

動物用医薬品 劇薬 要指示医薬品 指定医薬品 大用猫用非ステロイド性消炎鎮痛剤 オンシオール

技術資料

Elanco

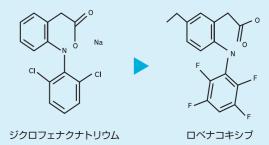
エランコジャパン株式会社 東京都港区赤坂四丁目15番1号 製品お問い合せ窓口 0120-162-419 月〜金/9:00〜12:00、13:00〜17:00 (土日祝日及び会社の休業日を除く)

Contents

l.	開発の経緯	2
II.	薬理作用	3
III.	NSAIDsによる薬物療法	4
IV.	オンシオール®の特長	5
V.	薬物動態	6
VI.	組織選択性	8
VII.	代謝・排泄・蛋白結合率	5
VIII.	臨床試験1	6
	1. 猫の周術期の疼痛及び炎症に対する有効性 [国内臨床試験]	7 8 9
IX.	安全性 2	2
X.	毒性 2	3
XI.	製剤特性	4
VII	会老女 都	5

1. 開発の経緯

オンシオール®(一般名:ロベナコキシブ)は、1997年にノバルティスファーマ社で人体用非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)の誘導体から見出され、2000年6月にエランコアニマルヘルス社で小動物用として開発が開始されたコキシブ系のCOX-2高選択性NSAIDsである。



オンシオール®2%注射液は、海外における各種臨床試験の成績から、犬の整形外科及び軟部組織手術に伴う疼痛及び炎症の緩和、猫の軟部組織手術に伴う疼痛及び炎症の緩和に対する有効性及び安全性が、それぞれ確認されている。

国内では、2007年8月~2008年5月に犬と猫において、術後の疼痛及び炎症に対する臨床試験が実施され、有効性及び安全性が確認され、2011年4月に承認を取得した。オンシオール®2%注射液は、世界30ヵ国以上で販売されている。

また、オンシオール[®]錠及び猫用オンシオール[®]錠は、国内では2007年10月~2010年8月に、犬の慢性骨関節疾患に伴う疼痛及び炎症に対する臨床試験ならびに猫の運動器疾患に伴う急性の疼痛及び炎症に対する臨床試験がそれぞれ実施され、犬、猫いずれの試験においても疼痛及び炎症の緩和に関して有効性及び安全性が確認され、2011年10月に承認を取得した。

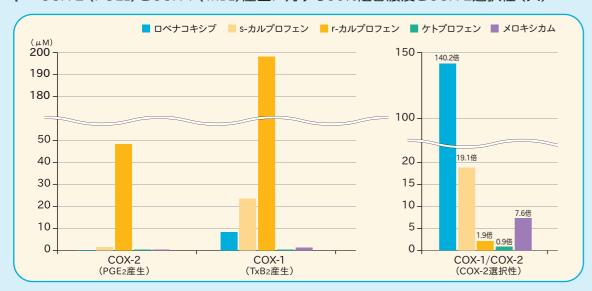
これまでにない革新的技術により開発されたオンシオール®は、注射剤及び錠剤のラインナップが揃う、 国内で初めての犬猫両方に適応を有するCOX-2高選択性のコキシブ系NSAIDsである。

Ⅱ. 薬理作用

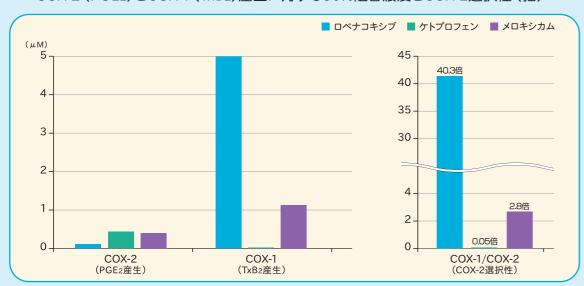
オンシオール®は、従来のNSAIDsに比べ高いCOX-2選択性を示します。

ロベナコキシブは、in vitro 試験において、COX-1に対する阻害と比較して、犬で約140倍、猫で約40倍のCOX-2に対する阻害活性が認められた。

COX-2 (PGE2)とCOX-1 (TxB2)産生に対する50%阻害濃度とCOX-2選択性(犬)¹⁾



COX-2 (PGE2)とCOX-1 (TxB2)産生に対する50%阻害濃度とCOX-2選択性(猫)²⁾

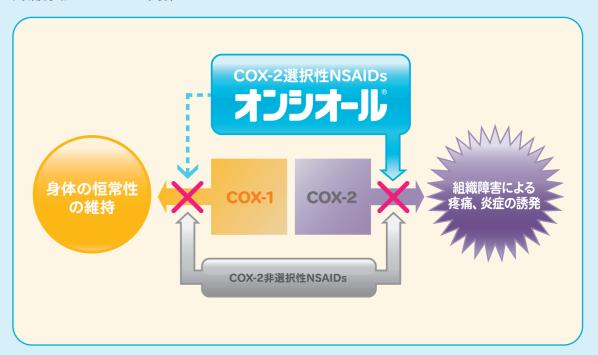


*猫 (n=10)の全血を用いた試験においてロベナコキシブのCOX-2選択性の50%阻害比 (IC₅o COX-1/IC₅o COX-2) は502.3倍であった。³)

III. NSAIDsによる薬物療法

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)は、獣医療において最も広く使用される鎮痛薬です。NSAIDsには鎮痛、抗炎症、解熱作用があり、変形性関節症などの炎症性疾患に伴う軽度から中等度の疼痛の治療に選択されます。

疼痛、炎症とCOXとの関係



NSAIDsの分類

COX-2選択性NSAIDs

炎症部位における炎症性プロスタグランジン 生合成を選択的に抑制し、COX-1をほとん ど阻害しないため、従来のNSAIDs よりも胃 粘膜障害などの副作用発現リスクを軽減し つつ、優れた抗炎症効果が期待できる。

COX-2非選択性NSAIDs

胃・十二指腸上部、血小板、腎臓において 生理機能を維持するために必要なプロス タグランジンの生合成を抑制するため、胃粘 膜障害などの副作用が多いことが知られ ている。



IV. オンシオール®の特長



組織選択性

炎症部位に留まります。



血中から速やかに消失します。



1日1回投与で効果が持続します。



安全性

組織選択性とCOX-2高選択性 コキシブ系NSAIDsです。



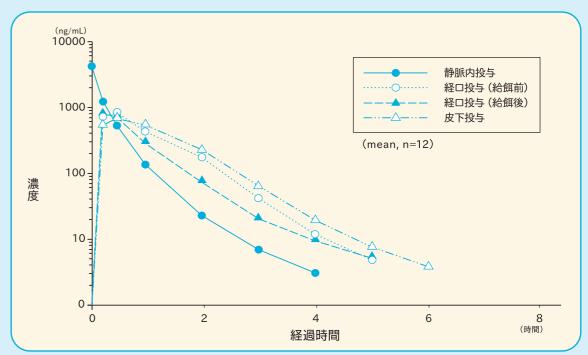
簡便性

投与量が算出しやすい 犬、猫に適応した注射剤・錠剤です。

V. 薬物動態

オンシオール®は、早期にCmaxに到達し、半減期が短いことが示されました。

犬におけるオンシオール®単回投与後血漿中濃度^{4,5)}



犬におけるオンシオール®単回投与時薬物動態パラメータ5)

	静脈内	経口(給餌前)	経口(給餌後)	皮下
t _{max} a) [h]	_	0.5	0.3	0.5
C _{maxb} [ng/mL]	-	947	832	657
AUC (0-∞) ^{b)} [ng/mL·h]	1235	1023	782	1090
t _{1/2} [h]	0.66	0.86	1.15	0.82
生物学的利用率	1	0.84	0.62	0.88

 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC:薬物濃度曲線下面積、 $t_{1/2}$: 血漿中半減期、-: 測定対象外

<試験概要>

対象 犬 (ビーグル犬12頭 [雌雄各6頭]、体重:8.4~11.7kg)

