup>  
Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute of Medical School, University of Tokyo<sup>†4</sup>

{ Received January 26, 2001 }  
{ Accepted June 10, 2001 }

In the present study, we investigated the effect of inter-individual variation and dispensing experience as a factor of variation when mixing digoxin powders.

Sixteen of the post-graduate trainees (non-experienced group) who entered the Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital in April 1996, and had no dispensing experience with powders, and six pharmacists (experienced group), who had individually amassed 3 to 5 -years of dispensing experience, participated in our study.

The mean CV values (n=3) of the digoxin contents in the experienced group were 2.7% on the first experiment, 2.7% on the second and 2.5% on the third. Eight of the non-experienced group members produced a CV of less than 6.08% in all experiments. However, the CV values generated by the other eight members of the non-experienced group exceeded the standards of good mixing, and in addition, wide variations were observed. The eight above described trainees had received 3 weeks of training, and, when the mixing experiments were performed again, the registered CV values were less than 6.08% in all experiments.

These results showed that, even in the case of digoxin powders requiring a high degree of mixing, good mixing was obtained under our proposed mixing conditions in half of the trainees with no dispensing experience,

<sup>†1</sup> 本論文の一部は日本病院薬学会年会 (仙台, 1996年9月) で発表.

<sup>†2</sup> 東京都文京区本郷 7-3-1 ; 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

<sup>†3</sup> 東京都千代田区富士見 2-14-23 ; 2-14-23, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-8798 Japan

<sup>†4</sup> 東京都港区白金 4-6-1 ; 4-6-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo, 108-0072 Japan

and in addition, good mixing was generally obtained after all had received 3 weeks of training.

**Keywords** — digoxin, mixing, mortar, pestle, inter-individual variation, dispensing experience

## はじめに

散剤の調剤において、主薬と賦形剤混合後の主薬の均一性を確保することは、その有効性と安全性の観点から極めて重要である。しかし、散剤混合時の混和条件を定量的に解析した報告は、非常に少ない<sup>1-3)</sup>。一方、われわれは、日常の調剤業務において繁用されている乳鉢・乳棒を用いた散剤の混和における、主薬の混合度に及ぼす混和条件の定量的解析を、主薬の均一性が最も重要とされるジゴキシン1000倍散を用いて検討した<sup>1)</sup>。この結果、ジゴキシン1000倍散と賦形剤の混和において、良好な混和状態 (C.V. 値 $\leq$ 6.08%)<sup>4,5)</sup>を得るためには、それらを篩過したのち乳鉢を手に持ち、回わしながら混和すること、および混和回数が60回以上必要であることを報告した<sup>1)</sup>。

本研究では、散剤の混合度に及ぼす変動要因としての混和方法の習熟度の影響を明らかにする目的で、ジゴキシン1000倍散を用いて定量的評価を行った。

## 実験方法

### 1. 試薬

ジゴキシン1000倍散 (ジゴキシン散; Lot No. H 5 F03) は、中外製薬株式会社から購入した。ジゴキシンの原薬は、中外製薬株式会社から提供を受けた。粉末乳糖 (Lot No. 161RNA) とトウモロコシデンプン (Lot No. 694674) は、各々藤沢アストラ株式会社とヨシダ製薬株式会社より局方品を購入して使用した。メタノールは、高速液体クロマトグラフィー用のもの (和光純薬工業(株)) を使用した。

### 2. 混和実験

#### 1) 対象

調剤経験がまったくない薬学部4年生の1カ月病院実務実習生6名、計量調剤がほとんど未経験な当院薬剤部の研修生16名 (平成8年4月入部; 未経験群)、計量調剤習熟者6名 (入部後3~5年; 経験群) を対象とした。なお、研修生は国家試験合格までのプレ研修期間中に散剤混合の実習を1回だけ受けている。

#### 2) 混和条件

混和実験は既報<sup>1)</sup>の乳鉢を手に持ち乳鉢を回わしながら、乳棒をそれとは逆の方向に回わして混和する方法を口頭で説明し、次いで薬剤師が実際に混和して見せた後

行わせた。すなわち各々10gずつ秤量したジゴキシン散と賦形剤を32メッシュ (500 $\mu$ m) の篩を通して乳鉢 (直径15cm, 磁製) に入れさせた。ついで、乳鉢を左手に、乳棒を右手に持ち、乳鉢を時計回りに回わしながら、乳棒をそれとは逆の方向に回わさせて混和させた。混和回数は合計60回とした。混和後、乳鉢中の異なる3箇所から試料をそれぞれ0.1g採取し、試料中のジゴキシン含量を下記の方法により定量し、変動係数 (C.V. 値) を求めた。研修生および計量調剤習熟者は上記の操作を計3回連続して行った。混合性の評価として、混合度のC.V. 値が6.08%以下を混和良好と判定した。計量調剤未経験群の研修生の一部については、3週間の計量調剤実務を経験した8月中旬に再度混和実験を実施した。また、薬学部4年生は混合操作を1回行い、混合度のC.V. 値に加えて目視にて乳棒の回転数を測定した。

