

神戸薬科大学における学部3年次生を対象とした 医療薬学系実習の展開(I) —院内製剤の調製と評価—

加藤史恵^{*1}, 寺岡麗子¹, 大塚 誠¹, 松田芳久¹, 平井由華², 上田久美子²,
岩川精吾², 富田尚子³, 長嶺幸子³, 八木敬子⁴, 平井みどり⁴, 木口敏子⁵
神戸薬科大学製剤学研究室¹, 同薬剤学研究室², 同医療薬学総合研修センター³,
神戸薬科大学臨床薬学研究室⁴, 同図書館⁵

Evaluation of Training in Clinical Pharmacy Practice for Junior Students at Kobe Pharmaceutical University (I) —Preparation and Evaluation of Pharmaceutical Dosage Forms—

Fumie Kato^{*1}, Reiko Teraoka¹, Makoto Otsuka¹, Yoshihisa Matsuda¹, Yuka Hirai²,
Kumiko Ueda², Seigo Iwakawa², Hisako Tomita³, Sachiko Nagamine³, Keiko Yagi⁴,
Midori Hirai⁴ and Toshiko Kiguchi⁵

*Department of Pharmaceutical Technology¹, Department of Pharmaceutics²,
Training Center for Clinical Pharmacy³,
Department of Clinical Pharmacy⁴ and Library⁵, Kobe Pharmaceutical University*

[Received January 19, 2004]
[Accepted June 22, 2004]

At Kobe Pharmaceutical University, one of the pre-training programs for hospital pharmacy internship is on clinical pharmacy practice. It consists of three sections-pharmaceutical technology, pharmaceutical dispensing including TDM and drug information surveys. The pharmaceutical technology section was the first to be introduced.

The purpose of the present study was to evaluate the content of the pre-training in pharmaceutical technology, which includes the measurement and evaluation of micromeritic properties (flow and packing properties) of pharmaceutical excipients, various tablet-related tests in the Japanese Pharmacopoeia, preparation of model vitamin granules and pharmaceuticals in the hospital pharmacy, and TPN. At the end of the training, students evaluated it by means of a questionnaire. Almost of all of the junior students who took the training participated actively and showed great interest in the preparation of pharmaceuticals. Overall, the questionnaire results indicated that more than 90% of the students had understood the training in pharmaceutical technology very well and felt it to be a valuable part of pre-training for hospital pharmacy internship.

Key words — clinical pharmacy practice, training program, practical training, undergraduates, pharmaceutical technology

緒 言

神戸薬科大学では、従来病院・薬局実習のためのプレトレーニングとして行われていた「シミュレーション実習」¹⁾は、平成11年度入学生から導入された新カリキュラムにおいて、3年次後期配当の「医療薬学系Ⅱ実習」として新たに編成され、製剤学、薬剤学、臨床薬学の3研究室と医療薬学総合研修センターおよび図書館が連携

して担当することとなった。

本実習は、製剤設計の基礎理論と応用から患者へ薬剤を適正使用するまでの、いわば医薬品適用過程の上流から下流に至る一連の流れを想定し、この過程の中で薬に関する学識を総合的に修得させることを目標としている。これらのなかで、製剤学研究室は製剤の基礎および調製、薬剤学研究室は調剤、TDMおよび点訳による薬袋作成、さらに、臨床薬学研究室は医薬品情報の収集と分析および服薬指導を担当することとした。近年、病院

¹⁻⁵ 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-19-1; 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo, 658-8558 Japan

実習を想定した医療薬学系実習の内容について、調剤、TDM、輸液調製、コミュニケーション実習については大学ごとにさまざまな試みがなされているが^{2,3)}、製剤の基礎に関する実習は物理化学系実習と関連させて実施している大学が多いのが現状である。本実習では、院内製剤調製教育の重要性⁴⁻⁶⁾を十分に念頭に置いて、病院薬剤部の製剤室業務を想定しつつ、基礎的観点から製剤特性を的確に評価する能力を培わせるとともに、院内製剤の重要性に対する認識を深めさせることを目的とした。この方針のもとに、実習項目として、粉体物性の評価、顆粒剤の製造、錠剤の品質試験、院内製剤および輸液調製を選択し、導入した。今回、これまでの2年間の教育効果について点検・評価し、今後の課題について考察した。

