DRUG INFORMATION　使用前に必ず添付文書を読み注意事項を守って使用してください。　動物用医薬品

動物用医薬品　要指示・指定　劇薬

貯　法　室温保存

犬用催吐点眼剤 クレボル®

【本質の説明又は製造方法】

クレボル®はロピニロール塩酸塩を有効成分とする犬用の催吐点眼剤である。ロピニロールはドパミンD_2受容体作動薬であり、第四脳室底部にある化学受容器引金帯（CTZ）のドパミンD_2受容体に作用し、その刺激が隣接する嘔吐中枢に伝わり嘔吐を誘発する。
クレボル®は犬の涙液と同等の浸透圧に設計されており、安全かつ非侵襲的に投与できる使い切りの製剤である。

【成分及び分量】

本剤1.0mL中に、下記の成分を含有する。
ロピニロール塩酸塩34.2mg（ロピニロールとして30.0mg）

【効能又は効果】

犬：嘔吐誘発

【用法及び用量】

犬の体重に応じて1～8滴を片目もしくは両目に点眼する。点眼後20分以内に犬が嘔吐しない場合、再度同量を点眼することができる。

体重別の点眼量を以下に示す。

体重（kg）	点眼量（滴）	投与例
1.9以上ー5.1未満	1	左右どちらかの目に1滴
5.1以上ー10.1未満	2	両目に1滴ずつ
10.1以上ー20.1未満	3	片目に2滴、反対の目に1滴
20.1以上ー35.1未満	4	両目に2滴ずつ
35.1以上ー60.1未満	6	初回は両目に2滴ずつ、2分後に両目に1滴ずつ
60.1以上ー100.0以下	8	初回は両目に2滴ずつ、2分後に両目に2滴ずつ

【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）

（1）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。
（2）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。
（3）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）

（1）小児の手の届かないところに保管すること。
（2）初回投与後の開封後の容器はアルミパウチに入れて保管すること。
（3）開封後は速やかに使用すること。投与後20分以内に犬が嘔吐しない場合、2回目の投与を行うことができるが、1回もしくは2回投与後、開封後の容器を残液とともに廃棄すること。
（4）目から溢れ出るのを防ぐため、片目に3滴以上点眼する場合は、2滴ごとに2分間隔を空けてから次の点眼をすること。
（5）本剤は開封後30分以内に使用し、使用後は確実に廃棄すること。
（6）誤用を避け、品質を保持するため、本剤は他の容器に入れ替えないこと。
（7）使い残りの薬剤及び使用済みの容器は、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）

（1）薬剤が皮膚に付着した場合は、直ちに水でよく洗浄すること。
（2）薬剤が目に入った場合、一過性の症状が発現する場合がある。万一、目に入った場合は、直ちに水でよく洗浄すること。症状が残る場合は医師の診察を受けること。
（3）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。
（4）妊娠中又は授乳中の者は、本剤への接触を避けること。

（犬に関する注意）

（1）点眼にのみ使用すること。
（2）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．犬への使用制限等

（1）鋭利な物体、腐食性物質（酸性又は塩基性のもの）、揮発性物質、有機溶剤など、催吐させることが望ましくない症例には使用しないこと。
（2）角膜潰瘍、もしくは目に炎症、外傷を有する場合は使用しないこと。
（3）中枢神経系の抑制状態又は発作を認める犬には使用しないこと。
（4）妊娠中又は授乳中の犬に使用しないこと。

2．重要な基本的事項

（1）体重1.9kg未満、生後4.5ヵ月未満、又は高齢の犬における本剤の有効性・安全性は確立していない。
（2）1日2回を超えて犬に投与した場合の有効性・安全性は確立していない。
（3）本剤投与2時間以内に、一過性の心拍数増加又は収縮期血圧の低下を引き起こす可能性がある。心疾患又は心血管障害を有する犬には慎重に投与すること。
（4）肝機能障害を有する犬における安全性は確立していない。

3．相互作用

（1）本剤の作用が減弱する可能性があるので、メトクロプラミド、クロルプロマジン、アセプロマジン、マロピタント、抗ヒスタミン薬等、制吐作用のあるものと併用しないこと。

4．副作用

（1）本剤の投与により、一過性の症状として、眼の充血、瞬膜の突出、眼脂、眼瞼痙攣、腫脹又は掻痒が認められることがある。
（2）本剤の投与により、一過性の全身症状として、元気消失、心拍数増加、呼吸促迫、下痢、震え、流涎、運動失調又は非協調的な動きが認められることがある。
（3）60分を超える持続的な嘔吐が認められる場合は、必要に応じて、メトクロプラミド等を投与するなどの適切な処置を行うこと。臨床試験では、本剤が誘起する嘔吐に対して、皮下投与によるメトクロプラミドの制吐作用が確認されている。また、マロピタントはニューロキニン1受容体拮抗薬であり、ドパミンD_2受容体作動薬であるロピニロールとは薬理作用が異なることから、マロピタントはロピニロールの薬理作用に関連する臨床徴候を改善させることはない。

