{ Jpn. J. Hosp. Pharm. }
 { 23 6 531 — 538 (1997) }

ミダゾラム（ドルミカム）・ブトルファノール（スタドール） 持続注入回路内に析出した結晶成分の分析とその成因

吉田久博^{†1}, 高場大基^{†1,2}, 内田 豊^{†1}, 石本敬三^{†1}, 嶋 剋人^{†2}, 岡野善郎^{†2}, 神谷 晃^{†1}
 山口大学医学部附属病院薬剤部^{†1}
 徳島文理大学医療薬学^{†2}

Research for the Crystal Material Produced in the Continuous Infusion Line of Midazolam (Dormicum[®]) and Butorphanol (Stadol[®])

HISASHIRO YOSHIDA^{†1}, DAIKI TAKABA^{†1,2}, YUTAKA UCHIDA^{†1}, KEIZO ISHIMOTO^{†1},
 KATSUHIITO SHIMA^{†2}, YOSHIROU OKANO^{†2} and AKIRA KAMIYA^{†1}

Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital^{†1}

Medical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University^{†2}

(Received March 10, 1997)
 (Accepted July 17, 1997)

Resolution of the problems appearing in the clinical departments with relation to drug utility is a very important task for hospital pharmacists. The chief nurse of the surgery section recently asked us to examine the crystal material often appearing in the continuous infusion line of Dormicum[®]-Stadol[®] (2 : 1) several hours after infusion of other medicines. The crystals were examined by high performance liquid chromatography. The retention time of the crystals was the same as that of midazolam, and the crystals were identified to be midazolam. The main cause of the formation of crystals was found to be the rise in the pH of midazolam injection due to the mixing with butorphanol injection. Moreover, the changes in ion strength and ion components in the solution affected the appearance of the crystals. Thus, midazolam should not be infused with butorphanol. If a mixture of midazolam and other medicines must be infused continuously, medical workers should check for the appearance of the crystals.

Key words — midazolam (Dormicum[®]), butorphanol (Stadol[®]), incompatibility, crystal formation mechanism

目 的

近年、医療の高度化により多種多様な薬剤が同時併用されている。これら薬剤のうち注射用剤に

ついては患者への精神的・肉体的苦痛の軽減・投薬業務の省力化を目的として混合投与されることが多い¹⁾。しかし数種の薬剤を混合した場合、溶液の性状が変化し配合変化を引き起こす可能性がある¹⁻⁴⁾。通常、速やかな外観異常が認められる場合には迅速な対応が可能であるが、点滴中に緩やかに進行した場合には発見が遅れ患者生命に重

^{†1} 宇部市小串1144; 1144, Kogushi, Ube, 755 Japan

^{†2} 徳島市山城町西浜傍180; 180, Nishihamabouji, Yamashiro-cho, Tokushima, 770 Japan

大な影響を及ぼす可能性がある。こうした事態を避けるためには各注射用剤の配合変化について予め把握しておく必要がある。

現在、各医薬品メーカーでは注射用剤の配合変化について種々検討されているが、既存の注射用剤だけでも膨大な数に上ることから、使用頻度の高い薬剤との2剤混合について検討されているのみである^{1,5)}。多剤混合時の配合変化や複数の注射用剤を持続注入した際の注入回路合流点における局所変化など、医療現場の実状に即した検討は皆無であり、複雑な配合変化が生じた際の対応に困窮することがある。こうした事態を回避し、注射用剤の適正使用を推進するためには、病棟との情報交換を円滑に行い得る環境を整え、薬剤師が常日頃から配合変化に関するデータを収集・解析し、医療現場にフィードバックできる体制を確立しておくことが医療薬学的に重要な課題である。

