

一秒でも長く、
痒みから解き放つ。



犬アレルギー性皮膚炎の新たな治療薬

～1回の注射で1ヵ月間の効果、痒みが管理された快適な日々を～



イヌ化抗イヌIL-31モノクローナル抗体製剤

サイトポイント®

ロキベトマブ

Ⓒ 動物用医薬品 要指示 指定 1mL×2バイアル

製品概要

サイトポイント®は

1回の注射で1ヵ月間、
犬アトピー性皮膚炎による掻痒や症状を緩和します。

有効成分
ロキベトマブは、

イヌ化抗イヌインターロイキン(IL)-31モノクローナル抗体製剤で、
掻痒を誘発する主要なサイトカインであるIL-31を
特異的に中和し、痒みサイクルを断ち切ります。

サイトポイント®の3つの特長



革新的な抗体医薬テクノロジー

ロキベトマブは、イヌ化抗イヌインターロイキン(IL)-31モノクローナル抗体で、主要な掻痒誘発サイトカインであるIL-31を特異的に中和します。



速効性と持続性の両立

投与後24時間以内に効果を発現し、1ヵ月間痒みを抑制、症状を緩和します。飼い主による投薬が不要で、獣医師が治療を主導できます。



安全性の追求

ロキベトマブがIL-31に特異的に作用することで、副作用リスクを軽減させます。併発疾患を持つ犬や、年齢による投薬制限はありません。正常な免疫機能への影響も最小化されています。

製品概要

製品名

サイトポイント® 10, 20, 30, 40

有効成分

ロキベトマブ (Lokivetmab)

効能又は効果

犬：アトピー性皮膚炎に伴う症状の緩和

用法及び用量

ロキベトマブとして体重1kgあたり1mgを基準量として、1ヵ月に1回、皮下投与する。体重別には次の投与量による。

貯蔵方法

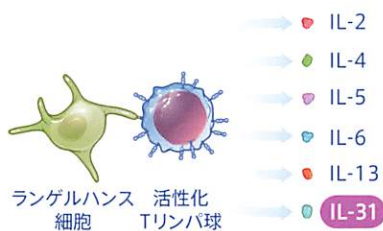
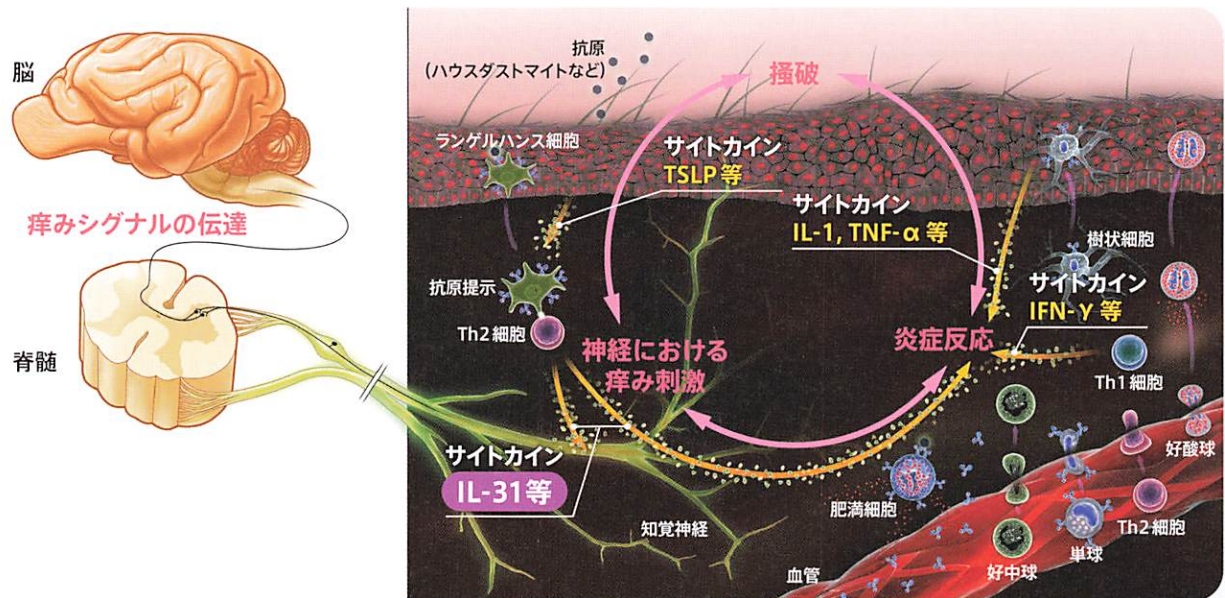
密閉容器、2~8℃、遮光

