Flunitrazepam (注射薬) の使用経験

高橋 長雄*¹ 上山 英明*² 岡田 和夫*³ 小川 秀道*⁴
奥 秋 晟*⁵ 小坂 二度見*⁶ 西 邑 信 男*⁷ 藤 田 達 士*⁸
藤 森 貢*⁹ 松 尾 俊 太 郎*¹⁰

(受付: 1981 年 3 月 11 日)

Multi-institutional Clinical Evaluation on Parenteral Flunitrazepam

Takeo TAKAHASHI*¹ Hideaki UYEYAMA*² Kazuo OKADA*³

Hidemichi OGAWA*⁴ Akira OKUAKI*⁵ Futami KOSAKA*⁶

Nobuo NISHIMURA*⁷ Tatsushi FUJITA*⁸ Mitsugu FUJIMORI*⁹

and Shuntaro MATSUO*¹⁰

Department of Anesthesiology,

*¹ Sapporo Medical College and Hospital, Sapporo

*² Wakayama Medical College, Wakayama

*³ Teikyo University School of Medicine, Tokyo

*⁴ Asahikawa Medical College and Hospital, Asahikawa

*⁵ Fukushima Medical College, Fukushima

*⁶ Okayama University Medical School, Okayama

*⁷ Nippon Medical School, Tokyo

*⁸ Gunma University School of Medicine, Maebashi

*⁹ Osaka City University Medical School, Osaka

*¹⁰ Ehime University School of Medicine, Ehime

Flunitrazepam is a benzodiazepine drug which was developed by Hoffmann-La Roche & Co., Ltd. It has been shown that this drug not only produces hypnotic, sedative and muscle-relaxant effects but also potentiates analgesic agents. When flunitrazepam is administered intravenously in a dose of 1 to 2 mg as premedicant

*¹ 札幌医科大学麻酔科 *² 和歌山県立医科大学麻酔科

〒060 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

*³ 帝京大学医学部麻酔科

*⁴ 旭川医科大学麻酔科

*⁵ 福島県立医科大学麻酔科

*⁶ 岡山大学医学部麻酔科

*⁷ 日本医科大学麻酔科

*⁸ 群馬大学医学部麻酔科

*⁹ 大阪市立大学医学部麻酔科

*¹⁰ 愛媛大学医学部麻酔科 (現広島市民病院外科)

or for the purpose of induction of anesthesia or sedation under local analgesia, sleep is induced in 1 to 2 minutes, and its effect continues for 20 to 40 minutes.

Clinical trials with flunitrazepam were carried out in 10 medical institutions in Japan in order to evaluate the usefulness of this drug in anesthesiological service and to establish the optimum clinical dosage and check for adverse reactions.

As a result, it has been revealed that this drug causes little vascular pain, induces sleep quick and does not disturb normal awakening. The results of the clinical trials suggest that the appropriate human doses of flunitrazepam for these purposes range from 0.015 to 0.03 mg/kg.

Key words : Parenteral flunitrazepam, clinical evaluation

はじめに

Flunitrazepam は、F. Hoffmann-La Roche 社で開発された benzodiazepine 系の薬物で、強力な催眠・鎮静・筋弛緩作用のほか鎮痛薬の増強作用を有する¹⁾。化学構造式は Fig. 1 の通りである。

諸外国ですでに臨床に使用され、麻酔前投薬、麻酔導入ならびに鎮静薬として 1~2 mg の静脈内投与により、1~2 min で入眠がえられ作用の持続は 20~40 min と良好な成績がえられている²⁾。Diazepam 10 mg, iv に対する flunitrazepam 1 mg, iv の比較では、鎮静・催眠・抗けいれん・中枢性筋弛緩・鎮痛作用増強ともに flunitrazepam の方が強く、循環器系・呼吸器系に及ぼす影響は diazepam と同程度とされている³⁾⁴⁾。

我が国における第 1 相の試験は、宮田ら⁵⁾による呼吸循環機能に対する検索、深沢ら⁶⁾による 5 名の被験者(体重 56~70 kg)についての体内動態の検索が 2 mg 静注によって行われている。これらの成績および海外の臨床使用経験⁷⁾⁸⁾を参照し、

Fig. 1 Flunitrazepam の化学構造式.

