

クレボル対談

Presented by **bah** 物産アニマルヘルス

国内で初めて犬用催吐剤として承認された
「クレボル®」により、
治療の選択肢が増える



欧米における催吐薬の現状とクレボルの開発



日本では犬の催吐処置に主にトラネキサム酸やアポモルヒネが使われていますが、国内で初めて犬用催吐剤として承認されたクレボルの登場により治療の選択肢が増えることが期待されます。そこでクレボルの開発担当と学術担当の二人の獣医師からお話を伺います。

まず欧米ではどのような催吐薬が主流なのでしょうか？またどのような経緯でクレボルの開発に至ったのでしょうか？

クレボルは米国で唯一承認された犬用催吐剤で、米国と欧州諸国で最も多く使用されています。他にアポモルヒネは米国では動物薬として未承認ですが、様々な経路で投与されており、欧州諸国では皮下注射液として承認されています。また主に飼い主によって過酸化水素水が使用されており、α2作動薬は猫の催吐処置でよく使用されています。



オリオン社は、2012年に犬の飼い主がソーシャルメディアでよく検索している項目を調査したところ、犬にとっての有害物質が頻繁に検索されていることがわかりました。さらに、犬の嘔吐誘発もよく検索されていました。これらの結果から、犬が誤って有毒なものを飲み込んだ際の影響や、誤飲時の対応について不安を抱えている飼い主が非常に多いことが推測されました。



そこで嘔吐を誘発する活性物質の探索を開始し、最終的にロピニロールにたどり着きました。次に犬が有毒なものを食べた場合は、処置時間が重要なため、薬物の迅速な吸収と速やかな効果発現が必要であると考えました。ただし、侵襲性や専門的な技術が必要な注射剤は避けたいとも考えました。このような検討過程を経て、私たちが目指すべき製剤は催吐作用を持つ点眼薬であるという結論に至りました。

点眼薬としてのメリット



注射薬ではなく点眼薬を開発した理由は、飼い主が使用をすることも考えたからですか？それとも獣医師が一人で診療しているときも投与できるようにするためですか？

クレボルは点眼滴数で犬の体重に基づいた投与量の調整が可能です。さらによくても簡単に投与できるため、当初は飼い主が自宅で投薬できないかと考えました。ただし、現在は動物病院で使用する獣医用医薬品として承認されており、院内での投与が適切であると考えています。



獣医師一人で投与できる利便性は高いと考えました。ご存知のように催吐処置に注射剤を使用する場合は、バイアルからシリンジへの投与量の調整など時間がかかる細かな作業が必要です。しかし、クレボルならピペットをひねって外すだけで投薬準備は完了します。注射剤と違って点眼投与を怖がる犬は少ないため、別のスタッフが犬を保定する必要もないでしょう。



