(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
(23:1) 43 — 48 (1997)

小児全身麻酔前投薬の新規剤形 —ミダゾラムキャンディーの調製と臨床効果—^{†1}

神林祐子^{†2}, 重見研司^{†3}, 白神久敬^{†2}, 杉井彦文^{†2},
杉岡信幸^{†2}, 西田克次^{†2}, 岸本英機^{†2}, 田中義文^{†3}

京都府立医科大学附属病院薬剤部^{†2}

京都府立医科大学附属病院麻酔科^{†3}

New Dosage form of Premedinant for Pediatric Patients before General Anesthesia —Preparation of Midazolam Lollipop and Its Clinical Effect^{†1}—

YUKO KANBAYASHI^{†2}, KENJI SHIGEMI^{†3}, HISAYUKI SHIRAGA^{†2}, HIKOFUMI SUGII^{†2},
NOBUYUKI SUGIOKA^{†2}, KATSUJI NISHIDA^{†2}, HIDEKI KISHIMOTO^{†2} and YOSHIFUMI TANAKA^{†3}

Department of Pharmacy^{†2}, Department of Anesthesiology^{†3},

Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received May 9, 1996
Accepted November 15, 1996)

A midazolam lollipop was prepared to improve the QOL of pediatric patients given premedication and to expect absorption of midazolam from oral mucosa.

A mixture of sucrose, glutinous starch syrup and orange flavor was employed to prepare the midazolam lollipop for masking the bitter taste of midazolam.

In the quality test, the coefficient of variation of midazolam concentration in the lollipop ranged from 1.81 to 6.53 CV%.

In the clinical examination, 50 patients, aged 6 months to 6 years old, were recruited. Children weighing under 15 kg were given one lollipop and over 15 kg were given two at 30 minutes before entering the operating room. 42 patients were willing to accept the midazolam lollipop and we consequently obtained the sedate condition satisfactorily at the induction of anesthesia.

In conclusion, the midazolam lollipop may constitute a more effective dosage form as a premedinant for pediatric patients than previous forms and it may be less disturbing mentally and physically because most children like lollipops.

Key words — midazolam, lollipop, pediatric, premedication, anesthesia, premedinant

はじめに

一般に、精神的発育の未熟な就学前の乳幼児にとって、術後の管理をスムーズに行うためには術前の精神的看護が最も重要である。したがって、不快感の少ない方法で前投薬を行う必要がある。

ミダゾラムは、作用時間が短く、前向き健忘作用を併せ持っている¹⁾、日帰り手術を含む小児の全身麻酔前投薬として適している。前投薬としての適用は、筋注のみであるが、その他の投与方法として経口投与（単シロップまたはジュースに混合²⁻⁵⁾、舌下投与⁶⁾、坐薬^{7,8)}、経鼻投与^{7,9)}などが検討されてきた。筋注は最も確実な投与方法であるが痛みを伴う。経口投与では苦味による忌避が認められる。舌下投与は苦味が障害になることに加えて手技が複雑である。経鼻投与でも苦味と鼻粘膜刺激が苦痛を与える。坐剤では排便誘発により薬剤の排泄が見られ、年長児には屈辱感を与える。

そこで、患児の QOL の向上および口腔粘膜からの吸収を期待して、棒付のミダゾラム含有オレンジキャンディーを調製し、その有用性を検討した。

方 法

1. 試料および試薬

ミダゾラムは、ミダゾラム 5 mg/ml を含有する 1 アンプル 2 ml のドルミカム注射液(山之内製薬)、白糖は局方品、水飴は市販品、オレンジフレーバーは経腸栄養剤味付用フレーバー（森下セル）を用いた。また、定量に用いたミダゾラムの標品は山之内製薬(株)より提供を受け、その他の試薬類はすべて特級品を用いた。

2. 調製法

Rp.1(製剤 A 0)