0.015~0.03 mg/kg の使用量を選び、次の目標をたて、我が国における第 II 相の臨床試験を実施した。

試験目的

手術患者を対象とし、flunitrazepam の静脈麻酔薬としての有用性の検討、投与量として 0.015~0.03 mg/kg が適切かどうかの検討、および副作用の調査を行い、臨床第 III 相試験への参考にしようとするものである。

試験施設と試験期間

下記 10 施設で昭和 53 年 11 月~昭和 54 年 3 月までの間に試験を実施した。

参加施設(順不同)

札幌医科大学	麻酔科
旭川医科大学	麻酔科
福島県立医科大学	麻酔科
群馬大学	麻酔科
帝京大学	麻酔科
日本医科大学	麻酔科
大阪市立大学	麻酔科
和歌山県立医科大学	麻酔科
愛媛大学	麻酔科
岡山大学	麻酔科

試験対象

対象患者ならびに、とくに試験から除外した患

者は次のとおりとした。

1) 対象患者

①入院患者で手術を控えた患者

②年齢 14～64 歳

③性別は問わない。ただし女性で下記除外例 2) の⑦項に該当しないもの

④体重 40 kg 以上のもの

⑤ASA-risk I あるいはIIのもの

⑥試験に同意したもの

2) 除外患者

①激痛のあるもの

②重篤な心・肝・腎障害のあるもの

③呼吸器疾患のため肺機能の低下しているもの

④緑内障患者

⑤重症筋無力症のある患者

⑥精神病患者あるいは極度にうつ状態のもの

⑦妊婦または妊娠の可能性のあるもの、および授乳婦

(注：たとえ妊娠年齢にあっても子宮摘出や不妊術や D&C は除外しないこと)

⑧中枢神経用剤の常用者、薬物乱用癖のあるもの、あるいはアルコール中毒者

⑨薬物依存の既往のあるもの

⑩ Benzodiazepine 系薬剤に過敏なもの

⑪その他、医師が不適と認めたもの

使用薬剤

試験には、flunitrazepam 2 mg/1 ml(アンプル)を使用した。

試験方法

Flunitrazepam 2 mg/1 ml(アンプル)を用時 2 倍以上に希釈し、0.015～0.03 mg/kg を静脈に直接あるいは経管(経点滴路)ではほぼ 1 mg/min(全量/約 2 min)の速さで投与した。麻酔法は各施設で従来用いている方法をそれぞれそのまま用いた。

調査項目

Tab.1 に示す flunitrazepam 調査用紙を用いて次の各項目について調査記入した。

1) 臨床症状の観察

各担当の麻酔科医が慎重に行った。

2) 入眠状態

0.015～0.03 mg/kg をほぼ 1 mg/min の速さで静脈内投与し、注入中に入眠したものと注入後に入眠したものとに分けて時間で比較検討した。

3) 導入状態

円滑さ、深度、睫毛反射および疼痛刺激に対する反応の有無などで観察した。

4) 局所耐容性

良好、不良の評価をし、不良のものについては具体的にその状態を記載した。

5) 覚醒状態

早い、普通、遅い、ひどく遅いの 4 段階評価とした。

6) 健忘効果

手術室に入ったこと、手術台にのったこと、麻酔を始めたことを覚えているか否かについて、術後 24 hr に問診し、供述を記載した。

7) 臨床検査

術前後の血液検査・血液生化学検査・尿検査を行い比較検討した。

結 果

1) 症例の背景

症例数は Tab.2 の通り 378 例。男 192 例、女 186 例。年齢は 13～76 歳(平均 43 歳)。麻酔方法は、各施設で行われている方法に従って実施したが、GOF 麻酔の導入に 139 例、MLA 麻酔(変法を含む)および NLA 麻酔の維持に GO あるいは GOF を併用した症例 121 例、局所麻酔時の鎮静に 89 例、GO 麻酔の導入に用いられた場合が 15 例であった。用量は Tab.3 の通り 0.028～0.032 mg/kg が 144 例と一番多く、0.018～0.037 mg/kg が全症例の 80%以上に当たる 304 例、希釈倍数は 1.6～2.5 倍が 191 例、7.6～15.0 倍が 116 例、その他が 71 例であった。投与全量でいうと 1.8～2.2 mg までは 153 例でそれ以下が 216 例、以上が 5 例、不明 5 例である。静脈内投与方法は、経管(経点滴路)が 278 例、静脈への直接投与が 100 例で

