

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®

【成分及び分量】

本剤1.0mL中に、下記の成分を含有する。

ロビニロール塩酸塩34.2mg (ロビニロールとして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～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

【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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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)

- 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。
- 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。
- 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。
- 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)

- 点眼にのみ使用すること。
- 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

- 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。
- 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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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。
- 本剤投与2時間後以内に、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。
- 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

- 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

- 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。
- 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、呼吸促進、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。
- 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D₂受容体作動薬であるロビニロールとは薬理作用が異なることから、マロピタントはロビ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

- 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。

【包装】

クレボル 0.3mL×3本

技術資料

クレボル®



開発の経緯

クレボル®(以下、本剤)は、Orion Pharma Animal Health(以下、Orion社)が開発した画期的な犬用催吐点眼剤です。本剤はドパミンD₂受容体に作用する非麦角系のロピニロール塩酸塩(以下、ロピニロール)を有効成分とし、点眼後速やかに吸収され脳幹の受容体を活性化することで嘔吐を誘発します。

本剤は2018年にEU諸国及び英国、2020年に米国で製造販売承認され、2025年1月現在23カ国で販売されています。

国内ではこれまで動物用医薬品として製造販売承認された催吐剤はなく、犬の誤飲等による催吐処置には人用である注射剤等が経験的に使用されていました。そこで当社は本剤の開発に着手し、2024年6月に国内初の製造販売承認を取得しました。

概要と特徴

- 高選択性ドパミンD₂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滴を片目又は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。

薬効薬理

● 作用機序

1. 本剤はロピニロールを主成分とするドパミン作動薬であり血液脳関門を容易に通過し、中枢と末梢のドパミン受容体に結合する。ロピニロールはドパミンD₂受容体ファミリーに高い選択性を示し、ドパミンD₁受容体ファミリーを活性化しないため、ドパミンD₁受容体を介した抑制性伝達物質γアミノ酪酸(GABA)の遊離増加によるジスキネジアを引き起こさない。また、ロピニロールはエルゴリン構造を持たない非麦角系作動薬のため、一般的に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¹⁾。
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D₂受容体に対する高い選択性がある。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も活性化する非選択的なドパミンアゴニストである²⁾。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る³⁾。これとは対照的に、ロピニロールは、最初の点眼後に嘔吐しない場合に、再点眼することはその効果を増強する⁴⁾。

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

● 参考:嘔吐の機序

嘔吐は神経を介して起こる反射的反応であり、摂取された有毒物質や有害物質を消化管から排出する防御機構としての働きを担っている。嘔吐そのものは、主に消化管、腎臓、肝臓の疾患、中枢神経系の障害、電解質異常、膵炎、代謝異常などに起因するが、有害物質の摂取に起因することもある。

嘔吐は、第4脳室底部最後野にある化学受容器引金帯(CTZ)と孤束核(NTS)の両方に隣接する脳幹にある外側網様体に存在する嘔吐中枢により制御されている。吐き気あるいは嘔吐を誘発する必要がある場合には、嘔吐中枢に必要情報を伝達する。

CTZには、セロトニン(5-HT₃)、ドパミン(D₂)及びオピオイド受容体が高濃度に存在する。一方、NTSにはエンケファリン、ヒスタミン及びアセチルコリンに対する受容体が多くあり、5-HT₃受容体も存在する。吐き気及び嘔吐にはこれら様々な神経伝達物質が関与している。

(社内資料)

薬物動態

● 吸収

雄犬6頭(年齢:2〜4歳、体重:8.2〜9.3 kg)に、本剤の点眼時の血漿中濃度推移を測定した。
本剤は点眼後速やかに吸収され、最高血中濃度到達時間(T_{max})は0.167〜1時間であった。絶対的
バイオアベイラビリティは低く、18〜28%であった。半減期(T_{1/2})は5.17〜 7.81時間であった。
犬における点眼投与後の曝露量(C_{max}及びAUC)は、用量にほぼ比例して増加した。本剤を2滴
ずつ2回点眼する際の投与間隔について、2分間と20分間の曝露量に差は認められなかった。

薬物動態パラメータ

	1	2	3	4
点眼方法	1滴	2滴	2+2滴 (2分間隔)	2+2滴 (20分間隔)
正確な投与量(mg/m ²)	1.94	3.85	7.72	7.67
T _{max} (h)	0.167-0.67	0.167-0.33	0.167-0.33	0.167-1
C _{max} (ng/mL)	13.2	25.6	38.4	34.2
AUC _{last} [#] (h・ng/mL)	25.4	42.8	67.0	81.2
T _{1/2} (h)	—	—	7.80	6.37
バイオアベイラビリティ (%)	28	23	18	23

