

2023年3月改訂 Z002

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

	リブレラ 5	リブレラ 10	リブレラ 15	リブレラ 20	リブレラ 30
承認指図書 番号	農林水産省指令 元動薬第3613号	農林水産省指令 元動薬第3614号	農林水産省指令 元動薬第3615号	農林水産省指令 元動薬第3616号	農林水産省指令 元動薬第3617号

イヌ抗NGFモノクローナル抗体製剤  
劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

# リブレラ® 5

# リブレラ® 10

# リブレラ® 15

# リブレラ® 20

# リブレラ® 30

リブレラ®はイヌ抗神経成長因子(NGF)モノクローナル抗体であるベジンベトマブを主剤とし、慢性疼痛に関与するとされるNGFと結合しNGF介在性シグナル伝達を抑制することによって、犬の変形性関節症に伴う疼痛を緩和する。

## 【成分及び分量】

本剤 1mL(1バイアル)中

品名	リブレラ 5	リブレラ 10	リブレラ 15	リブレラ 20	リブレラ 30
主剤	ベジンベトマブ溶液(ベジンベトマブとして)				
含量	5mg	10mg	15mg	20mg	30mg

## 【効能又は効果】

犬：変形性関節症に伴う疼痛の緩和

## 【用法及び用量】

ベジンベトマブとして体重1kgあたり0.5mgを基準量として、12ヵ月齢以上の犬に1ヵ月に1回、皮下投与する。

体重5kg未満の犬に対しては、5mgバイアルから体重1kgあたり0.1mLを正確に測り取り、0.1mL単位で投与する。

体重5kgから60kgの犬に対しては、次の投与早見表による。1回の投与にバイアルの全量(1mL)を使用する。

体重60kgを超える犬に対して、あるいは投与早見表に示すバイアルが利用できない場合は、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1本のシリンジに吸引して(2mL)投与する。

## 投与早見表

体重	投与本数(含有ベジンベトマブ量)				
	5mg	10mg	15mg	20mg	30mg
5kg未満	*				
5kg以上10kg以下	1本				
10kg超20kg以下		1本			
20kg超30kg以下			1本		
30kg超40kg以下				1本	
40kg超60kg以下					1本
60kg超80kg以下				2本	
80kg超100kg以下				1本	1本
100kg超120kg以下					2本

\*5mgバイアルから体重1kgあたり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】

(基本的事項)

## 1. 守らなければならないこと

(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。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- ・使用期限が過ぎたものは使用しないこと。
- ・本剤と他の動物用医薬品を混ぜて使用しないこと。

- ・小児の手の届かないところに保管すること。
- ・直射日光又は凍結は品質に影響を与えるので、避けること。
- ・本剤は紙箱に入れたまま冷蔵(2~8℃)、遮光で保存すること。
- ・過度に振盪したり、泡立てたりしないこと。
- ・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。
- ・注射器具は滅菌されたものを使用すること。
- ・使用後は手を洗うこと。
- ・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量の許可を有した業者に委託すること。

## 2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- ・誤って自己注射した場合、直ちに医師の診察を受けること。なお、本剤の添付文書を持参することが望ましい。
- ・誤って自己注射した場合、アナフィラキシーを含む過敏症反応を生じる可能性がある。また、複数回の注射により過敏症反応のリスクが高まるおそれがある。
- ・神経成長因子(NGF)は胎子の正常な神経系の発達に重要であることが知られている。霊長類で実施した実験室内試験において、ヒト抗NGF抗体の生殖及び発生毒性が示されている。妊娠中、妊娠を望む、あるいは授乳中の女性は、自己注射や注射針による受傷に細心の注意を払うこと。

(犬に関する注意)

- ・本剤の投与部位に一過性の局所反応が認められる場合がある。
- ・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。
- ・本剤は急性疼痛の管理に対する使用について評価されていない。

## (専門的事項)

### ①対象動物の使用制限等

- ・次の動物には投与しないこと。
  - ・12ヵ月齢未満の犬
  - ・交配予定の犬及び妊娠・授乳中の犬[胎子の神経系の発生にNGFが関与しているため]
  - ・本剤の成分に過敏症の犬

