

## 院内製剤の品質確保—倍散—

岸本清子\*, 蓑輪佳子\*, 重岡捨身\*, 門井秀郎\*, 守安貴子\*,  
高橋美佐子\*, 長嶋真知子\*, 安田一郎\*

### Quality Control for Hospital Preparation of Medicine – Powder Preparations –

Kiyoko KISHIMOTO\*, Keiko MINOWA\*, Sutemi SHIGEOKA\*, Hideo KADOI\*, Takako MORIYASU\*,  
Misako TAKAHASHI\*, Machiko NAGASHIMA\* and Ichiro YASUDA\*

**Keywords** : 院内製剤 hospital preparation of medicine, 倍散 powder preparation, 含量均一性 content uniformity, 品質管理 quality control, 高速液体クロマトグラフィー HPLC

#### はじめに

医薬品の多くは薬事法により規制され、同時に良好な品質が確保されている。しかし、これとは別に医療機関で調製される院内製剤は薬事法の対象外であり、個々の医療機関が独自にGMPの考えを反映させた品質管理と安全基準に基づく手順書作りをする必要がある。従って、院内製剤の品質や有効性、安全性の検証は各病院に委ねられており、その基準は公開されていないことが多い。

著者らは「総合薬事指導」事業の一環として、医薬品等の使用段階における安全性確保を目的に、都内病院への立入調査を行っている<sup>1, 2)</sup>。この中で、院内製剤の製剤記録より、製造方法や品質管理に疑義を生じたケースが散見された。また、独自に品質管理及び検証を行うことが難しい病院があることも推察された。

そこで、各病院が院内製剤の課題を認識し自ら改善に取り組むための科学的根拠となるように、東京都病院薬剤師会（都病薬）と協力し、当センターにおいて院内製剤試作品の品質試験を行った。そしてその結果に基づいた技術的助言を行うこととした。

本報ではこれらのうち製剤頻度が高い倍散について、有効成分の含有量及び均一性の確認を行い、知見を得たので報告する。

#### 実験方法

##### 1. 対象病院及び試作品

都病薬から推薦された9病院（A-I）より提出された倍散の試作品14品目（No.1~14）について試験した。内訳はワルファリンカリウム倍散（1品目）、カルベジロール倍散（2品目）、ヒドロコルチゾン倍散（2品目）、ジゴキシン倍散（3品目）、硫酸アトロピン倍散（6品目）である。なお、硫酸アトロピン倍散のNo.13及び14はNo.12の結果を受け

て再調製した製剤である。

1) 調製方法 各病院が通常行っている方法により調製した。混和器具にはV混、乳鉢、ポリ袋のいずれかを用いていた。

2) 採取法 下記の2方法（I, II）を提示し、採取法は各病院に一任した。

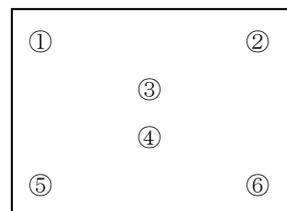
方法I：倍散を白紙上に薄く均一に広げ、各ポイント（図1-方法Iの①~⑥）より試料採取する。

方法II：乳鉢中の倍散を各ポイント（図1-方法IIの①~⑥）より採取する（No.13,14は3ポイント）。表面から①⑤⑥を採取した後上層部を除き、中層部より②④を採取、その後底部まで除き、③を採取する。

#### 2. 試薬

ワルファリンカリウム：日本薬局方品、カルベジロール：第一製薬（株）、ヒドロコルチゾン：日本薬局方標準品、ジゴキシン：日本薬局方標準品、硫酸アトロピン：日本薬局方標準品、その他の試薬は試薬特級を用いた。

##### 方法I（白紙）



##### 方法II（乳鉢）

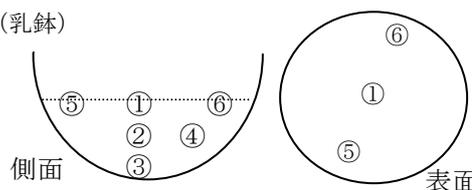


図1. 試料採取部位

\* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

\* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

3. 装置

高速液体クロマトグラフ：日本分光（株）製GULLIVERシリーズ（検出器：紫外可視吸光度計）

4. 定量法

5種類の有効成分について検討し、いずれも高速液体クロマトグラフィーによる定量法を設定した。方法の概略を下記に示す。試験は14品目の各ポイントについて各々3回採取して行い、平均値を求めた。有効成分含有量は表示量（理論値）に対する割合（%）で表した。また、製剤の均一性を検証するために変動係数（%）を求めた。

1) ワルファリンカリウム

- 試料 約 0.05 g
- ↓ 水 3 mL
- 超音波 5 分.
- ↓ 0.02 mol/L 塩酸 2 mL
- ↓ 内標準溶液\*2.0 mL
- ↓ メタノール 3 mL
- 超音波 10 分, 振とう 10 分, 遠心分離
- ↓ 0.45 μm フィルターろ過
- HPLC (10 μL)