方 法

1. 対象

平成14年度3年次生292名を対象に、製剤学実習を5日間実施した。なお、本実習は学年全体を2分して1実習として実施しているため、約150名を対象としている。さらに、これらの学生を3グループに分け、3研究室で実習をローテーションさせた。

2. 実習の実施と期間

Table 1に実習スケジュール(平成14年10月～平成15年1月)を示した。前半3日間は学生を3グループに細

分して製剤の基礎分野を、後半2日間は2グループに再編成して院内製剤および無菌製剤の調製の実習を行わせた。いずれの実習項目も学生3名を1班とし、製剤学研究室所属の教員4名および大学院生2名で担当した。なお、実習を効率的に行うため、実習開始前に実習講義を3時間行い、実習内容の概要について周知させた。

3. 教育方法

1) 実習方法

① 粉体物性の測定と評価および顆粒剤の製造

1-1 粉体物性の測定と評価

医薬品原薬および製剤化に際して使用される添加剤の大多数は粉末状物質であり、これらの基礎物性を的確に把握しておくことは、調剤業務および院内製剤製造時における操作の円滑性や製剤品質を確保するために重要である。このため、まず、粉体物性の中で最も重要な特性である流動性の指標となる安息角を測定し、得られた結果について基礎統計量(標準誤差と変動係数)を求めさせた。一方、カプセル充填や、錠剤およびカプセル剤の質量偏差、含量均一性に直接関係する充填性については、みかけ比容積減少度測定器を用いてタップ充填を行い、一定タップ回数ごとのかさ体積の変化を測定させた。得られた結果についてみかけ比容積の減少速度定数を求め、安息角の結果とあわせて滑沢剤の添加が流動性に及ぼす影響について考察させた。

Table 1. 実習スケジュール

	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
1班	粉体物性 顆粒製造	錠剤の 品質管理 (2)	錠剤の 品質管理 (1)	院内製剤	無菌製剤
2班					
3班					
4班					
5班					
6班	錠剤の 品質管理 (1)	粉体物性 顆粒製造	錠剤の 品質管理 (2)		
7班					
8班					
9班					
10班					
11班	錠剤の 品質管理 (2)	錠剤の 品質管理 (1)	粉体物性 顆粒製造	無菌製剤	院内製剤
12班					
13班					
14班					
15班					
16班					
17班					
18班					

1-2 顆粒剤の製造

2種類の水溶性ビタミンを含有する顆粒剤を製造させ、造粒の理論と造粒前後の工程について理解させた。粉体混合はV形混合機、結合剤との練合は万能攪拌機、造粒は押出し造粒機(ドームグラン, 不二パウダル(株)), 乾燥は流動層乾燥機を用いて製造し、併せて製剤機械の機構と操作について説明した。製造した顆粒剤は、学生に臨場感をもたせるために「ビタグラン」という製剤名と効果・効能, 用法, 用量, 製造元を印刷したラベルを貼付した容器に各自充填させ、持ち帰らせた(Fig. 1)。なお、ラベルには、「本剤は正式に製造承認を得たものではないので、服用しないこと」と明記している。

② 錠剤の品質管理

製造された市販製剤には種々の品質試験が課せられている。そこで、本実習では第十四改正日本薬局方(以下、局方と略す)一般試験法に基づいて、錠剤に規定されている試験を実施することによって、製剤特性の評価の目的と重要性について理解させた。実習は、錠剤の品質管理(1)[2.1~2.4] および品質管理(2)[2.5~2.7]に分け、これらを2日間で行った。なお、実習にあたり、あらかじめアンチピリン錠(錠剤質量; 295および305mg, 各10個ずつ包装)を模擬錠剤として製造しておき、これらを質量偏差, 含量均一性, 硬度および摩損度試験に使用した。