5．過量投与

（1）本剤の犬における忍容性は、推奨用量の5倍まで検討されている。過量投与の症状は、副作用で認められる徴候と同じである。

【薬理学的情報等】

（安全性）

クレボル®（以下、本剤）の臨床常用量群、臨床用量の3倍量群及び5倍量群を設定し（ビーグル犬8頭/群）、20分間隔で1日2回、3日間点眼した。投与後、眼粘膜の紅斑、眼脂、眼瞼下垂、無気力、努力性呼吸、下痢、振戦、流涎、協調運動障害などの一過性の臨床症状が認められた。これらは本剤の催吐作用あるいは本剤により誘発された嘔吐に関連する症状と判断された。

（薬効薬理）

作用機序

ロピニロールは血液脳関門を容易に通過して第四脳室底部にある化学受容器引金帯（CTZ）のドパミンD_2受容体に作用し、その刺激が隣接する嘔吐中枢に伝わり嘔吐が誘発される。一方、ドパミンD_1受容体ファミリーを活性化しないため、ドパミンD_1受容体を介した抑制性伝達物質γアミノ酪酸（GABA）の遊離増加の結果生じるジスキネジアを引き起こさない。また、エルゴリン構造を持たない非麦角系ドパミン受容体作動薬であるため、麦角系作動薬と比較して心血管系の副作用が少ないとされている。

（薬物動態）

体重8.2～9.3kgのビーグル犬6頭に本剤の臨床用量である2滴を点眼し、経時的に血中ロピニロール濃度を測定した。C_{max}（最高血中濃度）は25.6±7.8 ng/mL、t_{max}（最高血中濃度到達時間）は0.17～0.33時間、AUC_{last}（血中濃度ー時間曲線下面積）は42.8±13.9h･ng/mLであった。また、同用量で20分間隔に2回点眼したところ、C_{max}は34.2±11.0ng/mL、t_{max}は0.17～1時間、AUC_{last}は81.2±29.8h･ng/mL、$t_{1/2}$（半減期）は6.37±1.17時間であった。

（臨床試験）

健康あるいは軽度な疾患を有する犬に投与約60分前に食事を与え、体重別に設定した用量で本剤を点眼し、嘔吐の発現を調査した。点眼後20分以内に犬が嘔吐しない場合、再度同量を点眼した。対照群にはプラセボを点眼した。本剤投与群100頭の結果を以下に示す。

項目（n=100）	初回投与後の時間				
	10分	15分	20分	30分	40分
嘔吐した頭数（頭）	51	24	11	9	2
有効率（%）	51	75	86	95	97

嘔吐発現までの時間は平均12.1分（範囲3～37分）、嘔吐の持続時間は平均23分であった。本剤投与群100頭のうち90頭で投与45分後以降に嘔吐は発現しなかった。嘔吐が1時間を超えて持続した5頭に対し、メトクロプラミド0.5mg/kgを皮下投与したところ、4頭は嘔吐が消失し、1頭は4分後に1回のみ嘔吐した。対照群32頭のうち1頭が投与46分後に嘔吐したが、これはストレス性の反応と判断された。本剤に関連すると判定された有害事象として、本剤投与群では頻脈（5%）、下痢（2%）、角膜障害（1%）、頻呼吸（1%）などが認められた。

【包装】

クレボル 0.3mL×3本

■製造販売元（輸入発売元）・製品情報お問い合わせ先

物産アニマルヘルス株式会社
大阪市中央区本町2-5-7　https://www.bussan-ah.com

3606AH

bah 物産アニマルヘルス

点眼するだけ

催吐処置もこれで安心。

動物用医薬品　要指示・指定　劇薬

犬用催吐点眼剤 クレボル®

国内初の犬用催吐点眼剤です

クレボル®の概要

- 高選択性ドパミンD_2作動薬であるロピニロールを涙液と同等の浸透圧にした製剤です。
- 衛生的な１回使いきりタイプで、注射器などを準備する必要がなく、開封後すぐに点眼できます。
- 投与経路が非侵襲的なため、注射のように犬に恐怖や痛みを与えません。
- 犬の体重に応じて１～８滴を片目及び両目に点眼することで、投与量を調整できます。
- 速やかに嘔吐中枢に移行するため、点眼から平均12.1分で嘔吐を誘起します。
- 効果持続時間は平均23分で、投与犬の約90%は45分以内に嘔吐が治まります。

