

承認指令書番号	農林水産省指令25 動薬第1692号
販売開始	2011年7月
再審査結果	

2015年6月改訂 Z003

貯法	室温保存
----	------

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品



セレニアは、ファイザー社（現ゾエティス社）により発見されたマロピタントエン酸塩一水和物を主成分とする犬および猫用の制吐剤で、犬において嘔吐の抑制および予防、猫において嘔吐の抑制を適応とする動物用医薬品である。本剤は、ニューロキニン-1（NK1）受容体拮抗作用によるサブスタンスPの選択的拮抗薬で、中枢神経系における嘔吐反射の活性化に関与する共通の最終的伝達経路を阻害する。その制吐作用は広範で、中枢性および末梢性のいずれの嘔吐にも有効である。

【成分及び分量】

品名	セレニア注
有効成分	マロピタントエン酸塩一水和物
含量	注射剤20mL中 289.84mg（マロピタントとして200.00mg）

【効能又は効果】

犬：嘔吐の抑制及び予防（乗り物酔いによる嘔吐を除く）
猫：嘔吐の抑制（乗り物酔いによる嘔吐を除く）

【用法及び用量】

体重1kg当たり本剤0.1mL（マロピタントとして1mg）を1日1回、最大5日間まで皮下投与する。

【使用上の注意】

（基本的事項）

- 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）
 - 本剤投与時にしばしば疼痛反応が発現することから、投与する動物を適切に保定すること。こうした疼痛反応は、本剤を低温で投与することにより緩和されることがある。
- （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。
 - 開封後は90日以内に使用すること。
 - 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないよう注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - 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。
 - 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。
2. 使用に際して気を付けること（使用者に対する注意）
 - 皮膚に付着した場合は直ちに水洗いすること。
 - 誤って注射された者は、直ちに医師の診察を受けること。
 - 誤って眼に入った場合は、直ちによく洗い流し、医師の診察を受けること。
- （犬及び猫に関する注意）
 - 本剤の投与により注射部位に一過性の疼痛が認められることがある。
 - 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
 - 16週齢未満の犬及び猫には投与しないこと。
 - 交配予定及び妊娠・授乳中の犬及び猫には投与しないこと。
 - 消化管の通過障害あるいは有害物質の摂取により嘔吐していることが疑われる犬及び猫には投与しないこと。
 - 心疾患を有する犬及び猫には慎重に投与すること。
 - 本剤は肝臓で代謝されるため、肝疾患を有する犬及び猫には慎重に投与すること。
- ②重要な基本的注意
 - 嘔吐は重篤な衰弱を伴う場合があるため、嘔吐の原因となる基礎疾患を究明し、必要に応じて、本剤の投与と共に食事管理や補液等の他の支持療法を実施すること。
- ③相互作用
 - 本剤の主成分であるマロピタントはカルシウムイオンチャネルに親和性を有するので、カルシウムイオンチャネル拮抗薬と併用しないこと。
 - 本剤は血漿蛋白結合率が高く、蛋白結合率の高い他の薬剤と併用すると血漿中の蛋白との結合において競合し、本剤または競合する薬剤の血漿中遊離型濃度が変化し、それぞれの薬剤の有効性または安全性に影響するおそれがあるので、併用する際は十分に注意すること。なお、蛋白結合率の高い薬剤としては、非ステロイド性抗炎症薬、ループ利尿剤や炭酸脱水素酵素阻害剤等の利尿剤、一部のACE阻害剤および抗凝固剤等がある。
- ④その他の注意
 - 本剤の同一部位への反復投与は避けること。
 - 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を使用すること。

【薬理学的情報等】

（薬物動態）

1. 犬

(1)血中濃度

ビーグル犬雌雄8頭にマロピタント1mg/kgを単回皮下投与したとき、 C_{max} は92.0ng/mL、 t_{max} は0.75時間、 $AUC_{0-\infty}$ は860ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は7.75時間であり、生物学的利用率は90.7%であった。また、ビーグル犬雌雄8頭にマロピタント1mg/kg/回、5日間反復皮下投与したとき、初回投与後と比較して、最終投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ約1.3および約1.5倍となった。[1]

