

はじめに

マストリチンは主剤であるグリチルリチンのもつ抗炎症作用により乳房炎の臨床症状を速やかに改善する乳房内注入用の製剤です。マストリチンは、従来の治療薬である抗生剤と併用することにより、抗生剤の単独使用に比べ優れた治療効果を発揮し、乳房炎治療薬として生産者に新たな有効性、安全性をもたらすことが期待できます。(特許 3435405)

製品特徴

使用法

- 使用法は、1分房当たり10mL（グリチルリチン酸として600mg）を泌乳期の乳房炎発症乳房内に1回注入し、直ちに泌乳期用乳房注入剤（有効成分セファゾリン）を用法・用量に従って投与します。

安全性

- 成分のグリチルリチン酸は人の食品添加物に甘み成分として使用されており、人に対しても安全性の高い製剤です。
- 牛に対する安全性も確認されています。

有効性

- 牛の乳房炎発症時の炎症（乳房の腫脹・硬結など）の改善に、優れた効果を発揮します。
- 速やかに炎症を改善するため、乳房炎を早く治癒に向かわせます。
- 抗生剤だけを用いた場合よりも出荷開始が早くなります。

グリチルリチン

(グリチルリチンの原料)

マストリチンの有効成分であるグリチルリチン酸は、植物の甘草の根・根茎からの抽出物である。



甘草の葉



甘草の根

写真提供：(株)常磐植物化学研究所 提供

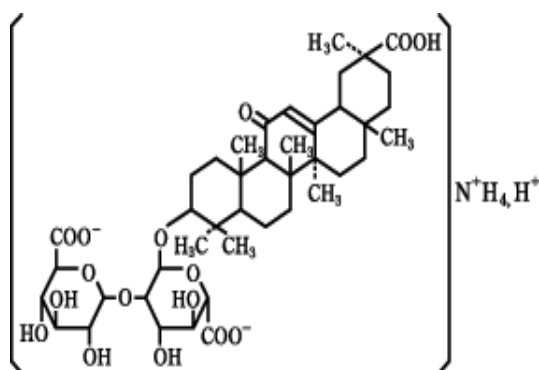
(甘草の生育域)

中国、モンゴル、ロシアなど

(甘草の利用)

特有の甘味があるため甘味料として用いられる。薬剤としては、古くから漢方に配合して用いられており、抗炎症作用をもつ。

(グリチルリチン酸モノアンモニウム の化学構造)



化学名 (CAS)

α - D - Glucopyranosiduronic acid, (3b, 20b) - 20 - carboxy - 11 - oxo - 30 - norolean - 12 - en - 3 - yl 2 - O - β - D - glucopyranuronosyl -, ammonium salt (1 : 1)

分子式

$C_{42}H_{61}O_{16} \cdot NH_4$

分子量

839.96 (2004年国際原子量表に基づく)

(グリチルリチンのヒトの医薬品としての効能効果)

- ・慢性肝疾患における肝機能異常の改善
- ・湿疹
- ・皮膚炎
- ・蕁麻疹
- ・皮膚掻痒症
- ・フリクテン
- ・小児ストロフルス
- ・薬疹
- ・中毒疹
- ・口内炎

グリチルリチンの作用

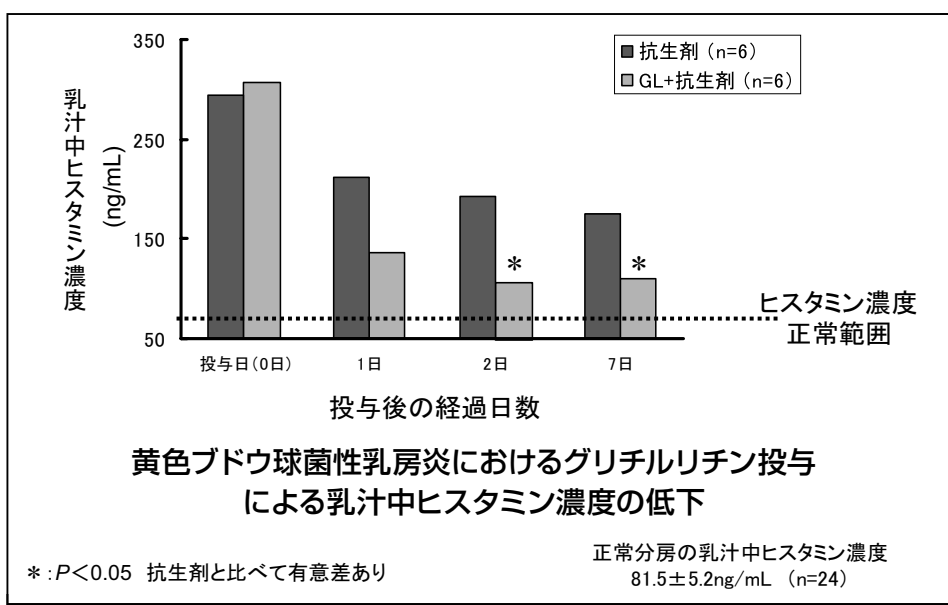
グリチルリチンを乳房内に投与し、炎症に密接に関与する乳汁中のヒスタミン濃度、好中球の構成比について検討した。

(グリチルリチンによる乳汁中ヒスタミン濃度調節作用)

自然発症した乳房炎分房のうち、分房から黄色ブドウ球菌だけが分離された症例を黄色ブドウ球菌性乳房炎とし、このうち6分房にグリチルリチン酸 (GL) 600mg を抗生剤と併用して乳房内投与した。対照群には、6分房に抗生剤 (有効成分セファゾリン) のみを投与した。