ドルミカム注	24ml (120mg)
局方白糖	60 g
水飴	60 g
オレンジフレーバー	8 g

まず、50ml のピーカーにドルミカム注射液を入れ、電熱器上で100℃に保ちながら、1/4 容量まで加熱濃縮する。次に、白糖、水飴を140℃で混合溶融し、120℃に急冷した時点で、オレンジフレーバーおよび加熱濃縮したドルミカム注射液を加え、均一に混合する。さらに、1 個 5 g となるように型に等分し、直径 2 cm の半球形棒付キャンディーとして製する。

3. 品質試験¹⁰⁻¹²⁾

1) キャンディー中のミダゾラム濃度と安定性

1 Lot 調製したミダゾラムキャンディーから任意の 5 個を選びミダゾラム濃度を測定した。残りのキャンディーは 4℃で保存し、7 日後、28 日後および 84 日後に、それぞれ任意の 5 個を選び、同様に測定した。

2) Lot 間のバラツキ

3 Lot 調製したミダゾラムキャンディーからそれぞれ任意の 5 個を選び、ミダゾラム濃度を測定した。

4. 臨床試験

6 カ月から 6 歳までの乳幼児 50 人を対象とした。対象となった患者の両親に対して、インフォームド・コンセントを行った。キャンディーは、体重 15 kg 未満の小児には 1 個、15 kg 以上には 2 個を入室 30 分前に与えて自由に摂取させた。全例について気管内挿管直後に胃液量及び pH を測定し、さらにキャンディーを全量摂取した 42 例中 12 例については摂取開始 30～45 分後に静脈血を 2 ml 採取し、さらにその 15 分後および 60～120 分後にも同様に採血して、ガスクロマトグラフィーによりミダゾラムの血中濃度を測定した。

結 果

1. 品質試験

各キャンディー中のミダゾラム濃度の変動係数

^{†1} 本報の一部は、第17回日本病院薬剤師会近畿学術大会（京都市、1996年2月）で発表。

^{†2} 京都市上京区河原町広小路465; 465, Hirokoji Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto, 602 Japan

は, 1.81—6.53 CV%であった。また, 4℃ の保存条件下で 84 日後においてもミダゾラムの残存率は 100.0% であった。また, 各 Lot のキャンディー中のミダゾラム濃度を **Table 1** に示す。

Table 1. Inter-lot Variation of Midazolam Concentration (mg/g) in Lollipops

Midazolam concentration (mg/g)	C. V. %
Mean $\pm$ S. D. (n = 5)	
Lot. 1	0.994 $\pm$ 0.018 1.81
Lot. 2	0.978 $\pm$ 0.036 3.68
Lot. 3	1.010 $\pm$ 0.066 6.53

2. 臨床効果および投与後の血中濃度

50例中42例はキャンディーを全量摂取し、マスクによる緩徐導入はいずれも円滑に行うことができた。麻酔導入時の胃液量は平均0.73ml/kg, pHは2.2であった。投与後の血中濃度もミダゾラムの有効濃度 (40ng/ml 以上¹³⁾) に達していた (**Fig. 1**) (**Table 2**)。

考 察

まず, 製剤の調製にあたって誤嚥防止および過量投与によるミダゾラムの副作用の回避 (鎮静が得られれば, キャンディーを直ちに除去できる) の点からスプーン付のキャンディーとした。これは臨床使用上, 極めて有利な点であると考えられる。

ところで, キャンディーの形状は当初, 白色水飴状でスプーン上に計量するというものであった。また, ミダゾラムの持つ苦味を十分にはマスクできなかった。(製剤 A1)。

以下に, 製剤設計上の留意点を含めた試作の経緯を示す (**Table 3**)。

①苦味への対処 (製剤 A1 → 製剤 A2)

苦味に対して, オレンジフレーバーを加え, オレンジ色水飴状のスプーン付キャンディーとした。グレープフルーツ様の苦味が残っていたものの, 苦味にうまく対処することができた。また, 視覚的 (オレンジ色) にも小児の嗜好に合ってい

Fig. 1. Plasma Midazolam Concentration Profiles after Administration of Lollipop to the Patients

Table 2. Plasma Midazolam Concentration, Volume of Gastric Fluid and pH of Each Patient after Administration of Lollipop