(2)分布

イス血清を用いた*in vitro*におけるマロピタントの血清蛋白結合率（平衡透析法）は、10～1000ng/mLの濃度で99.5～99.6%であった。

(3)代謝・排泄

イス肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、マロピタントは主としてCYP2D15およびCYP3A12によって代謝されると考えられた。また、ビーグル犬雌雄4頭に $[^{14}C]$ -マロピタント1mg/kgを単回皮下投与したとき、投与後72時間で投与量の6.9%が尿中に、72%が糞中に排泄された。

2. 猫

(1)血中濃度

雑種の成猫雌雄8頭にマロピタント1mg/kgを単回皮下投与したとき、 C_{max} は94.1ng/mL、 t_{max} は0.9時間、 $AUC_{0-\infty}$ は2530ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は19.9時間、生物学的利用率は91.3%であった。また、雑種の成猫雌雄8頭にマロピタント1mg/kg/回、5日間反復皮下投与したとき、初回投与後と比較して、最終投与後の C_{max} は2.1倍、 AUC_{0-24} は2.5倍となった。幼若猫では成猫よりも体内からのマロピタントの消失が早いと考えられた。

(2)分布

ネコ血漿を用いた*in vitro*におけるマロピタントの血漿蛋白結合率（平衡透析法）は、100～1000ng/mLの濃度で97.3～99.8%であった。

(3)代謝・排泄

ネコ肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、マロピタントは主としてCYP1AおよびCYP3Aによって代謝されると考えられた。また、雑種猫雌雄4頭に $[^{14}C]$ -マロピタント1mg/kgを単回皮下投与したとき、投与後72時間で投与量の11%が尿中に、62%が糞中に排泄された。

【臨床成績】

1. 犬

(1)国内臨床試験

国内で実施された臨床試験において、乗り物酔いを除く犬の嘔吐に対して投与したとき、初回投与後24時間以内の嘔吐なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。

目的	全体	嘔吐抑制	嘔吐予防
本剤群 ^{注1)}	97.4%* (37/38例)	97.0% (32/33例)	100% (5/5例)
陽性対照群 ^{注2)}	79.5% (35/44例)	76.3% (29/38例)	100% (6/6例)

*p=0.014

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 1日1～2回、0.1～1.0mg/kg/回のメトクロプラミドを最長5日間、皮下・静脈内・筋肉内投与

また、試験期間中に認められた有害事象のうち、投与との関連を否定できなかった事象は以下のとおりである。

	本剤群 ^{注1)} (n=42)	陽性対照群 ^{注2)} (n=44)
神経系	前肢の震え（約1分間）(2.4%)	興奮 (2.3%) 流涎 (2.3%)
投与部位	注射時の疼痛反応 (4.8%) 疼痛、腫脹、熱感 (2.4%)	-

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 1日1～2回、0.1～1.0mg/kg/回のメトクロプラミドを最長5日間、皮下・静脈内・筋肉内投与

(2)国外臨床試験

欧州で実施された臨床試験2試験（8時間以内に2回以上嘔吐した犬に対して投与）において、初回投与後24時間以内の嘔吐なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである[2]。

	試験1	試験2
本剤群 ^{注1)}	97%* (31/32例)	87%** (67/77例)
陽性対照群	71% (24/34例) ^{注2)}	50% (20/40例) ^{注3)}

*p=0.0063, **p<0.0001

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 8時間おきに1日3回、1.0mg/kg/日のメトクロプラミドを最長5日間、皮下投与

注3) 1日2～3回、用量0.5～1.0mg/kg/日のメトクロプラミドを最長5日間、皮下投与

また、これら2試験の試験期間中に認められた有害事象は以下のとおりである。

	本剤群 ^{注1)} (n=109)	陽性対照群 ^{注2,3)} (n=74)
投与部位	疼痛 (3.7%)	-

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 8時間おきに1日3回、1.0mg/kg/日のメトクロプラミドを最長5日間、皮下投与

注3) 1日2～3回、用量0.5～1.0mg/kg/日のメトクロプラミドを最長5日間、皮下投与

米国で実施された臨床試験(24時間以内に1回以上嘔吐した犬に対して錠剤と組み合わせて投与)において、最長5日間の投与期間内の嘔吐なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである[3]。

