

劇 動物用医薬品 要指示 指定

アポキル錠

(オクラシチニブマレイン酸塩)

アポキル錠 登録商標

アポキル錠は、犬のアトピー性皮膚炎に伴う症状及びアレルギー性皮膚炎の痒痒の緩和を目的とした、動物薬として認可された初めてのヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤である。有効成分オクラシチニブは痒痒誘発性サイトカインであるIL-31等のJAKを介したシグナル伝達を阻害し、当該疾患の改善を導く。

【成分及び分量】

品名	アポキル錠3.6	アポキル錠5.4	アポキル錠16
有効成分	オクラシチニブマレイン酸塩		
含量	1錠 (103mg) 中 4.838mg (オクラシチニブとして3.6mg)	1錠 (155mg) 中 7.257mg (オクラシチニブとして5.4mg)	1錠 (459mg) 中 21.502mg (オクラシチニブとして16mg)

【効能又は効果】

犬：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痒痒の緩和

【用法及び用量】

オクラシチニブとして体重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。体重別には次の投与量による。

投与早見表

体重 (kg)	投与錠数		
	3.6mg	5.4mg	16mg
3.0 - 4.4	0.5		
4.5 - 5.9		0.5	
6.0 - 8.9	1		
9.0 - 13.4		1	
13.5 - 19.9			0.5
20.0 - 26.9		2	
27.0 - 39.9			1
40.0 - 54.9			1.5
55.0 - 80.0			2

【使用上の注意】

(基本的事項)

- 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。
 - 本剤を分割投与する場合は、開封後3日以内に使用すること。
 - 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準拠すること。
 - 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に準拠すること。
- 使用に際して気を付けること (使用者に対する注意)
 - 本剤を投与した後は手を洗うこと。
 - 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。
- (犬に関する注意)
 - 本剤の投与により、一時的な嘔吐及び下痢がみられることがある。
 - 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。

【専門的事項】

- 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 [12ヵ月齢未満の犬に対する安全性は確立されていない]
 - 体重3.0kg未満の犬 [用量が過剰となる]
 - 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]
 - 副腎皮質機能亢進症等の免疫抑制又は進行性悪性腫瘍の疑いのある犬 [免疫抑制作用があるため、症状を悪化させるおそれがある]
 - 重篤な感染症がある犬 [免疫抑制作用があるため、症状を悪化させるおそれがある]

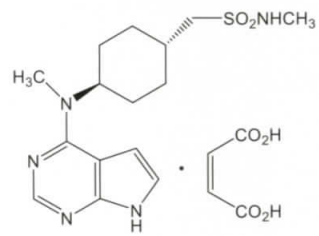
- 重要な基本的注意
 - 本剤は免疫系を抑制するので、個々の症例における治療上のリスクとベネフィットを考慮した上で慎重に投与すること。
 - 本剤は感染症に対する感受性を高め、腫瘍 (潜在的な腫瘍を含む) を悪化させる可能性があるため、慎重に投与し、継続的に観察すること。
 - 本剤の投与開始前に細菌、真菌 (皮膚糸状菌、マラセチア等) 又は寄生虫 (ノミ、ヒゼンダ二等) 感染等について検査し、適切な治療を行うこと。
 - 本剤を長期的に投与する場合は、定期的に血液学的及び血液生化学的検査を実施することが望ましい。
- 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名・薬効群名	臨床症状・対処方法	作用機序・危険因子
免疫抑制作用を有する薬剤 ステロイド系抗炎症薬、 シクロスポリン 等	本剤及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。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも免疫抑制作用があるため、併用により作用が増強される可能性がある。
薬物代謝酵素やトランスポーターを阻害する薬剤	本剤の作用を増強又は減弱させる可能性がある。	これらの薬剤が本剤の薬物動態に影響を及ぼし、本剤の血中濃度が変化する可能性がある。

- その他の注意
 - 対象動物安全性試験 (1日2回42日間の投与後、1日1回140日間投与) において、本剤投与との関連が考えられる臨床的所見として趾間のう胞及び乳頭腫、病理組織学的所見としてリンパ系組織 (脾臓、頭部及び腸間膜リンパ節)、胸骨及び大腿骨骨髓の低細胞性、並びに肺間質でのリンパ球及びマクロファージの集積が認められた。
 - 対象動物安全性試験 (1日2回42日間の投与後、1日1回140日間投与) において、ヘモグロビン及びヘマトクリットの有意ではない減少が5倍量群で認められた。また、網状赤血球の有意な減少が常用量群、3及び5倍量群で認められたが、投与期間中に回復した。
 - 対象動物安全性試験 (1日2回42日間の投与後、1日1回140日間投与) において、対照群を含む全群でアミラーゼの上昇が認められたが、関連する臨床症状・病理組織学的変化は認められず、原因は不明であった。3及び5倍量群では有意な上昇であったが、常用量群では有意ではなかった。
 - 16週齢のワクチン未接種幼若犬に、本剤の3倍量を1日2回、84日間経口投与した試験において、試験0日から本剤投与を開始し、試験28及び56日に生ワクチン (犬ジステンパーウイルス、犬パルボウイルス及び犬パラインフルエンザウイルス) を、試験56日に不活化ワクチン (狂犬病ウイルス) をそれぞれ投与したとき、本剤投与群8頭中2頭が、犬パラインフルエンザウイルスに対して基準に適合する抗体価を示さず、適切な免疫応答が誘導されなかった。用法用量に従った本剤の投与期間中のワクチン投与において、本所見が発現するかどうかは確認されていない。本剤投与期間中にパラインフルエンザウイルスワクチンの接種は極力避けること。やむを得ず接種する場合は、ワクチン接種前後のベア血清を用いた中和抗体の検査等でワクチン反応を確認すること。
 - 国外臨床試験において、食欲減退、元気消失及び皮膚炎 (塊状病変、足底皮膚炎、小膿疱及び化膿性病変等を含む) が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】
 一般名：オクラシチニブマレイン酸塩 (Oclacitinib Maleate)
 化学名：N-Methyl-1-[trans-4-(methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)cyclohexyl]methanesulfonamide (Z)-2-butenedioate
 構造式：



