

2024年6月作成 Z001

貯法 密封容器 室温保存

非ステロイド性抗炎症薬配合マクロライド系抗菌剤
劇薬 要指示医薬品 使用基準 指定医薬品

ドラクシンKP

ドラクシンKPは、マクロライド系抗菌性物質であるツラスロマイシン及び非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)であるケトプロフェンを主成分とする注射剤である。ツラスロマイシンは感受性菌による感染症の治療に有効な薬剤で、肺組織に高濃度に移行することから、複合感染の原因となる牛の細菌性肺炎の治療に優れている。さらに、ツラスロマイシンの血中及び肺組織中濃度は長時間持続することから、頻回投与の必要がなく、治療に係る労働力の削減と患畜の負担の軽減が期待できる。また、本剤はケトプロフェンとの配合剤であることから、その解熱作用が付加されることで、より高い治療効果が期待できる。

【成分及び分量】

品名	ドラクシンKP	
有効成分	ツラスロマイシン	ケトプロフェン
含量	1mL中100mg(力価)	1mL中120mg

【効能又は効果】

[有効菌種] マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、ヒストフィルス ソムニ、マイコプラズマ ボビス

[適応症] 牛(生後13月を超える雌の乳牛(食用に供するための搾乳がされなくなったものを除く。))を除く。：発熱を伴う細菌性肺炎

【用法及び用量】

体重1kg当たりツラスロマイシンとして2.5mg(力価)及びケトプロフェンとして3mgを単回皮下注射する。

【使用上の注意】

(基本的事項)

1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- 本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 本剤は、効能・効果において定められた適応症の治療のみ使用すること。
- 本剤は、定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた単回の投与であってもそれを反復する投与は避けること。
- 本剤は、「使用基準」の定めるところにより使用すること。

注意：本剤は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第83条の4の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品ですので、使用対象動物(牛)について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守してください。

牛(生後13月を超える雌の乳牛(食用に供するための搾乳がされなくなったものを除く。))を除く。：食用に供するためにと殺する前24日間

(取扱い及び廃棄のための注意)

- 本剤は、初回穿刺後56日以内に使用すること。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 本剤の保管は直射日光、高温及び凍結を避けること。
- 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと(ガス滅菌によるものを除く。)。なお、乾熱、高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたものを使用すること。
- 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。
- 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。
- 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。

2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- 誤って注射された者は、直ちに医師の診察を受けること。

(牛に関する注意)

- 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。
- 体重400kg以上の牛に投与する場合は、投与容量を分割して、1ヵ所への投与量を10mL以下にすること。
- 注射部位皮下組織及び筋肉に変色がみられることがある。
- 注射部位に腫脹及び硬結がみられることがある。

(専門的事項)

①禁忌

- マクロライド系薬剤及び非ステロイド性抗炎症薬に過敏反応を示したことのある牛には投与しないこと。

②対象動物の使用制限等

- 妊娠牛に対しては安全性が確立していないため、使用の是非を慎重に判断すること。
- 本剤は非ステロイド性抗炎症薬を含むため、腎、肝及び心血管障害、出血性素因、脱水並びに消化管潰瘍の疑いのある牛では使用の是非を慎重に判断すること。

③重要な基本的注意

- 本剤は、第一次選択薬が無効である症例に限り使用すること。
- 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること。

④相互作用

- 本剤投与後24時間は非ステロイド性及びステロイド性抗炎症薬と併用しないこと。
- 利尿剤及び抗凝固剤と併用しないこと。

【薬理学的情報等】

(薬物動態)

(1) 吸収

本剤の常用量(ツラスロマイシン2.5mg(力価)/kg及びケトプロフェン3mg/kg)又はそれぞれの単味剤を牛に単回皮下投与し、血漿中の薬剤濃度を検討した。本剤投与後の血漿中ツラスロマイシン濃度の最高血漿中濃度(C_{max})は413ng(力価)/mL、最高血漿中濃度到達時間(t_{max})は3.1hr、消失半減期($t_{1/2}$)は85.1hr、最終定量可能時点までの血漿中濃度曲線下面積($AUC_{0-t(last)}$)は13,400ng(力価)・hr/mL、また、血漿中ケトプロフェン濃度の C_{max} は2,060ng/mL、 t_{max} は4.0hr、 $t_{1/2}$ は6.78hr、 $AUC_{0-t(last)}$ は26,200ng・hr/mLであった。ツラスロマイシンは本剤と単味剤とで同様の血漿中濃度推移を示したが、ケトプロフェンは単味剤と比べて本剤で吸収の遅れが認められ、AUCが僅かに大きく、 $t_{1/2}$ が長かった。[1]