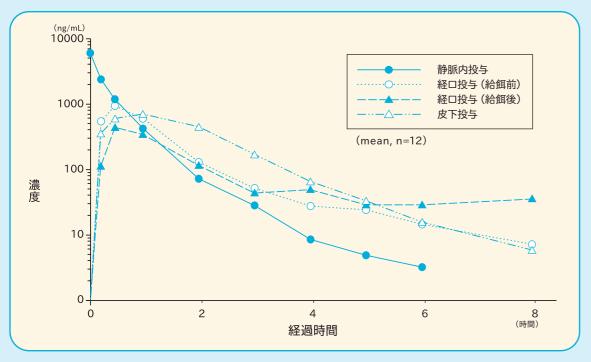
方法 オンシオール®を、ロベナコキシブとして約1mg/kgで経口(給餌前及び後)、皮下ならびに静脈内※ に単回投与した。

> ※静脈内投与時の薬物動態測定用に投与された製剤は、既存製品の皮下投与用製剤と異なり、静脈内投与用に特別に調整 された製剤を用いています。

a) 中央値を表示、その他のパラメータは幾何平均値を表示した。(n=11~12)

b) 投与量に依存するパラメータは 1mg/kg の用量に換算して算出。

猫におけるオンシオール®単回投与後血漿中濃度⁵⁾



猫におけるオンシオール®単回投与時薬物動態パラメータ5)

	静脈内	経口(給餌前)	経口(給餌後)	皮下
t _{max} a) [h]	-	0.5	1	1
C _{max} b) [ng/mL]	-	773	125	732
AUC (0-∞) ^{b)} [ng/mL·h]	2282	1122	225	1564
t _{1/2} [h]	1.49	1.71	NC†	1.11
生物学的利用率	1	0.49	0.1	0.69

tmax: 最高血漿中濃度到達時間、Cmax: 最高血漿中濃度、AUC: 薬物濃度曲線下面積、tn/2: 血漿中半減期、一: 測定対象外

- a) 中央値を表示、その他のパラメータは幾何平均値を表示した。(n=7~12)
- b) 投与量に依存するパラメータは 1mg/kg の投与量に換算して算出。
- † 計算不能

<試験概要>

対象 猫(ヨーロピアンショートへア種猫12頭 [雌雄各6頭]、体重:2.5~5.1kg)

方法 オンシオール®を、ロベナコキシブとして約1~2.4mg/kgを単回経口投与(給餌前及び後)、または 約2mg/kgを皮下ならびに静脈内*に単回投与した。

※静脈内投与時の薬物動態測定用に投与された製剤は、既存製品の皮下投与用製剤と異なり、静脈内投与用に特別に調整 された製剤を用いています。

VI. 組織選択性

早く効いて、炎症部位に長く留まります。5,6,7,11,12)

オンシオール®は、tmax[※]ならびに半減期が短いため、血中から早期に消失するが、炎症部位には長く留まる。

オンシオール®は、組織選択性を有する唯一のコキシブ系NSAIDsです。

組織選択性の定義フ





を併せ持つこと

組織選択性の重要性

組織選択性が重要な理由

- ●生命維持に欠かせない臓器は大量の血液が流出入しています。
- ●腎臓と肝臓は心臓から排出される血液の45%が流入します8,9)。
- ●従来のNSAIDsは、血中、腎臓及び消化器系粘膜等の有効濃度 で「消化器系傷害、腎不全、心血管系傷害等」を発症するリスク を有すると考えられています10)。

オンシオール®はCOX-1よりCOX-2高選択性であるため、これが消 化器系への安全性に関ると考えられています。更に、「短い半減 期」を有するため、早期に血中から消失し、「炎症部位に高い濃 度、かつ長い時間留まります」(組織選択性)。このため、一般に大 量の血液の流入を受ける臓器等に対する毒性を軽減する可能性を 有します10)。

オンシオール®のこれら二つの特性は従来のNSAIDsに比べて改善 された安全性プロファイルを示唆させます13)。

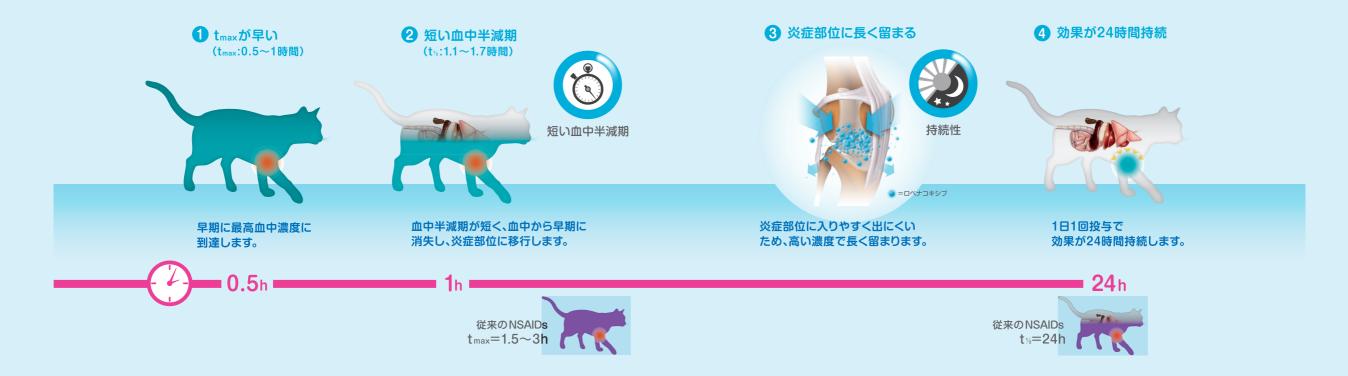


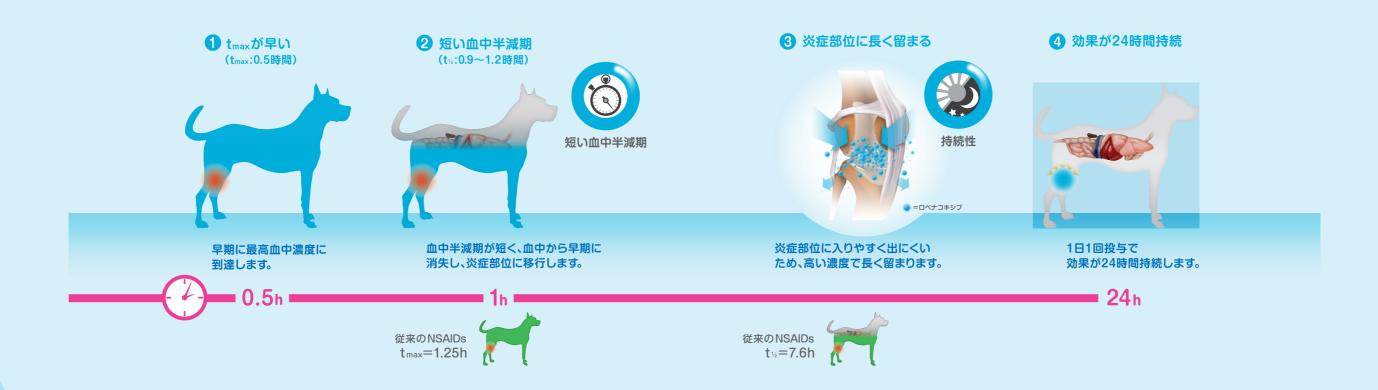




組織選択性を有するオンシオール®は 臓器等への毒性を軽減する可能性を有します。







※それぞれに注射剤、経口剤のデータを用いています。

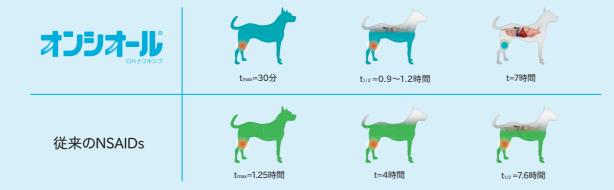
オンシオール®は炎症部位に長く留まり、効果が長く持続することが示唆されました。(犬)

オンシオール®は関節の滑膜液への移行に約2時間を要し、その間は滑膜液中濃度よりも血中濃度のほうが 高かった。その後、血中濃度と炎症のない関節の滑膜液中の濃度はほぼ同様に推移したが、炎症のある関節の 滑膜液中の濃度は血中及び非炎症関節の滑膜液中に比べて高い濃度であった。