分子式：C₁₃H₁₃N₃O₃S · C₄H₄O₄
 分子量：453.51
【有効期間】
 3年

一秒でも早く、
痒みから解放放つ。



アトピー性皮膚炎治療剤/アレルギー性皮膚炎抗搔痒剤

アポキル錠

(オクラシチニブマレイン酸塩)

製品概要書

【製造販売 (輸入)】
 zoetis ゼエティス・ジャパン株式会社
 〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

2015年11月作成
 Z001

アポキル錠は、痒みと皮膚炎の緩和に有効です。

有効成分オクラシチニブは、インターロイキン(IL)-31等アレルギーの痒みと炎症を惹起するサイトカインのヤヌスキナーゼ(JAK)を介した細胞内シグナル伝達を阻害します。

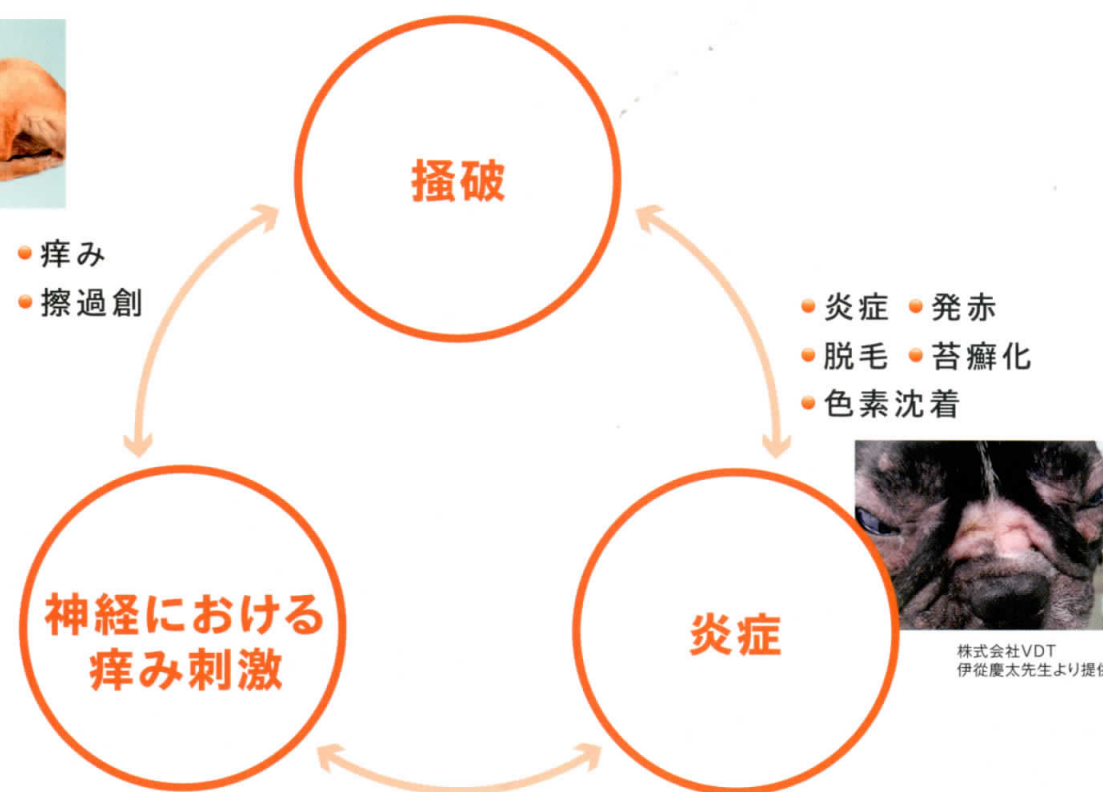
痒みサイクルを断つ

犬は、アレルギー反応によって痒みを感じると、その部位を舐める・掻く・擦るといった搔破行動を示します。皮膚が搔破されると、皮膚のバリア機能は低下し、炎症性サイトカインの放出が促され炎症は増幅し、さらなる搔破行動へとつながります。

