

2022年5月改訂 Z004

貯法 気密容器 室温保存

	チュアブル25	チュアブル75	チュアブル100
承認指令書番号	農林水産省指令 3動薬第3395号	農林水産省指令 3動薬第3396号	農林水産省指令 3動薬第3397号
販売開始	2003年4月		
再審査結果	2008年4月		

非ステロイド性消炎・鎮痛剤
(COX-2選択的阻害剤)
劇薬 要指示医薬品 指定医薬品

リマダイル[®]チュアブル25

リマダイル[®]チュアブル75

リマダイル[®]チュアブル100

リマダイル[®]チュアブルはカルプロフェンを主成分とする犬向け経口投与剤である。カルプロフェンはプロピオン酸系に属する非麻酔性の非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)である。

【成分及び分量】

品名	リマダイル チュアブル25	リマダイル チュアブル75	リマダイル チュアブル100
有効成分	カルプロフェン		
含量	本剤1錠(500mg)中 25.000mg	本剤1錠(1500mg)中 75.000mg	本剤1錠(2000mg)中 100.000mg

【効能又は効果】

運動器疾患(骨関節炎等)に伴う炎症及び疼痛の緩和

【用法及び用量】

犬：体重1kgあたりカルプロフェン4.4mgを1日量として、1日1回あるいは2回に分けて経口投与する。本剤は割線入りであるため、用量は1/2錠ずつの増量で算定する。

【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。
 - 食品と区別し、保管すること。
 - 盗食を防ぐため、確実な場所に保管すること。
- 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)
 - 投薬期間中は犬の状態を観察し、もし異常が見られたら投薬を中止すること。
 - 本剤の投与により、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
 - 犬以外の動物には投与しないこと。
 - 体重2kg未満の犬には投与しないこと。
 - 妊娠中及び授乳中の犬には投与しないこと。
 - 肝あるいは腎に障害のある犬には極力投与を避けること。
 - 出血傾向のある犬には極力投与を避けること。
- ②重要な基本的注意
 - 本剤の使用に際しては、獣医師が14日ごとに診察し、その結果に基づいて処方日数を決めること。
 - 本剤はトウモロコシ、コムギ及び豚肝臓を原材料に使用しているため、これらの食物にアレルギーを有する犬に投与するとアレルギー反応を起こすことがある。

③相互作用

- ・非ステロイド系及びステロイド系抗炎症剤と併用しないこと。
- ・本剤は非ステロイド系抗炎症剤であるため血漿蛋白結合能が高く、他の蛋白結合能の高い薬物を併用すると血漿蛋白との結合において競合し、本剤又は他の薬物の血漿中遊離体の濃度が変化して単独投与の場合より高くあるいは低くなることもある。したがって、本剤又は他の薬物の有効性及び安全性に変化が起きる場合があるので、他の蛋白結合能の高い薬物との併用には十分注意すること。なお、蛋白結合能の高い薬物としては、ヒトにおいて、抗凝固剤、炭酸脱水酵素抑制剤及びループ利尿剤等一部の利尿剤、一部のACE阻害剤等がある。

④副作用

- ・本剤の投与により、ときに黒色便あるいは血様便が認められることがある。
- ・本剤の投与により、ときに一過性の食欲減退、元気消失、嘔吐及び下痢が見られることがある。

【薬理学的情報等】

(薬物動態)

リマダイル®チュアブル錠あたりのカルプロフェン含有量はリマダイル®錠と同じであり、両製剤間の体内動態は同等であることが確認されている。

1. 吸収

(1)単回投与

イヌにカルプロフェン100mg(溶液)を単回経口投与すると速やかに吸収され、溶液の静脈投与との比較により完全な生物学的利用率を示した。イヌのリマダイル®錠の常用量(4.4mg/kg)を単回投与したとき、カルプロフェンの最高血漿中濃度到達時間(t_{max})の平均値は投与後1.1時間、最高血漿中濃度(C_{max})の平均値は54.7 $\mu\text{g/mL}$ 、半減期($t_{1/2}$)の平均値は8.6時間であった。

(2)反復投与

カルプロフェン(ゼラチンカプセルに封入)2、7または25mg/kgを1日1回、52週間反復経口投与したとき、52週間投与後の C_{max} 、 t_{max} および $t_{1/2}$ の薬物動態パラメータは、初回投与時の値と比較して有意に変化せず、薬物の蓄積または代謝の誘導や阻害は認められなかった。