投与早見表

体重(kg)	投与本数			
	10mg	20mg	30mg	40mg
3.0-10.0	1			
10.1-20.0		1		
20.1-30.0			1	
30.1-40.0				1
40.1-50.0	1			1
50.1-60.0			2	
60.1-70.0			1	1
70.1-80.0				2

犬アトピー性皮膚炎における痒みサイクルとIL-31¹⁾²⁾

- バリア機能が不完全な皮膚を介して、アレルゲンが侵入します。
- アレルゲンへの暴露は、T細胞の活性化を誘発し、IL-31やIL-2, 4, 6, 13などの掻痒や炎症を引き起こすサイトカイン類を放出します。
- IL-31は、JAK-STAT経路を介して末梢神経を活性化させ、脳への痒みシグナルの伝達が起こります。
- 脳に伝達された痒みシグナルは犬の搔破行動を誘発し、掻く・擦る・舐めるといった行動により皮膚が障害を受けます。これに炎症性サイトカインに誘発された炎症が組み合わさり、表皮バリア機能がさらに破壊されます。
- 表皮バリア機能が低下するとさらにアレルゲンが侵入しやすい状態となり、痒みサイクルが進行・持続します。



- サイトカインは他の細胞上の受容体に結合することでシグナルを伝えるタンパク質です。
- 掻痒誘発性サイトカインであるIL-31は、活性化されたTリンパ球(Th2細胞)から分泌されます。
- アレルギー性皮膚疾患と関連がある種々のサイトカイン類も活性化Tリンパ球から分泌されます。

✔ サイトポイント®は、痒みの主要なメディエーターであるIL-31のみを標的として特異的にその作用を阻害します。それにより、痒みサイクルを持続的に断ち切ります。

✔ 痒みの早期の緩和と持続的な管理は、犬アトピー性皮膚炎の治療戦略上、極めて重要です。



革新的な抗体医薬テクノロジー

サイトポイント®の作用機序¹⁾

- ✔ サイトポイント®は、イヌIL-31のみを標的として特異的に中和するモノクローナル抗体 (mAb)[※]です。
※ モノクローナル抗体 (mAb: monoclonal antibody) : B細胞の単一細胞系からクローン化された単一の均質な抗体
- ✔ 有効成分のロキベトマブは、犬において搔痒を誘発する主要なサイトカインであるIL-31を抗原と認識し、抗原-抗体複合体を形成して中和することにより、IL-31と受容体の結合を妨げます。
 その結果、IL-31介在性の細胞シグナル伝達を抑制し、犬アトピー性皮膚炎に伴う搔痒や症状を緩和します。

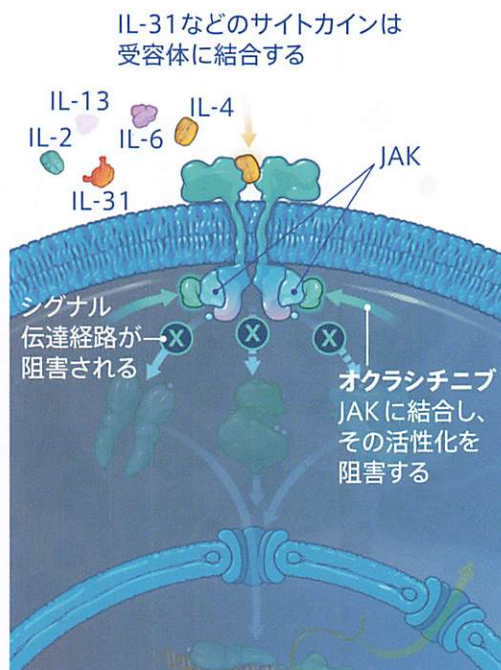
サイトポイント®とアポキル®錠の作用機序の比較

サイトポイント® ロキベトマブ



ロキベトマブはIL-31と細胞外で特異的に結合して、IL-31が細胞表面上の受容体に結合することを妨げます。
 その結果、受容体が活性化されることがなく、IL-31介在性の細胞内シグナル伝達が誘発されません。

