



Atopica®

アトピカ®カプセルの製品特性

- アトピカ®は、犬のアトピー性皮膚炎の症状を緩和する初めての動物用医薬品である。
- 国内における臨床試験で、アトピカ®投与による6週間の治療後、76.4%の犬に症状の改善が認められた。
- アトピカ®は、前濃縮物製剤の技術により速やかに吸収される製剤である。
- 小型犬から大型犬まで、体重別に投与しやすい4つの剤形がある。
- T細胞を介した免疫系への特異的な抑制作用により、アトピー性皮膚炎の症状を緩和する。
- アトピカ®の主な副作用は一過性の嘔吐、下痢などの胃腸障害である。

動物用医薬品
要指示医薬品
指定医薬品
劇薬

アトピカ®カプセル

10・25・50・100 mg シクロスポリン製剤

製造販売業者
ノバルティス アニマルヘルス株式会社
東京都港区西麻布4丁目12番24号

ノバルティスカスタマーサービス TEL 0120-162-419
月～金 9:00～12:00, 13:00～17:00 (祝祭日除く)



ADVANCED ALLERGY CONTROL

アトピカ®カプセルは、 犬アトピー性皮膚炎の諸症状を改善しました。

アトピー性皮膚炎と診断された犬にアトピカ®または抗ヒスタミン剤(塩酸ジフェンヒドラミン;DH)をそれぞれ6週間連続投与し、その有効性について比較検討試験を行いました。

対象	アトピー性皮膚炎と診断された犬(慢性または再発性の皮膚炎が1年以上継続しており、Willemse変法*)による基準に適合し、かつ皮内試験または特異的IgE抗体測定により感作抗原が確定された犬)
方法	アトピカ®群: アトピカ®(シクロスポリン10mg、25mg、50mg、100mg含有) 3.2~6.7mg/kgを1日1回6週間経口投与(n=77) D H 群: ドックハイドA®(塩酸ジフェンヒドラミン 7mg、塩酸ピリドキシン 2mg含有) 1錠/2.5kgを1日2回6週間経口投与(n=15)
効果判定指標	CADESIスコア: 犬アトピー性皮膚炎範囲重症度指標(Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index)。犬の体表を40部位に分け、その各部位においてアトピー性皮膚炎の3つの一般的臨床症状(紅斑、苔癬化および炎症又は擦過傷)の程度を0点(なし)から3点(重度)まででスコア化した評価基準である。従って、最も重度な場合は360点となる(3×3×40)。

*)Prelaud P. et al.:Revue Med Vet, 149:1057-64,1998

CADESIスコア50%以上の改善を有効とした場合の開始後6週目における有効率は、アトピカ®群76.4%、ジフェンヒドラミン(DH)群50%でした。また、6週目におけるCADESIスコアの改善率は、アトピカ®群がDH群より有意(p=0.014)に高い値でした。