欧米の獣医師がクレボルを評価するポイント



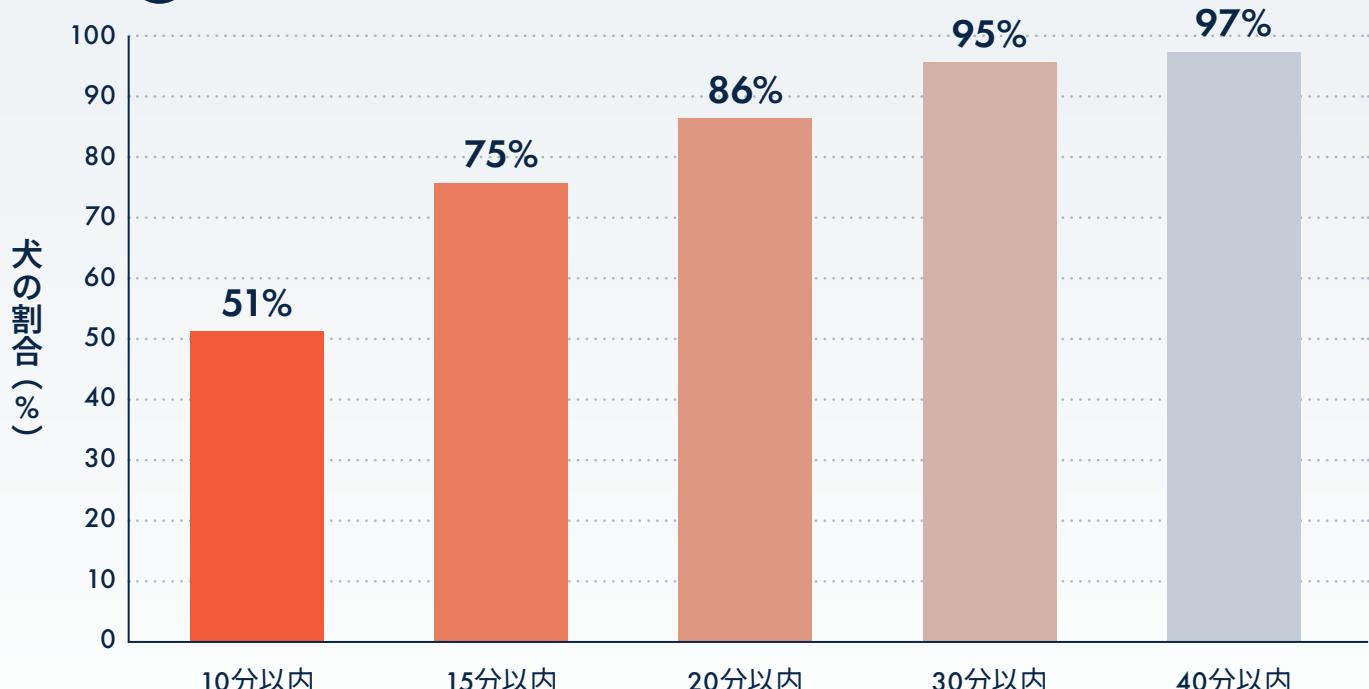
クレボルが欧米で高く評価されている点を教えてください。

欧米の獣医師がクレボルを最も評価しているのは投与の簡便さと効果の信頼性です。

クレボルには大きく3つの特徴があり、①使いやすいシンプルさ。②約50%の犬が10分以内に嘔吐し、95%の犬が30分以内に嘔吐したという効果(図1)の信頼性。早い症例では投与後3分で嘔吐する犬もいました。③注射のように痛みや恐怖を与えない非侵襲性です。



図1 投与から最初に嘔吐するまでの時間





さらにもうひとつの利点として、1回使い切りという経済的特徴もあります。

多くの動物病院では、ひと月に何頭も催吐処置をすることは少ないと想いますので、バイアル製剤の催吐薬では1頭使用後にかなりの薬液が残ります。例えば、開封後の使用期限が28日なら1頭催吐処置をした場合、次に来院する犬が28日以内にいなければ、すべての残量を廃棄することになります。

その点クレボルは催吐処置の犬が来院すると個々のピペットで完結し、次の犬が来院したら新しいピペットを開封するため、衛生的かつ経済的にも優れていると思います。



確かに、日本でもアポモルヒネだとバイアル残薬が余ってしまうことが多く、無駄が出るのが悩みです。クレボルはこの点でもメリットがありますね。



クレボルの効果が得られなかった場合



クレボルを投与しても効果が得られなかった場合、どのように対処すればよいでしょうか?
例えば、アポモルヒネなど他の催吐剤を追加するのでしょうか?



私たちの臨床試験ではクレボル1回投与後に87%の犬が嘔吐しましたが、投与後20分以内に嘔吐が始まらない場合は、1回目と同量の再投与が推奨されます。

この臨床試験の概要を説明します。試験実施計画書には投与後20分以内に嘔吐しない場合は2回目の投与をするように規定されていました。そして本剤投与群100頭中30分以内に嘔吐しなかったのは5頭だけで、このうち2頭は33分と37分後に嘔吐し、残り3頭は嘔吐しませんでした。注目していただきたい点は、嘔吐しなかった5頭がすべて2回目の投与が行われておらず、実施計画書の規定から逸脱していました。つまり規定を遵守した95頭は嘔吐したため、嘔吐が起こらない場合は、20分以内の2回目の投与が非常に重要です。

理由は、クレボルは受容体選択性が高く、有効成分の血中濃度を高めることで、受容体への刺激が高まり効果がより発揮されると考えられるからです。



クレボルもしくはアポモルヒネの投与で望ましい嘔吐が誘発されず、胃の内容物が残っている場合は、いずれかの薬剤の追加投与が可能であることを示す研究報告が1報あります。ただしクレボルとアポモルヒネのように2つの異なるドパミン受容体作動薬を連続投与しても効果が認められない可能性もあり、獣医師が臨床状況を慎重に評価し、内視鏡検査、胃洗浄、活性炭投与、胃内容物の希釈など他の異物除去の検討が必要な場合もあります。

なお、クレボルを投与して嘔吐しないときに考えられることは、犬によっては遺伝的にドパミン作動薬に対して耐性があり、この種の受容体作動薬の効果がほとんどない場合や、犬が何らかの制吐作用がある物質を摂取している場合、さらに、犬が摂取した物質の吸収時間が非常に短い場合などがあります。ですから、嘔吐しないからといってすぐに別のドパミン作動薬を常に追加投与することは推奨しません。