2-1 錠剤製造の見学

エキセントリック型(単発式)およびロータリー型(連続式)錠剤機の構造と打錠メカニズムを説明し、単発式錠剤機による製錠工程を見学させた。

2-2 含量均一性試験

上述の錠剤中のアンチピリン含量を定量させた後、含量均一性試験を行った。



Fig. 1. 水溶性ビタミン含有顆粒剤

2-3 摩損度試験

平面錠(上述)および隅角平面錠(大鵬薬品工業(株)より提供されたプラセボ)各20錠につき、局方参考情報に基づき摩損度試験器を用いて試験し、錠剤形状が摩損度に及ぼす影響について検討させた。

2-4 崩壊試験

糖衣錠, 胃溶性および腸溶性フィルムコート錠, カプセル剤(すべてプラセボ, 藤沢薬品工業(株)より提供)について試験した。

2-5 質量偏差試験

平均質量の異なる2種の錠剤(上述)を各班にランダムに配布し、質量偏差試験を行わせるとともに、自班と他班の錠剤質量に関して、2つのロット間に統計的に差があるといえるか否かを検定(Fおよびt検定)させ、統計理論の応用について学ばせた。

2-6 硬度試験

質量偏差試験で使用した錠剤について、錠剤破壊強度測定器(TH-203RP形, 富山産業(株))を用いて硬度を自動的に測定させた。

2-7 溶出試験

市販の「インダシナプセル」(万有製薬(株))および「プレドニゾロン錠」(武田薬品工業(株))について試験を行なった。

③ 院内製剤の調製

3-1 注射剤

脂溶性ビタミンである酢酸トコフェロール注射剤を市販製剤と同様の処方で調製し、アンプル封入して製造させた。さらに、使用される添加剤や脂溶性医薬品の可溶化のメカニズムについて説明した。

3-2 口腔内付着性フィルム製剤(ADフィルム)⁷⁾

本製剤は、免疫力の低下した長期入院患者の口内炎症治療のために開発された局所麻酔薬を含有する院内製剤である。本実習では、キシリトールをモデル薬物として用い、調製したフィルムを口腔内に貼付させ、製剤学的観点から感想をレポートとして報告させた。

3-3 坐剤

アスピリン坐剤を調製させた。

④ 高カロリー輸液調製および無菌室見学

臨場感を深めて実習に臨ませるために、実習講義時に、病院薬剤部で撮影した高カロリー輸液調製現場のビデオ(約20分)を視聴させた。輸液調製実習は、本来であれば医療薬学総合研修センター内の無菌製剤室で行うべきであるが、実習日程の都合上、全学生が実習することは不可能であるため、輸液混合の手技はカリキュラム改正時に新設した模擬無菌室内で実施した。なお、模擬無菌室には自動洗面台およびクリーンベンチの代用としてステンレス製テーブルが設置されており、12~14名の実習が可能である。ここで、全学生に教材として糖・電解

質液等の市販バッグ製剤やアンプル製品を使用させることは、実習経費の面で問題がある。そこで、バッグ製剤として、精製水を電解質液に見立て、あらかじめ輸液用空バッグ(アメリバッグ、ニプロ(株))に充填したものを用意しておき、これを使用させた。また、アンプル製剤は前項の実習で調製した酢酸トコフェロール注射剤を使用し、全学生にアンプルカットおよび輸液混合を学習させた。一方、研修センター内の無菌製剤室では、まず、前室で無菌室の構造、クリーンルームへの入室手順の説明および市販製剤(糖・電解質、アミノ酸、抗生剤、脂肪乳剤等のバッグ製剤、ガラスおよびプラスチックアンプル製剤およびプレフィルドシリンジ製剤)を紹介した。次いで、クリーンルーム内で教員による市販製剤(「アミゼット」(テルモ(株))、「大塚食塩注」(大塚製薬(株))を用い

た輸液調製のデモを行った後、学生にも体験させた。さらに、実習後に模擬処方せんにおける電解質量、カロリー計算、また、アミノ酸についてはノンプロテインカロリー(NPC)/N比、Fisher比およびE/N比を計算させるとともに、それらの意味についても理解させた。

