

内眼部、外眼部疾患の炎症に…



ブドウ膜炎にも有効。

for Animal Use
STEROP[®]

イヌ結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、ぶどう膜炎治療剤

日本標準商品分類番号 87959

動物用医薬品

抗炎症ステロイド点眼剤

ステロップ[®]

ジフルプレドナート乳濁点眼液

製造販売元 千寿製薬株式会社
大阪市中央区平野町二丁目5番8号

販売 DSファーマアニマルヘルス株式会社
大阪市福島区海老江1-5-51

抗炎症ステロイド点眼剤 ステロップ®について

抗炎症ステロイド点眼剤 ステロップ®

ステロップ®は、プレドニゾロンの6,9位にフッ素、17,21位にそれぞれブチル基およびアセチル基を有するステロイド剤であるジフルプレドナートを有効成分とする乳濁点眼剤であり、イヌの結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、ぶどう膜炎の治療に対し有用性が認められている。

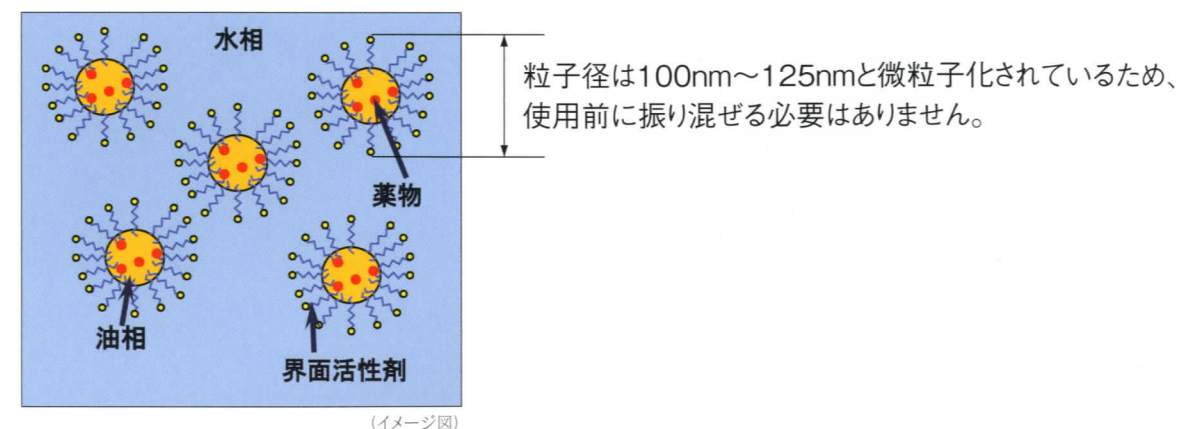
ステロップ®の特性

1. イヌの眼科領域の抗炎症剤として、日本で初めてのステロイド性抗炎症点眼剤である。
2. 急性結膜炎およびぶどう膜炎などの、各種実験的眼炎症に抗炎症作用が認められている。
3. イヌの結膜炎、角膜炎、眼瞼炎に高い臨床効果を示す。
【有効率(有効以上)93.1%(94/101例)】
総症例106例の調査では、副作用は認められなかった。
4. イヌのぶどう膜炎に高い臨床効果を示す。
【有効率(有効以上)96.2%(25/26例)】
総症例32例中2例(6.3%)に副作用が認められた。
副作用の内容は、点眼時刺激症状1件(3.1%)、眼圧の上昇1件(3.1%)であった。

