

いつものように過ごす幸せ。

アトピカ
内用液



アトピカ®は、
その使いやすさが認められ、
「fab Easy to Give Award」を
受賞しました。

「fab」は、猫を取り巻く医療・福祉環境向上の
ために活動している英国の慈善事業団体です。

製品に関する情報、学術資料等につきましては弊社営業担当者までお問い合わせ下さい。

製造販売業者
ノバルティス アニマルヘルス株式会社
東京都港区西麻布4丁目12番24号

ノバルティスカスタマーサービス TEL 0120-162-419
月～金 9:00～12:00, 13:00～17:00(祝祭日除く)

ATP1209-112-PI



技術資料

いつものように過ごす幸せ。

アトピカ
内用液

Contents

1.製品特長	3
2.猫のアレルギー性皮膚炎とは	4
症状	4
診断	4
治療	5
3.薬効薬理	6
4.薬物動態	7
5.安全性試験	8
6.臨床試験における有効性	9
国内臨床試験	9
海外臨床試験	11
漸減の検討	13
7.臨床試験における安全性	13
8.使用方法	14
9.使用上の注意	15
10.参考文献	17

1. 製品特長

① 有効性

臨床試験において、かゆみの軽減、皮膚病変の縮小が認められ、また多くの症例で漸減が可能である

② 安全性

ステロイド剤の代替薬となりうる

③ 簡便性

投薬コンプライアンスを向上する液剤で直接投与または混餌投与が可能

組成・性状

アトピカ®内用液は1mL中有効成分としてシクロスポリン100mgを含有する。本剤は黄色～微黄褐色澄明の液体である。

効能・効果

猫：慢性アレルギー性皮膚炎における症状の緩和

用法・用量

猫：1日1回、体重1kg当たりシクロスポリン7mg（製剤として0.07mL/kg）を基準量として、空腹時に少量の餌に混ぜて摂取させるかシリンジを用いて直接口に入れ、連日経口投与する。臨床症状の改善は概ね4週間程度でみられる。臨床症状の改善が認められた場合には、症状に応じて投与間隔を隔日または週2回に漸減することができる。

2.猫のアレルギー性皮膚炎とは

アレルギー性皮膚炎は猫において一般的にみられる皮膚疾患であり、通常、環境、食事及び／又はノミアレルゲンなど免疫反応を刺激するアレルゲンによって引き起こされ、慢性的で再発性があり、生涯にわたる管理が必要となる。なお、アトピカ®内用液投与の対象となるのは、ノミと食事以外の原因によるアレルギー性皮膚炎である。

症状

猫のアレルギー性皮膚炎は通常、瘙痒のほかに頭部及び頸部の表皮剥離(びらんや潰瘍)、左右対称性自己誘発性脱毛、好酸球性プラーク形成または肉芽腫(無痛性潰瘍や頸部浮腫を含む)及び粟粒性皮膚炎の少なくとも1徴候を呈する。これらの徴候はヒトや犬におけるアトピー性皮膚炎とは異なっている。多くの罹患猫は3歳齢以前に最初の臨床徴候が現れるが、さらに幅の広い初発年齢を報告した論文もみられる¹⁾。

典型的な病変



自傷による左右対称性脱毛



好酸球性プラーク



粟粒性皮膚炎



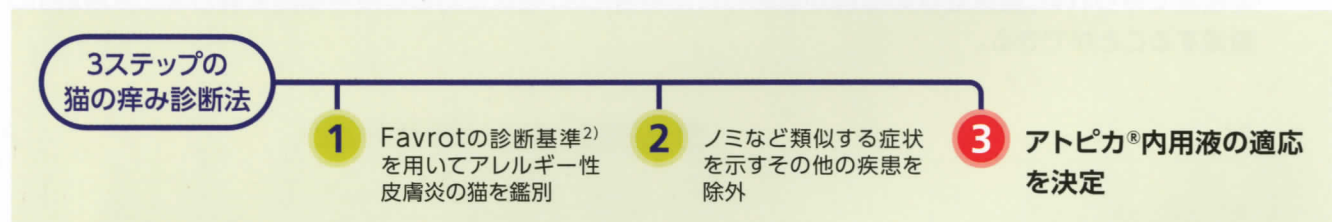
頭頸部の表皮剥離

診断

猫のアレルギー性皮膚炎に特異的な所見は見出されていない。アレルギー性皮膚炎の診断は、病歴と臨床症状、瘙痒など類似する症状を示すその他の疾患の除外に基づいて行う。

ノバルティス アニマルヘルス社では皮膚科専門医*と共同で簡単な猫の痒みの診断法を作成した。

3ステップの猫の痒み診断法



※ Martha Cannon, Rosario Cerundolo, Paul Coward, Chris Dale, Peter Forsythe, David Grant, Andrea Harvey, Sarah Heath, Anke Hendricks, Julie Henfrey, Tim Nuttall, Stephen Shaw

Favrotの診断基準

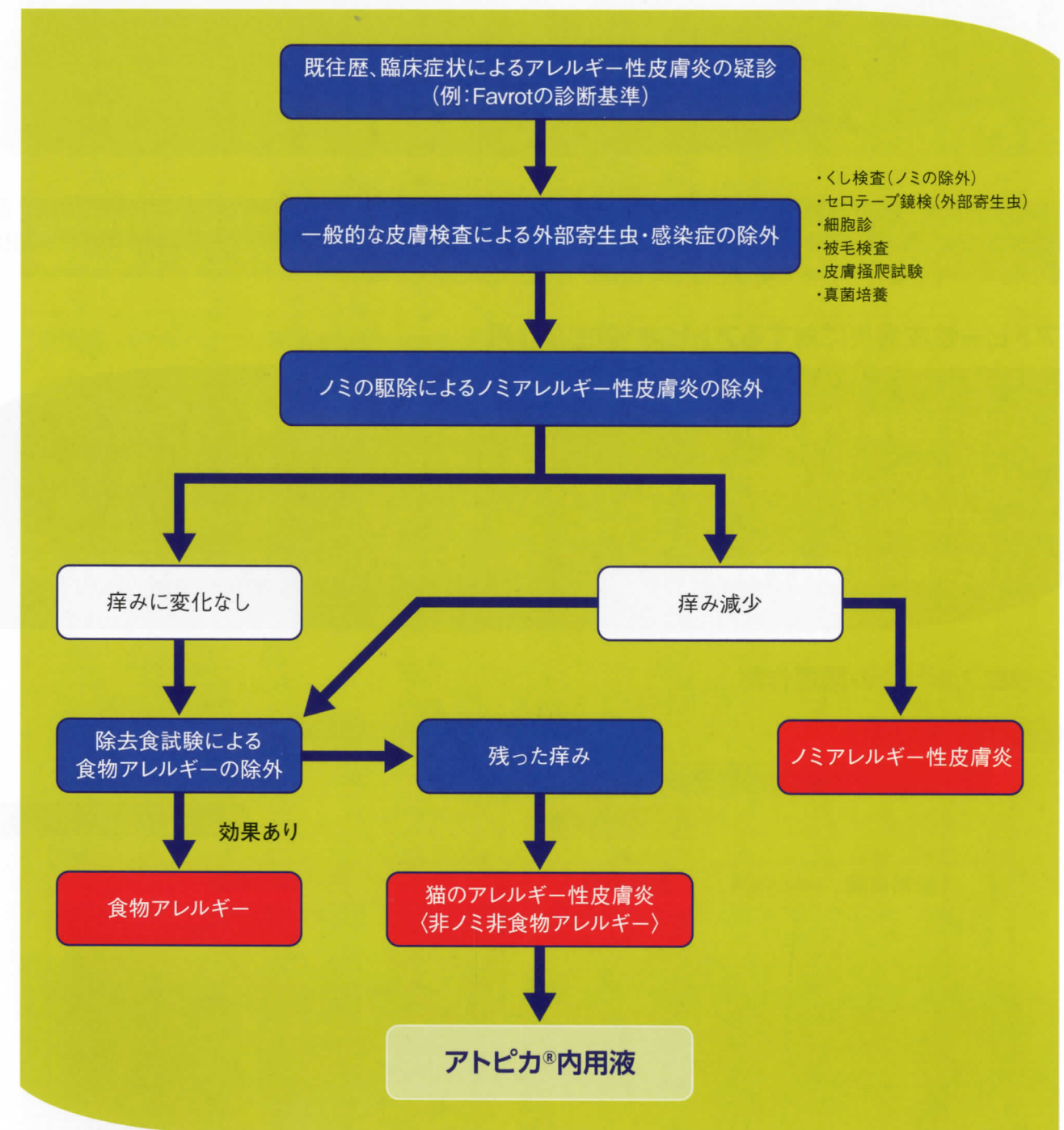
C. Favrotにより提唱された猫の非ノミ誘発性過敏性皮膚炎の診断基準。

501症例の瘙痒と皮膚病変を示す猫の臨床徴候から確立された。

- | | |
|----------------------------|----------------------|
| 1. 2ヵ所以上の病変 | 3. 左右対称性脱毛 |
| 2. 以下の4つの臨床パターンのうち、2つ以上がある | 4. 口唇の病変 |
| — 左右対称性脱毛 | 5. 頸部または頸部のびらんまたは潰瘍 |
| — 粟粒性皮膚炎 | 6. 臀部に病変がない |
| — 好酸球性皮膚炎 | 7. 臀部または尾部に非対称性脱毛がない |
| — 頭部・頸部のびらん／潰瘍 | 8. 結節または腫瘍がない |

