

パラディア®錠 投与早見表

2.25mg/kgの投与早見表

体重 (kg)	錠剤数		
	10mg	15mg	50mg*
<4.1		参照**	
4.1-4.5	1		
4.6-6.0		参照**	
6.1-6.8		1	
6.9-8.0		参照**	
8.1-9.0	2		
9.1-10.0		参照**	
10.1-11.3	1	1	
11.4-11.8		参照**	
11.9-13.6		2	
13.7-15.9	2	1	
16.0-18.1	1	2	
18.2-20.4		3	
20.5-22.7			1
22.8-24.9	1	3	
25.0-27.2	1		1
27.3-29.5		1	1
29.6-31.8	2		1
31.9-36.3		2	1
36.4-43.1		3	1
43.2-45.4			2
45.5-49.9	1		2
50.0-52.2		1	2
52.3-54.5	2		2
54.6-59.0		2	2
59.1-65.5		3	2
65.6-68.1			3
68.2-72.2	1		3
72.3-74.4		1	3
74.5-77.2	2		3
77.3-81.8		2	3
81.9-87.7		3	3
87.8-90.9			4
91.0-94.4	1		4
94.5-96.6		1	4
96.7-100.0	2		4

2.75mg/kgの投与早見表

体重 (kg)	錠剤数		
	10mg	15mg	50mg*
3.6-4.0	1		
4.1-4.5	用量2.25mg/kgの早見表参照		
4.6-5.3	参照**		
5.4-6.0		1	
6.1-6.8	用量2.25mg/kgの早見表参照		
6.8-6.9	参照**		
7.0-8.0	2		
8.1-8.4	用量2.25mg/kgの早見表参照		
8.5-10.0	1	1	
10.1-11.8		2	
11.9-13.6	2	1	
13.7-15.4	1	2	
15.5-17.2		3	
17.3-19.0			1
19.1-20.9	1	3	
21.0-22.7	1		1
22.8-24.5		1	1
24.6-27.2	2		1
27.3-31.8		2	1
31.9-35.4		3	1
35.5-38.1			2
38.2-40.9	1		2
41.0-42.7		1	2
42.8-45.4	2		2
45.5-49.9		2	2
50.0-53.6		3	2
53.7-56.3			3
56.4-59.0	1		3
59.1-60.9		1	3
61.0-63.6	2		3
63.7-69.0		2	3
69.1-74.5			4
74.6-77.2	1		4
77.3-79.0		1	4
79.1-81.8	2		4
81.9-87.2		2	4
87.3-92.7			5
92.8-95.4	1		5
95.5-100.0		1	5

3.25mg/kg投与の投与早見表

体重 (kg)	錠剤数		
	10mg	15mg	50mg*
5.0-5.3		1	
5.4-6.9	2		
7.0-8.4	1	1	
8.5-10.0		2	
10.1-11.5	2	1	
11.6-13.0	1	2	
13.1-14.6		3	
14.7-16.1			1
16.2-17.6	1	3	
17.7-19.2	1		1
19.3-20.7		1	1
20.8-23.0	2		1
23.1-26.9		2	1
27.0-29.9		3	1
30.0-32.3			2
32.4-34.6	1		2
34.7-36.1		1	2
36.2-38.4	2		2
38.5-43.0		2	2
43.1-47.6			3
47.7-49.9	1		3
50.0-51.5		1	3
51.6-53.8	2		3
53.9-58.4		2	3
58.5-63.0			4
63.1-65.3	1		4
65.4-71.5		1	4
71.6-78.5			5
78.6-80.7	1		5
80.8-86.9		1	5
87.0-100.0			6

*50mg錠1錠は、「10mg錠2錠+15mg錠2錠」に読み替え可能。

*50mg錠1錠は、「10mg錠2錠+15mg錠2錠」に読み替え可能。
 **4.1kg未満、あるいは4.6~6.0、6.9~8.0、9.1~10.0および11.4~11.8kgの範囲の体重の犬は2.25mg/kgの用量に減量することができない。この場合は、投与間隔日数を増やして(例:月曜・水曜・金曜に投与し、土曜・日曜は投与しない、あるいは2日おきに投与する)対応すること。

*50mg錠1錠は、「10mg錠2錠+15mg錠2錠」に読み替え可能。
 **4.1~5.3、6.1~6.9および8.1~8.4kgの範囲の体重の犬は2.75mg/kgの用量に減量することができない。この場合は、さらにもう1レベル下の用量(2.25mg/kg)に減量するか、投与間隔日数を増やして(例:月曜・水曜・金曜に投与し、土曜・日曜は投与しない、あるいは2日おきに投与する)対応すること。

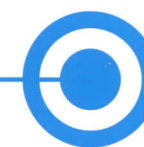


再発した皮膚の肥満細胞腫に対する治療薬
 抗悪性腫瘍剤 チロシンキナーゼ阻害剤

パラディア®錠



未来へつなぐ、
 新しい治療の始まりです。



Palladia®
 toceranib phosphate

パラディア錠は腫瘍の細胞増殖、血管新生、転移に関与する受容体型チロシンキナーゼに作用し、血管新生の阻害と腫瘍細胞の増殖を抑制することにより、抗腫瘍効果を示します。

