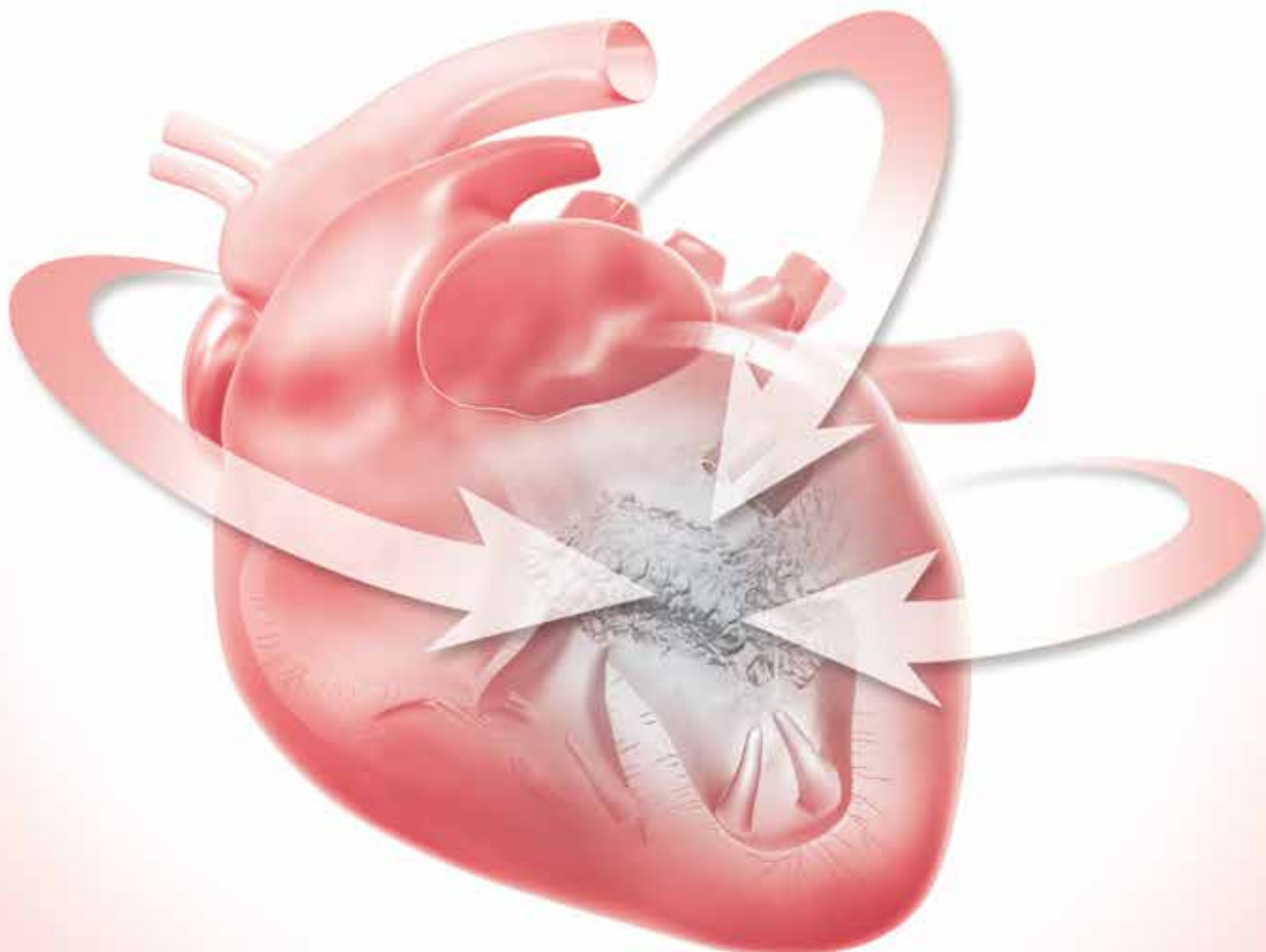


 **アピナック錠**
APINAC® Tablets 6mg/12.5mg/25mg



犬の僧帽弁閉鎖不全の症状改善に アピナック錠のトリプルアクション

組織移行性

交感神経抑制作用

用量反応性





はじめに

アピナック錠は大日本住友製薬株式会社が合成、開発した犬用慢性心不全改善剤です。主薬のアラセプリルは、アンジオテンシン(ACE)阻害によるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系を介する作用と、RAA系を介することなく末梢交感神経を直接抑制する作用の2つのルートにより血管拡張作用を示します。また、アラセプリルの代謝物が有するSH基には、活性酸素を消去する作用があり、活性酸素による傷害から臓器を保護する作用が期待できます。

