

今日もとび、はね、わらおう
週1回、4回投与で



動物用医薬品 犬用骨関節炎症状改善剤

カルトロフェン・ベツト®注射液

(ポリ硫酸ペントサンナトリウム注射液)

Cartrophen Vet® Injection 包装 4mL×1バイアル、10mL×1バイアル

bah 物産アニマルヘルス

カルトロフェン・ベツト[®]注射液が有する主な4つの作用機序により、骨関節炎の病態サイクルを改善します。

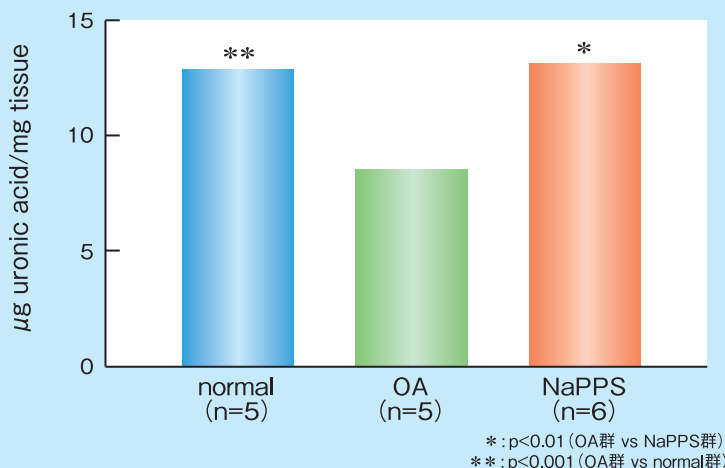
1

軟骨細胞を刺激し、軟骨基質(プロテオグリカン)の産生を促進します。

改善効果

カルトロフェン・ベツト[®]注射液は、骨関節炎罹患犬で認められる軟骨に弾力性を与えるプロテオグリカン量の低下を、正常範囲まで増加させました (*in vivo*)。

■ 軟骨中のプロテオグリカン量 (ウロン酸を指標として測定)



Rogachefsky RA, et al.(1993). Osteoarthritis Cart. 1:105-114.

Normal: 正常群
OA (骨関節炎): 前十字靭帯を断裂してOAを作製した群
NaPPS: OAに2mg/kgのNaPPSを1回/週×4週投与群 (投与終了後4週間経過後に評価)
NaPPS: ポリ硫酸ベントサンナトリウム

2

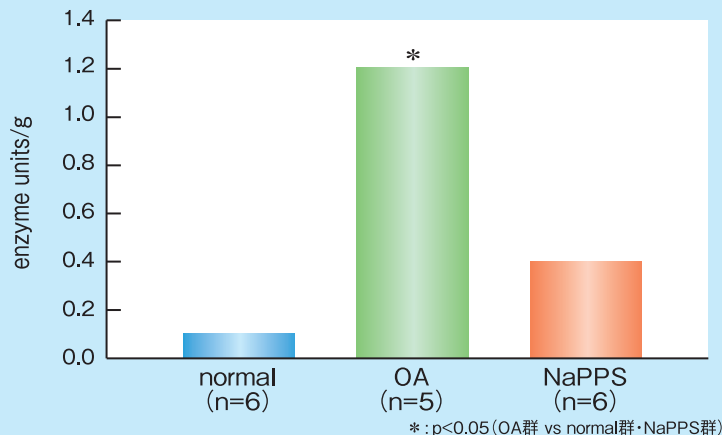
軟骨基質成分の分解に関与する酵素を阻害します。

骨関節炎罹患犬では、軟骨基質成分の分解に関与する酵素量が増加することが知られています。

改善効果

カルトロフェン・ベツト[®]注射液は、タンパク分解酵素の一種であるメタロプロテアーゼ量を有意に減少させました (*in vivo*)。

■ 軟骨のコラゲナーゼ量



Rogachefsky RA, et al.(1993). Osteoarthritis Cart. 1:105-114.

Normal: 正常群
OA (骨関節炎): 前十字靭帯を断裂してOAを作製した群
NaPPS: OAに2mg/kgのNaPPSを1回/週×4週投与群 (投与終了後4週間経過後に評価)
NaPPS: ポリ硫酸ベントサンナトリウム

