

新しい犬猫用注射麻酔薬「アルファキサロン」

酪農学園大学 獣医学群 獣医学類

山下 和人

はじめに

2013年12月に新しい犬猫用注射麻酔薬のアルファキサロン製剤（商品名：アルファキサン[®]）が承認され、2014年2月に販売が開始されました。アルファキサロンは、神経ステロイド系麻酔薬に分類され、日本では人の医療に先駆けて動物用の注射麻酔薬として利用されることになりました。今回、このアルファキサロン製剤に関して、これまでの開発の経緯、化学的特徴、そして注射麻酔薬としての特徴を解説します。

開発の経緯

1941年にハンガリー出身の内分泌学者 Hans Selyeが、ステロイドホルモンをラットに腹腔内投与して可逆的な意識消失を得たことから、ステロイド化合物に麻酔作用があることが見出しました [1]。これに続いて、強力な麻酔作用を持ちホルモン作用（内分泌活性）のないステロイド系麻酔薬の開発が進められ、1968年にアルファキサロンが麻酔作用を持つことが報告されました [2]。当初、アルファキサロン製剤は、アルファキサロン-アルファドロン合剤（アルファキサロン9mg/mL-アルファドロン3mg/mL）として開発され、1971年に獣医療に導入されました。しかしながら、本合剤に使用された基剤（Cremophol EL）がヒスタミン遊離作用を示し、顕著なアレルギー反応を引き起こすことが報告され [3,4]、販売が中止されました。

その後、豪州のJurox社が水溶性を得るための基剤としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HPCD）を使用したアルファキサロン-HPCDを開発し、2003年に豪州の獣医療に導入されました。そして、2010年に日本でアルファキサロン-HPCDの治験が開始され、前述のように2013年12月に犬猫用注射麻酔薬として承認されました。現在、豪州、欧州、韓国および日本の獣医療で利用できる状況にあります。

化学的特徴

ステロイドとは、シクロペンタ [a] フェナントレイン骨格を有する化合物の総称であり、麻酔作用を有するにはステロイド分子両端に酸素官能基を持つ必要があり、 3α -OH- 5α -または 3α -OH- 5β -化合物が強い麻酔作用を発揮します。アルファキサロンは疎水性が高いことから、最初のアルファキサロン製剤では、水溶性を高めるためにアルファドロンを配合し、さらに基剤としてCremophol EL（ヒマシ油脂肪酸エステル）が使用されました。しかしながら、この基剤によるアレルギー反応のため、医療ならびに獣医療の市場からの撤退を余儀なくされました（前述）。

今回、犬猫用注射麻酔薬として承認されたアルファキサロン-HPCDに使用されている基剤は、単分子的ホスト分子*として医薬品に利用されているシクロデキストリンの一種であり、種々の薬物をその疎水空洞内に取り

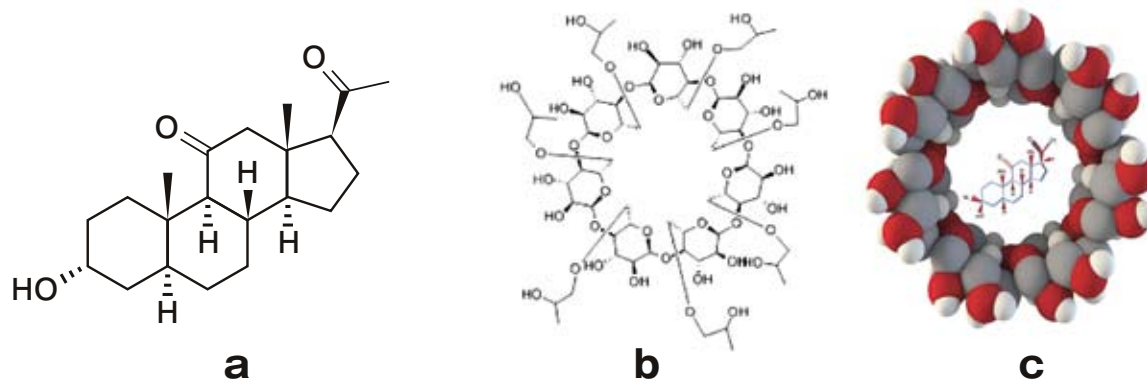


図1 アルファキサロンとヒドロキシ-β-シクロデキストリンの化学構造

アルファキサロンはシクロペンタ[a]フェナントレイン骨格を有するステロイド化合物です (a)。ヒドロキシ-β-シクロデキストリン (HPCD) はグルコース7個で構成され (b)、単分子的ホスト分子としてアルファキサロンをその疎水空洞内に取り込んで包接複合体を形成しています (c)。

