

犬用慢性心不全改善剤

要指示 動物用医薬品



アピナック錠[®]

APINAC[®] Tablets 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

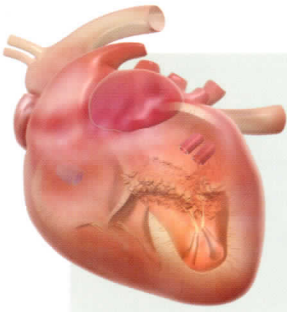
組織移行性

交感神経抑制作用

用量反応性



DSファーマアニマルヘルス



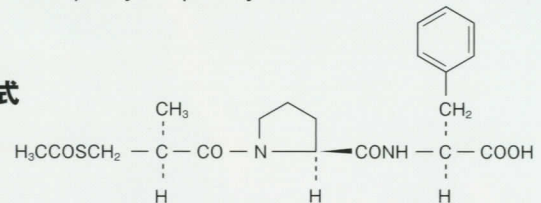
アピナック[®]錠は大日本住友製薬株式会社が合成、開発した犬用慢性心不全改善剤です。主薬のアラセプリルは、ACE阻害によるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系を介する作用と、RAA系を介することなく末梢交感神経を直接抑制する作用の2つのルートにより血管拡張作用を示します。また、アラセプリルの代謝物が有するSH基には、活性酸素を消去する作用があり、活性酸素による傷害から臓器を保護する作用が期待できます。

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 分子式・分子量:分子式: C₂₀H₂₆N₂O₅S
分子量: 406.50