Tab. 1 Flunitrazepam 調査用紙 (Flunitrazepam の麻酔導入剤としての評価)

17. Flunitrazepam mg i.v. 経管 希釈 倍

18. 注入速度 ml/min

19. 注入中に入眠 無 有 → 秒

20. 注入後に入眠 無 有 → 秒

21. 導入状態についての麻酔医の印象

円滑さ: 円滑 混乱

深度: 十分 不十分

Lid reflex abolished 無 有

Reaction to pain abolished 無 有

22. 局所耐容性 良好 不良

↓

(具体的に) _____

23. 覚醒状態 早い 普通 遅い ひどく遅い

24. 健忘効果 (術後24時間に調査)

手術室に入ったのを覚えていますか。 はい いいえ

手術台にのったのを覚えていますか。 はい いいえ

麻酔を始めた時を覚えていますか。 はい いいえ

25. 特記事項 (呼吸器・循環器系に対する影響についての印象、患者の術後状態、副作用など)

Tab. 2 試験対象の背景

		症 例 数
性 別	男	192
	女	186
年 齢 (歳)	10~19	25
	20~29	51
	30~39	84
	40~49	82
	50~59	71
	60~69	60
	70~	4
	不明	1
体 重 (kg)	30~39	13
	40~49	86
	50~59	162
	60~69	82
	70~79	22
	80~	9
	不明	4
ASA-risk	I	274
	II	80
	III	9
	不明	15
麻酔の種類	G O	15
	G O F	139
	GO+NLA	71
	GOF+NLA	33
	N L A	17
	ケタミン麻酔	6
	局 所 麻 酔	89
	不 明	8
総 計		378

あった。

2) 入眠状態

本薬注入中に入眠した例(静注開始後約 120 sec 以内)は 127 例(36%), 注入後に入眠した例は 196 例(55%), 入眠した総数は 323 例で 90%は入眠した。それぞれの投与量に対する入眠率は, 注入中に入眠した例では, 0.018~0.022 mg/kg で 31 例/59 例(53%)と入眠した率は高く, 1 番例数の多かった 0.028~0.032 mg/kg では 33 例/136 例(24%)で入眠率は低かった。0.018~0.037 mg/kg の投与量で眺めると, 注入後も含めた入眠例数は

Tab. 3 薬物の投与量および希釈倍数

		症 例 数
Flunitra- zepam (mg)	~0.7	15
	0.8~1.2	77
	1.3~1.7	124
	1.8~2.2	153
	2.3~2.7	3
	2.8~3.2	2
	3.2~	0
	不 明	4
Flunitra- zepam / 体 重 (mg/kg)	~0.012	0
	0.013~0.017	8
	0.018~0.022	61
	0.023~0.027	53
	0.028~0.032	144
	0.033~0.037	46
	0.038~0.	46
	不 明	20
希 釈 倍 率	~ 1.5	3
	1.6~ 2.5	191
	2.6~ 3.5	4
	3.6~ 4.5	8
	4.6~ 7.5	21
	7.6~15.0	116
	15.1~25.0	7
	25.1~	2
	不 明	26
経管の有無	ナ シ	100
	ア リ	278
総 計		378

277 例(96%)に達した。この際経管あるいは直接静注かによる差は認められなかった。希釈倍率では, 希釈倍率の低い高濃度の方が 60 sec 以内に入眠した例が多かったが, 注入中に入眠した例ではかえって 7.6~15.0 倍希釈の方が多かった。しかも入眠例数としては両者間に差はほとんどなかった (Fig. 2)。

3) 導入時の状態

麻酔科医の印象として麻酔の導入が円滑であると感じられた症例は, 335 例/358 例(94%)で, 導入が円滑でなかったと感じられた症例は 23 例(6%)であった。円滑でなかった症例とは, 導入時に興奮あるいは体動があった例である。円滑

Fig. 2 入睡状態.

