

Drug Information

Alfaxan®

Repeatable. Reliable. Relax.



成分・分量

本品1mL中、アルファキサンを10mg含有する。

効能・効果

犬及び猫における吸入麻酔薬による全身麻酔時の麻酔導入

用法・用量

体重1kg当たり、アルファキサンとして、犬には2~3mg、猫には5mgの用量で、動物の状態(体型、年齢、全身状態等)を考慮し、喉頭反射を確認しながら上記用量の範囲内で、60秒かけてゆっくりと静脈内投与する(1/4量を15秒毎)。上記用量を投与しても十分な麻酔深度に達しない場合は、再度、同用量を投与することができる。ただし、規定量に満たない場合でも、麻酔導入が完了したと判断される時点で、投与を終了する。

使用上の注意

【一般的注意】

- (1)本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- (2)本剤は効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。
- (3)本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

【使用者に対する注意】

- (1)誤って注射された者(誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- (2)本剤が誤って皮膚及び目に触れた場合には、流水で洗浄し、刺激が持続する場合には医師の診察を受けること。
- (3)妊娠中の女性には注射作業を行わせないこと。

【犬及び猫に対する注意】

1. 制限事項
 - (1)本剤又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある動物には投与しないこと。
 - (2)実験動物(マウス、ラット及びアカゲザル)の催奇形性試験において母動物の観察、連日投与による影響を十分に評価していないため、妊娠動物に対する安全性が確立されていないことから、妊娠又は妊娠している可能性のある動物には使用しないこと(犬の帝王切開時を除く)。
 - (3)海外では犬の帝王切開手術における臨床試験で、本剤の効果及び安全性(母犬の心血管系及び呼吸器系パラメーター及び子犬の生存率・活力)を確認しているものの、胎子の呼吸器系への評価はしていないことから、帝王切開手術時には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ使用すること。なお、猫の帝王切開手術における安全性は確立されていないことから、猫の帝王切開手術には使用しないこと。
 - (4)授乳中の動物に対する安全性は確立されていないことから、授乳中の動物への投与は避けることが望ましい。
 - (5)幼若動物に対する安全性は確立されていない。
 - (6)高齢及び衰弱している動物、循環器・呼吸器・腎・肝に障害のある動物には、用量を調節するなど慎重に投与すること。
 - (7)誤って過剰量の薬剤を急速に投与した場合に、神経系、循環器系及び呼吸器系の抑制が発現することがある。そのような場合には、速やかに薬剤の投与を中止し、症状に対する適切な治療を行うこと。
2. 副作用
 - (1)副作用が認められた場合には、速やかに獣医師の診察を受けること。
 - (2)外国の臨床試験において、犬の44%及び猫の19%が一過性の導

入後無呼吸を経験し、これは30秒以上の呼吸の停止と定義されている。無呼吸の平均期間は、犬で100秒、猫で60秒であった。このような場合は気道の確保、人工換気、酸素吸入等を行うこと。無呼吸の可能性を最小限度にするために、緩やかな静脈内注射で投与し(約60秒間)、急速な投与を行わないこと。

(3)本剤の投与により呼吸抑制が、また急速に静脈内投与した場合に低血圧、低酸素血症(粘膜チアノーゼ等)が起こることがあるので、使用に際しては動物を継続的に監視し、常に気道の確保、人工換気、酸素吸入の準備をしておくこと。

(4)本剤の投与により、一時的に軽度の心拍数の増加が起こることがある。

(5)覚醒期に遊泳運動がみられることがある。

3. 相互作用

(1)ベンゾジアゼピン系薬物及び α -2-アドレナリン受容体作動薬等の前投薬又は他の中枢神経抑制剤の併用により、相互に作用を増強させるため、これらの薬剤を併用する場合は、規定量に満たなくても麻酔導入が完了する可能性があるため、本剤の投与量を適宜減少させること。

4. 適用上の注意

(1)喉頭反射あるいは動物の状態を確認しながらゆっくり投与し、全身麻酔の導入(気管内挿管)が可能と判断されれば、投与量に関わらず本剤投与を終了し、気管内挿管を行うこと。

(2)本剤を安全に使用するため、本剤を投与する獣医師や気管挿管を行う獣医師等、2名以上(または複数の獣医師)の人員を確保した上で、気道確保、酸素吸入、人工呼吸、循環管理を行えるよう準備しておくこと。