以上の8項目のうち5項目を満たす場合、75%の感度と76%の特異性をもって非ノミ誘発性過敏性皮膚炎と診断できる。類似する疾患の除外により、診断精度を上げることも重要である。

猫のアレルギー性皮膚炎の診断フロー²⁻⁵⁾



治療

現在、国内において猫のアレルギー性皮膚炎治療薬として承認されている製品はない。多くの症例は抗ヒスタミン剤またはグルココルチコイドによる治療、アレルゲン特異性免疫療法(減感作療法)といった従来の治療法を受けているのが実状であり、どの治療法も優れた有効性と高い安全性を共に満たすものはない⁶⁾。

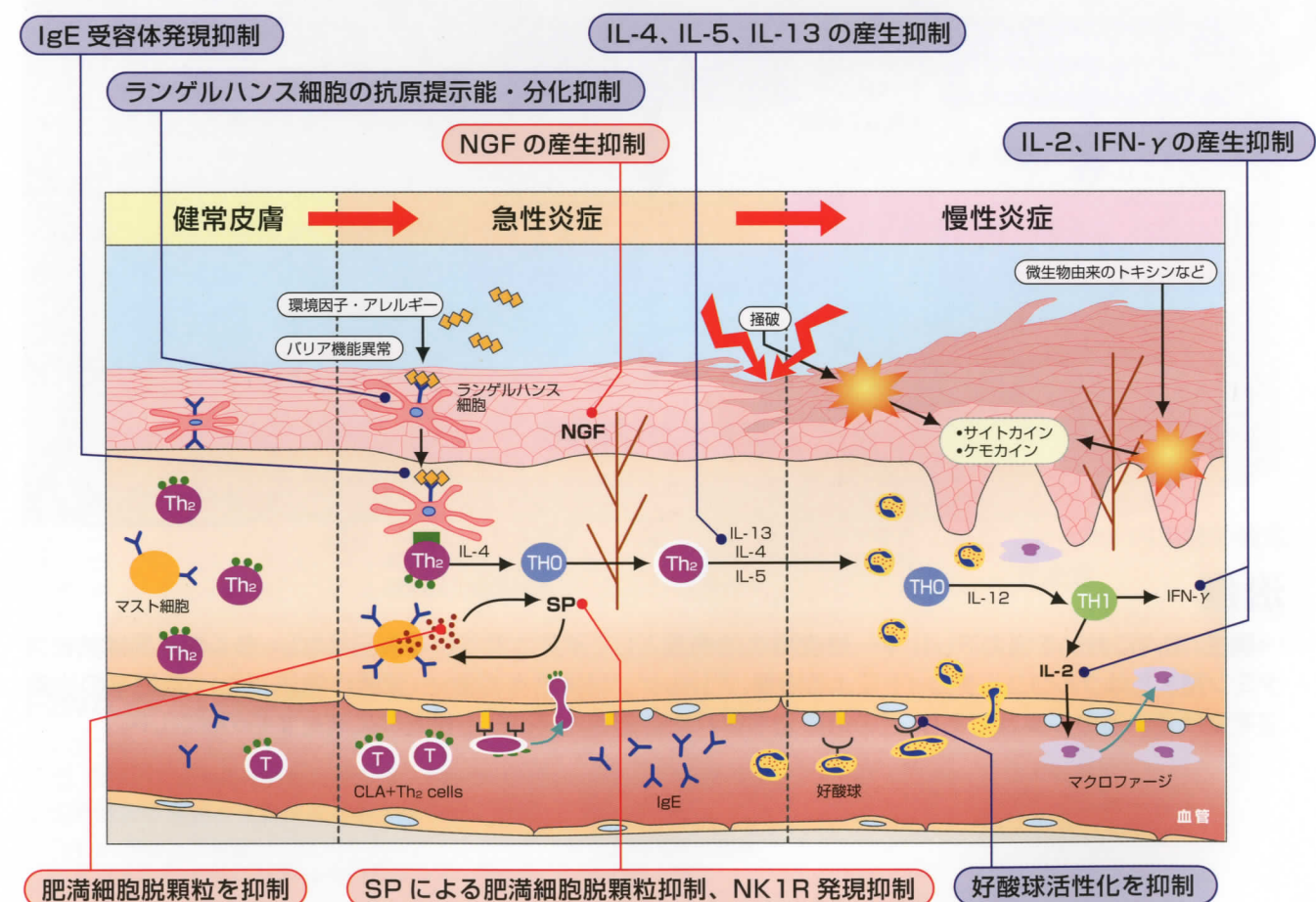
3. 薬効薬理⁷⁻¹³⁾

アトピカ®は、主にT細胞が産生するIL-2、IFN- γ などのサイトカインの転写を特異的かつ可逆的に抑制する。また、T細胞以外に対する作用として、肥満細胞の脱顆粒抑制作用や好酸球の浸潤、活性化抑制作用などがあり、アレルギー性皮膚炎の炎症を抑制し症状を改善させると考えられている。

アトピー性皮膚炎に対するアトピカ®の主な作用

- ① IgE受容体の発現抑制
- ② ランゲルハンス細胞の抗原提示能・分化抑制
- ③ 肥満細胞脱顆粒を抑制
- ④ 好酸球活性化を抑制
- ⑤ IL-2、IFN- γ 、IL-4、IL-5、IL-13産生抑制
- ⑥ NK1レセプターの発現抑制
- ⑦ サブスタンスPによる肥満細胞脱顆粒を抑制

シクロスポリンの薬理作用



○ はステロイドと共通の作用、● はシクロスポリン特有の作用を示す NGF: nerve growth factor, SP: substance P

「シクロスポリンの免疫異常性皮膚疾患への応用とそのピットフォール」大槻マミ太郎 Visual Dermatology, 5 (No. 10): 1026. より引用、一部改変

4. 薬物動態¹⁴⁾

各薬物動態パラメータにおいて絶食時投与と混餌投与では有意な差が認められない場合が多かった。そのため、投与方法は絶食時投与または混餌投与が好ましい。

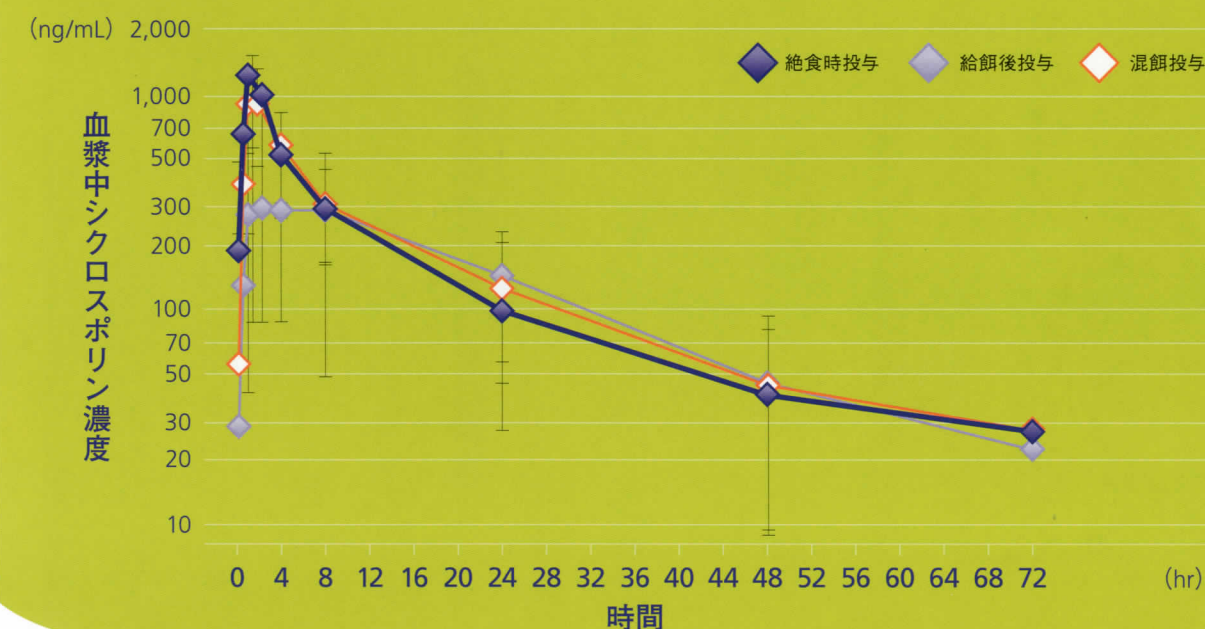
- 対象** 短毛種イエネコ12頭(雌雄各6頭)、体重: 3.1~4.9kg(馴化期間終了時)
- 方法** 猫に3種類の給餌条件(24時間絶食後投与、給餌30分後投与、及び混餌投与)でシクロスポリンマイクロエマルジョン液を目標投与量7mg/kg、単回経口投与した。
- 結果** 経口投与における3給餌条件を比較した場合、生物学的利用率は、絶食時投与と混餌投与は生物学的同等性が示され、給餌後投与と比べて有意に高い値を示した。その他の薬物動態パラメータにおいても、絶食投与時と混餌投与時とでは有意な差が認められない場合が多かった。また、給餌後投与では他の2給餌条件と比べて血漿中薬物動態の違いが大きかった。いずれの給餌条件においても各薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