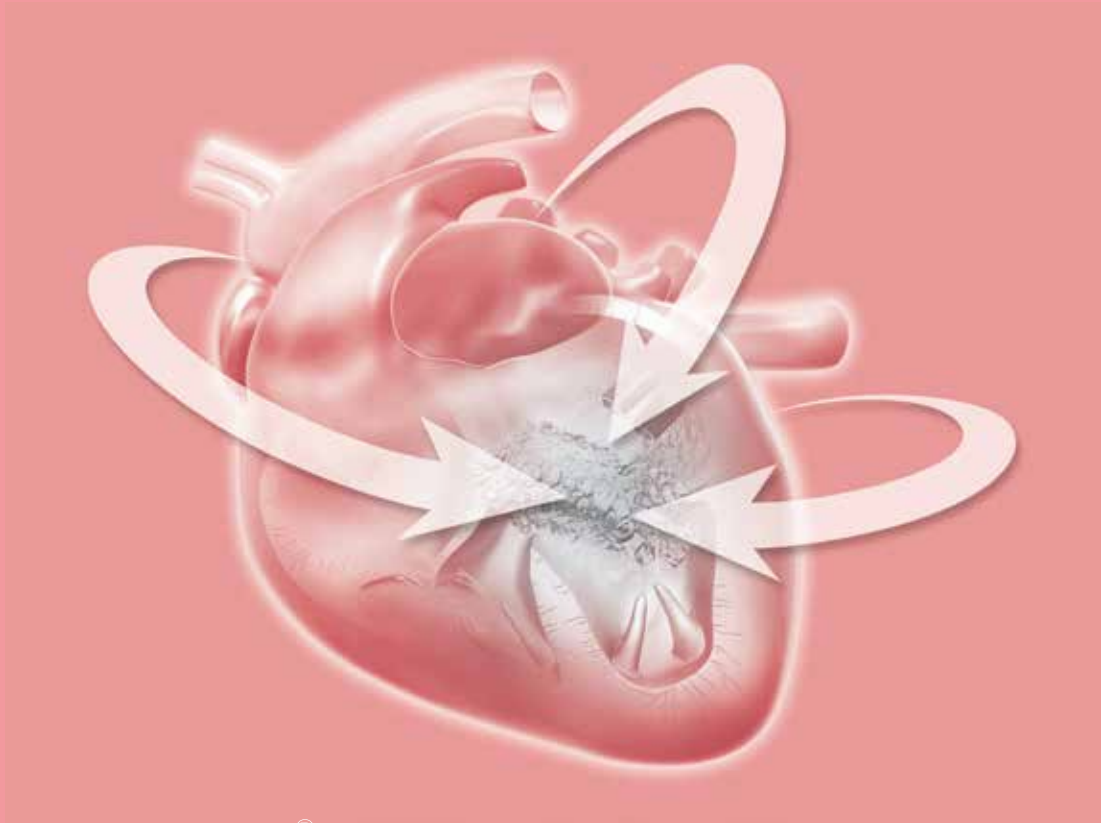
アピナック錠は実験的に作出した慢性心不全モデル犬に対して1~3mg/kgを単回投与することにより、前負荷および後負荷を持続的に軽減することが明らかにされています。

また野外臨床試験において、僧帽弁閉鎖不全症を基礎疾患とする慢性心不全犬に利尿剤や強心剤との併用、あるいは単独での投与により、心不全の進行抑制や動物の運動耐容能を増大し、優れた症状改善効果が認められています。

アピナック錠は動脈壁への移行性に優れ(組織移行性)、投与量の増量により効果が増強することが確かめられており(用量反応性)、さらに中間代謝物であるデアセチルアラセプリルが末梢交感神経末におけるノルエピネフリンの放出を直接的に抑制することが確かめられています(交感神経抑制)。

CONTENTS

| | |
|--------------------------------|----|
| ▶ 組成 Composition | 4 |
| ▶ 安定性 Stability | 4 |
| ▶ 毒性 Toxicity | |
| 急性毒性 | 5 |
| 亜急性毒性および慢性毒性 | 5 |
| 特殊毒性 | 5 |
| ▶ 安全性 Safety | 6 |
| ▶ 薬理作用 Pharmacodynamics | |
| 作用機序 | 6 |
| 用量反応性試験 | 7 |
| アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用 | 7 |
| デアセチルアラセプリルの末梢交感神経抑制作用 | 8 |
| 活性酸素・フリーラジカル消去作用(SH基による作用) | 8 |
| ▶ 体内動態 Pharmacokinetics | |
| 吸収・代謝 | 9 |
| 排泄 | 10 |
| ▶ 臨床試験 Clinical Test | 11 |



アピナック錠[®]のトリプルアクション

組織移行性

アピナック錠は、動脈壁への移行性に優れ、その場で徐々に活性体へと変化していくことから、1日1回の投与で長時間にわたって血管拡張作用を示すことが期待できます。

交感神経抑制作用

アピナック錠は、中間代謝物であるデアセチルアラセプリルが、末梢交感神経末におけるノルエピネフリンの放出を直接的に抑制することが確かめられています。

用量反応性

アピナック錠は、投与量の増量により効果が増強することが確かめられており、僧帽弁閉鎖不全症の病態の変化に応じた処方が可能です。

組成 Composition

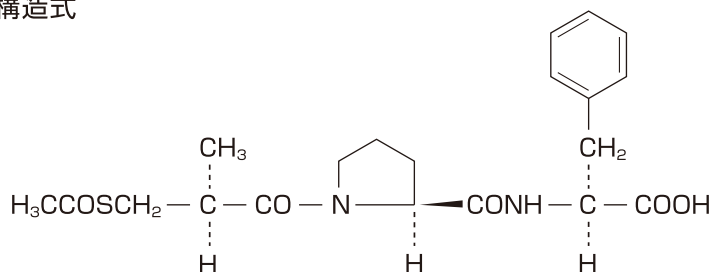
1 一般的名称

アラセプリル (Alacepril)

