

[短 報]

アセトアミノフェン錠を用いた錠剤粉碎器内残留薬剤の 清掃法に関する検討

尾崎 正和 幸田 恭治 古川 裕之 北原 隆志

山口大学医学部附属病院薬剤部

(2019年2月20日受理)

【要旨】 緩和医療において錠剤の粉碎化は頻繁に行われるが、残留薬剤を十分に除去しうる錠剤粉碎器の適切な清掃方法については研究報告がない。そこで、アセトアミノフェンを用いた錠剤粉碎器の掃除機単独、掃除機後に消毒用エタノール綿単回および2回清掃、水洗い、2種類の共洗いの6つの清掃法について検討した。薬剤の残留は高速液体クロマトグラフィーを用いて検出し、水洗いでは残留薬剤を検出せず、推奨される清掃法であると考えられた。

キーワード：粉碎化調剤、残留薬剤、錠剤粉碎器

緒 言

薬剤師の調剤業務の一つである粉碎化調剤は、嚥下機能が十分ではない患者や薬剤の微量調製などに対応可能な専門技術であり、緩和医療においてなくてはならない技術である。薬剤によっては粉碎化により製剤工夫を喪失する場合もあり、粉碎の可否には注意を要する¹⁾。近年では簡易懸濁法による報告も多く^{2, 3)}、1回投与量が整数である処方に関しては対応可能な技術であるが、1回投与量に小数を含む調剤依頼があった際には粉碎化調剤以外に対応できない。粉碎化調剤では、その技術だけでなく、粉碎の可否に関する情報や粉碎後の安定性など、処方監査の面からの知識が重要となる^{4, 5)}。これまでに簡易懸濁法の研究^{6, 7)}や粉碎法の研究^{8, 9)}は多く行われ、調剤技術は向上した。ところが、安定性に関する研究は盛んであるものの、乳鉢・乳棒および錠剤粉碎器を用いた粉碎法での調剤器具への残留薬剤に関する研究報告は非常に少ない。特に、錠剤粉碎器の使用では、従来の乳鉢・乳棒を用いた粉碎法と比較し主薬量の低下度が大きく⁹⁾、残留薬剤が次の粉碎工程で異物として混入する可能性があるが、錠剤粉碎器内の残留薬剤の除去を検討した研究報告はない。そこで、山口大学医学部附属病院で粉碎化調剤を行う際に使用している錠剤粉碎器を用いて、残留薬剤の有無と清掃法に関する実験を実施したので報告する。

方 法

1. 試薬および材料

本研究では、関東化学株式会社から85 wt% 高速液体ク

ロマトグラフィー（以下、HPLC）用リン酸溶液、HPLC用蒸留水、HPLC用アセトニトリルを購入した。残留を調査するための対象薬剤はアセトアミノフェン（カロナール[®]）錠とし、アセトアミノフェン錠はあゆみ製薬株式会社からカロナール[®]錠 200 mgを購入した。カロナール[®]錠は裸錠であり、光および温度に安定、相対湿度90%以上でごくわずかに吸湿し、分解の半減期は25℃、pH5において19.8年であることなど分析に対する高い物理的安定性があり、さらに毒性試験結果より、研究者の曝露によるリスクが低いこと（カロナール[®]錠医薬品インタビューフォーム、あゆみ製薬株式会社、2016年1月改訂）から対象薬剤とした。

2. 機 器

本実験に用いた錠剤粉碎器は、小西製作所株式会社で2007年10月に製造されたKC-HUK 2であり、当院で実際の調剤に使用しているものである。

HPLCには、日立製作所株式会社のL-6210形インテリジェントイナートポンプ、L-4200形紫外可視検出器、AS-4000形オートサンプラーおよびD-2500形クロマトデータ処理装置を用いた。検出器の波長は275 nmとし、カラムオーブンは40℃に設定した。サンプル注入量は10 μLに設定した。

3. HPLC 条件

分離カラムはジーエルサイエンス株式会社製のInertsil[®] ODS-2分析カラム(250 mm × 4.6 mm, 粒子径5 μm)を用いた。移動相には、0.1%リン酸緩衝液(A)とアセトニトリル(B)を85A:15Bで開始し、7分かけて50A:50Bに到達するようグラジエント設定を行い、その後3分間は50A:50Bで維持した。続いて、再平衡の目的で10分間85A:15Bで維持し、1回の測定におけるHPLC稼働時間は20分とした。流速は分析を通して0.8 mL/分

問合先：尾崎正和 〒755-8505 宇部市南小串1-1-1
山口大学医学部附属病院薬剤部
E-mail: m-ozaki@yamaguchi-u.ac.jp

に固定した。

HPLCでの測定では、対象物の上澄み液 100 μ L をマイクロピペットで正確に採取し、これに内部標準物質として 0.1 mg/mL に調製した *p*-ヒドロキシ安息香酸メチル 100 μ L を添加した。