3

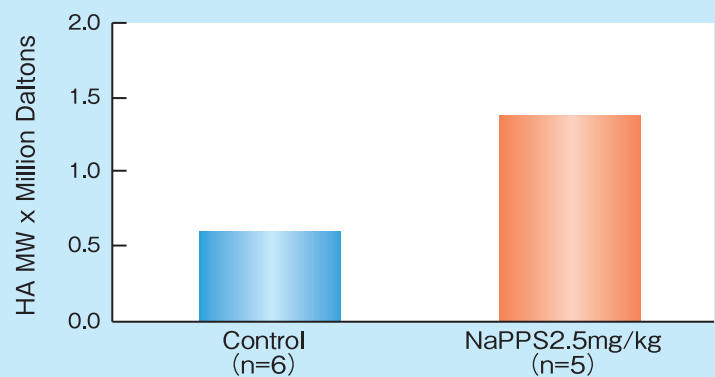
滑膜細胞を刺激し、ヒアルロン酸の生合成を促進します。

滑液の潤滑作用と体重負荷の軽減に関与するヒアルロン酸は、骨関節炎により分子量が低下することが知られています。

改善効果

カルトロフェン・ベット®注射液は、ラットの炎症モデルにおいて、ヒアルロン酸の分子量を増大させました (*in vivo*)。

■ ラット皮下エアパウチ炎症モデルにおけるヒアルロン酸分子量の増大 (*in vivo*)



Francis D, et al.(1993). Rheum. Int. 13:61-64.
NaPPS: ポリ硫酸ベントサンナトリウム

4

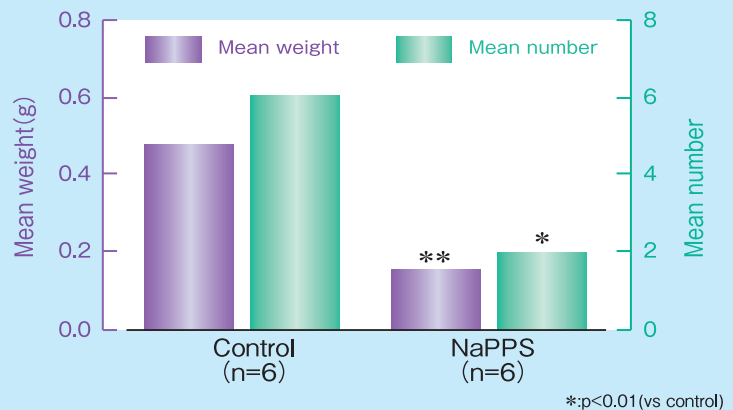
関節部位の血行を改善します。

骨関節炎罹患犬では、活発な白血球の遊走化により関節静脈に血栓が形成されやすいことが知られています。

改善効果

犬においてNaPPS 2.5mg/kgは、実験的に作出した静脈血栓の平均数および平均重量を減少させ、血流量を改善させました。

■ NaPPS 注射後の犬の血栓溶解



Fitzgerald DE(1967). Thromb. Diath. Haem., 17: 418-422.
NaPPS: ポリ硫酸ベントサンナトリウム

非臨床試験

カルトロフェン・ベット[®]注射液投与による用量設定の根拠と安全性。

■ 用量設定の根拠

方法 犬(n=40)にプラセボ並びに1、3および5mg/kgのNaPPSを1週間に1回、合計4回皮下投与した。

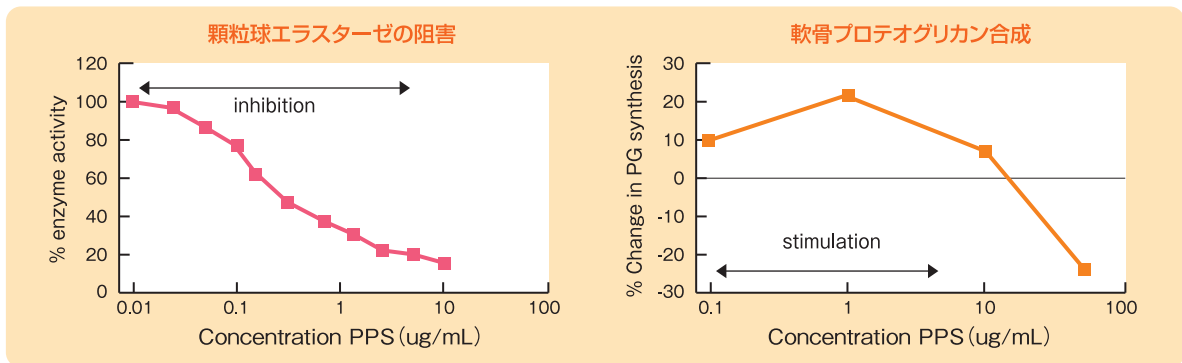
結果 NaPPS投与群において、3mg/kg投与群で最大の改善効果(跛行、一般状態、触診時の疼痛、総合的反応)が認められ、1mg/kg投与群では若干劣り、5mg/kgの有効性が最も低かった。

結論 本剤の至適用量は3mg/kgであった。

5mg/kg群で有効性が低下した理由は、抗異化作用と同化作用のバランスが崩れたことによるものと思われる。

Read RA, et al.(1996). J Small Anim. Pract. 37: 108-114.

