

2023年6月改訂
2022年4月改訂

動物用医薬品

犬用慢性心不全改善剤

要指示医薬品 指定医薬品

アピナック錠[®]6mg

アピナック錠[®]12.5mg

アピナック錠[®]25mg

	アピナック錠		
	6mg	12.5mg	25mg
承認指令書 番号	24動薬 第2139号	17消安 第2510号	17消安 第2511号
販売開始	2013年 5月	2005年 1月	2005年 1月
再審査結果	—	2004年 8月	2004年 8月

®登録商標

【本質の説明又は製造方法】

アピナック錠は、アラセプリルを有効成分とする、マイルドな作用が長時間持続するアンジオテンシン変換酵素(ACE、キニナーゼⅡ)阻害剤である。アラセプリルは生体内でデアセチルアラセプリルに変換され、さらに代謝されてカプトプリルとなる。デアセチルアラセプリルは動脈血管壁に良好に移行し、末梢交感神経を直接抑制することにより、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系を介すことなく血管拡張作用を示す。

また、活性代謝物のカプトプリルはACEを阻害することにより、RAA系を介して動・静脈両方を拡張する。

アラセプリルは、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、前負荷及び後負荷を持続的に軽減することが明らかにされている。

アピナック錠は臨床試験において、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ともに、あるいは単独で投与された。その結果、従来の利尿・強心のみの治療と比較して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る。

【成分及び分量】

品名	アピナック錠 6mg	アピナック錠 12.5mg	アピナック錠 25mg
有効成分	日本薬局方 アラセプリル		
含量	1錠(38.4mg)中 6mg	1錠(80mg)中 12.5mg	1錠(100mg)中 25mg

【効能又は効果】

犬：僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全に伴う症状の改善

【用法及び用量】

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】

(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。
- 本剤の保管は、直射日光、高温及び多湿を避けること。
- 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。

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。

(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。

(専門的事項)

1. 対象動物の使用制限等

- 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。

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 肝・腎機能障害のある犬及び肝・腎疾患の既往歴のある犬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、犬の状態を十分に観察しながら、徐々に行うこと。
- 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、次のように本剤等の投与を慎重に行うこと。
 - 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、犬の状態を十分に観察し、利尿剤が投与されている場合、それを減量する、あるいは中止する等の措置を行うこと。
 - 改善が認められない場合には、本剤の投与を減量あるいは中止すること。
 - 状況に応じて補液等の適切な対症療法を行うこと。

3. 相互作用

- カリウム保持性利尿剤と併用しないこと。

4. 副作用

- 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時間は犬を注意深く観察すること。
- 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。
- 本剤の投与により、食欲不振がみられることがある。
- 本剤の投与により、ときに元氣消失がみられることがある。

【薬理学的情報等】

(薬効薬理)

本剤は、経口投与後デアセチルアラセプリルとカプトプリルに変換されて、RAA系を抑制することにより、末梢血管抵抗を減少させ前負荷及び後負荷を軽減する。

1. 酵素阻害作用

アラセプリルは、*in vitro*では著明な酵素(ACE、キニナーゼⅡ)阻害作用を示さないが、*in vivo*ではカプトプリルと同重量投与で同等の強さの阻害作用を示し、作用の持続時間はより長かった。

2. 慢性心不全犬の心臓に及ぼす作用

アラセプリルは、実験的に作出した慢性心不全モデル犬に1、3及び10mg/kgを単回投与すると、血漿中ACE活性を阻害し、前負荷の指標である肺動脈楔入圧及び後負荷の指標である全末梢血管抵抗を持続的に減少させた。この変化は1mg/kg投与から認められ、その程度は3mg/kgと10mg/kg投与でほぼ同等であった。

3. 腎機能に及ぼす作用

アラセプリルは、糸球体ろ過値には著明な影響を与えることなく、腎血漿流量、尿量及び尿中ナトリウム排泄量を増加させた。

(体内薬物動態)

1. 血漿中濃度

ビーグル犬6頭にアラセプリル1.87mg/kgを経口投与した時の遊離型カプトプリルの血漿中濃度は、投与後0.5時間でピークに達し、ピーク値は337ng/mL、半減期は約1時間であった。総カプトプリルの血漿中濃度(遊離型カプトプリル及び混合ジスルフィド体の和)は、投与後1時間で遊離型カプトプリルの約2.3倍のピークに達し、半減期は約5時間であった。