4. サンプル作製

アセトアミノフェンは 95% エタノールに溶けやすい(カロナール[®]錠添付文書、あゆみ製薬株式会社、2016 年 1 月改訂) ことから、無水エタノール 9.5 mL に HPLC 用蒸留水 0.5 mL を加えて 95% (v/v) に調製したエタノール溶液 10 mL を、各サンプル作製時に使用する溶媒として準備した。

錠剤粉碎器内に残留した薬剤サンプルの作製は、以下の 6 種類の清掃法に分類して行った。サンプル 1 の作製には、まず錠剤粉碎器を高速モードで 5 秒間稼働させてカロナール[®]錠 200 mg 1 錠を粉碎し、内容物を取り除いたのち、湯山製作所製の全自動分割分包機 YS-TWIN-R 93 IV に付属している掃除機のみでカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を付着薬剤の消失が目視で確認できるまで清掃した。次に、TERUMO[®]社製の 10 mL スリップチップ式横口シリンジを用いて 95% エタノール溶液 10 mL を正確に測りとり、この液で錠剤粉碎器のカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を十分に洗い流し、その洗い流した液をサンプルとして同じシリンジを用いて採取した。サンプル 2 の作製では、掃除機による清掃作業まではサンプル 1 と同様の手順を踏み、続いてイソプロパノール含有消毒用エタノールを浸した脱脂綿 1 枚でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を拭き取ったのち、同様にシリンジを用いて 95% エタノール溶液 10 mL でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を洗い流し、その洗い流した液を採取してサンプルとした。サンプル 2 の手順のうち、イソプロパノール含有消毒用エタノールで浸した脱脂綿でのカップ内部および 4 枚刃ミキサー部の拭き取りを 2 回行ったものをサンプル 3 とした。サンプル 4 の作製では、同様に錠剤粉碎器を高速モードで 5 秒間稼働させてカロナール[®]錠 200 mg 1 錠を粉碎し、続いてカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を付着薬剤の消失が目視で確認できるまで流水で十分に洗い流し、気密空間で十分に自然乾燥したのち、同様にシリンジを用いて 95% エタノール溶液 10 mL でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を洗い流し、その洗い流した液を採取した。サンプル 5 の作製では、掃除機による清掃作業まではサンプル 1 と同様の手順を踏み、続いて乳糖 5 g を用いて錠剤粉碎器を高速モードで 10 秒間稼働させ共洗いを行った。共洗い用乳糖を取り除いたのち、同様に掃除機でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を付着薬剤の消失が目視で確認できるまで清掃し、シリンジを用いて 95% エタノール溶液 10 mL でカップ内部および 4 枚刃ミキサー

部を洗い流し、その洗い流した液を採取した。また、サンプル 5 の手順のうち、共洗いに重曹 5 g を用いたものをサンプル 6 とした。なお、各サンプル作製時には次に作製するサンプルへ残留物が混入するのを防ぐため、サンプル作製後は流水でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を洗浄し、乾燥機で十分に乾燥させ、さらにイソプロパノール添加消毒用エタノールで浸した脱脂綿でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部の拭き取りを行った。

次に、錠剤粉碎器内の粉碎数量と残留薬剤の関係性を調べるため、カロナール[®]錠 200 mg 10 錠を用いてサンプル 1~6 を作製した際の 6 種類の清掃法と同様の手順で行い、これらをサンプル 7~12 とした。ただし、サンプル 7~12 については粉碎数量が 10 錠であるため、錠剤粉碎器の使用時間は高速モードで 15 秒間とした。こちらも、各サンプル作製時には次に作製するサンプルへ残留物が混入するのを防ぐため、サンプル作製後は流水でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部を洗浄し、乾燥機で十分に乾燥させ、さらにイソプロパノール添加消毒用エタノールで浸した脱脂綿でカップ内部および 4 枚刃ミキサー部の拭き取りを行った。また、カロナール[®]錠 200 mg 10 錠の群においては、追加実験としてサンプル 11 での清掃手順に加えサンプル 8, 9 の清掃方法であるイソプロパノール含有消毒用エタノールで浸した脱脂綿でのカップ内部および 4 枚刃ミキサー部の拭き取りを 1 回または 2 回実施する手順を加えたものを、それぞれサンプル 13, 14 として作製した。なお、サンプル 1~14 のいずれにおいても、洗い流した液として 95% エタノール溶液の回収量が 9.2 mL 程度となるものが大部分を占めたため、回収量は 9.2 mL に統一した。