大の炎症誘発モデルにおける血中及び滑膜液中濃度 5,14,15)





<試験概要>

対象 尿酸ナトリウムを右後肢関節に注射し、炎症を誘発した犬 (n=8)

方法 炎症誘発の3時間後にオンシオール®錠20mgを1~2錠(ロベナコキシブとして2.27~2.67mg/kg 換算)経口投与し、血中濃度及び関節の滑膜液中濃度を測定した。

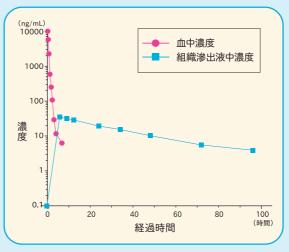
オンシオール®は、比較的短時間で血中から消失することが示されました。 一方、組織滲出液中のオンシオール®濃度は投与後緩やかに上昇し、長時間かけ て減少することが示されました。(猫)

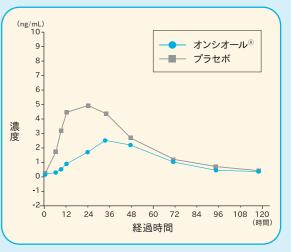
オンシオール®は、投与後比較的短時間で血中から消失する一方、組織滲出液中のオンシオール®濃度は投与後緩 やかに上昇し、その後96時間後にかけて非常に緩やかに減少した(下左図)。その半減期は血中においては2.5時 間であるのに対し、組織滲出液中では27.6時間であった。

また、COX-2抑制の指標である組織滲出液中のPGE2濃度は、オンシオール®群ではプラセボ群と比較し、投与12 ~24時間をピークに、6、9、12及び24時間後に有意に低いことが示され、COX-2の抑制が確認された(下右図)。

猫の炎症誘発モデルにおけるオンシオール®の 血中及び組織滲出液中濃度 5,12,13)

猫の炎症誘発モデルにおけるPGE₂の組織滲 出液中濃度 5,12,13)















従来のNSAIDs







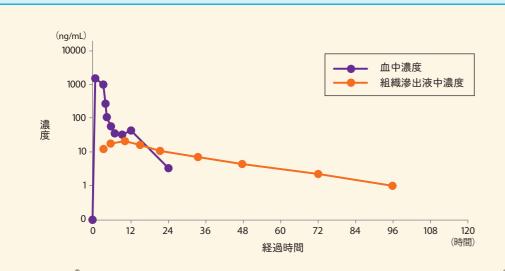
<試験概要>

対象 カラゲニン2%溶液を皮下に注射し、炎症を誘発した猫 (n=6)

方法 オンシオール®をロベナコキシブとして2mg/kg(n=3)あるいはプラセボ (n=3)の2群に分けて クロスオーバー法で静脈内投与したときの血中濃度及び組織滲出液中濃度を測定した。

オンシオール®は静脈内投与時と同様に短時間で血中から消失し、一方組織滲出液 中には長く留まることが確認されました。(猫)

猫の炎症誘発モデルにおけるオンシオール®の血中及び組織滲出液中濃度¹⁶⁾



- ・オンシオール®は、投与後比較的短時間で血中から消失する一方、組織滲出液中のオンシオール® 濃度は投与後緩やかに上昇し、長く留まった。
- ・血中滞留時間中央値は3.3時間である一方で組織滲出液中には~24時間留まった。 ロベナコキシブのCOX-1阻害は限定的であったがCOX-2阻害は組織滲出液中で~24時間持続 した。

<試験概要>

対象 カラゲニン2%溶液を皮下に注射し、炎症を誘発した猫 (n=7)

方法 猫用オンシオール®錠6mgを経口投与し、血中濃度及び組織滲出液中濃度を測定した。

オンシオール®2%注射液投与群において、手術後24時間までに鎮痛の追加治療が必要となった症例はみられず、無投与対照群と比較し有意に低い割合でした。(猫)

手術後に鎮痛の追加処置が必要であった症例数17)

抜管後の時間	オンシオール®2%注射液投与群	無投与対照群
1 時間後	0	1
5 時間後	0	3
24 時間後	0	3
32 時間後	1	0
合計	1	7
追加治療が必要で あった割合 (%)	8.3	58.3

<試験概要>

対象 正常な未避妊または未去勢の6ヵ月齢以上、体重2.5~12kgの猫 (n=24)

方法 オンシオール®2%注射液の術前投与群 (n=12)と無投与対照群 (n=12)に分け、無作為盲検下で 猫の手術後の疼痛管理としてオンシオール®2%注射液を手術直前、抜管後24時間及び48時間 の合計3回投与し、抜管後48時間までの間にブトルファノール等の追加の鎮痛治療が必要となっ た症例数の割合について検討した。

VII. 代謝·排泄·蛋白結合率



代謝・排泄⁵⁾

オンシオール®は犬及び猫においてそのほとんどが肝代謝を受け、約2/3が糞中に、約1/3が尿中から排泄される。

	注射	対液*	錠 (犬)	錠(猫)
代謝経路	肝代謝		肝代謝	肝代謝
腎肝排泄率	犬 肝:65% 腎:35%	猫 肝:72% 腎:28%	肝:66% 腎:34%	肝:78% 腎:22%

*実験的に調整した注射液を静脈内投与

蛋白結合率5)

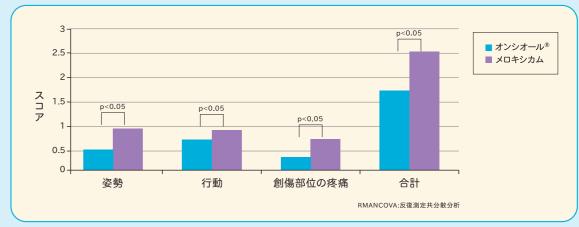
犬及び猫の血漿中のオンシオール®の蛋白結合率はいずれも98%以上であった。

VIII. 臨床試験

1. 猫の周術期の疼痛及び炎症に対する有効性 [国内臨床試験] 18,19)

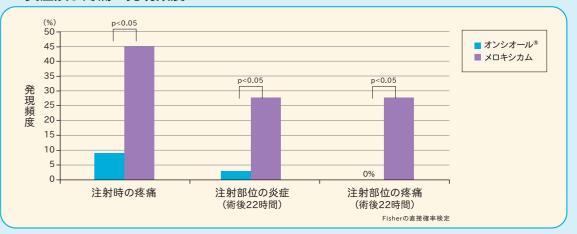
メロキシカムとの比較試験において、オンシオール®は術後疼痛緩和に対して有意に高い効果を示しました。

疼痛評価の群間比較



注射時の疼痛、麻酔覚醒22時間後の注射部位の炎症及び疼痛の発現頻度が、メロキシカムと比べ有意に低いことが認められました。

炎症及び疼痛の発現頻度



<試験概要>

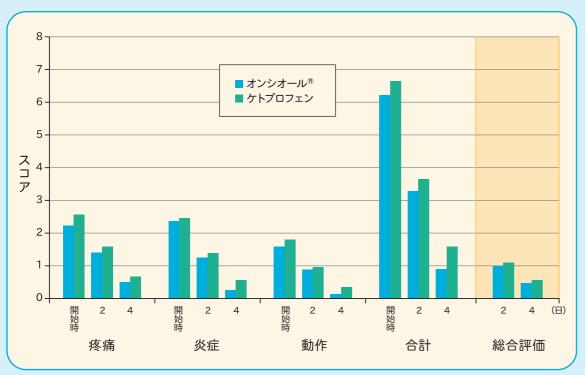
- **目的** 猫の整形外科領域及び軟部組織の手術における術中・術後の疼痛及び炎症に対するオンシオール®2% 注射液の有効性をメロキシカムと比較した。
- 対象 全身麻酔による外科手術を要する、6週齢以上で体重が2.5~12kgの猫 (n=96)
- **方法** オンシオール[®]2 %注射液をロベナコキシブとして2mg/kg(0.1mL/kg)麻酔導入時に皮下投与 (n=67)、またはメロキシカム0.3mg/kg(0.06mL/kg)を麻酔導入時に皮下投与 (n=29)