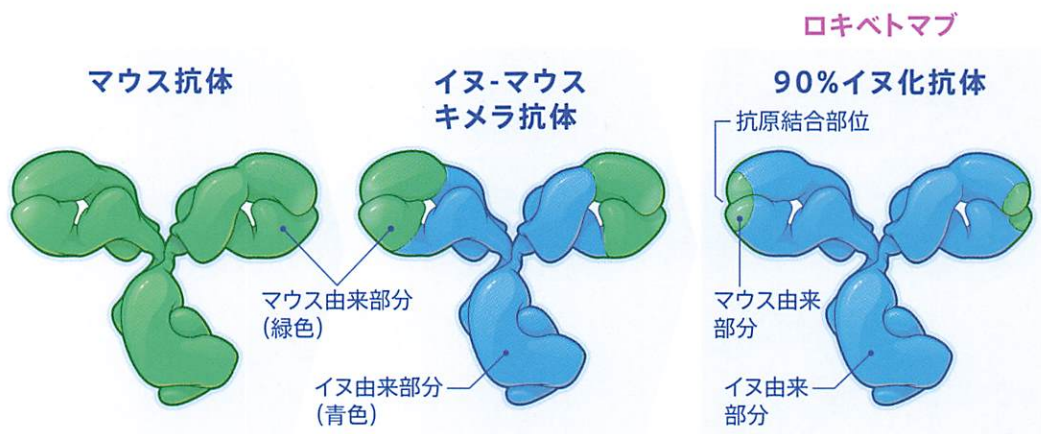
アポキル®錠 (オクラシニブ)



IL-31などのサイトカインが受容体に結合すると、細胞内のヤヌスキナーゼ (JAK) が活性化します。オクラシニブは細胞内において主にJAK1の活性化を選択的に阻害します。
 その結果、搔痒誘発性サイトカインのIL-31や、複数の炎症性サイトカインによって誘発される細胞内シグナル伝達の経路が遮断されます。

サイトポイント®の抗体医薬テクノロジー¹⁾

- ① モノクローナル抗体は、疾患に関連した特定の標的抗原上の一つのエピトープ（抗体結合部位）を認識して結合します。
これは、病原体に対する生体の免疫機序と同様な反応（抗原抗体反応）を治療に応用したものです。
- ② 抗体医薬品はタンパク質製剤であるため、生体に投与すると異物として認識されて免疫反応が生じます。これを抗体医薬における免疫原性といいます。抗薬物抗体が産生されると薬剤の有効性および安全性に影響を与える可能性があります。（9ページ参照）
- ③ 犬での安全な臨床応用のため、サイトポイント®はマウス由来のモノクローナル抗体を高度にイヌ化し、アミノ酸の90%以上を犬由来の抗体と同一としました。
種特異的にすることで、サイトポイント®が投与された犬で免疫原性の発現するリスクが最小化されています。



免疫原性が低い

従来の医薬品と抗体医薬品の比較	従来の医薬品（低分子医薬品）	抗体医薬品
定義	低分子量の有機化学物質、合成化学物質	ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体
サイズ	低分子	高分子のタンパク質分子
投与経路／投与頻度	経口薬を中心に様々 毎日投与することが多い	主に注射薬 数週から月に1回程度
標的	細胞内に存在する分子	細胞外や細胞表面を標的とする 例) サイトカイン類や細胞表面の分子
代謝および排泄	肝臓、腎臓における代謝と排泄	蛋白異化：通常のタンパク分解経路を介して排泄される