Patient	Body weight kg	No. of lollipop administered	Volume of gastric fluid ml/kg	pH	Plasma midazolam concentration(ng/ml)		
					①	②	③
■	14.6	1	2.33	1.55	44	42	20
■	9.0	1	1.78	2.04	139	91	37
■	16.0	2	0.19	1.82	101	67	50
■	15.0	1	—	—	59	35	53
■	16.0	2	0.19	1.72	80	81	43
■	14.5	2	1.03	1.85	92	118	50
■	20.0	2	0.10	3.30	43	65	16
■	21.0	2	2.48	2.00	125	142	13
■	18.0	2	0.17	1.84	121	61	28
■	26.0	2	1.08	1.73	62	45	34
■	18.0	2	0.83	1.83	46	26	18
■	22.0	2	0.55	1.65	62	38	21

①30~45 min after the child began to lick the midazolam lollipop

②15 min after the first blood sampling

③60~120 min after the first blood sampling

Table 3. Innovating Process of the Midazolam-lollipop Preparation

Preparation	Taste	Dosage form	weight of a preparation	Problem remained
A 1	bitter	glutinous starch syrup- like, with spoon	10g	taste, handling, bioavailability
A 2	orange flavored	glutinous starch syrup- like, with spoon	10g	handling, bioavailability
A 3	orange flavored	Lollipop with plastic fork	10g	usage of sharp- pointed fork
A 4	orange flavored	Lollipop with paper stick	10g	volume of gastric fluid
A 0	orange flavored	Lollipop with paper stick	5g	production method?

と考えられた。(キャンディー摂取率:製剤 A 1; 25%, A 2; 50%)。

②投与法, 吸収の点から(製剤 A 2→製剤 A 3)

口腔粘膜からの吸収を期待して, 水飴状ではな

く, ハードキャンディーの調製を試みた。白糖は pH 7 以下で加熱するとブドウ糖と果糖に加水分解される¹⁴⁾。分解されると冷後固まらず飴とならないため, オレンジフレーバーおよびドルミカム注射液 (pH 2.8~3.8)¹⁰⁾ は最後に加えた。さら

に固い飴を作るためにドルミカム注射液を濃縮し、飴の水分含量を3～4%とした。

また、スプーンから果物用フォーク（プラスチック製）付ハードキャンディーにすることによって、よりキャンディーらしくなり、小児の警戒心を和らげることができたと考える（キャンディー摂取率：製剤 A3；70%）。

一般に、粘膜透過が期待できるのは、油/水分配係数が40～2000の薬物である¹⁵⁾。ミダゾラムの油/水分配係数は475（n-octanol/phosphate buffer of pH 7.5）であるので¹⁶⁾、口腔粘膜からの吸収もあったと考える。口腔粘膜から吸収された薬物は、肝臓を経ることなく直接体循環へ移行するため、肝による初回通過効果を回避することができる。経口投与におけるミダゾラムの生体利用率は31～72%である¹⁶⁾と報告されており、口腔粘膜は、有用な投与経路と考えられる。

③危険防止のため（製剤 A3→製剤 A4）

先の尖った果物フォークの口腔内への危険性を考慮して、紙棒（市販品のキャンディーに使用）に変更した。

④胃液量への対処（製剤 A4→製剤 A0）

導入時の嘔吐による誤嚥性肺炎を発症させる危険因子は、胃液 pH が2.5未満、胃液量が0.8ml/kg 以上である¹⁷⁾。そこで、胃液量を少なくする目的でミダゾラムの濃度を2倍とし、飴のサイズを1/2とした。苦味についてはオレンジフレーバーの濃度を濃くすることで対応した。

臨床使用において製剤 A4（10g/個）の胃液量の平均は1.32ml/kg、製剤 A0（5g/個）の平均は0.73ml/kg であり、胃液量の有意な低下が認められた（ $p<0.05$ ）。なお、当院では気管内挿管し、胃管も挿入するので、誤嚥性肺炎の危険性は極めて少ないと考える。