デザイン 多施設共同無作為化盲検並行群間比較試験

2. 猫の運動器疾患に伴う急性疼痛及び炎症に対する有効性 [国内臨床試験] 20,22)

運動器疾患に伴う急性疼痛及び炎症において、臨床評価の合計スコアが治療開始 前より有意に減少し、ケトプロフェンと同等の効果が認められました。

治療開始後2日及び4日の臨床評価



<試験概要>

- **目的** 猫の運動器疾患に伴う急性疼痛及び炎症に対する猫用オンシオール[®]錠の有効性をケトプロフェンと比較した。
- **方法** 猫用オンシオール[®]錠をロベナコキシブとして1~2mg/kgを1日1回5日間経口投与(n=45)。ただし、5日目の投与が休日などで検査・観察ができない場合は、6日間。またケトプロフェン1mg/kgを1日1 回5日間経口投与(n=21)
- デザイン 多施設共同無作為化盲検並行群間比較試験

3. 犬の周術期の疼痛及び炎症に対する有効性 [国内臨床試験] 19)

麻酔覚醒後24時間までの疼痛評価で、オンシオール®2%注射液はメロキシカムと同等以上の術後疼痛の緩和効果を有することが確認されました。

術後の疼痛評価の合計スコアを群間で比較したところ、有意差はみられなかった。項目別にみても、犬小屋の中の状態(鳴き声、創傷部位への関心)、創傷部位に触った時の状態、外貌(態度、姿勢)のスコアに群間で有意差はみられなかった。

VAS法による疼痛の評価でも、動物に触る前と患部に触った時のVAS値にいずれも群間で有意差はみられなかった。また治験薬投与時の疼痛の程度に群間で有意差はみられなかった。安全性においても、オンシオール[®]群では投与との関連が示唆される有害事象は認められなかった。

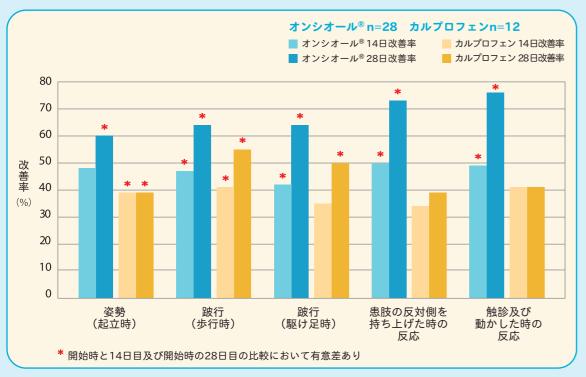
<試験概要>

- **目的** 犬の整形外科領域及び軟部組織の手術における術中・術後の疼痛及び炎症に対するオンシオール®2% 注射液の有効性を確認するため、メロキシカムと比較した。
- 対象 全身麻酔による外科手術を要する犬 (n=94)
- **方法** オンシオール®2%注射液をロベナコキシブとして2mg/kg(0.1mL/kg)麻酔導入時に皮下投与(n=65)、またはメロキシカムとして0.2mg/kg(0.04mL/kg)を麻酔導入時に皮下投与(n=29)
- デザイン 多施設共同無作為化盲検並行群間比較試験

4. 犬の慢性骨関節疾患の疼痛及び炎症に対する有効性 [国内臨床試験] ^{21,22)}

治療開始後14日及び28日の臨床評価の合計スコアではカルプロフェンと同等の有効性を示し、各項目のスコア改善率では、オンシオール®が改善傾向を示しました。

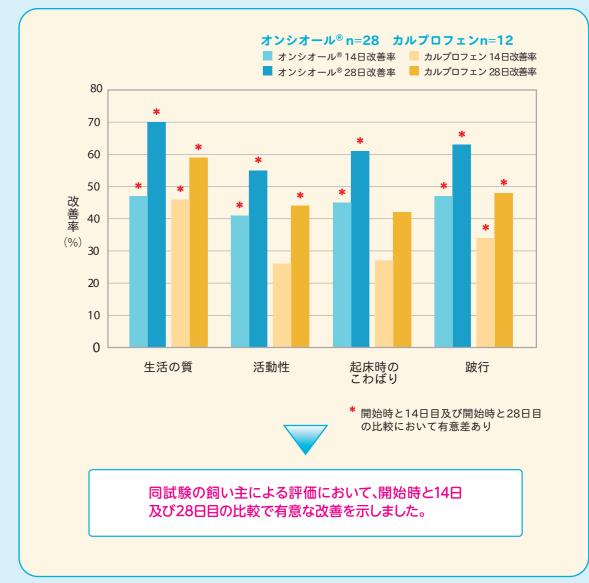
各臨床スコアの改善率(使用者(獣医師)の評価)



<試験概要>

- **目的** 犬の慢性骨関節疾患による疼痛及び炎症に対するオンシオール[®]錠の有効性をカルプロフェンと比較した。
- 対象 慢性の骨関節疾患と診断され、骨関節疾患の臨床症状が3週間以上継続している犬 (n=32)
- **方法** オンシオール[®]錠をロベナコキシブとして1~2mg/kgを1日1回、4週間経口投与(n=21)、またはカルプロフェン4.4mg/kgを1日1回、4週間経口投与(n=11)
- デザイン 多施設共同無作為化盲検並行群間比較試験

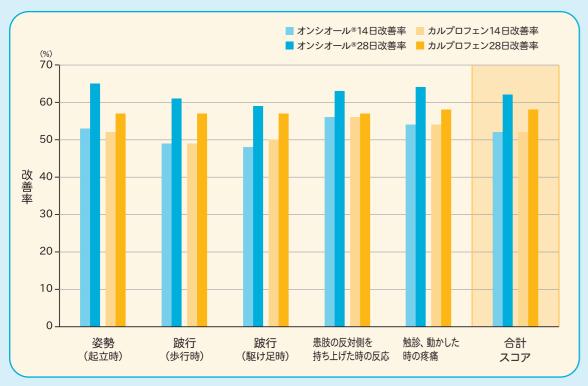




5. 犬の慢性骨関節疾患の疼痛及び炎症に対する有効性 [国内試験及び海外試験の合算による評価結果] ^{22,23)}

治療開始後14日及び28日の臨床評価の合計スコアは、オンシオール®群及びカルプロフェン群いずれも治療開始前より有意に減少し、同等の有効性が認められました。

各臨床スコアならびに合計スコアの改善率



<試験概要>

目的 犬の慢性骨関節疾患による疼痛及び炎症に対するオンシオール®錠の有効性を国内及び海外試験の症例の4週間後までの結果を合算してカルプロフェンと比較した。

対象 慢性の骨関節疾患と診断され、症状が3週間以上継続している犬 (n=195)

方法 オンシオール[®]錠をロベナコキシブとして1~2mg/kgを1日1回4週間経口投与 (n=131)、またはカルプロフェン2~4.4mg/kgを1日1回4週間経口投与 (n=64)

デザイン 多施設共同無作為化盲検並行群間比較試験

IX. 安全性

ロベナコキシブ注射剤

- ●注射部位急性安全性試験 (犬及び猫)²⁴⁾
- 方法 ロベナコキシブ注射剤 10mg/kg/日までの用量 連続3日間皮下投与
- ⇒ 全身及び局所安全性は良好であった。
- ●注射部位比較安全性試験(猫:メロキシカム群対照)24)
- 方法 ロベナコキシブ注射剤 4mg/kg/日までの用量 連続2日間皮下投与
- ⇒ 全身及び局所安全性は良好であった。
- ●5週間安全性試験(犬)²⁴⁾
- 方法 ロベナコキシブ注射剤 20mg/kg/日までの用量 (臨床適用量10倍量) 3日間連続皮下投与を11日間の休薬を挟んで3クール (全身投与)
- ⇒ 良好な忍容性を示した。