監修：山口大学獣医共同学部 教授 水野 拓也 先生

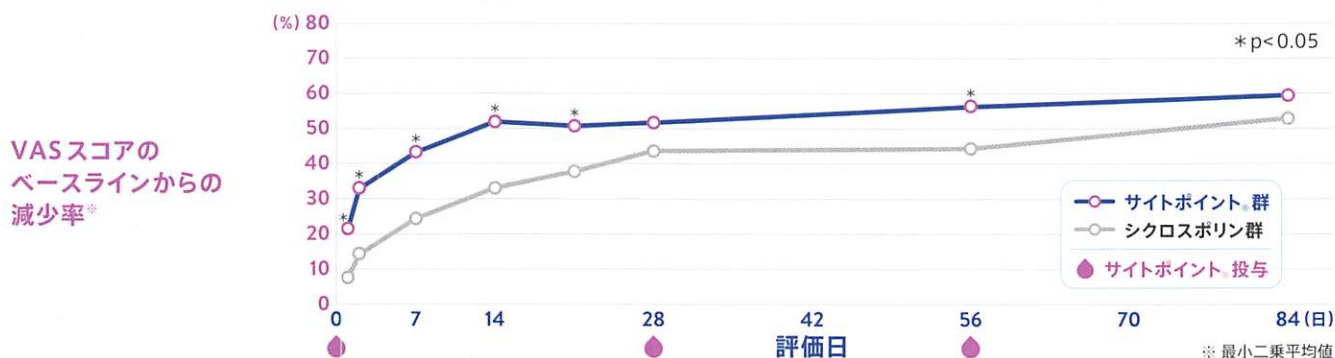


速効性と持続性の両立

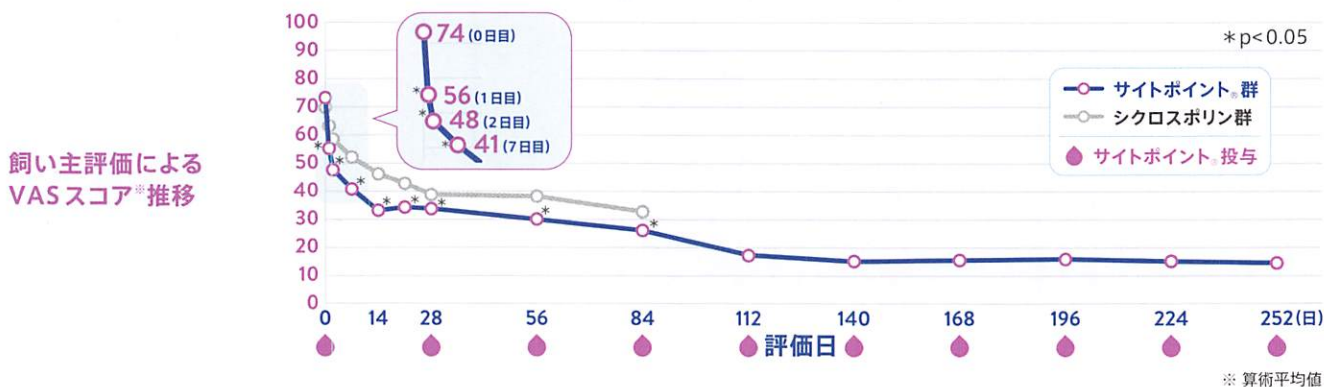
欧州臨床試験における有効性評価¹⁾³⁾

- ✔ サイトポイント[®]は、犬アトピー性皮膚炎の搔痒に対して投与後24時間以内に効果を発現し、また月1回の投与で持続的に抑制します。

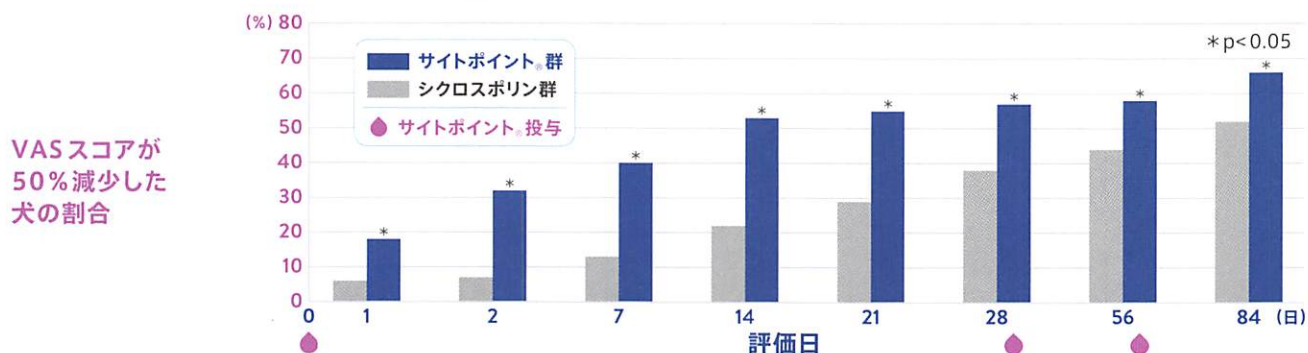
サイトポイント[®]群のVASスコアの減少率は、シクロスポリン群に対して28日目において非劣性であり、また1, 2, 7, 14, 21および56日目においてはシクロスポリン群より有意に大きいものでした。