ステロップ®の製剤特性

ジフルプレドナートは難水溶性であるため、油に溶解させた後、界面活性剤で覆われた油を水中に分散させた微粒子製剤(エマルジョン)の水性点眼剤とした。

●ステロップ®の乳濁状態



臨床試験成績に関する事項

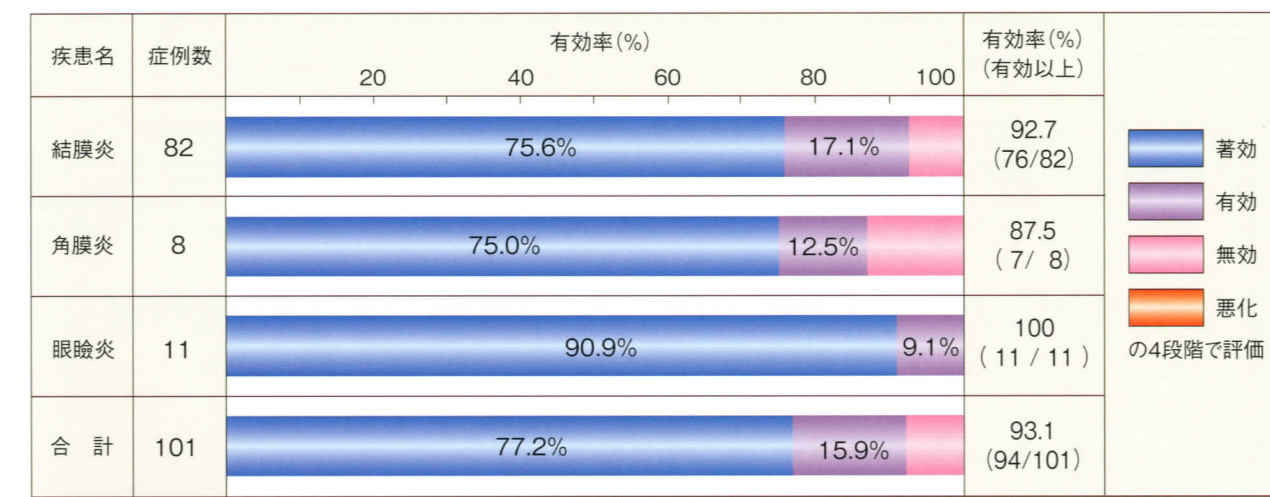
臨床効果

1. 結膜炎・角膜炎・眼瞼炎に対する効果

結膜炎、角膜炎、眼瞼炎と診断された犬101例についての臨床試験では、101例中94例〔有効率93.1%(有効以上)〕に臨床効果が認められた。

なお、1日投与量の大部分が1回1~2滴、1日4回、投与期間は2日~9日間であった。

●疾患別有効率



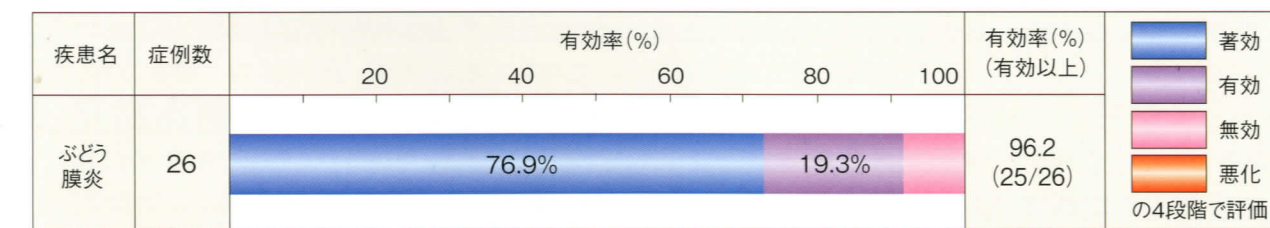
承認時千寿製薬集計

2. ぶどう膜炎に対する効果

ぶどう膜炎と診断された犬26例についての一般臨床試験では、25例〔有効率96.2%(有効以上)〕に臨床効果が認められた。

なお、1日投与量の大部分が1回1~2滴、1日4回、投与期間は3日~16日間であった。

●疾患別有効率



高島一昭他:動物臨床医学,21,12,2012

副作用

結膜炎・角膜炎・眼瞼炎を対象とした臨床試験における総症例106例の調査では、副作用は認められなかった。

ぶどう膜炎を対象とした臨床試験における総症例32例の調査では、2例(6.3%)に副作用が認められた。その内容は、点眼時刺激症状1件(3.1%)、眼圧の上昇1件(3.1%)であった。