賦形剤は、当院で使用している粉末乳糖とトウモロコシデンプンを7:3の割合で混合したものを用いた。

#### 3) 試料中のジゴキシンの定量

既報<sup>1)</sup>に従い試料100mgを遠心分離管に精秤し、メタノール10mLを加えて振とうした後、5分間の超音波処理を行った。ついで、10分間振とうした後、遠心分離 (1620g, 5分間) して上清 (3mL) を別の遠心分離管に移した。さらに遠心分離 (20000g, 2分間) を行った後、上清のメタノール相の紫外外部吸光度を波長230nmで測定した。

## 結果

図1に、経験群におけるジゴキシン散の混合度に及ぼす混和実験回数の影響を示す。混合度 (C.V. 値) は1回目が $2.7 \pm 1.2\%$  (平均値 $\pm$ S.D.)、2回目が $2.7 \pm 0.9\%$ 、3回目が $2.5 \pm 0.9\%$ と極めて変動の少ない良好な混合性を示した。一方、図2に示す未経験群において、3回の試験のいずれもC.V. 値が6.08%以下と良好な混合性を示したものは16名中8名おり (図2, Panel A)、それらのC.V. 値は1回目が $2.8 \pm 1.4\%$ 、2回目が $2.4 \pm 1.2\%$ 、3回目が $2.4 \pm 0.5\%$ であった。しかし、C.V. 値が6.08%を超えたものも半数の8名おり、しかも大きな個人差が見られた (図2, Panel B)。そこで、これらの8名について、3週間の計量調剤の研修を受けさせた後に、再度混和実験を行った。その結果、混合度はいずれもC.V. 値が6.08%以下となり (図3)、それらの値は1回目が $3.8 \pm 1.8\%$ 、2回目が $3.3 \pm 1.4\%$ 、3回目が $2.7$

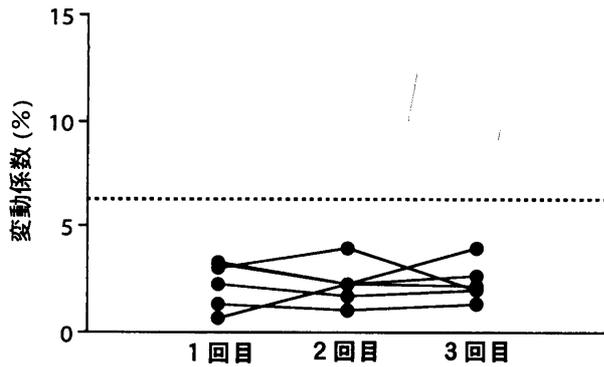


図1. 計量調剤経験者群におけるジゴシン散の混合度 (n=6)

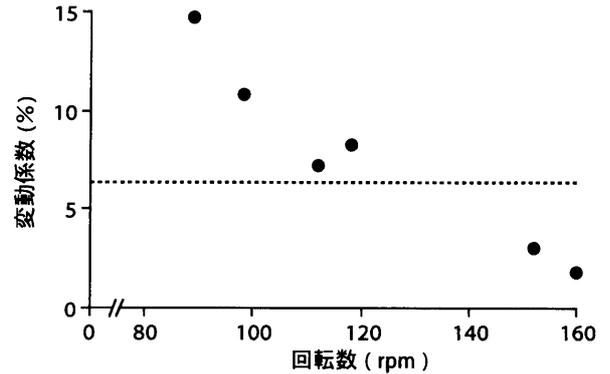


図4. 薬学部実習生群の乳鉢の回転数とジゴシン散の混合度の関係 (n=6)

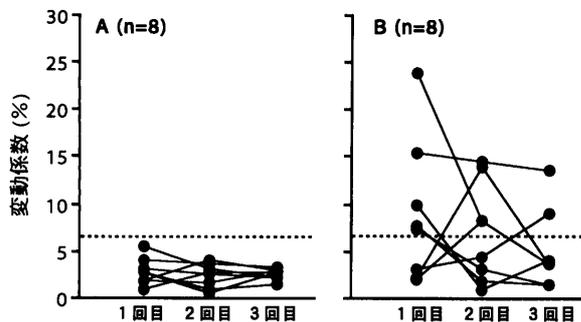


図2. 計量調剤未経験者群におけるジゴシン散の混合度 (n=16)

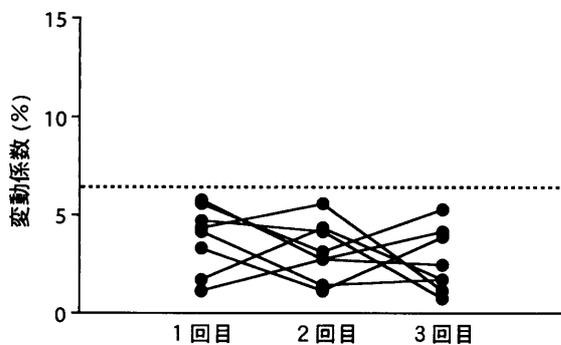


図3. 調剤未経験者の研修後におけるジゴシン散の混合度 (n=8)

