

エテンザミドについて

医薬品の進化過程のいつ医療用と一般用が分岐したのか私は知らないのですが医療用薬を中心に扱ってきた薬剤師は一般用薬の成分を聞いて「これは何？」と思った経験がかなりあるのではないのでしょうか？その中から今回はエテンザミドを取り上げてみました(前号と430号のスピノフ版)。

1) エテンザミドの効能・効果と用法・用量

前ニュース498号でも少し触れたエテンザミドは一般用医薬品ではアセトアミノフェン、カフェイン、エテンザミドの3種類を組み合わせた解熱鎮痛用ACE処方¹⁾の成分としてもよく知られています。

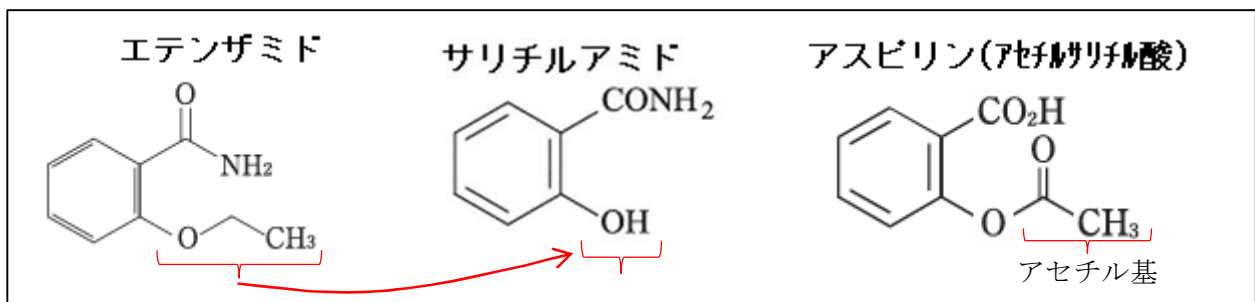
医療用医薬品の中にエテンザミドが無いかを検索したところ唯一、吉田製薬さんのエテンザミド「ヨシダ」の粉薬が見つかりました。効能・効果は「解熱鎮痛剤の調剤に用いる」とあり用法・用量も「解熱鎮痛剤の調剤に用いる」と同じ表現のみで具体的な記載はありません。以上からもエテンザミドは一般的な保険診療ではほとんど利用されていないと思われます。

実際に取り扱ってる保険薬局は少ないと思いますが薬局製剤の中にはエテンザミドを利用している製剤がいくつかありますからエテンザミドの粉薬は薬局製剤での利用が多いと推測できます。

しかし薬局製剤でもエテンザミドを単剤で利用することはなく解熱鎮痛薬やかぜ薬としてアセトアミノフェン等と組み合わせられて利用されています。その中にアスピリン、エテンザミド、アセトアミノフェンの組み合わせがあります。それぞれの1日量は0.5g、1.0g、0.4gで1日3回に分けて服用することになっています。その他の薬局製剤を見てもエテンザミドの1日量は0.75g~1g、1日3回となっていますので、この付近がエテンザミドの用法・用量と考えられます。

2) エテンザミドの薬理作用

エテンザミド「ヨシダ」の添付文書では「作用本体はサリチル酸でありシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害してプロスタグランジンの産生を抑制して抗炎症、解熱、鎮痛作用を現す」とあります。いわゆるNSAIDsの仲間です。エテンザミドは体内で一部がサリチルアミドに変化しエテンザミドとサリチルアミド(下図左と中)がCOXに阻害作用を示します(サリチル酸自体のCOX阻害作用は弱い)。



1) では薬局製剤にアスピリン(上図右)とエテンザミドの組み合わせがあると記しましたが両薬ともNSAIDsなので作用点で競合しないか、副作用が強く現われないかといった心配がでてきます。一般にNSAIDsが併用されると少量アスピリン製剤併用を除いて疑義照会をするケースが多いと思います。アスピリンは構造内のアセチル基がCOXの酵素活性部位と不可逆的な結合をして離れることがないためエテンザミドと併用してもエテンザミドがアタックできないので問題は少ないとも思えます。

