

調剤におけるコンタミネーション防止とその対策

第4小委員会(委員長) ○杉原正泰

(委員) 池田 憲, 神代 昭, 佐伯康弘, 櫻井正太郎, 鹿野 敦

本小委員会は、前報¹⁾において病院薬局の調剤工程におけるコンタミネーションについて文献調査を行い、現状とその原因、さらにその防止対策についてハードおよびソフトの両面から検討し報告を行った。

本報においては、病院薬局の調剤工程でコンタミネーションを起こす可能性のある工程を取り上げ検討した。

散剤調剤は、調剤工程のなかでも最もコンタミネーションを起こす可能性が高く、また十分な検討がなされていないのが現状である。今回、主に散剤調剤の単位操作を中心にコンタミネーションの実態を把握することを目的として実験を行った。

(1) 散剤調剤の際に、スパーテル、秤量紙、乳鉢、乳棒、篩過網および散剤自動分包機など調剤機器に医薬品が付着残存し、コンタミネーションを起こす可能性がある。散剤の付着残存が少ない材質を検討するため薬物付着性におよぼす各種材質の影響について検討した。(2) 調剤機器に付着残存した薬物を取り除くため、清拭および吸引などが行われているが、使い捨てではない清拭用具からのコンタミネーションの可能性が考えられる。

そこで、清拭後のスパーテルへの薬物の付着残存量および清拭用具からスパーテルへのコンタミネーションの検討を行った。(3) 散剤自動分包機により薬物を分割分包する際に、予想される薬物の付着残存箇所は散剤投入部(皿)、Vマス、円板ホール、シュートなどが考えられる。これらに付着した薬物によりクロスコンタミネーションを起こす可能性がある。このため、薬物を分割分包し、次に結晶乳糖を同様に分包して残存している薬物量を測定することによりクロスコンタミネーションの検討を行った。(4) 乳鉢、乳棒を用いて錠剤を粉碎し、散剤化すると乳鉢、乳棒に薬物が付着残存する。この時使用した乳鉢、乳棒を用いて続いて散剤を攪拌すると、付着残存していた薬物が剝離混入しクロスコンタミネーションを起こす。その混入量を測定した。(5) 手作業および自動錠剤分包機によりバラ錠を分包する際に、錠剤に付着した微粉末がコンタミネーションの原因となることがある。そのため、バラ錠包装品中の粉末量を測定した。

実験の部

1. 試料

薬物としてフェニトイン末(藤永製薬)、日局結晶乳糖(保栄薬工)、アレビアチン®錠(大日本製薬)、アドナ®錠10, 30mg(田辺製薬)、ビスルボン®錠(日本ベーリンガーインゲルハイム)、フランドル®錠(トーアエイヨー)、硫酸ポリミキシンB溶性錠(台糖ファイザー)、シグマート®錠5mg(中外製薬)、テグレート®錠(日本チバガイギー)、ハルシオン®錠0.25mg(日本アップジョン)、ラジックス®錠(日本ヘキスト)、ワーファリン錠(ユーザイ)を用いた。

2. 各種調剤機器の薬物付着性に及ぼす材質の影響

1) 材質

スパーテル、薬包紙および散剤自動分包機など散剤調剤に用いられる可能性のある材質のうち金属は、未処理および梨地のステンレス、リン青銅、アルミニウム、アルマイト、クロムメッキおよびステンレスをガラスビーズの吹き付けにより凹凸加工したもの(ブラスト処理)を用いた。秤量紙用材質としては、上質紙135、コート紙180、ポリスチレンおよびX線フィルム、薬包紙としては、純白ロール紙27、白色パラフィン紙、硫酸紙をそれぞれ用いた。各材質を直径3.8cmの円板状に切り抜き実験に使用した。

2) 測定方法

直径3.8cm、内径3.2cm、高さ1.6cmの塩化ビニル製円筒を、測定すべき各材質の板上に置き、円筒内に薬物を42メッシュのふるいを通過させながら円筒の上部4.5cmより疎充填する。上部に重さ0.5~1kgの重りをのせ、20秒間荷重をかけ密充填とする。重りを取り除いた後、板を静かに裏返し、円筒及び余分の薬物を取り除く。板上に付着した薬物をエタノールで溶解し、UV吸収法により定量する。測定波長は、235nmと260nmとし、それぞれの吸光度の差をとって吸光度とする。