クレボル®の特徴

簡便な投与

非侵襲的な製剤

速やかな効果

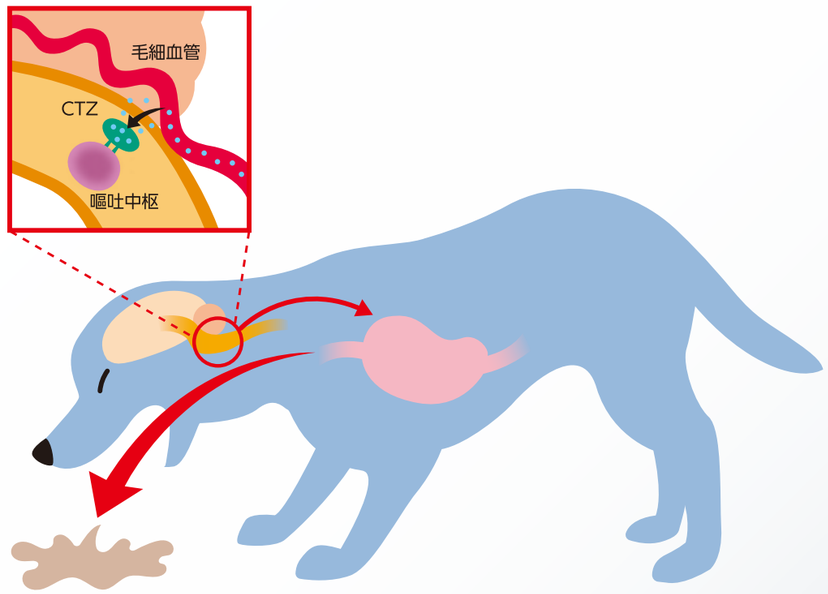
作用機序

本剤は高い選択性を持つドパミンD_2受容体作動薬です。

1. ロピニロールは、脳幹の化学受容器引金帯(CTZ)でドパミンD_2受容体を刺激することにより、催吐作用を引き起こします[1)]。
   なお催吐作用は、通常短時間で自然に治まりますが、催吐作用が続く場合は、ドパミン拮抗薬(メトクロプラミド注等)によって、催吐の抑制が可能です[2)]。

2. ロピニロールは、催吐に用いられるアポモルフィンと比較してドパミンD_2受容体に対する高い選択性があります。アポモルフィンは、μ-オピオイド受容体を含む他の受容体にも活性をもつ非選択的なドパミンアゴニストです[3)]。そのため、アポモルフィンの反復投与はオピオイド作用による嘔吐抑制を引き起こす可能性があります[4)]。
   これとは対照的に、ロピニロールは初回の投与後に嘔吐しない場合、2回目の投与でその効果を増強します[2)]。

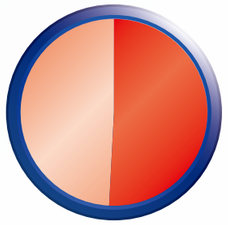
1) Millan, MJ et al. J Pharmacol Exp Ther 2002
2) Suokko M. et al. Veterinary Record 2019
3) Ribarič S. Molecules 2012;17
4) Scherkl R, et al. J Vet Pharmacol Ther 1990;13



臨床試験

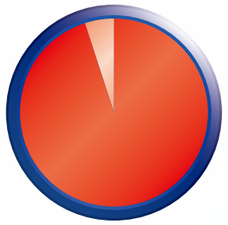
本剤は、健康な犬132頭を対象に無作為化・二重盲検・並行群間比較プラセボ対照試験を行いました。投与約60分前に食事を与え、体重別に設定した用量で本剤(n=100)あるいはプラセボ(n=32)に点眼し、有効性と安全性を調査しました。

有効性　海外臨床試験

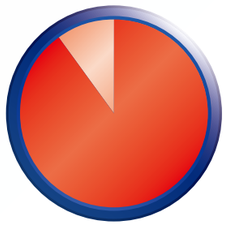


最初の点眼から3分後に嘔吐が認められ、

51% が10分以内に嘔吐しました。



95% が30分以内に嘔吐しました。



90% が45分以内に嘔吐は治まりました。

最初の嘔吐から最後の嘔吐までの嘔吐継続時間は16分(中央値)、嘔吐回数は、4回(中央値)でした。本剤の単回点眼後に87%の犬が嘔吐しました。

安全性

安全性　海外臨床試験

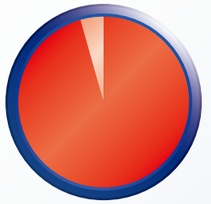
試験群	供試薬に関連すると判定された有害事象		
	例数(割合)	内訳	
クレボル®(n=100)	12(12%)	頻脈	5
		下痢	2
		角膜障害	1
		角膜潰瘍	1
		眼球障害	1
		頻呼吸	1
		肝酵素異常	1
プラセボ(n=32)	1(3.1%)	充血	1