犬の再発した皮膚の肥満細胞腫の治療薬です

トセラニブリン酸塩を有効成分とする、国内で初めて認可された犬用の悪性腫瘍治療剤です

マルチターゲット型の受容体型チロシンキナーゼ阻害剤です

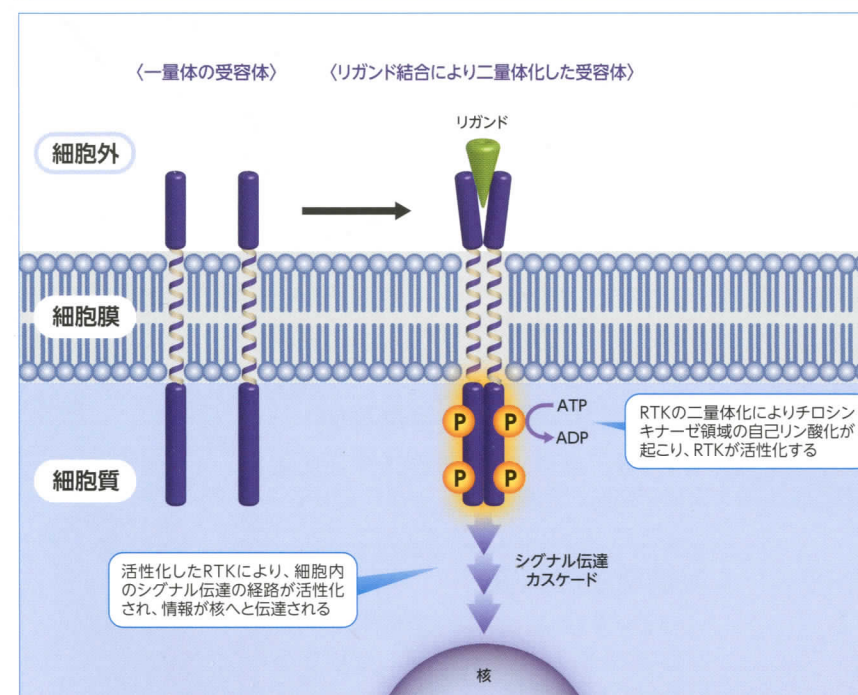
VEGFR-2、PDGFR、KITの複数のRTKを阻害して、抗腫瘍効果を示します

安全性と有効性が国内外の臨床試験により確認されています

飼い主様が自宅で投与できる経口の錠剤です

3種類の剤型(10mg、15mg、50mg)で、体重により錠剤を組み合わせることで投与できます

受容体型チロシンキナーゼ(RTK)とは?



チロシンキナーゼとは、タンパク質のチロシン残基のみを選択的にリン酸化する酵素です。受容体型チロシンキナーゼ(receptor tyrosine kinases: RTK)は、このチロシンキナーゼ活性を持ち、細胞外の増殖因子(リガンド)と結合するレセプター部位、細胞膜貫通領域、細胞質内のチロシンキナーゼ領域から構成されます。細胞外領域にあるレセプター部位に増殖因子が結合することでRTKの自己リン酸化が起こり、活性化します。これにより、細胞内のシグナル伝達が次々と起こり、生体の維持に重要な以下の情報が核へと伝えられます。

細胞の分化と成長

細胞の増殖と生存

アポトーシス

血管新生とは?

血管新生とは、すでに存在する血管から新たな血管が形成される過程のことであり、健康時には血管新生は生体機能の維持のためバランスよく調節されています。しかしながら、悪性腫瘍においても、血管新生は腫瘍細胞に酸素と栄養素を供給することにより、腫瘍の成長と転移に不可欠な現象となっています。

犬の肥満細胞腫

パラディア錠は、国内において犬の肥満細胞腫に対する効能を認められている唯一の動物用医薬品です。肥満細胞腫は、犬の悪性腫瘍の中でも最も多い腫瘍のひとつであり、皮膚腫瘍の中でも7~25%を占めると報告されています。肥満細胞腫の悪性度は、Patnaikらが報告したグレード分類に基づき評価できます。

組織学的なグレードの基準は右表(犬の肥満細胞腫の組織学的分類)をご参照ください。

犬の肥満細胞腫の組織学的分類

グレード	組織学的分類
グレード I (分化型)	規則正しい球状あるいは卵形の核を有し、細胞質境界が明瞭である。分裂像はないか殆ど認められない。細胞質内の顆粒は豊富で大きく、濃染性である。
グレード II (中間型)	細胞が密に集まっており、細胞質境界は不明瞭である。核対細胞質比は分化型より小さく、分裂像は多くない。未分化型でみられるより顆粒は多い。
グレード III (未分化型)	未分化で細胞充実性が高く、細胞質境界は不明瞭である。核の大きさや形は不均一で、分裂像が多く認められる。細胞質内顆粒はまばらである。

出典: 申請資料

パラディア錠の効能・効果および用法・用量

【効能・効果】

犬: PatnaikグレードII(中間型)又はIII(未分化型)の再発した皮膚の肥満細胞腫

【用法・用量】

通常、トセラニブとして体重1kg当たり3.25mgを2日に1回経口投与する。なお、状態により適宜減量(0.5mg/kgごとの減量とし、最低用量は2.20mg/kgとする)又は休薬(2週間まで)を行う。投与開始6週間は毎週、その後は6週おきに獣医師の診察を受け、用法・用量を決定すること。