\*パラオキシ安息香酸イソアミル/メタノール

<測定条件>

測定波長：260 nm, カラム：COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-AR-II 4.6×150 mm, カラム温度：40℃, 移動相：アセトニトリル/水/リン酸（500:500:1）, 1.0 mL/min, tR：5.5分(内標：7.5 min)

2) カルベジロール

- 試料 約 0.1 g
- ↓ 移動相 30 mL
- 超音波 10 分, 振とう 15 分
- ↓ 移動相で正確に 50 mL とする
- ↓ 0.45 μm フィルターろ過
- HPLC (10 μL)

<測定条件>

測定波長:250 nm, カラム:L-column ODS 4.6×150 mm,

カラム温度：40℃, 移動相：メタノール/pH 3.5 リン酸塩緩衝液（11:9）, 流量：1.0 mL/min, tR：4.1分

3) ヒドロコルチゾン

- 試料 約 0.1 g
- ↓ 内標準溶液\*2.5 mL, メタノールで 25 mL
- 超音波 10 分, 振とう 15 分, 遠心分離
- ↓ 0.45 μm フィルターろ過
- HPLC (10 μL)

\*パラオキシ安息香酸プロピル/メタノール

<測定条件>

測定波長：240 nm, カラム：COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-AR-II 4.6×150 mm, カラム温度：40℃, 移動相：メタノール/水(60:40), 流量：1.0 mL/min, tR：4.1分（内標：5.7分）

4) ジゴキシシ

- 試料 約0.5 g
- ↓ (局) エタノール25 mL
- 超音波15分
- ↓ 水20 mL
- 超音波15分
- ↓ 水で正確に50 mLとする
- ↓ 0.45 μm フィルターろ過
- HPLC (10 μL)

<測定条件>

測定波長：230 nm, カラム：COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-AR-II 4.6×150 mm, 移動相：アセトニトリル/水（3:7）, カラム温度：40℃, 流量：1.0 mL/min, 注入量：40 μL, tR：7.4分

5) 硫酸アトロピン

- 試料 約0.5 g
- ↓ 移動相で正確に20 mLとする
- 超音波10分, 振とう10分
- ↓ 0.45 μm フィルターろ過
- HPLC (10 μL)

<測定条件>

測定波長：220 nm, カラム：COSMOSIL 5C<sub>18</sub>-AR-II 4.6×150 mm, カラム温度：40℃, 移動相：メタノール/水/オクタンスルホン酸ナトリウム/リン酸（550：450：2.5 g：1）, 流量：1.0 mL/min, tR：9.6分

表1. 倍散の有効成分含有量(1)

単位:%

有効成分 No.*	ワルファリンカリウム		カルベジロール		ヒドロコルチゾン		ジゴキシシ		
	1	2	3	4	5	6	7	8	
病院	A		B	A	C	D	E	F	
原料 混和器具/採取法	1 mg錠 V混/方法 I	10 mg錠 V混/方法 I	20 mg錠 乳鉢/方法 II	10 mg錠 V混/方法 I	10 mg錠 乳鉢/方法 II	ジゴキシシ散0.1% 乳鉢/方法 I	0.1%ジゴキシシ散 乳鉢/方法 I	ジゴキシシ散1000倍散 袋/方法 I	
採取部位①	99.5	105.7	99.8	97.4	95.1	93.7	92.0	95.7	
②	99.6	106.5	99.0	94.1	92.4	94.5	93.6	95.8	
③	100.0	103.4	101.1	95.3	94.5	93.1	97.1	94.6	
④	99.4	104.9	102.6	94.8	91.3	94.0	95.8	95.2	
⑤	99.2	103.0	99.7	95.2	94.9	93.7	92.5	95.1	
⑥	98.8	102.9	101.8	94.8	95.6	93.8	95.7	93.7	
平均	99.4	104.4	100.7	95.3	94.0	93.8	94.5	95.0	
変動係数	0.41	1.45	1.37	1.18	1.82	0.49	2.17	0.82	

- \*製剤名
- 1. 300倍ワルファリン散
- 2. 2.5%アーチスト散
- 3. 1%アーチスト散
- 4. 1%コートリル散
- 5. 1%コートリル散
- 6. ジゴキシシ1万倍散
- 7. 0.01%ジゴキシシ散
- 8. ジゴキシシ10000倍散

表2. 倍散の有効成分含有量(2) 単位: %

有効成分	硫酸アトロピン			
	No.*	9	10	11
病院		G	H	B
原料		1%硫酸アトロピン散	日局硫酸アトロピン	日局硫酸アトロピン
混和器具/採取法		乳鉢/方法II	乳鉢/方法I	乳鉢/方法II
採取部位①		97.0	98.0	80.0
②		101.0	100.0	80.0
③		94.0	96.0	81.0
④		96.0	98.0	82.0
⑤		96.0	96.0	81.0
⑥		94.0	99.0	80.0
平均		96.3	97.8	80.7
変動係数		2.68	1.64	1.01