ツラスロマイシンは、AUCを指標とした場合、肺組織には血漿中の約70倍の曝露が得られることが示されている。ツラスロマイシンは、組織移行性が高く、 $t_{1/2}$ が長いことから、体内に長時間留まると考えられる。[2, 3]

(2) 排泄

[^{14}C]ツラスロマイシン2.5mg(力価)/kgを牛に単回皮下投与して総放射能残留物(TRR)を測定した結果、投与後5日間で38.3~55.9%(平均46.2%)が尿及び糞を介して排泄された。

[^{14}C]ケトプロフェン3mg/kgを牛に単回筋肉内投与してTRRを測定した結果、投与96時間後までに90%が主に代謝物として尿を介して排泄された[4]。

(臨床成績)

牛の細菌性肺炎に対する本剤投与の有効性及び安全性を確認するため、米国の5農場より819頭を供試して臨床試験を実施した。本剤群には本剤をツラスロマイシン2.5mg(力価)/kg及びケトプロフェン3mg/kg、生食群には生理食塩液を0.025mL/kg、ツラスロマイシン群にはツラスロマイシン製剤(ツラスロマイシン100mg(力価)/mL)をツラスロマイシン2.5mg(力価)/kgの用量で、それぞれ単回皮下投与した。投与6時間後の直腸温の改善状況(解熱成功率)、投与14日後の直腸温及び臨床スコア(呼吸、活力)の改善状況(治療成功率)に基づき、本剤の有効性の判定を行った。その結果、本剤群では生食群に対して解熱成功率及び治療成功率が有意に高かった。また、ツラスロマイシン群に対して解熱成功率が有意に高く、治療成功率では非劣性が示された。

加えて、欧州の7農場より280頭を供試して臨床試験を実施した。本剤群には本剤をツラスロマイシン2.5mg(力価)/kg及びケトプロフェン3mg/kg、ツラスロマイシン群にはツラスロマイシン製剤(ツラスロマイシン100mg(力価)/mL)をツラスロマイシン2.5mg(力価)/kgの用量で、それぞれ単回皮下投与した。投与24時間後までの直腸温の改善状況、投与14日後の直腸温及び臨床スコア(呼吸、活力)の改善状況(治療成功率)に基づき、本剤の有効性の判定を行った。その結果、本剤群ではツラスロマイシン群に対して投与1~24時間後の直腸温が有意に低く、治療成功率は同様であった。

試験期間中に注射部位の腫脹及び疼痛以外の、投与との関連が否定できない有害事象は認められず、本剤のツラスロマイシン2.5mg(力価)/kg及びケトプロフェン3mg/kgでの単回皮下投与は牛の発熱を伴う細菌性肺炎に有効かつ安全であることが確認された。

なお、アンピシリン、カナマイシン、オキシテトラサイクリン及びフロルフェニコールによる治療無効症例に対し、本剤と同様の血漿中濃度推移を示すツラスロマイシン製剤の有効性が確認されている。

(薬効薬理)

ツラスロマイシンはリボソームの50Sサブユニットに結合することでペプチルtRNAの転位を阻害し、細菌の蛋白質合成を阻害する[5,6]。

また、ケトプロフェンはシクロオキシゲナーゼを阻害することでプロスタグランジン合成を抑制し、抗炎症、鎮痛、解熱効果を発揮する[7]。

(対象動物安全性試験)