(3)本剤は静脈注射にのみ使用すること。

(4)本剤の投与にあたっては、喉頭反射を確認しながら60秒かけてゆっくりと投与すること。

(5)本剤の投与にあたっては、原則として絶食させておくこと。

(6)使用に際しては、一般の全身麻酔薬と同様、全身状態を注意深く監視し、覚醒するまで安全で静かな環境で管理すること。

(7)本剤を注射前に他の薬剤と混合しないこと。

(8)本剤を安全に使用するため、前投薬を併用する場合は、前投薬の用法・用量に従うこと。

【取扱い上の注意】

(1)本剤には保存剤が含まれていないため、開封後は速やかに使用すること。

(2)使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。

(3)本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。

(4)使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。

【保管上の注意】

(1)小児の手の届かないところに保管すること。

(2)冷凍(又は凍結)しないこと。

貯 法

室温保存。冷凍(又は凍結)しないこと。

有効期間

3年

包 装

アルファキサン® 10mL

※本資料は製品の情報等を提供する資料です。ご使用の際は製品の添付文書をよくお読みください。

製造販売元 **meiji** Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

製造元 **Jurox** Jurox Pty Limited
オーストラリア

アルファキサンおよびAlfaxanはJurox Pty Limitedの登録商標です。

meiji

Alfaxan®

Repeatable. Reliable. Relax.



動物用医薬品 犬猫用麻酔注射剤

要指示

劇 アルファキサン®

Meiji Seika ファルマ株式会社



Repeatable. Reliable. Relax.

アルファキサン®の特長



速く、スムーズな導入^[1,2]

注射時の組織刺激性がない^[3]

循環器、呼吸器抑制作用が最小限^[4,5]

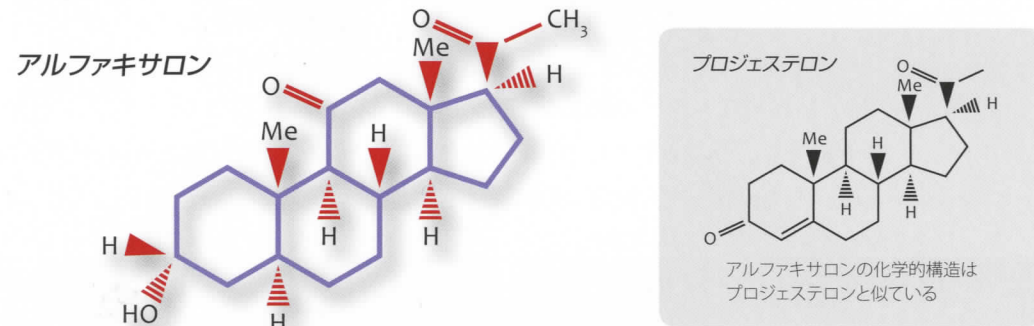
幅広い安全域^[4,5,7,20~24]

十分な筋弛緩作用^[4,5]

迅速な覚醒^[4,5,7]

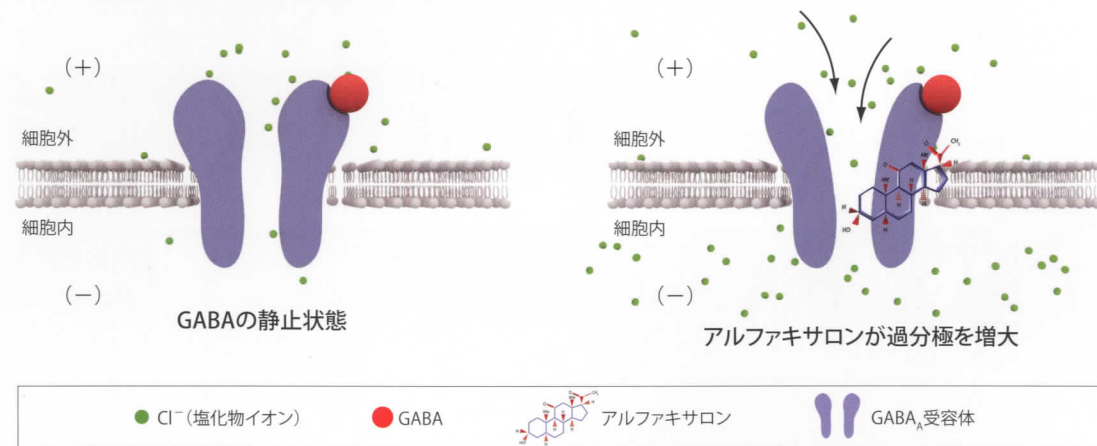
アルファキサン®の有効成分

アルファキサン®は神経刺激性ステロイド分子であるアルファキサロン(3- α -ヒドロキシ-5- α -プレグナン-11,20-ジオン)を1mL中10mg含有する犬猫用に承認を取得した麻酔導入薬である。アルファキサロンはステロイド構造を有するが、性ホルモン受容体、糖質コルチコイド受容体や鉱質コルチコイド分子(いわゆる核内受容体)とは結合しない^[8,9]。