血漿中シクロスポリンの薬物動態パラメータ

投与経路	経口	経口	混餌(経口)
項目/投与条件	絶食時	給餌後	混餌
t _{max} [h]	1.1 ± 0.4	5.6 ± 6.6	1.5 ± 0.3
C _{max} [ng/mL]	1,378 ± 484*	412 ± 260	1,078 ± 481*
AUC[(ng/mL)·h]	11,027 ± 6,214*	8,984 ± 6,023	11,418 ± 6,600*
t _{1/2} [h]	27.3 ± 10.5*	26.2 ± 5.6*	23.1 ± 6.1*

*を付した値は同一パラメータ内で給餌条件による有意差が認められないものを示す。

血漿中シクロスポリン濃度推移



5.安全性試験¹⁵⁾

推奨投与量の約5倍(40mg/kg)を6ヵ月間投与しても、重要な臓器への大きな影響は見られなかった。

- 対 象** 短毛種イエネコ40頭(雄20頭、雌20頭)
5.6～6.2ヵ月齢、体重:雄2.64～4.88kg、雌2.32～3.05kg(試験-1日)
- 方 法** 猫をアトピカ®内用液の想定される臨床適用最大量(8mg/kg/day)の1倍、2倍、3倍及び5倍量の用量(8, 16, 24及び40mg/kg/day)、又はプラセボの5つの試験群に雌雄別に無作為に割り付け、1日1回、6ヵ月間、反復経口投与した。
- 【検査項目】**
ケージ前観察、一般状態、身体検査・神経学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、尿検査、体重、摂餌量・摂水量、検眼鏡検査、心電図検査、血圧、被験物質の血中濃度測定、パンチバイオプシー検査、死後検査(肉眼的病理検査、肝臓の分析、臓器重量測定、病理組織学的検査)
- 結 果** 5倍量(40mg/kg/day)投与群の1頭が投与14日目に一般状態の悪化から安楽死に至った。当該症例は、病理組織学的検査により、肋骨骨折/仮骨及び中程度の骨髓細胞の減少が認められた。肋骨骨折は本剤投与開始前に生じたものであり、これらの徴候・症状と、本剤投与との因果関係は不明であった。
嘔吐及び軟便の発生頻度の用量依存的な上昇が認められ、本剤投与に関係していると考えられた。
上記安楽死1例以外については、評価を実施したいずれの検査項目においても被験物質による毒性学的な影響を示唆する所見は認められなかった。

注) 本剤の承認用量は体重1kg当たりシクロスポリン7mgを基準用量としている(P.3参照)。

6.臨床試験における有効性

国内臨床試験¹⁶⁾

①試験デザイン

- 対 象** 粟粒性皮膚炎、顔又は頸部の表皮剥離、自己誘発性(損傷性)の脱毛、好酸球性ブラークのいずれかが認められる6ヵ月齢以上、体重1.5kg以上の猫28頭(1頭は飼主が被験薬を投与できなかったために組み入れ直後に治験を中止)
- 方 法** 全ての猫をアトピカ®内用液群に割り付け、1日1回、可能な限り定時に、シクロスポリンとして基準量7.0mg/kg(範囲5.6～9.3mg/kg)を42日間(±3日)経口投与した。可能であれば、投与前に十分な時間絶食させた。
- 評 価** 主要評価項目: 皮膚病変(総病変)スコア(投与開始前日と投与42日の総病変スコアから減少値を算出)
飼主による臨床症状改善の評価
副次評価項目: 獣医師による臨床症状改善の評価
飼主による痒痒の評価
獣医師による痒痒の評価

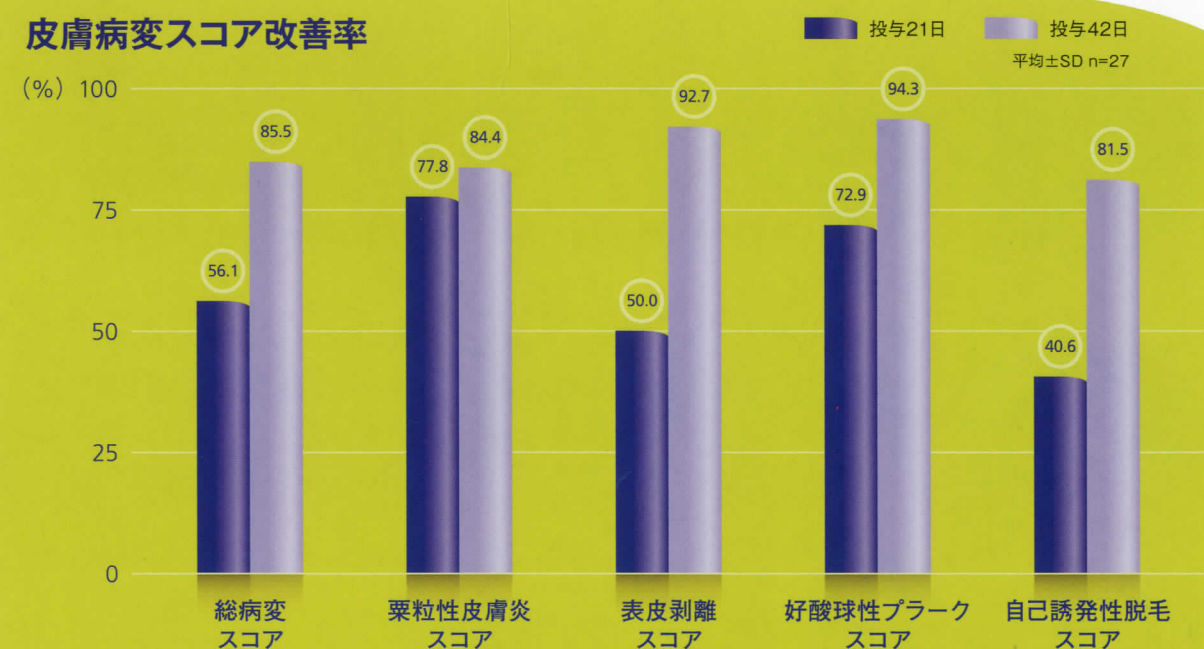
②対象猫の詳細

性別	雄 16頭、雌 11頭	食事	自家製 1頭、市販食 26頭
体重	3.20～9.10kg(平均4.81±1.29kg)	飼育環境	都会 16頭、郊外 11頭
猫種	純血種 11頭(7品種)、雑種 16頭		室内 24頭、屋外 1頭、室内・屋外 2頭
年齢	1.0～17.8歳(平均5.9±3.3歳)	除去食試験	実施 27頭(うち6週間未満16頭、6週間以上 11頭)、非実施 0頭

③総病変スコア

アトピカ®内用液は開始時と比較して、投与21日及び42日の総病変スコアを有意に減少させました($p < 0.0001$ vs プラセボ、Wilcoxonの符号順位検定)。

皮膚病変スコア改善率

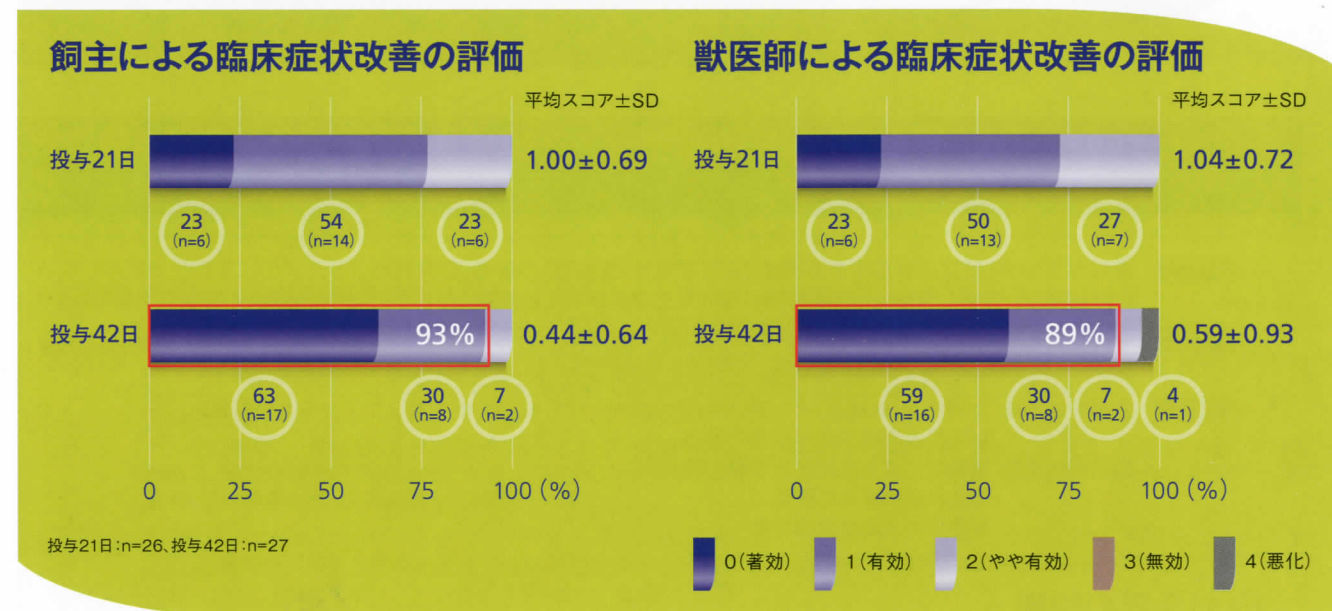


猫の体表を10ヵ所に区分し、各部位における粟粒性皮膚炎、表皮剥離、好酸球性ブラーク及び自己誘発性脱毛の程度を、0(なし)から4(重度)の数値化スケールとして算出した。総病変スコアは、粟粒性皮膚炎、表皮剥離、好酸球性ブラーク及び自己誘発性脱毛のスコアの合計(0～16)とした。