±1.6%であった。薬学部4年生における乳鉢の回転数と混合度の関係は図4に示すように良い対応関係が認められ、回転数が92~120rpmの学生4名の混合度は、いずれもC.V.値が6.08%以上となり混合不良であった。

## 考 察

ジゴシン散の主薬であるジゴキシンは、その用量が極めて少なく、かつ、血中濃度の有効域が狭いため、血中濃度をモニタリングして投与量を調節することが必須の

薬物である<sup>6)</sup>。したがって、実際の調剤における秤量、混合、分包などの工程において、高度な主薬の均一性が要求される。従来の研究において、分包散剤の重量変動の血中濃度に及ぼす影響についての検討が、ジゴシン散で行われている<sup>7)</sup>。この報告において、ジゴキシンは主薬の均一性ばかりでなく、分包重量の変動やロスが血中濃度に大きく影響することが示され、それぞれの調剤工程において十分な注意が必要である。

われわれは、ジゴシン散の混合度に及ぼす篩過、混和回数など混和条件に関する定量的検討を行い、乳鉢・乳鉢を用いて混和する場合には、乳鉢を手を持ち回しながら行うことが、良好な混和状態を速やかに得るために重要であることを報告している<sup>1)</sup>。さらに、ジゴシン散の場合、篩過の有無はその混合度に大きく影響を及ぼす要因であることを見だし、この結果に基づいて、ジゴシン散の場合、篩過を行った後に、乳鉢を手を持ち乳鉢を回して乳鉢中の散剤を動かしながら、混和回数を60回以上行うことが必要であることを提唱した<sup>1)</sup>。一方、散剤の混合度に及ぼす混和方法の習熟度の影響についての検討は、ほとんど行われていない。本研究において、図2から明らかなように、習熟度は散剤の混合度に及ぼす重要な変動要因の一つであることが示された。この変動の一因として、計量調剤未経験者では混和時に乳鉢を回しながら乳鉢中の散剤を動かすと同時に乳鉢をそれとは逆の方向に回転させながら混和する操作が不慣れであることが考えられた。また、調剤経験がまったくない薬学部4年生での結果も、乳鉢の回転数は混合良好の2名が平均155rpmであるのに対し、混合不良の4名では平均107rpmと遅かった。このことから、調剤未経験者の混合不良の一因として乳鉢と乳鉢の取り扱いが不慣れであるために、混合速度が遅く対流およびせん断混合の混合度に対する寄与が少ないことが考えられた<sup>8)</sup>。また、既報の結果から乳鉢の回し方が不十分で、最終混

合度に影響を与える拡散混合（たたみ込み）の寄与も十分に得られなかったことも混合不良の一因と考えられた<sup>1)</sup>。このことは図3に示す、研修生が3週間の計量調剤を研修し、乳鉢・乳棒の取扱いに慣れた後に行った混和実験の結果からも支持される。

以上のことからジゴシン散のように、主薬の均一性が特に重要とされる散剤の混和においても、われわれが提唱している混和条件を用いることにより、混合度が6.08%以下の良好な混和が得られることが明らかとなり、乳鉢・乳棒を用いた散剤の混和方法の標準化が可能となった。

### 引用文献

- 1) 中村均, 肥後こずえ, 鈴木あやな, 藤沼由江, 田中嘉一, 大谷道輝, 小瀧一, 伊賀立二, 散剤の混合度に及ぼす混和条件の定量的解析 I, 病院薬学, **23**, 305-311(1997).
- 2) 桜井喜一, 藤井正次, 伊藤進, 散剤調製に於ける均質度の研究, 薬剤学, **16**, 7-12(1956).
- 3) 青木大, 福田友昭, 伊勢村陽子, 春名悦子, 粉末薬品と調剤用細粒との混合性(2), 薬剤学, **28**, 39-42(1968).
- 4) 古座谷醇, 北浦敏行, 芦田和雄, 調剤用細粒の粒子径と混合性について, 薬剤学, **29**, 53-56(1969).
- 5) 丹野慶紀, 池田實, 佐々木吉幸, 流動層造粒乳糖の混合性の評価, 病院薬学, **5**, 73-79(1979).
- 6) AD. Mooradian, Digitalis An Update of Clinical pharmacokinetics, Therapeutic monitoring techniques and treatment recommendation, *Clin. Pharmacokinetics*, **15**, 165-179(1988).
- 7) 中村均, 木村香緒里, 幸田幸直, 齋藤侑也, 中川富士雄, 分包散剤の重量変動の薬物血中濃度推移に及ぼす影響, 病院薬学, **14**, 235-240(1988).
- 8) P.M.C. Lacey, Developments in the theory of particle mixing, *J. Appl. Chem.*, **4**, 257-268(1954).