2 化学名

1-[(S)-3-acetylthio-2-methylpropanoyl]-L-prolyl-L-phenylalanine

3 構造式



4 分子式・分子量

分子式: C₂₀H₂₆N₂O₅S

分子量: 406.50

安定性 Stability

アピナック錠12.5mgおよびアピナック錠25mgの2製剤各3ロットについて、温度(40°C、6ヶ月間)、湿度(25°C-75%RH、6ヶ月間)および光(蛍光灯、150時間:120万lux-hr相当)による苛酷試験と予定される包装形態(PTP包装およびポリエチレン瓶包装)での室温5年間の長期安定性試験を行った。

1 苛酷試験条件下の安定性

(1) 温度に対する安定性

検体をポリエチレン瓶に入れ、密栓した状態で40°C、6ヶ月間保存し、温度に対する安定性を調べた。その結果、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められず、温度に対して安定であった。

(2) 湿度に対する安定性

検体をポリエチレン瓶に入れ、開栓した状態で25°C-75%RH、6ヶ月間保存し、湿度に対する安定性を調べた。その結果、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められず、湿度に対して安定であった。

(3) 光に対する安定性

検体を白紙上に広げ、蛍光灯下(8000±500lux)に150時間(120万lux-hr相当)保存し、光に対する安定性を調べた。その結果、いずれの測定項目においても経時的な変化は認められず安定であった。

2 長期保存条件下の安定性

検体を2種の最終包装形態(PTP包装およびポリエチレン瓶包装)で室温に36ヶ月間保存し、長期保存時の安定性を調べた。その結果、両包装形態ともいずれの測定項目においても経時的な変化は認められず安定であった。



毒性 Toxicity

急性毒性

| 動物種 | 体重(生後齢) | 性 | LD ₅₀ 値(mg/kg) | | |
|---------|------------------------|----|---------------------------|------------------|---------------------|
| | | | 経口投与 | 皮下投与 | 腹腔内投与 |
| ICR系マウス | 28.6~38.7g (6週齢) | 雄 | >5000 (死亡例なし) | >3000 (死亡例なし) | 2921 (1795~4754) |
| | 21.2~29.7g (6週齢) | 雌 | >5000 (死亡例なし) | >3000 (死亡例なし) | 3031 (2629~3495) |
| SD系ラット | 181~272g (6週齢) | 雄 | >5000 (死亡例なし) | >3000 (死亡例なし) | 1872 (1279~2741) |
| | 126~196g (6週齢) | 雌 | >5000 (死亡例なし) | >3000 (死亡例なし) | 2441 (2254~2644) |
| ビーグル犬 | 7.6~11.0kg (7~8ヶ月齢) | 雌雄 | >1600 (死亡例なし) | — | — |

・LD₅₀(信頼限界)値の計算はLitchfield-Wilcoxon法による。

亜急性毒性および慢性毒性

- 1 1ヶ月間亜急性毒性試験
SD系ラットを用いた1ヶ月間亜急性毒性試験において最大安全量は、雌ラットで100mg/kg、雄ラットで200mg/kgであると判断された。
- 2 6ヶ月間慢性毒性試験
SD系ラットを用いた6ヶ月間慢性毒性試験において、アラセプリルの無影響量は30mg/kgと推定された。

特殊毒性

- 1 生殖・発生毒性
アラセプリルの生殖・発生毒性を検討するため、妊娠前から離乳期までにわたる生殖過程の期間を3区分し、以下試験を実施した。
 - (1) 妊娠前および妊娠初期投与試験
SD系ラットを用いた本試験では、雄雌の親動物の生殖能力や胎子の初期発生に対して影響は認められなかった。
 - (2) 胎子の器官形成期投与試験
SD系ラットを用いた本試験では胎子において致死作用、催奇形性作用は認められなかった。また出生仔では死亡率、行動、学習能力、生殖能力に影響は認められなかった。ビーグル犬を用いた本試験においても胎子の致死作用、催奇形性作用は認められなかった。
 - (3) 周産期および授乳期投与試験
SD系ラットを用いた本試験では出生仔の死亡率、行動、学習能力、生殖能力に影響は認められなかった。
- 2 変異原性
 - (1) 復帰変異試験
ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰変異試験の結果、すべての試験菌株に対して変異原性を示さなかった。
 - (2) *In vitro*染色体異常試験
チャイニーズハムスター肺由来CHL/IU細胞株を用いた*in vitro*染色体異常試験の結果、変異原性を示さなかった。



安全性 Safety

犬に対するアラセプリルの安全性を検討するため、ビーグル犬を用いて52週間経口投与毒性試験を実施した。ビーグル犬(6ヶ月齢、体重8~10.8kg、雌雄1群各4頭)に、アラセプリルとして3、10、30mg/kg/日の投薬量になるよう、製剤をゼラチンカプセルにつめて15週目まで経口投与した。しかし途中検査で毒性所見を何ら認めなかったことより、その後16週目以降投与終了までそれぞれ2倍に増量して、6、20、60mg/kg/日を同様に与えた。