すが、それだと併用する意味がありません。登録販売者のテキストを見るとエテンザミドは「痛みの発生を抑える働きが中心である他の解熱鎮痛成分に比べ**痛みの伝わりを抑える働きが優位**であるため他の解熱鎮痛成分と組み合わせて配合されることが多くある」と記されています。つまりエテンザミドは痛覚の神経伝達への抑制効果が強いためにNSAIDsとの併用が可能なようです。なお私が所有する4冊の薬理学関係の書籍のいずれにもエテンザミドの記載はありませんでした(薬としてはおまじない的存在か?)。また代謝物のサリチルアミドは医療用PL配合顆粒のNSAIDs成分になります。

3) 一般用医薬品にみるNSAIDsとエテンザミドの配合薬例

本ニュース498号で紹介した解熱鎮痛薬の大正製薬ナロンエースプレミアムには1回量にイブプロフェン150mgとエテンザミド500mgが配合されています。1日3回までOKですからエテンザミドは1日1500mgとなり薬局製剤よりも多量になるので、その量が上限量になるのかもしれませんが。アルフレッサのSAFE-DIによる検索ですが「指定第2類医薬品」でみるNSAIDsは**アスピリン、イソプロピルアンチピリン、イブプロフェン**の3種類でした。また**アセトアミノフェン**は中枢性の鎮痛解熱薬で作用機序がNSAIDsとは異なる位置づけになっていますから一般用薬ではNSAIDsとの併用も多くなっています。**COX阻害薬**のNSAIDsと**中枢性解熱鎮痛薬**のアセトアミノフェンと**痛覚神経伝達抑制薬**のエテンザミドはそれぞれ機序が違うものとして様々な組み合わせの製品があります。とは言え**第一類医薬品**のNSAIDs **ロキソプロフェン**とアセトアミノフェンやエテンザミドの配合薬は現在のところ発売されていないようです。ところで本ニュースのさらなるスピノフ版になりますが一般用薬の解熱鎮痛薬やかぜ薬の中には次のような組み合わせの成分があります。

4) 無水カフェインとアリルイソプロピル尿素またはプロモバレリル尿素の組み合わせ

登録販売者のテキストでは、**無水カフェイン**は脳に軽い興奮状態を起こして眠気や倦怠感を一時的に抑えるので**眠気を防ぐ薬**として、さらに解熱鎮痛成分の**鎮痛作用を増強する**効果を期待して利用されると説明されています。また一般用薬の添付文書では「脳血管の緊張を和らげ頭痛を鎮める」もしくは「頭痛をしずめる」と説明している薬もあります。一方の**アリルイソプロピル尿素**と**プロモバレリル尿素**は脳の興奮を抑えて痛み等の感覚を鈍くする作用があり**眠気を促す薬**として利用されるほかに解熱鎮痛剤の**鎮痛作用を助ける**ともされています。一方で脳を興奮させ、一方で脳の興奮を抑え、その真逆の作用を混ぜ合わせた効果が**鎮痛作用を助ける**というのですから訳が分からなくなり脳内が興奮してしまいそうです。では手元にある薬理学の本では各成分はどのような説明になっているのでしょうか？

①無水カフェイン(キサンチン誘導体のひとつとして)

脳内の眠気や鎮静作用を引き起こすアデノシン受容体を阻害して**覚醒に導く**。またテオフィリン等のキサンチン誘導体はホスホジエステラーゼ阻害作用があり細胞内cAMPを増やし平滑筋弛緩に作用するが臨床量ではその作用は見られない(気管支平滑筋の場合)。

②アリルイソプロピル尿素とプロモバレリル尿素(薬理学の本では詳細な記載は無し)

プロモバレリル尿素(プロバリン®)のインタビューフォームを見ると大脳皮質の活動を抑制し、また大脳への興奮伝達経路を抑制して弱い**鎮静作用や眠気を起こす**とあります。

両薬の脳神経に対する作用点は違いそうですが、脳全体に及ぼす効果としてはやはり真逆になっています。本当に両者を併用することで解熱鎮痛剤の鎮痛効果を増強できるのか疑ってしまいます。反応には個人差があるので①と②のどちらかが強い影響のある人に鎮痛効果の増強が見られるのであれば最初から①か②のどちらか一方だけを他成分と配合した方が効果的だと思うのですが、併用によるエビデンスは恐らく無いでしょうから両薬の配合意義は謎のままです。なお私が調べた限りの個人的な感想ですが①と②の配合薬は配置薬用に多い印象がありました。(終わり)