

2022年6月作成（第2版）
貯法 気密容器、室温保存

動物用医薬品

ループ利尿薬
要指示医薬品 指定医薬品



アプカード®錠0.75 アプカード®錠3

犬用トラセミド錠

【成分及び分量】

品 名	含量（1錠中）
アプカード®錠0.75	1錠(75mg) 中に、トラセミドを0.75mg 含有する。
アプカード®錠3	1錠(300mg) 中に、トラセミドを3mg 含有する。

【効能又は効果】

犬：うっ血性心不全に関連する水腫（浮腫）及び漏出を含む臨床症状（呼吸困難、発咳、運動耐性及び腹水）の改善及び維持

【用法及び用量】

体重1kgあたり0.1～0.6mg のトラセミドを1日1回経口投与する。
利尿効果の強さを変更する必要がある場合には、腎機能及び電解質の状態に注意しつつ、用量範囲内で用量を0.1 mg/kg刻みで増減させること。なお、体重1kgあたりの用量は目安であり、用量及び体重より適した錠剤を選択し、あるいは錠剤の割線により分割して用量を調整すること。
うっ血性心不全の症状がコントロールされ、患犬の状態が安定した後、本剤による長期の利尿療法が必要な場合には、最小有効量で投与を継続すること。

【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治療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。

（使用者に対する注意）

- 使用上の注意を守り、本剤を取り扱うこと。

（犬に関する注意）

- 特に本剤を腎機能が低下している犬に投与する場合は、獣医師に指示された用法・用量を厳守すること。

（取り扱い及び廃棄に関する事項）

- 食品と区分し、小児の手の届かないところに保管すること。
- 本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。
- 本剤は必要時までブリスター包装のままで保管し、ブリスターは外箱に入れて保管すること。また、ブリスターを開封し錠剤を取り出した場合には、7日以内に使用すること。
- 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れ替えないこと。
- 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。
- 本剤を廃棄する際は、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）

- 誤って本剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- トラセミド又は他のスルホンアミド系薬剤（フロセミド、アツセミド製剤）に対する過敏症の既往がある者は、本剤を投与する際慎重に行うこと。

（犬に関する注意）

- 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。
- 本剤の使用により脱水の恐れがあるため、自由に水分を摂取できるようにすること。

（専門的事項）

1. 禁忌

- 急性腎不全（尿閉、急性糸球体腎炎）又は慢性腎不全（IRISステージ4）を呈する犬には使用しないこと。
- 重度の脱水、循環血漿量減少又は低血圧がみられる犬には使用しないこと。
- 他のループ利尿薬を併用しないこと。
- トラセミドに対する過敏症を有する犬には使用しないこと。

2. 対象動物の使用制限等

- 本剤は経口薬のため、急性肺水腫、胸水及び／又は腹水が発症し、救急治療を必要としている犬の治療には適さない。
- 糖尿病のある犬及び別のループ利尿薬を高用量で処方されたことがある犬に対しては、本剤を慎重に投与すること。
- 電解質失調・水分バランス異常のいずれか一方又は両方の既往がある犬では、これらの状態を是正してから本剤の投与を開始すること。
- うっ血性心不全の症状を別の利尿薬により治療中で、臨床状態が安定している犬には、本剤の投与を開始してはならない。ただし、臨床状態の不安定化及び副作用のリスクを考慮した上で、本剤の投与開始が妥当と判断される場合には、この限りでない。
- 本剤は、妊娠犬又は授乳犬における安全性が確立されていないため、妊娠中、授乳中及び繁殖用の犬には使用しないこと。
- 本剤は、体重3.0kg未満の犬に対する安全性は確認されていない。
- ジゴキシンの過量投与の既往歴を有する犬に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。
- 利尿薬を投与せず、臨床症状や浮腫（水腫）の状態が安定している犬に対して本剤を使用しないこと。
- 利尿薬の投与により、症状の改善あるいは維持が期待できない犬に対して、本剤を使用しないこと。