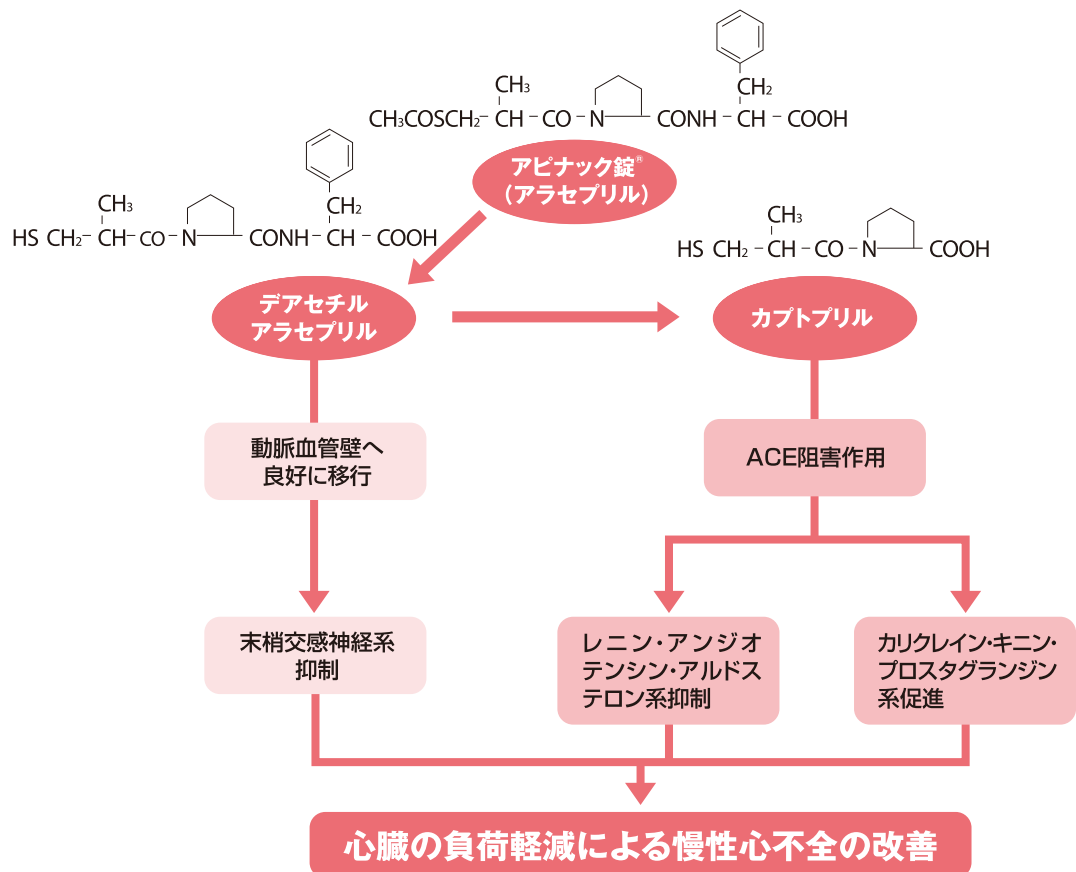
その結果、犬に対する無影響量は20mg/kgと判断された。

20mg/kg投与群では軽度の血圧下降の傾向が増量後に見られたが、これはアラセプリルの降圧作用を反映したものと考えられる。



薬理 Pharmacodynamics

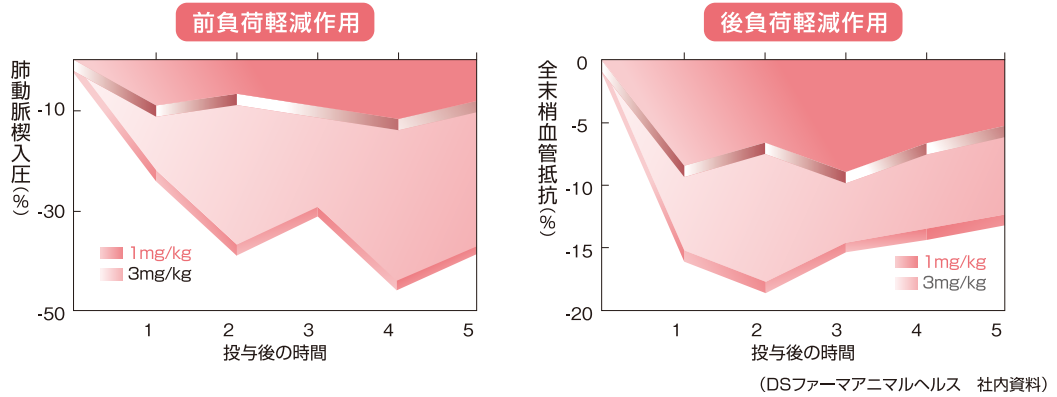
アラセプリルは経口投与後体内で「SH基」を有する2種(デアセチルアラセプリルとカプトプリル)の活性代謝物を生じ、全く異なる機序による血管拡張作用を示す。すなわち、デアセチルアラセプリルは、動脈血管壁へ良好に移行し、末梢交感神経抑制作用を示すと同時に、徐々にカプトプリルに変換されACE阻害作用による2つのルートで血管拡張作用を示す。



薬理 Pharmacodynamics

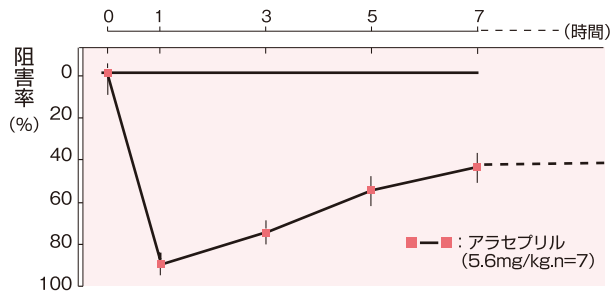
用量反応性

慢性心不全モデル犬(ビーグル犬, n=9)にアピナック錠をアラセプリルとして1, 3mg/kgを単回経口投与し、肺動脈楔入圧(前負荷)および全末梢血管抵抗(後負荷)の低下を指標に用量設定試験を実施した。その結果、低下は1mg/kgの投与から認められ、3mg/kgより大きな軽減が認められた。