抗異化作用と同化促進作用のバランス



Baici A, et al.(1981). Biochem. Pharmacol. 30:703-708; Collier Chosh P(1989). Ann. Rheum. Dis. 48:372-381.

PPSは、軟骨の分解に関与する酵素(エラスターゼなど)を用量依存的に阻害する。一方、軟骨細胞のプロテオグリカン合成促進作用は一定量までは用量依存的であるが、その後は低下する。

PPSの作用を最大に発揮するためには、複数回投与の場合には各投与の間に投与インターバルを設定することが望ましいと考えられた。

■ 安全性

カルトロフェン・ベット注射液を3mg/kg(低用量・臨床用量)、15mg/kg(中用量)および30mg/kg(高用量)の用量で週1回、12週間反復皮下投与し、犬における安全性を検討した。

その結果、いずれの投与群においても、投与局所の反応や本剤に関連した行動異常や死亡例は認められなかった。

全ての投与群で用量に関連した血液凝固系への影響(活性化部分トロンボプラスチン時間およびトロンビン時間の延長など)がみられたが、これらはNaPPSの活性に関連する現象であり、低用量でも認められたものの投与後24時間には消失する変化であった。また、血液化学的検査において、中用量および高用量でALT(GPT)の軽度な上昇がみられ、最終投与1週間後にも投与前値に回復しなかった。それ以外の検査項目には影響なかった。

検査項目		投与量(mg/kg)		
		3	15	30
臨床所見	一般症状	—	—	—
	摂取量	—	—	—
	体重	—	—	—
血液検査	血液学的検査	—	—	—
	血液化学的検査	—	GPT ↑	
	リパーゼ検査	—	—	—
	血液凝固能検査	—	凝固時間の延長	
その他の検査	尿検査	—	—	—
	糞便検査	—	—	—

—: 特記すべき所見なし

臨床試験

カルロフェン・ベット®注射液は犬の骨関節炎に優れた臨床効果を示します。

■方法

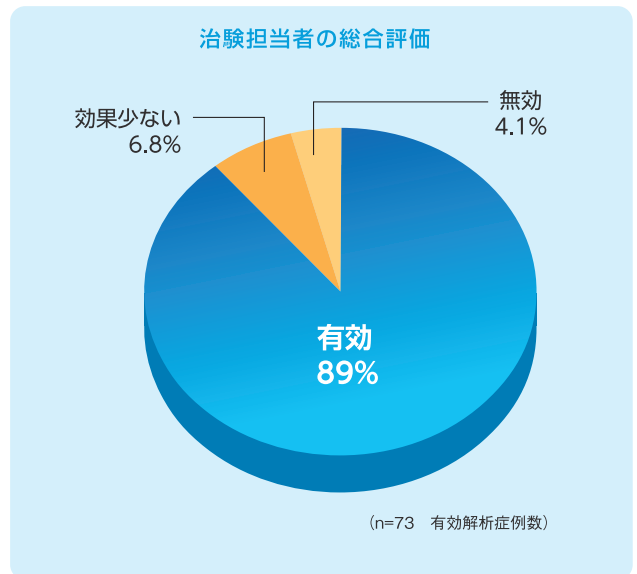
骨関節炎に罹患した雌雄の成犬88頭に、カルロフェン・ベット®注射液3mg/kgを7日間隔で合計4回皮下投与し、投与前値(ベースライン値)を対照とした比較試験を行った。

検査項目	0日	7日	14日	21日	49日
	身体検査	✓	✓	✓	✓
X線解析	✓	—	—	—	✓
血液・血液生化学検査	✓	—	—	✓	✓
				(必要時)	
		✓ : 検査実施	— : 実施せず		

有効性解析変数
●跛行(なし: 0点~重篤: 4点)
●疼痛(なし: 1点~重篤: 5点)
●整形外科的スコア(跛行スコアと疼痛スコアの和)
●治験担当者の総合評価 犬の運動性、運動への意欲、平常動作への回復状況 などから評価(無効: 1点~著効: 5点)