2) アンケート実施による実習内容の検証と評価

実習最終日に各実習項目の理解度と満足度についてアンケート調査(無記名)を実施した(Fig. 2)。また、自由記入欄を設け、学生の意見、感想、要望を記入させた。

結 果

1. 粉体物性の測定と評価および顆粒剤の製造

安息角と充填性については、流動性の悪いバレイショ

各実習項目についての満足度を数字で答えてください。感想もぜひ記入をお願いします。

- ・満足度 1. 大変満足した 2. 少し満足した 3. どちらとも言えない
4. やや失望した 5. 大いに失望した
- ・理解度 1. よく理解できた 2. 少し理解できた 3. どちらとも言えない
4. あまり理解できなかった 5. ほとんど理解できなかった

1. 顆粒の製造 []

感想・要望

2. 粉体物性の測定(安息角、充填性の測定) []

感想・要望

3. 錠剤の製造と品質試験(摩損度、含量均一性、質量偏差、崩壊、溶出試験) []

感想・要望

4. 院内製剤の調製(可溶化注射剤、フィルム製剤、坐剤) []

感想・要望

5. 無菌製剤の調製(輸液調製、無菌室見学) []

感想・要望

実習全体として []

感想・要望

Fig.2. アンケート内容

デンプンが、ごく少量の滑沢剤の添加によって流動性が劇的に改善されることに感激する学生が多く見られたが、種々の統計量や充填速度定数の算出などのデータ処理において計算量が多く、不満をもつ学生もいた。しかし、物理薬剤学(3年次前期配当「薬剤学Ⅱ」)の講義において流動性について十分に理解できなかった学生からは、「実際に実験することによって理解できた」という感想が目立った。

顆粒剤の製造については、本実習が製剤学(3年次後期配当「薬剤学Ⅲ」)の講義と並行して実施されているため、顆粒剤について講義を受講する前に実習を行った学生が約半数いたが、顆粒剤を実際に製造できたことに対して満足感をもつ学生が多かった。また、「顆粒剤の製造で使用される機械の構造・しくみや、顆粒剤の製造工程がよくわかった」、「製造した製品を持って帰れたのでよかった」という意見が多かった。

2. 錠剤の品質管理

本学では「日本薬局方・薬事制度」が4年次前期に配当されているため、学生は一般試験法についての知識がまったくない状況下での実習であったが、実習講義における概要説明と局方を参照しながら試験を行うことによって、試験の目的、方法、判定方法について理解させることができたと考えられる。試験に適合しなかったものについては、どのようにすれば試験に適合するような製剤を製造することができるかを考察させ、製剤の品質管理の重要性について理解を深めさせた。また、錠剤製造工程の見学は概ね好評であった。統計検定は低学年次ですでに受講しているものの、ほとんどの学生が忘れており、さらに計算量が多いことから、興味を感じない学生が多い傾向がみられた。

3. 院内製剤の調製

学生にとって、医療現場で実際に利用されている製剤を調製するのは初めての経験であり、「いろいろな院内製剤を調製することができて楽しかった」、「薬剤師の仕事を経験することができてよかった」という意見が多数を占め、さらに、「他にも多くの製剤を調製したかった」という学生もいた。

まず、注射剤の調製では、アンプル封入を体験できたことに感激する学生が多かった。坐剤については、身近な製剤であったためか関心度が最も高く、「調製方法が簡単であることに驚いた」という感想が多かった。さらに、ADフィルムについては、口腔内へ貼付後、フィルムが口腔内で徐々に溶解していく様子を感じ取り、「口内炎を発症している患者さんにとっては有用である」という意見を述べた学生もいた。この結果については、他大学における同じテーマ⁸⁾に対する感想と同様であっ

た。しかし、フィルムによる違和感(可塑剤として用いたマクロゴールの苦味、フィルム溶解に伴うどろどろした感触)を訴える学生が多く、抗がん剤投与による口内炎を経験していないだけに概して不評であったと推察された。今後は実際の患者の立場に基づいた使用感について説明が必要であると考えられる。

4. 無菌製剤の調製

ビデオ視聴では、「無菌室に入室する前の手洗いの徹底に対して驚いた」という感想を抱いた学生が極めて多かった。また、注射薬混合が最近の薬剤師業務の中で重要になってきているということに興味をもった学生が多く、実習に積極的な姿勢で臨ませるのに効果的であった。