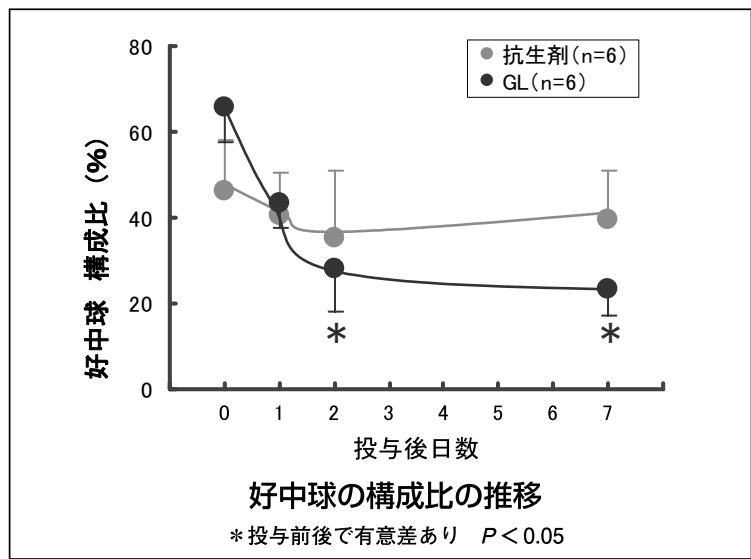
乳汁中ヒスタミン濃度を測定した結果、グリチルリチンと抗生剤を併用した群の乳汁中ヒスタミン濃度は、抗生剤だけを投与した群と比べ速やかに正常範囲レベル近くまで低下した。

このようにグリチルリチンは炎症起因因子の1つであるヒスタミンの産生を抑制し、乳房の炎症を速やかに改善することが示唆された。



(グリチルリチンによる体細胞中の好中球構成比の低下作用)

自然発症した乳房炎分房のうち、分房からコアグラゼ陰性ブドウ球菌だけが分離された12分房を試験に用いた。グリチルリチン酸 (GL) 400mg を6分房の乳房内へ投与し、対照群の6分房には、抗生剤 (有効成分セファゾリン) を投与した。

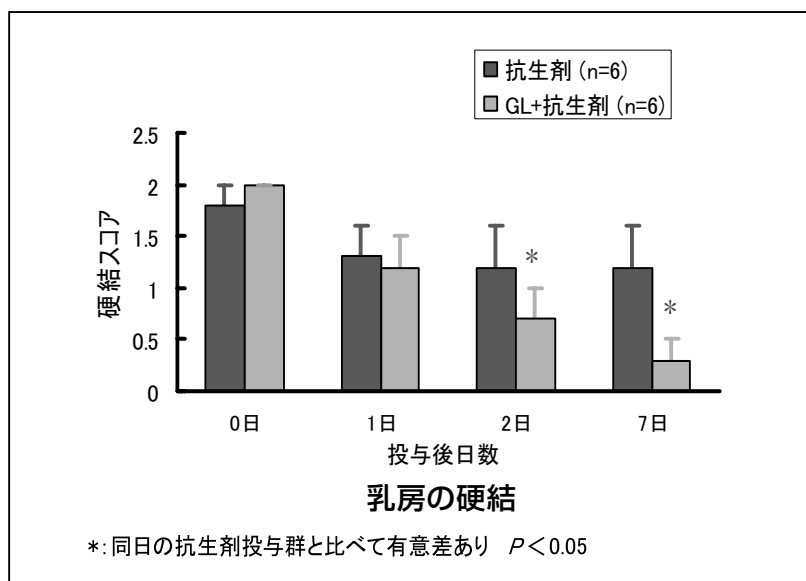
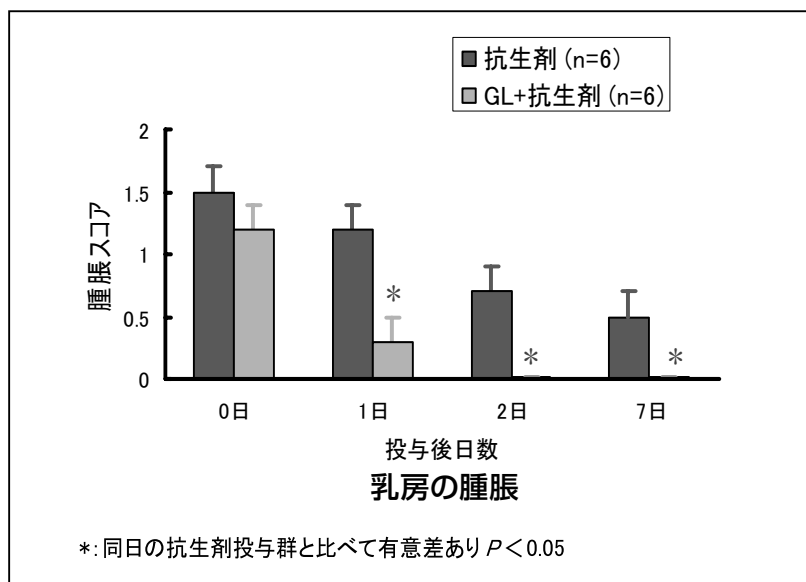


乳汁中の体細胞における好中球構成比を測定した結果、グリチルリチンを投与した群の好中球構成比は、抗生剤を投与した群と比べ速やかに低下した。

グリチルリチンが炎症時の好中球数の過剰な浸潤を調節し、その結果、乳腺組織のダメージが軽減されることが示唆された。

(グリチルリチンによるブドウ球菌性乳房炎の臨床症状の改善作用)