Fig. 3 麻酔科医の印象.

Fig. 4 血管痛の催起頻度.

さに関しては男女差，手術前夜の前投薬の有無，本薬物の濃度との相関は認められなかった。

麻酔深度は，皮膚切開，縫合，臓器牽引などの手術操作に伴う疼痛刺激に反応なく，十分であっ

たと思われたものは256例/353例(73%)，不十分と思われたものは97例(27%)であった。不十分と思われたものは眠りが浅く，疼痛刺激時に体動あるいは血圧上昇などの反応を示したもので，年

Fig. 5 覚醒状態.

年齢構成からみると、どちらかというと40歳以下の若年層に多く、約40%において不十分であった。本薬投与後、睫毛反射の消失したものは223例/339例(66%)、疼痛刺激に対して反応しなかった

ものは165例/328例(50%)で、反応したものとしなかったものとはほぼ同数であった (Fig. 3).

4) 局所刺激性

静注部位の血管に炎症など刺激症状の残ったも

Fig. 6 健忘効果.

のは一例もなく、注射時血管痛を訴えたものは46例/362例(13%)で、全く何の症状も訴えなかったものが316例(87%)であった。この血管痛に

に対する年齢、投与量、経管の有無、希釈倍率による影響は認められなかった (Fig. 4).

5) 覚醒状態

覚醒状態は、早いと認められたもの 41 例/350 例 (12%)、普通 175 例 (50%)、遅い 99 例 (28%)、ひどく遅い 35 例 (10%) であった。麻酔法では halothane を使用した例が遅く、GOF の導入に本薬を使用した症例では 47% が遅く、15% はとくに遅かった。年齢による覚醒の差はそれほど顕著ではなかったが、19 歳以下で早く、60 歳以上で遅い傾向にあった。また濃度が高くなるにつれて覚醒が遅くなる傾向にあった (Fig. 5)。

6) 健忘効果

健忘効果について検討できた 294 例に①手術室に入ったのを覚えているか、②手術台にのったのを覚えているか、③麻酔を始めたのを覚えているか、について術後 24hr で問診したところ、①、②、③の問いに覚えていないと答えたものはそれぞれ 38 例 (13%)、50 例 (17%)、139 例 (47%) であった (Fig. 6)。

7) 臨床検査

手術前後に血液検査、血液生化学検査、尿検査を行い比較したところ、本薬投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

考 察

従来の文献において flunitrazepam の臨床応用における常用投与量は、ほぼ 1~2 mg で、静注後 3 min 以内に入眠し、作用持続は 20~40 min であると報告されている^{2)~4)}。我が国で行われた臨床第 I 相試験 6 例について、2 mg を 2 min 間で静脈内投与した結果でも、入眠、覚醒ともに良好で、特記すべき副作用は認められていない⁵⁾。今回の臨床試験においては、この程度の投与量で第 III 相試験を実施してよいかを確認する目的のため、個体差を考慮して、0.015~0.03 mg/kg を投与時の基準量とし、主として ASA risk I~II に属する対象に対し、有効適切用量、有用性の検討、副作用の調査を行った。

試験は、本薬と同様の benzodiazepine 系に属する diazepam の使用経験を参考に、各施設で従来用いている麻酔法に併用して用いられた。結果的には、大別すると、全身麻酔の導入、NLA 変法、

局所麻酔時の鎮静に使用されたが、各施設で慣用されている麻酔法と併用のため、鎮痛薬や筋弛緩薬など、同時に使用された薬物の相違、麻酔手順の相違などがあって、全施設の結果を画一的に平均をとり評価することは難しかった。この試験を企画した当初、本薬を作為を加えない日常の臨床の場に持ちこんだ場合、どのような評価をうるものかを概観しようと意図したものであったが、結果の集計の段階で、事前に試験方法にもう少し画一化を計るべきであったとの意見が多く聞かれた。その意味で今後に検討課題を残したと言える。