無菌製剤室の見学では、市販製剤を使用して注射薬混合をした代表学生は「実際に体験できてよかった」、また、体験できなかった学生からも、「市販製剤を使った調製を行いたかった」という意見があり、注射薬混合業務に関心をもつ学生が多かった。さらに、模擬無菌室においては、模擬室であってもすべての学生がクリーンルームの場合と同様に手洗いを励行しており、ビデオ視聴の効果が認められた。さらに、アンプルカットの際には女子学生の中に恐がる者が多くいたが、実習後には、アンプルカットができたことに対して満足している学生が多かった。

模擬処方せんを用いた種々の計算においては、NPC/N比、Fisher比およびE/N比について、これらの適正値およびどのような疾患時に使用されるのかをあらかじめ準備しておいた参考書等により調べさせることにより、理解度をより深めさせることができた。

5. アンケート結果

実習後の理解度および満足度についてのアンケート結果をそれぞれFig. 3および4に示した。理解度については、いずれのテーマについても約90%の学生が「理解できた」と回答した。粉体物性の測定および錠剤の品質管理については、データ処理や判定の際に計算が多く、学生にとっては実習時間内に内容を理解するには必ずしも十分な余裕がなく、「少し理解ができた」が約半数を占めた。しかし、これらのテーマは、講義や教科書のみでは理解しがたい分野でもあり、実習によって理解を深めることができた、という点では、実習テーマとして選定したことの妥当性と教育効果が確認できた。満足度についても、ほとんどの学生が「満足した」と回答した。特に、院内製剤の調製および無菌製剤の調製はいずれも半数以上の学生が「大変満足した」と評価しており、医療現場における薬剤師業務に近いこれらのテーマに興味をもつ学生が多いことが確認された。

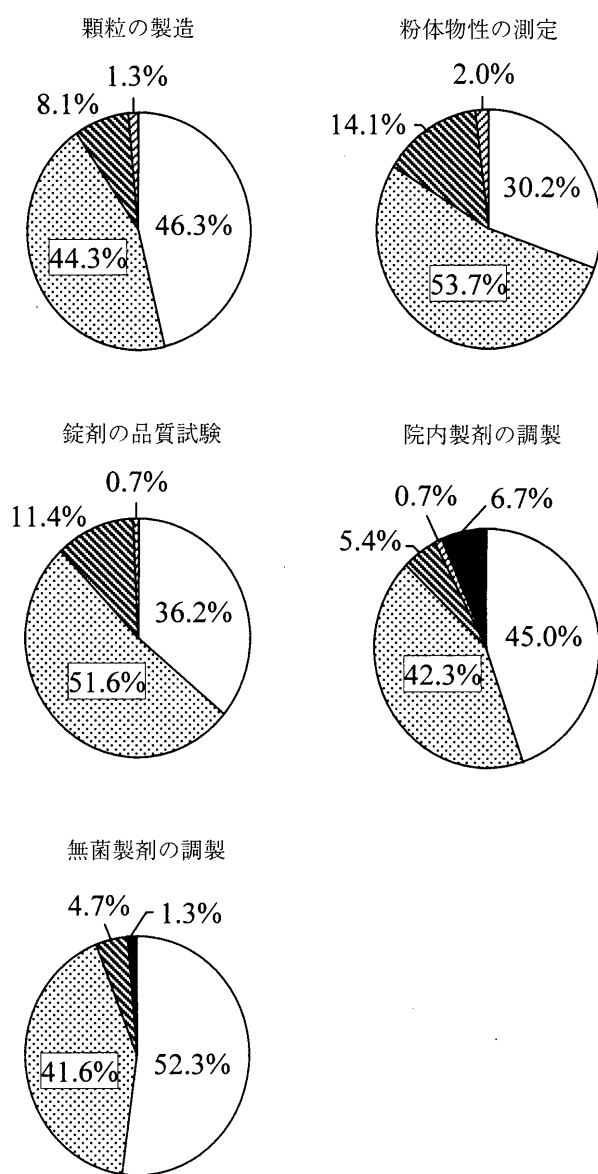


Fig. 3. アンケート結果(理解度)