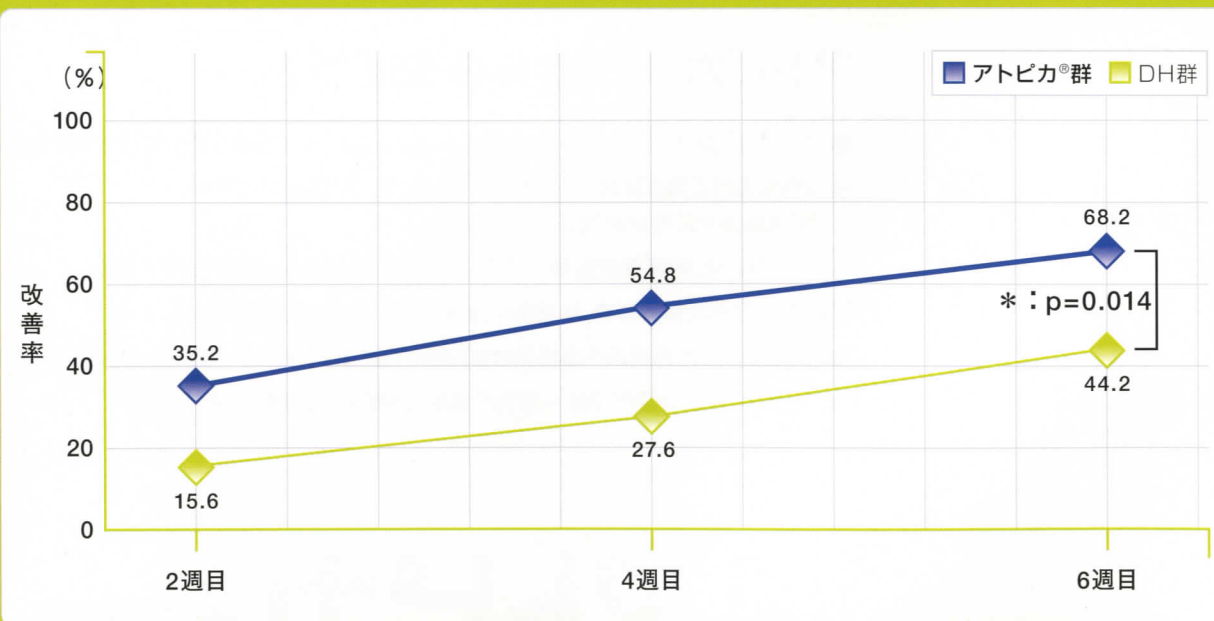
有害事象はアトピカ®群で29.6%、DH群で46.7%にみられました。
主な症状は両群とも胃腸障害でした。

有害事象の内容(安全性評価対象例:アトピカ®群81例、DH群15例での評価)

有害事象の内容		アトピカ®群	DH群	p値
有害事象なし		57例(70.4%)	8例(53.3%)	0.234
何らかの有害事象あり		24例(29.6%)	7例(46.7%)	
胃腸障害	何らかの胃腸障害	17件(21.0%)	5件(33.3%)	0.323
	嘔吐	10件(12.3%)	5件(33.3%)	0.055
	下痢	13件(16.0%)	2件(13.3%)	1.000
	食欲低下	1件(1.2%)	0件	1.000
その他の有害事象		9件(12.3%)	2件(13.3%)	0.681

表は社内資料

平均CADESIスコア改善率



岩崎利郎 ほか:投稿中

参考:皮膚症状の改善効果

写真提供:東京農工大学農学部 獣医内科学教室 岩崎利郎教授



ADVANCED ALLERGY CONTROL

Atopica®

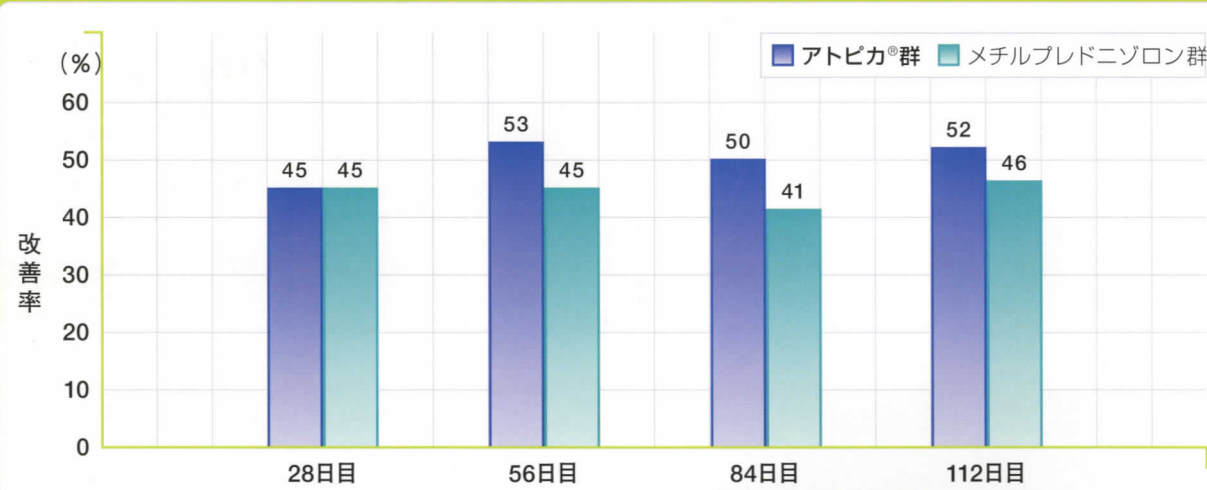
アトピカ®群はステロイド剤(メチルプレドニゾン;MP)群と同等の有効性を示しました。