自然発症した乳房炎分房のうち、分房から黄色ブドウ球菌のみが分離された症例を黄色ブドウ球菌性乳房炎とし、12分房を試験に用いた。このうち6分房にグリチルリチン酸 (GL) 600mgを抗生剤 (有効成分セファゾリン) と併用して乳房内投与した。対照群の6分房には、抗生剤のみを投与した。臨床スコアである「乳房の腫脹」、「乳房の硬結」は、下表のスコア基準に基づき効果を評価した。その結果、グリチルリチンと抗生剤を併用した群の臨床スコアは、抗生剤のみを投与した群と比べ速やかに低減した。

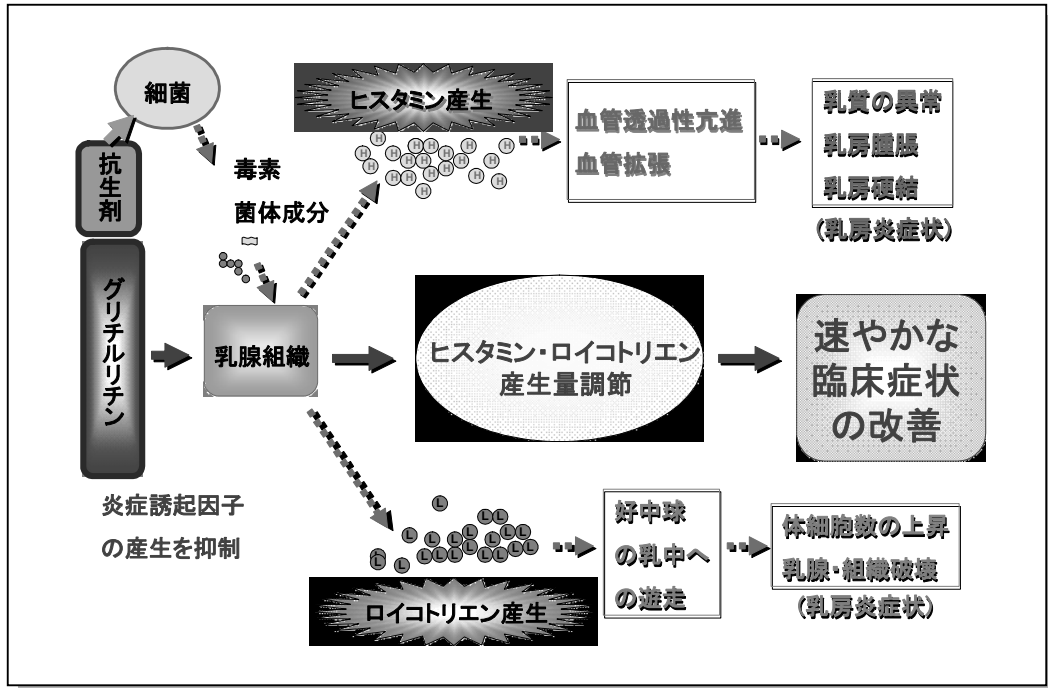


| スコア表 | | | |
|------|-----|-----|------|
| 検査項目 | スコア | | |
| | 0 | 1 | 2 |
| 腫脹 | なし | 部分的 | 乳房全体 |
| 硬結 | なし | 部分的 | 乳房全体 |

乳房炎に対する作用機序

(細菌性乳房炎におけるグリチルリチンの抗炎症作用)

マストリチンは有効成分（グリチルリチン）の働きにより、ヒスタミン（血管透過性や血管拡張を招く）やロイコトリエン（好中球の遊走を促す）等の炎症誘起因子の産生を抑制することにより、乳房の炎症を速やかに改善する。



(乳房炎にグリチルリチンを用いる利点)

