

貯法	室温（10mgのみ25℃以下）
----	-----------------

動物用医薬品

	10mg	25mg	50mg	100mg
承認指令書 番号	27動薬 第1525号	27動薬 第1526号	27動薬 第1527号	27動薬 第1603号
販売開始	2005年4月			
再審査結果	2012年2月			

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

アトピカ®10 mgカプセル  
アトピカ®25 mgカプセル  
アトピカ®50 mgカプセル  
アトピカ®100 mgカプセル

アトピカ®カプセルはシクロスポリンを有効成分とする免疫抑制剤で、犬のアトピー性皮膚炎の治療を目的にエランコ アニマルヘルス社で開発されました。シクロスポリンは1970年に真菌の一種である*Tolypocladium inflatum gams*の培養液中から得られた11個のアミノ酸から成る疎水性の環状ポリペプチドで、Tリンパ球等に特異的かつ可逆的に作用します。アトピカ®カプセルはシクロスポリンのマイクロエマルジョン前濃縮物製剤で、体内で混合ミセルを簡単に形成して水溶性と同様の性質を示すので、胆汁酸分泌量や食餌の影響による吸収率の変動が少なく、速やかで安定した吸収が得られます。犬のアトピー性皮膚炎は、痒痒を主徴とする皮膚疾患で、好発する品種が存在することから遺伝的素因の関与が疑われています。シクロスポリンは、Tリンパ球、肥満細胞及び好酸球の活性化阻害、ランゲルハンス細胞の抗原提示機能阻害、ケラチノサイトからのサイトカイン産生阻害、遅延型アレルギー反応阻害等によってアレルギー反応を抑制し、アトピー性皮膚炎の症状を緩和させると考えられています。

【成分及び分量】

1錠中にそれぞれ次の成分を含有  
アトピカ10mgカプセル：シクロスポリン10mg  
アトピカ25mgカプセル：シクロスポリン25mg  
アトピカ50mgカプセル：シクロスポリン50mg  
アトピカ100mgカプセル：シクロスポリン100mg

【効能又は効果】

犬：難治性のアトピー性皮膚炎における症状の緩和

【用法及び用量】

犬：1日1回体重1kg当りシクロスポリン5mgを基準量として、下記の量を4週間連続経口投与する。なお、本剤は食餌から2時間以上あけて空腹時に投与し、投与後2時間は食餌を与えないこと。投与開始4週間以降に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。

体重2kg以上3kg未満、10mgカプセルを1カプセル  
体重3kg以上4kg未満、10mgカプセルを2カプセル  
体重4kg以上8kg未満、25mgカプセルを1カプセル  
体重8kg以上15kg未満、50mgカプセルを1カプセル  
体重15kg以上29kg未満、100mgカプセルを1カプセル  
体重29kg以上36kg未満、50mgカプセル及び100mgカプセルを各1カプセル  
体重36kg以上55kg未満、100mgカプセルを2カプセル

【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)
  - ・小児の手の届かないところに保管すること。
  - ・アトピカ10mgカプセルについては、25℃以下で保管すること。
  - ・直射日光及び多湿を避けて保管すること。
  - ・アトピカカプセルに使用しているソフトカプセルは40℃以上の環境下で軟化し、変形する可能性がある。変形など外観の異常が認められた場合には使用しないこと。
  - ・カプセルは使用直前までブリスターから出さないこと。ブリスターを開けると独特の臭いがするが、これは正常である。
  - ・カプセルを砕いたり割ったりしないこと。
  - ・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。

(犬に関する注意)

- ・本剤は犬以外に使用しないこと。

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。
- (犬に関する注意)
  - ・本剤を投与する際、犬がカプセルを噛み砕かないように注意して投与すること。
  - ・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。

(専門的事項)