海外の臨床試験で、CADESIスコアが50%以上改善した症例は、アトピカ®群で77/117例(66%)、MP群で34/59例(58%)でした。

試験デザイン 多施設(5カ国、30カ所)、ランダム化、平行盲検試験

目的 アトピー性皮膚炎の犬におけるアトピカ群または、MP群の有効性と安全性の4ヵ月間の評価
 アトピカ®群: 5.0mg/kgを1日1回16週間投与(n=117)
 M P 群: 0.75mg/kgを1日1回16週間投与(n=59)

CADESIスコアの改善率



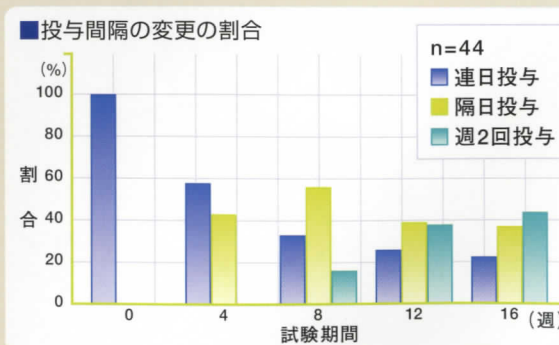
アトピカ®群の有害事象は主に胃腸障害55/117例(47%)で、MP群では有意に感染症15/59例(25%)、多尿・多飲15/59例(25%)、食欲増進と体重増加7/59例(15%)が認められました。

Steffan J, et al.: Vet Dermatol, 14: 11-21, 2003

参考: 推奨漸減方法

アトピカ®は、犬アトピー性皮膚炎に対し、基準量5.0mg/kg/日を4週間連日投与することによって臨床症状の改善効果がみられます。諸症状及び所見の改善が得られたら、投与間隔を、連日投与、隔日投与、週2回投与の順にして漸減できます。

米国の臨床試験の成績では、アトピカ®投与4週後で41%の症例において隔日投与が可能となり、以降は連日投与と比較して隔日投与、週2回投与が可能となった犬の割合の増加が認められています。



NADA 141-218 ATOPICA(Cyclosporine capsules, USP)MODIFIED. Freedom of Information Summary, 2003



アトピカ®カプセルの薬理作用は、ステロイドとは異なり、免疫系への特異的作用に限られています。

アトピカ®(シクロスポリン)の作用は、免疫系への特異的作用に限られており、非特異的な作用で広汎な有害事象発現のおそれのあるコルチコステロイドの作用とは際立った違いがみられます。シクロスポリンはヘルパーT細胞による免疫反応を強力に抑制し、T細胞の増殖因子であるIL-2の遊離を阻害してT細胞の分化・増殖を抑制します。一方コルチコステロイドは、免疫系への同様な作用の他、好中球やマクロファージの貪食作用や、殺菌活性、細菌感受性、循環白血球など生体防御に密接に関与する免疫反応まで非特異的に抑制します。シクロスポリンとコルチコステロイドの生体における各組織系と免疫機構に及ぼす影響について下表にまとめました。