痒みを早期に緩和し、痒みサイクルの悪循環を断ち切ることは治療戦略上、極めて重要です。

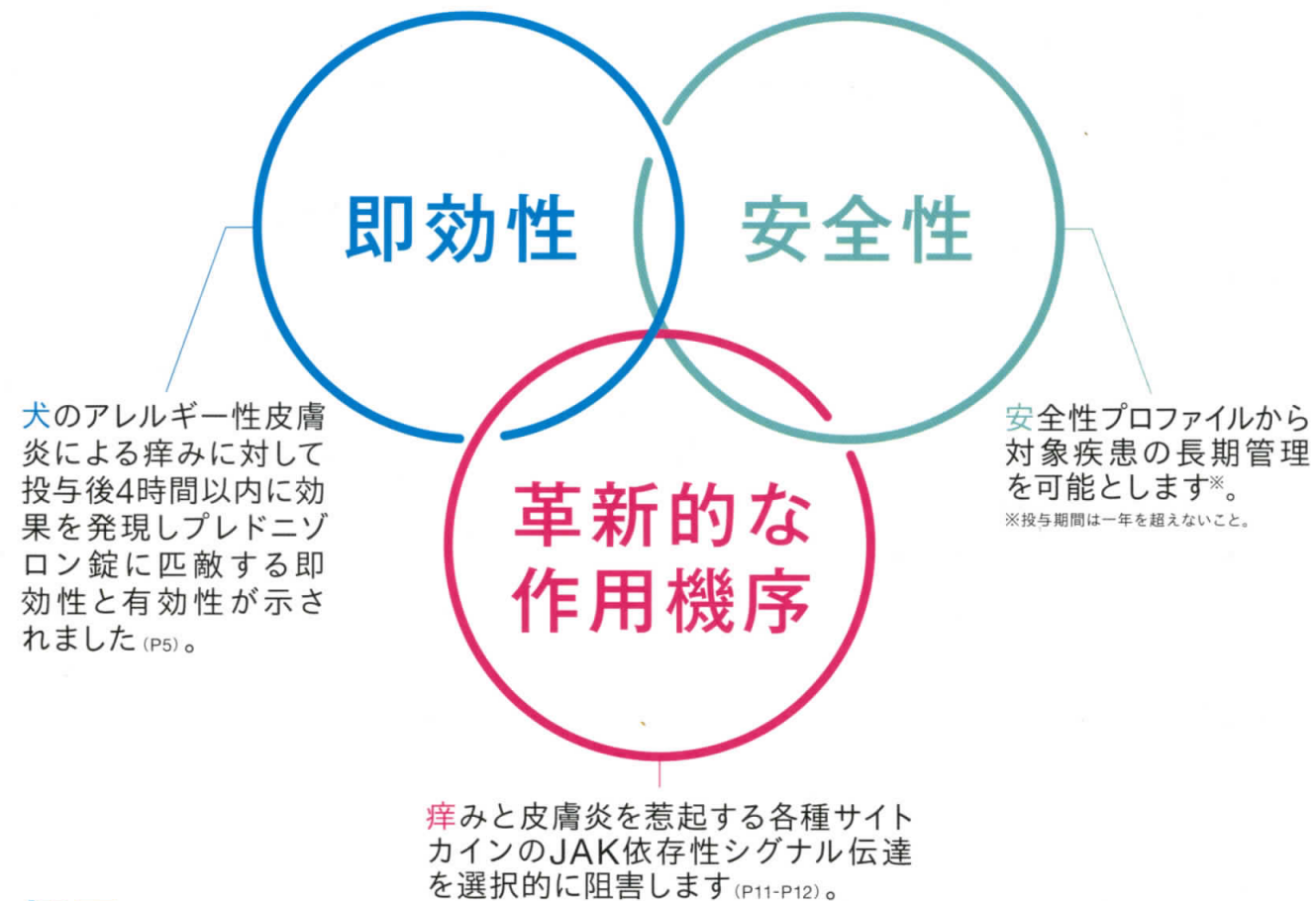


- 痒み
- 擦過創



アポキル錠は、JAK阻害作用により、痒みサイクルを早期に断ち切ります。

特長



概要

製品名	アポキル錠 3.6、5.4、16	
有効成分	オクラシチニブマレイン酸塩	対象動物 犬
効能又は効果	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搔痒の緩和	
用法及び用量	オクラシチニブとして体重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。(体重別投与早見表を裏面に掲載)	



臨床獣医師が考える各種治療剤の利点と問題点

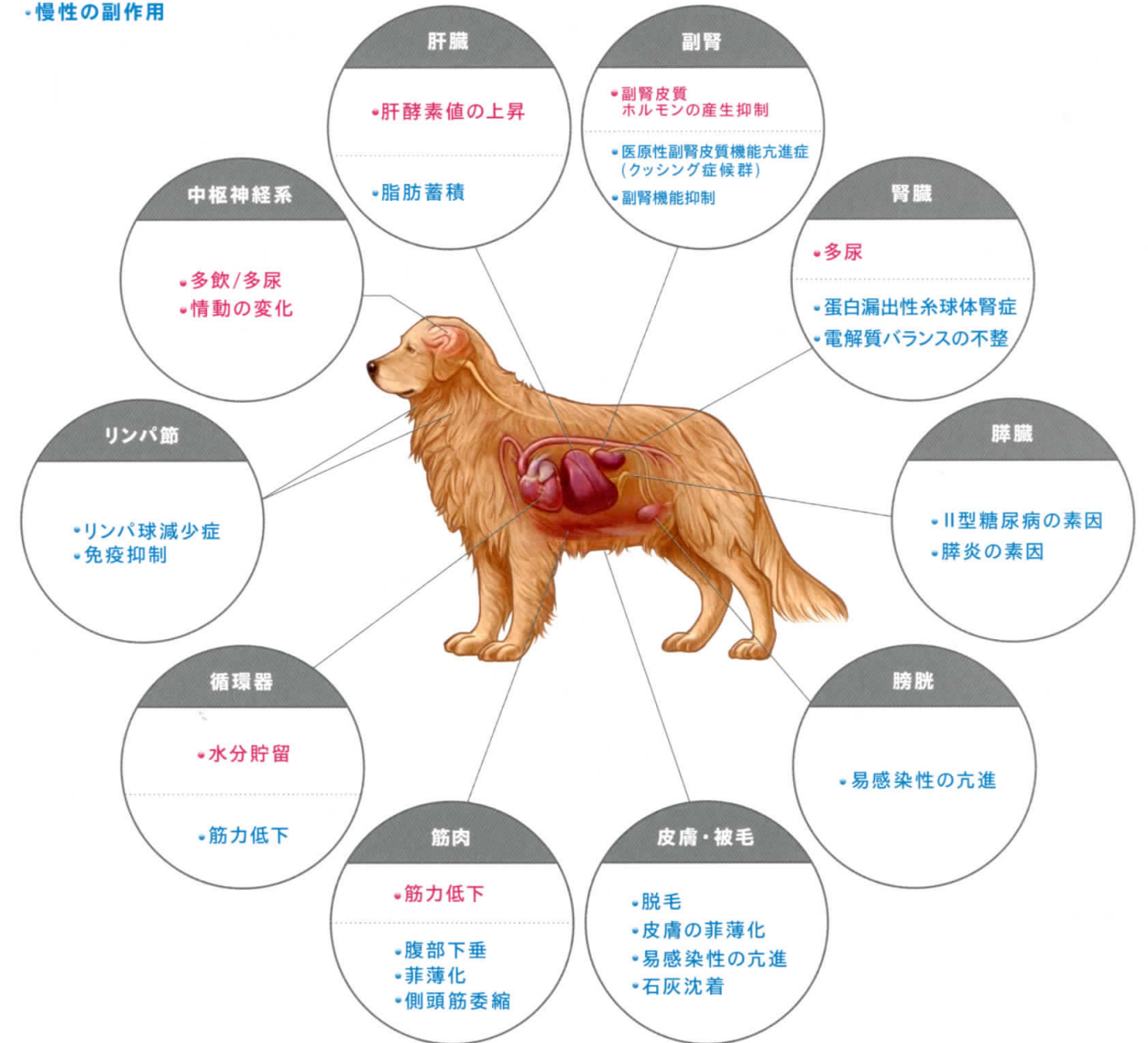
治療剤	利点	問題点
経口ステロイド剤※ (プレドニゾン メチルプレドニゾン等) <small>※副腎皮質ホルモン剤を“ステロイド剤”と表記する。</small>	即効性 高い有効性 低価格	副作用 飼主のステロイド剤に対する恐怖意識
経口シクロスポリン剤	犬アトピー性皮膚炎に対する高い有効性 高い安全性	効果発現に時間がかかる 適応範囲が犬アトピー性皮膚炎に限定 カプセル剤の投与しにくさ
外用ステロイド剤 (ヒドロコルチゾン アセボン酸エステル等)	即効性 高い有効性	局所の適用に限局 ステロイド皮膚症に代表される局所副作用
注射用犬インターフェロン製剤	高い安全性	効果発現に時間がかかる 適応範囲が犬アトピー性皮膚炎に限定 投与が煩雑