ロベナコキシブ錠剤

- ●6週間経口投与安全性試験(猫)^{25,26)}
- 方法 ロベナコキシブ錠 10mg/kgまでの用量 1日2回42日間経口投与
- ⇒ 良好な忍容性を示した。
- ●6ヵ月経口投与安全性試験(犬)25,27)
- 方法 ロベナコキシブ錠 10mg/kgまでの用量(臨床適用量5倍量) 1日1回6ヵ月間経口投与
- ⇒ 良好な忍容性を示した。

X. 毒性

ラットにおける毒性試験28,29)

		急性毒性試験		
投与方法	経口	単回	腹腔区	内単回
ロベナコキシブ 投与量	500 mg/kg			500 mg/kg
結果	LD₅0は500~2 間であった	2000mg/kgØ	LD₅₀は200~ 間であった	500mg/kgの

		į	亜急性及	び慢性毒	性試験				
投与方法	経口 4 週間					絕	월□ 13 週	=	
ロベナコキシブ 投与量 (1日当たり)	0 mg/kg				0 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	60 mg/kg
結果	無毒性量 (NOAEL)は1日当たり 20mg/kgであった			当たり		無毒性量(60mg/kg		は1日当た	.bJ

XI. 製剤特性

	オンシオール®錠 5mg 10mg 20mg 40mg	が 猫用オンシオール®錠 6mg	オンシオール® 2%注射液 20mLバイアル
有効成分	ロベナコキシブ	ロベナコキシブ	ロベナコキシブ
製剤	フレーバー錠 (ビーフ風味)	フレーバー錠 (イースト風味)	注射液
対象	犬	猫	犬·猫
効能·効果	伴う疼痛及び急性の疼痛及び疾患に関す		整形外科及び軟部組織 疾患に関する手術における 術後の疼痛の緩和
用法·用量	1日1回、体重1kg当たりロベナコキシブとして1mgを基準量として、食餌前後30分を避けて経口投与する。体重別には、次の投与量による。 本重 用量 (実物大) 2.5~5kg 5~10kg 10~20kg 20~40kg	1日1回、体重1kg当たりロベナコキシブとして1mgを基準量として、6日間を限度に食知が後30分を避けて経口投与する。ただし、必要であれば少量の食餌と共に投与してもよい。体重別には、次の投与量による。 体重 用量 (実物大) 2.5~6kg 6mg 6~12kg	術前に体重1kg当たりロペナコキシブとして2mg(製剤として0.1mL)を1回皮下投与する。 体重 用量 3kg 0.3mL 5kg 0.5mL 10kg 1mL 15kg 1.5mL 20kg 2mL 25kg 2.5mL
反復投与の制限	制限なし	6日	術前1回
有効期間と 保管方法	48ヵ月 高温を避ける	48ヵ月 高温を避ける	36ヵ月 未開封の本剤は 2〜8℃に保存

XII. 参考文献

- 1) King J.N. et al. (2010) Res. Vet. Sci. 88 (3) 497-506
- 2) 社内資料:猫の全血を用いたin vitro の選択的COX-2阻害活性評価
- 3) Giraudel J.M. et al. (2009) J. Vet. Pharmacol. Ther. 32 (1) 31-40
- Jung M.J. et al. (2009) Vet. Pharmacol. Ther. 32 (1) 41-48 4)
- 5) 社内資料:犬と猫の経口、皮下及び静脈内投与時の吸収、分布、代謝及び排泄
- 6) Onsior Summary of Product Characteristics
- 7) Brune K. & Frust D.E. (2007) Rheumatology (Oxford). 46 (6) 911-919
- 8) 小澤瀞司ら 標準生理学 第7版
- 9) Pinakatt T. et al. (1967) Am. J. Physiol. 203 (4) 905-909
- 10) King J.N. et al. (2009) J. Vet. Pharmacol. Ther. 32 (1) 1-17
- Lees P. et al. (2004) J. Vet. Pharmacol. Ther. 27 (6) 479-490 11)
- 12) Pelligand L. et al. (2012) J. Vet. Pharmacol. Ther. 35 (1) 19-32
- 13) **Metacam Summary of Product Characteristics**
- 14) Previcox Summary of Product Characteristics
- 15) Silber H.E. et al. (2010) Pharm. Res. **27** (12) 2633-2645
- 社内資料:猫の錠剤と注射剤の組織ケージモデル試験 16)
- 17) 社内資料:猫の手術後の疼痛管理のための追加治療の必要性
- 18) Kamata M. et al. (2012) Vet. J. 193 (1) 114-118
- 19) 社内資料:犬と猫の注射剤の疼痛及び炎症に対する臨床試験
- 20) Sano T. et al. (2012) Vet. J. 193 (2) 397-403
- 21) Edamura K. et al. (2012) J. Vet. Med. Sci. 74 (9) 1121-1131
- 社内資料:犬と猫の経口剤の疼痛及び炎症に対する臨床試験 22)
- 23) Reymond N. et al. (2012) J. Vet. Pharmacol. Ther. 35 (2) 175-183
- 24) 社内資料:犬と猫の注射剤の安全性試験
- 25) 社内資料: 犬と猫の経口剤の安全性試験
- King J.N. et al. (2012) J. Vet. Pharmacol. Ther. 35 (3) 290-300 26)
- 27) King J.N. et al. (2011) J. Vet. Pharmacol. Ther. 34 (3) 298-311
- 28) 社内資料:急性毒性試験
- 社内資料: 亜急性及び慢性毒性試験 29)

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

犬用非ステロイド性消炎鎮痛剤

オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mgはエランコアニマルヘルス社により開発され、その主成分はロベナコキシブでコキシブ系のCOX-2高選択性NSAIDsである。また 特長として、早期にCmaxに到達し、選択的に炎症部位に移行して長く留まるため、効果の 発現が早くまた炎症部位における持続的な抗炎症作用がある。

成分及び分量

本剤は1錠中に以下に示す分量のロベナコキシブを含有し、片面に「NA」、他の面に以下

	ロベナコキシブ含量	刻印	
オンシオール錠5mg	5mg	AK	
オンシオール錠10mg	10mg	BE	
オンシオール錠20mg	20mg	CD	
オンシオール錠40mg	40mg	BCK	

効能又は効果

犬:慢性骨関節疾患に伴う疼痛及び炎症の緩和

用法及び用量

15 41EEEE 5 5 6011 EE551-1010 (17 EE 5 E1 - 0 10 0		
体重	投与量(錠数)	
2.5kg以上5kg未満 5.0kg以上10kg未満 10kg以上20kg未満 20kg以上40kg未満	5mg錠を1錠 10mg錠を1錠 20mg錠を1錠 40mg錠を1錠	
40kgly F80kglyT	40mg錠を2錠	

使用上の注意 【基本的事項】

1 守らなければならないこと

- ・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。
 ・本剤の保管は高温を避けること。
- ・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。

2 使用に際して気を付けること

- (使用者に対する注意) ・投与後に手を洗うこと
- 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)
 ・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対象動物の使用制限

- ·本剤は体重2.5kg未満の犬又は3ヵ月齢未満の幼若犬には投与しないこと。
- ・本剤を消化性潰瘍のある犬には投与しないこと。 ・本剤に対し過敏症の犬には投与しないこと。
- ·心疾患、肝障害、腎障害、消化器障害、出血性傾向、血液異常、脱水症状、貧血及び低
- には、安全性及び有効性が確認されていないため、本剤を使用しないこと。 ②重要な基本的注意 3.0日間経過後に臨床徴候の改善が認められない場合は、投与を中止すること
- ・本剤の使用に際しては、獣医師が14日ごとに診察し、その結果に基づいて処方日数を
- ・本剤の長期使用においては、定期的に獣医師が診察を行うこと。投与開始時及び2.
- 4、8週後等に肝酵素等の検査を実施すること。その後は定期的に例として1~2ヵ月 毎)に検査を実施することを推奨する。肝酵素の活性が著しく上昇した場合又は食欲 不振、無気力、嘔吐等の臨床徴候が肝酵素の活性上昇と共に認められた場合には投 イマス、ボスル、地域はその地域が関係がの目により、 与を中止すること。また、肝酵素活性の上昇が軽度であっても持続的な場合には肝障害を避けるため投与の中止を検討すること。 ・妊娠あるいは授乳中の犬に対する安全性は確認されていないため、治療上の有益性
- なるはいのいは好礼中の犬に対する安全性は確認されてい、 が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ③相互作用