臓器系に及ぼす影響

臓器系	シクロスポリン	コルチコステロイド
免疫系	●	●
内分泌系		●
心血管系		●
腎・泌尿器系		●
呼吸器系		●
神経系		●
筋骨格系		●

免疫系に及ぼす影響

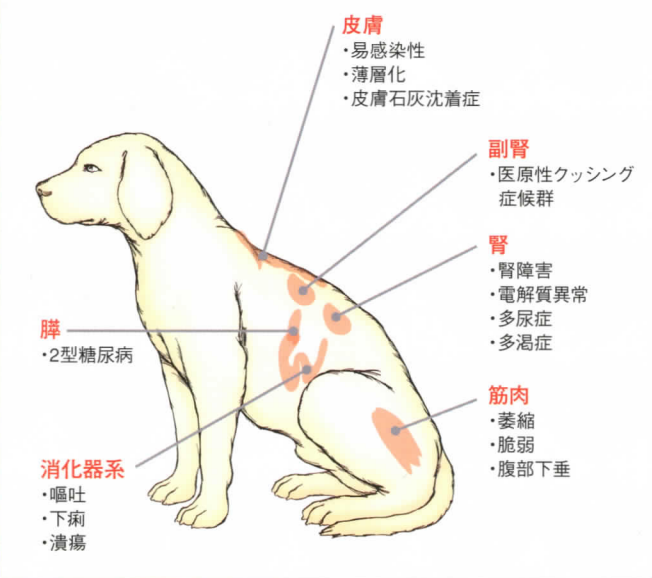
免疫反応	シクロスポリン	コルチコステロイド
Tリンパ球の分化・増殖	●	●
サイトカイン遺伝子の転写		●
貪食作用		●
殺菌活性、細菌感受性		●
循環白血球		●

●: 影響あり

アトピカ®



コルチコステロイド



注) アトピカ®の副作用として、嘔吐、下痢など一過性の胃腸障害がみられることがある。



動物用医薬品

シクロスポリン製剤

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

平成17年4月1日新版

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品

Atopica®

【対象動物に対する注意】

1. 制限事項
- 本剤は犬以外に使用しないこと。
 - 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。
 - 本剤の投与に際しては、Willemseの診断法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。
 - 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。また、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。
 - 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。
 - 本剤投与中のワクチン接種については、生ワクチンは禁忌とし、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慎重に接種し、継続的に観察すること。
 - 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。
 - 悪性腫瘍の症例には、本剤を投与しないこと。
2. 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程度であるが慎重に投与すること。
- 本剤の投与により、菌肉肥厚、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値の上昇がみられることがある。
- 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（切歯のゆるみおよび過長）などの異常が用量依存性に認められた。

3. 相互作用
- 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。
 - アミノグリコシド系抗生物質、サルファ剤・トリメトプリム合剤、新キノロン系合成抗菌剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の腎毒性が知られている薬剤と併用した場合は、腎毒性が増強される可能性がある。
 - 副腎皮質ホルモン剤、カルシウム拮抗剤、マクロライド系抗生物質、アゾール系抗真菌剤、クロラムフェニコール系抗生物質、新キノロン系合成抗菌剤と併用した場合は、本剤の代謝（代謝酵素チトクロームP450 3A系）が抑制され、本剤の血中濃度が上昇することがある。
 - 抗てんかん剤と併用した場合は、薬物の代謝酵素誘導作用により本剤の血中濃度が下降することがある。
 - メトクロプラミドと併用した場合は、胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮され、本剤の胃での分解が抑制され、十二指腸における吸収が増加することにより本剤の血中濃度が上昇することがある。
 - 炭酸脱水素酵素阻害剤と併用した場合は、本剤の血中濃度が上昇することがある。また、キサンチン系気管支拡張剤と併用した場合は、キサンチン誘導体の血中濃度が上昇することがある。
 - カリウム保持性利尿剤と併用した場合は、高カリウム血症が増強されることがある。

4. 適用上の注意
- 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、（2）以降の注意を参考に慎重に投与すること。
 - 痒痒およ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。
 - 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

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スイス・ノバルティス 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、速やかに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。

組成・性状

アトピカ®カプセルは4種類あり、1カプセル中にシクロスポリン（日局）をそれぞれ10 mg、25 mg、50 mg及び100 mg含有する軟カプセルで、特異な臭いがある。

効能・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・用量

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。但し、投与期間は8週間を超えないこと。

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

【一般的注意】

- 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用すること。
- 本剤は定められた用法用量を厳守すること。臨床症状の改善は、通常4週間から6週間で見られるが、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。
- 本剤は、主にTリンパ球に由来する犬の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、慎重に投与すること。
- 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 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ーを実施し、慎重な投与を行うこと。