今回、心臓血管外科病棟より「プレドバ（塩酸ドパミン）およびメシル酸ガベキサート5%ブドウ糖溶液（以下FOY液）の持続点滴回路側管よりドルミカム（ミダゾラム、山之内製薬）・スタドール（酒石酸ブトルファノール、プリストル・マイヤーズ・スクイブ）混液（容量比2:1、以下DS液）を持続注入した際、側管回路内の接合部付近に時折結晶が析出することがある。」との報告を受けたことから、その結晶成分の分析と生成要因について検討した。

点滴施行状況

結晶析出時の点滴施行状況ならびに各投与薬剤の濃度・点滴速度は、図1に示す通りである。なお各薬物の投与方法は、IVHとカルベニン生食は自然滴下により、プレドバとFOY液は各々蠕動式輸液ポンプにより、DS液はシリンジポンプを用いて中心静脈より持続注入していた。

今回のケースでは、点滴開始1日後に図1中の斜線部分のチューブ内管壁に結晶が析出しているのに看護婦が気づき、薬剤部に析出原因について調査依頼があった。なお、病棟からの報告では上

記薬剤を同様に点滴投与しても毎回結晶が析出する訳ではないとのことであった。

方 法

1. 結晶採取

回路内の結晶は、ディスポシリンジを用い空気圧で押し出した後、軽く遠心して薬液部分を除去し、蒸留水で洗浄してから標品として使用した。

2. 測定

結晶成分の分析・同定および回路内各部位における薬物濃度の測定は、日立高速液体クロマトグラフ（HPLC）ならびに分光光度計を用いて行った。HPLCの測定条件は、使用カラム：Inertsil C8（4.6×250mm）、移動相：酢酸アンモニウム（pH 6.0）-アセトニトリル混液（65:35）、流速：0.9 ml/min、測定波長：280nm、薬液注入量：25 μ lであった。なお、薬物測定に際し、析出結晶は0.1N塩酸で溶解した後、蒸留水で希釈し、他の薬物はすべて蒸留水で溶解・希釈したものを使用した。

結果・考察

1. 結晶成分

今回のケースでは回路内析出成分として、ドパミン、ガベキサート、ブドウ糖、ブトルファノール、ミダゾラム（図2）、酒石酸などが考えられる。そこでHPLCを用いて各成分の保持時間を測定し、析出成分の保持時間と比較した（図3、表1）。その結果、析出成分はミダゾラムとほぼ等しい値を示すのみで、他の薬物のピークは検出されなかった。また、薬液貯留部（シリンジ）および結晶析出部位（チューブ）の回路内薬物濃度を測定した結果、薬液貯留部の各薬物濃度および結晶析出部位のブトルファノール濃度は処方濃度とほぼ一致した値を示したが、回路内ミダゾラム濃度は約20%低い値を示した。これらの成績はミダゾラムが回路内で何らかの原因により結晶化し、析出したことを示唆している。

なお、ミダゾラムはポリ塩化ビニル容器に吸着

図1. 結晶析出時の点滴施行状況

高カロリー輸液用点滴セット (テルモ: TS-F308L22, ポリ塩化ビニル製)

輸液ポンプ用点滴セット (テルモ: TS-PA300L41, ポリ塩化ビニル製)

シリンジポンプ用延長チューブ (トップ: X1-50, ポリ塩化ビニル製)

されるとの報告があり⁶⁾, 回路内のミダゾラム濃度の低下を結晶析出のみで説明付けるには多少問題がある。しかし, DS液を回路内に注入し放置しただけでは結晶が析出しないことから, 回路内のミダゾラム濃度が低下した一因は, ミダゾラムの結晶が析出したことによるものと推察される。

また, HPLCのクロマトグラム上でミダゾラムのピークが2本に分裂したが, ミダゾラム溶液のpHを変更することによりHPLCによる両ピークへの移行比率が変動すること, 両ピークを採取し質量分析計ならびに核磁気共鳴装置による解析の結果, いずれもミダゾラムそのものであることを