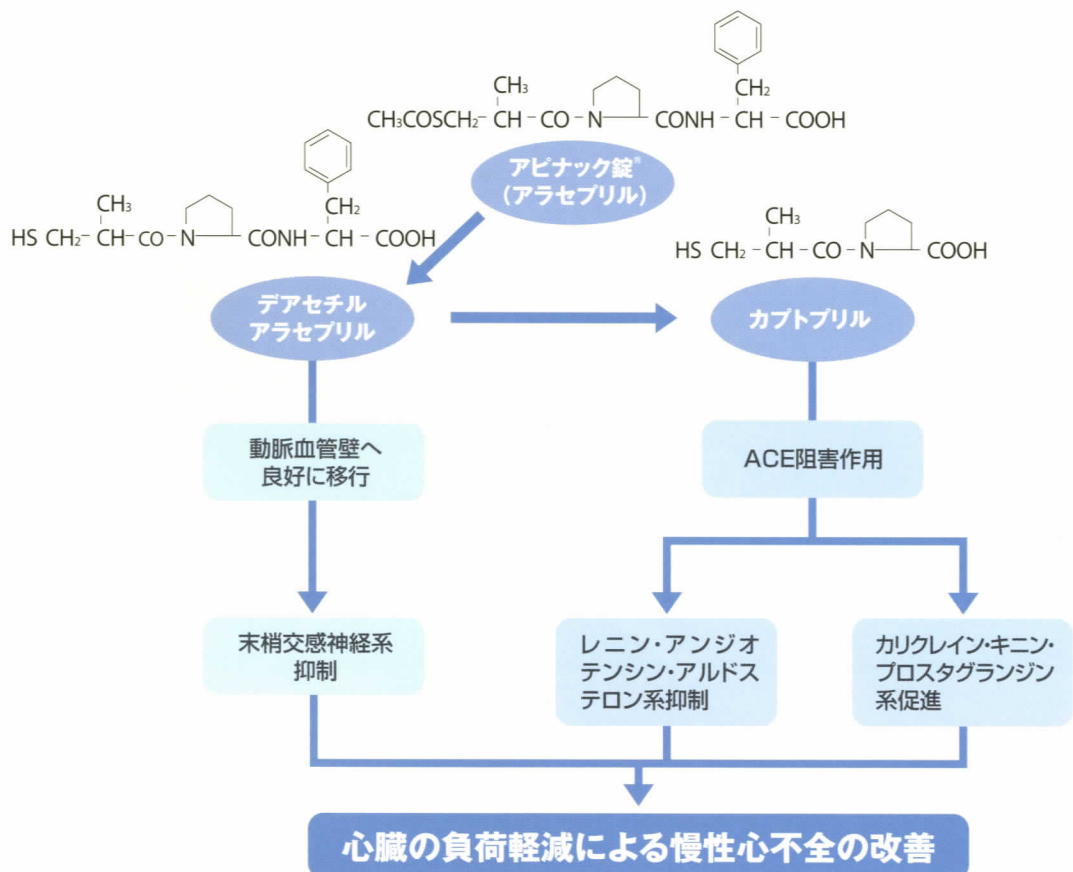
4 構造式



1 アピナック[®]錠の作用機序

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します。

すなわち、デアセチルアラセプリルは、動脈壁へ良好に移行し、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します。

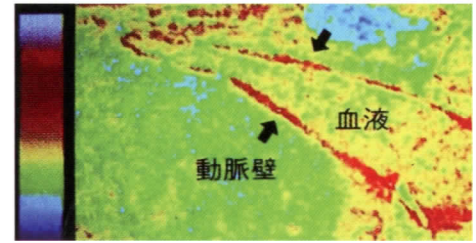
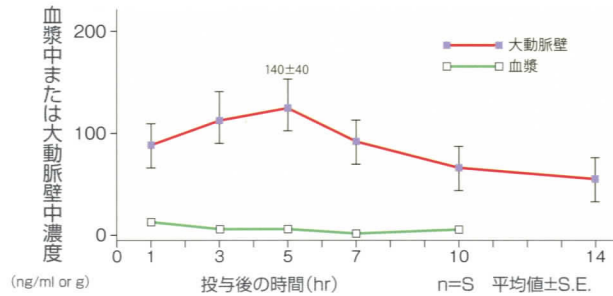


2

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±40ng/gで、血漿中濃度の約7倍、消失半減期は7.5時間でした。

■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)



¹⁴C-デアセチルアラセプリル静脈内投与後のラット動脈壁オートラジオグラムの画像解析装置による擬似カラー表示 (赤く見えるのが¹⁴C-デアセチルアラセプリル)

(大日本住友製薬 社内資料)

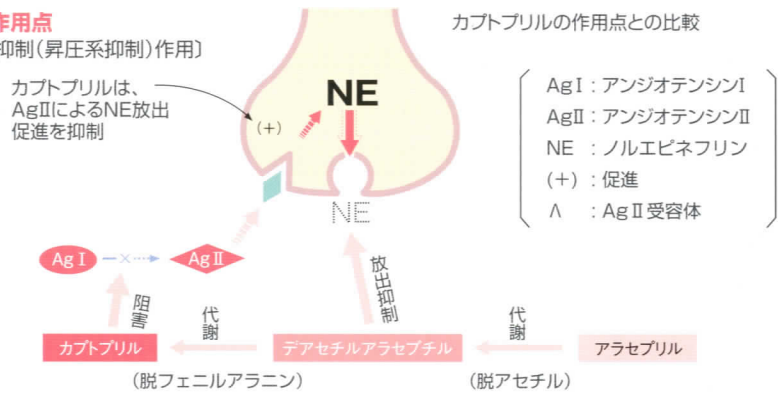
3

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ました。

■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

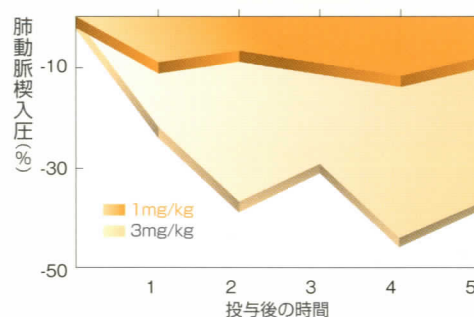
(臨床薬理, 23(1):143, 1992)