□ ; よく理解できた ▨ ; 少し理解できた
 ▤ ; どちらとも言えない
 ▩ ; あまり理解できなかった
 ▦ ; ほとんど理解できなかった
 ■ ; 回答なし

考 察

粉体物性の測定と評価については、他の項目と比較すると、理解度はやや低い傾向が認められたが、粉体物性を把握しておくことは医薬品の製造現場および病院における調剤や院内製剤の調製時の基礎知識として必須であり、理解度をより向上させるためには実習後のディスカッションによって理解を深めさせるよう指導することが必要であると考えられる。顆粒剤の製造は、「実際に服用できる製剤を調製したい」という要望があったが、GMPやPL法との絡み、また、薬剤師でない学生が服

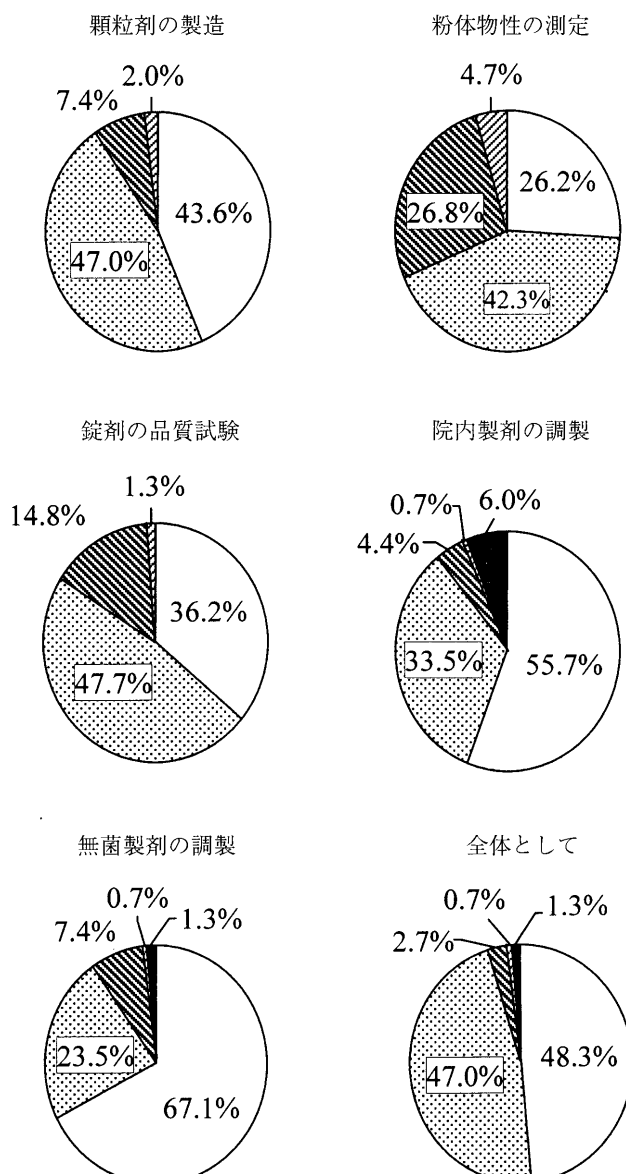


Fig. 4. アンケート結果(満足度)

□ ; 大変満足した ▨ ; 少し満足した
 ▤ ; どちらとも言えない
 ▩ ; やや失望した
 ▦ ; 大いに失望した
 ■ ; 回答なし

用を目的とした製剤を製造することは法律上認められないことについて説明し、十分に理解させる必要がある。また、錠剤の品質試験においては、講義と並行または先行する状態での実習であることから、実習講義のみではなく、実習時にも十分に説明をして理解させることが検討課題となった。粉体物性の評価や錠剤の品質試験は、他の実習項目と比較すると面白味がないと感じる学生が多かったが、これらの実習を通して、院内製剤を調製する際の製剤原料の物性把握や製造した製剤の品質試験の意義と重要性を認識し、将来、医療職に従事した際にこれらの経験を活用できることを期待したい。