3. 重要な基本的事項

- 慢性腎不全（IRISステージ3）を呈する犬には、腎機能、脱水状態の有無及び血清中電解質濃度の状態をモニターしながら慎重に投与すること。
- 本剤は、一定のタイミング（食前又は食後）で投与するよう飼い主に指導すること。トラセミドの吸収量は、食事により影響を受ける可能性がある。
- 初回投与時は、1日1回、体重1kgあたり0.2～0.6mgの範囲から必要な用量を選択し、投与すること。初回投与後は、必要に応じて1日1回、体重1kgあたり0.1～0.6mgの範囲で用量を調整すること。
- 初回投与時に、1日1回、体重1kgあたり0.2mgでも明らかに過量であると判断した場合には、体重1kgあたり0.1mgから開始することができる。
- 投与開始時、投与開始の24～48時間後、用量変更の24～48時間後及び有害事象が発生した時点で、腎機能、脱水状態の有無及び血清中電解質濃度の状態をモニターすること。なお、投与期間中、担当獣医師は、これらパラメータを定期的にモニターすること。
- 本剤の用量は体重1kgあたり0.1～0.6mgを1日1回である。患犬を快適な状態に保つため、腎機能及び電解質の状態に注意しつつ用量を増減させること。臨床試験において、大部分の犬は1日1回、体重1kgあたり0.3mg以下の用量で安定していた。
- 利尿効果の強さを変更する必要がある場合には、用量範囲内で用量を0.1 mg/kg刻みで増減させること。
- うっ血性心不全の症状がコントロールされ、患犬の状態が安定した後、本剤による長期の利尿療法が必要な場合には、最小有効量で投与を継続すること。
- 適切な利尿用量の確認には、頻回の再検査が有効である。排尿が起こる時間をコントロールする必要がある場合には、投与時刻を調整すること。
- 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。必要に応じて、ACE阻害薬、ジゴキシン又はビモベンダン等を併用すること。
- 本剤は、主として腎臓より排泄されるため、腎機能の低下が認められる場合には、本剤の体内残留時間が長くなる可能性があるため用量を減らすなど慎重に投与すること。
- 本剤は、僧帽弁疾患又は拡張型心筋症以外のうっ血性心不全に対する有効性は確認されていない。
- 本剤は、先天性心疾患（動脈管開存症、肺動脈又は大動脈狭窄症、右大動脈弓遺残症、心房又は心室中隔欠損症、Fallot 3徴症又は四徴症、僧帽弁奇形、三尖弁閉鎖症など）を有する犬に対する有効性は確認されていない。
- 本剤は、犬糸状虫寄生による腹水・浮腫に対する有効性は確認されていない。
- 本剤は、血圧に対する有効性は確認されていない。

4. 相互作用

- ループ利尿薬と非ステロイド系抗炎症薬を併用すると、ナトリウム排泄増加作用が低下する可能性がある。
- 電解質平衡に悪影響を及ぼす薬剤（副腎皮質ホルモン、アムホテリシンB、強心配糖体、その他の利尿薬）を併用する場合には、注意深いモニターが必要である。
- 腎不全又は腎機能の低下のリスクを高める薬剤の併用は避けること。アミノグリコシド系又はセファロスポリン系の薬剤を併用すると、腎毒性及び耳毒性のリスクが高まる可能性がある。
- 本剤は、スルホンアミドアレルギーのリスクを高める可能性がある。

- 本剤はサリチル酸系薬剤の腎排泄を抑制することにより、毒性のリスクを高める可能性がある。
- 本剤を血漿蛋白結合率が高い他剤と併用する際には注意が必要である。トラセミドの腎分泌は蛋白結合により促進されるため、他剤で置換され血漿蛋白結合率が低下すると、利尿耐性が引き起こされる可能性がある。
- 本剤は、シトクロムP450ファミリーのCYP3A4により代謝される薬剤（ジゴキシン、エナラプリル、プレンロフィン、ドキシサイクリン、シクロスポリン）及びCYP2E1により代謝される薬剤（イソフルラン、セボフルラン、テオフィリン）との併用により全身血中からのクリアランスが低下する可能性がある。
- 本剤は、降圧剤（特にACE阻害薬）との併用により、降圧作用を増強する恐れがある。
- 心臓病治療薬（ACE阻害薬、ジゴキシン、ビモベンダンなど）を併用する場合には、治療効果に応じて用法用量の変更が必要となることがある。

