

2019年2月改訂

動物用医薬品

承認指令書番号	30動薬第818号
販売開始	2017年4月

貯法	気密容器、遮光 室温保存
----	-----------------

経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体制剤

劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

ラプロス[®]

RAPROS

使用期限 外箱に表示

【本質の説明】

“ラプロス”は、ベラプロストナトリウムを有効成分とする経口プロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体制剤であり東レ株式会社で開発された。白色のフィルムコーティング錠においては無い。

ベラプロストナトリウムは、血管内皮細胞保護作用、血管拡張作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用及び抗血小板作用を有している。慢性腎臓病の病態における糸球体障害や尿細管間質の炎症及び線維化、微小血栓の形成及びそれらの繰り返しによる虚血状態の増悪に対して、毛細血管の減少や間質の炎症、微小血栓の形成を抑制し、虚血及び線維化を抑制する。臨床試験においてIRISステージ2~3の慢性腎臓病の猫に対し腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善が認められている。

【成分及び分量】

本剤は、1錠中にベラプロストナトリウムを55µg含有する。

【効能又は効果】

猫：IRISステージ2~3の慢性腎臓病における腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善

【用法及び用量】

本剤を1回あたり1錠、1日2回、朝晩の食後に経口投与する。

【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。
- 本剤は効能・効果において定められた目的のみに使用すること。
- 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 本剤は猫以外の動物には投与しないこと。
- 本剤は朝晩投与すること。但し投与前に餌を与えること。

(取扱い及び廃棄のための注意)

- 使用期限を過ぎたものを使用しないこと。
- 本剤は使用時にPTPシートから取り出すこと。
- 本剤を他の包装・容器に移し替えないこと。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 本剤のPTPシートは紙箱に収納する等、直射日光、高温及び多湿を避けて保管すること。
- 使用済みのPTPシートは、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- 本剤を廃棄する場合は、環境や水系を汚染しないように注意し、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)

本剤を誤って飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。成人男性がベラプロストナトリウム製剤を7240µg (362錠)服用し、胃洗浄と活性炭投与により回復した例がある。

(猫に関する注意)

- 本剤の投与により、ときに食欲低下が認められることがある。
- 副作用が認められた場合は、速やかに獣医師の診察を受けること。
- 本剤は、10ヵ月齢未満の猫に対する安全性は確立していないため、10ヵ月齢未満の猫には使用しないこと。
- 本剤は妊娠中の猫に対する安全性は確立していないため、妊娠猫又は妊娠の可能性のある猫には投与しないこと。
- 本剤は体重7kgを超える猫に対する有効性は確認されていない。

(専門的事項)

① 対象動物の使用制限等

- 本剤は、甲状腺機能異常症及び重度の肝障害の猫に対する安全性は確立していないため、本剤を投与する場合は注意して投与すること。
- 本剤の承認申請時の臨床試験では、急性増悪期を除く国際獣医腎臓病研究グループ (IRIS) のステージ2及び3の症例を対象として有効性及び安全性を確認した。ステージ4については有効性は確認されていない。

② 重要な基本的注意

- 本剤は出血を増大させるおそれがあるため、病歴、症状、手術又は血小板数の異常値等により出血傾向が認められる猫には投与しないこと。
 - 本剤の投与後1時間以内に一過性に心拍数が増加する可能性がある。
- #### ③ 相互作用
- 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤と併用して投与すると出血傾向を助長することがあるため、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - プロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗剤と併用して投与すると血圧低下を助長するおそれがあるため、血圧を十分に観察すること。

【薬理学的情報等】

(薬物動態)

猫に本剤55µg/頭を食後単回経口投与したときのC_{max}は500±391pg/mL、T_{max}は1.67±3.11時間、t_{1/2}は3.89±2.12時間であった。また猫に本剤55µg/頭を1日2回、22日間反復経口投与した結果、蓄積性は認められなかった。

(臨床成績)

IRISステージ2及び3の猫に対して、本剤の用法用量に従って180日間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。有効性解析は63例 (本剤投与群31例、プラセボ投与群32例)で行い、安全性解析は74例 (本剤投与群36例、プラセボ投与群38例)で行った。