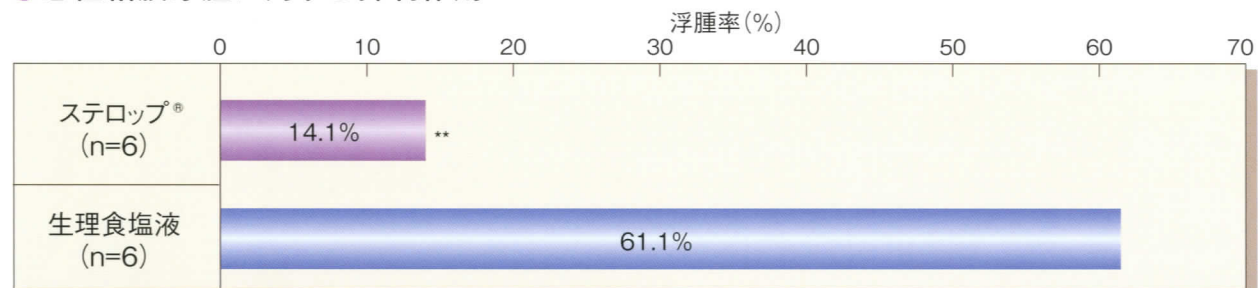
非臨床試験に関する事項

薬効・薬理

1. イヌカラゲニン結膜炎に対する抗炎症作用

イヌにおけるカラゲニンによる実験的急性結膜浮腫に対する効果を検討したところ、ステロップ®群は対照群(生理食塩液投与)に対して結膜浮腫を有意に抑制し、急性結膜炎に優れた抗炎症作用が認められた。

●急性結膜浮腫に対する抑制作用

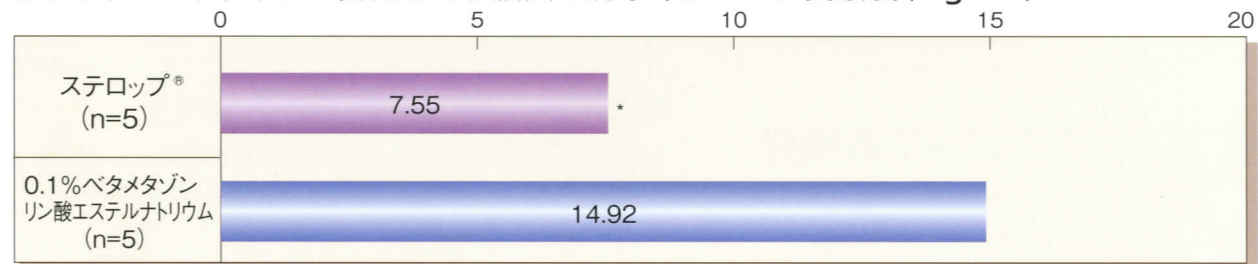


** : P<0.01 (対照群と比較、Dunnett検定; 実験は異なる濃度も用いたので多重比較法を利用)

2. ラット実験的ぶどう膜炎(エンドキシン誘発)に対する抑制作用

ステロップ®は、ラットを用いたエンドキシンによる実験的ぶどう膜炎モデルで、0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムに対して、房水中のタンパク質濃度を有意に抑制した。

●ラットエンドキシン誘発ぶどう膜炎の房水中タンパク質濃度 (mg/mL)



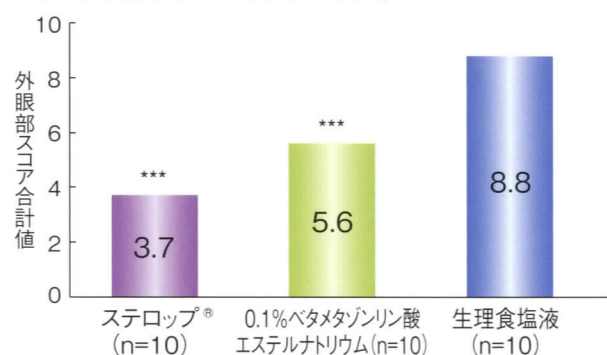
* : P<0.05 (0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム群と比較、Student t-検定)