(3)単回および2回分割投与

イヌにカルプロフェン(錠剤)4.4mg/kgを1回または2.2mg/kgを12時間の間隔をあけて2回経口投与したとき、いずれの投与方法においても血漿中のカルプロフェン濃度は投与後1時間にピークに達した。単回投与群の C_{max} は2回投与群の約2倍であったが、AUCおよび $t_{1/2}$ には投与回数による変化は認められなかった。

2. 代謝・排泄

イヌに ^{14}C -カルプロフェン(溶液)1mg/kgを単回経口投与し、尿中および糞中への放射能の排泄率を調べたところ、放射能の累積排泄率は、糞中(0~96時間)では投与量の約67~71%、尿中(0~120時間)では約7~19%であった。

(臨床成績)

国内11ヵ所の動物病院で犬116頭(最終臨床評価80頭)を用いて実施した。投薬開始時において臨床症状の持続が2週間以内の症例を急性症例、2週間を超えた症例を慢性症例とし、リマダイル®錠の常用量を1日2回に分けて、急性症例では3日間、慢性症例では7日間あるいは14日間投与した。投薬開始日(試験0日目)に投薬前検査を行い、投薬後検査(最終投薬日の翌日)の合計臨床症状スコアが投薬前のものより60%以上減少したときに有効と判定した。慢性症例のうち、7日目の検査で60%以上の減少がみられなかったものについては投薬を更に7日間延長し、14日目に再度検査を実施した。その結果、急性症例の有効率〔(評価対象症例中の有効症例数/評価対象症例数)×100〕は88%、慢性症例の有効率は72%であった。

試験期間中、死亡例および重篤な有害事象の報告はなかったが、投与された116頭中6頭において下痢、嘔吐および横臥(1頭)、呼吸困難(1頭)、食欲および活動性の低下(1頭)、軟便(1頭)、黒色便(1頭)および過活動(1頭)の9種の有害事象が報告された。

下痢、嘔吐および横臥の1頭は投薬中止後は正常にもどり、このイヌには、以前からアレルギー体質が認められていた。呼吸困難の1頭は以前より時折呼吸不全を起こしており、投薬時に薬を無理に口に押し込んだことが原因ではないかと考えられた。食欲および活動性の低下の1頭ならびに過活動の1頭は投与中止後正常にもどった。軟便の1頭ならびに黒色便の1頭は他薬剤を併用しており、カルプロフェンとの因果関係が判断できなかった。

疾患別有効率

臨床診断	急性症例	慢性症例	計
軟部組織疾患			
筋炎/筋疾患	0%(0/1)		0%(0/1)
滑液包炎		50%(1/2)	50%(1/2)
捻挫	88%(7/8)	100%(1/1)	89%(8/9)
その他または複合疾患	100%(1/1)	100%(2/2)	100%(3/3)
小計			80%(12/15)
整形外科的疾患			
骨関節炎/変形性関節症		80%(4/5)	80%(4/5)
股関節形成異常		67%(14/21)	67%(14/21)
脱臼	100%(4/4)	90%(9/10)	93%(13/14)
十字靭帯/関節間軟骨損傷	100%(1/1)	100%(3/3)	100%(4/4)
骨折	100%(1/1)	100%(1/1)	100%(2/2)
その他または複合疾患		58%(11/19)	58%(11/19)
小計			74%(48/65)
計	88%(14/16)	72%(46/64)	75%(60/80)

(薬効薬理)

ラット足蹠皮下へのカラゲニン注射により発症する足蹠浮腫に対するカルプロフェンの抑制効果はアスピリンの約9倍であった。マウス腹腔への酢酸を投与することにより生ずるライシグ(腹部のよじり)の回数を疼痛強度の指標とした急性疼痛に対する評価において、カルプロフェンはアスピリンの約6倍の鎮痛作用を示した。[1]

他のNSAIDsと同様にカルプロフェンを使用した際に副作用が起る可能性がある。NSAIDsで最も多く報告されている有害事象は胃腸障害であるが、腎臓や血液、神経、肝臓等への副作用と疑われる事象も報告されている[2]。カルプロフェンの作用機序の一部は、他のNSAIDsと同様、シクロオキシゲナーゼ(COX)活性の阻害に関連していると考えられている。哺乳類には2種類のCOXがあり[3]、構成酵素であるCOX-1は正常な胃腸および腎機能に不可欠なプロスタグランジン(PG)を生合成し、誘導酵素であるCOX-2は炎症に関与するPGを生合成する。COX-2の抑制は炎症反応を抑制する一方、COX-1の抑制は胃腸および腎毒性を引き起こすと考えられている。

