

原著

プロマゼパム 3 mg 坐剤 (セニラン®坐剤3) の麻酔科領域の使用経験

福島和昭*

従来前投薬の多くは経口あるいは注射等で行わ

れておりましたが、今回我々はベンゾジアゼピン系のマイナートランキライザーであるプロマゼパムを 3 mg 含有する坐剤 (セニラン®坐剤3) について前投薬としての効果と、また術後鎮痛薬に対する増強作用について若干の知見を得ましたので報告します。

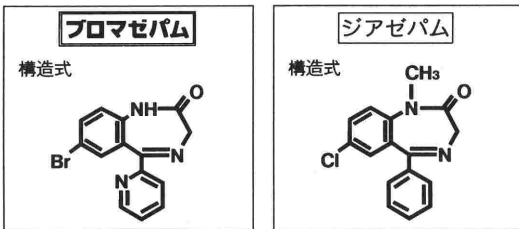
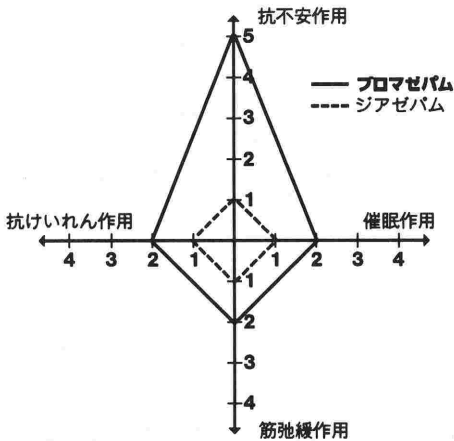


図1 プロマゼパムとジアゼパムとの構造式の比較

プロマゼパムの化学構造を示します。ジアゼパムによく似ています。ジアゼパムの Cl の部分が Br に、またメチル基の部分がデスメチレーションされております (図1)。



プロマゼパムはジアゼパムに比較して抗不安作用は5倍、抗いれん作用、催眠作用、筋弛緩作用は2倍の効果を示しました。

(ジアゼパムのED₅₀を1とした時のプロマゼパム)の作用強度

図2 プロマゼパムとジアゼパムとの薬理作用とその作用強度の比較

プロマゼパムとジアゼパムの薬理作用とその効果を比較してみますと、抗不安作用はジアゼパムの5倍、抗いれん作用、催眠作用、筋弛緩作用は2倍の効果があると報告されております (図2)。

健康成人にプロマゼパム 5 mg を直腸及び経口投与した場合の血中プロマゼパム濃度を示します (図3)。

坐剤投与後のプロマゼパムの最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は約4時間30分であり、経口剤の場合約3時間であった。

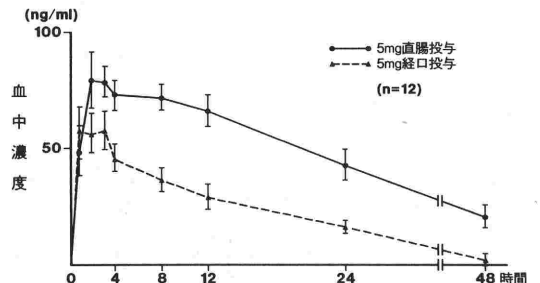


図3 健康成人における経口および直腸投与時の血中プロマゼパム濃度

*防衛医科大学校麻酔学教室

坐剤の最高血中濃度値 (C_{max}) は約 100 ng/ml であり、経口剤の場合は平均 70 ng/ml であった。プロマゼパムの血中濃度は漸次減少傾向がみられたが坐剤は経口剤に比較して有意に高濃度を保ちました。

坐剤投与後48時間までの血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は経口剤の約2倍の値を示しプロマゼパムの吸収量は経口剤よりすぐれていることを裏付けております。

半減期は坐剤、経口剤の両者に有意差はみられなかった。両剤型の代謝排泄について調べた結果、未変化プロマゼパム及び全排泄物(代謝産物)の投与量に対する総尿中排泄率は両者間に有意差はみられなかった。

経口投与の場合、多くの薬剤は胃液の pH、消化酵素により分解されることなく吸収されて作用点に達することが薬効発現の前提であることは既知の事実であります。薬物の中で酸に弱いものは分解され易い、その例としてプロマゼパムは胃液で分解を受けるために経口投与の生物学的利用率は直腸投与の約1/2であり、しかも作用持続時間も短い。直腸内分泌液の pH は7.2で消化酵素も含まれていないので、直腸分泌液による薬効効果の減少は考えにくい。