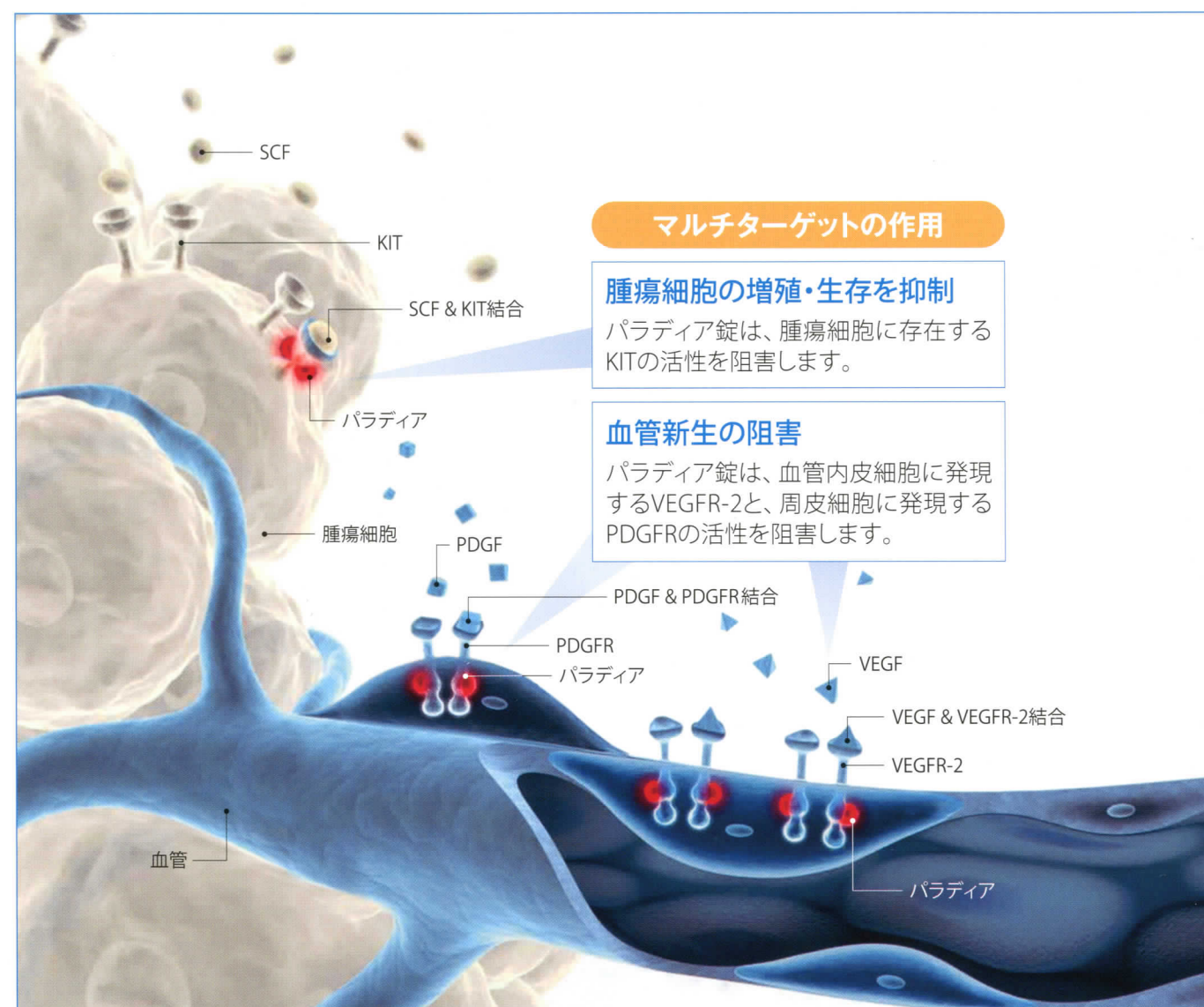
なお、体重別の投与量については、最終ページの投与早見表を参照。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

用法及び用量で規定する適宜減量、並びに投与の中止及び再開の指標は、休薬減量基準に従うこと。投与を忘れた場合あるいは全量を投与できなかった場合でも、再投与はせずに次回の投与日に処方された量を投与すること。投与量を増やしてはならない。休薬減量基準については、P.11参照。



パラディア錠(有効成分:トセラニブリン酸塩)は**血管新生の阻害**と**腫瘍細胞の増殖抑制**をターゲットとした抗腫瘍効果を示します。



受容体型 チロシンキナーゼ (RTK)	増殖因子	受容体の位置	働き
VEGFR-2 血管内皮増殖因子受容体	VEGF (vascular endothelial growth factor) 血管内皮増殖因子	血管内皮細胞	血管新生の促進
PDGFR 血小板由来成長因子受容体	PDGF (platelet-derived growth factor) 血小板由来成長因子	毛細血管の 周皮細胞	
KIT (SCFR) 幹細胞因子受容体	SCF (stem cell factor) 幹細胞因子	肥満細胞	腫瘍細胞の増殖

in vitro、*in vivo*の試験により、パラディア錠は、VEGFR-2、PDGFR、KITの複数の受容体を選択的に阻害することが確認されました。

トセラニブの各種キナーゼ活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

トセラニブは酵素レベルまたは細胞レベルの*in vitro*試験において、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR-2)、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)および幹細胞因子受容体(KIT)に対し、阻害作用を示しました。

薬剤	Ki (μM)				リン酸化抑制濃度 (IC ₅₀ , μM)		
	EGFR*1	PDGFR*2	FGFR-1*3	VEGFR-2*4	PDGFR*2	KIT (SCFR)*5	VEGFR-2*4
トセラニブ	10	0.005	0.5	0.006	0.01	0.05	0.03

Kiは阻害定数を、IC₅₀は50%阻害濃度を示す。
*1 EGFR: 上皮成長因子受容体、IC₅₀を測定。 *2 PDGFR: 血小板由来成長因子受容体(PDGFR-βを用いた) *3 FGFR-1: 線維芽細胞増殖因子受容体-1
*4 VEGFR-2: 血管内皮増殖因子受容体-2(Flk-1) *5 SCFR: 幹細胞因子受容体(KIT)
出典: 申請資料

トセラニブのKITでのリン酸化抑制作用 (*in vitro*)

野生型(変異なし)、JM(細胞膜近傍)領域における点突然変異型、JM領域でのITD*型および触媒領域における点突然変異型のKITが発現する、4種の肥満細胞のセルラインを用いてリン酸化の抑制を確認した試験において、トセラニブはすべての細胞においてリン酸化を抑制しました。

薬剤	リン酸化抑制濃度 (IC ₅₀ , μM)			
	野生型	JM 点突然変異型	JM ITD型	触媒領域 点突然変異型
トセラニブ	0.01	0.01	0.01~0.1	0.25~0.5

* ITD: 遺伝子内重複縦列
出典: 申請資料

トセラニブの活性 (*in vivo*)