3) フェニトインの付着におよぼす衝撃の影響

一般に、付着している薬物を落とすため衝撃を与える方法がとられることがある。そこで、次の実験を行った。3種の材質について疎充填を行いフェニトインを付

着させる。その後、見掛け比容積減少度測定器（RHK型、小西医療器製）に板を垂直に固定する。材質が紙の場合は、裏側に同サイズの支持板を置いて固定する。高さ2.5cmで、5回、タッピングによる衝撃を与え、付着しているフェニトインを落下させる。板上に残存しているフェニトイン量を、2)と同様の方法で測定する。

3. 清拭用具からスパークセルへのコンタミネーションの検討

1) 清拭用具

清拭用具として一般的に用いられているガーゼ、消毒用エタノール綿、キムワイブ®を使用した。

2) 測定方法

ステンレス製スパークセルによりフェニトイン末を約3g秤量した後、裏返して余分の薬物を取り除く。未使用の各清拭用具でスパークセルを1回清拭し、スパークセルに付着残存している薬物をエタノールで溶解し、UV吸収法により定量する。また、薬物の付着したスパークセルを1～10本分清拭したガーゼを用い、未使用のスパークセルを1回清拭し、スパークセルに付着した薬物量をUV吸収法により定量する。

4. 散剤分包機によるクロスコンタミネーションの検討

1) 使用機種：KC803-K60, OMP-90A, OMP-42

2) 分割分包方法

1包中フェニトインが1gになるように分割分包し、次に結晶乳糖を1包中0.33gになるように42包分包し試料とした。3機種について1機種ずつ3施設で実験を行った。分包操作については、KC803-K60では薬剤投入部分、ホール部分を吸引後1包送り、OMP-90Aでは薬剤投入部分を吸引後3包送り、OMP-42では付属の清浄装置のみで特に吸引せず1包送り、次の分包操作を行った。

3) 乳糖中のフェニトインの測定法

試験管に1包中の試料を入れ日局エタノール10mlを加える。パラフィルム®でふたをした後、超音波(28kHz)を1分以上かけ混入しているフェニトインを完全に溶解させる。タッチミキサーで攪拌後、2500rpmで10分間、乳糖を遠沈させ、上清をUV吸収法にて測定する。

4) クロスコンタミネーションモデル

図1に示したモデルでは、クロスコンタミネーションの起こる場所をシュート部分とそれ以外（散剤投入部、Vマス、ホールなど）の部分に分けた。1包の分包でシュート内の残留量Aのうち一定割合（r）の量Arが混入し、さらにそれ以外から一定量Bが混入すると仮定した。シュート部分に付着した薬物は分包初期に多く混入