3. ウサギウシ血清アルブミン誘発ぶどう膜炎に対する抗炎症作用

ウサギにおける実験的ウシ血清アルブミン誘発ぶどう膜炎に対する効果を各症状スコア判定で検討したところ、ステロップ®群は対照群(生理食塩液投与)に対して症状スコア合計値の上昇を有意に抑制し、ぶどう膜炎の外眼部及び内眼部炎症に優れた抗炎症作用が認められた。

また、ステロップ®は0.1%ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムに比べ強い抗炎症効果を示した。

●外眼部炎症に対する効果

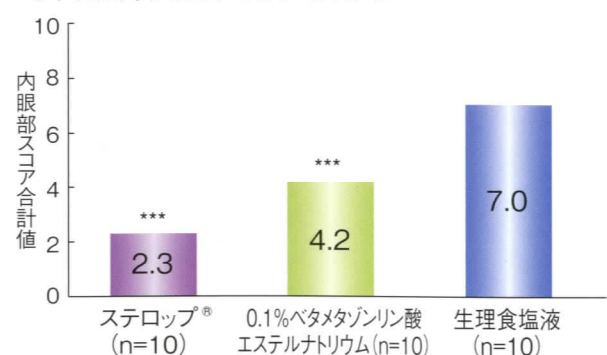


*** : P<0.001 (対照群と比較、Steel検定)

採点項目

外眼部炎症(角膜の混濁、結膜の浮腫及び発赤、分泌物)

●内眼部炎症に対する効果



*** : P<0.001 (対照群と比較、Steel検定)

採点項目

内眼部炎症(虹彩の充血及び形態変化、前房混濁)

薬物動態

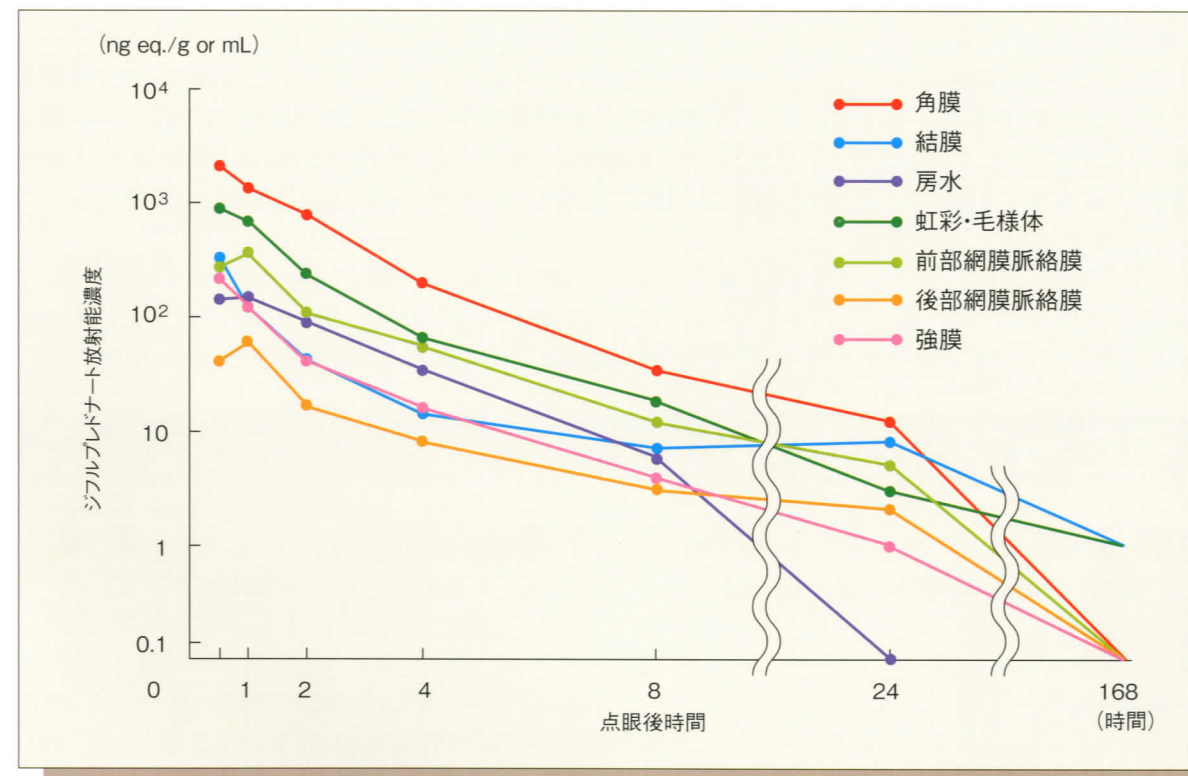
眼内移行(ウサギ)