84日目までのすべての評価日で、サイトポイント[®]群の平均VASスコアはシクロスポリン群より有意に小さいものでした。また1日目より搔痒の軽減が認められ、月1回の投与により持続的な搔痒の抑制が認められました。

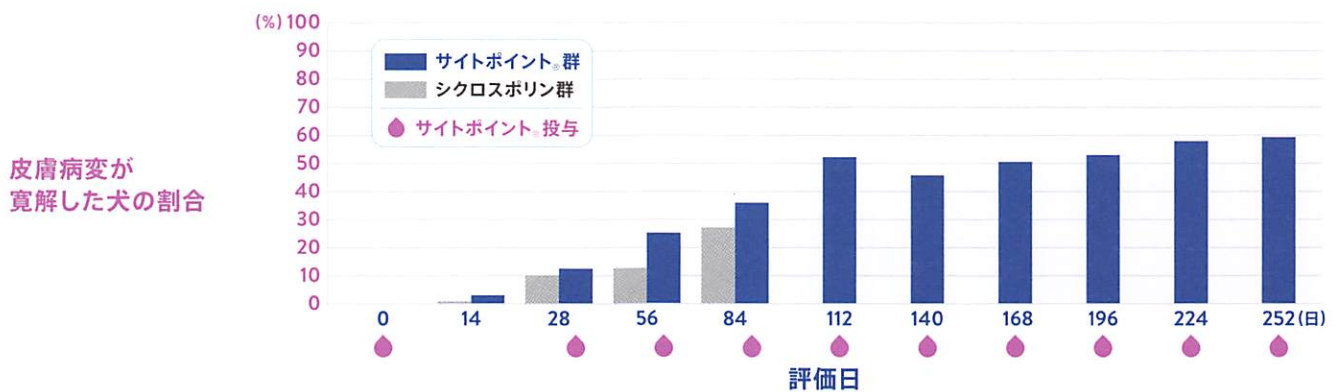


84日目までのすべての評価日で、ベースラインと比較してVASスコアが50%以上減少した犬の割合は、サイトポイント[®]群はシクロスポリン群より有意に大きい数値を示しました。



④ 継続したサイトポイント®の投与は犬アトピー性皮膚炎の皮膚病変を改善させます。

84日目までのすべての評価日で、サイトポイント®群のCADESI-03スケールで寛解(0~15)を達成した犬の割合は、シクロスポリン群よりも大きい数値を示しました。



欧州臨床試験：試験設計

供試動物	ヨーロッパ4カ国(ベルギー、オランダ、フランス及びドイツ)の40の動物病院より組み入れられた犬アトピー性皮膚炎に罹患している犬(6ヵ月齢以上、体重3~80kg)
方法	無作為化二重盲検比較臨床試験(3ヵ月) 供試動物を、サイトポイント®群(ロキベトマブ1~3.3mg/kg、0,28および56日目の月1回皮下投与、N=142)または経口シクロスポリン製剤群(5mg/kg、1日1回、N=132)に無作為(1:1)に振り分け、3ヵ月間、無作為化二重盲検比較臨床試験を実施した。掻痒の評価を0,1,2,7,14,21,28,56 および84日目に、皮膚病変の評価を0,14,28,56 および84日目に実施した。
	非盲検継続投与試験(6ヵ月) 3ヵ月間の比較臨床試験において、投与を完了したサイトポイント®群の犬で、サイトポイント®が有効であると考えられた81頭が、非盲検継続投与試験に組み入れられ、さらにサイトポイント®が6ヵ月間投与(ロキベトマブ1~3.3mg/kg、84,112,140,168,196,224および252日目の月1回皮下投与)された。掻痒および皮膚病変の評価を継続して112,140,168,196,224および252日目に実施した。
有効性評価項目	掻痒の評価 VAS (Visual Analog Scale) を用いて、飼い主の評価により掻痒スコアを測定した。 〈VASは掻痒を測定する尺度〉 痒みがない正常な犬から極めて重度の痒みがある犬を0 から100までの数値を用いて連続的に評価した。
	皮膚病変の評価 CADESI-03スケールを用いて、獣医師により皮膚病変に対する評価を実施した。 〈CADESI-03スケールは犬アトピー性皮膚炎の範囲および重症度を数値化する尺度〉 身体62部位における皮膚の状態について紅斑、苔癬化、表皮剥離及び自己誘発性脱毛の有無を確認し、その重症度を0~5のスコアで評価した。