:投与後0時から定量可能な最終時点までのAUC

● 分布

ラットに¹⁴C標識ロピニロール塩酸塩を単回経口投与又は1日1回21日間反復経口投与し、所定の
時間に血液及び組織の放射能濃度を測定した。
単回経口投与では、投与後放射能は速やかに全身の組織に分布し、胃を含む消化管を除き投与後
0.5、2及び6時間には肝臓、大動脈、前立腺及び腎臓での濃度がそれぞれ血液中よりも高かった。
いずれの組織からも放射能は経時的に消失し、投与後96時間には膀胱壁、肝臓、腎臓及び大動脈
壁に放射能が検出された他はほとんど検出されなかった。
21日間反復経口投与後の組織内放射能濃度は単回投与時よりも高かった。反復投与時の放射能分
布及び排泄は単回投与時とほぼ同様であったが、甲状腺からの放射能消失は遅れる傾向にあった。

● 血漿代謝物

ラットとサルに¹⁴C標識ロピニロール塩酸塩を単回又は反復投与し、血漿中の放射能濃度と代謝物を
分析した。
ラットでは主要代謝物として芳香環7位の水酸化体のグルクロン酸抱合体が認められ、サルでは脱
プロピル体が最も多く、水酸化脱プロピル体の遊離型やグルクロン酸抱合型、カルボン酸代謝物も
認められた。いずれの動物種でも、ロピニロールそのものはほとんど検出されなかった。なおサルでの
反復投与時の代謝物パターンは単回投与時とほぼ同様であった。

● 尿及び胆汁中代謝物

¹⁴C標識ロピニロール塩酸塩を用いて、ラットとサルの単回経口投与及び反復経口投与における尿及び
胆汁中代謝物を測定した。
ラットでは尿中主代謝物として、芳香環7位の水酸化体のグルクロン酸抱合体が認められ、サルでは
脱プロピル体、カルボン酸代謝物、芳香環7位の水酸化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化脱プロ
ピル体が認められた。また、ラットの代謝パターンに性差は認められなかった。
非侵襲ラットの尿中に排泄された放射能の大部分は、芳香環7位の水酸化体及びその抱合体であったが、
胆管カニューレを施したラットでは尿中の芳香環7位の水酸化体及びその抱合体は少なく、胆汁中
に芳香環7位の水酸化体抱合体が多く認められた。反復投与時には、いずれの動物種でも代謝パターン
に変化はなかった。

● 排泄

ラットにおいて、¹⁴C標識ロピニロール塩酸塩を単回経口投与後168時間までに尿中76%、糞中に24%
が排泄された。反復投与21日間でも同様の排泄パターンが認められた。
サルにおける¹⁴C標識ロピニロール塩酸塩の単回経口投与では、尿中72%と糞中12%の割合で排泄さ
れた。

(社内資料)

安全性試験

● 安全性試験の概要

動物種、系統、年齢、性別、体重	ビーグル犬、雌は未経産であり非妊娠状態 雄16頭、雌16頭 年齢:4.5～5.5ヵ月 体重:5.2～7.6 kg			
投与用量及び投与期間	対照・臨床用量の1倍・3倍又は5倍を20分間隔で1日2回、3日間			
投与経路	点眼			
試験群	対照	1倍(常用)量	3倍量	5倍量
投与剤	生理食塩水	クレボル	クレボル	クレボル
投与量(mg/m ² /回)	0	4.3～5.3	17.6～20.5	24.7～29.3
動物数(頭)	8 雄4、雌4	8 雄4、雌4	8 雄4、雌4	8 雄4、雌4
投与初日の体重範囲(kg)	雄:6.1-7.5 雌:5.8-6.4	雄:6.1-7.2 雌:5.2-6.8	雄:6.3-6.9 雌:5.5-6.5	雄:6.6-7.6 雌:5.9-7.4
死亡又は瀕死数	0	0	0	0
一般状態 身体検査	振戦、流涎、頭部の搔破、粘液嘔吐、眼粘膜の紅斑、水様性眼脂、膿性眼脂 粘液嘔吐(血混じりのものを含む)、元気消失、姿勢の異常(円背位、吐気、横臥位、伏臥位)、運動の異常(協調運動障害、歩行異常)、便の異常(粘液を含む便、下痢、血便)、眼の異常(膿性眼脂、水溶性眼脂、眼粘膜の紅斑、眼瞼下垂、瞬膜の突出)、努力性呼吸、振戦、流涎、頭部の間代性痙攣、頭部の搔破、甲高い鳴き声、耳の紅斑、軽度の不穏行動、呼吸促迫、痩身			
摂餌量の減少	なし	あり(雄1、雌1)	あり(雄2、雌3)	あり(雄3、雌4)
心電図検査	所見なし	被験物質投与に関連する所見なし		
血圧検査				
体重				
血液検査				
血液生化学検査				
尿検査				
剖検(組織学的検査、病理学的検査、臓器重量)				
考察及び結論	ビーグル犬に臨床用量の1倍、3倍及び5倍の用量を20分間隔で1日2回、3日間点眼投与したところ、すべての用量において、良好な忍容性が認められた。一過性の臨床徴候は、催吐作用を有する被験物質の薬理作用と関連づけられた。食欲の減少、心拍数及び血圧の変化は嘔吐と関連すると考えられた。 クレボルの過量投与(臨床用量の5倍である26.8 mg/m ² を20分間隔で1日2回)及び投与期間の延長(3日間)に関連した有害な所見は認められなかった。			