### ②重要な基本的注意

- ・本剤を誤って過量投与した場合には、適切な処置を施すこと。なお、過量投与試験での有害反応は、軽度な注射局所反応以外認められていない。
- ・用法及び用量に記載の投与早見表に示すバイアルが利用できない場合、体重範囲毎の規定用量となる別の組み合わせで投与することも可能である(例：体重40kg超60kg以下の犬に対し、30mgバイアルが利用できない場合、10mg及び20mgバイアルの組み合わせ、若しくは15mgバイアル2本の組み合わせ)。その場合も用法及び用量に記載するとおり、必要なバイアルの全量を1本のシリンジに吸引して1回で投与する。

### ③相互作用

- ・人用医薬品の臨床試験において、高用量のヒト化抗NGFモノクローナル抗体治療を受けた患者の少数で急速進行型変形性関節症(RPOA)が報告されている。これらの事象の発生率は、抗NGFモノクローナル抗体と非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)の長期間(90日以上)併用を受けた患者で上昇した。なお、犬では人のRPOAに相当する報告はない。
- ・抗寄生虫薬、抗菌剤、副腎皮質ホルモン剤含有/不含外用消毒薬、抗ヒスタミン薬及びワクチンを含む動物用医薬品と併用した臨床試験において相互作用は認められなかった。
- ・2週間の実験室内試験において、本剤とNSAIDとの併用で有害反応は認められなかった。
- ・ワクチンを同時に投与する場合は、本剤の投与部位とは異なる部位に投与すること。

### ④副作用

- ・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、過敏症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。また、過敏症様の症状が生じたらすぐに獣医師に連絡するよう、飼い主に注意を促すこと。なお、臨床試験での発現は認められていない。

### ⑤その他の注意

- ・本剤の投与により、まれに一過性又は持続性の抗薬物抗体が産生されることがあり、産生された抗体によって本剤の有効性が減弱する可能性がある。
- ・治療の継続は個々の症例に応じて個別に判断すること。
- ・本剤の血中濃度が定常状態に達するには少なくとも1ヵ月間隔で2回の投与が必要であり、2回目投与前に中止すると本剤による最大の治療効果が得られないおそれがあるため、効果の判断については2回の投与完了後に行うこと。2回目投与後に十分な反応が認められなければ、他の治療法を検討すること。

## 【薬理学的情報等】

(対象動物における安全性)

対象動物安全性試験において、本剤の最大実投与量(基準量0.5mg/kgに対して1.0mg/kg)、及びその3倍用量及び10倍用量を、4週間隔で7回、左右の頸部皮下に交互に連続投与して、最大183日間観察したところ、投与部位の一過性の局所反応以外、有害事象は認められなかった。

(臨床試験成績)

本剤の有効性及び安全性を検証するため、欧州(ポルトガル、ハンガリー、アイルランド及びドイツ)において、変形性関節症(OA)の家庭飼育犬を用いた無作為盲検臨床試験を実施した。リブレラ群(141頭)には本剤を用法用量に従い、対照群(146頭)にはプラセボ(生理食塩液)を、28日間隔で3回投与し、3ヵ月間(84日間)観察した。

### 1. 有効性

試験日	群	頭数	CBPI評価に基づく治療成功率 <sup>1)</sup>	95%信頼区間	p値 <sup>2)</sup>
7	対照群	135	3.8%	1.4~9.5%	0.0017*
	リブレラ群	130	17.8%	10.2~29.3%	
14	対照群	140	9.7%	5.3~17.1%	<0.0001*
	リブレラ群	135	35.5%	25.2~47.3%	
28	対照群	137	16.9%	10.1~27.0%	0.0017*
	リブレラ群	133	43.5%	31.3~56.6%	
42	対照群	140	21.1%	13.9~30.7%	0.0001*
	リブレラ群	134	52.6%	41.4~63.6%	

試験日	群	頭数	CBPI評価に基づく治療成功率 <sup>1)</sup>	95%信頼区間	p値 <sup>2)</sup>
56	対照群	140	19.9%	12.0~31.3%	0.0002*
	リブレラ群	135	50.8%	32.7~64.4%	
84	対照群	138	23.5%	15.1~34.7%	0.0025*
	リブレラ群	131	48.2%	35.8~60.8%	