また、1/2サイズにしたことで小児がより摂取しやすくなったと考えられた。（キャンディー摂取率：製剤 A0；84%，42/50）

全例にはキャンディー（製剤 A0）を投与できなかったが、多くの小児がキャンディーを好む

ことから、従来の筋注をはじめとする種々の投与方法の中で小児に与える身体的、精神的影響が最も少なく、小児の麻酔前投薬時の QOL の向上に寄与することができたと考える。なお、投与できなかった理由として、キャンディーの持つ苦味または小児の嗜好に合わなかったこと等が考えられた。さらに、味の点で改良の余地があると思われる。

安全性の面で問題のある胃液量が多く pH の低い症例には、気管内挿管後、胃管を挿入し、胃液を除去することで対処した。血中濃度を測定した症例においては有効濃度に達していた（40ng/ml）¹³⁾。また、棒付としたことで、鎮静が得られればキャンディーを直ちに除去することができ、副作用を回避できると考えられる。さらに、キャンディー（製剤 A0）は品質試験においても問題なかった。

以上のことより、キャンディー（製剤 A0）は院内製剤として十分な品質を有し、有用な麻酔前投薬であると考えられる。なお、調製が手作業でありキャンディーは分注時に次第に固まることから、等分しにくい点もあり、重量に多少のバラツキ（Mean±S.D. = 4.84±0.51(g), 10.58CV%, n=40）があることが、今後の問題点といえる。

現在、小児科ナース等の意見も採り入れながら、さらに苦味への対応として Stevia®を加え¹⁸⁾、表面にはグラニュー糖をまぶした同含量のさらに小さい（3g/個）イチゴ味キャンディーを調製し検討中である。これにより小児の選択の幅がさらに広がるものと思われる。

引用文献

- 1) 布施秋久, 細川豊史, 衆多佳子, 林 和子, 東條秀明, 田中義文, 麻酔, 41(7), 1109-1112 (1992).
- 2) 山下正夫, 臨床麻酔, 17, 929-930 (1993).
- 3) 藤原孝憲, 臨床麻酔, 17, 930-931 (1993).
- 4) M.C.Goldstein-Dresner, P. J. Davis, E. Kretchman, R. D. Siewers, N. Certo and R. Cook, *Anesthesiology*, 74, 28-33 (1991).

- 5) M. F. Levine, I. A. Spahr-Schopfer, E. Hartley, J. Lerman and B. Macpherson, *Canadian Journal of Anesthesiology*, 40, 726-729 (1993).
- 6) H.W. Karl, J.L. Rosenberger, M.G. Larach and J. M. Ruffle, *Anesthesiology*, 78, 885-891 (1993).
- 7) J. M. Malinovsky, C. Lejus, F. Servin, J. Y. Lepage, Y. Le Normand, S. Testa, A. Cozian and M. Pinaud, *British Journal of Anaesthesia*, 70, 617-620 (1993).
- 8) R.M. Spear, M. Yaster, I.D. Berkowitz, L.G. Maxwell, K.S. Bender, R. Naclerio, T.A. Manolio and D. G. Nichols, *Anesthesiology*, 74, 670-674 (1991).
- 9) H.W. Karl, T. Keifer, J.L. Rosenberger, M. G. Larach and J. M. Ruffle, *Anesthesiology*, 76, 209-215 (1992).
- 10) ドルミカム注インタビューフォーム.
- 11) 日本ロシュ株式会社社内資料.
- 12) 幸保文治, 橋本正之, 高橋直子, *医薬ジャーナル*, 24, 1491-1503 (1988).
- 13) H. Allonen, G. Ziegler and U. Klotz, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30, 653-661 (1981).
- 14) 日本公定書協会, “第12改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 1991, pp.D-723-728.
- 15) 黒崎勇二, 木村聰城郎, *医学のあゆみ*, 145 (7), 468-470 (1988).
- 16) Jussi H. Kanto, *Pharmacotherapy*, 5, 138-155 (1985).
- 17) 天羽敬祐, 高橋敬蔵, 沼田克雄, 福島和昭, “麻醉科学書”, 克誠堂出版, 1993, pp. 152-153.
- 18) 日本製紙株式会社社内資料.