5. 副作用

- 本剤の投与中、腎機能の低下が極めて高頻度（10%以上（IRISステージ2：4.0%、IRISステージ3：7.2%、IRISステージ4：2.4%））にみられる。
- 本剤の利尿作用により、血液濃縮とともに、多尿・多飲のいずれか一方又は両方が極めて高頻度（10%以上）に認められる。
- 長期投与により、電解質欠乏症（低カリウム血症、低クロール血症、低マグネシウム血症）及び脱水・乾燥（耳、四肢、鼻及び皮膚等）が発生する可能性がある。
- 消化器症状として下痢が高頻度（5%以上）に認められる。
- 消化器症状として嘔吐が高頻度（5%以上）に認められる。
- その他の消化器症状として、便量減少、無便、又は軟便が認められることがある。
- 皮膚症状として、耳介の内側に一過性かつ可逆性の紅斑が認められる場合がある。
- 尿路障害として、尿失禁、膀胱炎又は尿異常が認められることがある。
- 循環器系症状として、循環障害、不整脈又は低血圧が認められることがある。

6. 過量投与

- 過量投与により脱水、電解質失調、腎機能の低下、食欲消失、体重減少及び心血管虚脱のリスクが高まると予想される。過量投与に対する処置は対症療法により行うこと。

【薬理学的情報等】

（薬物動態）

1. 血中薬物動態（表1）

ビーグル犬10頭に、トラセミドとして0.2mg/kgを1日1回14日間投与したとき、T_{1/2}は0.29h、T_{max}は2.1h、C_{max}は1.8μg/mLであった。また、14日間投与による蓄積は認められなかった。

表1 薬物動態パラメータ

パラメータ	1日目	14日目
T _{max} (h)	2.1	3.0
C _{max} (μg/mL)	1.8	2.2
AUC ₂₄ (μg・h/mL)	15.8	18.7
AUC _{last} (μg・h/mL)	15.8	21.4
AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	17.5	21.4

2. 食事の影響

ビーグル犬10頭にトラセミドとして0.2mg/kgを食後条件又は絶食条件で経口投与した。単回経口投与（0.2mg/kg）のAUC_{last}の平均は、食後条件（21.7μg・h/mL）では絶食条件（16.1μg・h/mL）より高かった。また、絶食条件における生物学的利用率は約90%であった。

3. 代謝・排泄

本剤は、未変化体として60～70%が尿中に排泄される。また、一部は肝臓で代謝される。

（薬効薬理）

1. 作用機序

トラセミドは、スルホニル尿素-ピリジン系のループ利尿薬で、主な作用部位はヘンレ係路上行脚髄質部である。ループ利尿薬は、主として細胞の管腔側からNa⁺/2Cl⁻/K⁺共輸送体を阻害する。また、トラセミドにはアルドステロン受容体拮抗作用があり、抗アルドステロン作用により他のループ利尿薬に比べて低カリウム血症を起こしにくい。更に、低用量では、レニン-アンジオテンシン系賦活作用がフロセミドより弱い。

2. 薬効薬理試験

ビーグル犬8頭に対して、トラセミドとして0.1mg/kgを経口投与したとき、投与後の24時間尿は投与前と比較して約40%増加した。

（対象動物安全性）

1. 13週間投与試験

4～5箇月齢のビーグル犬32頭に対して、本剤を対照群、0.1mg/kg、0.3mg/kg又は0.6mg/kgの投与量で経口投与した。耳介内部の発赤・小紅斑が、全ての群において認められた。また、全ての投与群において、利尿作用に伴う乾燥症状及び摂水量の増加が認められた。血液生化学的検査において、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、アルドステロンが高値を示した。一方、カリウム、クロール、無機リン、総カルシウム、マグネシウムの低値も認められた。13週間投与後における剖検では、肉眼的病理検査所見は認められなかった。器官重量の測定では、0.6mg/kg群において対照群と比較して有意に腎臓重量の増加が認められた。腎臓の病理組織学的検査では、腎皮質及び髄質外部に好塩基性尿細管の出現が認められた。以上より、本試験において認められた変化は、利尿薬の予想される薬理作用によるものであり、臨床の現場で問題となる有害事象を伴わなかった。