検量線の作製には、95% に調製したエタノール溶液 10 mL にカロナール[®]錠 200 mg 1 錠を浸漬し、ボルテックスミキサーで錠剤が崩壊するまで攪拌し、不溶性の白色沈殿と上澄み液が十分に分離するまで待ち、この上澄み液を 95% エタノール液で 4 倍、8 倍、16 倍、32 倍、64 倍、128 倍に希釈したものを使用した。

サンプルの定量については、サンプル 1~14 のいずれにおいても 3 つずつ作製し測定を行った。

結 果

検量線により、回帰式 $y = 2.5024x + 0.4086$ 、相関係数 $r = 0.999$ の線形近似曲線を得た。

カロナール[®]錠 200 mg 1 錠を用いて 6 種類の清掃法実施後に薬剤が検出されなかったものはサンプル 3, 4, および 5 であり、カロナール[®]錠 200 mg 10 錠を用いて同様の手順で薬剤が検出されなかったものはサンプル 10 のみであった (表 1)。

表 1 サンプル 1～14 までの APAP 残留薬剤濃度

サンプル	① APAP 濃度 (mg/mL)	② APAP 濃度 (mg/mL)	③ APAP 濃度 (mg/mL)	平均 (mg/mL)	標準偏差 (mg/mL)
1	0.277	0.157	0.156	0.197	0.070
2	0.230	0.121	0.051	0.134	0.090
3	ND	ND	ND	—	—
4	ND	ND	ND	—	—
5	ND	ND	ND	—	—
6	0.051	0.060	0.076	0.062	0.013
7	3.563	3.420	3.379	3.454	0.097
8	3.135	3.251	3.366	3.251	0.115
9	1.567	1.565	0.932	1.355	0.366
10	ND	ND	ND	—	—
11	0.720	0.950	0.601	0.757	0.177
12	0.977	1.127	1.348	1.151	0.187
13	0.442	0.436	0.371	0.416	0.039
14	0.127	0.180	0.155	0.154	0.026

n = 3. Acetaminophen: APAP, not detected: ND.

考 察

この度の研究結果より、錠数が 1 錠のように少ない場合であれば、掃除機での清掃後にイソプロパノール含有消毒用エタノールで浸した脱脂綿でのカップ内部および 4 枚刃ミキサ部の拭き取りを 2 回実施、または乳糖での共洗いや流水での清掃を実施することで次工程への影響は少ないと考えられる。一方、粉碎数量が 10 錠となった際はサンプル 7～14 での結果が示すとおり、流水での清掃法を除く各種清掃後では残留薬剤が認められたことに注意しなければならない。サンプル 5, 6 および 11, 12 からは、重曹に比べて乳糖での共洗いが残留薬剤の除去には優れている可能性が示された。特に、サンプル 11 が示すように、乳糖での共洗いはイソプロパノール含有消毒用エタノールで浸した脱脂綿での 2 回清掃よりも薬剤の残留が少なく、乳糖による共洗いとイソプロパノール含有消毒用エタノールでの 2 回清掃の組み合わせはサンプル 14 が示すように水洗いに次いで推奨できる方法であると考えられる。サンプル 2 および 8 がサンプル 1 および 7 よりも清掃工程が一段階多いにもかかわらず残留量が大きく減らなかった理由は、イソプロパノール含有消毒用エタノールでの単回の拭き取りではカップ内部および 4 枚刃ミキサ部の残留薬剤を溶解するが、それが表面に付着したままとなり十分に除去できていなかったものと考えられる。サンプル 2 においては、標準偏差を平均値で除した変動係数が 0.674 とばらつきが大きく、これは溶解し付着した残留薬剤量の差が影響を与えたものと考えられる。この点からも、イソプロパノール含有消毒用エタノールで浸した脱脂綿での清掃は 2 回以上実施されることが望ましいであろう。サンプル 6 および 12 において重曹を用いた際も、重曹は湿気や加熱などにより化学変化を起こし固化する¹⁰⁾ ことから粉砕器の稼働により粉砕器内へ重曹が付着し流動性が悪く