NSAIDsによってはCOX-1およびCOX-2に対する作用が動物種によって異なるものがある[4]。イヌの培養細胞を用いた*in vitro*試験で、カルプロフェンはCOX-1に対してCOX-2を100倍以上の選択性で阻害した[5]。

【安全性】

1. イヌ経口6週間安全性試験

8～13ヵ月齢のビーグル犬各群8頭に、リマダイル®錠をカルプロフェンとして0(プラセボ)、4.4(常用量)、13.2(3倍量)、22.0(5倍量)mg/kg/日を42日間連続、あるいはリマダイル®錠をカルプロフェンとして0(プラセボ)、44(10倍量)mg/kg/日を14日間連続、1日2回に分けて経口投与したところ、この2つの試験で明らかな有害反応は認められなかった。5倍量群の1頭で投与2週目に血清アルブミンが2.1g/dLに減少したが、投与4週目には投与開始前の値(2.6g/dL)に回復し、投与6週目の最終評価の時点で2.3g/dLとなった。黒色便あるいは血様便が、常用量群に1頭(1回)、3倍量群に1頭(2回)みられた。また、3倍量群の1頭で、結腸粘膜の赤色部が観察された。また、10倍量群では2頭が低アルブミン血症を示した。10倍量群の投与2週目での血清アルブミンの平均値(2.38g/dL)は各プラセボ対照群の平均値(それぞれ2.88および2.93g/dL)より低かった。黒色便あるいは血様便が1頭(3回)で認められた。5頭の小腸粘膜に赤色部が観察され、これらの組織学的検査において潰瘍形成は認められなかったものの、うち2頭で粘膜固有層の軽微なうっ血がみられた。

2. イヌ経口13週間毒性試験

6～8ヵ月齢のビーグル犬各群6頭にカルプロフェンの0、1、5、25mg/kg/日(常用量の5.7倍量まで)を、ゼラチンカプセルを用いて1日1回、13週間経口投与したところ、臨床的に十分な耐用性を示した。ALTの軽度な上昇が25mg/kg/日群で3頭にみられた(投与開始前：12.5IU/L、投与期間中：27.5～31.7IU/L)以外に、薬物に関連した検査所見あるいは病理所見は認められなかった。

3. イヌ長期毒性試験

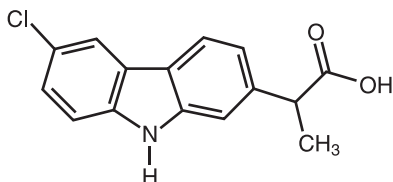
8～14ヵ月齢のビーグル犬各群18頭に、カルプロフェンの0、2、7、25mg/kg/日(常用量の5.7倍量まで)をゼラチンカプセルを用いて1日1回、1年間経口投与したところ、臨床的に十分な耐用性を示したが、25mg/kg/日群の雄でALTの上昇がみられた(投与開始前：31.6～32.3IU/L、投与期間中：45.5～60.6IU/L)。各群で対照群にはみられなかった軽度な発赤あるいは発疹がみられ、非特異的皮膚炎と診断された。この軽微な皮膚変化が薬物と関連している可能性はあるが、用量相関性は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的所見】

一般名：カルプロフェン(Carprofen)

化学名：(±)-6-chloro-*a*-methylcarbazole-2-acetic acid

構造式：



分子式：C₁₅H₁₂ClNO₂

分子量：273.72

【有効期間】

36ヵ月

【包装】

リマダイル®チュアブル25 : 60錠

リマダイル®チュアブル75 : 60錠

リマダイル®チュアブル100 : 60錠

【主要文献】

[1] : Maeda M et al : Folia Pharmacol Jpn, 73, 757-777

[2] : Isaacs JP : Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat. Aust Vet Practit 26, 180-186(1996).

[3] : Vane JR, Botting RM : Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. Scand J Rheumatol 25, 9-21(1996).

[4] : Grossman CJ, Wiesman J, Lucas FS, et al : Inhibition of constitutive and inducible cyclooxygenase activity in human platelets and mononuclear cells by NSAIDs and COX 2 inhibitors. Inflamm Res 44, 253-257(1995).

[5] : Ricketts AP, Lundy KM, Seibel SB : Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Vet Res 59, 1441-1446(1998).

【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 : 0120-317-955 FAX : 0120-317-965

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

※土日祝祭日および弊社休業日は除く。

【製造販売(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。

50436902