<sup>1)</sup>Canine Brief Pain Inventory (犬簡易疼痛調査票) の治療成功率の逆変換最小二乗平均値で示した。治療の成功は、疼痛重症度スコア (PSS) がベースライン (投薬日における投薬前の値) から1以上減少し、かつ疼痛による活動阻害スコア (PIS) がベースラインから2以上減少した場合とした。レスキュー治療を受けた症例は治療日以降、治療失敗と判断された。

投与後28日における治療成功率を主要評価項目とし、太字で示した。

<sup>2)</sup>有意水準を両側5%とした (\*は有意差が認められた時点)。

## 2. 安全性

試験期間中にリブレラ群で2%以上の頻度で報告された有害事象の発現頭数とその割合を以下の表に示す。

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	対照群 (n=143)	リブレラ群 (n=138)
消化管障害	嘔吐	1 (0.7%)	4 (2.9%)
	嗜眠	0 (0.0%)	5 (3.6%)
全身障害	食欲不振	0 (0.0%)	3 (2.2%)
	関節痛NOS	22 (15.4%)	3 (2.2%)
筋骨格障害	跛行	1 (0.7%)	3 (2.2%)
	咳嗽	1 (0.7%)	3 (2.2%)
気道障害			

獣医臨床上の臨床症状/徴候などに関する用語集 (VeDDRA, Veterinary Dictionary for Drug Regulatory Activities) に基づく標準用語に従って分類した NOS (Not Otherwise Specified) : 特定不能

(薬効薬理)

作用機序・薬理作用

ベジンベトマブはNGFを標的とするイヌ抗NGFモノクローナル抗体である。NGFは神経栄養因子の一種であるが、成体においては慢性疼痛に関与していると考えられている。ベジンベトマブはNGFと結合することによって、NGFの受容体との結合を阻害することで、NGF介在性細胞シグナル伝達を抑制し、犬のOAに伴う疼痛を緩和する。

(NGFの作用を抑制することによる潜在的な影響)

NGFは幼若な動物における神経系の発達に不可欠である。一方、NGFは成体においても多様な作用を有しているが、その役割は幼若な動物より限定的で、多数の種における複数の試験において、抗NGF抗体を高用量で長期間使用しても忍容性が高いことが示されている [1]。抗NGF抗体によるNGF作用の阻害に関して、ヒト抗NGF抗体の大規模な臨床試験において5%以上に観察された有害事象は、関節痛、頭痛、手足の痛み、錯感覚、末梢浮腫、変形性関節症、上咽頭炎、及び知覚鈍麻であった [2]。新たに末梢神経障害と診断された又は悪化した患者の大部分は、単神経障害 (主に手根管症候群又は神経根障害) と診断され、多発性神経障害の患者はほとんどいなかった。また、これらの有害事象の頻度に群間差はみられなかった [2]。末梢神経損傷の回復は多数の要因によって複雑に制御されている [3]。成体げっ歯類モデルにおいて、神経損傷からの回復に抗NGF抗体が介在するNGFの抑制が影響しなかったことが示されている [4,5]。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベジンベトマブ (Bedinvetmab ; INN)

化学名又は本質：イムノグロブリンG2、抗イヌ神経成長因子イヌモノクローナルZTS-00508841ガンマ2鎖、イヌモノクローナルZTS-00508841ラムダ鎖ジスルフィド結合2量体

分子量：145,612.7 (糖鎖を含まず、ジスルフィド結合のシステインを含む)

### 【主要文献】

[1] Hefti FF. et al. : *Trends in Pharmacological Sciences*. 27, 85-91, 2006

[2] Tive L. et al. : *Journal of Pain Research*. 12, 975-995, 2019

[3] Li R. et al. : *Acta Pharmacologica Sinica*, 41, 1289-1300, 2020

[4] Diamond J. et al. : *Journal of Neuroscience*, 12, 1454-1466, 1992

[5] Lankford KL. et al. : *Neuroscience*, 241, 157-169, 2013

### 【包装】

1mL (ガラスバイアル瓶入) × 2本

### 【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。