

2020年9月改訂 Z002

貯法	密封容器、 2～8℃、遮光
----	------------------

	サイト ポイント10	サイト ポイント20	サイト ポイント30	サイト ポイント40
承認指令書 番号	農林水産省指令 28動薬第871号	農林水産省指令 28動薬第872号	農林水産省指令 28動薬第873号	農林水産省指令 28動薬第874号

イヌ化抗イヌIL-31モノクローナル抗体製剤
劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

サイトポイント® 10

サイトポイント® 20

サイトポイント® 30

サイトポイント® 40

サイトポイントはイヌ化抗イヌインターロイキン-31 (IL-31) モノクローナル抗体製剤である。有効成分のロキベトマブは、犬において掻痒を惹起する主要なサイトカインであるIL-31を中和し、犬アトピー性皮膚炎に伴う掻痒や症状を緩和する。

【成分及び分量】

本剤 1mL中

品名	サイトポイント10	サイトポイント20	サイトポイント30	サイトポイント40
主剤	ロキベトマブ溶液(ロキベトマブとして)			
含量	10mg	20mg	30mg	40mg
溶剤	製剤用緩衝液(残量)			

【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1.5kg以上3kg未満の犬に対しては、10mgバイアルから体重1kg当たり0.1mLを正確に測り取り、0.1mL単位で投与する。
体重3kgから80kgの犬に対しては次の投与と早見表による。1回の投与にバイアルの全量を投与する。40.1kg以上の犬では、体重に応じて1回の投与に複数のバイアルを組み合わせて使用する。その場合は、必要なバイアルの全量を一本のシリンジに吸引して投与する。

投与早見表

体重(kg)	投与本数			
	10mg	20mg	30mg	40mg
1.5-2.9	*			
3.0-10.0	1本			
10.1-20.0		1本		
20.1-30.0			1本	
30.1-40.0				1本
40.1-50.0	1本			1本
50.1-60.0			2本	
60.1-70.0			1本	1本
70.1-80.0				2本

*10mgバイアルから体重1kg当たり0.1mLを正確に測り取り、0.1mL単位で投与する。残量は廃棄すること。

【使用上の注意】

<p>(基本的事項)</p> <p>1. 守らなければならないこと (一般的な注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・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。 <p>(取扱い及び廃棄のための注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児の手の届かないところに保管すること。 本剤は2～8℃、遮光で保管すること。 本剤は1回使い切りであるため、残った溶液をその後の投与に使用しないこと。 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと(ガス滅菌によるものを除く)。なお、乾熱、高压蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたものを使用すること。 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。 <p>2. 使用に際して気を付けること (使用者に対する注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 誤って注射された者は、直ちに医師の診察を受けること。 <p>(犬に関する注意)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

<p>(専門的事項)</p> <p>①対象動物の使用制限等</p> <ul style="list-style-type: none"> 次の動物には投与しないこと。 体重1.5kg未満の犬 交配予定の犬及び妊娠・授乳中の犬[交配予定及び妊娠・授乳中の犬に対する安全性は確立されていない] <p>②副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤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る。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うこと。なお、臨床試験での発現は認められていない。 <p>③その他の注意</p> <ul style="list-style-type: none"> アトピー性皮膚炎の悪化因子(細菌、真菌(皮膚糸状菌、マラセチア等)又は寄生虫(ノミ、ヒゼンダニ等)による感染等)について検査し、適切な治療を行うことが望ましい。 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。また、産生された抗体により、本剤の有効性が減弱する可能性がある。

【薬理学的情報等】

(欧州臨床成績)

本剤の有効性及び安全性を検討するため、ベルギー、オランダ、フランス及びドイツの40の動物病院において犬アトピー性皮膚炎罹患犬を供試して無作為盲検臨床試験を実施した。サイトポイント群(142頭)には本剤、陽性対照群(132頭)にはシクロスリン製剤を投与し、Day 84まで観察した。

1. 有効性

	VAS ¹⁾				CADESI-03 ²⁾ [1]			
	平均スコア ³⁾		スコア減少率 ⁴⁾		平均スコア ³⁾		スコア減少率 ⁴⁾	
	サイトポイント群 ⁵⁾	シクロスリン群 ⁶⁾	サイトポイント群	シクロスリン群	サイトポイント群	シクロスリン群	サイトポイント群	シクロスリン群
Day 0	74	70			184	165		
Day 1	56	63	21.8%*	8.3%				
Day 2	48	59	33.7%*	15.2%				
Day 7	41	52	43.8%*	24.9%				
Day 14	33	46	52.5%*	33.5%	106	100	44.3%	42.3%
Day 21	34	43	51.0%*	38.1%				
Day 28	34	39	51.9%	43.7%	76	72	54.2%	56.9%
Day 56	30	38	56.8%*	44.4%	60	58	62.3%	67.4%
Day 84	26	33	59.7%	53.0%	57	46	62.0%*	74.3%