2. 5日間投与試験

6～11箇月のビーグル犬10頭に対して、本剤を最大常用量（0.6mg/kg）の約2.5倍量（1.5mg/kg）又は約7.5倍量（4.5mg/kg）の投与量で経口投与した。5日間投与した結果、嘔吐、下痢、摂餌量の低下、摂水量の増加が認められた。また、常用量と比較して血中クレアチニンの上昇、血中ナトリウムの低下、血中カリウムの低下、血中クロールの低下が認められた。

（臨床試験成績）

臨床におけるうっ血性心不全に対する本剤の有効性及び安全性を確認することを目的に、251頭の犬による臨床試験を実施した。

本臨床試験は、改変NYHA（ニューヨーク心臓協会）分類でステージⅡ、Ⅲ又はⅣ（表2）に分類されるうっ血性心不全（僧帽弁膜症又は拡張型心筋症）に罹患し、心不全に起因する肺水腫、胸水又は腹水の現症を有するか1回以上の既往があり、利尿剤による長期の外來治療を必要とする等の基準に適合した犬を本試験の対象とした。

表2 改変NYHAステージ

ステージⅡ	高強度又は長時間の運動中に症状（疲労、呼吸困難、発咳など）が発現。
ステージⅢ	中強度の運動中に症状（疲労、呼吸困難、発咳など）が発現。
ステージⅣ	運動不耐性。安静時に臨床徴候を呈する。

対象の犬に対し、アプカード錠（1日1回、1回0.1～0.6mg/kg）又はフロセミド錠（1日2回、1回1～5mg/kg）の投与を行った。初回投与量は、フロセミドの投与量として投与量を決定し、以下の換算表（表3）を用いて投与量を決定した。

表3 臨床試験でのフロセミドの換算表

投与量 （フロセミドとして）	1 mg/kg 1日2回	2 mg/kg 1日2回	3 mg/kg 1日2回	4 mg/kg 1日2回	5 mg/kg 1日2回
トラセミド群の 投与量	0.2 mg/kg 1日1回	0.3 mg/kg 1日1回	0.4 mg/kg 1日1回	0.5 mg/kg 1日1回	0.6 mg/kg 1日1回

1. 有効性

臨床試験における有効性は、有効性スコア（呼吸困難、発咳の頻度、運動耐性及び腹水）をもとに算出した。除外症例を除く223症例の投与84日目における有効性は、以下の通りであった。

表4 84日目における有効率

	被験薬群（トラセミド）	対照薬群（フロセミド）
症例数	107	116
有効率	65.4%	60.3%

※途中で脱落した犬は、無効としている。

本臨床試験では、改変NYHA分類でステージⅡ、Ⅲ又はⅣに該当する犬を組み入れている。いずれの投与群においても、改変NYHA ステージは、組み入れ時と比較して明らかな経時的改善を示した。例えば、ステージⅢ又はⅣであった被験犬の割合は、フロセミド群及びトラセミド群で、組み入れ時にそれぞれ60.3%及び57.0%であった一方、7日目にそれぞれ37.4%及び31.7%であった。

2. 安全性

臨床試験期間中にトラセミド群で、最も高頻度に認められた有害事象は、多尿（22.2%）であり、次いで頻度が高い順に、多飲（16.7%）、腎機能不全（13.5%）、死亡（9.5%）、嘔吐（7.9%）、尿失禁（8.7%）、下痢（7.9%）であった。その他の有害事象を以下に示す。