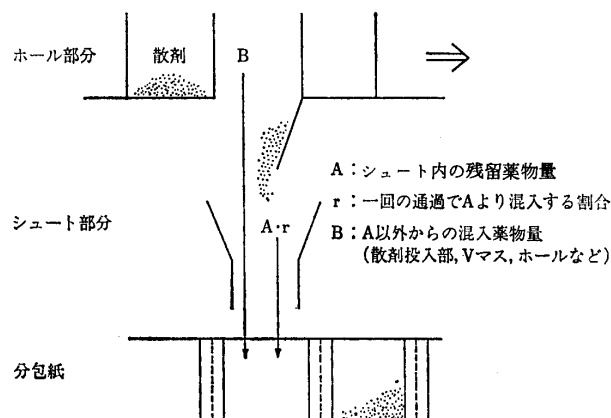


図1. 散剤自動分包機によるクロスコンタミネーションモデル

し、それ以外からの混入は分包時期に依存しないと考えた。シュート内の初期残留薬物量を A_0 とすると、 n 包目に混入する量 X_n は次式のようなになる。

混入量

$$1 \text{ 包目} \quad X_1 = A_0 r + B$$

$$2 \text{ 包目} \quad X_2 = A_0 r(1-r) + B$$

$$3 \text{ 包目} \quad X_3 = A_0 r(1-r)^2 + B$$

⋮

⋮

$$n \text{ 包目} \quad X_n = A_0 r(1-r)^{(n-1)} + B \quad \dots\dots\dots(1)$$

また、 n 包目までの総混入量は、次式によって求められる。

$$\sum_{i=1}^n X_i = A_0 \{1 - (1-r)^n\} + nB \quad \dots\dots\dots(2)$$

$0 < r < 1$ なので n が十分大きい場合には、 $(1-r)^n = 0$ とみなせるので(2)式は、

$$\sum_{i=1}^n X_i = A_0 + nB \quad \dots\dots\dots(3)$$

と表わすことができる。

測定により得られたデータを式(1)に非線形最小二乗法であてはめ、 A_0 , r , B の値を求めた。計算には山岡らのプログラム (MULTI)²⁾を使用した。

5. 錠剤粉碎によるコンタミネーションの検討

測定方法

洗浄乾燥した乳鉢中に、アレビアチン®錠を10錠とり、乳棒で粉碎し散剤化する。スパークセルで乳鉢、乳棒に付着した粉末を掻きとる。以下に示す方法で試料を作製し、試料中のフェニトインをエタノールに溶解後、UV吸収法により定量する。

1) スパークセルで粉末を掻きとった乳鉢に乳糖を1g

加え、乳棒で攪拌し、乳糖を取り出し試料とする。同じ乳鉢に乳糖を1g加え、乳棒で攪拌し、乳糖を取り出すことを2回繰り返し各々を試料とする。

2) スーパーテルで粉末を掻き取った乳鉢を未使用のガーゼで清拭した後、乳糖を1g加え、乳棒で攪拌し、乳糖を取り出し試料とする。

6. バラ錠包装品中の粉末量の測定

測定方法

バラ錠包装品を1000錠用い、手作業により2分間ふるいにかけ、落下した粉末の重量を測定した。

結 果 と 考 察

1. 各種材質に対するフェニトインの付着量

表1に各種金属板に対するフェニトインの付着量を金属板の単位面積当たりのmgとして示した。粒子の付着力は固体の表面、粒子の形と大きさ、接触関係、加圧など測定方法や測定条件も含めたきわめて多くの因子によって影響されることが知られている³⁾。今回行った実験では、測定時の雰囲気が一にできないこともあり、円筒の壁面効果、液架橋などにより測定値にバラツキがみら

れ、あまり再現性の良いデータが得られなかった。材質別にみても、ステンレス（未処理、梨地処理）は、疎充填、密充填の場合とも他の材質よりも比較的付着量が少なく、密充填により付着量が減少している。また、ステンレスにブラスト処理したものは疎充填、密充填とも最も付着量が少なかった。通常、粒子の付着力は圧密充填することにより空隙率が減少し、粒子の接触点数が増加するため、1接触点当たりの付着力が増大することが知られている⁴⁾。

このため、付着量は増加することが考えられる。しかし、今回の実験では荷重をかけることにより粒子間の凝集が起こり、粒子は集合体となって重量が増加し、板を180°裏返したときに落下しやすくなるため付着量が減少したものと考えられる。

秤量に用いられる材質に対するフェニトインの付着量を表2に示す。金属同様、バラツキが大きいものの、純白ロール紙、硫酸紙、白色パラフィン紙、X線フィルムは荷重の増加により付着量が減少する傾向を示した。秤量紙の比較的厚みのあるコート紙および上質紙135は、疎充填では他の用紙よりも付着量が少なく、また、荷重の