肥満細胞腫に罹患した犬にトセラニブ3.25mg/kg経口投与後、11頭のうち8頭の犬の皮膚病変において、KITのリン酸化が抑制されました。

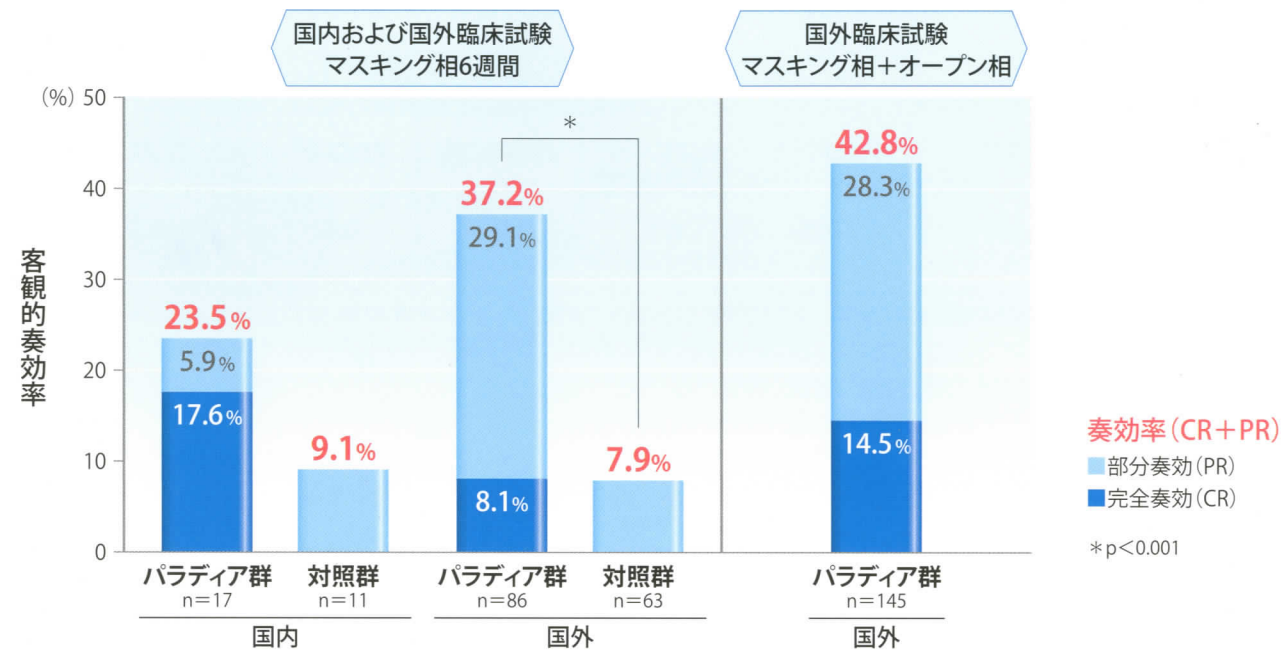
試験概要 (*in vivo*におけるトセラニブの活性)

- 【対象】** 再発あるいは転移が認められる病理学的な腫瘍グレードII/IIIの肥満細胞腫に罹患している犬(有効性評価頭数: 11頭)
- 【方法】** 投与前およびトセラニブとして3.25mg/kgを単回経口投与後8時間に、6mmのパンチバイオプシーで病変試料を採取し、病変試料におけるKITのリン酸化を評価した。
- 【評価基準】** 検出可能な総タンパクが存在している病変試料を評価可能な試料とし、投与後に採取された試料中の総タンパクに対するリン酸化タンパク量が、投与前の試料と比較して50%以上減少した場合に、トセラニブによるリン酸化の抑制がされたとした。