安全性の追求

欧州臨床試験（3ヵ月間）における安全性評価 —シクロスポリンとの比較—^{1) 3)}

- ✓ 最もよく認められた有害事象は嘔吐および下痢であり、その発現率は、サイトポイント群の方がシクロスポリン群よりも低いことが確認されました。
- ✓ サイトポイント群の血液学的検査値および血液生化学的検査値において、臨床的に意義のある変化は認められませんでした。

試験期間中にサイトポイント群で2%以上の頻度で認められた有害事象

		サイトポイント群 (N=142)	シクロスポリン群 (N=132)
		頭数 (%)	頭数 (%)
消化管障害	嘔吐	22 (15.5%)	49 (37.1%)
	下痢	19 (13.4%)	47 (35.6%)
全身的障害	元気消失	14 (9.9%)	11 (8.3%)
	食欲不振	7 (4.9%)	5 (3.8%)
	高熱	3 (2.1%)	0
	細菌性皮膚感染症	10 (7.0%)	1 (0.8%)
皮膚及び付属器障害	皮膚炎及び湿疹	8 (5.6%)	6 (4.5%)
	掻痒	6 (4.2%)	9 (6.8%)
	紅斑	4 (2.8%)	1 (0.8%)
	脱毛	3 (2.1%)	0
	外耳炎	8 (5.6%)	4 (3.0%)
耳及び迷路障害	外耳疾患 NOS	4 (2.8%)	1 (0.8%)
	耳炎 NOS	4 (2.8%)	5 (3.8%)
筋骨格筋障害	跛行	3 (2.1%)	1 (0.8%)

NOS : not otherwise specified (特定不能)

欧州臨床試験における長期投与（9ヵ月間）の安全性評価^{1) 3)}

- ✓ 欧州において、3ヵ月間の比較臨床試験のあと、さらに6ヵ月間サイトポイント群が継続投与され、最長9ヵ月間の長期の安全性が確認されました。
- ✓ 投与直後の過敏性反応*（膨疹、嘔吐など）は認められませんでした。
- ✓ 1頭で投与後に疼痛が認められましたが、注射部位反応（腫脹、発赤など）は認められませんでした。

* サイトポイント群の有効成分は蛋白質であることから、他の免疫学的製剤と同様、過敏性反応が生じる可能性があります。こうした反応が生じた場合は、遅延なく適切な対症療法を行ってください。

米国臨床試験（42日間）における安全性評価 — プラセボとの比較 —^{1) 4)}

- ✔ 認められた有害事象の頻度はプラセボ群と同程度でした（搔痒を除く）。
- ✔ サイトポイント®群の血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査で投与に関連する有害事象は確認されませんでした。
- ✔ 膨疹や嘔吐、アナフィラキシー等の即時性の過敏性反応は認められませんでした。

試験期間中にサイトポイント®群で2%以上の頻度で認められた有害事象

	サイトポイント®群 (N=162) 頭数 (%)	プラセボ群 (N=83) 頭数 (%)	
外耳炎	21 (13.0%)	10 (12.0%)	試験設計 米国の14の動物病院における犬アトピー性皮膚炎に罹患した犬を対象に、サイトポイント®の安全性評価を無作為化盲検試験により実施した。 サイトポイント®群 (162頭) にはロキベトマブとして1.0~3.3 mg/kgを、対照群 (83頭) にはプラセボ溶液を0および28日目に皮下投与し、42日目まで観察した。
皮膚炎および湿疹	16 (9.9%)	11 (13.3%)	
細菌性皮膚感染症	15 (9.3%)	10 (12.0%)	
紅斑	13 (8.0%)	4 (4.8%)	
嘔吐	12 (7.4%)	9 (10.8%)	
食欲不振	10 (6.2%)	4 (4.8%)	
元気消失	9 (5.6%)	5 (6.0%)	
搔痒	8 (4.9%)	16 (19.3%)	
下痢	6 (3.7%)	4 (4.8%)	
脱毛症	4 (2.5%)	6 (7.2%)	
外部寄生虫 (ノミ)	4 (2.5%)	2 (2.4%)	