(社内資料)

眼刺激性及び安全性薬理試験

本試験は、本剤の投与経路が点眼であること、及び薬物動態試験において高い最高血漿中濃度(C_{max})値が確認されたことから、眼刺激性と有効成分ロピニロールのhERGチャンネル阻害作用による心血管系の安全性評価を目的に実施した。

● 試験設定

本剤50mg/mL製剤を用いて5、10及び10+13 mg/m²の3群を設定した。
テレメトリー計測器装着ビーグル犬雌4頭を用い、眼刺激性の評価のみを行うサテライト群(ビーグル犬雄4頭)を追加した。対照薬は、無菌生理食塩液(点眼投与)、3%過酸化水素水(経口投与)を使用した。眼刺激性の評価は、急性及び慢性眼刺激における臨床徴候に関する9つの評価項目(充血、腫脹、結膜充血、血管新生、色素沈着、線維症、眼瞼痙攣、瞬膜の突出及び搔痒)について検討した。心血管系の評価は、テレメトリーによる血圧、心拍数及び心電図を測定した。

● 眼刺激性

軽度の結膜充血と中等度の眼部不快感(眼瞼痙攣及び瞬膜の突出)のみ認められた。これらの所見は、投与後間もなく発現し、2時間以内にほとんど消失した。すべての症状は、投与後4時間までに正常に戻った。同様の所見は、サテライト群においても認められた。

● 心拍数

本剤の点眼後に中等度の心拍数増加が認められたが、用量依存性は認められなかった。心拍数は10～25分で最大となり、ベースラインと比較した増加回数は53～60回/分であった。心拍数は最大となった後、徐々に正常に戻ったが、初回投与から120分後の測定終了時まで本剤群においてわずかに高かった(ベースライン値よりも10～20回/分高い値)。一方、過酸化水素水の経口投与後は、心拍数のわずかな増加が認められ、最大113回/分となり、増加回数は平均17回/分であった。

● 血圧

本剤の点眼後5分以内に一過性の収縮期血圧の軽度上昇(最大+19 mmHg)が認められ、その後2時間まで軽度の低下が続いた。過酸化水素水の経口投与でも同様の反応がみられたが、上昇の程度は小さく、正常値まで戻るのに約60分を要した。拡張期血圧は本剤投与後に上昇し、約60分で正常に戻った。過酸化水素水投与では1頭にのみ拡張期血圧の上昇がみられ、影響はないと考えられた。

● 心電図

PR間隔は短縮したが基準範囲内であり、心拍数増加と関連していた。QRS間隔に変化はなかった。従来の補正式(Fridericia及びVan de Water)を用いたQTc間隔の延長が認められたが、本剤との直接的な関連性ではなく、嘔吐誘発時の心拍数の急激な変化に補正式が対応できないことが原因と考えられた。

(社内資料)