表1. 各種金属板に対するフェニトインの付着量

	負荷なし (mg/cm ²)	500g負荷 (mg/cm ²)	1Kg負荷 (mg/cm ²)
磷青銅	0.722±0.225*	0.320±0.256*	0.462±0.283*
クロム	0.606±0.589	0.319±0.359	0.733±0.287
アルマイト	0.951±0.636	0.763±0.338	0.434±0.182
アルミニウム	0.840±0.531	0.660±0.529	0.635±0.184
ステンレス (未処理)	0.553±0.275	0.208±0.099	0.274±0.079
ステンレス (梨地処理)	0.555±0.169	0.265±0.106	0.177±0.078
ステンレス (ブラスト処理)	0.059±0.018	0.059±0.013	0.069±0.053
塩化ビニル**	0.739±0.145	1.037±0.467	0.460±0.045

n=5

* standard deviation

** 用いた円筒の材質

表2. 各種秤量用紙に対するフェニトインの付着量

	負荷なし (mg/cm ²)	500g負荷 (mg/cm ²)	1Kg負荷 (mg/cm ²)
純白ロール紙	0.338±0.198*	0.245±0.083*	0.162±0.083*
硫酸紙	0.485±0.797	0.341±0.085	0.224±0.044
白色パラフィン紙	0.797±0.177	0.557±0.195	0.477±0.073
コート紙180	0.149±0.120	1.047±0.077	1.438±0.243
上質紙135	0.194±0.187	0.489±0.058	0.843±0.037
ポリスチレン	1.368±0.433	0.111±0.041	0.244±0.104
X線フィルム	0.755±0.575	0.722±0.653	0.188±0.015

n=5

*standard deviation

表3. 各種材質に対するフェニトインの付着におよぼす衝撃の影響

	負荷なし (mg/cm ²)	5回タッピング後 (mg/cm ²)
ステンレス (未処理)	0.553±0.275*	0.0151±0.0112*
ステンレス (ブラスト処理)	0.059±0.018	0.0035±0.0015
上質紙135	0.194±0.187	0.0037±0.0045

n=5

*standard deviation

増加とともに付着量が増加する傾向を示した。

次に、付着量の比較的少なかったステンレス（未処理）、ステンレス（ブラスト処理）および上質紙135についてフェニトインの付着に対する衝撃の影響について検討した。結果を表3に示す。3つの材質とも衝撃によりフェニトインが落下し、付着量が30～50分の1に減少している。このため、衝撃を与えることもコンタミネーションを減少させることができる一つの方法であると考えられる。

2. スパーテルへのフェニトインの付着におよぼす清拭の影響

表4にステンレス製スパーテルに付着したフェニトインを3種の清拭用具で清拭した場合の付着残存量を示す。未清拭の場合、付着量は最大2.67mgであるが、未使用ガーゼによる清拭では清拭回数増加により付着残存量は減少し、1回目で約67%、2回目で約81%、3回目で約96%減少した。また消毒用エタノール綿、キムワイプ®による1回清拭では各々0.16、0.36mgの付着残存量が認められ、完全に付着薬物を取り除くことはできなかった。

次にスパーテルへの清拭用具からのコンタミネーションについて検討した結果を図2に示す。スパーテルに付

表4. ステンレス製スパークテルへのフェニトインの付着量におよぼす清拭の影響

	平均値 (mg)	最大値 (mg)	最小値 (mg)
未清拭	1.97±0.65*	2.67	1.03
ガーゼ: 1回清拭	0.65±0.67	2.30	0.01
ガーゼ: 2回清拭	0.37±0.71	2.37	0.02
ガーゼ: 3回清拭	0.07±0.03	0.13	0.05
消毒用エタノール綿 : 1回清拭	0.16±0.08	0.23	0.02
キムワイプ® : 1回清拭	0.36±0.26	0.97	0.15

n=10

* standard deviation

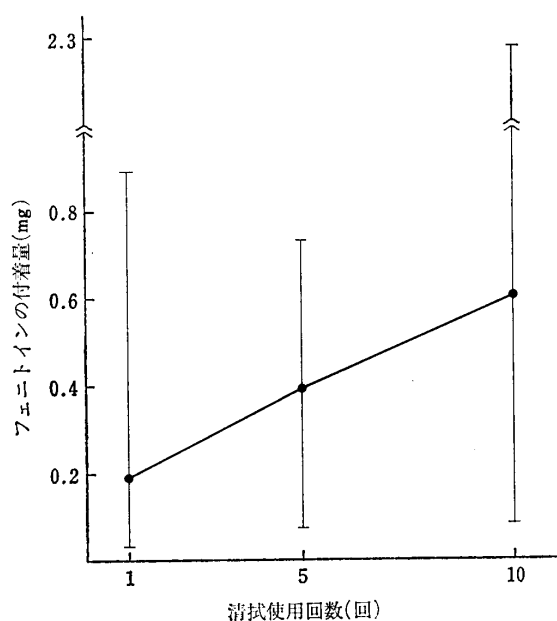


図2. ステンレス製スパークテルへの清拭用具
(ガーゼ)からのコンタミネーション
垂線は最大値および最小値を示す (n=10)