乳房炎の治療には抗生剤の投与が一般的であるが、抗生剤の投与で原因菌が消失しても炎症が長続きすることで、好中球による乳腺組織のダメージが大きくなると考えられる。

マストリチンの有効成分（グリチルリチン）は、乳腺組織で炎症誘起因子のヒスタミン・ロイコトリエンの産生を抑える。

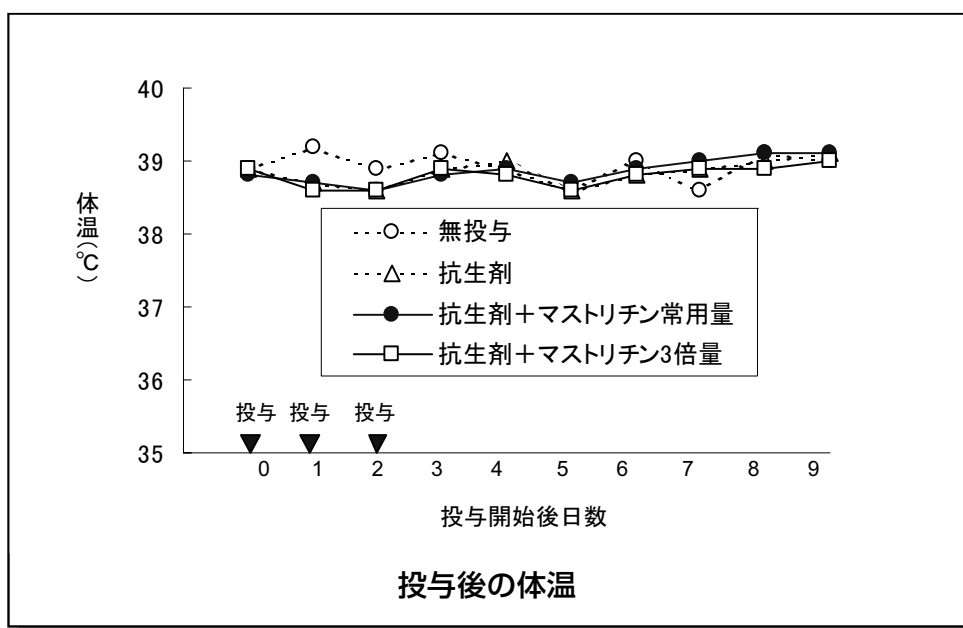
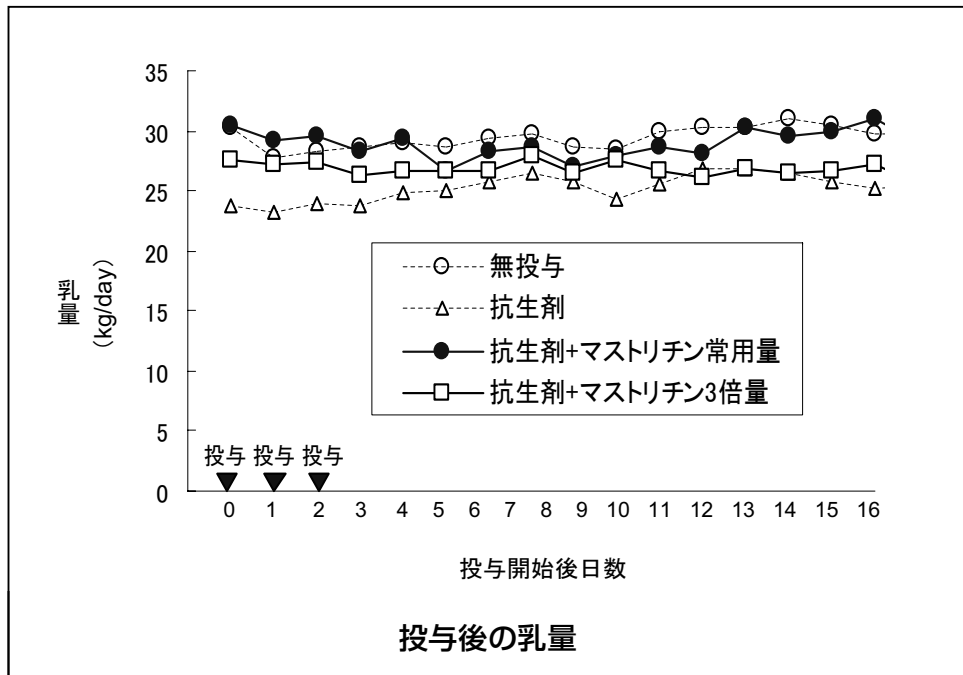
その結果、過剰な好中球による組織破壊を抑えたと考えられる。

安全性

1分房あたりマストリチン常用量（製剤1本）と抗生剤を併用して、健康な泌乳期の乳牛3頭の4分房すべてに3日間連続して乳房内投与した（1頭あたり合計12本）。また、高用量投与群として、1分房あたりマストリチン3倍量（製剤3本）と抗生剤を併用して、乳牛3頭の4分房すべてに3日間連続して乳房内投与した（1頭あたり合計36本）。対照群は抗生剤のみの乳房内投与群と、無投与群を設定した。

試験期間中、マストリチン常用量群、3倍量群とも、投与部位である乳房、乳頭を含む牛の一般状態、体温、体重、飼料摂取量、乳量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査において異常は認められず、投与による影響は認められなかった。

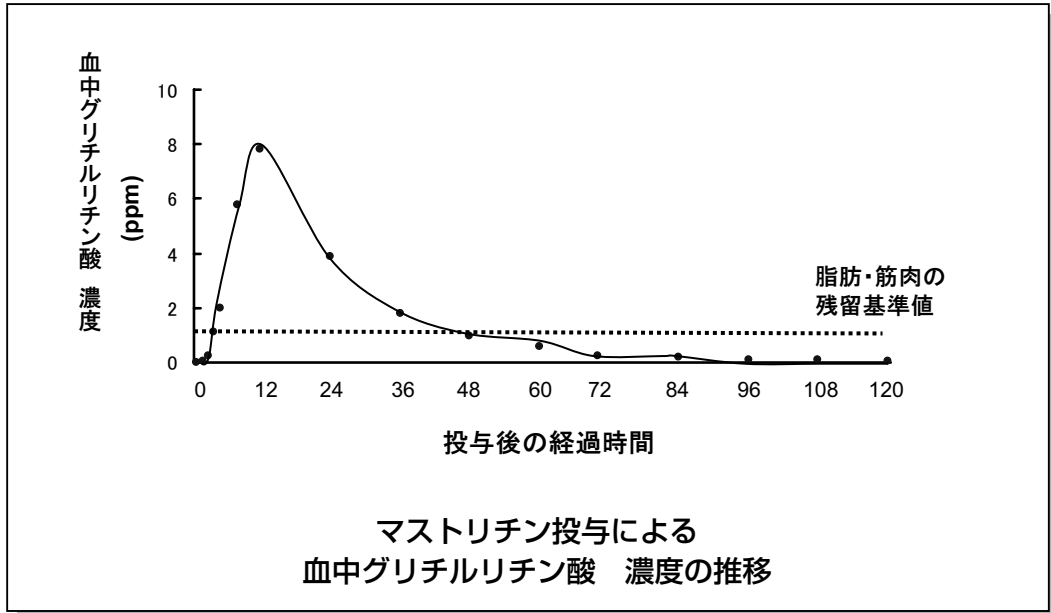
以上の結果から、マストリチンの乳牛に対する安全性が確認された。



体内分布・残留

吸収

2頭の乳牛にマストリチン2倍量に抗生剤を併用して4分房すべてに投与し、経時的に血中のグリチルリチン酸濃度を測定した。その結果、血中グリチルリチン酸濃度は投与後12時間にピークに達し、その後急速に低下し、投与後3日までに大部分が消失した。



排泄

マストリチンを乳房内投与後、大部分は乳汁から排泄される。体内に吸収されたグリチルリチンは糞便からほとんど検出されず、尿中に検出されており、主に腎臓を経由し、尿中に排泄されることが示唆された。