本剤群 ^{注1)}	78.2%* (147/188例)
陰性対照群 ^{注2)}	50% (32/64例)

*p=0.0012

注1) 本剤0.1mL/kgを単回皮下投与後、本剤または2mg/kgのセレニア錠を1日1回最長4日間投与

注2) 生理食塩液0.1mL/kgを単回皮下投与後、生理食塩液またはプラセボ錠を1日1回最長4日間投与

また、試験期間中に認められた有害事象のうち、投与との関連を否定できなかった事象は以下のとおりである。

	本剤群 ^{注1)} (n=206)	陰性対照群 ^{注2)} (n=69)
投与部位	-	投与部位の異常 (2.9%)

注1) 本剤0.1mL/kgを単回皮下投与後、本剤または2mg/kgのセレニア錠を1日1回最長4日間投与

注2) 生理食塩液0.1mL/kgを単回皮下投与後、生理食塩液またはプラセボ錠を1日1回最長4日間投与

2. 猫

(1)国内臨床試験

国内で実施された臨床試験において、乗り物酔いを除く猫の嘔吐に対して投与したとき、初回投与後24時間以内の嘔吐なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。

目的	全体	嘔吐抑制	嘔吐予防
本剤群 ^{注1)}	82.1% (32/39例)	81.6% (31/38例)	100% (1/1例)
陽性対照群 ^{注2)}	81.1% (30/37例)	80.0% (28/35例)	100% (2/2例)

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 1日1～2回、0.1～2.0mg/kg/回のメトクロプラミドを最長5日間、皮下・静脈内・筋肉内投与

また、試験期間中に認められた有害事象のうち、投与との関連を否定できなかった事象は以下のとおりである。

	本剤群 ^{注1)} (n=39)	陽性対照群 ^{注2)} (n=37)
投与部位	注射時の疼痛反応 ^{注3)} (30.8%)	注射時の疼痛反応 ^{注3)} (16.2%)

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 1日1～2回、0.1～2.0mg/kg/回のメトクロプラミドを最長5日間、皮下・静脈内・筋肉内投与

注3) 中等度(注入すると鳴いたり身を縮めたりして痛がる)以上の投与に対する反応

(2)国外臨床試験

米国で実施された臨床試験(48時間以内に2回以上の嘔吐があり、そのうち1回の嘔吐は24時間以内である猫に対して投与)において、初回投与後24時間以内に嘔吐なしの症例を有効とした有効率は以下のとおりである。

本剤群 ^{注1)}	98.4%* (121/123例)
陰性対照群 ^{注2)}	79.7% (47/59例)

*p=0.0042

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 1日1回、生理食塩液0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

また、試験期間中に認められた有害事象のうち、投与との関連を否定できなかった事象は以下のとおりである。

	本剤群 ^{注1)} (n=133)	陰性対照群 ^{注2)} (n=62)
投与部位	注射時の疼痛反応 ^{注3)} (33.9%)	注射時の疼痛反応 ^{注3)} (3.2%) 腫脹 (1.6%)

注1) 1日1回、本剤0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注2) 1日1回、生理食塩液0.1mL/kgを最長5日間皮下投与

注3) 中等度(注入すると鳴いたり身を縮めたりして痛がる)以上の投与に対する反応

(薬効薬理)

1. 作用機序・薬理作用

マロピタントは、サブスタンスPをリガンドにもつニューロキニン1 (NK1) 受容体のアンタゴニストである。

(1)ニューロキニン1 (NK1) 受容体拮抗作用

1) NK1受容体に対する親和性及び*in vitro*でのサブスタンスP誘発反応に対する作用

マロピタントは、イヌの線条体および培養ヒトBリンパ芽球細胞 (IM-9細胞) での放射性標識サブスタンスPのNK1受容体への結合を強く抑制した(それぞれKi=0.5および2.9nM)。一方、NK2あるいはNK3受容体へのリガンド結合に対するマロピタントのIC₅₀値は1000nMを越えていた。また、マロピタントはサブスタンスPが誘発するCHO-h NK1細胞中のPI代謝に阻害作用を示し、そのIC₅₀値は4.7nMであった。