アルファキサロンの作用機序

アルファキサロンは、神経伝達に介在する γ -アミノ酪酸サブタイプA($GABA_A$)受容体を活性化することによって麻酔作用を生じる。 $GABA_A$ 受容体は、哺乳類の中枢神経(CNS)に広く分布している。 $GABA$ は哺乳類CNSの主要な抑制性アミノ酸伝達物質であり、全ニューロンのほぼ半数に存在する^[10]。 $GABA$ は $GABA_A$ 受容体の孔を開いて塩化物イオンを流入させ、過分極を生じることによって作用する。アルファキサロンは、 $GABA$ 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する。



アルファキサロンの歴史

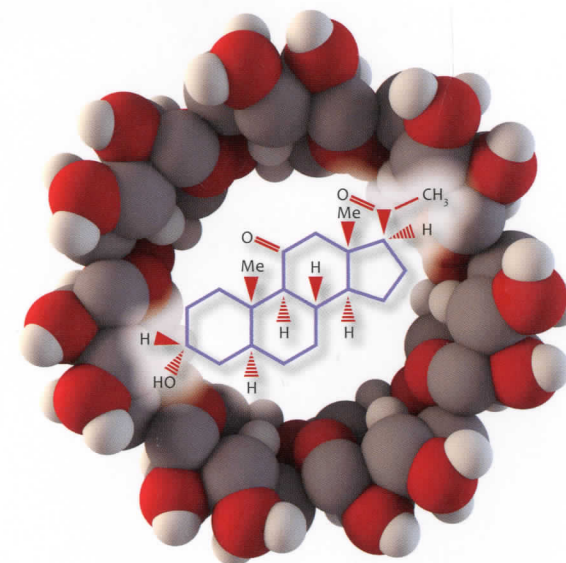
20世紀初期に、鎮静薬として作用するある種の内因性ホルモンの可能性が認識されるようになった。1940年代に開始された研究により、多数の候補化合物が合成されたが、なかでもアルファキサロンは安全性および有効性の面で最も有望な化合物であることが示された^[11,12,13]。

アルファキサロン分子を元にした麻酔薬の開発および市販化における初期の取り組みは、有効成分が水溶液に可溶性でなかったため成功しなかった。別の神経ステロイド「アルファドロン」と併せてアルファキサロンを含有した最初の市販製剤は、ヒマシ油誘導体であるクレモホール溶液として製剤化された。この化合物は副作用として重篤なアレルギーを引き起こすことから^[14]、アルファキサロンを含有するヒト用麻酔薬(Althesin®)と動物用麻酔薬(Saffan®)は、最終的には販売中止となった。しかし、この副作用を引き起こさない製剤を開発するための研究は継続され^[15,16]、1990年代後半、アルファキサロンは可溶性のために複合糖類であるシクロデキストリンを含む製剤として製品化された(下図)。これにより、初期の製剤にみられた副作用の問題は解消された。

アルファキサン®(Alfaxan®)は現在、世界各国(オーストラリア、ニュージーランド、南アフリカ、フランス、イギリス、アイルランド、ドイツ、オランダ、スペイン、カナダ、ベルギー、韓国)において動物用医薬品として登録、販売されている。

製剤の特徴

アルファキサン®は、注射用水にシクロデキストリンとアルファキサロンを1%(10mg/mL)に溶解した無色透明な、中性(pH6.5~7)の等張液で、保存剤は含有していない。保管に際しては、凍結を避け、室温にて保存する。



イメージ図: HP β CDと包接されたアルファキサロン

〈アルファキサロンの水溶化技術〉

- ・アルファキサン®の主成分であるアルファキサロン分子は親油性が高い。
- ・2- α -ヒドロキシ-プロピル- β -シクロデキストリン(HP β CD)と包接体を形成することで水に溶けるようにした。
- ・シクロデキストリンとは6~8分子のD-グルコースが、 $\alpha(1\rightarrow4)$ グルコシド結合した環状オリゴ糖である。