体内分布（臓器別）

マストリチン2倍量（製剤2本）と抗生剤を併用して、乳牛3頭の4分房すべてに1回投与し、血中濃度がピークとなる12時間後の体内分布を調べた。その結果、腎臓：1.9ppm、肝臓：1.3ppm、小腸：0.89ppm、脂肪：0.39ppm、筋肉：0.26ppmのグリチルリチン酸が各臓器から検出された。

これらの値は、グリチルリチン酸の残留基準値以下であった。

【参考】グリチルリチン酸の残留基準値

腎臓：4ppm、肝臓：3ppm、小腸：2ppm、脂肪：1ppm、筋肉：1ppm

残留（乳汁）

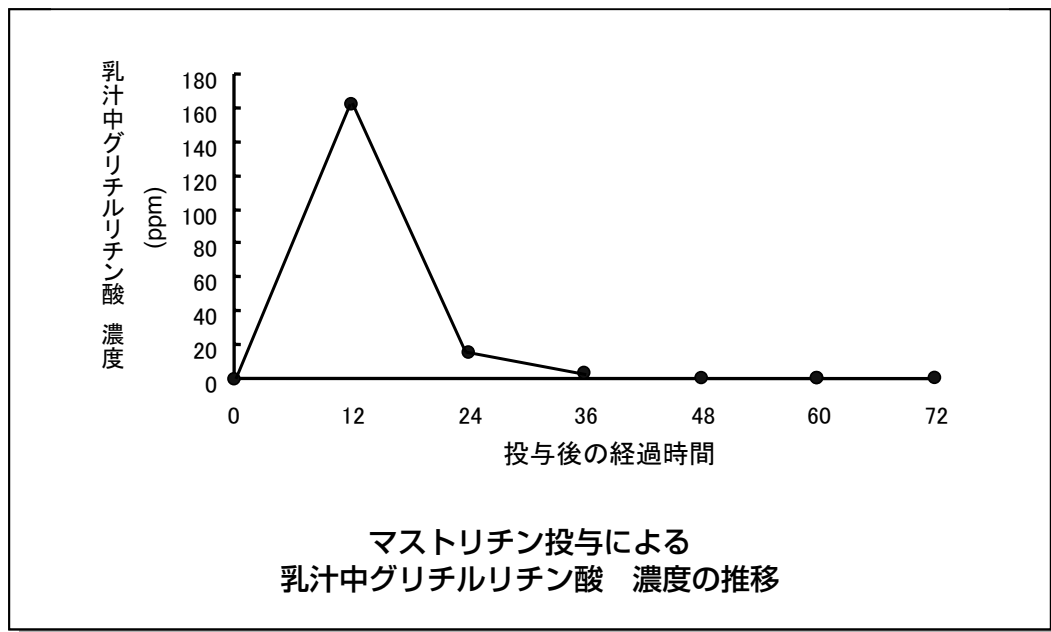
（グリチルリチン酸の残留）

マストリチン常用量（製剤1本）と抗生剤を併用して、乳牛6頭の4分房すべてに1回投与し、経時的に乳汁中のグリチルリチン酸濃度を測定した。その結果、投与後24時間には急速に低下し、設定した休薬期間である投与後72時間の各牛の乳汁中グリチルリチン酸濃度は、0.15ppm以下であった。

また、この値は、グリチルリチン酸の残留基準値以下であった。

【参考】グリチルリチン酸の残留基準値

乳：1ppm



（抗生剤の残留）

2頭の乳牛にマストリチン2倍量と抗生剤を併用して4分房すべてに投与したところ、使用したすべての抗生剤（セファゾリン・セフロキシムナトリウム・ペニシリン硫酸カナマイシン合剤）濃度は、休薬期間中に定量限界未満に低下した。

また、マストリチンを投与した同じ2頭の乳牛に抗生剤のみを4分房すべてに投与した場合と比較して、マストリチンを併用することによる抗生剤の残留に違いは認められなかった。

【参考】抗生剤の定量限界

セファゾリン、セフロキシムナトリウム：0.05 μ g/mL

ペニシリン：0.0625単位/mL

カナマイシン：0.1 μ g/mL

有効性

野外臨床試験

臨床型乳房炎分房にマストリチンと抗生剤を併用投与し、投与後の乳房炎改善率及び治癒率に及ぼす影響を確認した。

野外臨床試験には、山形県及び北海道（十勝）の合計47農場において乳房に腫脹硬結が認められる急性乳房炎を発症した泌乳期乳牛分房を用いた。

試験群はマストリチンと抗生剤（64頭76分房）を、対照群には市販の抗炎症剤（ α キモトリプシン製剤）と抗生剤（32頭38分房）を投与した。マストリチンと市販の抗炎症剤は初日に1回投与し、抗生剤は1日1回3日以上連日投与した。