- ①警告
  - ・本剤（シクロスポリン）は、全身の免疫抑制により感染症への感受性増加及び腫瘍の成長を引き起こす可能性がある。
- ②禁忌
  - ・本剤投与中には生ワクチンを接種しないこと。
- ③対象動物の使用制限
  - ・臨床症状の改善は、通常4週間から6週間でみられるが、4週間を経過しても臨床症状の改善がみられない場合には、本剤の投与を中止すること。
  - ・本剤の投与に際しては、定期的に診察等を行い、少なくとも8週間毎に継続の是非を検討すること。
  - ・本剤は6ヵ月齢未満および体重2kg未満の犬、妊娠期間中および授乳期間中の雌犬に投与しないこと。
  - ・食物アレルギーの症例には、本剤を投与しないこと。
  - ・アトピー性皮膚炎のうち、ノミアレルギー性皮膚炎を併発している場合は、それが完治するまで本剤を投与しないこと。
  - ・本剤の投与によって既存の感染症が悪化する可能性があるため、皮膚、全身等の感染症がある場合は、それらが完治するまで本剤を投与しないこと。
  - ・季節性のアトピー性皮膚炎には、有効性が認められていないので使用しないこと。
  - ・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る可能性があるため、糖尿病が疑われる犬には本剤を使用しないこと。
  - ・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犬には使用しないこと。
- ④重要な基本的注意
  - ・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。
  - ・患犬の飼い主に対し、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。
  - ・本剤の投与に際しては、Favrotの基準等の適切な診断基準等を用いてアトピー性皮膚炎の診断を厳密に行うこと。また、必要に応じて血中抗原特異的IgE測定や皮内反応試験を行うこと。
  - ・本剤投与中には、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、接種後は継続的に観察すること。
  - ・本剤の投与によって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、投与により犬の免疫機能が損なわれる可能性があるため、本剤投与のリスクとベネフィットを考慮し、投与の可否を獣医師が適切に判断した上で投与すること。
  - ・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、以下の（1）～（4）の注意を参考に慎重に投与すること。

(1)痒痒及び皮膚炎などの臨床徴候はアトピー性皮膚炎固有の症状ではないため、必ずアトピー性皮膚炎の確定診断を実施してから本剤を投与すること。

(2)本剤は肝障害の疑いのある犬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犬に投与する場合は、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、経過を十分に観察すること。

(3)腎障害の疑いのある犬に投与する場合は、腎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）を行うなど経過を十分に観察すること。

(4)高齢犬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使用の是非を慎重に判断すること。

⑤相互作用

【併用注意】

- シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度を上昇させる可能性があるもの：
  - ・副腎皮質ホルモン剤
  - ・カルシウム拮抗薬：アムロジピン等
  - ・マクロライド系抗生物質：エリスロマイシン等
  - ・アゾール系抗真菌薬：イトラコナゾール、ケトコナゾール等
  - ・抗原虫薬：メトロニダゾール
  - ・消化管運動改善薬：メトクロプラミド、シサプリド、モサプリド
  - ・炭酸脱水素酵素阻害剤：アセタゾラミド等
  - ・キサンチン系気管支拡張剤：テオフィリン等
- シクロスポリンの血中濃度を低下させる可能性があるもの：
  - ・抗てんかん薬：フェノバルビタール
  - ・H2ブロッカー：ファモチジン
  - ・抗真菌薬：テルビナフィン
- 腎毒性が増強される可能性があるもの：
  - ・アミノグリコシド系抗生物質：ゲンタマイシン等
  - ・サルファ剤・トリメトプリム合剤：スルファジミジン・トリメトプリム等
  - ・新キノロン系合成抗菌剤：エンロフロキサシン等
  - ・非ステロイド性消炎鎮痛剤
- その他注意を要するもの：
  - ・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。
  - ・他の免疫抑制剤（副腎皮質ホルモン剤、タクロリムス水和物等）と併用すると、いずれも免疫抑制作用があるため、作用が増強される可能性がある。
  - ・カリウム保持性利尿剤（スピロラクトン等）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。

⑥副作用

- ・本剤の投与により、食欲不振、嘔吐、粘液便、軟便または下痢などの胃腸障害を誘発する場合がある。一般的に、これらの症状は軽度から中度であるが症状が継続したり重度の場合は他の併発疾患の可能性を考慮し、適切な処置を行うこと。
- ・本剤の投与により、歯肉肥厚、耳介、肉球および皮膚のいぼ状病変、被毛状態の変化、血清ALT値の上昇、一過性の瘙痒がみられることがある。
- ・非常にまれな頻度で糖尿病がみられることがあり、主にウエストハイランドホワイトテリアで報告されている。多飲多尿など糖尿病を疑わせる臨床徴候がみられた場合は、投与量を減量または投薬を中止し、適切な治療を行うこと。