試験成績の概要は以下の通りである。

1 有効性の評価

(1) 腎機能マーカーの推移

血清クレアチニン及びBUNにおいてはプラセボ群で有意に上昇したのに対し、本剤投与群では維持され60日目より群間に有意差が認められた。血清リン/カルシウム比においてはプラセボ群で有意に上昇したのに対し本剤投与群で維持された。また、血清クレアチニン、血清リン/カルシウム比及び尿比重の0日目に対する180日目の値を比較し、症例ごとに総合的な5段階評価を行った結果、本剤投与群の有効率は57.1%とプラセボ群の35.7%と比較して有意に高かった。

(2) 臨床症状及び体重の評価

活動性、食欲、脱水の各臨床スコアにおいては、活動性がプラセボ群で有意に悪化したのに対し本剤投与群では維持された。食欲については本剤投与群で有意な改善が認められ、90日目より群間に有意差が認められた。脱水については、両群ともに有意な変動はみられなかったがプラセボ群で高く、30日目より群間に有意差が認められた。また、プラセボ群で有意に体重の減少が認められたのに対し、本剤投与群では維持された。

(3) 担当獣医師及び飼い主による評価

担当獣医師による全般的改善度評価においては本剤投与群において高い評価が得られ、30日目より群間に有意差が認められた。飼い主によるQuality of Life評価においても本剤投与群において高い評価が得られ、60日目より群間に有意差が認められた。

2 安全性の評価

本剤投与群の1例において、体重減少及び食欲減少が認められたが、本剤投与との因果関係は不明であった。

(対象動物安全性)

本剤の常用量(55µg/頭)及び3倍量(165µg/頭)を1日2回、182日間、猫6頭に連日経口投与した結果、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、眼科学的検査、心電図検査、ならびに剖検、組織学的検査等の病理学的検査において、本剤に起因すると考えられる変化は認められなかった。

(薬効薬理)

1 薬理作用

本剤は血管内皮細胞保護作用、血管拡張作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用及び抗血小板作用によって腎における毛細血管の減少や炎症、微小血栓形成を抑制し、虚血及び線維化を抑制することで腎臓病の悪化機構に抑制的に作用すると考えられる。

(1) 血管内皮細胞保護作用

成長因子欠乏及び尿毒症物質によるヒト大動脈内皮細胞の障害を抑制する(*in vitro*)。

(2) 血管拡張・血流増加作用

K⁺、PGF_{2α}によって収縮させたイヌの腸間膜動脈、腎動脈等の各種摘出動脈を弛緩させ(*in vitro*)、イヌ各種臓器血管の血流を増加させる。

健康猫への本剤60µg/頭の経口投与によって腎弓状動脈の血流量を増加させる。

(3) 炎症性サイトカイン産生抑制作用

LPS刺激によるラットマクロファージ及びヒト単球からのMCP-1産生を抑制する(*in vitro*)。

(4) 抗血小板作用

凝集誘発物質によるネコ血小板凝集を抑制し、ヒト血小板の凝集解離及び粘着抑制作用を有する(*in vitro*)。

(5) 病態モデル動物に対する作用

腎不全モデルラットにおいて腎組織障害を抑制し、腎血漿流量の低下を抑制する。また血清クレアチニンの2倍化までの期間及び生存期間を延長する。

(6) 慢性腎臓病の猫に対する作用

慢性腎臓病の猫の血清中の尿毒症物質を減少させる傾向が認められる。

2 作用機序

プロスタサイクリン(PGI₂)と同様に、ベラプロストナトリウムは血管平滑筋や血小板等のPGI₂受容体を介してアデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca²⁺流入抑制及びトロンボキサンA₂産生抑制等により、血管拡張作用や抗血小板作用等を示す。

【製品情報お問い合わせ先】

共立製薬株式会社

学術

(住所) 〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目11番5号

(TEL) 03-3264-7556

製造販売業者

TORAY 東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

発 売 元

共立製薬株式会社

東京都千代田区九段南 1-5-10

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。