参考文献: Steffan J et al.: Vet Dermatol 23: 410-e77, 2012

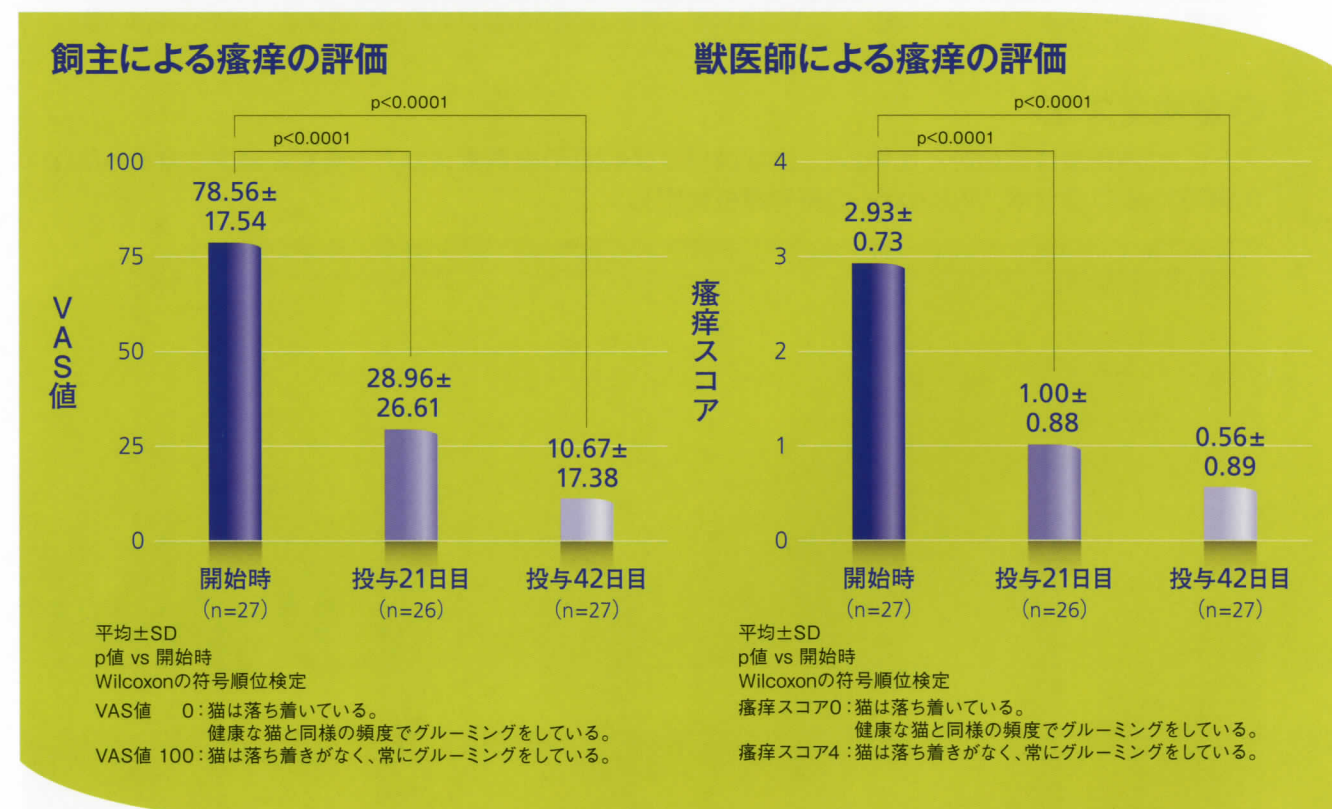
④ 臨床症状の改善

アトピカ®内用液は投与42日には、飼主の93%、獣医師の89%に著効あるいは有効と判定されました。



⑤ 痒痒の評価

アトピカ®内用液は開始時と比較して、痒痒を有意に改善しました。



海外臨床試験¹⁷⁾

① 試験デザイン: 無作為、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 (フランス、ベルギー、スイス、英国、米国)

- 対象** 粟粒性皮膚炎、顔又は頸部の表皮剥離、自己誘発性 (損傷性) の脱毛、好酸球性プラークのいずれかが認められる6ヵ月齢以上、体重1.5kg以上の猫100頭
- 方法** 猫をプラセボ群2頭、低用量群 (2.5mg/kg) 2頭、推準投与量群 (7mg/kg) 2頭の6頭からなるブロックに分け、無作為に割り付け、1日1回、プラセボ又はアトピカ®内用液を42日間、食餌に混ぜるか、直接経口投与した。
- 評価** 主要評価項目: 皮膚病変 (総病変) スコア
獣医師による臨床症状改善の評価
副次評価項目: 飼主による臨床症状改善の評価
獣医師及び飼主による痒痒の評価

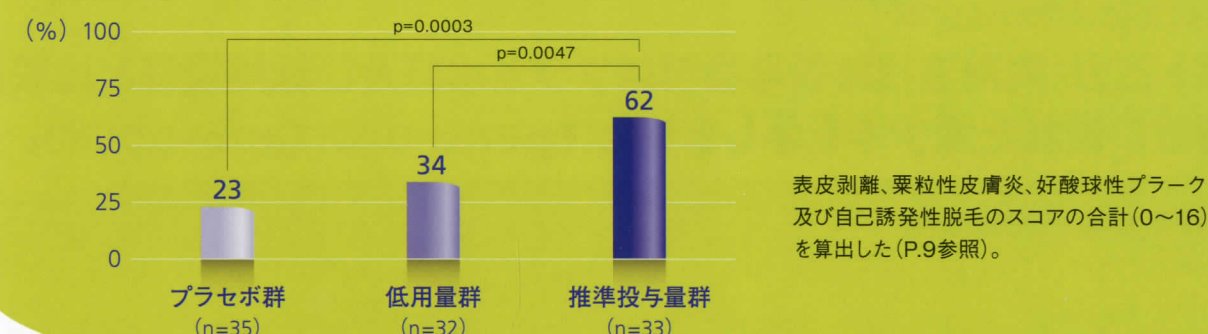
② 対象猫の詳細

性別	雄 46頭、雌 54頭	食事	市販食 96頭、自家製と市販食の混餌 4頭
体重	2.7~10.7kg (平均5.13kg)	飼育環境	都会 85頭、郊外 14頭、その他 1頭
猫種	雑種を含む16品種	室内62頭、屋外 1頭、室内・屋外 37頭	
年齢	1~17歳 (平均6.4歳)	除去食試験	実施 86% (最低6週間)、非実施 14% (6週間未満)