1) Visual Analog Scale:10cmの垂直な線の一番下を「痒みが問題にならない状態」、一番上を「痒みが最もひどい状態」として症例の痒みの状態に該当する位置に線と交わる水平な線を引き計測した。

2) Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index version 3:各評価部位の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。最大スコアは1240で、60未満の場合は供試しないものとした。

3) スコアの算術平均値として示した。

4) ベースライン(Day 0の投与前スコア)からの減少率の最小二乗平均値。*は両群間に有意差あり($p < 0.05$)。

5) 本剤を用法及び用量に従い、1ヵ月間隔で3回皮下投与した。実投与量はロキベトマブとして1.0-3.3mg/kg、併せてシクロスリン製剤のプラセボを1日1回、84日間経口投与した。

6) シクロスリンとして5mg/kgを1日1回、84日間経口投与した。投与開始後4週で投与開始時と比較して50%を超えるCADESI-03スコアの減少が認められた場合は、2日に1回投与に変更してもよいものとした。さらに、投与開始後8週で76%を超えるCADESI-03スコアの減少が認められた場合は、3日に1回投与に変更してもよいものとした。併せてサイトポイントのプラセボを1ヵ月間隔で3回皮下投与した。

2. 安全性

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の発現頭数とその割合を以下の表に示す。

認められた有害事象		サイトポイント群 (n=142)	シクロスボリン群 (n=132)
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
皮膚及び付属器障害	細菌性皮膚感染症	10 (7.0%)	1 (0.8%)
	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
耳及び迷路障害	外耳炎	8 (5.6%)	4 (3.0%)
	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)

(薬効薬理)

作用機序・薬理作用 [2, 3, 4]

ロキベトマブは、イヌ化抗イヌIL-31モノクローナル抗体である。IL-31は掻痒誘発性サイトカインで、犬に投与すると一過性の掻痒行動を誘発することが認められており、犬アトピー性皮膚炎の病態に深く関与している。

ロキベトマブは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る。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掻痒や症状を緩和する。

(対象動物安全性試験)

7回反復皮下投与

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)、及び対照群(生理食塩液を高用量群と同量投与)の3群を設定し、毎月1回計7回(Day 0, 28, 56, 84, 112, 140及び168)皮下投与した。試験期間中の死亡や重篤な有害事象の発現はなかった。また、一般状態観察、獣医師による臨床観察においても本剤投与に関連する所見や体温変化は認められず、体重や摂餌量に変化はなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、本剤投与に関連する変化はなかった。投与との関連があると考えられる剖検所見はいずれの群にも認められなかった。器官重量に本剤投与と関連したと考えられる変化はなかった。病理組織学的所見として、投与部位付近の尾側浅頸リンパ節においてのみ変化が認められた。その変化として、皮質でのリンパ球数増加に伴う濾胞数増加及び範囲拡大、副皮質でのリンパ球数増加に伴う範囲拡大、及び髓質での形質細胞数増加傾向がみられた。これらの変化の程度は小さく、対照群で認められた正常範囲内の変動にとどまっていた。この変化は局所リンパ節におけるロキベトマブの薬理学的作用又はロキベトマブに対する全身的な免疫応答を示す所見ではないと考えられた。その他全ての病理学的所見は発現頻度が低く、軽度で、全身性ではなく、投与と関連がなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ロキベトマブ(Lokivetmab International Nonproprietary Name, INN)

化学名又は本質: イヌ化抗イヌインターロイキン-31(IL-31)モノクローナル抗体(Caninized anti-canine interleukin-31 (IL-31) monoclonal antibody)

分子量: 147,512.0(非グリコシル化、重鎖C末端のリシン脱離)

【主要文献】

[1] Olivry T. et al: Vet Dermatol. 19. 115-119. 2008

[2] Gonzales AJ. et al: Vet Dermatol. 24. 48-e12. 2013

[3] Dunham S. et al: Vet Dermatol. 25(5). 403-404. 2014

[4] Fleck T.J. et al: Vet Dermatol. 26(3). 147. 2015

【有効期間】

製造後24ヵ月

【包装】

サイトポイント10(1mL×2本、ガラスバイアル入)

サイトポイント20(1mL×2本、ガラスバイアル入)

サイトポイント30(1mL×2本、ガラスバイアル入)

サイトポイント40(1mL×2本、ガラスバイアル入)

【製品情報お問い合わせ先】

ゾエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053

東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL:0120-317-955 FAX:0120-317-965

月曜日～金曜日 9:00～12:30、13:30～18:00受付

※土日祝祭日および弊社休業日は除く

【製造販売(輸入)】

ゾエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発症に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。