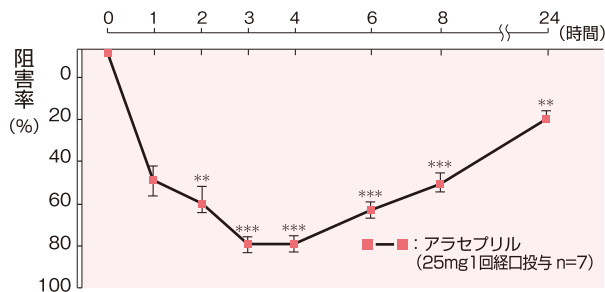
アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用

アンジオテンシンI昇圧反応抑制率(覚醒正常血压犬)



アラセプリル(5.6mg/kg, n=7)を覚醒正常血压犬(雄性ビーグル犬, 10~16kg)に単回経口投与すると、アンジオテンシンI昇圧反応を著明に抑制した。アラセプリルによるACE阻害作用は投与1時間後に認められた。

血漿ACE活性抑制率(ヒト)



本態性高血压患者7例にアラセプリル25mg経口投与したところ、ACE活性は投与後1時間から24時間まで有意に低下した。

(DSファーマアニマルヘルス 社内資料)

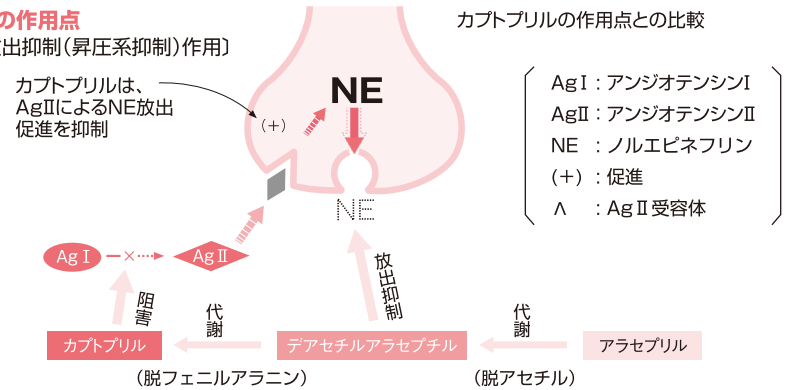


デアセチルアラセプリルの末梢交感神経抑制作用

ラット摘出灌流上腸間膜動脈でアンジオテンシンII (AgII) 受容体遮断薬処置前後の電気刺激によるノルエピネフリン (NE) 放出量を比較することによって、デアセチルアラセプリルには、AgII 受容体を介さない直接的なNE放出抑制作用が存在することが明らかにされた。

■デアセチルアラセプリルの作用点

(末梢交感神経末からのNE放出抑制(昇圧系抑制)作用)



ラット摘出灌流上腸間膜動脈の電気刺激によるNE放出に及ぼす影響

| 薬物 | AgII受容体遮断薬処置前 | AgII受容体遮断薬処置後 |
|-------------|---------------|---------------|
| デアセチルアラセプリル | ↓ | ↓ |
| カプトプリル | ↓ | ➡ |

↓ NE放出抑制 ➡ NE放出変化なし

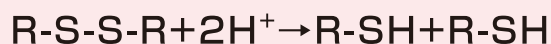
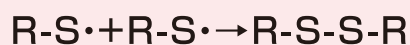
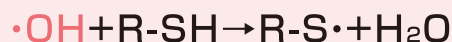
(臨床薬理、23(1):143、1992)

活性酸素・フリーラジカル消去作用 (SH基による作用)

レニン・アンジオテンシン系を抑制する薬剤は、アンジオテンシンIIの作用を抑制することにより、間接的に、活性酸素の生成を阻害することが知られているが、アラセプリルは活性代謝物デアセチルアラセプリルおよびカプトプリルが持つSH(スルフヒドリル)基の作用により、アンジオテンシンIIの生成抑制とは別に、直接的な活性酸素消去作用が認められている。

SH基によるヒドロキシラジカル消去作用

SH基によるヒドロキシラジカル消去作用は下記の化学反応式で行われる。



・OH (ヒドロキシラジカル)
R-SH (SH基化合物)