- BSTF用 他の非ステロイド系抗炎症剤及びステロイド系抗炎症剤と併用しないこと。
- ・本剤は血漿蛋白結合能が高く(結合率98%以上)、クマリン系抗凝固剤及び一部の ACE阻害剤等の高い蛋白結合率を有する物質と併用すると血漿蛋白との結合にお いて競合し、毒性作用を引き起こす可能性があるので、これらの薬剤との併用は避け
- ることが望ましい。 ・非ステロイド系抗炎症剤は、プロスタグランジン合成阻害作用により、利尿剤のナトリウム排泄作用の低下や、ACE阻害剤等の血管拡張作用に影響を及ぼす可能性がある ので、これらの薬物と併用するときには経過観察を行うなど相互作用に留意して投与

- ・アミノグリコシド系抗生物質等の腎毒性のある薬剤との併用は避けることが望ま
- ・抗炎症剤を前投与している場合、副作用の発現或いは増強が生じることがある 3982年間で1913とついている場合、翻IFHUが未現象いは習強が生じることがあるので、前投与した薬剤の特性に基づき本剤の投与前に最低24時間は間隔を空けること。
- ・本剤の投与により一過性の嘔吐、軟便、食欲不振又は下痢が見られることが
- ・長期投与においては肝酵素(主にALT)の活性の上昇が認められる(頻度10%未
- ールール・ 本剤はシクロオキシゲナーゼを阻害する非ステロイド性消炎鎮痛剤であるので、腎臓及び胃腸に対する毒性を示すことがある。 で、月歳及び月滅に対する場合となりません。 本剤はシクロオキシゲナーゼを阻害する非ステロイド性消炎鎮痛剤であるので、身体恒常性を維持するのに必要なプロスタグランジンの合成を阻害する可能性がある。この抗プロスタグランジン作用により、消化性潰瘍、肝疾患、腎疾
- 患、心機能不全あるいは高血圧症等の潜在的基礎疾患が悪化することがある。 ⑤その他の注意 ・ラットにおける亜急性毒性及び慢性毒性試験において、高用量群(60mg/kg/day
- 以上)で肝毒性を示唆する所見が認められた。

薬理学的情報等

(葉物動態)¹¹ ビーグル犬12頭(雌雄各6頭、体重:8.4~11.7kg)におおよその推奨投与量(1mg/kg)で、ロベナコキシブ10mg錠剤を(給餌前及び後)犬の咽頭に載せ、必要ならば少量の水道水で流し込み、飲み込ませたところ、速やかに吸収された。給餌前及び給餌後のtmas/はそれぞれ、0.5及び0.3hであった。排泄速度も速く、消失半減期(t/z)は、給餌前及び給餌後ではそれぞれ0.86及び1.15hであり、最高血中濃度(Cmas)は、給餌前及び給餌後でそれぞれの2.86及び1.15hであり、最高血中濃度(Cmas)は、給餌前及び給餌後でそれぞれの2.87kg23では、15kg26

れぞれ947及び832ng/mlであった。 生物学的利用率は、給餌前及び給餌後でそれぞれ0.84及び0.62であり、給餌後より給餌前の方が高かった。

また、ロベナコキシブの犬の血漿蛋白結合率は98%以上であり、代謝は主に肝臓で行わ

に総排泄量の約3分の2が糞中に、約3分の1が尿中に排泄される。 <効果の持続性>

<別案の持続性≥ ロペナコキシブの効果の持続時間に関して、犬の炎症誘発モデルを用いたロペナコキシブの血中及び滑膜液中濃度の比較試験(ビーグル犬8頭)の試験結果の検討から、ロペナコキシブは炎症部位に長く留まり、血中動態から推察されるより長く効果が持続すること

1) 犬の炎症誘発モデルを用いたロベナコキシブの血中及び滑膜液中濃度の比較試験 ロベナコキシブは滑膜液への分布に約2時間を要し、その間は血中濃度のほうが高かった。その後、血中濃度と炎症のない関節の滑膜液中濃度はほぼ同様に推移したが、 炎症を起こした関節(右側)の滑膜液中は血中及び非炎症関節の滑膜液中に比べて高い濃度であった。

(臨床成績)2)

(臨床成績)²¹
大の慢性骨関節疾患に伴う疼痛及び炎症に対する臨床試験
ロペナコキシブの犬の慢性骨関節疾患による疼痛及び炎症に対する有効性及び安全性
を評価するために、対照薬をカルプロフェンとしてロペナコキシブ群(n=28)、カルプロ
フェン群(n=12)をそれぞれ割付けて盲検比較試験を実施した。ロペナコキシブ群は1日
1回、ロペナコキシブとして1~2mg/kgの用量で経口投与した。カルプロフェン群は1日
1回、カルプロフェンとして4.4mg/kgの用量で経口投与した。いずれも投与期間は4週間(最大32日間)とした。

(康大3と1間)といた。 結果として、ロベナコキシブ群及びカルプロフェン群とも、開始後14日及び28日の合計 スコアは、いずれも開始時より有意に減少し、いずれも群間で有意差はみられなかった。 項目別にみると、ロペナコキシブ群では、開始後14日及び28日には、すべての項目のスコアは治験開始時より有意に減少した。カルプロフェン群でも、開始後14日及び28日には、すべての項目のスコアは治験開始時より減少し、一部の項目では開始時との間に有意 は、ダン、この項目のインプにも高級両限的はインスタン、一部の項目では再始向この間に利用を 差があられた。開始後14日及び28日の全ての項目のスコアに、新聞で有意差はあられなかった。また、獣医師による総合評価でも、開始後14日及び28日とも群間で有意差はあられなかった。安全性は、ロペナコキンブ群の一部で消化器症状の発現がみられたが、特に問題はないものと考えられた。ロペナコキシブは犬の慢性骨関節疾患による疼痛及び炎症に対し、対照薬のカルプロフェンと同等の有効性及び安全性を有すると考えられた。

(東知楽年) NSAIDsの消化器への副作用には、シクロオキシゲナーゼ(COX)の関与が知られている。2つのアイソザイムが存在するCOXのうち、COX-1は多くの組織で恒常的に産生され、胃粘膜の保護などの生体維持機能に関与している。一方、COX-2は炎症性サイトカインなどの刺激を受けて誘導産生される酵素であり、本酵素の活性を阻害することにより抗 グなこの利威でリートで寄生される時代とのパートを発来のかけてや出きりることにより引い が症作用が発揮される。インドメタシンをはじめとする従来のNSAIDsはCOX・1及び COX-2の両酵素の活性を阻害する非選択的阻害剤であるので、COX-1の阻害により胃 腸への副作用が発現しやすい³。ロベナコキシブは、選択的COX-2阻害剤としてCOX-1 に比べCOX-2に対してより高い阻害活性を示し、消化器への副作用を軽減しつつ抗炎症 効果を有するNSAIDsである。従来のNSAIDsに比べ高いCOX-2選択性を示し、in vitro試 験においてCOX-1に対する阻害より、犬で約140倍、猫で約40倍の阻害活性を示した。

参考文献

- 1)オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg、猫用オンシオール錠6mg動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料:吸収等試験に関する資料(未公表)
- 2) オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg、猫用オンシオール錠6mg動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料:臨床試験に関する資料(未公表
- 3)Sarah MS and Budsberg SC:The Coxib NSAIDs:Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. J Vet Intern Med 2005:19:633-643

動物用医薬品 猫用オンシオール 錠 6mg

猫用オンシオール錠6mgはエランコアニマルヘルス社により開発され、その主成分は ロベナコキシブでコキシブ系のCOX-2高選択性NSAIDsである。また特長として、早 期にCmaxに到達し、選択的に炎症部位に移行して長く留まるため、効果の発現が早くま た炎症部位における持続的な抗炎症作用がある。