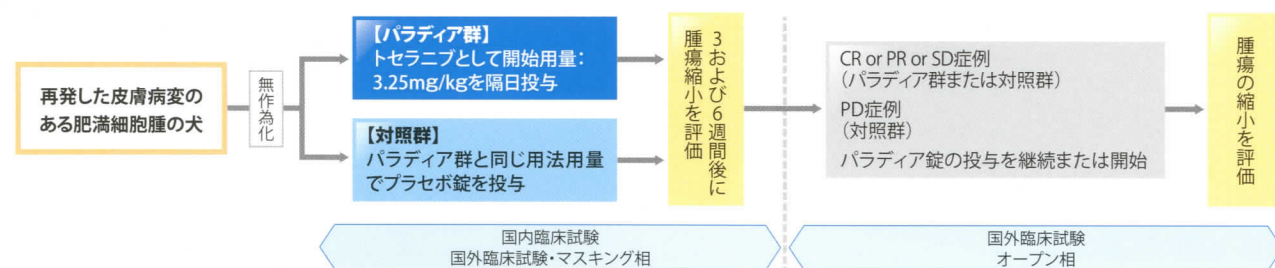
出典: 申請資料

国外臨床試験(マスキング相)の試験においてパラディア群の客観的奏効率は37.2%であり、対照群の7.9%と比較して統計的に有意に高い結果が得られました。

国外および国内の臨床試験における客観的奏効率



試験デザイン



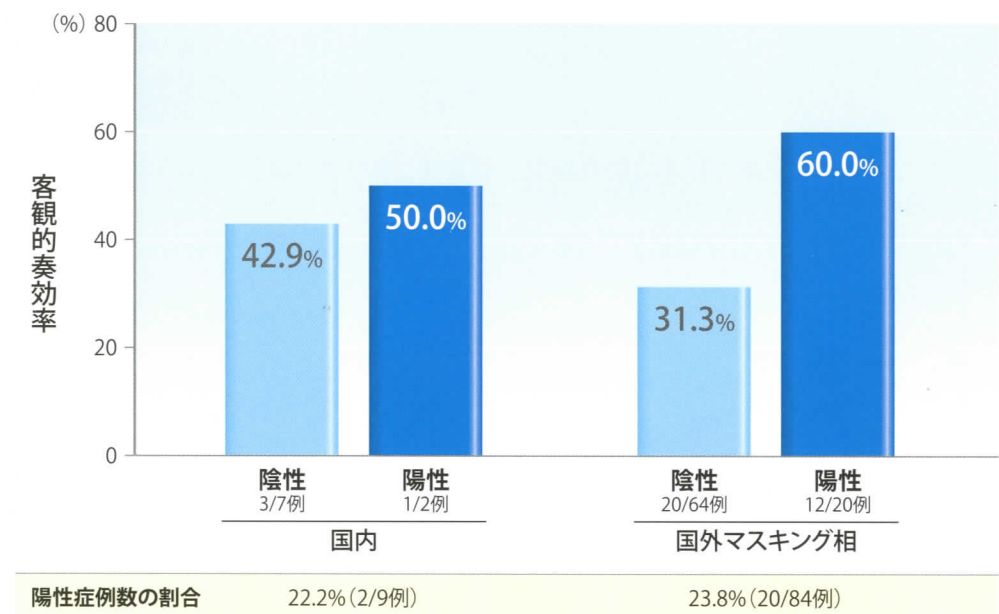
試験概要

- 【対象】** 国内臨床試験および国外臨床試験マスキング相: PatnaikグレードIIまたはIIIの再発した肥満細胞腫の犬(有効性評価頭数として: 国内試験パラディア群17頭、対照群11頭/国外試験パラディア群86頭、対照群63頭)
国外臨床試験(マスキング相+オープン相): マスキング相6週間の終了時に、パラディア群または対照群において完全奏効(Complete Response: CR)、部分奏効(Partial Response: PR)、安定(Stable Disease: SD)と評価された症例および対照群で進行(Progressive Disease: PD)と評価された症例がオープン相に参加した。マスキング相およびオープン相を合わせて、少なくとも1回以上パラディア錠を投与された症例(145例: パラディア群87頭、対照群58頭)を対象とした。
- 【用法・用量】** 国内臨床試験および国外臨床試験マスキング相: プラセボを用いた盲検無作為化多施設試験であり、パラディア群にはパラディア錠を、対照群にはプラセボ錠を、それぞれ投与するものとし、実施施設内の腫瘍グレード分類別に供試順に1:1の割合で割り付けた。
- 【評価基準】** 本試験における主要な評価項目は試験期間中の総合効果(客観的奏効率)とし、客観的奏効率とはCRおよびPRが確認された症例の占める割合とした。また腫瘍の奏効の判定および腫瘍の測定は、犬肥満細胞腫用に改定したRECIST(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)ガイドライン(Ver. 1.0)基準に準拠して実施した。

出典: 申請資料

c-kit遺伝子変異陽性症例でのパラディア群の奏効率は、国内試験では50.0%、国外マスキング相の試験では60.0%であり、同程度の奏効が認められました。またいずれの陽性症例においても、陰性症例よりも高い奏効が得られました。

c-kit遺伝子変異別の有効性の評価(パラディア群)



試験概要

- 【対象】** 試料の採取ができた国内臨床試験の9例、国外臨床試験マスキング相の84例
- 【方法】** c-kit遺伝子変異の検索用の試料として、スクリーニング時に肥満細胞腫の組織サンプルあるいはパンチバイオプシーで2~4mmの病変を採取し、c-kit遺伝子の変異の有無を検索した。

出典: 申請資料

● 広がる分子標的薬の可能性

近年の分子生物学・細胞生物学の発展に伴い、がん研究も進歩し続けています。2000年代以降、ヒト医薬のがん薬物治療において次々と分子標的薬が登場しています。分子標的薬がターゲットとする分子には増殖因子、受容体、細胞表面抗原などさまざま存在し、このような特定の分子を標的として抗腫瘍効果が発揮されます。分子標的薬の種類のひとつであるチロシンキナーゼ阻害薬は、がん細胞の増殖や生存、浸潤、転移に関与

する受容体の活性を阻害する、抗悪性腫瘍剤として開発されました。分子標的薬の登場はがん治療の可能性を新しいステージへと進め、その治療は動物においても広がりを見せています。また、ヒト医薬において分子標的薬は、がん治療のみならず、免疫系疾患や生活習慣病、アルツハイマー病などそのほかの疾患領域でもその開発が広がってきています。

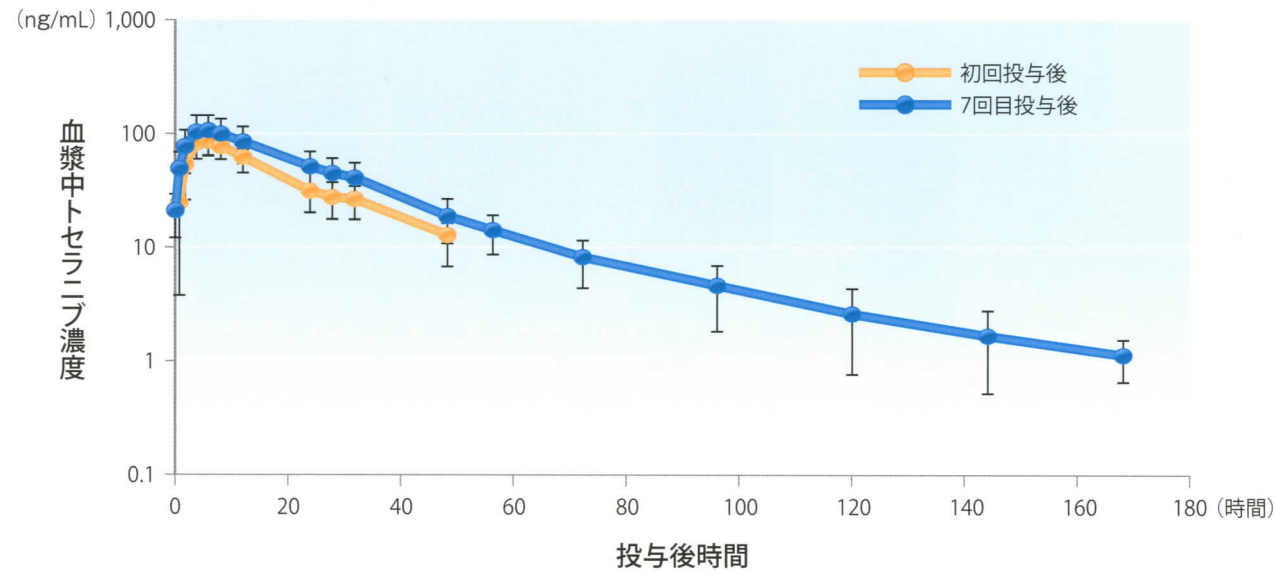
血漿中濃度(反復経口投与)

■ ビーグル犬にトセラニブを2日に1回、7回反復経口投与した際の血漿中濃度の薬物動態学的パラメータ

投与回数	実際の投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL) ¹⁾	C _{min} (ng/mL) ¹⁾	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL) ¹⁾	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr) ²⁾
初回投与後	2.59~3.35	86.1±21.5	12.7±6.0	1830±510	5.3±1.6	16.4±3.6
7回目投与後	2.53~3.33	108±41	18.7±8.3	2640±940	6.2±2.6	17.2±3.9

n=11、非絶食時、算術平均値±標準偏差
1) 体重で補正し目標投与量3.25mg/kgあたりに標準化
2) 投与8~48時間後の消失速度から算出

■ ビーグル犬にトセラニブを2日に1回、7回反復経口投与した際の血漿中トセラニブ濃度推移



n=11、非絶食時、平均値±標準偏差、体重で補正した目標投与量3.25mg/kgあたりに標準化

- 初回投与後と7回目投与後の間で、t_{max}とt_{1/2}の間に大きな差はみられませんでした。
- 7回目投与後は初回投与後に比べてC_{max}、C_{min}およびAUC₀₋₄₈が1.3~1.5倍に増加しました。しかし、各投与48時間後のトラフレベル(C_{min})の推移において投与4回目には定常状態に達すると推測されたため、犬に3.25mg/kgで1日1回、1日おきに反復経口投与した際に蓄積性はないと考えられました。
- 生物学的利用率は76.9%でした。