臨床試験

● 試験概要

デザイン

無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、多施設共同試験

被験動物

本剤 犬100頭（雄51頭、雌49頭）、プラセボ 犬32頭（雄19頭、雌13頭）

方法

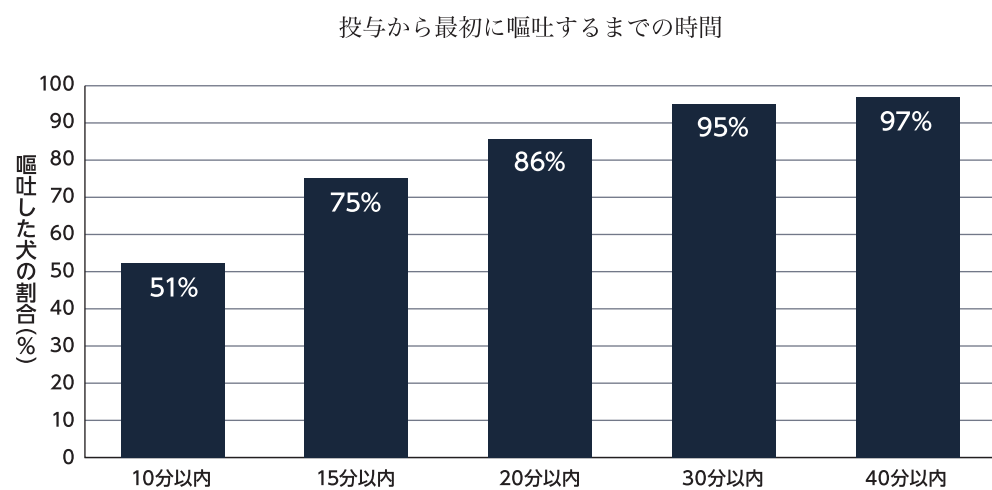
本剤を片眼又は両眼に点眼投与した。点眼は獣医師の監督下で飼い主が行った。犬の体重に応じて目標用量である3.75 mg/m²(用量範囲:2.7～5.4mg/m²)の本剤を単回投与した。本剤投与の60±30分前に犬に餌を与えるよう指示した。犬に本剤又はプラセボを点眼し、嘔吐が発現しなければ初回投与後20分と同じ用量で再投与した。

評価

主要有効性評価項目は、犬が初回投与後30分以内に嘔吐したか否かとした。20分後に2回目の投与を受けたかどうかにかかわらず、初回投与後30分以内に嘔吐した場合を有効とした。嘔吐した犬をレスポnderと規定し、レスポnderの割合を算出した。副次的有効性評価項目は、嘔吐発現までの時間、嘔吐の持続時間、メトクロプラミド注射液の使用及び嘔吐回数とした。

● 主要有効性評価

本剤を点眼投与した犬の95%が30分以内に嘔吐した。



● 副次的有効性評価

嘔吐発現までの時間

最初の嘔吐が発症するまでの平均時間は、12.1分(中央値10分、範囲:3～37分)であった。

本剤は、犬に効果的に嘔吐を誘発することが確認された。

嘔吐の持続時間

初回嘔吐から最後の嘔吐までの平均持続時間は、23分(範囲0～108分)であった。

なお、嘔吐の持続時間と用量との間に関連は認められなかった。

メトクロプラミド注射液の使用

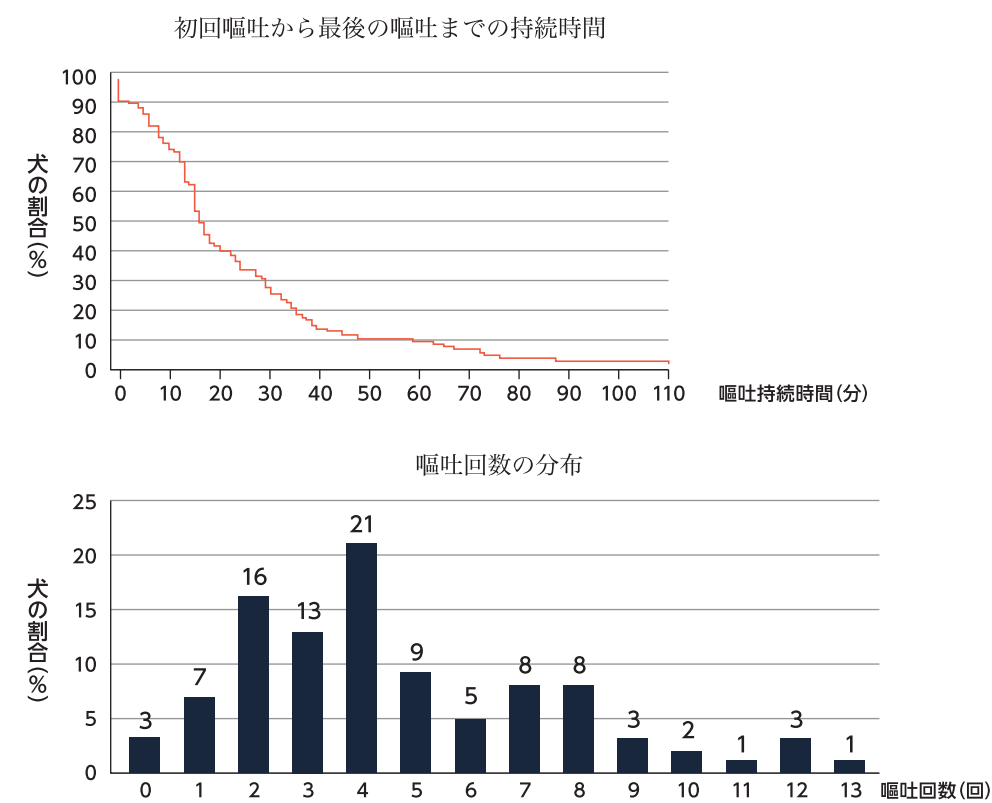
嘔吐が60分を超えて持続した場合は、必要に応じてメトクロプラミド注射液をレスキュー薬として使用した。メトクロプラミド注射液は本剤群の5頭に投与されたが、プラセボ群では投与されなかった。

