

承認指令書 番号	農林水産省指令 27動薬第3887号
販売開始	2004年8月
再審査結果	2012年9月

2022年4月改訂 Z003

貯法 2～8℃

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

# リマダイル<sup>®</sup>注射液

リマダイル注射液は、カルプロフェンを主成分とする犬向けの注射剤である。カルプロフェンは、プロピオン酸系に属する非麻薬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	リマダイル注射液
有効成分	カルプロフェン
含量	1mL中50.0mg

## 【効能又は効果】

整形外科および軟部組織疾患に関する手術における術後の疼痛の緩和

## 【用法及び用量】

犬：術前に体重1kg当たりカルプロフェンとして4.4mg(製剤として0.088mL)を1回皮下投与する。

## 【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。
- (取扱い及び廃棄に関する注意)
  - 小児の手の届かないところに保管すること。
  - 2～8℃に保存すること。
  - 長期間の冷蔵保存によって沈殿物が認められた場合は、使用前に必ず室温に戻し、沈殿物が溶解したのを確認してから使用すること。
  - 開封後は速やかに使用すること。
  - 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと(ガス滅菌によるものを除く)。なお、乾熱、高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は、室温まで冷えたものを使用すること。
  - 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。
- 使用に際して気を付けること  
(使用者に対する注意)
  - 誤って注射された者は、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
  - 犬以外の動物には投与しないこと。
  - 出血傾向のある犬には極力投与を避けること。
  - 4週齢未満の幼若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。
- ②重要な基本的注意
  - 肝あるいは腎に障害のある犬に投与する際は、術前・術後に血液生化学的検査を行うなど、適切なモニタリングを行うこと。
  - 高齢で衰弱した犬に投与する際は、健康状態を確認し、投与の是非を慎重に判断すること。
- ③相互作用
  - 他の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、炭酸脱水素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
  - 犬における安全性試験において、注射局所に一過性の腫脹が認められるので、投与の後は観察をし、必要に応じて適切な処置をすること。

## 【薬理学的情報等】

### (薬物動態)

#### 単回投与時の血漿中濃度

ビーグル犬18頭(体重: 9.3~11.3kg)にリマダイル注射液を単回(カルプロフェンとして約2.5mg/kg)皮下投与した時の血漿中濃度を測定した。リマダイル注射液投与後15、30分、1、1.5、2、3、4、5、8、12時間の時点で採取測定した血漿中濃度の推移を図-1に、また、薬物動態パラメータを表-1に示した。単回投与後の幾何平均C<sub>max</sub>は8.0 μg/mL、幾何平均AUC<sub>0-12</sub>は64.3 μg・hr/mLであった。

図-1 リマダイル注射液単回投与後の血漿中カルプロフェン濃度

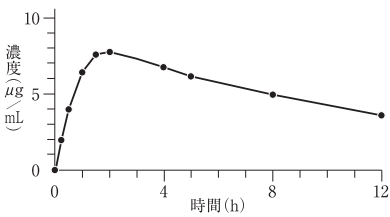


表-1 リマダイル注射液単回投与時のカルプロフェンの薬物動態パラメータ

リマダイル注射液(皮下投与)	
T <sub>max</sub> (h)	2.3 ± 1.6
C <sub>max</sub> (μg/mL)	8.0 ± 1.5
AUC <sub>0-12</sub> (μg・hr/mL)	64.3 ± 9.7
t <sub>1/2</sub> (h)	6.7 ± 2.2

幾何平均 ± 標準偏差

### (臨床成績)

手術に関連する周術期の痛みの緩和におけるリマダイル注射液の有効性および安全性を検討するため、国内8カ所の動物病院で108頭のイヌを供試して野外臨床試験を実施した。対照薬として生理食塩液を用いた。両試験薬ともリマダイル注射液の用法・用量に従って、術前2時間に投与した。痛みの評価は、各実施施設で同一の評価担当者がVisual Analog Scale (VAS) [1, 2]を用いて計4回行い、痛みの程度を定量化した。術前評価は手術前日から手術2時間前までに行い、さらに抜管を手術終了として、術後4、8および24時間に行った。その結果、表-2に示したとおり、リマダイル注射液群のVASスコアは、術後のすべての評価時点において生理食塩液群のVASスコアより低く、術後8および24時間では有意であった。さらに、性別、体重別、犬種別、手術別および麻酔薬別に有効性を評価した結果、有効性に影響を与える要因はなかった。