クレボルの使用制限



クレボルの使用制限について
教えてください。



クレボルの投与を制限すべき場合は、咽頭、喉頭、食道等を傷つけるリスクがある鋭利な物体、酸性もしくは塩基性の腐食性物質を摂取したときです。嘔吐によりそれらが胃からの逆流途中で組織を傷つける可能性があります。

また中枢神経系の抑制や発作を起こしている場合、揮発性物質や有機溶剤を摂取したときです。嘔吐物や胃の内容物の一部が誤って気管や肺に入る可能性が高くなるためです。

さらに、角膜潰瘍もしくは眼に炎症や外傷がある犬や妊娠中及び授乳中の犬にも投与を避けてください。

私たちはクレボルを片方の目だけに複数回投与する研究を行っていませんが、もし片方の目に何かしらの疾患があり、もう片方の目が健常なら健常の目のみに投与することは理論的には可能と考えています。



クレボルの副作用と対応策



これまでに経験した有害事象とその対応策について教えてください。



臨床試験でみられた有害事象は、一時的な心拍数の上昇、一時的な無気力もしくは疲労感及び目の充血、眼脂、瞬膜の突出などが報告されています。また嘔吐回数は平均4~5回ですが、もっと多く嘔吐することもあります(図2)。嘔吐が止まらない場合は、ドパミン受容体拮抗薬であるメトクロラミドの注射が効果的です。これは、処置後帰宅する前に嘔吐を止めるためによく使用されます。

図2 嘔吐回数の分布





ほとんどの動物病院ではメトクロプラミドを備えていると思いますので、その点は安心ですね。では、本剤点眼後に眼の症状が現れた場合ですが、眼の症状は比較的目立つため、飼い主が気にすることも多いと思います。獣医師として「問題ないので様子を見てください」と伝えるべきなのか、それとも何か介入すべきでしょうか？



よくみられる眼の兆候として、血管拡張や血流の増加により赤く見えることがあります。通常は数時間以内に自然に回復します。まれなケースですが、透明な分泌物や涙嚢のようなものがみられたとの報告がごく少数あります。

瞬膜が突出し、眼瞼痙攣のように目を細める犬もいますが、これらも通常は軽度から中程度のものであり、数時間以内に自然に治ります。したがって、眼関連の副作用に対してメトクロプラミドを使用する必要はほとんどありません。



点眼後に眼を洗浄する必要
はありますか？



いいえ、洗浄の必要はありません。クレボルは点眼後に下まぶたの内側の結膜粘膜から速やかに吸収されます。そのため数分後には除去すべき残留物はほとんど存在しません。

米国では人用アポモルヒネの錠剤を粉末にしたものや人用アポモルフィン注射液を眼の結膜に滴下して使用されています。このような場合は、残留薬剤を除去するために眼球と下まぶたの間を洗浄する必要がありますが、クレボルではこの処置は必要ありません。



日本におけるクレボルの展望



クレボルの使用方法や注意すべき点がよく分かりました。現在、日本の多くの獣医療現場で催吐処置にトラネキサム酸が選択されていますが、私は過去にトラネキサム酸投与後に痙攣が止まらなくなる重篤な副作用を経験しました。

その症例は、最終的に全身麻酔を使用して痙攣を抑えるしかありませんでした。人工呼吸をかけながら6時間ほど麻酔を維持し、その後ゆっくり覚醒させるという大変な処置が必要でした。私はその経験以降、催吐処置にトラネキサム酸を使用していません。

今回、クレボルが動物用医薬品として承認されたことで、催吐処置における安全性の向上が期待できると思います。そして救急に携わる立場からみても、クレボルが日本で普及していくのがとても楽しみです。



日本の獣医師へのメッセージ



最後に、日本の獣医師に向けてメッセージをお願いします。

塗木先生

繰り返しになりますが、クレボルは非常に使いやすく、効果の信頼性が高く、何よりも注射を必要としない薬剤です。有効成分であるロピニロールは高い受容体選択性があり、速やかに嘔吐を誘発し継続時間も短いため(図3)、日本の獣医療に大きく貢献できると信じています。



Terri Tuomi 先生

クレボルのデバイスは単回使用のピペットを採用しているため、ほとんどの場合1頭の犬に1ピペットで投与が完了し、薬剤の無駄が発生しません。有効性や安全性に加えて、このような経済的な利点もぜひ理解していただきたいです。日本でもクレボルが誤飲時の標準的な治療薬として広く普及することを願っています。今回の対談では、私たち多くのことを学ばせていただきました。塗木先生、お時間をいただきありがとうございました。



Heidi Heikkila 先生



お二人ともありがとうございました。

塗木先生

図3 初回嘔吐から最後の嘔吐までの持続時間