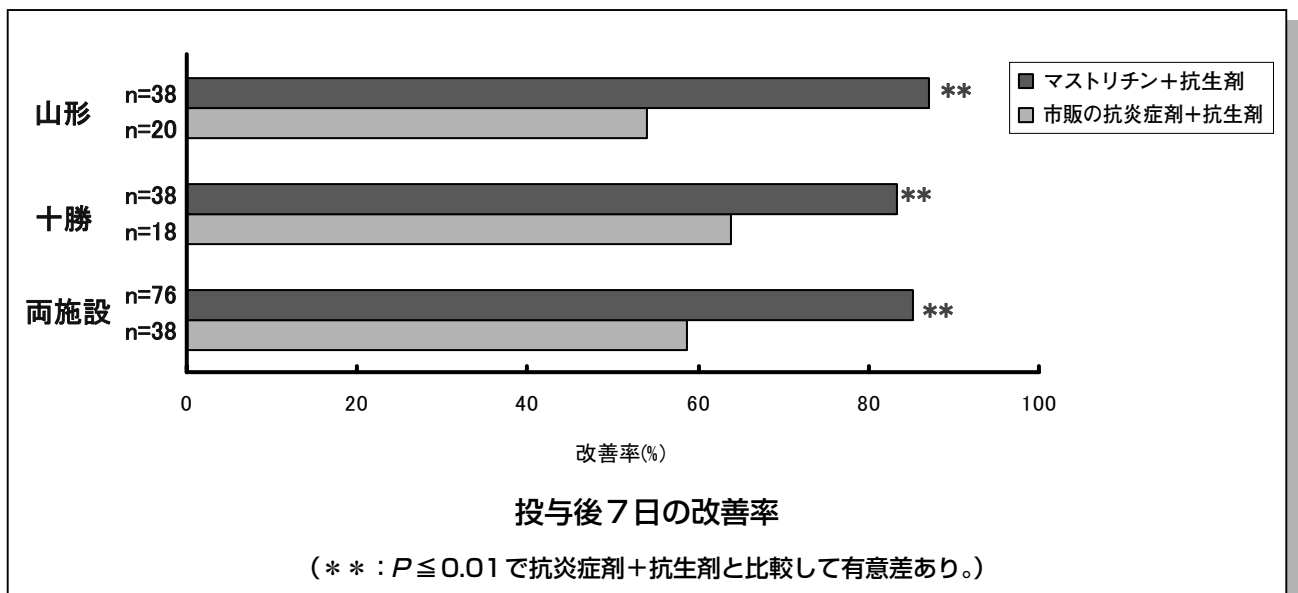
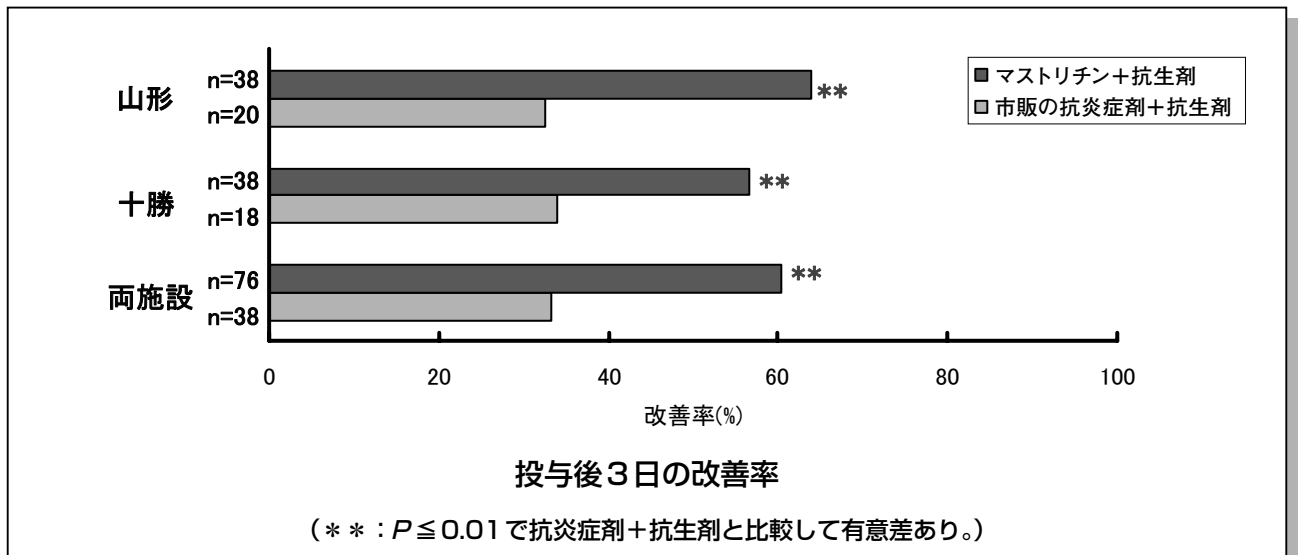
抗生剤は泌乳期用乳房注入剤（有効成分セファゾリン）を用いた。

観察項目は、全身症状（食欲・活力・体温）、乳房（腫脹・硬結・熱感・疼痛・色調）、乳汁（凝固物・性状・CMT凝集・CMT色調）の計12項目についてスコア化して記録した。