表5 トラセミド群及びフロセミド群で認められた有害事象

	トラセミド群(n=126)	フロセミド群(n=125)
全身障害	死亡(9.5%)、多飲(16.7%)、嗜眠(4.0%)、食欲消失(5.6%)、食欲障害(1.6%)、原因不明の全身障害(1.6%)、チアノーゼ(0.8%)	死亡(14.4%)、多飲(3.2%)、嗜眠(4.0%)、食欲消失(1.6%)、食欲障害(2.4%)、脱水(1.6%)、高熱(1.6%)、倦怠感(0.8%)、原因不明の水腫(0.8%)、体重減少(0.8%)
腎及び尿路障害	多尿(22.2%)、腎機能不全(13.5%)、尿失禁(8.7%)、膀胱炎(0.8%)、尿異常(1.6%)	多尿(3.2%)、腎機能不全(6.4%)、尿失禁(1.6%)、膀胱炎(0.8%)、排尿困難(0.8%)、腎炎(0.8%)、尿路結石(0.8%)
胃腸障害	下痢(6.3%)、嘔吐(7.9%)、腸内容うっ滞(1.6%)、原因不明の胃腸障害(0.8%)、出血性下痢(0.8%)、口腔痛(0.8%)	下痢(5.6%)、嘔吐(3.2%)、口臭(2.4%)、歯肉疾患(1.6%)、腹腔ヘルニア(0.8%)、腹水(0.8%)、胃炎(0.8%)、便失禁(0.8%)、死亡(0.8%)
呼吸器障害	肺水腫(4.0%)、呼吸障害(4.0%)、発咳(1.6%)、鼻端乾燥(0.8%)、気管虚脱(0.8%)	肺水腫(3.2%)、呼吸障害(0.8%)、発咳(1.6%)、頬呼吸(0.8%)
心血管障害	循環障害(3.2%)、心停止(0.8%)、心不全悪化(0.8%)、高血圧(0.8%)	循環障害(0.8%)、心停止(0.8%)、心不全悪化(0.8%)、心不全(0.8%)、心嚢液貯留(0.8%)
神経系障害	運動失調(0.8%)、筋振戦(1.6%)、	運動失調(1.6%)、脳血管発作(1.6%)、原因不明の神経障害(0.8%)
皮膚・皮膚附属器障害	細菌性皮膚感染症(0.8%)、皮膚炎又は湿疹(1.6%)、皮膚・皮膚付属新生物(0.8%)、皮膚出血(0.8%)、詳細不明の皮膚病変(0.8%)	細菌性皮膚感染症(0.8%)、脱毛(0.8%)
骨格筋系障害の内訳	原因不明の骨格筋系障害(0.8%)、関節痛(0.8%)、跛行(0.8%)、腱断裂(0.8%)	関節症(1.6%)、原因不明の骨格筋系障害(0.8%)
生殖系障害	子宮炎(1.6%)、卵巣嚢胞(0.8%)、子宮出血(0.8%)	子宮炎(0.8%)
行動障害	失見当識(0.8%)、運動亢進(1.6%)	失見当識(0.8%)
血液及びリンパ系障害	血栓症(0.8%)、リンパ腫(0.8%)、脾臓新生物(0.8%)	血栓症(0.8%)
眼障害	結膜炎(0.8%)、詳細不明の眼障害(0.8%)	結膜炎(0.8%)、角膜潰瘍(0.8%)
肝胆道系障害	詳細不明の肝疾患(0.8%)、肝不全(0.8%)、肝障害(0.8%)	—
耳及び内耳障害	外耳炎(0.8%)	—
代謝及び栄養障害	電解質異常(0.8%)	—
精神障害	不安障害(0.8%)	—

【包装】

アブカード錠®0.75 150錠(10錠 × 15シート)
アブカード錠®3 100錠(10錠 × 10シート)

【製品情報お問い合わせ先】

日本全薬工業株式会社
CA事業部
〒963-0196
福島県郡山市安積町笹川字平ノ上1-1
TEL 024-945-2332
受付時間 9:00～17:00
(土日祝日・弊社休業日を除く)

【販売元】

 日本全薬工業株式会社
ZENOAQ 福島県郡山市安積町笹川字平ノ上1-1

【製造販売元(輸入発売元)】

ベトキノールジャパン株式会社
東京都港区芝大門1丁目1-23

【製造元】

 ベトキノール (フランス)

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症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に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。