着したフェニトインを1, 5, 10回清拭して汚染されたガーゼを用いて未使用のスパークテルを清拭した場合, 清拭使用回数の多いガーゼほどスパークテルへのコンタミネーション量は直線的に増加している。

病院薬局における実際の調剤の場合は, ガーゼなどの

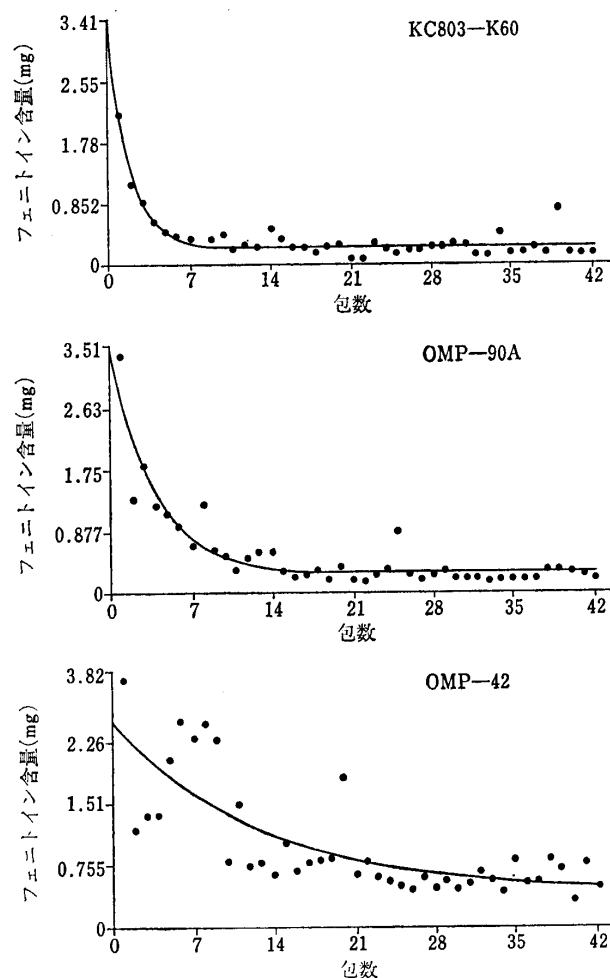


図3. 分包装種によるフェニトインのクロスコンタミネーションの量

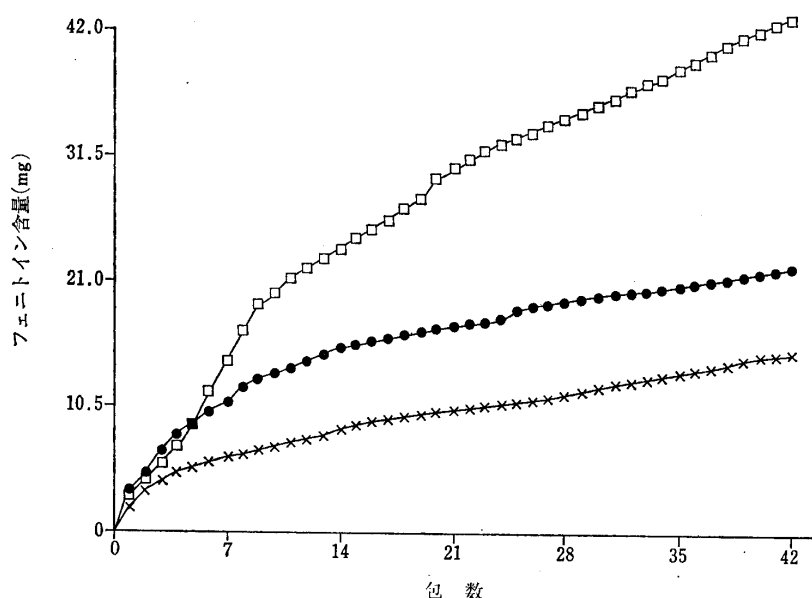


図4. 累積混入薬物量

×——× KC830—K60, ●——● OMP—90A, □——□ OMP—42

表5. 非線形最小二乗法 (MULTI) による計算結果

機種	A_0	r	B	総量 (計算値)	総量 (実測値)	A_0 /実測値 (%)
X	4.22mg	0.428	0.250mg	14.78mg	14.73mg	28.6%
Y	11.24mg	0.225	0.248mg	21.66mg	21.66mg	51.9%
Z	25.97mg	0.074	0.407mg	41.95mg	42.06mg	61.7%

X : KC830—K60

Y : OMP—90A

Z : OMP—42

清拭用具を1日に何回も使用すると、コンタミネーションの可能性は大きいと考えられる。できれば、スパーテルは次の秤量に移る場合は、交換、洗浄あるいは各薬剤専用にすることが望ましい。

3. 散剤自動分包機によるクロスコンタミネーション

図3に、各包装品中に混入した薬物量を黒点で、その結果をもとにあてはめた式(1)を実線で示した。縦軸には1包中の混入フェニトイン量、横軸には包数を示した。3機種いずれにおいても全包にフェニトインの混入が認められた。特に、包装初期の混入量が多く、最高値はKC830-K60で2.11mg, OMP-90Aで3.38mg, OMP-42で3.02mgであり、いずれも最初の1包目であった。また、操作上、付属のホール部分吸引装置以外、特に吸引操作を行わなかったOMP-42のモデルからのずれが大きいようであった。