上記のすべての観察項目が正常になった分房を治癒とした。

1) 改善率

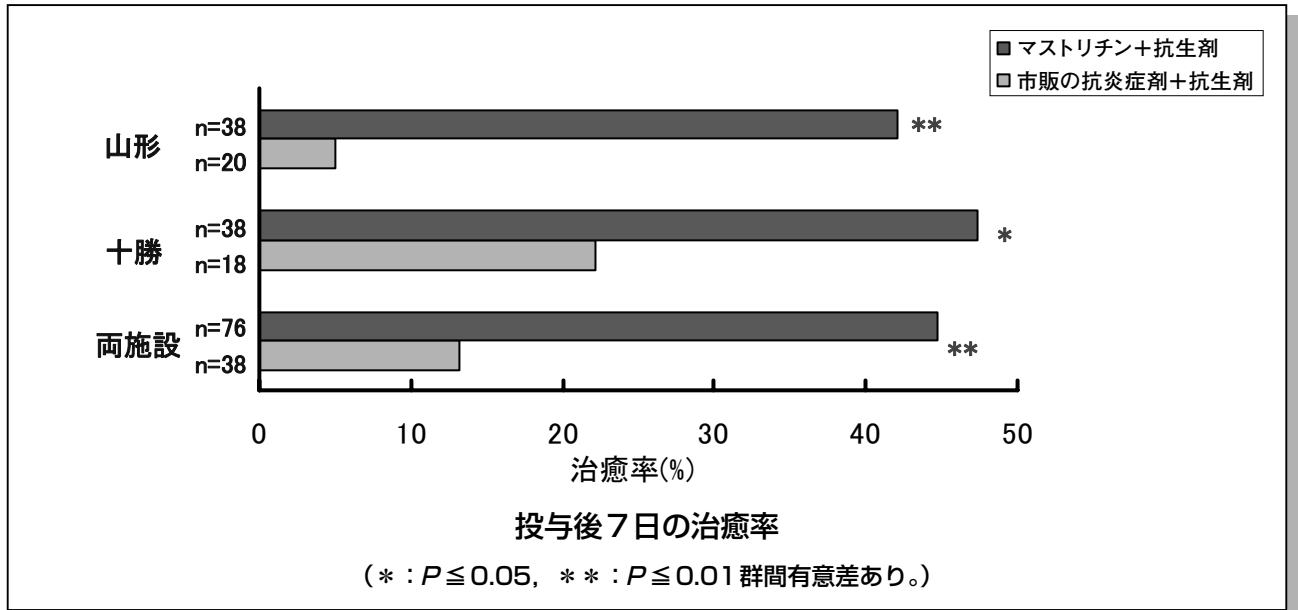
マストリチンと抗生剤を併用した群（試験群）の投与後3日及び7日の改善率は、市販の乳房炎の抗炎症剤を併用した群（対照群）と比べ顕著に高く、マストリチンの投与により速やかに乳房の炎症が改善した。