試験概要

【対象】 ビーグル犬11頭(雄6頭、雌5頭)

【方法】 パラディア錠の試験用製剤を、投与量がトセラニブとして3.25mg/kgとなるように調整して1日1回、1日おきに7回反復経口投与した。経時的に血液を採取し、HPLC-MS/MS法により血漿中トセラニブ濃度を測定して、薬物動態学的パラメータを算出した。

出典: 申請資料

排泄

[¹⁴C]-トセラニブを3.25mg/kgで単回経口投与した時、投与7日後までの放射能排泄率は糞中で91.8%、尿中で7.2%であり、トセラニブの主要排泄経路は糞中であることが確認されました。

試験概要

【対象】 ビーグル犬8頭(雌雄各4頭)

【方法】 [¹⁴C]-トセラニブを3.25mg/kgで単回経口投与した時、投与7日後までの試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて測定し、投与量に対する排泄率を評価した。

出典: 申請資料

食餌の影響

トセラニブ3.25mg/kgを単回経口投与した時の、絶食時と非絶食時における血漿中トセラニブ濃度の薬物動態学的パラメータを測定した結果、C_{max}、AUC_{0-∞}、t_{max}、t_{1/2}のいずれにおいても絶食群と非絶食群の間で有意差は認められませんでした。

試験概要

【対象】 ビーグル犬12頭(雌雄各6頭)

【方法】 パラディア錠の試験用製剤を、投与量がトセラニブとして3.25mg/kgとなるように調整して単回経口投与した。経時的に血液を採取し、HPLC-MS/MS法により血漿中トセラニブ濃度を測定して、薬物動態学的パラメータを算出した。

出典: 申請資料

血漿蛋白結合率

*in vitro*における[¹⁴C]-トセラニブ(20~500ng/mL)の犬血漿蛋白結合率は90.8~93.1%でした。

試験概要

【方法】 イヌの血漿に[¹⁴C]-トセラニブを20、70、150および500ng/mLとなるように添加して、37°Cで4時間、平衡透析を行った。試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し、*in vitro*での蛋白結合率を評価した。

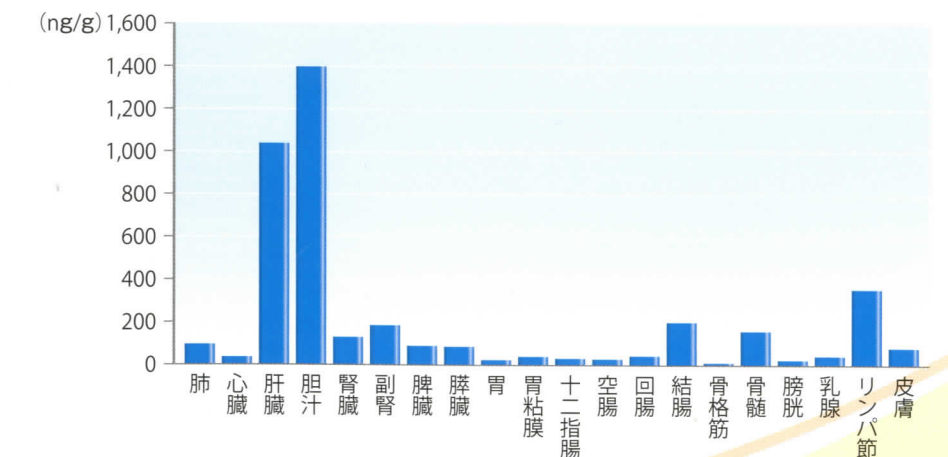
出典: 申請資料

分布

トセラニブは全身に広く分布することが確認されました。

*ビーグル犬8頭に[¹⁴C]-トセラニブを経口投与した時の、投与7日後のトセラニブ相当濃度は、血液を含め、脳、脊髄、脳脊髄液、坐骨神経、滑液および脂肪では定量限界(約11ng/g)未満でしたが、胆汁で1,400ng/g、肝臓で1,040ng/gと高い値を示しました。また、肺、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、結腸、骨髄、リンパ節および皮膚においても50ng/gを超える値を示しました。

■ [¹⁴C]-トセラニブを経口投与した際の投与7日後の臓器・組織中濃度



試験概要

【対象】 ビーグル犬8頭(雌雄各4頭)

【方法】 [¹⁴C]-トセラニブを3.25mg/kgで単回経口投与し、7日後の臓器・組織内放射能を液体シンチレーションカウンターを用いて測定し、トセラニブ相当濃度に換算した。

出典: 申請資料

国内臨床試験において、最も多く認められた有害事象は食欲不振(食欲減退・低下を含む)であり、パラディア群で47.1%、対照群で27.2%に認められました。

国外臨床試験(マスキング相)においては、対照群と比較してパラディア群で有意に高い頻度で発現した事象は、下痢、好中球減少症、体重減少、不特定の消化管出血でした。

国内試験において認められた主な有害事象

	国内 (全グレード)		国内 (グレード3 または4)
	パラディア群 (17頭)	対照群 (11頭)	パラディア群 (17頭)
主な有害事象			
食欲不振 ^{*1}	8 (47.1%)	3 (27.2%)	3 (17.6%)
嘔吐	5 (29.4%)	2 (18.2%)	1 (5.9%)
下痢・軟便	4 (23.5%)	0 (0%)	1 (下痢)・5.9%
元気消失	2 (11.8%)	1 (9.1%)	2 (11.8%)
健康状態の悪化 ^{*2}	2 (11.8%)	1 (9.1%)	1 (呼吸困難)・5.9%
臨床検査			
血小板数減少	8 (47.1%)	2 (18.2%)	1 (5.9%)
ヘマトクリット減少	6 (35.3%)	2 (18.2%)	4 (23.5%)
ALT上昇	5 (29.4%)	2 (18.2%)	5 (29.4%)
好中球数減少	4 (23.5%)	0 (0%)	-
アルブミン低下	2 (11.8%)	2 (18.2%)	1 (5.9%)
ビリルビン上昇	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (5.9%)
クレアチニン上昇	0 (0%)	1 (9.1%)	-