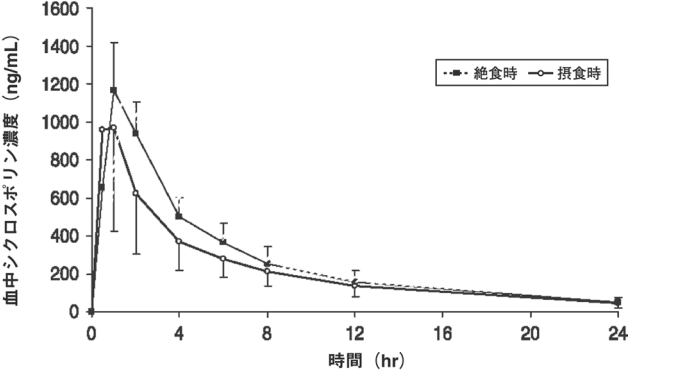
⑦その他の注意

- ・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。

【薬理学的情報等】

（薬物動態）<sup>1)</sup>

シクロスポリンをビーグル犬（雄12.8～14.8kg、雌12.7～15.1kg）に5mg/kgで経口投与したところ、図のように、絶食時では平均1.0時間（Tmax）で平均最高血中濃度（Cmax）1167.9ng/mLを示し、半減期（t<sub>1/2</sub>）は6.9時間であった。一方、摂食時では平均0.75時間でCmax 896.2ng/mLを示し、t<sub>1/2</sub>は6.3時間であった。Cmaxと同様に血中濃度時間曲線下面積（AUC）についても、絶食時の方が摂食時に比べて約20%増加した。薬物動態パラメータは表のとおりであった。シクロスポリンは主としてチトクロームP450 3A系で代謝され、主要代謝物はモノヒドロキシル体、ジヒドロキシル体、N-脱メチル体であった。また、シクロスポリンは主に胆汁を介して排泄される。



パラメータ（平均値）	絶食時	摂食時
AUC(0-inf) (ng・hr/mL)	6936.5	5424.5
Cmax(ng/mL)	1167.9	896.2
Tmax(hr)	1	0.75
t <sub>1/2</sub> (hr)	6.9	6.3

（臨床成績）<sup>2)</sup>

慢性または再発性の皮膚炎が1年以上継続しており、Willemseの診断法－Prelaudによる改良法<sup>3)</sup>によりアトピー性皮膚炎と診断され、さらに血中抗原特異的IgE測定又は皮内反応試験によって感作抗原が確定された供試犬115頭にシクロスポリン又は塩酸ジフェンヒドラミンをそれぞれ6週間連続投与し、CADESI(Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index)スコア<sup>4)</sup>、痒みスコア及び脱毛スコアを指標として有効性を比較検討した（国内15機関）。シクロスポリン群のCADESIスコアの減少率は、塩酸ジフェンヒドラミン群より優れており、CADESIスコアが50%以上減少した症例を有効とした場合の6週目の有効率は、シクロスポリン群及び塩酸ジフェンヒドラミン群でそれぞれ76.4%及び50.0%であった。また、痒みスコア及び脱毛スコアの改善の程度も、シクロスポリン群が優れていた。試験期間中に観察された主な副作用は、投与初期にみられた軽度で一過性の嘔吐などの胃腸障害であった。

（薬効薬理）<sup>5)</sup>

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) ケ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トピー性皮膚炎の症状を緩和させると考えられている。


【参考文献】

- 1) アトピカカプセル輸入承認申請書添付資料：吸収等試験に関する資料（未公表）
- 2) アトピカカプセル輸入承認申請書添付資料：臨床試験に関する資料（未公表）
- 3) Prelaud P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Heripret D, Gayerie A(1998). Réévaluation des critères de diagnostic de la dermite atopique. *Revue Med Vet.* **149**, 1057-1064.
- 4) Olivry T, Guaguère E and Heripret D (1997). Treatment of canine atopic dermatitis with misoprostol, a prostaglandin E1 analogue: an open study. *J. Derm. Treatment.* **8**, 243-247.
- 5) アトピカカプセル輸入承認申請書添付資料：薬理試験に関する資料（未公表）

製造販売業者（輸入発売元）

エランコジャパン株式会社  
東京都港区赤坂四丁目15番1号

販売元

 共立製薬株式会社  
東京都千代田区九段南 1-6-5

お問い合わせ先

共立製薬株式会社 学術 TEL:03-3264-7556  
〒102-0073 東京都千代田区九段北 1-11-5

アトピカ、Elanco 及び ：エランコ又はその関連会社の商標です。

獣医師、薬剤師等の医療関係者は、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（<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>）にも報告をお願いします。

