

審査の結果の要旨

氏名 中村 均

近年、医薬品が関係した医療事故が多発しており、これまで発生した散剤の計量調剤による調剤事故の中には、抗てんかん薬フェニトイン細粒、強心薬ジゴキシン散により、患者が死亡する重大な例もみられる。

散剤の計量調剤は従来から慣習的に行なわれてきた部分が多く、調剤方法などが体系的に確立されないまま、それぞれの病院薬局などにおいて固有の方法で行われてきた。このため、治療域が狭いために血中薬物濃度をモニタリングしながら投与量を設定しているフェニトイン、ジゴキシンなどの散剤についても、調剤方法に関して詳細な検討がなされないまま調剤されているのが実状である。特にこれらの薬剤は、主薬と賦形剤とを混合した後の主薬の均一性を確保することが有効性と安全性の観点から極めて重要となる。しかし、病院薬局や保険薬局の調剤時に繁用されている乳鉢・乳棒を用いた散剤の混合度に及ぼす定量的な解析は、ほとんど行なわれていない。中村は、乳鉢・乳棒による散剤の混合性について、主薬の均一性が最も重要とされるジゴキシン1000倍散(商品名 ジゴシン 1000倍散)をモデル薬剤として用いて、混合度に及ぼす混合条件を定量的に解析し、どの薬剤師でも良好な混合状態が確保できる混合方法の確立を検討した。

主薬の混合度に及ぼす混合回数の影響についての検討では、ジゴシン1000倍散と倍散用結晶乳糖(EFC乳糖)の混合において、乳鉢を動かして混合した場合には、乳鉢を固定した場合に比べて速やかで良好な混合状態が得られた。また、混合回数が60回までは変動係数の減少が認められたが、それ以上では変動係数に顕著な減少が認められなかった。

次に、賦形剤にEFC乳糖およびデンプンと粉末乳糖(3対7)の混合物を用いて、篩過の効果を検証した。EFC乳糖でジゴシン1000倍散の4倍希釈した散(4000倍散)を調製したときの混合度は、篩過の有無に関係なく良好な混合状態となった。一方、デンプンと粉末乳糖(3対7)の混合物を賦形剤に用いた場合には、篩過なしで混合すると混合回数が増加しても混合性の向上が認められなかった。しかし、篩過を行なった場合には、混合回数が増すに従い変動係数は著しく減少し、混合回数が60回で混合状態に顕著な改善が認められた。粒子径が小さい散剤の混合において主薬の均一性を得るためには、篩過が極めて重要であることが示された。

次に、混合する散剤量と混合度について検討した。ジゴシン1000倍散とEFC乳糖を1対1及び1対4の散剤の場合には、散剤量が1g(乳鉢の容量の0.14%~0.16%)から64g(乳鉢の容量の8.8%~10%)においては、いずれも6.08%以下の良好な混合度が得られたが、散剤量が128g(乳鉢の容量の18~21%)

及び 256 g (乳鉢の容量の 35% ~ 42%) では、良好な混合状態が得られなかった。この結果から、調剤に際して良好な混合度を得るためには、適切な大きさの乳鉢を選択する必要性が示された。

次に粒度分布の異なる着色乳糖及び乳糖を用い、粒度分布と混合度について検討した。着色乳糖及び賦形剤の乳糖の粒度分布が同じ組み合わせの混合では、いずれも混合回数 60 回において、最も良好な混合状態が得られた。粒度分布が同じ散剤同士の混合は、粒度分布が異なる場合よりも混合度が良好となることを証明した。

また、粒度分布の異なる 3 種類の乳糖において等量混合方法を用いることにより粒度分布に関係なく良好な混合度を得られることを証明した。この結果、実際の調剤においては、等量混合法を用いることにより良好な混合度を得られることが示された。

さらに、主薬と同じ粒度分布及び物性をもつ賦形薬を用いれば 32 倍希釈までは、等量混合法と同等の混合度を得られることを検証した。

以上の結果から、従来から各医療施設で慣習的に行なわれてきた乳鉢、乳棒による散剤の混合方法は、散剤、細粒剤をいずれの組み合わせで混合する場合にも、篩過したのち、乳鉢を手に持ち、円を描くように乳鉢を回して、乳鉢中の散剤をよく動かしながら、乳棒を乳鉢の底面に垂直に保持し、らせん状に乳鉢の中心から外側に 10 回、次に逆回りで乳鉢の外側から中心に戻るよう 10 回混合し、それを 3 回繰り返し、混合回数 60 回を目安にする。この方法で混合を行えば、調剤経験のない者でも良好な混合度を得ることが証明され、乳鉢、乳棒を用いた混合方法を標準化することができた。

また、ジゴシン 1000 倍散のように主薬の均一性が最も高く要求される散剤は、粒度分布が類似する賦形剤の使用の必要性が明らかになった。

さらに、主薬と粒度分布が異なる賦形剤を用いて希釈倍率の高い倍散を調製する場合には、篩過したのち、等量混合法で行なうことの必要性が検証された。

これらの知見は、散剤調剤の混合工程を標準化し、医療の安全に大きく貢献するものと認められ、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。