調査
2015年4月に実施した全国の臨床獣医師204名に対するインターネット調査 (ゾエティス・ジャパン)

全身性ステロイド製剤の副作用

全身性ステロイド剤が作用する臓器とその影響(犬)

- ・急性の副作用
- ・慢性の副作用



出典:
Sausa CA. Glucocorticoids in veterinary dermatology. Kirk's Current Veterinary Therapy 14th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2009:400-404.
The Merck Veterinary Manual. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohine Corp; 2013.
http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/anti-inflammatory_agents/corticosteroids.html

アポキル錠は、犬の痒みに対し、即効性と安全性を兼ねそなえた治療剤です。

有効性の3つのポイント

1 | 即効性

- 犬のアレルギー性皮膚炎による痒みに対して投与後4時間以内に効果を発現し、プレドニゾン錠に匹敵する即効性と有効性が示されました (P5)。
- 投与14日以内に86%の症例で犬アトピー性皮膚炎による痒みの半減が認められました (P8)。

2 | ハイレベルのエビデンス

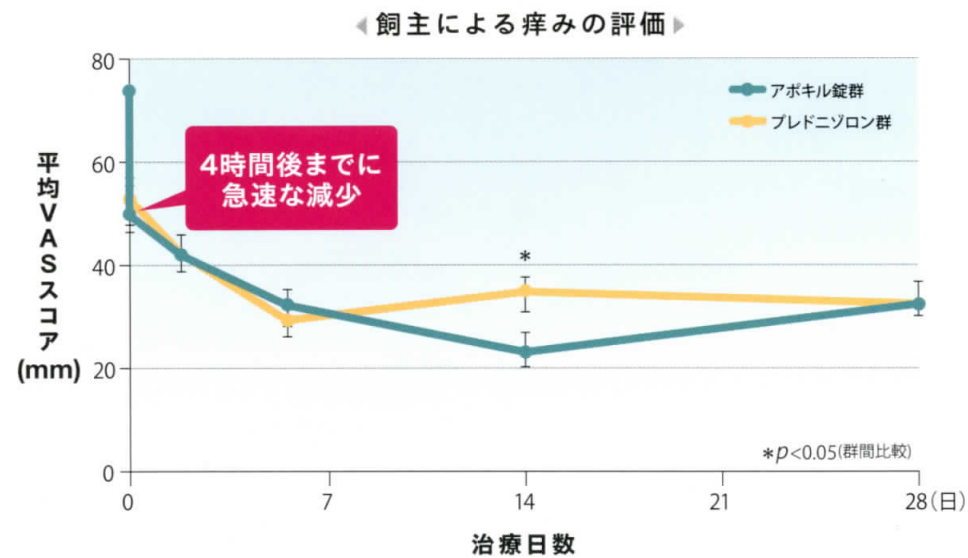
- 犬アトピー性皮膚炎およびアレルギー性皮膚炎の犬に対して、800頭以上の犬での臨床試験により、有効性が示されています。
- アポキル錠は、『犬アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン(2015年アップデート版)』において、急性及び慢性の犬アトピー性皮膚炎に「推奨度A」で推奨されています。
出典: T.Olivry et al., BMC Veterinary Research 2015,11:210