*1: 食欲減退・低下を含む
*2: 起立不能または呼吸困難

国外試験において認められた主な有害事象

	国外試験 (マスキング相)	国外試験 (マスキング相+ オープン相)
	パラディア群 (87頭)	パラディア錠投与症例 (145頭)/全グレード
主な有害事象		
下痢	40 (46.0%)	85 (58.6%)
食欲不振	34 (39.1%)	72 (49.7%)
嘔吐	28 (32.2%)	69 (47.6%)
元気消失	31 (35.6%)	57 (39.3%)
好中球減少症	29 (33.3%)	45 (31.0%)
跛行	15 (17.2%)	33 (22.8%)
体重減少	13 (14.9%)	31 (21.4%)
検査値の異常	6 (6.9%)	27 (18.6%)
脱水	8 (9.2%)	22 (15.2%)
不特定の消化管出血	9 (10.3%)	19 (13.1%)
そう痒症	8 (9.2%)	18 (12.4%)
色素沈着	-	17 (11.7%)
皮膚炎	8 (9.2%)	16 (11.0%)
不特定の筋骨格障害	10 (11.5%)	16 (11.0%)
臨床検査		
好中球数減少	40 (46.0%)	65 (44.8%)
アルブミン低下	11 (12.6%)	41 (28.3%)
血小板数減少	21 (24.1%)	41 (28.3%)
ALT上昇	21 (24.1%)	40 (27.6%)
クレアチニン上昇	5 (5.7%)	20 (13.8%)
ヘマトクリット減少	5 (5.7%)	16 (11.0%)
ビリルビン上昇	5 (5.7%)	10 (6.9%)

*同じ有害事象/毒性が何回観察されたかを問わず、発現頻度は1症例あたり1回として取り扱った。

評価

治験期間中、治験薬を投与された症例に生じたすべての疾病または症状(すなわち有害事象)について、重篤度や重症度あるいは転帰に関係なくすべてを記録した。本試験において重症度は、National Cancer InstituteによるCancer Therapy Evaluation ProgramのCommon Toxicity Criteria (Ver. 2.0)を犬向けに変更した毒性ガイドライン(Canine-Adapted Common Toxicity Criteria: C-ACTC)を用いて毒性をグレード分類した。C-ACTCにない事象については1から4までのグレード(1:軽症(軽度)、2:中等症(中等度)、3:重症(重度)、4:生命を脅かすまたは活動不能に至る有害事象)に分類した。また、臨床検査は、C-ACTCで定義されている検査項目の毒性基準にもとづいて毒性を分類した。

出典: 申請資料

動物用医薬品 要指示

抗悪性腫瘍剤 チロシンキナーゼ阻害剤

パラディア錠
トセラニブリン酸塩



パラディア錠は、がん細胞に特異的に過剰発現・機能亢進して腫瘍化させる特定の分子に作用する、犬用の分子標的薬である。有効成分トセラニブリン酸塩は、抗腫瘍活性ならびに血管新生阻害活性を有し、腫瘍の細胞増殖、血管新生および転移に関与する様々な受容体型チロシンキナーゼ (RTK) を標的とするマルチターゲット型RTK阻害剤である。

【警告】

- 本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる獣医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ獣医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- 治療開始に先立ち、飼主に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。また、本剤は生体発生毒性を有することから、安全な取扱いについて使用者に十分な投薬指導をすること。
- 本剤の投与により、浮腫や肺血栓性塞栓症を含む血栓性塞栓症に至る血管障害を引き起こすことがある。臨床症状や臨床検査値に異常が認められた場合は、これが正常になるまで投薬を中止すること。本剤適用症例に外科的手術を行う場合は、本剤の投与を中止して3日以上経過してから行うこと。
- まれに、消化管穿孔を含む重篤な消化管合併症が発生し、死亡にいたった例があることから、消化管潰瘍が疑われる場合は投薬を中止し、適切な処置をすること。

【組成・性状】

本剤は3含量あり、パラディア錠10は青色から帯緑青色、パラディア錠15はだいたい色、パラディア錠50は赤色のフィルムコート錠である。

成分名	1錠中の分量 (mg)		
	パラディア錠10	パラディア錠15	パラディア錠50
トセラニブリン酸塩	12.469 ¹⁾	18.704 ²⁾	62.344 ³⁾

- トセラニブリン10mgに相当(トセラニブの理論含有量を80.2%として算出)
- トセラニブ15mgに相当(トセラニブの理論含有量を80.2%として算出)
- トセラニブ50mgに相当(トセラニブの理論含有量を80.2%として算出)
- 分量はトセラニブリン酸塩の純度に応じて調整する

【効能・効果】

犬: PatnaikグレードII(中間型)又はIII(未分化型)の再発した皮膚の肥満細胞腫

【用法・用量】

通常、トセラニブとして体重1kg当たり3.25mgを2日に1回経口投与する。なお、状態により適宜減量(0.5mg/kgごとの減量とし、最低用量は2.20mg/kgとする)又は休薬(2週間まで)を行う。投与開始6週間は毎週、その後は6週おきに獣医師の診察を受け、用法用量を決定すること。

なお、体重別の投与量については、裏面参照。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

用法及び用量で規定する適宜減量、並びに投与の中止及び再開の指標は、下記の休薬減量基準に従うこと。投与を忘れた場合は全量を投与できなかった場合でも、再投与はせずに次の投与日に処方された量を投与すること。投与量を増やしてはならない。