\*製剤名  
 9. 硫酸アトロピン1000倍散  
 10. 硫酸アトロピン1000倍散  
 11. 0.1%硫酸アトロピン散

表3. 硫酸アトロピン倍散再調製による改善結果

単位: %

No.*	12	13 (1次)	14 (2次)
病院	I	I (再調製)	I (再調製)
原料	1%硫酸アトロピン散	日局硫酸アトロピン	1%硫酸アトロピン散
混和器具/採取法	乳鉢/方法I	乳鉢/方法I	乳鉢/方法I
採取部位①	84.0	103.2	98.0
②	87.0	100.6	98.5
③	84.0	95.8	99.5
④	84.0		
⑤	83.0		
⑥	83.0		
平均	84.2	99.8	98.7
変動係数	1.75	3.73	0.77

\*製剤名  
 12. 硫酸アトロピン1000倍散  
 13. 1%硫酸アトロピン散  
 14. 0.1%硫酸アトロピン散

## 結果

### 1. 有効成分含有量

結果を表1, 2, 3に示した。初回調製製剤 (No.1~12) の有効成分含有量は平均値で80.7~104.4%であった。また、定量値の低かったNo.12を再調製した結果を表3に示した。初回の定量値は84.2%であったが、再調製した1次倍散 (No.13)は99.8%、2次倍散 (No.14)は98.7%に改善された。

### 2. 均一性の検証

初回に調製した12製剤の変動係数は0.41~2.68%であり、採取部位 (①~⑥) による有効成分含有量の差はなく、いずれの製剤も均一性を確認することができた。更に原料の剤形 (錠剤, 散剤, 原末), 混和器具や調製した病院間による差は認められなかった。

## 考察

医薬品含量規格は通常、処方量の90~110%を担保するのが一般的であるが、今回の試作品には80%台の製剤も見ら

れた。その原因として (1) 原料の量り込みと (2) 1次倍散の均一性が検証されていない可能性が考えられた。

(1) 製剤記録によっては、原薬を包装単位で製剤に使用し、その表示量を記録するなど実際に使用した量と異なるのではないかとと思われるものもあった。散剤の包装材への付着による損失<sup>3, 4)</sup>や過量の製剤をそのまま使用した場合などは、その後の製剤の有効成分含有量に大きく影響する。薬理活性の強い薬剤を原料にすることもあるので十分な注意を払う必要があり、天秤等の機器の校正と手順書に従った正確な記録が重要である。

(2) No.12の硫酸アトロピン1000倍散は初回の定量値が84.2%であった。この製剤の場合、2段階希釈で調剤されている。不均質な1次倍散の含有量の低い部位を使用して2次倍散を調製した場合、含量は更に低くなるのが懸念されるため、調剤時の混合方法を検討し、均一性を検証しておくかなければならない。倍散が分包される場合などは分包材への付着による主薬の損失は防げないため、更に配慮が必要となる。これらを含めた技術指導後に再調製した製剤は、1次倍散 (No.13)の変動係数が3.73%と若干大きかったが、2次倍散 (No.14)では0.77%と小さく、均一性が確認されると共に含有量も98.7%に改善された。

また、〇〇1000倍散と0.1%〇〇散等、同じ製剤で品名の付け方が異なるものや、ジゴキシン散とジゴシン散のように、有効成分名と原料の製剤名を混同して使用する例が見受けられた。含有量の異なる複数規格が存在する製剤は特に注意が必要である。医薬品関連の事故を未然に防止するためにも製剤名等を統一するなどの対策が望まれる。

今回の調査から、恒常的に高品質の院内製剤を供給するためには、安全基準に基づく手順書の作成及び記載方法を適切に指導する必要があると考えている。

## まとめ

院内製剤の品質確保を目的として、汎用される倍散の試作品について品質試験を行った。

その結果、いずれの製剤も均一性が確認されたが、一部に有効成分含有量の低い製剤も見られた。しかし、技術的な助言に基づいて再調製した製剤は、有効成分含有量及び均一性等の品質が改善された。

謝辞 試料の調製にご協力いただいた東京都病院薬剤師会の各位に深謝致します。

## 文献

- 1) 病院内で調製される製剤のあり方, 東京都病院薬剤師会, 1-36, 2005.
- 2) 高田めぐみ, 佐藤邦義, 畝崎榮, 他: 日本薬学会第126年会, 2006.
- 3) 植田敦子, 堀池あずさ, 小和田和宏, 他: 静岡県環境科学研究所報告, 44, 35-38, 2004.
- 4) 堀池あずさ, 小和田和宏, 植田敦子, 他: 静岡県環境科学研究所報告, 44, 39-44, 2004.