3 | 種々のアレルギーに対応

- 犬アトピー性皮膚炎のみならずノミアレルギー性皮膚炎、食物アレルギー、疥癬などのアレルギー性皮膚炎に対応します。

アレルギー性皮膚炎(プレドニゾンとの比較試験) <オーストラリア>

痒みの程度を表すVASスコアは、アポキル錠群で治療開始4時間後までに急速に減少し、プレドニゾン群と同等の即効性を示しました。



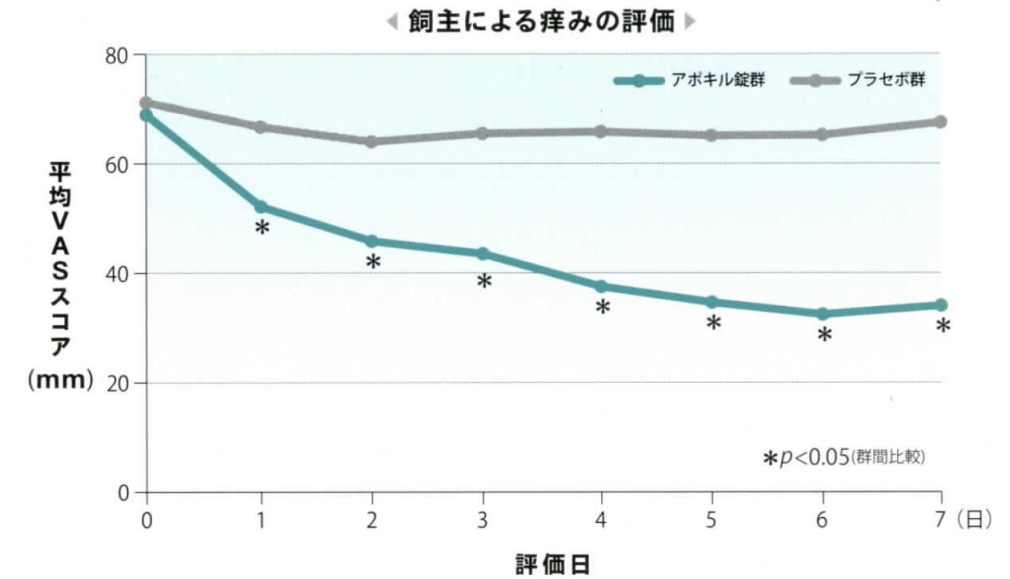
試験概要

- 目的** オーストラリアの飼育犬におけるアレルギー性皮膚炎による痒みと臨床症状について、アポキル錠とプレドニゾンの効果を比較する(一重盲検試験)。
- 対象動物** 犬アトピー性皮膚炎、ノミアレルギー性皮膚炎、食物アレルギー、接触性アレルギーと診断された犬。
- 投与** アポキル錠群(n=61): オクラシニブとして0.4-0.6mg/kg、1日2回、14日間投与した後、同用量を1日1回投与。プレドニゾン群(n=62): プレドニゾンを0.5-1.0mg/kgで1日1回、6±1日間投与した後、同用量を隔日投与。
- 評価** 飼主によるVASスコア(Visual Analogue Scaleによる痒みの程度)。

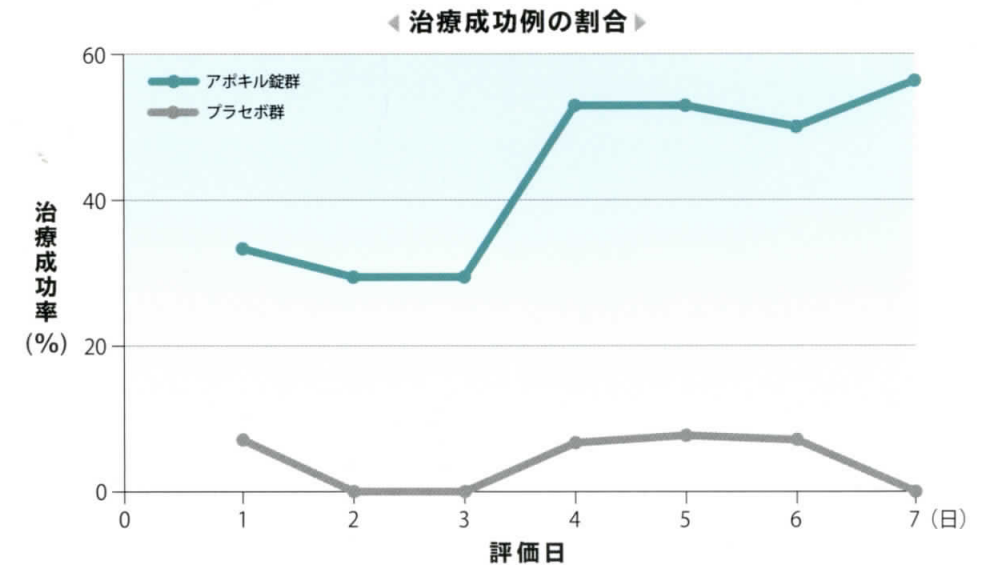
出典: Caroline G. et al., Vet Dermatol. 2014,25(6):512-8

アレルギー性皮膚炎(プラセボ対照試験) <国内>

痒みの程度を示すVASスコアは、アポキル錠群で治療開始1日目からプラセボ群よりも低く推移しました(p<0.05)。



アポキル錠群における治療成功率は、4日目以降に50%以上を記録しました。



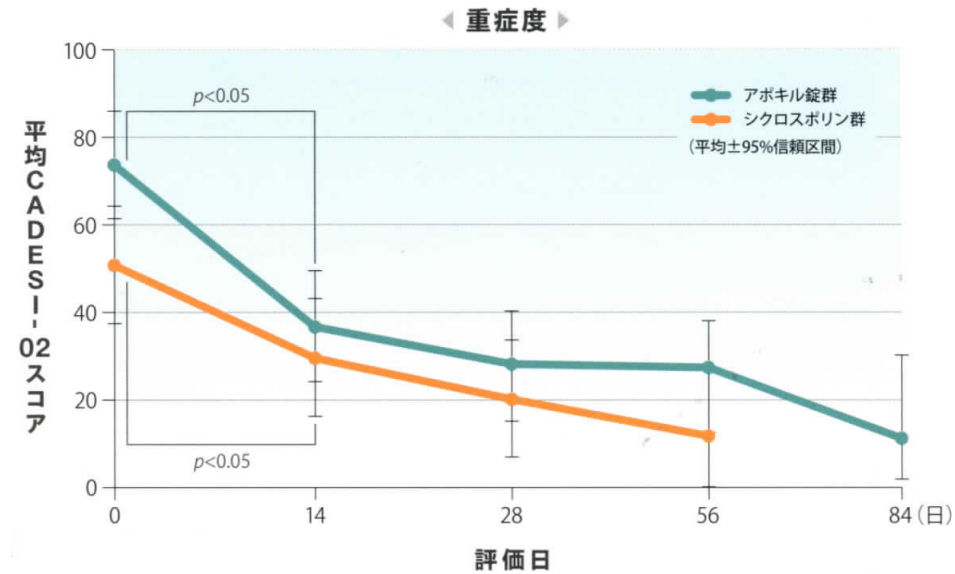
試験概要

- 目的** 犬のアレルギー性皮膚炎による痒みと臨床症状におけるアポキル錠の有効性及び安全性を検討する(無作為化多施設プラセボ対照試験)。
- 対象動物** 食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、接触性アレルギー、その他(ハウスダストアレルギー、特定できないアレルギー性皮膚炎)と診断された犬。
- 投与** アポキル錠群(n=19): 投与早見表(裏面)に従い、1日2回、14日間投与した後、同用量を1日1回投与。プラセボ群(n=15): 1日2回、14日間投与した後、1日1回投与。
- 評価** 飼主によるVAS(Visual Analogue Scaleによる痒みスコア)の推移および治療成功例(70%以上の評価時点で飼主によるVASスコアがベースラインスコアより最低2cm減少した症例)の割合(治療成功率)。