図2. ミダゾラムの構造式

確認している。

2. 析出要因

一般に結晶が析出する要因として、温度変化、pH変化、塩形成などによる溶解度の変動等が考えられる。しかし、DS液を各種温度で放置しても結晶が析出しないこと、DS液0.5mlまたは1mlでFOY100mgを溶解し、室温放置しても変化のないことから、結晶析出に及ぼす温度変化や塩形成の影響は少ないものと判断された。また、結

図3. HPLCによる各薬物の溶出パターン

表1. 各薬物の保持時間一覧

薬 液	保持時間 (min)	点滴内容物	保持時間 (min)
FOY®液	12.2	回路内 析出物	6.9, 28.5
ドルミカム®	6.9, 28.9	チューブ 内液	6.9, 7.6, 28.1
スタドール®	7.6	シリンジ 内液	6.8, 7.6, 28.2
プレドパ®	N.D.*		

※N.D.= Not Detected

晶析出部位が側管接合部付近に局限していることから蠕動式輸液ポンプにより投与している FOY 液等の側管回路内への流入が引金となって結晶が析出したものと推察された。

1) pH の影響

多剤配合による pH 変化が結晶を析出する要因となることは広く知られている¹⁾。そこで結晶析出に及ぼす pH の影響を明らかにするため、ドルミカム（以下 D 液）、DS 液ならびに FOY 液の pH を測定した。その結果、各々 3.32~3.43、4.45~4.50、4.80~5.0 となった。ミダゾラムは $pK_a = 5.88$ の塩基性物質でわずかな pH の上昇により結晶が容易に析出することから（医薬品添付文書に記載）、DS 液中のミダゾラム濃度は臨界飽和点近傍に位置しているものと推察される。そこで、pH のわずかな変動によりミダゾラムの結晶が析出するか否かを明らかにするため、D 液、DS 液、pH を 4.4 に調整した D 液（以下 D4.4 液）に pH5.0 のクエン酸緩衝液または FOY 液をそれぞれ 1 滴滴下し経過観察した。その結果、D 液では結晶の析出は認められなかったが、D4.4 液および DS 液に結晶の析出を認めた（表 2）。なお、結晶の析出は、滴下直後には外観上変化はみられず、数時間経過してから肉眼的に認められるようになった。

結晶析出に及ぼす pH の影響をより一層明確にするため、ドルミカムおよびクエン酸緩衝液の pH を変化させ、同様の実験を行った。すなわち、D 液の pH を 3.6~4.4 に調整した後、pH5.0 クエン酸緩衝液または FOY 液を 1 滴滴下して経過観察した結果、pH4.2 と pH4.4 の D 液にクエン酸緩衝液を加えた例で結晶の析出が観察された。緩衝液滴下 24 時間後の析出量は各々 5.7、6.3% であった（図 4）。

次に、D 液および D4.4 液に pH4.2~5.0 のクエン酸緩衝液または FOY 液を 1 滴滴下した結果、D4.4 液に pH5.0 クエン酸緩衝液を加えた例でのみ結晶の析出を認めた。その析出量は 6.6% であった（図 5）。これらの成績は、DS 液回路内への FOY 液等の流入による pH のわずかな変動がミダゾラムの結晶を析出させた主要因であることを強く示唆している。

2) イオン強度および組成の影響

D4.4 液と DS 液の結晶析出頻度および析出量に差を生じる要因を明らかにするため、緩衝液のイオン強度およびイオン組成の影響について検討した。D4.4 液にイオン強度の異なる pH5.0 クエン酸緩衝液を 1 滴滴下し経過観察した結果、添加したクエン酸緩衝液のイオン強度の低下に伴い結晶析出量は減少し、緩衝液滴下 24 時間後の結晶析出

表 2. 各反応条件における結晶頻度

サンプル名 添加溶液	ドルミカム®	ドルミカム® 液 (pH 4.4)	ドルミカム® スタドール®液 (DS 液)
クエン酸 緩衝液 (pH 5.0)	0 / 6	11 / 11 [7.6±1.3]	6 / 9 [8.6±2.8]
FOY®液	0 / 4	4 / 8 [3.2±0.6]	7 / 8 [9.3±6.8]

数字は析出回数／実施回数

[]内：析出例における析出量（%）平均値±S.D.