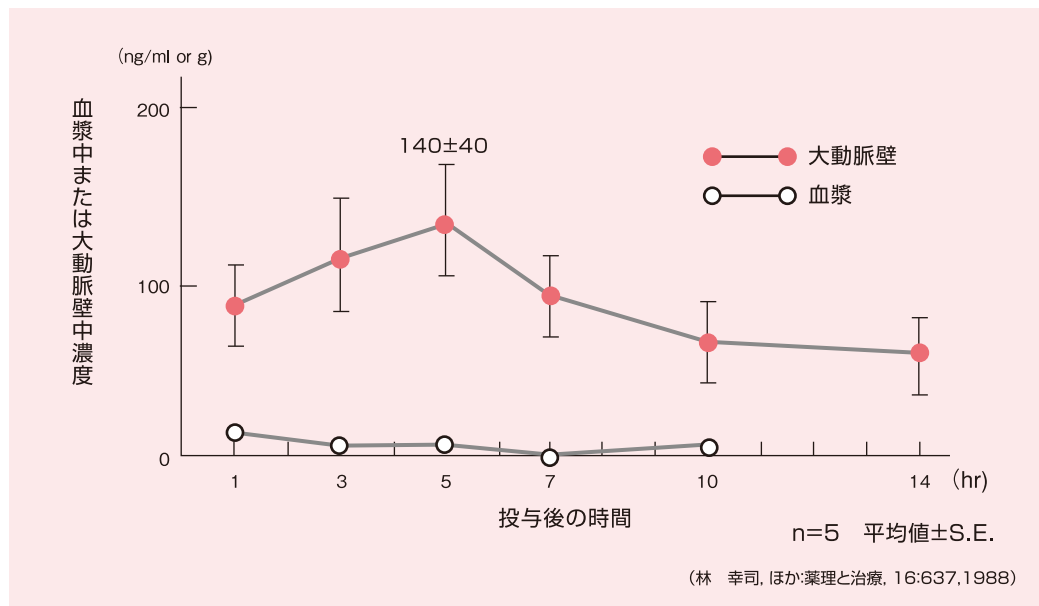
体内動態 Pharmacokinetics

吸収・代謝

1 大動脈壁への移行性(ラット)

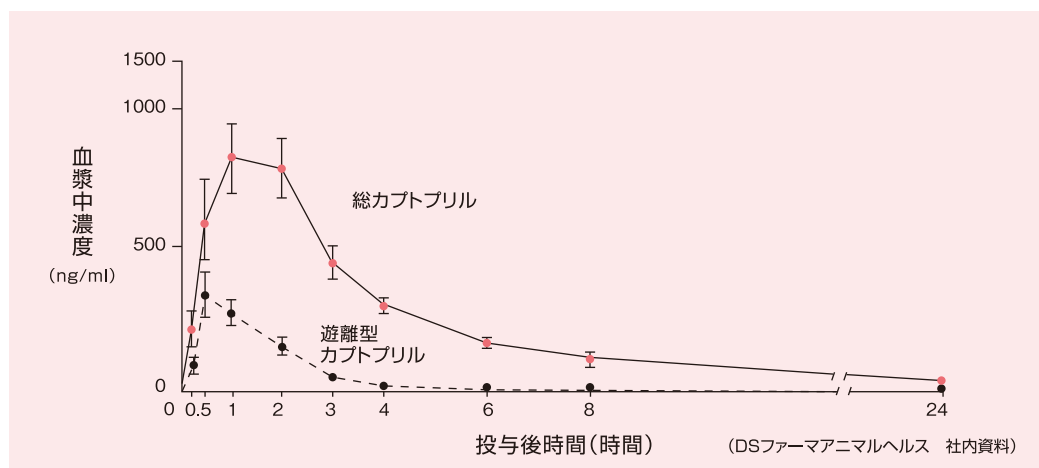
高血圧自然発症ラットにアラセプリル30mg/kg経口投与後の大動脈壁中総デアセチルアラセプリル濃度は、投与5時間後に最大となり、そのときの値は、 140 ± 40 ng/gで、血漿中濃度の約7倍、消失半減期は7.5時間であった。

■アラセプリル経口投与後の血漿中および大動脈壁中総デアセチルアラセプリル濃度(高血圧自然発症ラット)



2 血漿中濃度

犬にアラセプリル1.87mg/kg単回投与後の血漿中遊離型カプトプリルおよび総カプトプリル(遊離型カプトプリルおよびその混合ジスルフィド体の和)の濃度は投与後30分および1時間にそれぞれ $0.34 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.79 \mu\text{g/ml}$ の最高値に達し、以後半減期1.1時間、5.2時間で減衰した。