③ 総病変スコア

アトピカ®内用液 (7mg/kg) 投与群は、プラセボと比較して総病変スコアを有意に改善しました。

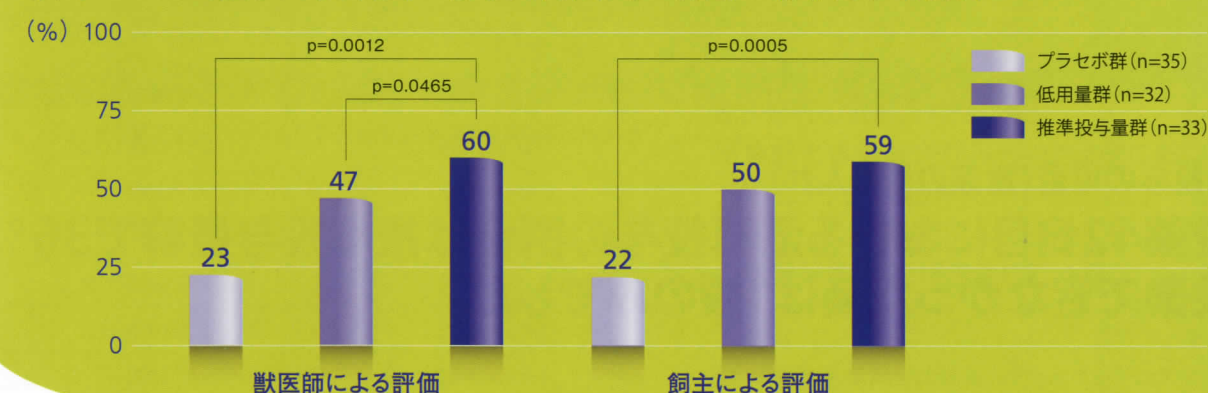
試験開始時から投与42日までの平均総病変スコアの改善率



④ 臨床症状改善の効果

アトピカ®内用液 (7mg/kg) 投与群は、プラセボと比較して臨床症状を有意に改善しました。

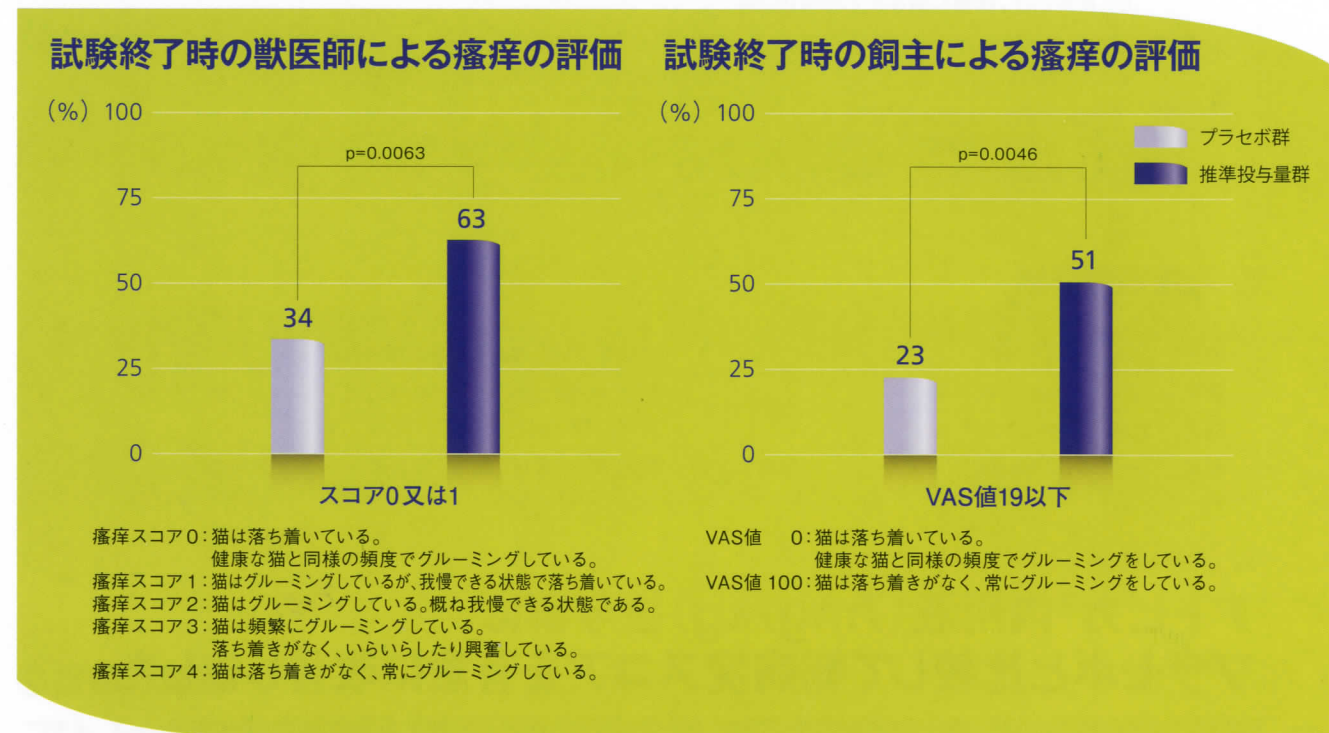
投与42日の臨床症状改善の評価 (著効又は有効と評価した割合)



注) 本剤の承認用量は体重1kg当たりシクロスポリン7mgを基準用量としている (P.3参照)。

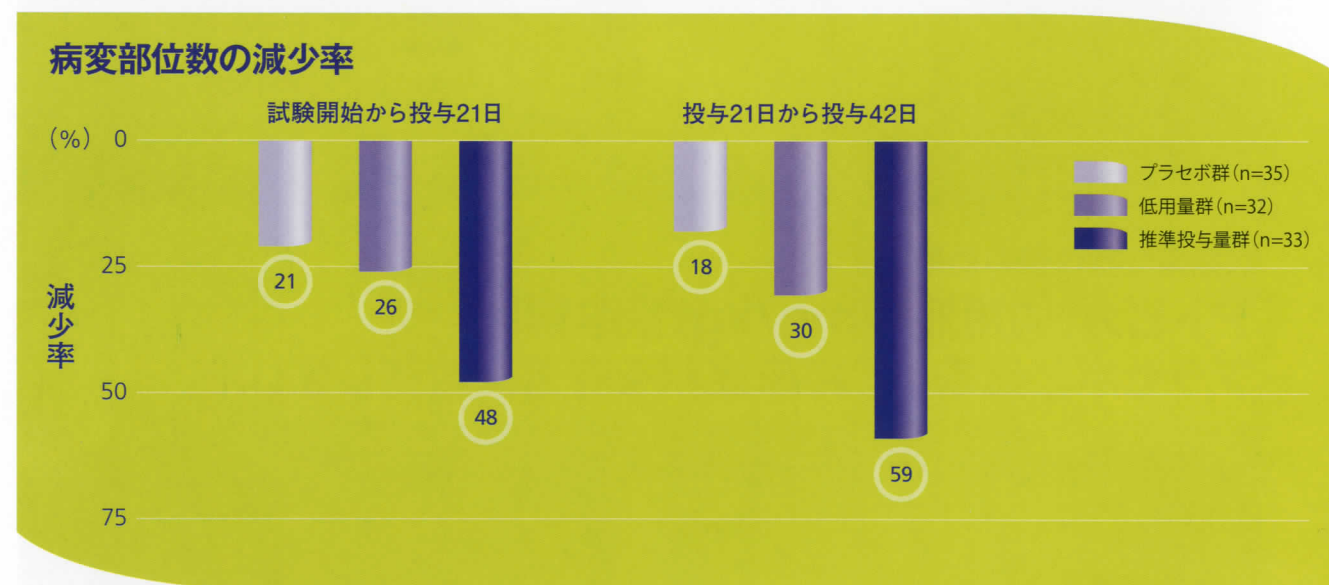
⑤ 痒痒の評価

アトピカ®内用液推準投与量群は、
プラセボと比較して痒痒を有意に改善しました。



⑥ 病変部位数の減少率

アトピカ®内用液推準投与量群はプラセボ群及び低用量群と比較して、
有意に優れた減少率を示しました(それぞれp=0.0017及びp=0.0180)。



注) 本剤の承認用量は体重1kg当たりシクロスポリン7mgを基準用量としている (P.3参照)。

⑦ 投与の可否 (投薬の受け入れ)

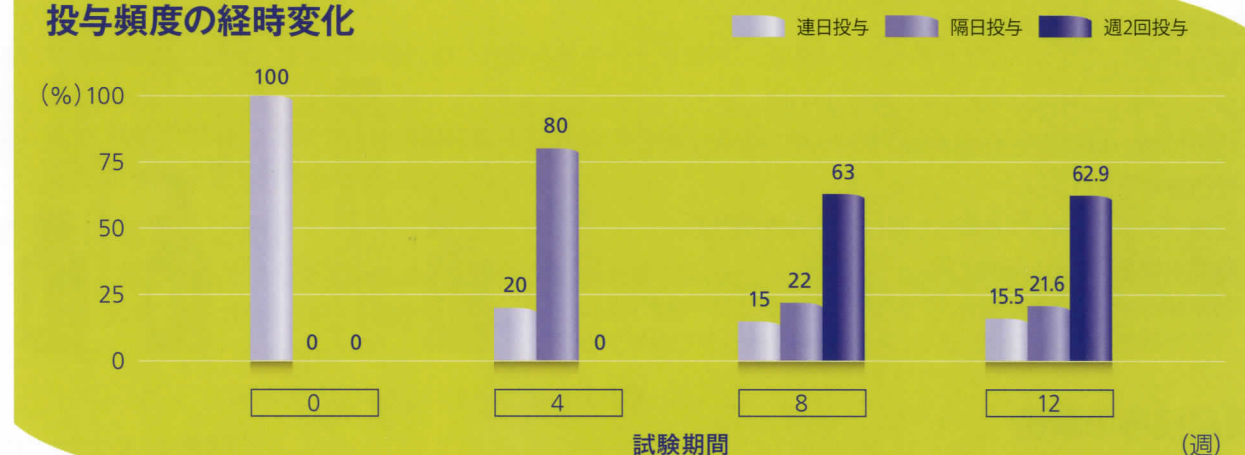
投薬42日目における混餌投与の割合は推準投与量群で36%で、
投薬できなかった猫は1頭のみでした。

漸減の検討¹⁵⁾

臨床症状の改善が認められた場合には、
症状に応じて投与間隔を隔日または週2回に漸減することができる。

対 象	アレルギー性皮膚炎の1~16歳齢、体重2.3~9.8kgの猫191頭(雄82頭、雌109頭)
方 法	シクロスポリン7mg/kgを1日1回4週間投与。その後は症状に応じて4週間ごとに投与頻度を漸減し、12週間投与した。
漸減方法	【4週】 7mg/kg/day連日投与による臨床反応 ・なし: 試験中止 ・やや有効: 連日投与を2週間継続 ・良好/非常に良好: 隔日投与に漸減 【8週】 7mg/kg/day連日投与による臨床反応 ・なし: 試験中止 ・やや有効: 連日投与を2週間継続 ・良好/非常に良好: 隔日投与に漸減 7mg/kg/day隔日投与による臨床反応 ・なし: 連日投与に戻す ・やや有効: 隔日投与を継続 ・良好/非常に良好: 週2回投与に漸減