図4. ドルミカム析出量に及ぼす薬液 pH の影響

—■— クエン酸緩衝液 (pH5.0) 添加
 —□— FOY 液添加

図5. ドルミカム析出量に及ぼす添加液 pH の影響

量とイオン強度との間に良好な相関性を認めた (図6)。

次に、結晶析出に及ぼすイオン組成の影響を明らかにするためにイオン組成の異なる pH5.0緩衝液を調製し、D4, 4液に1滴滴下した結果、すべての例で結晶の析出を認めた。しかし、緩衝液滴下24時間後の結晶析出量はイオン組成によって異なり、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩を添加した例では6%以上の値を示したのに対し、アンモニ

ウム、グリシン、Tris を添加した例では4%以下となった (図7)。これらの成績は、ミダゾラムの結晶析出に添加溶液のイオン強度やイオン組成が影響を及ぼすことを示唆している。

以上、点滴回路内に析出した結晶成分について分析した結果、結晶成分はミダゾラムであることを認めた。また析出要因について検討した結果、スタドールとの混和による pH の上昇がミダゾラムの結晶を析出する最大の要因であること、更に

図6. ドルミカム析出量に及ぼす添加液イオン強度の影響

図7. ドルミカム析出量に及ぼす添加液組成の影響

- 1) 酢酸, NaOH または NH₄OH を用いて pH 調整
- 2) NaOH または NH₄OH を用いて pH 調整
- 3) HCl を用いて pH 調整

溶液のイオン強度やイオン組成が結晶析出の発現の主因であり、その程度の相違が析出頻度や析出量に影響を及ぼすことが示唆された。これらの成績は、ドルミカムと他の薬剤を持続注入した場合、局所的な pH 変動により結晶が析出する可能性があることを示唆している。

薬液の混合により pH が変動し、結晶が析出することは古くから知られている。しかし臨床現場では様々な薬剤が混合投与されており、その組み合わせ、混合比率等は千差万別である。また本事例のように持続注入回路内への薬液の流入による遅延型の結晶析出を予知し、予め検討しておくこ

とは不可能に近い。したがって、次善の策として、常日頃より各診療科と連絡を密にし、薬剤学の問題が発生した場合には迅速に原因を究明し、打開策を提示し得る体制を整備しておく必要がある。

注射用剤の配合変化は薬効の低下のみならず結晶の体内流入による血管閉塞など患者にとって危険であり、今回医療現場で発生した問題を医療薬学的見地から解明したことは、注射用剤の適正使用を推進するうえで非常に意義のあることと判断される。なお、これらの知見については既に院内薬剤情報紙を通じて各診療科に伝達しており、両薬剤を併用する場合には別々のルートから投与すること、血管確保が困難でやむなく混合投与する場合には結晶析出の有無について定期的に監視す

るよう指導している。その結果、以後再発を見ていない。

引用文献

- 1) 宮崎勝巳, “表解注射薬の配合変化”, 改訂6版, 薬業時報社, 1995.
- 2) 石本敬三, 内田豊, 神谷晃, 松田恵子, 平野雄二, 三谷雅子, 福原佳奈, 木村福男, 山本武史, 大宮宏一, 西村篤弘, 九州薬学会会報, **50**, 19-23 (1996).
- 3) 吾妻敬二, 渡辺暁子, 東海林徹, 仲川義人, 病院薬学, **21**, 557-571 (1995).
- 4) 井関健, 中垣梯, 小林道也, 菅原満, 荻野修, 宮崎勝巳, 病院薬学, **22**, 183-188 (1996).
- 5) 配合変化表(注射剤)1996年, 山之内製薬株製品情報センター (1996).
- 6) 河野健治, 松永昭, 中沢一純, 小松礼佳, 中島新一郎, 病院薬学, **18**, 449-453 (1992).