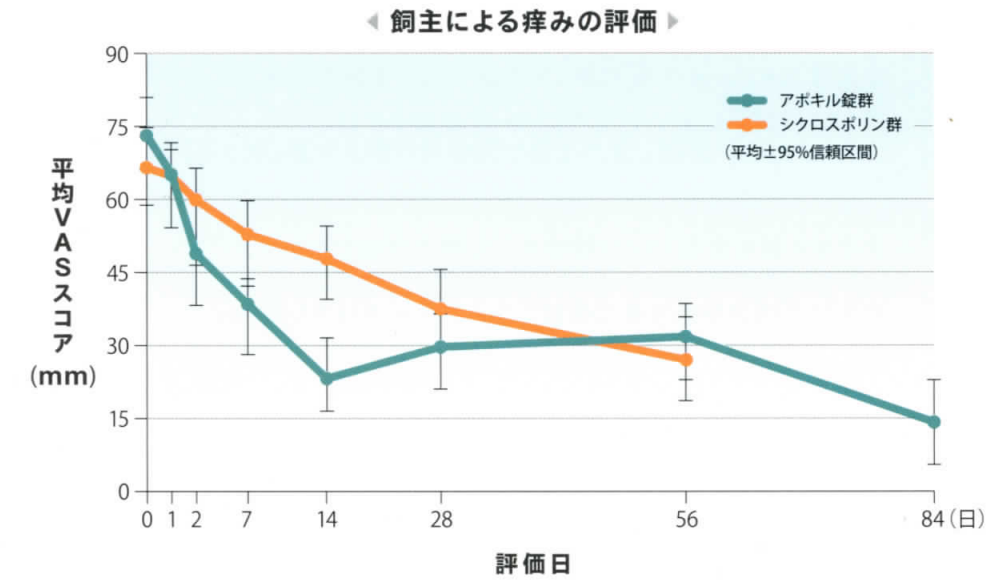
出典: 国内申請資料

犬アトピー性皮膚炎(シクロスポリンとの比較試験)〈国内〉

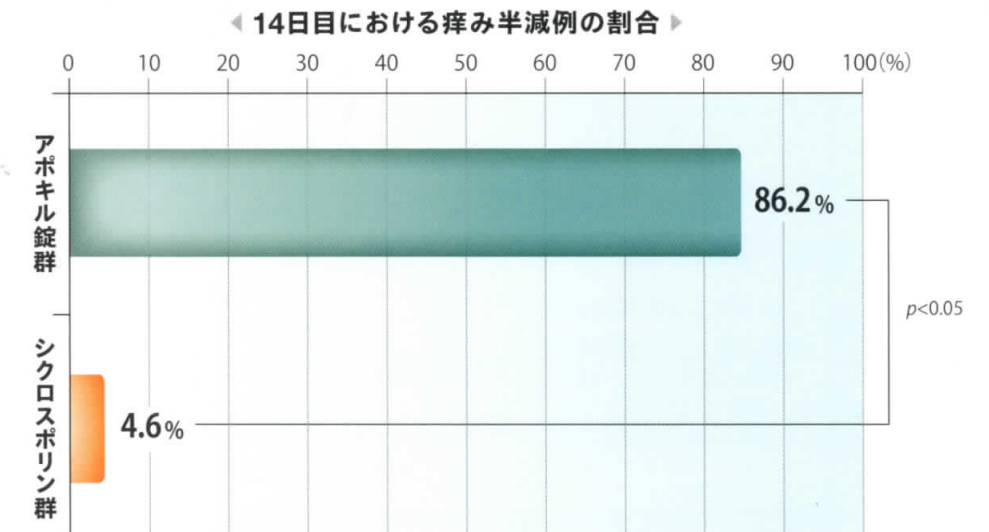
犬アトピー性皮膚炎の重症度を示すCADESI-02スコアは、アポキル錠群およびシクロスポリン群ともに14日目には投与前(0日目)に比べて有意に低く、病変部の症状の改善が認められました。



痒みの程度を示すVASスコアは、アポキル錠群では治療開始前と比較し1日目に有意に低下し、痒みの緩和に即効性を示しました。



14日目におけるVASスコア半減例の割合は、アポキル錠群で86.2%、シクロスポリン群で4.6%でした。



試験概要

- 目的** 犬アトピー性皮膚炎による痒みと臨床症状におけるアポキル錠の有効性及び安全性をシクロスポリン製剤と比較検討する。(無作為化多施設陽性対照試験)
- アトピー性皮膚炎の診断** Prelaudの診断基準において、主要評価基準の3つ以上が該当すること
- 投与** アポキル錠群(n=24): 投与前見表(裏面)に従い、1日2回、14日間投与した後、同用量を84日目まで1日1回投与。シクロスポリン群(n=22): 犬用シクロスポリンを5.0mg/kg、1日1回、56日間経口投与。
- 評価** CADESI-02スコア(重症度の指数)の推移、飼主によるVAS(Visual Analogue Scaleによる痒みスコア)の推移。VASが50%以上の減少を示した症例の割合。

出典: 国内申請資料

安全性の2つのポイント

1 | 高い忍容性

- 欧州における犬のアレルギー性皮膚炎の臨床試験において、アポキル錠群では全身性ステロイド製剤でみられる副作用は低頻度であることが確認されました。
出典：国内申請資料
- 国内臨床試験において犬アトピー性皮膚炎に対し、シクロスポリン製剤に比べて高い忍容性が示されました(P10)。

2 | 長期投与時の安全性

- アポキル錠を最長630日間投与した臨床試験において、アポキル錠が長期治療においても安全かつ有効で、患犬の生活の質の改善に貢献したことが示されました(P10)。

対象動物(犬)での安全性試験

投与期間中に死亡例を含む重篤な有害作用は認められませんでした。

オクラシニブの投与量	投与経路 投与期間	アポキル錠と 関連が考えられた所見
0mg/kg (プラセボ錠)	1日2回を6週間経口投与※した後、 1日1回を20週間経口投与 <small>※アポキル錠の【用法及び用量】において、 1日2回投与は最長14日間と規定されています。 本試験は長期間での安全性を確認する目的で 1日2回6週間の投与を行いました。</small>	—
0.6mg/kg		0.6mg/kg以上の投与群 末梢リンパ節の腫脹に関連した 趾間のう胞の悪化、 乳頭腫の発生、リンパ系組織 (脾臓、頸部および腸間膜リンパ節)、 胸骨および大腿骨骨髓の低細胞性、 肺間質でのリンパ球および マクロファージの集積巣
1.8mg/kg		1.8または3.0mg/kgの投与群 白血球分画 (リンパ球、好酸球、好塩基球)の減少
3.0mg/kg		3.0mg/kgの投与群 赤血球の軽度減少