1. 単回点眼

有色ウサギの右眼に³H-0.05%ジフルプレドナート点眼液を単回点眼し、30分、1、2、4、8、24、168時間後の主要組織での放射能濃度の時間的推移は下図のとおりであった。

なお、外眼筋、水晶体、涙腺、副涙腺への分布は少なく、硝子体及び血漿中にはほとんど認められなかった。

また、投与168時間後までの尿・糞中総放射能排泄率は投与量の99.5% (尿:37.1%、糞:62.4%)であったことから、ジフルプレドナートあるいはその代謝物は体内に残存することなく、尿・糞中へ排泄されるものと考えられた。



2. 反復点眼

有色ウサギの右眼に³H-0.05%ジフルプレドナート点眼液を1日4回、7日間(合計28回)反復点眼し、12回投与の24時間後、28回投与の30分、2、8、24時間、7、28日後に主要組織(角膜、結膜、房水、虹彩・毛様体、前部網膜脈絡膜、後部網膜脈絡膜、強膜、外眼筋、水晶体、硝子体、涙腺、副涙腺)及び血中での放射能濃度を測定した。その結果、外眼筋では28回投与の2時間後、水晶体及び涙腺では28回投与の8時間後、他の組織では28回投与の30分後に最高濃度を示した。12回投与の24時間後及び28回投与の24時間後における眼組織内放射能濃度を比較すると、28回投与群の投与側及び非投与側の各眼組織は12回投与群の2倍以下と、投与回数の増加に伴う放射能濃度の上昇は緩徐であった。従って、さらなる点眼回数による急激な放射能濃度の上昇は起こらず、ジフルプレドナートあるいはその代謝物の蓄積性は小さいものと考えられた。また、反復点眼投与終了後の眼組織内放射能濃度は特定組織に放射能が残存することなく、いずれの組織からも放射能が経時的に減少していることより、反復投与によるジフルプレドナートあるいはその代謝物の残留性も低いものと考えられた。

毒性

1. 眼毒性

点眼試験

イヌの両眼にステロップ®、ステロップ®の基剤又は生理食塩液を1回100μL、1日4回、4週間点眼した試験では、眼科的検査(肉眼及びスリットランプによる前眼部検査、眼底検査、網膜電位図測定、瞳孔径測定、眼圧測定)、摂餌量、体重、尿検査及び剖検においてステロップ®に起因する変化は認められず、また、一般症状についても異常は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査においてはリンパ球数、好酸球数及びその比率の低値、好中球比率の高値、乳酸脱水素酵素、アルブミン、総コレステロール、Na濃度及びα₂-グロブリンの比率の高値、α₁-グロブリン及びβ-グロブリンの比率の低値が認められた。

器官重量では、副腎及び胸腺重量の低値が認められ、病理組織学的検査では、副腎皮質及び胸腺の萎縮などが認められているが、これらの変化はステロイド剤に一般的にみられるものと考えられた。

2. 安全性

ビーグル犬の右眼のみにステロップ®を1回100μL、2時間間隔で1日4回(常用量群)又は1時間間隔で1日8回(高用量群)、対照群として右眼のみに生理食塩液を2時間間隔で1日4回、14日間連続点眼した。その結果、一般状態、投与部位(眼)の臨床所見、体重、眼科学的検査(前眼部刺激性症状、角膜上皮障害性、中間透光体、眼圧測定及び眼底検査)、尿検査、剖検所見及び器官重量において特記すべき所見は認められなかった。