表-2 VASスコア

	生理食塩液群		リマダイル注射液群		p値
	評価頭数 <sup>a</sup>	LSM ± SEM <sup>b</sup>	評価頭数 <sup>a</sup>	LSM ± SEM <sup>b</sup>	
術前	41	0.3 ± 1.0	34	0.6 ± 2.7	-
術後4時間	33	63.2 ± 8.92	32	54.5 ± 8.98	0.0768
術後8時間	40	54.9 ± 8.84	33	43.4 ± 8.96	0.0143
術後24時間	41	42.8 ± 8.83	34	33.7 ± 8.95	0.0493

<sup>a</sup> 評価時刻の許容範囲を逸脱したデータは解析から除外した。

<sup>b</sup> 最小二乗平均 ± 標準誤差。ただし術前の痛みのVASスコアは算術平均 ± 標準誤差で示した。

### (薬効薬理)

リマダイル注射液の有効成分であるカルプロフェンは、選択的なCOX-2阻害作用、抗炎症作用および鎮痛作用が確認されている。

ラット足趾皮下へのカラゲニン注射により発症する足趾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ング(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。[3]

他のNSAIDsと同様にカルプロフェンを使用した際にも副作用が起こる可能性がある。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[4]。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[5]、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)を合成し、誘導酵素であるCOX-2は炎症に関与するPGを合成する。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[6]。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[7]。

### (対象動物安全性)

#### リマダイル注射液の常用量および3倍量の3日間反復投与試験

5~6ヵ月齢のビーグル犬(体重: 7.21~8.20kg)1群3頭(雄2頭、雌1頭)に、生理食塩液およびリマダイル注射液の常用量の1、3倍量(カルプロフェンとして、それぞれ4.4、13.2mg/kg/日)を1日1回、3日間連日、皮下投与したところ、一般状態の異常や、薬物による体重増加への影響はみられなかった。血液生化学的検査では、3倍量群においてクレアチニンキナーゼの軽度な上昇(3倍量群: 460IU/L、対照群: 262IU/L)が、第3回投与後1日にみられたが、第3回投与後3日には投与開始前の値に回復する一過性の変化であった(投与前: 362IU/L、第3回投与後3日: 346IU/L)。この軽度な上昇は、投与部位である皮筋の変化に起因すると思われる。その他の検査項目には薬物による影響と考えられる変化は認められなかった。剖検では、投与部位の皮下織に赤色部が常用量群(3×2cm~4×4cm)および3倍量群(1×1cm~6.5×3cm)の動物で認められた。胃・腸管および胸腔、腹腔内の諸臓器に薬物に関連する所見は認められなかった。投与部位の病理組織学的検査では常用量群で皮下織のわずかな充出血を伴った軽度な浮腫がみられたが、局所傷害としては軽度な変化であった。

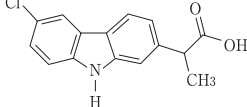
以上より、リマダイル注射液は単回皮下投与する通常の使用条件において、安全性上問題ないものと結論された。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: カルプロフェン (Carprofen)

化学名: (±)-6-chloro- $\alpha$ -methylcarbazole-2-acetic acid

構造式:



分子式: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>

分子量: 273.72

**【有効期間】**

3年

**【包装】**

20mL

**【参考文献】**

- [1] Welsh EM, et al. : Am J Vet Res, 54(6), 976-983(1993).
- [2] Lascelles BD, et al. : Vet Rec, 134(8), 187-191(1994).
- [3] Maeda M, et al. : Folia Pharmacol Jpn, 73, 757-777(1977).
- [4] Isaacs JP : Aust Vet Practit, 26, 180-186(1996).
- [5] Vane JR, et al. : Scand J Rheumatol, 25, 9-21(1996).
- [6] Grossman CJ, et al. : Inflamm Res 44, 253-257(1995).
- [7] Ricketts AP, et al. : 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。