病院業務に関連の深い、院内製剤および無菌製剤の調製に関する実習は学生の関心度が高く、学生も積極的に実習を行っており、また、「病院実習に参加する際に実習で習ったことを思い出したい」という学生が多かった。したがって、本実習のテーマとして選定した製剤は概ね好評であったと考えられる。しかし、輸液調製については、実習開始当初、調製した注射液の容量および酢酸トコフェロールの安定性の面から褐色10mL アンプルを使用していたが、アンプルカット時に緊張した学生が怪我をする事例が散見された。そこで、平成15年度はこれを5 mL アンプルに変更したところ、怪我の発生頻度は減少した。近年、大容量注射剤はプラスチック製容器へ移行していることや酢酸トコフェロールの1日投与量を考慮すると、輸液混合実習には2 mL アンプルを使用する方が望ましいと考えられる。今後は、バイアル製剤の混合方法もテーマとして追加し、病院実習においてより効果的に実習を受けられるよう指導していく予定である。ところで、輸液実習の費用面に関しては、現在、アンプル製剤は実習中に調製していること、バッグ製剤は空バッグを再利用していること(学生には知らせない)、クリーンルームでは使用期限切れの市販製剤を使用していること、さらに、抗生剤や脂肪乳剤のバッグ製剤は製薬会社より製剤見本の提供を受けたこと等により、約600円/1名で運営できている。また、バイアル製剤の混合実習を追加する場合、水溶性粉末等を充填した模擬バイアル製剤をあらかじめ製造しておき、これを使用すれば初年度には学生人数分のバイアルの費用が必要であるが、翌年度からは消耗品代(ゴム栓およびアルミキャップ)のみで済むことになるので、20~30円/1名で実施可能である。また、今後、使用期限切れ製剤の在庫がなくなれば、市販製剤の購入が必要となるが、現在と同様の製剤を使用した場合、試算では約2万円の経費加算で済むと思われる、この点についても実習予算上、支障をきたすことはないと考えられる。

全体として、本実習は学生から好評であり、医療現場

における薬剤の適正使用を意識した製剤設計の基礎と特性評価の重要性を深めさせるという、所期の目的は十分に達成できていると考えられる。また、先述した実習の運営方式は本学においては本実習のみであり、他大学においても類例は少ないのではないかと推察される。なお、平成15年度も引き続きアンケート調査を行っており、さらにこれらの結果を踏まえて実習内容の改善と充実化を図っていきたいと考えている。

謝辞 本実習を実施するにあたり、無菌室における輸液混合のご指導をいただくとともに、輸液混合調製のビデオ撮影にご協力していただきました箕面市立病院薬剤部長 佐藤健太郎氏ならびに薬剤部の諸先生方に感謝の意を表します。また、品質試験用製剤、注射剤処方および輸液バッグの製剤見本をご提供いただきました各製薬会社に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 平井みどり, 松田芳久, 大学で実施する病院実習シミュレーション, 月刊薬事, **40**, 1517-1520 (1998).
- 2) 黒澤菜穂子, 大和田榮治, 実務実習の事前教育の充実, 月刊薬事, **45**, 1613-1618 (2003).
- 3) 高良恒史, 大西憲明, 橋詰勉, 金澤治男, 横山照由, 京都薬科大学における学部生を対象とした医療薬学実習の現状と今後の課題, 医療薬学, **28**, 57-62 (2002).
- 4) 渡辺善照, 医療薬学における病院製剤技術教育の重要性, *Pharm. Tech. Japan*, **17**, 1945-1949 (2001).
- 5) 宮崎勝巳, 薬剤部における製剤業務とその重要性, 日本病院薬学会会報, **3** (1), 1-3 (1999).
- 6) 岩田政則, 院内製剤による医療への貢献の道, 生命とくすり(日本薬剤学会会報), **15** (4), 3 (1999).
- 7) 山村恵子, 四ツ柳智久, AD フィルム(局所麻酔薬含有口腔内付着フィルム), *Pharm. Tech. Japan*, **13**, 575-581 (1997).
- 8) 松山賢治, 薬学生のプレファーマシー実習に対するアンケート調査, 月刊薬事, **40**, 1521-1527 (1998).