【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、脈頻、血圧上昇、腎機能低下等

- 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、観察を十分行い慎重に投与すること。
- 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与を開始し、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、尿酸検査等）を行うなど、観察を十分行い慎重に投与すること。
 - 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慎重に投与すること。
 - 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。

【取り扱い上の注意】

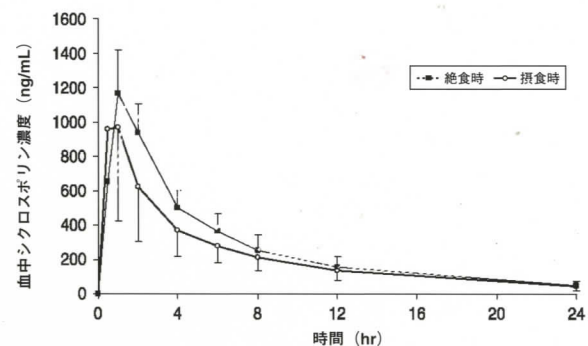
- カプセルは使用直前までプリスターから出さないこと。プリスターを開けると独特の臭いがするが、これは正常である。
- カプセルを砕いたり割ったりしないこと。

【保管上の注意】

- 小児の手の届かないところに保管すること。
- アトピカ10 mgカプセルについては、25℃以下で直射日光及び多湿を避けて保管すること。

体内薬物動態¹⁾

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（t½）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、t½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と比べて約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-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
t½ (hr)	6.9	6.3

臨床成績²⁾

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³⁾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⁴⁾、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。

Willemseの診断法—Prelaudによる改良法

- 主要評価基準（下記項目が3つ以上該当すること）
 - 最初の症状発現が6ヵ月齢から3歳までの間であった。
 - 痒みに対して副腎皮質ホルモン剤が奏功した。
 - 両側に紅斑性の足趾間背面部皮膚炎がある。
 - 耳介内面に紅斑がある。
 - 口唇炎がある。

2. 副次評価基準

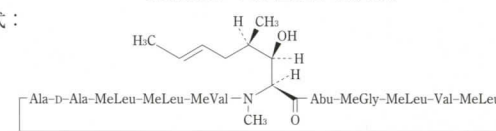
- （下記項目が該当する場合には、アトピー性皮膚炎が疑われる）
- 好発犬種または家族性の素因がある。
 - 慢性または再発性皮膚炎（2年以上）がある。
 - 毛づやがない。
 - 手掌/足底の手根/足根部に病変がある。
 - 皮膚炎症部を舐める。
 - 発汗が過多である。
 - じんま疹または血管性浮腫の既往症がある。
 - 症状が季節性に増悪する。
 - 草類と接触した後に症状が増悪する。
 - 飼育場所によって症状が変化する。

薬効薬理⁵⁾

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。

有効成分の物理化学的知見

構造式：



Abu = (2S)-2-アミノ酪酸
MeGly = N-メチルグリシン
MeLeu = N-メチルロイシン
MeVal = N-メチルバリン

一般名：シクロスポリン（Ciclosporin）

化学名：cyclo-[[(2S,3R,4R,6E)-3-Hydroxy-4-methyl-2-methylaminooct-6-enoyl]-L-2-aminobutanoyl-N-methylglycyl-L-methyl-L-leucyl-L-valyl-L-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-N-methyl-L-leucyl-N-methyl-L-leucyl-L-valyl-]

分子式：C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂
分子量：1202.61

参考文献

- 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）
- 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）
- Prelaud P, Guaguère E, Alhaidari Z, Faivre N, Heripret D, Gayerie A (1998). Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique. *Revue Med Vet.* **149**, 1057-1064.
- 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.
- 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

ノバルティス アニマルヘルス株式会社

東京都港区西麻布4丁目12番24号

ノバルティスカスタマーサービス TEL 0120-162-419
月～金 9:00～12:00, 13:00～17:00（祝祭日除く）