アルファキサン®の投与方法について

体重1kg当たり、アルファキサンとして、犬には2~3mg、猫には5mgの用量で、動物の状態(体型、年齢、全身状態等)を考慮し、喉頭反射を確認しながら、60秒かけてゆっくりと静脈内投与する(1/4量を15秒毎)。上記用量を投与しても十分な麻酔深度に達しない場合は、再度、同用量を投与することができる。ただし、規定量に満たない場合でも、麻酔導入が完了したと判断される時点で、投与を終了する。

処置中は動物を静かに落ち着いて取り扱う。動物は、刺激が少ない、暖かくて暗く静かな環境に置き、モニタリングしながら、速やかな覚醒を図る。また外科的処置の前、中、後には、適切な鎮痛薬を使用して、ストレスが最小限になるようにする。

アルファキサン®の静脈内投与量

犬			猫	
体重(kg)	2mg/kg投与の場合(mL)	3mg/kg投与の場合(mL)	体重(kg)	5mg/kg投与の場合(mL)
1	0.2	0.3	0.5	0.25
2	0.4	0.6	1	0.5
3	0.6	0.9	1.5	0.75
4	0.8	1.2	2	1
5	1	1.5	2.5	1.25
10	2	3	3	1.5
15	3	4.5	3.5	1.75
20	4	6	4	2
25	5	7.5	4.5	2.25
50	10	15	5	2.5

アルファキサロンの薬物動態学

アルファキサン®を動物に投与すると、アルファキサロンは肝臓で速やかに代謝されて胆汁および尿中に排泄され、投与数時間以内に体内から消失する^[17]。犬に2mg/kgまたは10mg/kg、猫に5mg/kgまたは25mg/kgを単回投与した場合のアルファキサロンの薬物動態パラメーターを下表に示す。また、海外の試験においてアルファキサロンの半減期は、犬では2mg/kg投与の場合24分、猫では5mg/kg投与の場合45分であった。

●犬における主な薬物動態パラメーター

		2mg/kg (n=8)	10mg/kg (n=8)
血中濃度—時間曲線下面積	AUC _(0-∞) (分・mg/L)	35.5±8.7	198.0±53.2
クリアランス	Clearance (mL/kg/分)	59.4±12.9	52.9±12.8
分布容	Vd _{area} (L/kg)	2.4±0.9	2.9±0.4
半減期	T _{1/2} (分)	24.0±1.9	37.4±1.6

●猫における薬物動態パラメーター

		5mg/kg (n=8)	25mg/kg (n=8)
血中濃度—時間曲線下面積	AUC _(0-∞) (分・mg/L)	202.1±58.5	1692.1±179.6
クリアランス	Clearance (mL/kg/分)	25.1±7.6	14.8±1.8*
分布容	Vd _{area} (L/kg)	1.8±0.8	2.1±1.5
半減期	T _{1/2} (分) ^{注)}	45.2 (29.6-107.6)	76.6 (49.9-295.6)

注) : T_{1/2}のみ結果を調和平均とSDの範囲で表した

※ : P<0.05 (一般線形モデル) で有意差あり

アルファキサン®の薬力学

1. 麻酔

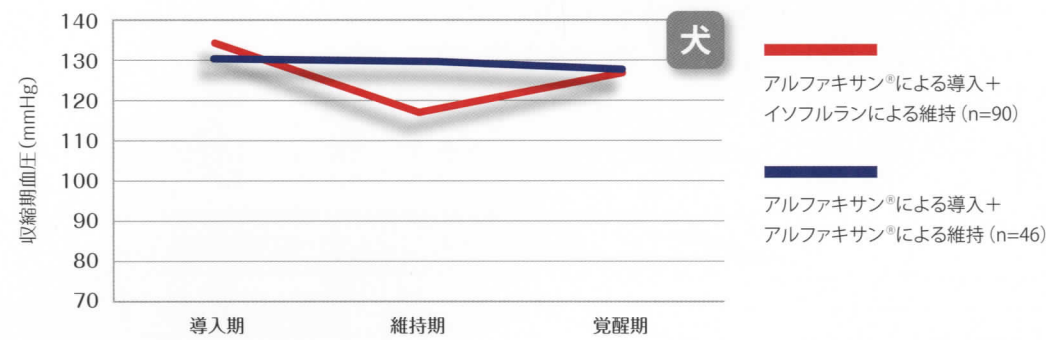
アルファキサン®を静脈内投与した場合、患者の全身状態、併用薬、投与量によって意識消失時間に個体差が生じる。一般的には、有害刺激がなければ、前投与薬を使用していない健康な犬に2mg/kgを静脈内投与した場合、約10分間にわたって麻酔される^[5]。また前投与薬を使用していない健康な猫に5mg/kgを静脈内投与した場合、約25分間にわたって麻酔される^[4]。必要に応じて、麻酔維持のための吸入麻酔薬（イソフルランなど）を吸入させるか、アルファキサン®をさらに追加投与することによって、麻酔時間を延長することができる。鎮静薬や鎮痛薬を併用すると、アルファキサン®の用量を少なくすることができるほか、麻酔時間を調整することができる。