込んで包接複合体を形成します (図1)。アルファキサロン-HPCDに使用されているヒドロキシ-β-シクロデキストリンはグルコース7個で構成され、生体内ではグルコースに代謝され、蓄積性がなく、毒性と局所刺激性が極めて低い基剤です。今回承認されたアルファキサロン-HPCD製剤は、HPCDにアルファキサロンと包接体を形成させることで水溶性を持たせた無色透明の等張性でpH 6.5~7.2の液体であり、アルファキサロン-アルファドロン合剤のような強いアレルギー反応を引き起こす可能性が非常に低く、組織刺激性も弱く、保存性も非常に良い注射麻酔薬です。つまり、アルファキサロン-HPCD製剤は、犬猫の麻酔導入に広く使用されているプロポフォル製剤よりもかなり使い勝手の良い注射麻酔薬であると言えます。

脚注：

*特定の分子を選択的に認識できる高い秩序を持った空間を提供する分子をホスト、そこに受け入れられる分子をゲストといいます。

注射麻酔薬としての特徴

1) 麻酔作用の機序

γ-アミノ酪酸 (GABA) は、哺乳類の中枢神経系 (CNS) に広く分布するGABA受容体に結合し、GABA受容体の孔を開いて塩素イオンを流入させ、過分極を生じることによって活動電位の発生を阻害します。アルファキサロンは、プロポフォルやチオペンタールなどと同様に、GABAサブタイプA (GABA_A) 受容体に結合して活動電位の発生を阻害し、神経インパルスの伝達を遮断して麻酔作用を発揮します (図2)。

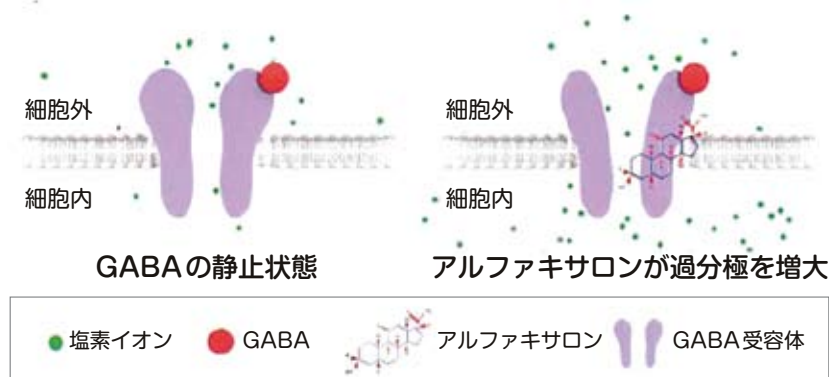


図2 アルファキサロンの作用機序

アルファキサロンは、γ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体を介して作用を発揮します。アルファキサロンは、GABAサブタイプA (GABA_A) 受容体介在性神経伝達を増強することによって麻酔作用を生じます。アルファキサロンがGABAの作用を増強することによって、活動電位が生じるのを阻害し、インパルスの伝達を遮断します。

2) 薬物動態と薬力学

アルファキサロン-HPCDは静脈内投与（IV）によって速やかに用量依存性の麻酔作用を発現し [5,6]、犬では2mg/kg IVで約10分程度、猫では5 mg/kg IVで約25分程度持続する麻酔効果を発揮します [5-8]。アルファキサロン-HPCDは肝臓で速やかに代謝され、胆汁および尿中に排泄されます。また、その代謝物には活性がないことから麻酔回復はスムーズであり、半減期は犬で2 mg/kg IVした場合に25分程度 [7]、猫で5mg/kg IVした場合に45分程度 [8] です。