6~8か月齢の牛雌雄8頭を1群として、本剤の常用量(ツラスロマイシン2.5mg(力価)/kg及びケトプロフェン3mg/kg)、3及び5倍量を2週間の間隔で3回、頸部の別部位に反復皮下投与した結果、本剤投与に関連すると考えられる臨床所見として、注射部位反応(腫脹、硬結)が最終評価時点の投与32日後においても全投与群で認められ、剖検においても皮膚及び皮下組織の変色のみられた。便潜血陽性(投与15及び29日後)が5倍量群の1頭で認められた。血液学的・血液生化学的検査において、好中球及びクレアチンキナーゼの高値、並びに総蛋白質及び血清カルシウムの低値が全投与群で、アルブミンの低値が3及び5倍量群で、アルカリフォスファターゼの低値が5倍量群のみみられたが、これらは注射部位の炎症に伴う変化と考えられた。さらに、剖検及び病理組織学的所見として、第四胃幽門の粘膜びらんが3倍量群の2頭及び5倍量群の1頭のみみられた。また、本剤を常用量で投与した注射部位忍容性試験において、最終評価時点の投与18日後においても腫脹及び硬結、並びに剖検での皮下組織及び表在筋の変色が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ツラスロマイシン

化学名：

ツラスロマイシンは、ツラスロマイシンAとツラスロマイシンBの平衡混合物である。

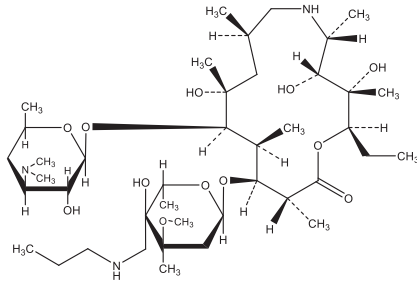
ツラスロマイシンA

(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-13-[(2, 6-Dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino) methyl]-*α*-*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 8, 10, 12, 14-hexamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-*β*-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

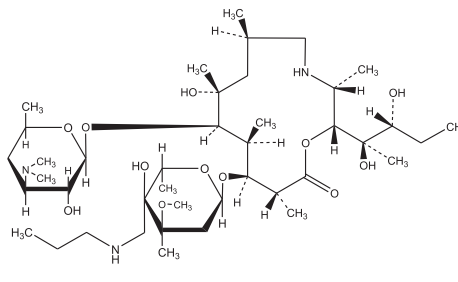
ツラスロマイシンB

(2*R*, 3*R*, 6*R*, 8*R*, 9*R*, 10*S*, 11*S*, 12*R*)-11-[(2, 6-Dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-4-*C*-[(propylamino) methyl]-*α*-*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1*R*, 2*R*)-1, 2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3, 6, 8, 10, 12-pentamethyl-9-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-*β*-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

構造式：



ツラスロマイシンA



ツラスロマイシンB

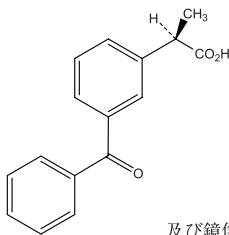
分子式：C₄₁H₇₉N₃O₁₂

分子量：806.08

一般名：ケトプロフェン

化学名：(2*R*,*S*)-2-(3-Benzoylphenyl)propanoic acid

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₆H₁₄O₃

分子量：254.28

【主要文献】

- [1]De Koster J, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 45, 69-82(2022)
- [2]Villarino N, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 37, 211-221(2013)
- [3]Nowakowski MA, et al. : Vet Ther, 5, 60-74(2004)
- [4]CVMP, EMA : KETOPROFEN, SUMARRY REPORT. EMEA/MRL/020/95(1995)
- [5]Tenson T, et al. : J Mol Biol, 330, 1005-1014(2003)
- [6]Evans NA : Vet Ther, 6, 83-95(2005)
- [7]Plumb DC : Plumb's Veterinary Drug Handbook, 6th edition, 521-523, PharmaVet Inc.(2008)

【有効期間】

24ヵ月

【包装】

50mL(50mL×1 褐色ガラスバイアル入)
100mL(100mL×1 褐色ガラスバイアル入)

【製品情報お問い合わせ先】

ゾエティス・ジャパン株式会社
〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL : 03-5309-9224 FAX : 03-5309-9914
月曜日～木曜日 9 : 00～12 : 30、13 : 30～18 : 00
金曜日 9 : 00～12 : 30、13 : 30～16 : 00受付
※土日祝祭日および弊社休業日は除く。

【製造販売(輸入)】

ゾエティス・ジャパン株式会社
〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。