2) 投与後7日の乳房炎治癒率

マストリチンと抗生剤を併用した群の投与後7日の治癒率は、市販の乳房炎の抗炎症剤と比べ、顕著に高い結果を示した。

以上のことから、マストリチンは抗生剤との併用で、乳房炎の分房を速やかに正常にすることが認められた。

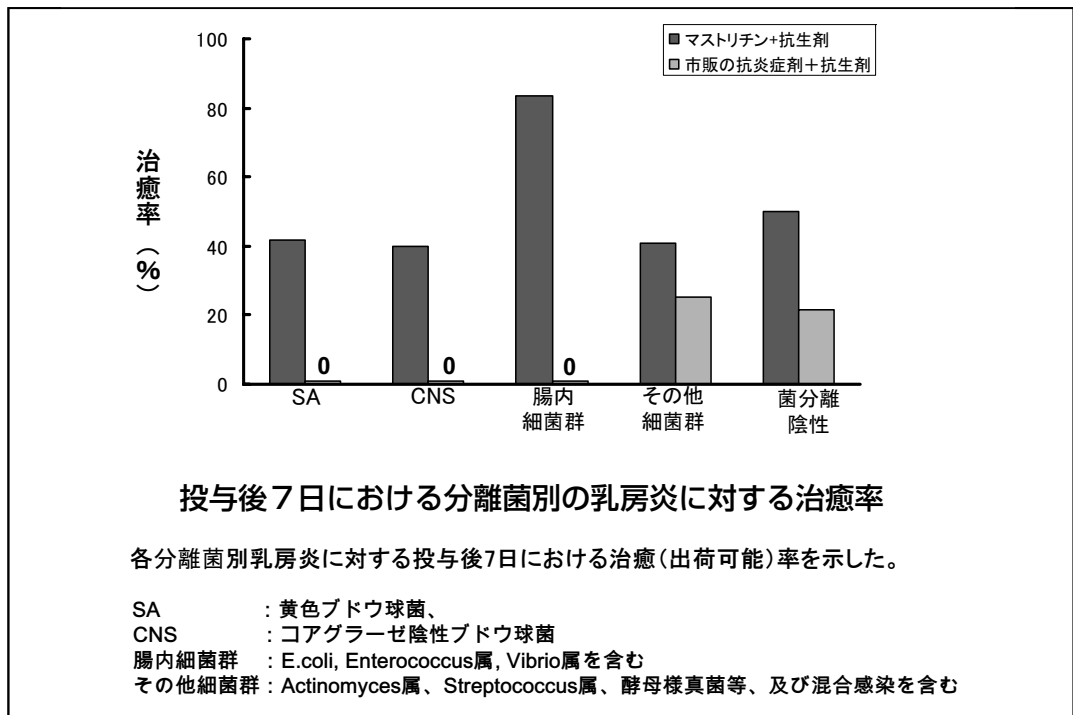


治癒率は以下の観察項目すべてが、正常になった分房の割合とした。

- 全身症状（食欲・活力・体温）、
- 乳房（腫脹・硬結・熱感・疼痛・色調）、
- 乳汁（凝固物・性状・CMT凝集・CMT色調）計12項目

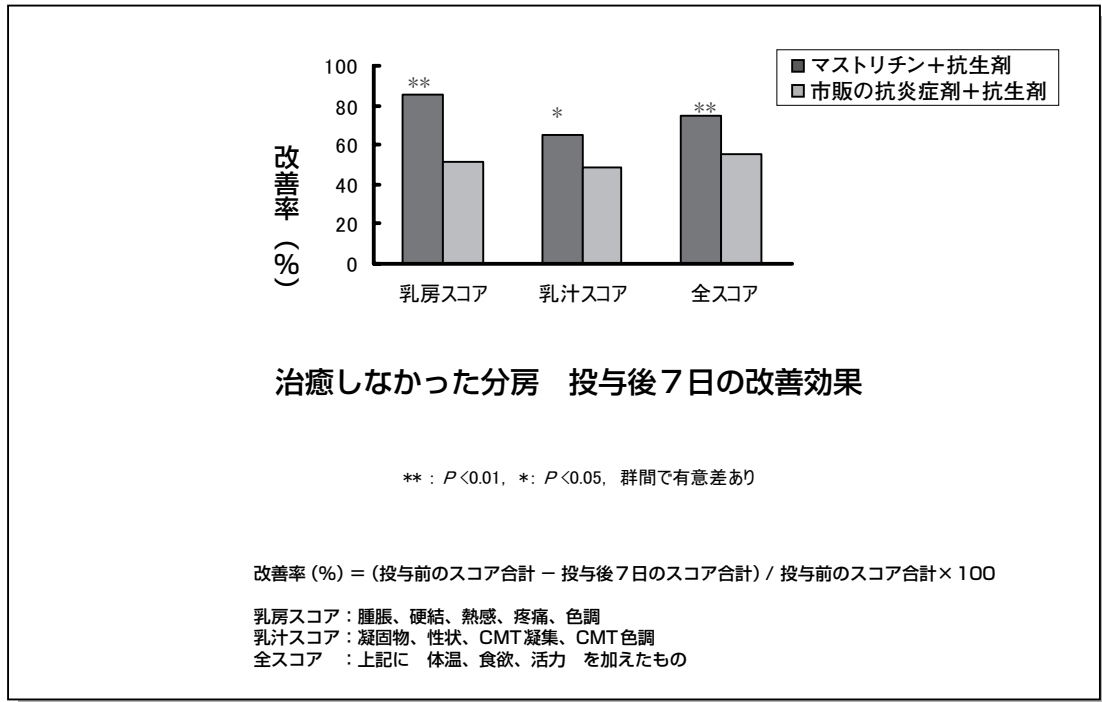
3) 投与後7日の分離菌別 乳房炎治癒率

乳房炎の分離菌別に投与後7日に治癒した分房の割合を示した。主要な分離菌である黄色ブドウ球菌に対する治癒率は、マストリチンと抗生剤を投与した群で高かった。

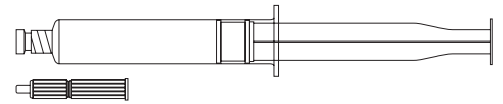


4) 投与後7日に治癒しなかった分房における改善率

投与後7日に乳房炎が治癒しなかった分房におけるマストリチンの炎症改善効果を乳房、乳汁と、これらに全身症状を含む全スコアについて検討した。乳房は、腫脹、硬結、熱感、疼痛、色調、乳汁は、凝固物、性状、CMT凝集、CMT色調、全スコアは、これら乳房と乳汁の各観察項目に体温・食欲・活力を加えた観察項目を基に、改善率を算出した。その結果、投与後7日に治癒しなかった分房においても、マストリチンは抗生剤との併用で乳房炎の炎症を速やかに改善することが示唆された。



マストリチン[®]



【成分及び分量】

1 容器 (10m L) 中
グリチルリチン酸モノアンモニウム 612m g
(グリチルリチン酸として 600m g)

【効能又は効果】

牛の泌乳期乳房炎における炎症の改善

【用法及び用量】

1 分房当たり 10mL (グリチルリチン酸として 600mg) を泌乳期の乳房炎発症乳房内に注入する。投与は 1 症例につき 1 回とする。本剤投与後、直ちに泌乳期用乳房注入剤 (有効成分セファゾリン) を用法・用量に従って投与する。本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

【使用上の注意】

【一般的注意】

- (1) 本剤は獣医師等の適切な指導の下で使用すること。
- (2) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- (3) 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。
- (4) 本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

牛 : 3 日間

牛乳 : 72 時間

【使用者に対する注意】

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。

【牛に対する注意】

1 制限事項

本剤は乾乳期の牛に投与しないこと。

2 副作用

ヒトにおいて、グリチルリチン酸等を含有する医薬品の大量使用或いは長期連用による偽アルドステロン症 (低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等) が報告されている。

3 適用上の注意

- (1) 投与前及び投与後に乳頭及び乳頭口を消毒すること。
- (2) 投与は添付の乳房用投与ユニットGを注射筒に接続して行うこと。

(3) 乳房用投与ユニットG及び注射筒の先端は清潔に取り扱うこと。

(4) 乳房用投与ユニットGは、分房ごとに取り替えること。

(5) 乳房炎症状の軽重に関わらず全量を投与すること。

(6) 本剤投与後、直ちに泌乳期用乳房注入剤 (有効成分セファゾリン) を投与すること。セファゾリンを有効成分とする泌乳期用乳房注入剤以外では、併用による吸収性、残留性、安全性、有効性等についての確認がなされていない。本剤の畜体における休薬期間は、併用するセファゾリン製剤の休薬期間に合わせて設定している。

(7) 本剤投与後には、カゼインとの不可逆的な反応により凝固物が生じることがある。なお、この凝固物は前搾りにより除去でき、休薬期間内に消失する。

(8) 投与は以下の手順で行うこと。

- ①注射筒のキャップをはずし、乳房用投与ユニットGを装着する。必要に応じて調整キャップをはずす。
- ②乳頭を消毒後、乳頭口に投与ノズルを挿入し、本剤の全量を投与する。
- ③本剤投与後、直ちに泌乳期用乳房注入剤 (有効成分セファゾリン) を用法・用量に従って投与する。
- ④泌乳期用乳房注入剤を投与後、再度乳頭を消毒する。

【取扱い上の注意】

- (1) 使用期限が過ぎたものは使用しないこと。
- (2) 変色が認められた場合には使用しないこと。
- (3) 使用済みの容器等は、地方公共団体条例等に従い処分すること。

【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) 直射日光、高温及び凍結を避けること。

【貯法及び有効期間】

室温に保存する。有効期間は 3 年間 (使用期限は外箱及びバラベルに表示)。

【包装】

10 分房分 : 10 mL (1 分房分) × 10

ブリストアフィルム包装 10 個 (乳房用投与ユニットG 10 個添付)