また、嘔吐の持続時間が60分を超えた犬が他に3頭認められたが、治験責任獣医師によりメトクロプラミド注射液の使用は必要ないと判断された。

嘔吐回数

平均嘔吐回数は、本剤群では4.8回(範囲1～13回)、プラセボ群では嘔吐した1例で3回であった。

なお、嘔吐回数と用量との間に関連は認められなかった。また、摂餌からの時間と嘔吐回数との間に関連は認められなかった。



臨床試験

● 安全性評価

有害事象

有害事象は、頻脈5頭、眼の有害事象3頭、下痢2頭、頻呼吸1頭及び検査値異常1頭であった。

局所刺激性

多くみられた所見は、充血、瞬膜の突出及び結膜眼脂であったが、ほとんどは軽度であった。また、4頭(本剤3頭、プラセボ1頭)にフルオレセイン染色による角膜損傷所見が認められ、本剤群1頭の所見は、7日以内に消失した。なお他の3頭は、報告された所見と本剤投与は関連しないと判断した。

一般状態の観察

本剤投与30分後及び2時間後の時点で最も多くみられた一般状態の異常所見は、元気消失であった。その他の徴候は、悪心、流涎増加、不快感、震え、パンティング及び不安行動などであった。これらの所見はいずれも一過性のものであり、嘔吐という生理現象に関連するものと考えられる。

心拍数

本剤群では、投与前から投与後約2時間まで心拍数がわずかに増加した。ベースラインから30分後の平均増加量は13.9(5.9～21.8)回/分であった。心拍数の個体間のばらつきは投与前の時点で既に大きかった。投与後に心拍数の増加する個体もあれば、減少した個体もあった。プラセボと比較したときのベースラインから30分後、2時間後及び4時間後までの心拍数の変化量の差は統計学的に有意であった。本剤群投与後の心拍数増加は、ドパミン受容体作動作用に関連する本剤の薬理作用による可能性が考えられるが、嘔吐自体も心拍数増加を引き起こす可能性がある。

Suokko M. et al. Veterinary Record 2019

毒性試験

● 反復投与毒性試験

ラット30日間経口投与試験

ロピニロール塩酸塩10、50及び250mg/kgをラットに1日1回、30日間経口投与した結果、10 mg/kg/日以上で黄体数の増加、50mg/kg/日以上で自発運動亢進、捺印歩行等の著明な行動変化ならびに副腎及び卵巣重量の増加がみられた。無毒性量は雄10mg/kg/日、雌10mg/kg/日未満と判断した。

サル30日間経口投与試験

ロピニロール塩酸塩1.5、5及び15mg/kgをサルに1日1回、30日間経口投与した結果、15mg/kg/日で過敏、興奮、多動、眼瞼下垂等の著明な行動変化がみられた。無毒性量は5mg/kg/日と判断した。

(社内資料)

その他製剤に関する項目

● 一般名 和名：ロピニロール塩酸塩 洋名：Ropinirole hydrochloride

● 分子式 C₁₆H₂₄N₂O・HCl

● 分子量 296.84

● 製 剤

成分の含量：本剤1mL中に、ロピニロール塩酸塩34.2mg(ロピニロールとして30.0mg)を含有する。
性状：ごく薄い黄色～黄色澄明の液である。

● 安定性

長期保存試験と加速試験の結果では、すべての検査項目で開始時と比較して差異がなく、規格に適合した。一方、光安定性試験の遮光なしの条件では、不純物Bが増加することが確認された。

● 貯法 室温保存

● 有効期間

製造後36ヵ月
アルミパウチ開封後の使用期限 30分