成分及び分量

本剤は1錠中にロベナコキシブ6mgを含有し、片面に「NA」、他の面に「AK」が刻印され ている。

効能又は効果

猫:運動器疾患に伴う急性の疼痛及び炎症の緩和

田法及び田量

1日1回、体重1kg当たりロベナコキシブとして1mgを基準量として、6日間を限度に食餌 前後30分を避けて経口投与する。ただし、必要であれば少量の食餌と共に投与してもよ い。体重別には、次の投与量による。

体重	投与量(錠数)
2.5kg以上6kg未満	1錠
6.0kg以上12kg以下	2錠

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。
- ・本剤の保管は高温を避けること。 ・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。

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。 (猫に関する注意)
- ・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対象動物の使用制限

- ·本剤は体重2.5kg未満及び4ヵ月齢未満の幼若猫には投与しないこと。
- ・妊娠あるいは授乳中の猫に対する安全性は確認されていないため、治療上の有
- 益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 本剤を消化性潰瘍のある猫には投与しないこと。
- ・本剤に対し過敏症の猫には投与しないこと。
- ・心疾患、肝障害、腎障害、消化器障害、出血性傾向、血液異常、脱水症状、貧血及で 低血圧の猫には、安全性及び有効性が確認されていないため、本剤を使用しない

②重要な基本的注意

- ・本剤は対症療法であるため、適当な併用療法あるいは原疾患の治療を行うこと。
- ・他の非ステロイド系抗炎症剤及びステロイド系抗炎症剤と併用しないこと。
- ・本剤は血漿蛋白結合能が高く(結合率98%以上)、クマリン系抗凝固剤及び一部のACE阻害剤等の高い蛋白結合率を有する物質と併用すると血漿蛋白との結合 において競合し、毒性作用を引き起こす可能性があるので、これらの薬剤との併 用は避けることが望ましい。
- ・非ステロイド系抗炎症剤は、プロスタグランジン合成阻害作用により、利尿剤のナトリウム排泄作用の低下や、ACE阻害剤等の血管拡張作用に影響を及ぼす可
- 能性があるので、これらの薬物と併用するときには慎重に投与すること。 ・アミノグリコシド系抗生物質等の腎毒性のある薬剤との併用は避けることが望ま
- ・抗炎症剤を前投与している場合、副作用の発現或いは増強が生じることがあるの で、前投与した薬剤の特性に基づき本剤の投与前に最低24時間は間隔を空ける

④副作用

- ・本剤の投与により一過性の嘔吐、軟便又は下痢が見られることがある。
- ⑤過量投与
- ・本剤を誤って過量投与した場合は、適切な処置を施すこと。

・ラットにおける亜急性毒性及び慢性毒性試験において、高用量群(60mg/kg/day 以上)で肝毒性を示唆する所見が認められた。

薬理学的情報等

(薬物動態)1)

- ヨーロッピアンショートへアー種猫12頭(雌雄各6頭、体重2.5~5.1kg)にロベナコキシ ブ6mg錠剤を(給餌前及び後)6mg錠剤を猫の咽頭に載せ、確実な投与を確認した。 速やかに吸収された。給館前及び給館後のtmaxはそれぞれ0.5h及び1hであった。排泄 速度も比較的速く、t1/2は、給餌前で1.71hであった。最高血中濃度(Cmax)は、給餌前及 び給餌後でそれぞれ773及び125ng/mlであった。
- 生物学的利用率は給餌前及び給餌後でそれぞれ、0.49及び0.10であり、給餌後より給
- 餌前の方が高かった。 また、ロベナコキシブの猫の血漿蛋白結合率は98%以上であり、代謝は主に肝臓で行わ れ、総排泄量の約3分の2が糞中に、約3分の1が尿中に排泄される。

猫の運動器疾患に伴う急性疼痛及び炎症に対する臨床試験

- 猫の運動器疾患に伴う急性の疼痛及び炎症に対するロベナコキシブの有効性及び安全性を評価するために、対照薬をケトプロフェンとしてロベナコキシブ群(n=47)、ケトプ ロフェン群(n=21)をそれぞれ割付けて盲検比較試験を実施した。ロベナコキシブ群は 1日1回、ロベナコキシブとして1~2mg/kgの用量(ただし、2.5~3kgの猫では2~ 2.4mg/kg)、ケトプロフェン群は1日1回、ケトプロフェンとして1mg/kgの用量(基準量)でそれぞれ5日間投与した。
- 結果として、治験開始時の検査・観察者による臨床評価の項目別(疼痛、炎症の程度及び 動作)のスコア及び合計スコアに、いずれも群間で有意差はみられなかった。ロベナコキシブ群では、開始後2日及び4日の項目別及び合計スコアは、いずれも開始時より有 意に減少した。開始後の項目別及び合計スコアのいずれにも、群間で有意差はみられ
- ロベナコキシブは猫の運動器疾患による疼痛及び炎症に対し、対照薬のケトプロフェン と同等の有効性を有することが確認された。
- 安全性は、ロベナコキシブ群の一部で消化器症状の発現がみられたが、特に問題はない ものと考えられた。ロベナコキシブは一部で一週性で軽度の嘔吐がみられたが、安全性に特に問題はないものと考えられた。従って、ロベナコキシブは猫の運動器疾患による 急性疼痛及び炎症の緩和に対し、対照薬のケトプロフェンと同等の有効性及び安全性を 有すると考えられた。

(薬効薬理)

NSAIDsの消化器への副作用には、シクロオキシゲナーゼ(COX)の関与が知られてい る。2つのアイソザイムが存在するCOXのうち、COX-1は多くの組織で恒常的に産生され、胃粘膜の保護などの生体維持機能に関与している。一方、COX-2は炎症性サイトカ インなどの刺激を受けて誘導産生される酵素であり、本酵素の活性を阻害することによ り抗炎症作用が発揮される。インドメタシンをはじめとする従来のNSAIDsはCOX-1及 びCOX-2の両酵素の活性を阻害する非選択的阻害剤であるので、COX-1の阻害により 胃腸への副作用が発現しやすい3)。ロベナコキシブは、選択的COX-2阻害剤として COX-1に比べCOX-2に対してより高い阻害活性を示し、消化器への副作用を軽減しつ つ抗炎症効果を有するNSAIDsである。従来のNSAIDsに比べ高いCOX-2選択性を示 し、in vitro試験においてCOX-1に対する阻害より、犬で約140倍、猫で約40倍の阻害活

参考文献

- 1)オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg、猫用オンシオール錠6mg動物用医薬品 製造販売承認申請書添付資料:吸収等試験に関する資料(未公表)
- 2)オンシオール錠5mg、10mg、20mg、40mg、猫用オンシオール錠6mg動物用医薬品 製造販売承認申請書添付資料:臨床試験に関する資料(未公表)
- 3) Sarah MS and Budsberg SC:The Coxib NSAIDs:Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine. J Vet Intern Med

オンシオール2%注射液はエランコアニマルヘルス社により開発され、その主成分はロ ペナコキシブでコキシブ系のCOX-2高選択性NSAIDsである。また特長として、早期にてmaxに到達し、選択的に炎症部位に移行して長く留まるため、効果の発現が早くまた炎症部位における持続的な抗炎症作用がある。

成分及び分量

本品1mL中にロベナコキシブ20mgを含有する。

効能又は効果

犬、猫:整形外科及び軟部組織疾患に関る手術における術後の疼痛の緩和

用法及び用量

犬、猫:術前に体重1kg当たりロベナコキシブとして2mg(製剤として0.1mL)を1回皮下 投与する。

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。
- 本剤は及れれた来加したのののとはのののとります。
 お本剤は対射・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章)

- (財政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。 ・未開封の本剤は2~8℃に保存すること。 ・注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした 器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと(ガス滅菌によるものを除く)。 なお、乾熱、高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたもの
- ・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。 ・本剤を分割投与する場合は、常温で開封後4週間以内に使用すること。
- 2 使用に際して気を付けること
- (使用者に対する注意) ・誤って注射された者は、直ちに医師の診察を受けること。 (犬及び猫に関する注意)
- 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。

(車門的事項)