図4は混入したフェニトインの累積量を表わしたものである。縦軸には累積量を、横軸には包数を示した。42

包中の総混入フェニトイン量は、KC830-K60で14.73mg, OMP-90Aで21.66mg, OMP-42で42.06mgであった。

表5には非線形最小二乗法により推定された A_0 , r , Bの値を示し、その値を用いて式(2)より総混入量を計算した。計算値と実測値はほぼ同じ値であった。また、シュート部分からの推定混入量 A_0 の総混入量に対する割合はKC830-K60, OMP-90A, OMP-42でそれぞれ28.6%, 51.9%, 61.7%であった。

今回の実験で使用した3機種間にはクロスコンタミネーションの程度に大きな差が見られたが、それが即、機種による差と考えることはできない。薬物の機材への付着には温度、湿度、分包操作、機材の汚れなどさまざまな要因が大きく影響すると考えられる。今回の実験はこれらの条件を3機種とも一定に制限したものではなく、しかも1回の実験結果であることを考慮する必要がある。

クロスコンタミネーションのパターンは、従来の報

表6. アレビアチン錠粉碎後に攪拌した乳糖中へのフェニトインの混入量

	平均値 (mg)	最大値 (mg)	最小値 (mg)
1回目の乳糖	16.10±3.86*	19.90	10.10
2回目の乳糖	5.42±1.44	6.95	3.12
3回目の乳糖	2.37±0.83	3.46	1.21
ガーゼで1回 清拭後の乳糖	6.43±2.60	10.90	4.58

n=6

* standard deviation

表7. 市販バラ錠包装品中の粉末量

	1000錠中の粉末量 (mg)
アドナ [®] 錠 (10mg)	7.26
アドナ [®] 錠 (30mg)	17.28
ビソルボン [®] 錠	13.26
フランドル [®] 錠	10.00
硫酸ポリミキシンB溶性錠	17.52
シグマート [®] 錠 (5mg)	3.91
テグレート [®] 錠	10.88
ハルシオン [®] 錠 (0.25mg)	14.28
ラシックス [®] 錠	6.24
ワーファリン錠	5.91