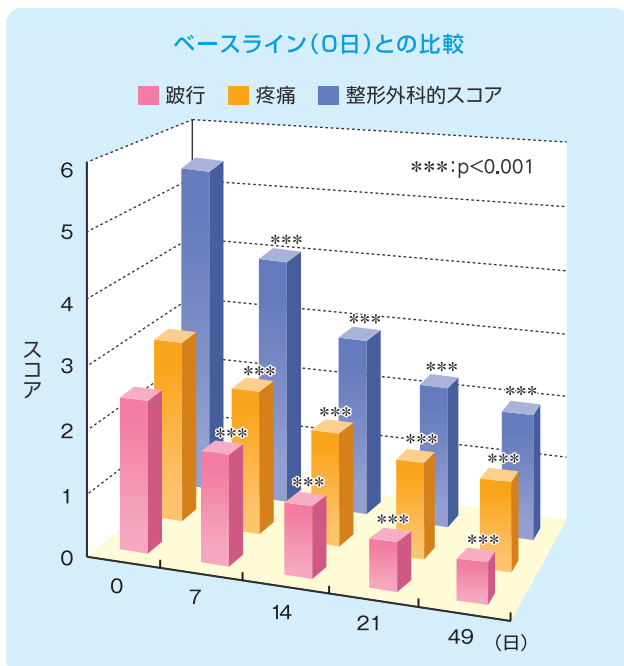
■有効性 (解析症例数: 73例)

最終観察日に治験担当者が行った評価では、89.0% (65/73例) が有効以上と判定された。



■結果

カルロフェン・ベット®注射液は、犬の骨関節炎の主要症状である跛行および疼痛を、初回投与7日後より改善させ、その効果は投与終了4週後においても維持された。



■安全性 (解析症例数: 88例)

①血液学検査・血液生化学検査

本剤投与との因果関係が示唆されるような検査値の変動はなかった。

②有害事象

88例中5例に、投与後の嘔吐(3例)、皮下の腫脹(1例)及びけいれん発作(1例)がみられたが、いずれも無処置で回復する一過性の現象であった。

(動物用医薬品) 犬用骨関節炎症状改善剤

カルトロフェン・ベツト[®]注射液

(ポリ硫酸ベントサンナトリウム注射液)

®登録商標

Cartrophen Vet[®] Injection

■成分及び分量

品名	カルトロフェン・ベツト注射液
有効成分	ポリ硫酸ベントサンナトリウム
含量	1mL 中 100mg

■効能又は効果

犬：骨関節炎に伴う疼痛および跛行の改善

■用法及び用量

犬の体重 1kg 当たり0.03mL(ポリ硫酸ベントサンナトリウムとして3mg)を7日おきに1回、合計4回皮下注射する。

本剤の投与容量が少ない場合は、ツベルクリン用シリンジを使用することが望ましい。

■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。
- 本剤は獣医師の指導の下で使用すること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- 開封後は速やかに使用すること。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 本剤は、遮光の上、2～8℃で保存すること。
- 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を使用すること。
- 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)

- 誤って注射された者は、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等

- 本剤は、出血性疾患又はその疑いがある犬には投与しないこと。
- 本剤並びにヒアルロン酸、ヘパリン、多硫酸グリコサミノグリカン等本剤に類似の化合物に過敏症を示す犬には投与しないこと。
- 妊娠中及び授乳中の犬に対する安全性は確立されていないため、投与を避けること。
- 若齢性関節炎、関節リウマチ、感染性関節炎及び神経性の運動障害の犬に本剤を投与した場合の有効性及び安全性は確認されていないので、使用を避けること。
- 外科手術直後の本剤の投与や本剤投与直後の外科手術は避けること。

2. 重要な基本的注意

- 肝機能に障害のある犬には、投与の是非を慎重に判断すること。
- 本剤で治療中の動物に対する外科手術は、本剤の抗凝固活性による出血等の危険性を十分考慮した上で実施すること。
- 定められた用量(3mg/kg)を超える投与により、有効性が低下するおそれがある。5mg/kgの用量では跛行の改善がほとんど認められないという成績がある。

3. 相互作用

- 非ステロイド性抗炎症剤、特にアスピリンは血小板凝集を阻害する効果があり、本剤の抗凝固作用を増強するおそれがあるため、本剤との併用を避けること。

4. 副作用

- 本剤投与後、まれに一過性の嘔吐がみられることがある。
- 本剤投与後、まれに一過性の元気減退、食欲不振がみられることがある。
- 本剤投与後、まれに脱毛等の皮膚の限局的な変化がみられることがある。
- 本剤投与後、まれに下痢等の便の性状の変化がみられることがある。

5. その他の注意

- ウサギの器官形成期投与試験で、高用量(7.5mg/kg/日)投与群のみで、母動物への影響によると考えられる平均胎子体重の減少及び胎子死亡率の増加が認められている。
- 犬における安全性試験において、本剤の薬理作用と関連して、中用量及び高用量投与群で血液凝固能に関連する項目(活性化部分トロンボプラスチン時間及びトロンビン時間)の軽度延長が認められている。これらの変動は4～6時間で正常化した。投与部位及び全身性の出血は認められなかった。
- 成長板が閉鎖していない幼若犬における本剤の有効性は確認されていない。

■包装

4mL×1 バイアル、10mL×1 バイアル

■製造販売元(輸入発売元)

物産アニマルヘルス株式会社

大阪市中央区本町2-5-7