2. 循環器および呼吸器への影響

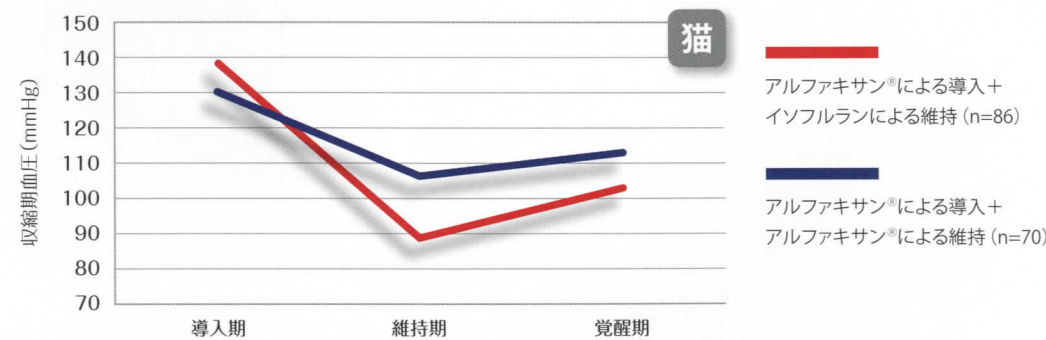
2-1. 血圧に対する影響

アルファキサン®を用いて麻酔を導入した場合、臨床的に許容可能な血圧を維持できることが論文に示されている^[18,19]。

麻酔期別にみた収縮期血圧（犬を対象とする多施設臨床試験）^[18]



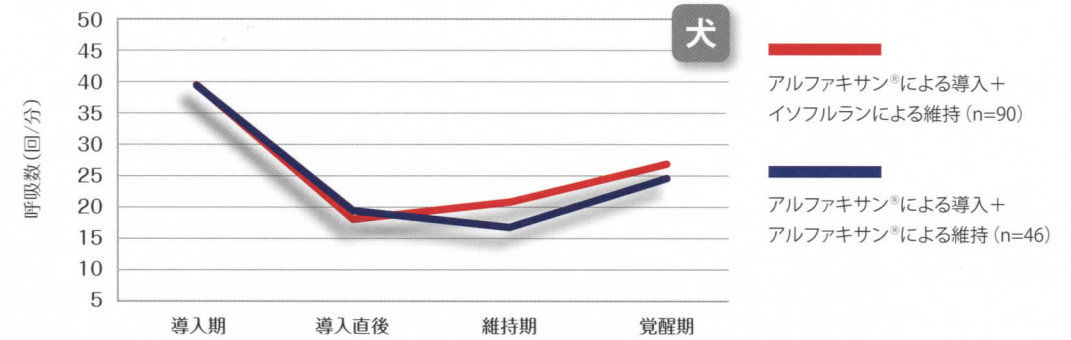
麻酔期別にみた収縮期血圧（猫を対象とする多施設臨床試験）^[19]