なり、乳糖に比べて残留薬剤が多くなった可能性が考えられる。粉砕化調剤における錠剤粉砕器の使用は利便的であるが、薬剤の残留およびその清掃の難しさが示された。サンプル 10 のように流水で十分に洗い流せば残留薬剤は検出されなかったが、流水での洗浄後は粉砕器の十分な乾燥を待つ必要があり、錠剤粉砕化調剤を多く行う環境下では効率性ととの乖離が生じる。しかし、効率性よりも重要なことは、目的薬剤以外の混入を防ぐという医療安全面での取り組みである。妊娠時の胎児への影響¹¹⁾ のように生理機能に対する毒性を考えた際、目的薬剤以外の混入があってはならない。これは生理機能が衰えている患者を対象とすることが多い緩和医療においても同様であり、きわめて重要であると考えられる。すなわち、錠剤粉砕器の使用においては、その清掃困難な構造から粉砕薬剤を限定するなどの対応は必須である。残留薬剤や清掃の簡便さの観点からは、構造が単純である乳鉢・乳棒を使用した粉砕法が推奨できるであろう。しかし、乳鉢・乳棒による粉砕法においては、粉碎数量が多い場合や糖衣錠など滑沢性の高いものを粉砕する際は乳鉢からの飛散が問題となりうる。乳鉢の中で薬包紙を錠剤に被覆し乳棒で粉砕する方法¹⁾ も錠剤の飛散防止に効果を発揮するが、薬包紙への錠剤破片の付着や薬包紙自体の粉砕物内への混入といった問題点がある。今後は、従来の乳鉢・乳棒による粉砕法の飛散防止に向けた研究も必要と考える。

この度は安定性などの製剤特性と研究者への暴露のリスクが低い特徴から、アセトアミノフェンを対象薬剤とした。また、多くの分析法^{12, 13)} が確立されているということも対象薬剤とした背景の一因である。研究資金や分析法に鑑み、アセトアミノフェンに限定して研究を行ったが、今後は在宅医療でも多く用いられる非オピオイド鎮痛薬や、鎮痛効果を高める第 1 種鎮痛補助薬、ならびに広義の第 2 種鎮痛補助薬などに対しても同様の研究が望まれ

る。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 田中巳恵子. 錠剤粉碎時の工夫. 調剤と情報 2013; 19: 963-968.
- 2) 倉田なおみ. 内服薬 経管投与ハンドブック. 第3版. 2015. じほう. 東京.
- 3) 市東友和, 山浦真弓. 調剤業務効率化に向けた簡易懸濁法の導入. 医療薬学 2006; 32: 517-522.
- 4) 堤きく江, 土屋千佳子, 花輪和己, 他. エビデンスに基づく臨床製剤の品質管理: 錠剤粉碎物を用いて調製した散剤の長期安定性の検討. YAKUGAKU ZASSHI 2008; 128: 965-970.
- 5) 佐川賢一, 伊東俊雅. 錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック. 第7版. 2015. じほう. 東京.
- 6) 比知屋寛之, 川崎 奏, 松澤大樹, 他. 散薬(分包品)の簡易懸濁適否の判別. 医学と薬学 2015; 72: 2015-2020.
- 7) 矢野勝子, 竹澤 崇, 望月俊秀, 他. 簡易懸濁法による薬剤経管投与時の主薬の安定性の検討. 医療薬学 2006; 32: 1094-1099.
- 8) 緒方映子, 山田安彦, 伊賀立二. 錠剤の粉碎化, 脱カプセルの問題点と対策. 薬局 2000; 51: 1342-1349.
- 9) 川上充希, 北田里華, 栗田拓朗, 他. 小児用錠剤粉碎調剤時の乳鉢・乳棒への付着を防止する方法. YAKUGAKU ZASSHI 2017; 137: 1017-1025.
- 10) 扶桑薬品工業株式会社. 炭酸水素ナトリウム医薬品インタビューフォーム. 2018年3月改訂(第5版).
- 11) 田中菜穂子, 川合眞一. 関節リウマチ, 膠原病の妊娠時にはどのような薬剤が使用できるか. 分子リウマチ治療 2013; 6: 15-19.
- 12) 厚生労働省医薬・生活衛生局 審査管理課. 薬局製剤指針. 2016. (https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/dl/tp150401-01-02.pdf).
- 13) 藤原美智子, 歳弘克史, 畠中啓治. 高速液体クロマトグラフィーによる薬局製剤「解熱鎮痛薬7」の有効成分の定量法について. 山口衛公研業報 1995; 16: 13-15.

Examination of Cleaning Methods for Removal of Residual Acetaminophen in Tablet Crusher

Masakazu OZAKI, Kyoji KOUDA, Hiroyuki FURUKAWA,
and Takashi KITAHARA

Department of Hospital Pharmacy, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1, Minamikogushi, Ube 755-8505, Japan

Abstract: In palliative care, tablets are pulverized frequently; however, there is no research report for a proper cleaning method of the tablet crusher capable of sufficiently removing the residual drug. Thus, we studied residual acetaminophen in the tablet crusher after six cleaning methods: a vacuum cleaning alone, single cleaning with isopropanol containing ethanol after vacuum, double cleaning with isopropanol containing ethanol after vacuum, water washing, and washing with lactose or sodium hydrogen carbonate. High performance liquid chromatography was used to detect residual drugs after each cleaning method. After water washing, residual drugs were not detected, so water washing was considered to be the recommended cleaning method.

Key words: pulverizing preparation, residual drug, tablet crusher