対象動物安全性試験：7回反復皮下投与¹⁾

- ✔ サイトポイント®の常用量および3倍量の1ヵ月間隔での7回反復皮下投与した時、高い忍容性が確認されました。

試験設計	4ヵ月齢のビーグル犬雌雄各6頭の1群12頭として、常用量群 (最大実投与量として3.3mg/kg)、高用量 (常用量群の3倍量、基準量1mg/kgの10倍量として10mg/kg)、および対照群 (生理食塩水を高用量群と同量投与) の3群を設定し、毎月1回計7回 (0, 28, 56, 84, 112, 140及び168日目) 皮下投与した。
観察項目	一般状態観察、獣医師による臨床観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検
結果	病理学的所見：異物投与による非特異的でごく軽度な局所的な反応が認められました。

免疫原性の評価¹⁾

- ✔ サイトポイント®の犬での免疫学的寛容[※]は良好であると考えられました。
- 開発に伴う各種試験において、サイトポイント®が投与された計521頭の犬のうち、7頭 (1.3%) が抗ロキベトマブ抗体陽性でした。
- 7頭のうち3頭は有効性について評価され、そのうち有効性の減弱が認められた犬は1頭のみでした。
- 抗薬物抗体産生と関連のある有害事象は認められませんでした。
- 各種試験を通してアナフィラキシー反応は認められませんでした。

※ 特定の抗原に対して免疫反応が起こらない状態のこと。

目的に合わせた最適な選択

犬アトピー性皮膚炎の 治療アプローチについて

ダグラス デボア
Dr. Douglas DeBoer



ウィスコンシン大学マディソン校
獣医皮膚科学教授
アメリカ獣医皮膚科学会専門医

犬アトピー性皮膚炎(以下、CAD)は、その病因も含めとても複雑な疾患です。そのため、それぞれの患者にとって最大の治療効果が得られるように複数の治療法を併用すること(=複合的な治療)が最善の治療アプローチです。

アレルゲンの回避、感染の制御、炎症と掻痒の管理、CADで起こる免疫学的な変化に対する治療、および表皮のバリア機能の強化が、複合的治療法において重要となります。

治療アプローチはまず「基礎治療」の確立から始めると組み立てやすいでしょう。通常は一般的な薬剤や生物学的製剤が基礎治療として選択され、どの患者にもその患者にとって最も有効なものが存在すると考えられます。

効果的かつ信頼性の高い基礎治療を確立したら、次に患者の状態を全体的に引き上げてくれる補助的治療を追加します。補助的治療の内容はそれぞれの患者の状態、飼い主のコンプライアンスや経済的事情などの要因によって異なります。

このように、複合的治療の最適な組み合わせを見つけることは、有効・安全・持続性のある、そして飼い主の手の届く範囲かつ納得して受け入れられる治療を犬の生涯にわたって提供するために非常に重要となります。

サイトポイント® ロキベトマブ

持続的で長期にわたる痒みの緩和に

- 犬アトピー性皮膚炎に伴う掻痒や症状を緩和します。
- IL-31のみを標的として特異的に中和する抗イヌIL-31モノクローナル抗体です。

月に1回の皮下投与



サイトポイント®は以下のケースに適しています

持続的で長期的な管理

獣医師による治療の主導

経口薬の投与が難しい飼い主や犬

アポキル錠を含む一般的な薬剤との併用の制限なし※1 / 併発疾患を持つ犬

すべての年齢の犬

アポキル錠 (オクラチニマリン酸塩)

素早い痒みの緩和と柔軟な治療計画に

- アトピー性皮膚炎に伴う症状及びアレルギー性皮膚炎に伴う掻痒を緩和します。
- IL-31や複数の炎症性サイトカインのJAKを介したシグナル伝達を阻害する選択的JAK阻害剤です。

経口投与剤※2



アポキル錠は以下のケースに適しています

投与4時間以内の素早い痒みの緩和

短期的・長期的※2いずれもフレキシブルな投薬

NSAIDs、抗菌薬、駆虫薬など一般的な薬剤との併用※3

12ヵ月齢以上の犬

※1 外部内部寄生虫駆除剤、抗菌剤、抗炎症剤およびワクチンを含む他の動物用医薬品と併用した臨床試験において、薬物相互作用は認められませんでした。

※2 用法及び用量：オクラチニブとして体重1kgあたり0.4mgを、1日2回、最長14日間経口投与する。さらに継続する場合には1日1回投与する。ただし、投与期間は1年を超えないこと。

※3 ステロイド系抗炎症薬やシクロスポリン等の免疫抑制作用を有する薬剤は、アポキル錠およびこれらの薬剤の副作用のリスクを増加させる可能性があるため、併用には注意を要します。