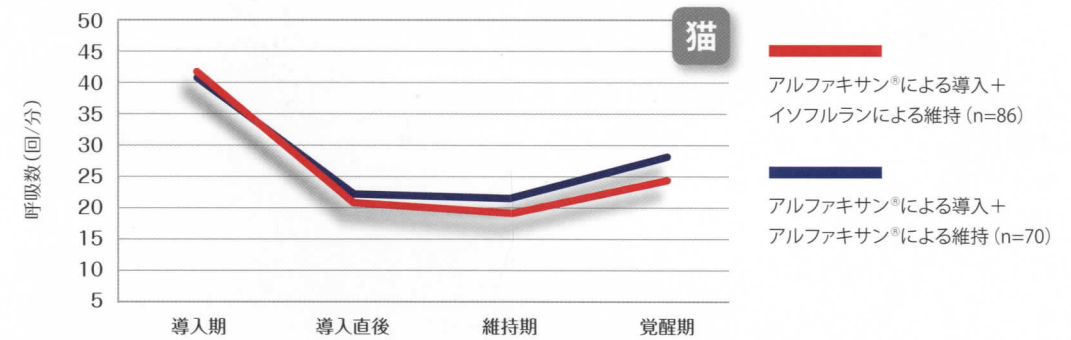
2-2. 呼吸数に対する影響

アルファキサン®を用いて麻酔した場合、自発呼吸があり、臨床的に許容可能な呼吸数を維持できることが論文に示されている^[18,19]。

麻酔期別にみた呼吸数（犬を対象とする多施設臨床試験）^[18]



麻酔期別にみた呼吸数（猫を対象とする多施設臨床試験）^[19]





1. 犬での安全性

- ・犬でのアルファキサン®過量投与に対する許容範囲として、推奨用量(2mg/kg)の10倍量(20mg/kg)までは安全性が調べられている^[5]。
- ・犬に対して過量(推奨用量の5倍)のアルファキサン®を2日間隔で3回反復投与したところ、副作用は認められなかった^[7]。
- ・アルファキサン®は、6週齢以降の子犬^[20]、サイトハウンド^[21]のような犬種のほか、帝王切開にも安全に用いられている^[22]。
- ・アルファキサン®を血管周囲、皮下に注入しても、組織刺激が認められなかった^[3]。



2. 猫での安全性

- ・猫でのアルファキサン®過量投与に対する許容範囲として、推奨用量(5mg/kg)の5倍量(25mg/kg)までは安全性が調べられている^[4]。
- ・猫に対して過量(推奨用量の5倍)のアルファキサン®を2日間隔で3回反復投与したところ、副作用は認められなかった^[23]。
- ・アルファキサン®は、6週齢以降の子猫に安全に用いられている^[24]。
- ・アルファキサン®を血管周囲、皮下、筋肉内に注入しても、組織刺激が認められなかった^[3,6,25]。

国内における臨床試験

アルファキサン[®]の「犬および猫における吸入麻酔薬による全身麻酔時の麻酔導入」における有効性を評価することを目的とした試験を実施した。

1. 試験材料及び方法

1-1. 被験薬

アルファキサロン10mg/mL (10mLバイアル)

1-2. 供試動物

外科手術等のために全身麻酔を要し、ASAの分類でクラスI～IIIに属している犬および猫を供試した。

1-3. 麻酔方法

被験薬で導入を行った後、手術中は吸入麻酔薬により維持した。麻酔前投与薬及び維持麻酔薬は、治験実施機関の慣行に従った。

麻酔前投与薬を投与した後、アルファキサロンとして犬では2～3mg/kg、猫では5mg/kgを静脈内投与した。投与に際し、動物の状態(体型、年齢、全身状態等)を考慮の上、咽頭反射を確認しながら60秒かけてゆっくりと使用した。上記用量を投与しても十分な麻酔深度に達しない場合は、再度、同用量を投与した。ただし、犬では2mg/kg、猫では5mg/kgに満たない投与量でも、麻酔導入が完了と判断される時点で、投与を終了した。

1-4. 併用薬および併用禁止薬

原則として、麻酔前投与薬及び吸入麻酔薬以外の併用薬は使用しない。ただし、以下の薬剤の使用は可とした。また被験薬以外の麻酔導入薬は併用禁止とした。

- ・鎮痛剤(術前、術後)
- ・術後感染防止のために使用する抗菌剤(術後)
- ・手術部位に用いる外用消毒剤(術前)
- ・止血剤(術前、術中、術後)
- ・補液剤(術中、術後)
- ・その他、併発症治療のために使用する薬剤