告⁶⁾と同様に分包初期に多く、後半にはなだらかな減少傾向を示した。今回提出した散剤自動分包機のクロスコンタミネーションモデルは実測したデータに良く一致し、クロスコンタミネーションの内部動態を説明しうるものと考えられる。シュート部分から薬物が混入する比率 r は、材質に対する薬物の付着性やシュート部の形状

によって決定する値で、混入量が異なってもその他の条件が同じならば理論的には同じような値を示す。今回の測定では各機種1回のデータなので確かめることはできなかった。シュート部分からの混入薬物量は、総混入量に対し28.6%~61.7%、量にして42包中 4.22mg~25.97mgと推定された。逆に、シュート部分からのクロスコンタミネーションを機械構造の改良により完全に除いたとすれば、他の部分より1包中0.25mg~0.41mgのコンタミネーションが起こりうるということである。混入量の最高値からみれば約10分の1近くに軽減されることになる。シュート部分の改良はクロスコンタミネーションの軽減に大いに寄与すると考えられるが、同経路を薬物が通る現在の散剤分包機では微量であれ、クロスコンタミネーションは避けられないであろう。

4. 錠剤粉碎によるクロスコンタミネーション

試料中に含まれていたフェニトインの量を表6に示す。アレビアチン[®]錠10錠を粉碎した直後に加え、攪拌した乳糖には、10~20mgのフェニトインが混入していた。2回目に加えた乳糖には3~7mg、3回目に加えた乳糖には1~4mgのフェニトインが混入していた。

一方、錠剤粉碎後、未使用のガーゼで清拭した場合には、添加攪拌した乳糖に4~11mgのフェニトインが混入していた。この結果は、錠剤粉碎後の乳鉢で散剤を攪拌した場合に、粉碎した錠剤中の薬物が攪拌した散剤に混入する様子を定量的に示す一例となる。

5. パラ錠包装品中の粉末量

表7に市販の錠剤1000錠中の粉末量を示す。粉末量は、最小で3.91mg, 最大で17.52mgであった。これらの値は、ふるいとの摩擦により錠剤が磨損し、粉末となったものも含まれることが考えられるが、比較的多量に含まれるものがあつた。手作業や自動錠剤包装機でパラ錠を分包する際には、シュート部分などに粉末が付着残存し、それがコンタミネーションの原因となることが考えられる。シュート部分などの清掃は頻繁に行う必要があると思われる。

以上のように、病院薬局の調剤業務におけるコンタミネーションの現状について、主に散剤工程を中心に調べた結果、実験を行った工程すべてにコンタミネーションを起こす可能性が示唆された。

GMP (Good Manufacturing Practice), GSP (Good Supplying Practice) によって品質保証された医薬品は、病院薬局においても、受け入れから患者への交付までの組織的な品質管理が行われなければならない。このため、病院薬局におけるコンタミネーションの防止対策

を含めたGDP (Good Dispensing Practice) を早急に確立することが必要であると考えられる。

文 献

- 1) 杉原正泰, 池田 憲, 神代 昭, 佐伯康弘, 櫻井正太郎, 鹿野 敦, 堀岡正義: 病院薬学, **13**, 74 (1987).
- 2) 山岡 清, 谷川原祐介: “マイコンによる薬物速度論入門”, 南江堂, 1984.
- 3) 粉体工学会編: “粉体工学便覧”, 日刊工業新聞社, 1986, p. 67.
- 4) 井伊谷鋼一, 荒川正文, 神保元二, 三輪茂雄: “粉体の物性と工学”, 化学同人, 1967, p. 87.
- 5) 近藤幸裕, 岩奥玲子, 飛野幸子, 有森和彦, 岩本差由利, 佐竹健三, 中野真汎, 田川洋吉, 古川輝次, 渡辺真理, 友枝久土, 西 玲子, 福田瑞代, 河野景子, 中原久子, 佐竹京子, 市川 芳, 田中利正, 北窓正浩, 池田経子, 金沢由利, 緒方玲子, 岩月真理子, 木村由美子, 上村祥子, 永好英賢, 庄村 勲, 原本博道, 前田俊英, 和田吉晴, 稻生晋也, 緒方 昇, 広田誠介, 栗崎ムツ子: 九州薬学会会報, **35**, 163 (1981).