2) *in vivo*でのサブスタンスP誘発反応に対する作用
マロピタントは、スナネズミにおけるサブスタンスP誘発のフットタッピングを用量1mg/kgの単回皮下投与により抑制した[4]。

(2)シスプラチン誘発嘔吐予防・抑制作用

シスプラチンの静脈内投与で誘発したイヌの嘔吐反応を誘発後6時間まで観察したとき、マロピタントは、シスプラチン誘発嘔吐の初回発現直後の用量1mg/kgの単回皮下投与により、嘔吐反応消失までの時間を短縮するとともに、嘔吐回数を抑制した。また、シスプラチン投与前19時間での用量2mg/kg以上の単回経口投与により、嘔吐回数を抑制し、予防効果を示した。[5]

(3)アポモルヒネ及びトロン誘発嘔吐予防作用

マロピタントは、アポモルヒネ静脈内投与及びトロン経口投与前1時間での用量1mg/kgの単回皮下投与により、イヌにおけるアポモルヒネ投与誘発の中樞性嘔吐反応及びトロン投与誘発の末梢性嘔吐反応を抑制し、予防効果を示した[6]。

(4)キシラジン誘発嘔吐予防作用

マロピタントは、キシラジン皮下投与前2時間での用量1mg/kgの単回皮下投与により、ネコにおけるキシラジン投与誘発の中樞性嘔吐反応を抑制し、予防効果を示した[7]。

(対象動物安全性試験)

1. 犬

16週齢のビーグル犬雌雄8頭を1群として、本剤の常用量、3及び5倍量を1日1回15日間反復皮下投与したとき、3及び5倍量群で投与部位反応及び病理組織学的な炎症所見が認められた。

2. 猫

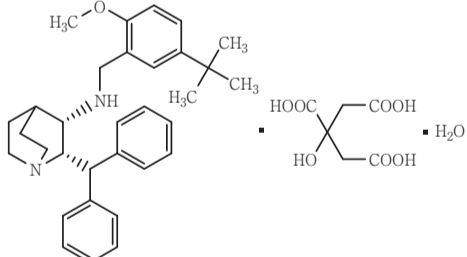
16週齢の雑種猫雌雄8頭を1群として、本剤の常用量、3及び5倍量を1日1回15日間反復皮下投与したとき、本剤を投与した全群で投与時の反応、投与部位反応及び病理組織学的な炎症所見が用量依存性にみられた。その他、5倍量群の1例で元気消失が認められたが、投与との関連は不明であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マロピタントクエン酸塩一水和物 (Maropitant citrate monohydrate)

化学名：(2S, 3S)-N-[[[5-(1, 1-dimethylethyl)-2-methoxyphenyl]methyl]-2-(diphenylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine 2-hydroxy-1, 2, 3-propanetricarboxylate monohydrate

構造式：



分子式：C₃₂H₄₀N₂O・C₆H₈O₇・H₂O

分子量：678.81

【有効期間】

3年間

【包装】

20mL (バイアル入り)

【主要文献】

- [1] Benchaoui HA, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 30, 336-344 (2007)
- [2] de la Puente-Redondo VA, et al. : J Small Anim Pract, 48, 93-98 (2007)
- [3] Ramsey DS, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 31, 538-543 (2008)
- [4] de la Puente-Redondo V, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 30, 281-287 (2007)
- [5] de la Puente-Redondo VA, et al. : Am J Vet Res, 68, 48-56 (2007)
- [6] Sedlacek HS, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 31, 533-537 (2008)
- [7] Hickman MA, et al. : J Vet Pharmacol Ther, 31, 220-229 (2008)

【製品情報お問い合わせ先】

ゾエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053

東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL : 0120-317955 FAX : 0120-317965

月曜日～金曜日 9 : 00～12 : 30, 13 : 30～18 : 00受付

※土日祝祭日、年末年始及び弊社休業日は除く。【FAXのみ24時間受信可能】

製造販売元(輸入)

ゾエティス・ジャパン株式会社

〒151-0053 東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>) にも報告をお願いします。