試験成績については、本薬注入中に入眠した例 (静注開始後 120 sec 以内) は 127 例 (36%)、注入後に入眠した例は 196 例 (55%)、入眠した総数は 323 例で 90% は入眠したが、投与量別に入眠率を比較すると、注入中に入眠した例では、0.018~0.022 mg/kg で 31 例/59 例 (53%) と入眠率は一番高く、例数の多かった 0.028~0.032 mg/kg は投与量が多いにもかかわらず 33 例/136 例 (24%) と入眠率は低かった。今回、このことについて細かく分析するためのデータは採らなかったが、希釈倍率、静注速度、症例の個体差など施設間のバイアスにより入眠時間に相違が生じたものと思われた。

また、導入時の麻酔医の印象は、94% が円滑、深度は 73% が十分であり、この点について投与量による差異は著しくなかった。覚醒状態については、一般に投与量の増加により覚醒の遅くなる傾向がみられたが、麻酔法では halothane を使用した例で、覚醒の遅くなる傾向がみられた。また、GOF のみの麻酔に比べ、本薬を導入に使用した場合、導入が速やかで、不快感が少ないとの担当医の印象を得ている。

覚醒時ふらつきを訴えたものがあつた。Hang-over によるものか本薬のもつ筋弛緩作用に起因するものかは明らかでない。血液検査・血液生化学検査・尿検査結果については、本薬に起因すると思われる所見は認められなかった。

以上を総合すると、全身麻酔の導入、NLA 変法、局所麻酔時に本薬は十分な入眠力を示し、麻

酔導入時の血管痛も少なく麻酔科医の印象は総じて良好であった。また、用量としては、当初予測した0.015~0.03 mg/kg が好適であり、これを基準量として個人差、麻酔方法の違いに応じて適宜増減する必要があると考えられた。この用量範囲内では、副作用として特記された事項はなかった。

結 語

Flunitrazepam の麻酔導入薬および鎮静薬として多施設間で評価を行った結果は次の通りである。

1. 本薬注入中に入眠した例は127例(36%)、注入後間もなく入眠した例は196例(55%)で、投与例の90%は入眠した。

2. 麻酔医の印象として、導入が円滑であった症例は335例(94%)、麻酔深度の十分であったものは256例(73%)であった。

3. 全体の87%は注入時、血管痛を訴えなかった。

4. 覚醒状態はほぼ良好であったが、GOF麻酔の導入に用いた症例で覚醒の遅れが認められた。

5. 投与量には個人差があるが、0.015~0.03 mg/kg が常用量として適当と考えられた。

6. 本薬は、全身麻酔の導入、NLA変法、局所麻酔時の鎮静に、有効であった。

文 献

- 1) Flunitrazepam 資料：日本ロシユ株，エーザイ株。(1977).
- 2) Freuchen, I. and østergaard, J. : A new intravenous induction agents : Ro 5-4200 (Flunitrazepam). *Opuscula Medica*, **19** : 135-140 (1974).
- 3) Korttila, K., Saarnivaara, L., Tarkkanen, J. et al. : Comparison of diazepam and flunitrazepam for sedation during local anaesthesia for bronchoscopy. *Br. J. Anaesth.*, **50** : 281-287 (1978).
- 4) Mattila, M. A. K., Säilä, K., Kokko, T. et al. : Comparison of diazepam and flunitrazepam as adjuncts to general anaesthesia in preventing arousal following surgical stimuli. *Br. J. Anaesth.*, **51** : 329-337 (1979).
- 5) 宮田 怜，池下 育子，多治見 公高ほか：Flunitrazepam に関する研究-Phase I study-. 麻酔，**28** : 383-388 (1979).
- 6) 深沢 英雄，本田 雅子，市下 浩子ほか：健常日本人における Flunitrazepam の体内動態。臨床薬理，**9** : 251-265 (1978).
- 7) Kurka, P. : Klinische Erfahrungen mit Flunitrazepamkombinationsnarkosen. In Ahnefeld, F. W., Bergmann, H. et al. (Eds.) : *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie*. Band 17, Rohypnol (Flunitrazepam). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 169-178 (1978).
- 8) Schulte-Steinberg, O. : Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam in Kombination mit der Regionalanästhesie. In Ahnefeld, F. W., Bergmann, H. et al. (Eds.) : *Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie*. Band 17, Rohypnol (Flunitrazepam). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, pp. 179-181 (1978).

1) Flunitrazepam 資料：日本ロシユ株，エーザイ株。