投与頻度の経時変化



7. 臨床試験における安全性¹⁵⁾

海外臨床試験(144頭)及び海外漸減試験(61頭)において、計205頭の猫がアトピカ®内用液を投与された。
投与期間は18週間以下であった。主な有害事象を下表に示す。

海外臨床試験および海外漸減試験における主な有害事象(n=205)

有害事象	頭数(頻度)
嘔吐/悪心/逆流	72 (35.1%)
体重減少	42 (20.5%)
下痢	31 (15.1%)
食欲不振/低下	29 (14.1%)
元気消失/沈鬱	28 (13.6%)
流涎	23 (11.2%)

なお、有害事象により投薬を中止した猫は6.8%(14/205頭)であった。
拒食症と体重減少がみられた2頭において、アトピカ®内用液投与期間中に肝リピドーシスを発現した。また、FIPおよび再生不良性貧血の増悪が各1頭で報告されている。

注) 本剤の承認用量は体重1kg当たりシクロスポリン7mgを基準用量としている (P.3参照)。

8.使用方法

猫の体重に基づくアトピカ®内用液の投与量を、シリンジの目盛に従ってお取りください。

投与の際は下記の取り扱い事項に注意するよう、飼い主様にお伝えください。

- ① 薬品の入ったボトルは固くゴム栓されているので、初回開封時は中身をこぼさないよう気を付けること。
- ② プラスチックアダプターをボトルに装着する際は、瓶との間に隙間をつくらないようにしっかりと押し込むこと。
- ③ 薬品を封入したシリンジをボトルから取り外す際は、プラスチックアダプターとボトルを押さえながらシリンジを外すこと。

投与器の準備

投与器は3つの部分からなる

- 薬品の入ったボトル。
- ディップチューブ付きプラスチックアダプター。
(アダプターは初回使用後は常にボトル内に残しておく。)
- 経口投与用シリンジ。
 - ① スクリューキャップを押して回し、ボトルを開ける。
 - ② ゴム栓を取り出して捨てる。
 - ③ ボトルをテーブルに置き、プラスチックアダプターをボトルにできるだけしっかりと押し込み、スクリューキャップで栓をする。



薬品投与の準備

- ① スクリューキャップを押して回し、ボトルを開ける。
注意: 使用後は常にスクリューキャップでボトルを閉めること。
- ② シリンジの内筒が下まで押し込まれていることを確認する。
- ③ ボトルを上向きに保ち、シリンジをプラスチックアダプターにしっかりと差し込む。
- ④ シリンジの内筒をゆっくり引き、シリンジに薬品を満たす。
- ⑤ 処方量の薬品を取り出す。
注意: 処方された量がシリンジの最大目盛りより多いときは、全量を取り出した後、再度取り出す必要がある。
- ⑥ シリンジをゆっくりひねりながらプラスチックアダプターから取り除く。



薬品投与

シリンジから全量を、猫の口内へ直接あるいは混餌投与する。

保管方法

使用後はプラスチックアダプターを装着したまま、スクリューキャップでボトルを閉める。使用後はシリンジを水で洗浄しないこと。

シリンジの外側を清潔な紙タオルなどで乾燥ふきとりをして、次の使用までプラスチックチューブに保管すること。

9.使用上の注意

【一般的注意】

- (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- (2) 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。
- (3) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。本剤の効果発現までには数週間程度の期間を要する。臨床的改善は通常4週間でみられるが、8週間経過後に臨床徴候の改善が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。
- (4) 本剤は、主にTリンパ球に由来する免疫機能の抑制剤であることから、投与により猫の免疫機能が損なわれる可能性があるため、慎重に投与すること。
- (5) 本剤の投与前に血液検査により肝臓等の機能を検査し、必要に応じて本剤の血中濃度のモニタリングを実施し、慎重な投与を行うこと。
- (6) 患猫の飼い主に対し、本剤の有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- (7) 細菌、真菌の感染、ノミやダニ等外部寄生虫の感染、食事アレルギー等、本剤が対象としない原因による疾患の場合は、本剤の投与対象としないこと。

【使用者に対する注意】

- (1) 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。人が過量に誤飲した場合の症状: 悪心、嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等。
- (2) 本剤が手に付着した場合は手を洗うこと。
- (3) シクロスポリンに過敏症のある人は、本剤との接触を避けること。

【猫に対する注意】

1. 制限事項

- (1) 本剤は猫以外に使用しないこと。
- (2) 以下の症状には安全性・有効性が確認されていないため使用しないこと。
 - ・6カ月齢未満及び体重1.5kg未満の猫
 - ・繁殖に供している猫、妊娠あるいは授乳中の雌猫
 - ・猫白血病ウイルスFeLV又は猫免疫不全ウイルスFIV感染猫
- (3) 本剤投与によって既存の外部寄生虫感染等他の皮膚、全身等の感染症が悪化する可能性があるため、それらがある場合は、完治するまで本剤を使用しないこと。また、再発あるいは他の感染症に罹患した場合は、感染症に対する適切な治療を行い、改善しない場合は、本剤の投与を中止すること。
- (4) 本剤に対し過敏症の猫には投与しないこと。
- (5) 他の免疫抑制剤と同様に潜在的な腫瘍を悪化させる可能性があるため、本剤を悪性腫瘍の病歴又は疑いのある猫には使用しないこと。
- (6) 本剤投与中のワクチン接種については、生ワクチンは禁忌とし、不活化ワクチンは免疫応答が阻害される可能性があるため慎重に接種し、継続的に観察すること。
- (7) 本剤の投与によって膵臓β細胞からのインスリンの分泌に影響を与え、血中グルコースレベルを増加させる可能性があるため、糖尿病が疑われる猫には本剤を使用しないこと。
- (8) トキソプラズマ症を発病している猫には本剤を使用しないこと。またトキソプラズマ陰性猫であっても本剤の使用に際し、猫への*T.gondii*の曝露リスクは避け、継続的に観察すること(生肉の摂取や屋外での狩猟行動を避ける)。

2. 副作用

- (1) 副作用が認められた場合は、速やかに獣医師の診察を受けること。
- (2) 本剤の投与により、嘔吐、下痢といった消化器症状がみられることがある。一般的に、これらの症状は軽度から中程度であるが慎重に投与すること。
- (3) 本剤の投与により、元気消失、食欲不振、流涎及び体重減少がみられることがある。



3. 相互作用

- (1) ジギタリス強心配糖体と併用した場合は、p-糖タンパク質を介した尿細管分泌過程が阻害され、ジギタリス中毒を発現する可能性がある。
- (2) アミノグリコシド系抗生物質、サルファ剤・トリメトプリム合剤、新キノロン系合成抗菌剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の腎毒性が知られている薬剤と併用した場合は、腎毒性が増強される可能性がある。
- (3) 副腎皮質ホルモン剤、カルシウム拮抗剤、マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌剤、クロラムフェニコール系抗生物質、新キノロン系合成抗菌剤と併用した場合は、本剤の代謝(代謝酵素チトクロームP450 3A系)が抑制され、本剤の血中濃度が上昇することがある。
- (4) 抗てんかん剤と併用した場合は、薬物の代謝酵素誘導作用により本剤の血中濃度が下降することがある。
- (5) メトクロプラミドと併用した場合は、胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮され、本剤の胃での分解が抑制され、十二指腸における吸収が増加することにより本剤の血中濃度が上昇することがある。
- (6) 炭酸脱水素酵素阻害剤と併用した場合は、本剤の血中濃度が上昇することがある。また、キサンチン系気管支拡張剤と併用した場合は、キサンチン誘導体の血中濃度が上昇することがある。
- (7) カリウム保持性利尿剤と併用した場合は、高カリウム血症が増強されることがある。
- (8) 他の免疫抑制剤との併用は避けることが望ましい。

4. 適応上の注意

- (1) 本剤の投与前には一般状態について検査し、適応症以外の所見(感染症、肝障害等)を見つけた場合、(2)～(5)の注意を参考に慎重に投与すること。
- (2) 痒痒及び皮膚炎などの臨床徴候はアレルギー性皮膚炎固有の症状ではないため、必ず類症鑑別診断を実施してから本剤を投与すること。
- (3) 本剤は肝障害の疑いのある猫に対して投与した場合、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延する恐れがあるため、肝障害の疑いのある猫に投与する場合は、肝障害の有無を確認して投与を開始し、頻回に臨床検査(血球数算定、ビリルビン、AST、ALT等)を行うなど、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (4) 腎障害の疑いのある猫に投与する場合は、腎臓障害の有無を確認して投与を開始し、頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、尿検査等)を行うなど観察を十分行い慎重に投与すること。
- (5) 高齢猫では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているので、臨床症状を観察しながら慎重に投与すること。
- (6) 本剤を誤って過量投与した場合は、適切な処置を施すこと。
- (7) 本剤は、開封後10週を過ぎたものは使用しないこと。
- (8) 製剤は、個体毎に使い分け、製剤及び投薬用シリンジを共有しないこと。