1-5. 症例の終了基準

有効性に関する検査・観察は、麻酔導入完了時までとした。

1-6. 麻酔前投与薬と吸入麻酔薬の使用状況

		犬 (n=69)		猫 (n=73)	
		数	割合	数	割合
抗コリン薬	使用なし	19	27.5%	16	21.9%
	アトロピン	50	72.5%	57	78.1%
鎮静薬	使用なし	43	62.3%	41	56.2%
	アセプロマジン	3	4.3%	8	11.0%
	ミダゾラム	23	33.0%	23	31.5%
	メドミジン	0	0.0%	1	1.4%
鎮痛薬	使用なし	17	24.6%	25	34.2%
	フェンタニル	31	44.9%	7	9.6%
	モルヒネ	1	1.4%	0	0.0%
	ブトルファンール	12	17.4%	27	37.0%
	メロキシカム	8	11.6%	0	0.0%
	フェンタニル メロキシカム	0	0.0%	2	2.7%
吸入麻酔薬	ブトルファンール メロキシカム	0	0.0%	12	16.4%
	イソフルラン	51	73.9%	66	90.4%
	セボフルラン	14	20.3%	7	9.6%
	セボフルラン/イソフルラン	3	4.3%	0	0.0%
	セボフルラン/笑気	1	1.4%	0	0.0%

2. 有効性の評価

2-1. 導入中の体動について

項目	犬 (n=69)	猫 (n=73)
0: 体動はみられない	47 (68.1%)	48 (65.8%)
1: 極僅かな体動がみられる	18 (26.1%)	19 (26.0%)
2: 明らかな体動がみられるが、物理的な保定を要しない	4 (5.8%)	4 (5.5%)
3: 重度の体動、興奮がみられ、物理的な保定を要する	0 (0.0%)	2 (2.7%)

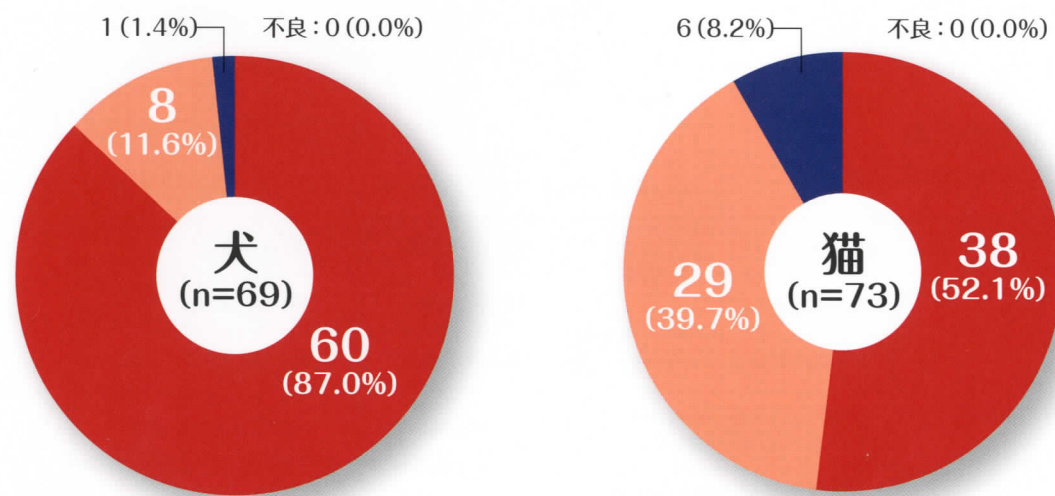
2-2. 導入時間および眼瞼反射消失時間

犬では69症例中全例で麻酔導入が成立し、有効率は100%であった。8症例(11.6%)で、眼瞼反射の消失が見られず、算出から除外した¹⁾。また眼瞼反射の消失が著しく遅延した症例もあり、これは吸入麻酔剤による可能性も考えられた。

猫では73症例中全例で麻酔導入が成立し、有効率は100%であった。8症例(11.1%)で眼瞼反射の消失がみられず、また1症例(1.4%)では眼瞼反射の測定が行われなかったため算出から除外した²⁾。

項目		犬	猫
導入時間(秒)	検査数	69	73
	範囲	48~280	25~633
	平均±SD	118±51	120±109
眼瞼反射消失時間(秒)	検査数	61 ¹⁾	64 ²⁾
	範囲	29~2,040	0~600
	平均±SD	254±385	128±124

2-3. 導入の容易さについて



優秀 体動、発声、痙攣などはみられず、速やかに横臥し、気管内挿管も抵抗なく行える。

良好 一時的な体動があるが、速やかに横臥する。気管内挿管に対し僅かな抵抗がある。

やや不良 興奮がみられ、横臥に対してやや抵抗し、保定が必要である。気管内挿管に手間取る。

不良 強い興奮がみられ、気管内挿管は困難である。