3) 呼吸循環系機能への影響

Muirら [5,6] は、犬猫において、アルファキサロン-HPCDが呼吸循環器系機能に用量依存性の変化を及ぼし、犬では高用量（20mg/kg IV）で一過性の血圧低下と心拍数上昇、呼吸数・分時換気量・動脈血酸素分圧（PaO₂）の減少を認めたと報告しています。また、Maneyら [9] は、麻酔導入量のアルファキサロン-HPCDとプロポフォールは呼吸循環系機能の影響に差がなく、いずれもPaO₂の低下とPaCO₂の上昇を認めたと報告しています。一方、Keatesら [10] は、雑種成犬6頭を用いた研究において、アルファキサロン-HPCDは用法指示量（2 mg/kg IV）の2倍量では無呼吸を示さず、5倍量でも4頭で自発呼吸が維持されたのに対し、プロポフォールでは用法指示量（6.5mg/kg IV）の2倍量で2頭、5倍量で全頭に無呼吸を認めたと報告しています。アルファキサロン-HPCDは、プロポフォールよりも呼吸抑制の少ない注射麻酔薬であると期待されます。

4) 犬における麻酔導入量

犬のアルファキサロン-HPCDの麻酔導入量は、麻酔前投薬なしで2.6±0.4mg/kg IVであり [9]、麻酔前投薬にメドミジン4 μg/kgとブトルファン0.1mg/kgを筋肉内投与することで1.2±0.4mg/kg IVに減量できると報告されています [11]。その他にも、様々な麻酔前投薬でアルファキサロン-HPCDを麻酔導入に用いた臨床研究が犬猫において報告されており、鎮静剤や鎮痛薬と併用しても安全であると言えます。

おわりに

今回、私たち日本の獣医師が手にすることになるアルファキサロン-HPCD製剤「アルファキサン®」は、アレルギー反応や汚染による細菌増殖の心配も少なく、麻酔効果の発現が速やかで、呼吸循環抑制も軽度な注射麻酔薬として大きく期待されます。現在、酪農学園大学附属動物病院麻酔科では犬猫の麻酔導入にアルファキサロン-HPCD製剤を積極的に利用しており、読者の皆様に利用価値の高い臨床情報を提供していきたいと意気込んでいます。ご期待ください。



参考文献

1. Selye H. 1941. Anesthetic effect of steroid hormones. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 46: 116-121.
2. Gyrmek L., Iriarte, J. and Crabbe, P. 1968. Steroids. CCCX. Structure-activity relationship of some steroidal hypnotic agents. *J. Med. Chem.* 11: 117-125.
3. Clarke, R.S., Dundee, J.W., Garrett, F.T., McArdle, G.K. and Sutton, J.A. 1975. Adverse reactions to intravenous anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* 47: 575-585.
4. Dodman, N.H. 1980. Complications of saffan anaesthesia in cats. *Vet. Rec.* 107: 481-483.
5. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whittam, T. 2008. Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 35: 451-462.
6. Muir, W., Lerche, P., Wiese, A., Nelson, L., Pasloske, K. and Whittam, T. 2009. The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet Anaesth Analg.* 36: 42-54.
7. Ferre, P.J., Pasloske, K., Whittam T., Ranasinghe, M.G., Li, Q. and Lefebvre, H.P. 2006. Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg.* 33: 229-36.
8. Whittam, T., Pasloske, K., Heit, M.C. and Ranasinghe, M.G. 2008. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J Vet Pharmacol Ther.* 31: 57-59.
9. Maney, J.K., Shepard, M.K., Braun, C., Cremer, J. and Hofmeister, E.H. 2013. A comparison of cardiopulmonary and anesthetic effects of an induction dose of alfaxalone or propofol in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 40: 237-244.
10. Keates, H. and Whittam, T. 2012. Effect of intravenous dose escalation with alfaxalone and propofol on occurrence of apnoea in the dog. *Res Vet Sci.* 93:904-906.
11. Maddern, K., Adams, V.J., Hill, N.A. and Leece, E.A. 2010. Alfaxalone induction dose following administration of medetomidine and butorphanol in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 37:7-13.