【取扱い上の注意】

- (1) 約20℃以下で保存するとゼリー状になることがあるが、品質に問題はない。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。
- (2) 使用済みの容器は、地方公共団体条例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) 本品の保管は、外箱に入れて、直射日光及び高温を避けること。

【その他の注意】

- (1) げっ歯類を用いた毒性試験では腎毒性、筋肉の痙攣または虚脱、歯列異常(切歯のゆるみ及び過長)などの異常が用量依存性に認められた。
- (2) 国内臨床試験において嘔吐、下痢・軟便といった消化器症状が認められた。また、臨床症状を伴わない有意な臨床検査値の異常が下記の通り認められた。血清中グルコース値の上昇、総コレステロール値の上昇、クレアチニン値の上昇、BUN値の上昇、ALT値の上昇及びAST値の上昇。
- (3) 安全性試験において、5倍量(40mg/kg/day)投与群の1頭が投与14日目に一般状態の悪化から安楽死に至った。当該症例の直前の観察では横臥、半眼、食欲不振、触診時冷感、軽度の脱水、歯肉の褪色、体重減少が認められ、病理組織学的検査により、肋骨骨折/仮骨及び中程度の骨髓の細胞の減少が認められた。肋骨骨折は本剤投与開始前に生じたものであり、これらの徴候・症状と、本剤投与との因果関係は不明であった。

10. 参考文献

- 1) Favrot C: *SMALL ANIMAL DERMATOLOGY*, 1(2): 110-114, 2010
- 2) Favrot C, et al: *Vet Dermatol*, 23: 45-e11, 2011
- 3) Prost C: *Advances in Vet Dermatol*, 3: 516-517, 1998
- 4) Wisselink MA, et al: *The Veterinary Journal*, 180: 55-59, 2009
- 5) Scott D, et al.: Miller W and Griffin C: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology 6th ed.*, pp603-607, Saunders, Philadelphia, 2001
- 6) Noli C: *SMALL ANIMAL DERMATOLOGY*, 2(4): 38-47, 2011
- 7) Leung DY: *J Allergy Clin Immunol*, 105(5): 860-876, 2000
- 8) Cooper K et al.: *J invest Derm*, 94: 649-656, 1990
- 9) Meng Q et al.: *Allergy*, 52: 1095-1101, 1997
- 10) Wada K et al.: *Int Arch Allergy Immunol*, 117(1): 24-27, 1998
- 11) 田中あかね ほか: 医薬ジャーナル, 40(7): 2001-2005, 2004
- 12) 石地尚興: アレルギーの臨床, 26(12): 940-944, 2006
- 13) 五十嵐敦之: 皮膚の科学, 5(57): 52-56, 2006
- 14) 社内資料
- 15) Freedom of Information Summary, NADA 141-329, 2011
- 16) 社内資料
- 17) King S et al.: *Vet Dermatol*, 23(5): 440-e84, 2012, ESVD and ACVD © 2012

動物用医薬品

シクロスポリン製剤

アトピカ®内用液5mL
アトピカ®内用液17mL

Atopica®

組成・性状

アトピカ®内用液は1mL中有効成分としてシクロスポリン100mgを含有する。本剤は黄色～微黄褐色澄明の液体である。

効能・効果

猫:慢性アレルギー性皮膚炎における症状の緩和

用法・用量

猫:1日1回、体重1kg当たりシクロスポリン7mg(製剤として0.07mL/kg)を基準量として、空腹時に少量の餌に混ぜて摂取させるかシリンジを用いて直接口に入れ、連日経口投与する。臨床症状の改善は概ね4週間程度でみられる。臨床症状の改善が認められた場合には、症状に応じて投与間隔を隔日または週2回に漸減することができる。

使用上の注意

【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せん・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目的にのみ使用すること。
- 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。本剤の効果の発現までには数週間程度の期間を要する。臨床的改善は通常4週間でみられるが、8週間経過後に臨床徴候の改善が認められない場合は、本剤の投与を中止すること。
- 本剤は、主にTリンパ球に由来する免疫機能の抑制剤であることから、投与により猫の免疫機能が損なわれる可能性があるため、慎重に投与すること。
- 本剤の投与前に血液検査により肝臓等の機能を検査し、必要に応じて本剤の血中濃度のモニタリングを実施し、慎重な投与を行うこと。
- 患猫の飼い主に対し、本剤の有効性及び危険性を予め十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。
- 細菌、真菌の感染、ノミやダニ等外部寄生虫の感染、食事アレルギー等、本剤が対象としない原因による疾患の場合は、本剤の投与対象としないこと。

【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。人が過量に誤飲した場合の症状:悪心、嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等。
- 本剤が手に付着した場合は手を洗うこと。
- シクロスポリンに過敏症のある人は、本剤との接触を避けること。

【猫に対する注意】

1. 制限事項

- 本剤は猫以外に使用しないこと。
- 以下の症例には安全性・有効性が確認されていないため使用しないこと。
 - 6ヵ月齢未満及び体重1.5kg未満の猫
 - 繁殖に供している猫、妊娠あるいは授乳中の雌猫
 - 猫白血病ウィルスFeLV 又は猫免疫不全ウィルスFIV感染猫
- 本剤投与によって既存の外部寄生虫感染等他の皮膚、全身等の感染症が悪化する可能性があるため、それらがある場合は、完治するまで本剤を使用しないこと。また、再発あるいは他の感染症に罹患した場合は、感染症に対する適切な治療を行い、改善しない場合は、本剤の投与を中止すること。
- 本剤に対し過敏症の猫には投与しないこと。
- 他の免疫抑制剤と同様に潜在的な腫瘍を悪化させる可能性があるため、本剤を悪性腫瘍の病歴又は疑いのある猫には使用しないこと。
- 本剤投与中のワクチン接種については、生ワクチンは禁忌とし、不活化ワクチンは免疫応答が阻害される可能性があるため慎重に接種し、継続的に観察すること。
- 本剤の投与によって膵臓β細胞からのインスリンの分泌に影響を与え、血中グルコースレベルを増加させる可能性があるため、糖尿病が疑われる猫には本剤を使用しないこと。

- トキシプラズマ症を発病している猫には本剤を使用しないこと。またトキシプラズマ陰性猫であっても本剤の使用に際し、猫への*T. gondii*の曝露リスクは避け、継続的に観察すること(生肉の摂取や屋外での狩猟行動を避ける)。

2. 副作用

- 副作用が認められた場合は、速やかに獣医師の診察を受けること。
- 本剤の投与により、嘔吐、下痢といった消化器症状がみられることがある。一般的に、これらの症状は軽度から中度であるが慎重に投与すること。
- 本剤の投与により、元気消失、食欲不振、流涎及び体重減少がみられることがある。

3. 相互作用

- ジギタリス強心配糖体と併用した場合は、p-糖タンパク質を介した尿細管分泌過程が阻害され、ジギタリス中毒を発現する可能性がある。
- アミノグリコシド系抗生物質、サルファ剤・トリメトプリム合剤、新キノロン系合成抗菌剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の腎毒性が知られている薬剤と併用した場合は、腎毒性が増強される可能性がある。
- 副腎皮質ホルモン剤、カルシウム拮抗剤、マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌剤、クロラムフェニコール系抗生物質、新キノロン系合成抗菌剤と併用した場合は、本剤の代謝(代謝酵素チトクロームP450 3A系)が抑制され、本剤の血中濃度が上昇することがある。
- 抗てんかん剤と併用した場合は、薬物の代謝酵素誘導作用により本剤の血中濃度が下降することがある。
- メトクロプラミドと併用した場合は、胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮され、本剤の胃での分解が抑制され、十二指腸における吸収が増加することにより本剤の血中濃度が上昇することがある。
- 炭酸脱水素酵素阻害剤と併用した場合は、本剤の血中濃度が上昇することがある。また、キサンチン系気管支拡張剤と併用した場合は、キサンチン誘導体の血中濃度が上昇することがある。
- カリウム保持性利尿剤と併用した場合は、高カリウム血症が増強されることがある。
- 他の免疫抑制剤との併用は避けることが望ましい。

4. 適用上の注意

- 本剤の投与前には一般状態について検査し、適応症以外の所見(感染症、肝障害等)を見つけた場合、(2)～(5)の注意を参考に慎重に投与すること。
- 痒痒及び皮膚炎などの臨床徴候はアレルギー性皮膚炎固有の症状ではないため、必ず類症鑑別診断を実施してから本剤を投与すること。
- 本剤は肝障害の疑いのある猫に対して投与した場合、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延する恐れがあるため、肝障害の疑いのある猫に投与する場合は、肝障害の有無を確認して投与を開始し、頻回に臨床検査(血球数算定、ビリルビン、AST、ALT等)を行うなど、観察を十分行い慎重に投与すること。
- 腎障害の疑いのある猫に投与する場合は、腎臓障害の有無を確認して投薬を開始し、頻回に臨床検査(血球数算定、クレアチニン、BUN、尿検査等)を行うなど観察を十分行い慎重に投与すること。
- 高齢猫では一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、臨床症状を観察しながら慎重に投与すること。
- 本剤を誤って過量投与した場合は、適切な処置を施すこと。
- 本剤は、開封後10週を過ぎたものは使用しないこと。
- 製剤は、個体毎に使い分け、製剤及び投薬用シリンジを共有しないこと。