また、血液学的検査及び血液生化学的検査において認められた常用量群の総タンパクの増加、高用量群での好酸球の減少、総タンパク及びアルブミンの増加はステロイド剤で一般的に認められる変化であり、これらの変化はいずれも回復しており、持続性の認められない軽度な変化であった。

ステロップ®の概要

1. 効能・効果

犬: 結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、ぶどう膜炎

2. 用法・用量

1回1~2滴、1日4回点眼する。

3. 組成・性状

(1) 組成

本剤は、1mL中ジフルプレドナート0.5mgを含有する白色の乳濁の点眼液である。また、添加物として濃グリセリン、ホウ酸、ポリソルベート80、エデト酸ナトリウム水和物、ソルビン酸、ヒマシ油、酢酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウムを含有する。

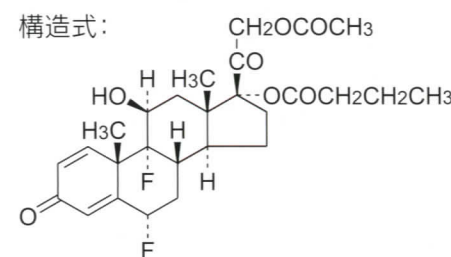
(2) 製剤の性状

本剤は、白色の乳濁の点眼液で、無菌製剤である。 pH: 5.2~5.8

(3) 有効成分の理化学的知見

一般名: ジフルプレドナート (Difluprednate) [JAN]
化学名: 6α,9-Difluoro-11β, 17,21-trihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione 21-acetate 17-butyrate
分子式: C₂₇H₃₄F₂O₇ 分子量: 508.56

性状: ジフルプレドナートは、白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
アセトニトリルに溶けやすく、エタノール(95)又は1,4-ジオキサンにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
融点: 約190℃(分解)



4. 安定性

本剤は、長期保存試験(25℃ 40%RH)において、3年間安定であった。

5. 使用上の注意

[一般的注意]

- (1) 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。
- (2) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- (3) 本剤は獣医師の適正な指導の下で使用すること。
- (4) 本剤の使用に当たっては1週間の投与を目安とし、症状の改善傾向が認められる場合は2週間までの投与とする。なお、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用せず他の治療に切り替えること。

[使用者に対する注意]

誤って本剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
また、点眼の際に液が目に入った場合や皮膚についた場合は、直ちに水で洗うこと。

[犬に対する注意]

1. 制限事項

- (1) 妊娠動物に使用しないこと。
- (2) 角膜上皮剥離又は角膜潰瘍の犬には使用しないこと。
- (3) 眼に細菌、ウイルスもしくは真菌が感染している症例では、本剤の安全性は確認されていないので、感染症の発現等に十分注意すること。
- (4) 緑内障の犬に使用する場合は、眼圧上昇の発現等に十分注意すること。(他のステロイドの点眼により眼圧上昇が認められたとの報告がある)
- (5) 若齢犬では、本剤の安全性は確立されていないので、投与する場合には十分注意すること。

2. 副作用

- (1) 本剤の投与により、ときに刺激性を示す所見又は眼圧上昇があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 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。

3. 適用上の注意

- (1) 本剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2) 眼の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には観察を十分行い、慎重に投与すること。
- (3) 創傷治癒の遅延をきたすことがあるので、観察を十分行い、慎重に投与すること。

- (4) 点眼用にはのみ使用すること。
- (5) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- (6) 点眼のとき、眼から本剤がこぼれた場合、拭き取ること。(罹患犬又は同居犬が本剤を舐める可能性があるため)
- (7) 薬液が二層に分離している場合は使用しないこと。

[取扱い上の注意]

- (1) 本剤は外箱に表示の使用期限内に使用すること。
- (2) 外箱に表示の使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。

[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) 本剤は高温を避け室温で保存すること。また、外箱開封後は必ず添付の遮光袋(5mL×1包装品の場合は個装箱)に入れ、直射日光を避けて保存すること。
- (3) 凍結を避けて保管すること。(薬液は凍結すると、融解時、二層に分離するため)
- (4) 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。

6. 包装

5mL×1
5mL×10