一般にベンゾジアゼピン誘導体は pH 4.0 を境として水溶液中では pH による開環現象がみられ

る。例えば pH が高くなると閉環型をとって pH が低くなると開環型をとって溶解度が上昇するといわれております。

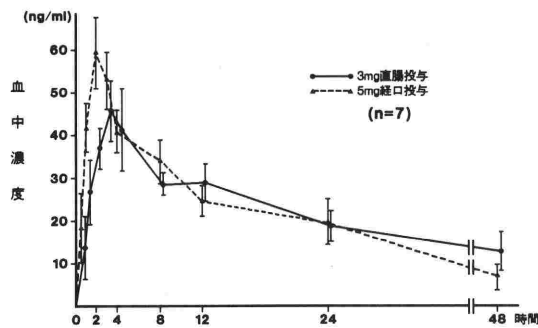
我々のプロマゼパム 5 mg 坐剤の第一相治験の結果、前投薬の投与量としては若干多すぎるという結果から 3 mg 坐剤について 5 mg の経口剤と比較しました。

図4の如く 3 mg 直腸投与と 5 mg 経口投与の血中プロマゼパム濃度は殆んど同一結果を認めました。

従って 3 mg 坐剤は薬効動態上 5 mg 経口剤に相当するという結果が得られました。

プロマゼパム坐剤をハロタン麻酔の術後の患者に使用して鎮痛薬の効果を増強するかどうかについて10名の患者について調べました。

術後患者10名のうち鎮痛薬の注射を受けた患者



プロマゼパム 3mg直腸投与時の薬物動態係数 M±S.E. (n=7)

係数	最高血漿中濃度 (ng/ml)	最高血漿中濃度到達時間 (hrs)	血漿中濃度曲線下面積 (0-48hrs) ng/ml·hr	消失速度定数 (hr ⁻¹)	半減期 (hrs)
投与方法					
直腸投与 3mg坐剤	50.48±7.70	2.86±0.34	1047.1±181.1	0.044±0.016	22.68±4.38

図4 健康成人における経口および直腸投与時の血中プロマゼパム濃度

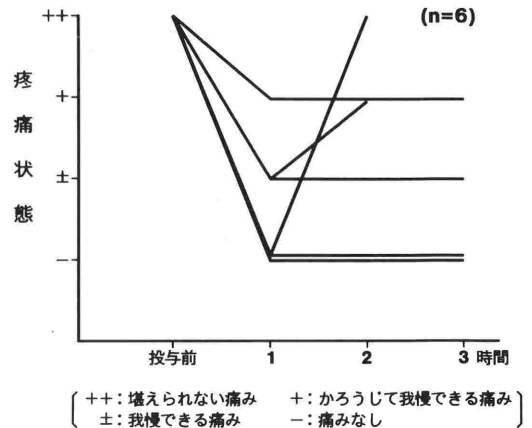


図5 セニラン®坐剤と術後に鎮痛薬(注射)を併用した時の疼痛状態

		"やや有効" 以上
症状別有効度	疼痛	70%
	圧痛	60%
	鎮静状態	50%
	入眠状態	90%
	熟眠感	80%
	総睡眠時間	70%
全般有効度		60%

表1 症状別有効率

1. **プロマゼパム**はジアゼパムに比較して、抗不安作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用、及び催眠作用において、より強い効果を示す
2. 安全性が高く、経口投与が不可能、あるいは困難な患者、また注射を拒否する非協力的患者に簡便に投与出来る
3. 臨床効果において3mg坐剤は5mg錠剤と同等の Bioavailabilityを示す
4. 循環器系及び呼吸器系に対する副作用は少ない
5. 吸収がよく、腸管粘膜への刺激性が少ない (投与後の水様性流出もなく、反応性下痢が少ない)

表 2 プロマゼパムのまとめ

は 6 名であった。疼痛状態を簡易に (+) (－) で表現し、プロマゼパム 3 mg 坐剤投与後経時的に疼痛に対する効果を調べた結果、4 例に鎮痛薬の効果の増強をみとめました (図 5)。

術後鎮痛薬とセニラン®坐剤を併用した結果、その症状別有効率を調べその結果をまとめた (表

1)。主観的観察であるが“やや有効”と印象を受けたものが平均60%でありました。

プロマゼパム坐剤 (セニラン®坐剤) ついてまとめますと、ジアゼパムに比較して抗不安作用、筋弛緩作用、抗痙攣作用、催眠作用において強い効果を示す。また安全性が高く、経口投与が不可能あるいは困難な患者、注射を拒否する非協力的な患者に簡便に投与できます (表 2)。

臨床効果において 3 mg 坐剤は、先ほど血中濃度で示したように、5 mg 錠剤と同等の bioavailability を示しています。また循環器や呼吸器系に対する副作用も少なく、吸収がよく、腸管粘膜の刺激性が少ない。特にこの坐薬の基質については製造元の小玉^(株)も考えられたようであります。投与後の流出もなく反応性下痢も余りみられなかった。

以上、新しいセニラン®坐剤の簡単な治験の結果を報告します。