出典：国内申請資料

有害事象(国内臨床試験)

アレルギー性皮膚炎に対する国内臨床試験(P6)における有害事象

アポキル錠群19頭およびプラセボ群15頭において、投与と関連した有害事象は認められませんでした。

出典：国内申請資料

犬アトピー性皮膚炎に対する国内臨床試験(P7)における有害事象

死亡例および重篤な有害事象は観察されませんでした。
アポキル錠群での有害事象の発現頭率は、シクロスポリン群よりも低値でした。

有害事象	アポキル錠群 (24頭)	シクロスポリン群 (19頭)
消化管障害	下痢 (1頭/4%)	嘔吐 (4頭/21%) 下痢 (2頭/11%)
皮膚および付属器障害	マラセチア感染症 (1頭/4%)	紅斑 (1頭/5%)
神経学的障害	眠気 (1頭/4%)	—

出典：国内申請資料

長期臨床試用(最長630日)における有害事象<米国>

アポキル錠を、長期投与した際に5%超に認められた有害事象

多く報告された有害事象は、無治療あるいは対症療法にて改善し、
休薬が必要であった事象は、嘔吐30回のうち、9回でした。

尿路感染症・膀胱炎	嘔吐	外耳炎	膿皮症	下痢
11.3%	10.1%	9.3%	9.3%	6.1%

試験概要

- 対象動物** アレルギー性皮膚炎と診断された犬247頭(平均年齢6.8歳)
- 投与方法** アポキル錠をオクラシニブとして0.4-0.6mg/kg、1日2回、14日間投与した後、1日1回投与を最長で630日間継続した。
投与期間は、115~672日間(平均401日間、中央値356日)であった。

出典：Sallie BC. et al, Vet. Dermatol. 2015.26(3)171-e35

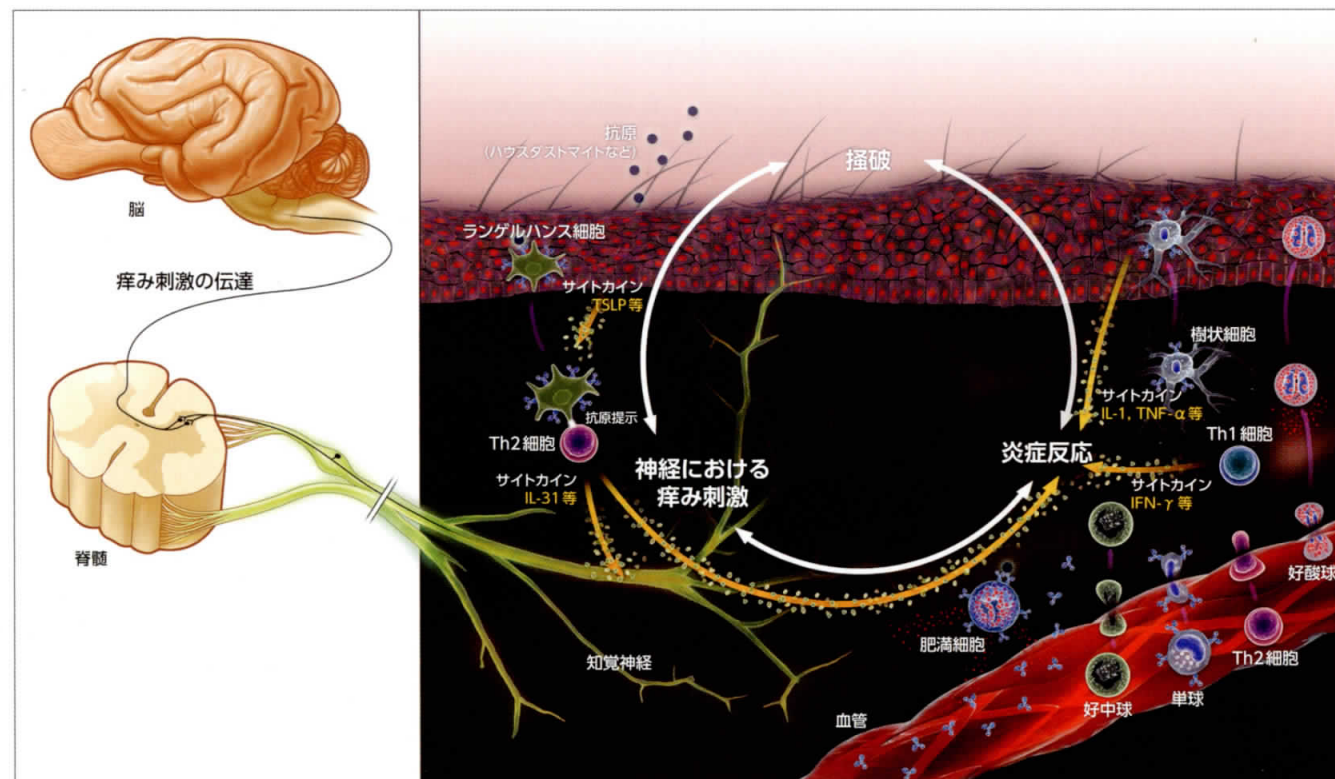
革新的な作用機序

アポキル錠の成分オクラシチニブは、アレルギーに関わる各種サイトカインのシグナルを伝達するヤヌスキナーゼ(JAK)経路を選択的に阻害し、免疫系への影響は最小限に、痒みと炎症の早期緩和をもたらします。

痒みサイクルとインターロイキン(IL)-31

痒みは、神経系と免疫系との相互作用によって生じると考えられています。炎症によって、サイトカインなどの痒みの誘発物質が放出され、痒みに特異的な皮膚に分布する知覚神経上の受容体と結合します。それによって発生した信号が脊髄を通り脳の痒み認識部位へと伝達されます。サイトカインの一種であるIL-31は、痒みを知覚する神経の軸索上の受容体と結合し、痒みを引き起こします。IL-31は犬において主要な痒みのメディエーターであると考えられています。