臨床兆候/臨床検査値に基づく休薬減量基準		用量の変更
食欲不振	2日以上にわたって摂餌量が50%未満である。	摂餌量が回復するまで投与を中断し、食事制限またはおおよそ支持療法を2週間実施する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
下痢	1日4回未満の水様下痢が2日未満続く。	用量は変更せず、支持療法を実施する。
下痢	水様下痢が、1日4回以上または2日以上続く。	便が正常になるまで投与を中断し、支持療法を実施する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
消化管出血	鮮血便あるいは黒いタール状の便が2日を超えて続く、または明らかに出血がある、便に硬血が混じる。	血便の徴候がなくなるまで投与を中断し、支持療法を実施する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
低アルブミン血症 (アルブミン)	<1.5g/dL	アルブミン値が1.5g/dLを超えるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
好中球減少症 (好中球数)	>1000/μL	同一投与量を継続。
好中球減少症 (好中球数)	≤1000/μLまたは好中球減少性発熱もしくは感染症	好中球数が1000/μLを超え、臨床徴候が正常となるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
貧血 (ヘマトクリット)	>26%	同一投与量を継続。
貧血 (ヘマトクリット)	≤26%	ヘマトクリット値が26%を超えるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
肝毒性 (ALT, AST)	正常範囲上限値の1~3倍内	同一投与量を継続。
肝毒性 (ALT, AST)	正常範囲上限値の3倍超	ALTあるいはASTの検査値が正常範囲上限値の3倍以下となるまで投与を中断し、肝毒性のある薬剤を併用している場合はその投与を中止する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
腎毒性 (クレアチニン)	正常範囲上限値の1.25倍未満	同一投与量を継続。
腎毒性 (クレアチニン)	正常範囲上限値の1.25倍以上	正常範囲上限値の1.25倍未満となるまで投与を中断する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。
貧血、高窒素血症、低アルブミン血症および高リン酸血症が同時に発現した場合		アルブミン値が2.5g/dLを超え、その他の検査値が改善するまで1~2週間投与を中断する。回復後は休薬前の投与量と同等の投与量で投与を再開する。

*0.5mg/kgの減量は、3.25mg/kgから2.75mg/kgまたは2.75mg/kgから2.25mg/kgとし、実用量が2.2mg/kg未満とならないようにする。

【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等の処方せん・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。

【使用者に対する注意】

- 人には使用しないこと。
- 本剤を投与した犬の糞便や尿、吐物に小児等を近づけないこと。
- 薬剤への曝露を避けるため、本剤は分割投与しないこと。本剤を投与した後は石鹸と水で手を洗うこと。また、本剤の有効成分の多くが糞便や尿中に排泄される可能性があるため、直接犬の糞便や尿、吐物、割れた錠剤あるいは湿った錠剤には直接触れないよう防護手袋などを着用すること。
- 誤って薬剤を飲み込んだり、眼に入ったりした場合は、直ちに医師の診察を受けること。誤って本剤を摂取した場合、嘔吐や下痢など胃腸の不快感が認められることがある。
- 妊娠女性、妊娠を予定している女性あるいは授乳中の女性は特に注意を払って本剤を取り扱うこと。他の同様の薬剤と同様、本剤は腫瘍の血管新生を阻害するため、本剤は発育段階の胎児の血管新生を阻害することがあり、胎児にとっても有害となり得る。誤って妊娠女性が服薬した場合、妊娠に関する副作用が発生することがある。

【犬に対する注意】

1. 制限事項

- 手術が適応である場合、治療の第一選択肢は外科的切除とすること。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある犬には使用しないこと。
- 交配予定の犬及び妊娠・授乳中の犬には使用しないこと。
- 2歳未満の犬には使用しないこと。
- 体重5kg未満の犬には使用しないこと。
- 消化管からの出血が認められる犬には使用しないこと。
- 肝疾患を有する犬には慎重に投与すること。
- 全身性肥満細胞症が認められる場合、本剤の投与により肥満細胞が脱顆粒し、全身性の重篤な副作用へ至ることがあるため、投与の開始前には標準的な先制的治療(H-1/H-2ブロッカー等)を行うこと。
- 内臓への転移が認められる場合の有用性は確認されていない。

2. 副作用

- 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。
- 本剤の投与により、迅速な治療を必要とする重篤の下痢あるいは消化管出血が発現する可能性がある。また国内臨床試験において、本剤の投与により重篤な食欲不振や嘔吐、元気消失、高窒素血症・血中アルブミン低下、健康状態悪化が認められている。上記の用量調整表に示された臨床兆候あるいは検査結果が認められた場合は、表に従い休薬あるいは減量を決定すること。

3. 相互作用

- 本剤と非ステロイド系抗炎症剤との併用は消化管潰瘍や穿孔のリスクを増加させるため、併用を必要とする犬には慎重に投与すること。
- 本剤は肝臓で代謝されるため、肝酵素の誘導又は阻害作用を有する薬剤、及び肝酵素により代謝される薬剤との併用により相互に影響がみられる可能性がある。また、本剤は腸肝循環するため、腸肝循環に影響を与える薬剤との併用により相互に影響がみられる可能性がある。併用を必要とする犬には慎重に投与すること。

【取扱い上の注意】

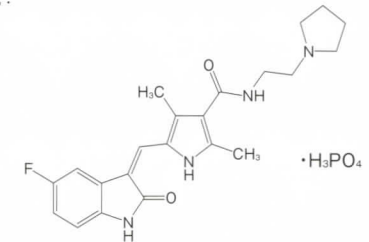
- 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に準じて処分すること。
- 本剤を廃棄する際は、ビニール袋に入れしっかりと閉じてから捨て、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に準じて処分すること。

【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。
- 偶発的な接触を避けるため、本剤は袋等に入れて管理すること。

【有効成分に関する理化学的所見】

一般名: トセラニブリン酸塩 (Toceranib phosphate)
化学名: 5-[(Z)-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)methyl]-2,4-dimethyl-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-pyrrole-3-carboxamide phosphate
分子式: C₂₂H₂₇N₅O₂・H₃PO₄
分子量: 494.45
構造式:



【貯法】

室温保存

【有効期間】

36カ月

【使用期限】

ラベルに記載

【包装】

パラディア錠10: 5錠 1シート×4シート紙箱包装
パラディア錠15: 5錠 1シート×4シート紙箱包装
パラディア錠50: 5錠 1シート×4シート紙箱包装