【取扱い上の注意】

- 約20℃以下で保存するとゼリー状になることがあるが、品質に問題はない。その場合には20℃以上の室温にて溶解後使用すること。
- 使用済みの容器は、地方公共団体条例に従い処分すること。

【保管上の注意】

- 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、外箱に入れて、直射日光及び高温を避けること。

【その他の注意】

- げっ歯類を用いた毒性試験では腎毒性、筋肉の痙攣または虚弱、菌列異常(切歯のゆるみ及び過長)などの異常が用量依存性に認められた。
- 国内臨床試験において嘔吐、下痢・軟便といった消化器症状が認められた。また、臨床症状を伴わない有意な臨床検査値の異常が下記の通り認められた。血清中グルコース値の上昇、総コレステロール値の上昇、クレアチニン値の上昇、BUN値の上昇、ALT値の上昇及びAST値の上昇。
- 安全性試験において、5倍量(40mg/kg/day)投与群の1頭が投与14日目に一般状態の悪化から安楽死に至った。当該症例の直前の観察では横臥、半眼、食欲不振、触診時冷感、軽度の脱水、歯肉の褪色、体重減少が認められ、病理組織学的検査により、肋骨骨折/仮骨及び中程度の骨髓の細胞の減少が認められた。肋骨骨折は本剤投与開始前に生じたものであり、これらの徴候・症状と、本剤投与との因果関係は不明であった。

投与経路および投与方法

投与用量はシクロスポリン7mg/kg(体重1kgあたり製剤0.07mL)である。アトピカ®内用液は初期には十分な臨床的改善が見られるまで毎日投与すべきある。臨床的改善は一般に4週間以内にみられる。最初の8週間以内に十分な結果が得られないときは、診断および治療を再検討すべきである。

アレルギー性皮膚炎の徴候が十分コントロールされたら、製品を隔日投与にすることができる。隔日投与でアレルギー性皮膚炎の徴候が十分コントロールされた症例の一部では、獣医師は3～4日ごとに投与するという判断が可能となる。

用量の調整は獣医師との相談によってのみ実施するべきである。

獣医師は定期的に臨床評価を実施し、得られた臨床結果に応じて投与頻度の増減を調整する。

アトピカ®内用液は餌と混ぜても直接口の中に入れて投与することも可能である。餌と混ぜるときには、少量の餌と混ぜるようにし、猫が完全に摂取するよう、十分な空腹時間を設けた後にすることが望ましい。シリンジを用いて直接口に入れる時には、猫の口内へシリンジを挿入し、全量を投与する。

使用方法

投与器は3つの部分からなる。

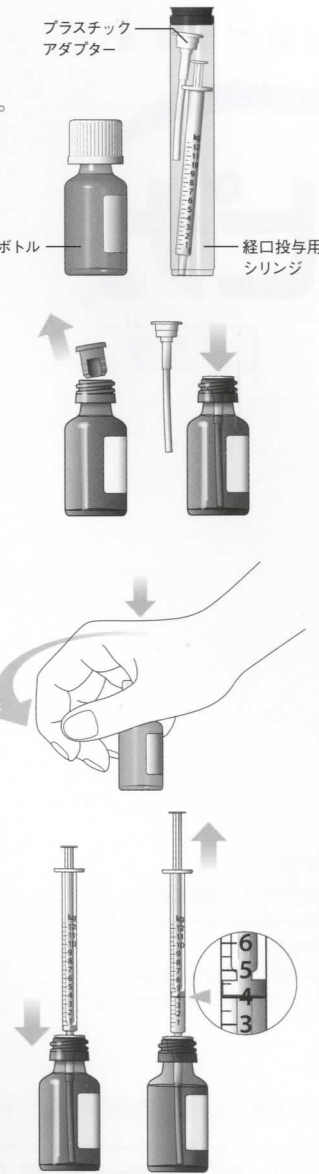
- 薬品の入ったボトル。
- ディップチューブ付きプラスチックアダプター。
(アダプターは初回使用後は常にボトル内に残しておく)
- 経口投与用シリンジ。

投与器の準備

- ・スクリューキャップを押して回し、ボトルを開ける。
- ・ゴム栓を取り外して捨てる。
- ・ボトルをテーブルに置き、プラスチックアダプターをボトルにできるだけしっかり押し込み、スクリューキャップで栓をする。

薬品投与の準備

- スクリューキャップを押して回し、ボトルを開ける。
注意:使用後は常にスクリューキャップでボトルを閉めること。
- シリンジの内筒が下まで押し込まれていることを確認する。
- ボトルを上向きに保ち、シリンジをプラスチックアダプターにしっかり差し込む。
- シリンジの内筒をゆっくり引き、シリンジに薬品を満たす。
- 処方量の薬品を取り出す。
注意:処方された量がシリンジの最大目盛りより多いときは、全量を取り出した後、再度取り出す必要がある。
- 使用後はプラスチックアダプターを装着したまま、スクリューキャップでボトルの蓋を閉める。使用後はシリンジを水で洗浄しないこと。
シリンジの外側を清潔な紙タオルなどで乾燥ふきとりをして、次の使用までプラスチックチューブに保管すること。



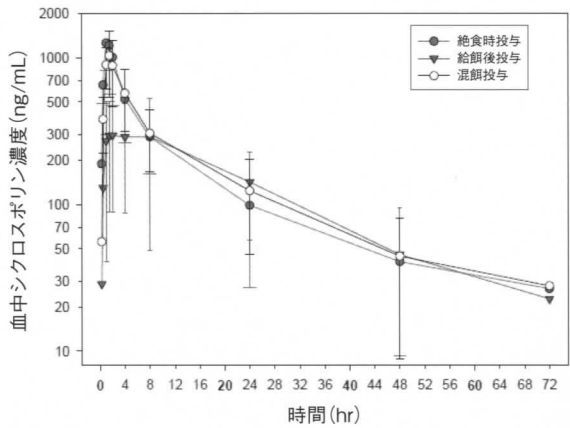
体内薬物動態

シクロスポリンマイクロエマルジョン液を短毛種イエネコ(体重3.1-4.9kg)に目標投与量7mg/kgで3種の給餌条件(絶食、給餌後、混餌)下で単回投与したときの薬物動態パラメーターは次の通りであった。

投与経路	経口	経口	混餌(経口)
項目\投与条件	絶食時	給餌後	混餌
t _{max} [h]	1.1 ± 0.4	5.6 ± 6.6	1.5 ± 0.3
C _{max} [ng/mL]	1378 ± 484*	412 ± 260	1078 ± 481*
AUC[(ng/mL)·h]	11027 ± 6214*	8984 ± 6023	11418 ± 6600*
t _{1/2} [h]	27.3 ± 10.5*	26.2 ± 5.6*	23.1 ± 6.1*

*を付した値は同一パラメータ内で給餌条件による有意差が認められないものを示す。

経口投与における3給餌条件を比較した場合、絶食時投与と混餌投与とはパラメータ間に有意差が認められない場合が多く、給餌後投与では他の2投与方法と比べて血漿中動態の違いが大きかった。

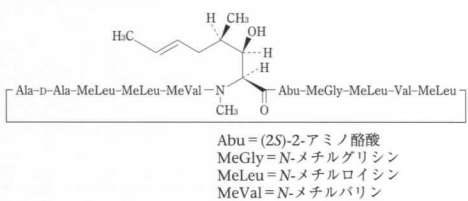


薬理作用

シクロスポリンは主としてTリンパ球(ヘルパーT細胞)によるインターロイキン-2(IL-2)等のサイトカイン産生を阻害することにより、強力な免疫抑制作用を示す。この産生阻害は、本剤が細胞内結合蛋白であるシクロフィリンと複合体を形成し、T細胞活性化のシグナル伝達において重要な役割を果たしているカルシニューリンに結合し、その活性化を阻害することによる。その結果、IL-2遺伝子等の転写因子NFATの脱リン酸化による核内移行が阻害され、IL-2等のサイトカインの産生が抑制される。さらに、シクロスポリンはTリンパ球の活性化阻害のほかに、1)肥満細胞の活性化阻害(ヒスタミンの分泌阻害、サイトカインの産生阻害等)、2)好酸球の活性化阻害(脱顆粒の阻害、サイトカインの産生阻害等)、3)抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞の機能阻害、4)セラチノサイトからのサイトカイン産生阻害、5)遅延型アレルギー反応阻害等の作用を介してアレルギー性皮膚炎の症状を緩和させると考えられている。

有効成分の物理化学的知見

構造式:



一般名: シクロスポリン (Cyclosporin)

化学名: *cyclo* -[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylamino-oct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl-]

分子式: C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂

分子量: 1202.61

包装

アトピカ®内用液5mL×1ボトル

アトピカ®内用液17mL×1ボトル

製造販売業者(輸入発売元)
ノバルティス アニマルヘルス株式会社
東京都港区西麻布4丁目12番24号
ノバルティスカスタマーサービス ☎0120-162-419
月～金/9:00～12:00、13:00～17:00 (祝祭日除く)