◀ 痒みサイクル ▶

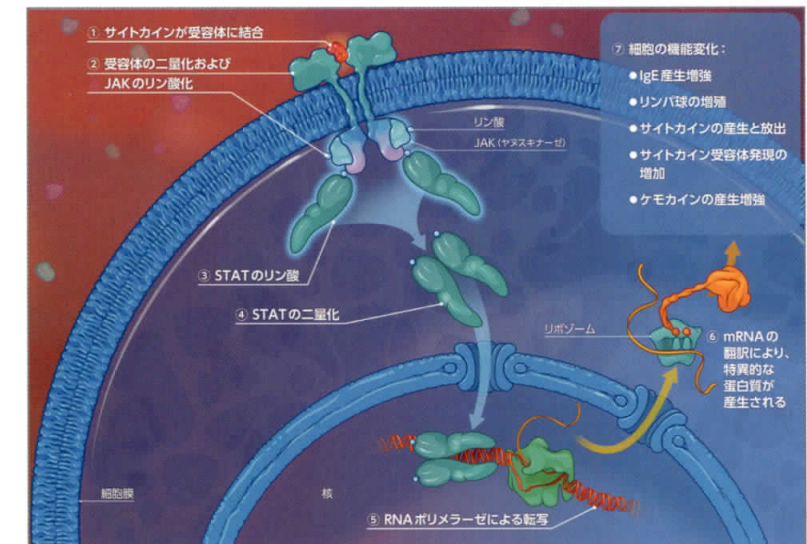


出典: Rosanna M. et. al. JAVMA, 2012, 241(2), 194-207

痒み・炎症とヤヌスキナーゼ(JAK)経路

JAKは、各種サイトカインの受容体と細胞内で結合するチロシンキナーゼです。サイトカインが受容体と結合すると、JAK経路を介して細胞機能に変化が起こり、痒みや炎症が誘導されます。

◀ JAK経路による細胞内シグナル伝達 ▶



オクラシチニブはサイトカインの機能を抑制する

オクラシチニブは、JAKを阻害し、JAK依存性サイトカインの機能を抑制します。痒みを誘発するIL-31のシグナル伝達は低濃度で阻害する一方、エリスロポエチンや顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の阻害は高濃度でのみ起こると考えられます。

◀ JAK依存性サイトカインの機能とオクラシチニブによるシグナル伝達阻害作用 ▶

サイトカイン	主な機能	オクラシチニブによるシグナル伝達のIC ₅₀ <平均±SEM(nM)>
IL-31	痒み刺激の伝達 炎症性サイトカインの誘導	36±6
IL-2	T細胞の増殖・活性化 B細胞の増殖と抗体産性能の増強	63±6 (ビーグル犬) 189±39 (雑種犬)
IL-4	B細胞刺激によるIgMからIgEおよびIgG1へのクラススイッチ	249±19
IL-6	B細胞の分化	159±58
エリスロポエチン、 顆粒球・マクロファージ コロニー刺激因子	造血因子 顆粒球・マクロファージ 前駆細胞の成熟や分化	1,020±189~1,090±10

出典: Gonzales AJ. J. Vet. Pharmacol. Therap. 2014, 37(4), 317-24

症例報告

プロフィール	犬種: ウェスト・ハイランド・ホワイト・テリア 年齢: 12歳齢 性別: 雄	診断名	犬アトピー性皮膚炎
---------------	--	------------	-----------

アポキル錠での治療開始後、病変部の改善と掻痒の緩和が観察されました。

<p>0日目</p> <p>CADESI-02スコア=66 痒みスコア=62</p>	
<p>アポキル錠 1日2回投与</p> <p>14日目</p> <p>CADESI-02スコア=25 痒みスコア=16</p>	
<p>アポキル錠 1日1回投与</p> <p>84日目</p> <p>CADESI-02スコア=9 痒みスコア=19</p>	

トリア動物病院 佐藤理文先生より提供

Q. 食餌の影響はありますか？

A. いいえ。
アポキル錠の血中濃度は空腹時でも食後でも同じ推移であることから、食餌の影響は受けません。したがって犬が薬を嫌がる場合は、食餌と共に与えるといった工夫が可能です。

Q. 投与後数日で症状緩和が認められた場合でも、2週間は1日2回投与したほうがいいのでしょうか？

A. 症状の緩和が認められた場合は、14日間以内であっても獣医師の判断に基づき1日1回投与への減量が可能です。また、短期に治療が奏功した際には、獣医師の判断により投与を終了することもできます。

Q. ワクチンへの影響はありますか？

A. 犬においてアポキル錠が主要ワクチンの免疫反応に及ぼす影響を調査しました。14~18週齢の若齢ビーグル犬にアポキル錠をオクラシニブとして1.8mg/kg（定められた用量の3倍量）で1日2回12週間投与（定められた用法の6倍の期間）し、試験28日及び56日にイヌパルボウイルス（CPV）、イヌジステンパーウイルス（CDV）、イヌパラインフルエンザウイルス（CPIV）の混合生ワクチンを皮下投与しました。また、試験56日に狂犬病ウイルス（RV）の不活化ワクチンを皮下投与しました。試験84日の抗体価を測定したところ、CPV、CDVおよびRVでは全頭（8/8頭）が適切な免疫応答を示しました。CPIVに対しては、8頭中6頭で適切な免疫応答を示したものの2頭では基準を超える抗体価は誘導されなかったため、アポキル錠投与中にCPIVワクチンを接種する際には、必要に応じワクチンテイクの確認が求められます。

出典：国内申請資料

Q. 食物アレルギーの原因となるようなタンパク質は製剤に含まれますか？

A. アポキル錠に、食物由来物質や、食物アレルギーの抗原と認識されるようなフレーバーは含まれません。

Q. 抗菌剤や駆虫薬と併用した例はありますか？

A. 海外や国内臨床試験で、全身性抗菌剤や駆虫薬と併用した報告があります。犬アトピー性皮膚炎やアレルギー性皮膚炎では皮膚感染症や外部寄生虫症が合併している例がしばしば存在するため、本剤の投与開始前にこれらについて検査し適切な治療を行うことが肝要です。