- ・本剤は2ヵ月齢未満の幼若犬及び4ヵ月齢未満の幼若猫には投与しないこと。 ・妊娠あるいは授乳中の犬及び猫に対する安全性は確認されていないため、投与
- ・本剤を消化性潰瘍のある犬及び猫には投与しないこと。
- ・本剤に対し近風線がのある人及び猫には投与しないこと。
 ・本剤に対し週敏症の大及び猫には投与しないこと。
 ・心疾患、肝障害、腎障害、消化器障害、出血性傾向、血液異常、脱水症状、貧血及び低血圧の犬と猫には、安全性及び有効性が確認されていないため、本剤を使用し

・本剤の投与は術前の1回のみに限ること。

③相互作田

- 3相互作用
 ・他の非ステロイド系抗炎症剤及びステロイド系抗炎症剤と併用しないこと。
 ・本剤は血漿蛋白結合能が高く(結合率98%以上)、クマリン系抗凝固剤及び一部
 のACE阻害剤等の高い蛋白結合率を有する物質と併用すると血漿蛋白との結合
 において競合し、毒性作用を引き起こす可能性があるので、これらの薬剤との併
 用は避けることが望ましい。
 ・非ステロイド系抗炎症剤は、プロスタグランジン合成阻害作用により、利尿剤の
 ナトリウム排泄作用の低下や、ACE阻害剤等の血管拡張作用に影響を及ぼす可
 能性があるので、これらの薬剤と併用するときには慎重に投与すること。
- アミノグリコシド系抗生物質等の腎毒性のある薬剤との併用は避けることが望ま ・抗炎症剤を前投与している場合、副作用の発現或いは増強が生じることがあるの
- 、前投与した薬剤の特性に基づき本剤の投与前に最低24時間は間隔を空ける

4副作用

- 本剤の投与後に猫で一過性の嘔叶、軟便又は下痢がみられることがある。
- 必要に応じて適切な処置をすること。

薬理学的情報等

・ラットにおける亜急性毒性及び慢性毒性試験において、高用量群(60mg/kg/day以上)で肝毒性を示唆する所見が認められた。

(薬物動態)1)

(楽物動態)"

ポ.プレグル犬12頭(雌雄各6頭、体重:8.4~11.7kg)にロベナコキシブ1mg/kgを給餌後、首筋の皮下に単回投与したところ、速やかに吸収された(tmax=0.5h)。排泄速度も速く、消失半減期(tvz)は、0.82h、最高血中濃度(Cmax)は、657ng/mlであった。
【猫]ヨーロッピアンショートへア一種猫12頭(雌雄各6頭、体重2.5~5.1kg/にロベナコキシブ2mg/kgを給餌後、首筋の皮下に単回投与したところ、速やかに吸収された

- (tmax=1h)。排泄速度も比較的速く、消失半減期(t1/2)は、1.11h、最高血中濃度(Cmax)
- は、732ng/mLであった。 また、ロペナコキシブの犬及び猫の血漿蛋白結合率はいずれも98%以上であり、代謝は 主に肝臓で行われ、総排泄量の約3分の2が糞中に、約3分の1が尿中に排泄される。

<効果の持続性>

犬用猫用非ステロイド性消炎鎮痛剤

動物用医薬品 オンシオーリッ 2% 注射液

- 験における手術後の疼痛管理のための追加治療の必要性に関する比較試験(猫36頭)、の各試験結果の検討から、ロベナコキシブを術前投与した場合、少なくとも投与後24時 間は鎮痛効果が持続していることが示唆された
- 1) 犬の炎症誘発モデルを用いたロベナコキシブの血中及び滑膜液中濃度の比較試験
- ロベナコキシブは滑膜液への分布に約2時間を要し、その間は血中濃度のほうが高かった。その後、血中濃度と炎症のない関節の滑膜液中濃度はほぼ同様に推移したが、 炎症を起こした関節(右側)の滑膜液中は血中及び非炎症関節の滑膜液中に比べて高

2)猫の炎症誘発モデルを用いたロベナコキシブの血中及び組織滲出液中濃度の比較

- ロベナコキシブは比較的短時間に血中から消失する一方、組織滲出液中のロベナコキ シブ震度は投与後緩やかに上昇し、その後96時間後にかけて非常に緩やかに減少した。その半減期は血中においては2.5時間であるのに対し、組織滲出液中では27.6時間であった。また、COX-2抑制に連動する指標である滲出液中のPGE2濃度は、ロベナ コキシブ投与群ではプラセボ投与群と比較し、投与12~24時間をピークに、6、9、12
- 3)猫の臨床試験における手術後の疼痛管理のための追加治療の必要性に関する比較
- 猫の手術後の疼痛管理として本剤を手術直前、抜管後24及び48時間の合計3回投与し、抜管後48時間までの間に追加の鎮痛治療が必要となった症例数の割合につ いて試験した結果、無投業群においては抜管1時間後から追加治療が必要な症例が 認められ、抜管後24時間までに7/12頭が追加治療が必要となったのに対し、注射剤 投与群では抜管後32時間に1/12頭が追加治療を要したのみで、24時間までに追 加治療が必要であった例はなく無投薬群と比較し有意に低い割合であった

(臨床成績)2)

- (電が)がある。 大及び猫の整形外科及び軟部組織手術中及び術後の疼痛及び炎症に対するロベナコキ シブの有効性及び安全性を確認するため、それぞれ国内で臨床試験を実施した。犬に対 する試験は国内9機関において100頭を対象に、猫に対する試験は国内8機関において
- 9 8頭を対象に実施された。 1) 犬における手術中及び術後の疼痛及び炎症に対する臨床試験
- J入にのけるナ州中及び州坡の後浦及び突に入りる画体式は ロベナコキシブ群な所後の疼痛評価の合計スコアにメロキシカム群との間に有意差 はなく、ロベナコキシブはメロキシカムと同等以上の術後疼痛の緩和効果を有することが確認された。なお、その特徴として、ロベナコキシブは術後の初期にメロキシカム と同等以上の効果を示し、その後は比較的緩やかな効果が持続するものと考えられた。また、投与部位に及ぼす影響はメロキシカムと同程度で、安全性については治験薬 投与時の疼痛の程度に群間で有意差はみられなかった。ロベナコキシブ群では投与と の関連が示唆される有害事象は認められなかった。
- の関連が示唆される有害事象は認められなかった。
 2) 猫における手術中及び特後の疼痛及び炎症に対する臨床試験
 ロペナコキシブ群の術後の疼痛評価の合計スコアはメロキシカム群より有意に低く、ロペナコキシブはメロキシカムと同等以上の術後疼痛の緩和効果を有することが確認された。また、投与部位に及ぼす影響はメロキシカムとリンなく、安全性については治験薬投与時の疼痛の発現頻度はロベナコキシブ群がメロキシカム群より有意に低かった。また、覚難後22±2時間の注射部位の炎症及び疼痛の発現頻度もロベナコキシブ群がメロキシカム群より有意に低かった。ロベナコキシブ群がメロキシカム群より有意に低かった。ロベナコキシブ群及びメロキシカム群とも有害事象はみられなかった。

NSAIDsの消化器への副作用には、シクロオキシゲナーゼ(COX)の関与が知られてい NSAIDSWATILGS VOBITATION ACTION (COV.) NSAIDSWATING VOBITATION ACTION とにより抗炎症作用が発揮される。インドメタシンをはじめとする従来のNSAIDsは COX-1及びCOX-2の両酵素の活性を阻害する非選択的阻害剤であるので、COX-1 の阻害により胃腸への副作用が発現しやすい³。ロベナコキシブは、選択的COX-2阻害剤としてCOX-1に比べCOX-2に対してより高い阻害活性を示し、消化器への副作用を軽減しつつ抗炎症効果を有するNSAIDsである。従来のNSAIDsに比べ高い COX-2選択性を示し、in vitro試験においてCOX-1に対する阻害より、犬で約140倍、 猫で約40倍の阻害活性を示した。

参考文献

- 1)オンシオール2%注射液動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料:吸収等試験に関
- 2)オンシオール2%注射液動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料:臨床試験に関す
- 3)オンジオール2%注射液輸入承認申請書添付資料:臨床試験に関する最初である。 Sarah MS and Budsberg SC:The Coxib NSAIDs:Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine.J Vet Intern Med

MEMO

MEMO