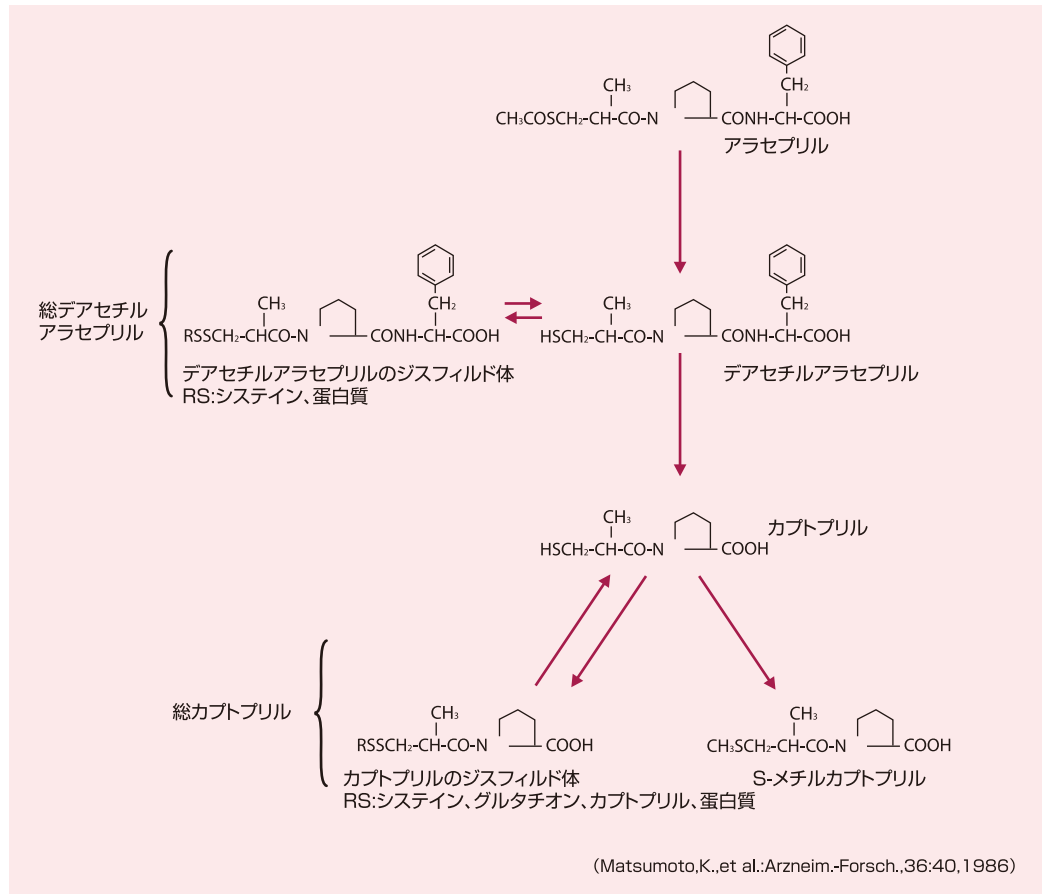




体内動態 Pharmacokinetics

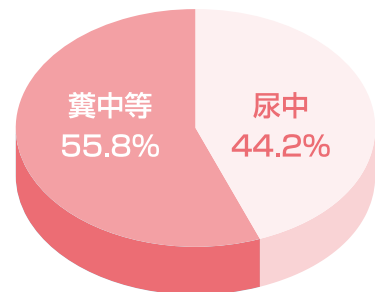
③ 主代謝経路

アピナック錠は、経口投与後、消化管から良好に吸収され、体内で脱アセチル化されて遊離型デアセチルアラセプリルに、さらにフェニルアラニンを脱離して遊離型カプトプリルに変換され、緩徐で持続性の降圧作用を発揮する。遊離型デアセチルアラセプリル、遊離型カプトプリルは、さらにシステインジスフィド体や蛋白質ジスフィド体等に変換される。



排泄

アラセプリルをビーグル犬6頭に1.87mg/kgで経口投与したときの、総カプトプリルの尿中排泄率は平均で44.2%であった。



(DSファーマアニマルヘルス 開発時データ)



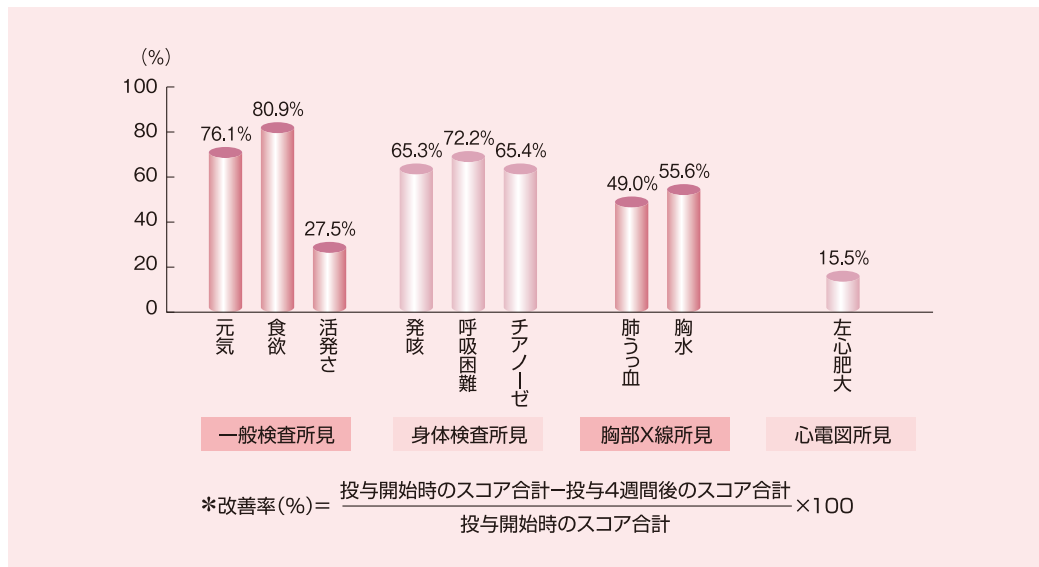
臨床試験 Clinical Test

臨床試験

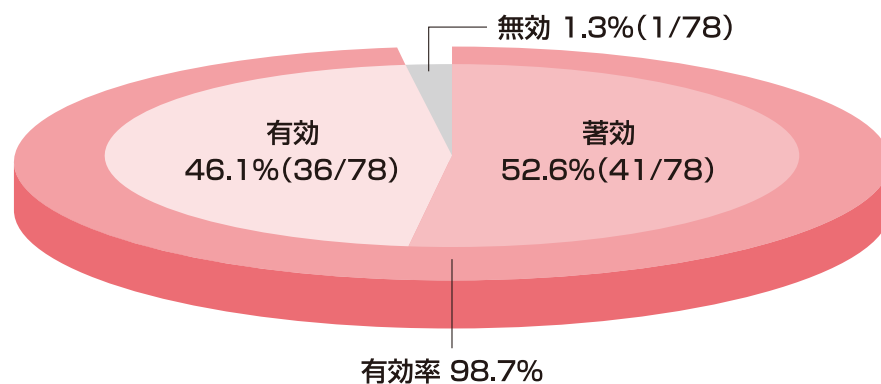
初診時の稟告、臨床症状および各種検査所見から、僧帽弁閉鎖不全症による慢性心不全と診断された外来犬78頭にアピナック錠をアラセプリルとして1~3mg/kgを1日1回もしくは2回投与し、4週間後の臨床効果を臨床所見および心機能分類を指標として評価した。