2. 組織中濃度

ラットに ^{14}C アラセプリルを1回経口投与した時の組織中放射活性濃度は、1時間後に最大となった。この時の放射活性濃度は、腎臓が最も高く血漿中濃度の5.3倍、次いで肝臓の1.3倍であった。その他の組織は血漿中濃度より低く、脳内濃度は血漿中濃度の1/40程度であり、放射活性の中樞神経系への移行は極めて低かった。また、 ^{14}C アラセプリル反復投与後の組織分布は、単回投与とほとんど変わらなかった。

3. 代謝

アラセプリルは、経口投与後体内で容易に脱アセチル化されてデアセチルアラセプリルとなり、次いでフェニルアラニンを遊離して遊離型カプトプリルにも変換される。デアセチルアラセプリルは体循環血液中に存在し、その蛋白結合体は組織への効率的なカプトプリル供給体となる。これが、アラセプリルの薬効の持続性に関与していると考えられる。

4. 排泄

^{14}C アラセプリルをラットに単回投与すると、投与後96時間までに投与した放射活性の38～40%が尿中に、55～56%が糞中に排泄された。また、1日1回10日間反復投与した時の投与後24時間までの尿中、糞中排泄率は、投与量のそれぞれ約40%、50%とほぼ一定で、反復投与による変化は認められなかった。

(毒性)

1. 急性毒性

投与経路 動物種・性		腹腔内	皮下	経口
マウス (ICR)	♂	2,921	>3,000	>5,000
	♀	3,031	>3,000	>5,000
ラット(SD)	♂	1,872	>3,000	>5,000
	♀	2,441	>3,000	>5,000
イヌ (Beagle)	♂	—	—	>1,600
	♀	—	—	>1,600

2. 亜急性・慢性毒性

ラット及びイヌの1ヵ月間投与の亜急性毒性試験において、ラットの300mg/kg及びイヌの120mg/kgで貧血がみられ、さらに高用量群では、腎(BUNの上昇、腎尿管の変性等)と消化器系(下痢・軟便)への影響がみられた。ラットの6ヵ月間投与の慢性毒性試験において、100mg/kgでBUNの上昇、300mg/kgで尿中、血中電解質への影響がみられたが、休薬により回復性を示した。

3. 生殖に及ぼす影響

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、40～1,000mg/kgで親動物の生殖能力や胎子の初期発生に影響はみられなかった。ラットの胎子の器官形成期投与試験において、3,000mg/kgで致死、催奇形性は認められなかった。出生子では、3,000mg/kgでわずかな体重増加の抑制以外、本剤による影響はみられなかった。イヌの胎子の器官形成期投与試験において、600mg/kgで致死、催奇形性は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期投与試験において、出生時では、1,000mg/kgで体重増加の抑制、F2子を分娩した動物に着床痕数の減少が認められた以外、本剤による影響はみられなかった。

(安全性)

6ヵ月齢のビーグル犬にアラセプリル3、10、30mg/kg/日を16週間経口投与したところ、臨床検査成績に毒性所見を何ら認めなかった。そのため、それ以降は投与量を各2倍に増量して52週目まで経口投与した。その結果、低用量(3→6mg/kg/日)群で極めて軽度、また中用量(10→20mg/kg/日)及び高用量(30→60mg/kg/日)群で軽度の収縮期血圧の低下傾向が認められたが、その他に毒性的に意義のある所見は認められなかった。

(性状)

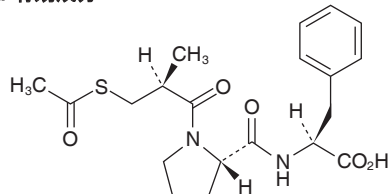
1. 製剤

アピナック錠 6mgは、白色の片面割線入り素錠である。

アピナック錠 12.5mgは、白色の両面割線入り素錠である。

アピナック錠 25mgは、白色の片面割線入り素錠である。

2. 有効成分



一般名：アラセプリル Alacepril

化学名：(2S)-2-[(2S)-1-[(2S)-3-(Acetylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]pyrrolidine-2-carbonyl]amino-3-phenylpropanoic acid

分子式： $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

分子量：406.50

融点：153～157℃

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包装】

アピナック錠 6mg 100錠(10錠×10)

アピナック錠 12.5mg 100錠(10錠×10)

アピナック錠 25mg 100錠(10錠×10)

【製品情報お問い合わせ先】

物産アニマルヘルス株式会社

〒541-0053 大阪市中央区本町2-5-7

<https://www.bussan-ah.com>

製造販売元

物産アニマルヘルス株式会社

大阪市中央区本町2-5-7

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(<https://www.maff.go.jp/rval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。