Suokko M. et al. Veterinary Record 2019

重篤な有害事象は認められませんでした。多くみられた有害事象は、本剤群の頻脈5例(5%)、下痢2例(2%)でした。
心拍数増加は、本剤のドパミン受容体作動作用に関連する薬理作用による可能性が考えられますが、嘔吐自体も心拍数増加を引き起こす可能性があります。
プラセボ群の充血は、埃やアレルゲン等が原因の日常的な所見で、プラセボ投与による影響ではないと考えられます。

使用者評価　海外臨床試験

使用者の **96%** が、「投与が容易」または「非常に容易」と評価しました。



Suokko M. et al. Veterinary Record 2019

用法・用量

あらゆる体重の犬に適切な投与量を調整できます

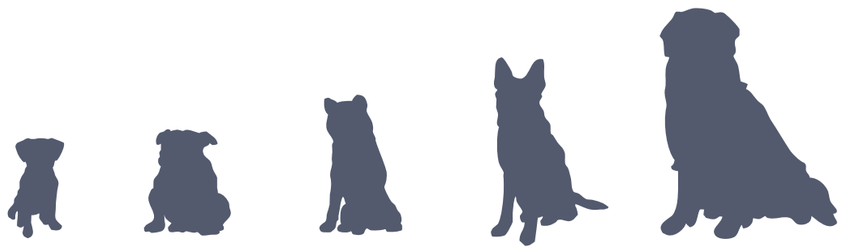
投 与 法

体重(kg)	点眼量(滴)	投与例
1.9以上−5.1未満	1	左右どちらかの目に1滴
5.1以上−10.1未満	2	両目に1滴ずつ
10.1以上−20.1未満	3	片目に2滴、反対の目に1滴
20.1以上−35.1未満	4	両目に2滴ずつ
35.1以上−60.1未満	6	初回は両目に2滴ずつ、2分後に両目に1滴ずつ
60.1以上−100.0以下	8	初回は両目に2滴ずつ、2分後に両目に2滴ずつ

本剤は、使い切りのピペットに約12滴(0.3mL)含まれています。

2滴以上の投与量は両目に分けて点眼してください。
点眼は片眼1回2滴までにしてください。2滴を超えると下まぶたからこぼれます。
6滴または8滴の点眼は、2回に分けますが、初回の点眼から2分の間隔を空けて点眼してください。例えば、6滴を点眼する場合は右目に2滴、左目に2滴、2分後に右目に1滴、左目に1滴となります。
初回の点眼後20分以内に嘔吐しなければ、2回目の点眼をすることができます。なお2回目の点眼は1回目の点眼と同じ滴数にしてください。

開封したピペットの使用期限は30分です。1回目の点眼後に時間を記録し、2回目の投与が必要になった場合に備えて、ピペットをアルミパウチに戻して、光から本剤を保護してください。
ピペット開封から30分経過後は、本剤が残っているピペットは廃棄してください。



Q&A

Q 点眼しましたが、嘔吐しません。

A 投与後20分以内に嘔吐しない場合は、初回と同じ量を再投与してください。

Q 異物排出後も嘔吐が止まりません。

A 本剤が誘起した嘔吐に対して、メトクロプラミド注射液の皮下投与により制吐作用が認められています。

Q 眼疾患を伴う犬に投与できますか？

A 角膜潰瘍・目の炎症・目の損傷がある場合には使用しないでください。眼疾患及び眼損傷がある犬について安全性と有効性は検討されていません。

Q 角膜潰瘍・目の炎症・目の損傷以外の眼疾患を伴う犬に投与できますか？

A 臨床兆候を伴う眼疾患犬には、獣医師による有効性と安全性の評価によって使用の可否を判断してください。眼疾患及び眼損傷がある犬について安全性と有効性は検討されていません。

Q 他の点眼薬を投与している犬に投与できますか？

A 異なる点眼薬を同時に投与する場合は、最初の点眼薬が適切に吸収されてから次の点眼薬を投与するため、約5分の間隔を空けることが推奨されています。他の点眼薬との相互作用の報告は現在ありません。

Q 目への刺激性はありますか？

A 点眼後にまばたきや目を細めるのは刺激性があるからと考えられますが、局所刺激性に対する忍容性に問題はなかったと報告されています。

Q 経鼻投与はできますか？

A 点眼以外の経路では投与しないでください。理論的には、鼻腔粘膜から吸収される可能性がありますが、代替投与方法は研究されていないため、投与方法や適切な用量は不明です。

Q 注射による投与はできますか？

A 注射による投与はしないでください。本剤は高濃度であり、注射後のバイオアベイラビリティが大幅に増加するため、過剰摂取となることが予想されます。