臨床所見における有効性評価

一般検査所見(元気、食欲、活発さ)、身体検査所見(発咳、呼吸困難、チアノーゼ)、胸部X線検査所見(肺うっ血、胸水)および心電図検査所見(左心肥大)を臨床所見の指標としてスコア化し、アピナック錠投与4週間後の有効性を評価した。その結果、一般検査所見では27.5~80.9%、身体検査所見では65.3~72.2%、胸部X線検査所見では49.0~55.6%および心電図検査所見では15.5%の改善率*が認められた。



総合評価



(DSファーマアニマルヘルス 開発時データ)

DRUG INFORMATION 使用前に必ず使用説明書を読み、注意事項を守って使用して下さい。

動物用医薬品

犬用慢性心不全改善剤

アピナック錠 6mg/12.5mg/25mg APINAC® Tablets

| 商品名 | アピナック®錠6mg/12.5mg/25mg APINAC® Tablets | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|-------|-----|--|--|-------|---|--|--|------------|--|---|--|----------|--|---|------|-----------|--|--|---|
| 区分 | 要指示薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 組成 | アピナック®錠6mgは1錠中アラセプリル6mgを含有する。 アピナック®錠12.5mgは1錠中アラセプリル12.5mgを含有する。 アピナック®錠25mgは1錠中アラセプリル25mgを含有する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 犬：僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全に伴う症状の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | 犬に体重1kg当たりアラセプリルとして、1日量1～3mgを1～2回に分割して経口投与する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>【一般的注意】</p> <p>(1)本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。</p> <p>(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。</p> <p>(3)本剤は定められた用法・用量を厳守すること。</p> <p>【使用者に対する注意】</p> <p>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。</p> <p>【犬に対する注意】</p> <p>1. 制限事項</p> <p>妊娠犬及び哺乳犬に対する安全性は確立されておらず、動物実験(ラット)で母乳中に移行することが認められているので、妊娠中及び授乳中の犬には投与しないこと。やむを得ず授乳中の犬に投与する場合には、授乳を中止させること。</p> <p>2. 副作用</p> <p>(1)降圧作用に基づきふらつき等が現れることがあるので、初回投与後及び増量後24時間は患畜を注意深く観察すること。</p> <p>(2)ときに蛋白尿、またヘマトクリット、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン、ALP、CPKに変動がみられることがある。</p> <p>(3)本剤の投与により食欲不振が現れることがある。</p> <p>(4)本剤の投与によりときに元気消失が現れることがある。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>カリウム保持性利尿剤と併用しないこと。</p> <p>4. 適用上の注意</p> <p>(1)必要により適切な対症療法(利尿・強心)を行うこと。重度の慢性心不全に対する本剤の単独投与による有効性は確立されていない。</p> <p>(2)肝・腎機能障害のある患畜及び肝・腎疾患の既往歴のある患畜に投与する場合には、少量投与より開始し、増量を必要とする場合は、患畜の状態を十分に観察しながら、徐々に行うこと。</p> <p>(3)腎前性高窒素血症が認められる場合には腎機能の監視を行い、本剤の投与及び対症療法を慎重に行うこと。本剤の投与中に高窒素血症(BUN、クレアチニンの上昇)が認められる場合には、患畜の状態を十分に観察しながら、先ず利尿剤の投与を減量或いは中止する。改善が認められない場合には本剤の投与を減量或いは中止し、補液等の対症療法を行うこと。</p> <p>【保管上の注意】</p> <p>(1)小児の手の届かないところに保管すること。</p> <p>(2)本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。</p> <p>(3)誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 | <p>貯法：室温保存</p> <p>包装：アピナック®錠6mg 100錠(10錠PTP×10シート)</p> <p>アピナック®錠12.5mg 100錠(10錠PTP×10シート)</p> <p>アピナック®錠25mg 100錠(10錠PTP×10シート)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>[投薬目安]</th> <th>アピナック錠®6mg</th> <th>アピナック錠®12.5mg</th> <th>アピナック錠®25mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-3kg</td> <td>1/2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2-6kg</td> <td>1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.2-12.5kg</td> <td></td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8.4-25kg</td> <td></td> <td>2</td> <td>又は 1</td> </tr> <tr> <td>16.7-50kg</td> <td></td> <td></td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> | [投薬目安] | アピナック錠®6mg | アピナック錠®12.5mg | アピナック錠®25mg | 1-3kg | 1/2 | | | 2-6kg | 1 | | | 4.2-12.5kg | | 1 | | 8.4-25kg | | 2 | 又は 1 | 16.7-50kg | | | 2 |
| [投薬目安] | アピナック錠®6mg | アピナック錠®12.5mg | アピナック錠®25mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1-3kg | 1/2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2-6kg | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4.2-12.5kg | | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8.4-25kg | | 2 | 又は 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16.7-50kg | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

製造販売元

DSファーマアニマルヘルス株式会社

〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7

<http://animal.ds-pharma.co.jp>

お客様相談窓口 ※携帯電話・PHSからもご利用いただけます。

☎ 0120-511022 (平日:9:00~17:00)