4

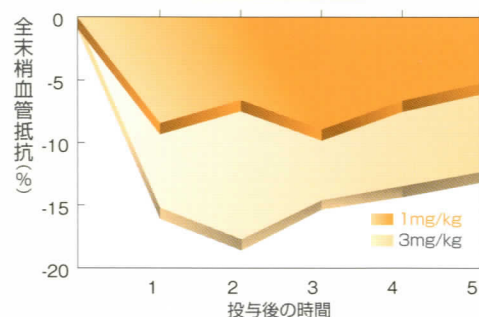
用量反応性

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ました。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ました。

前負荷軽減作用



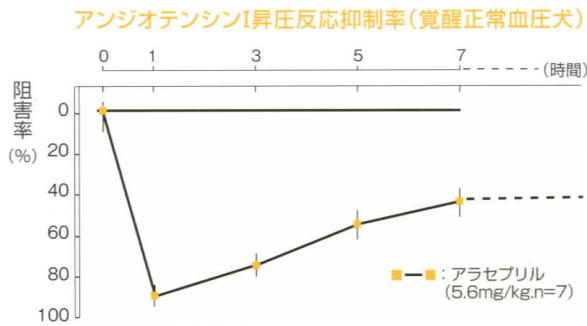
後負荷軽減作用



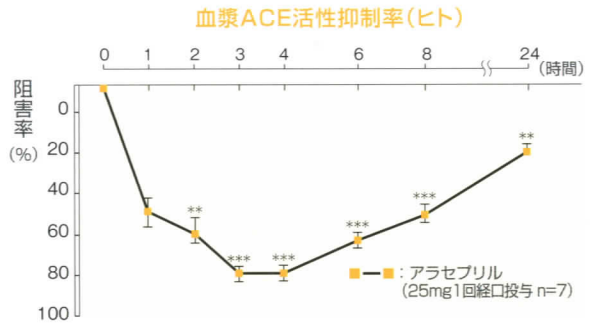
(大日本住友製薬社内資料 用量設定試験)

5

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用



アラセプリル(5.6mg/kg, n=7)を覚醒正常血圧犬(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ました。アラセプリルによるACE阻害作用は投与1時間後に認めました。



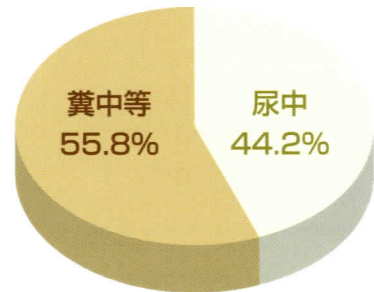
本態性高血圧患者7例にアラセプリル25mg経口投与したところ、ACE活性は投与後1時間から24時間まで有意に低下しました。

(大日本住友製薬 社内資料)

6

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%であり、残りは糞中等に排泄されました。



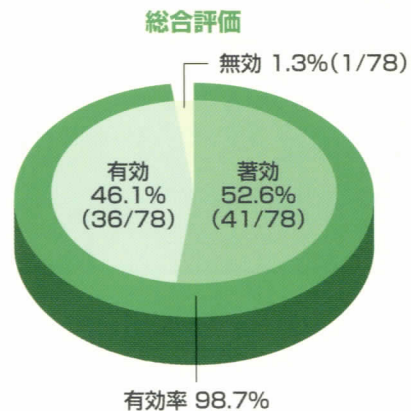
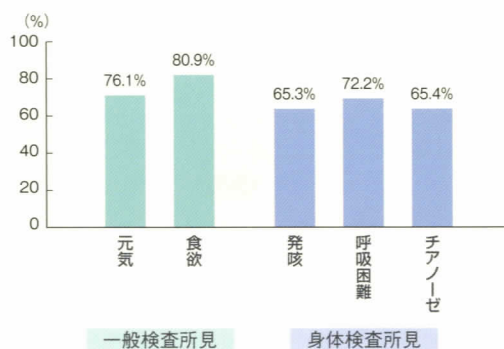
(大日本住友製薬 開発時データ)

7

臨床試験

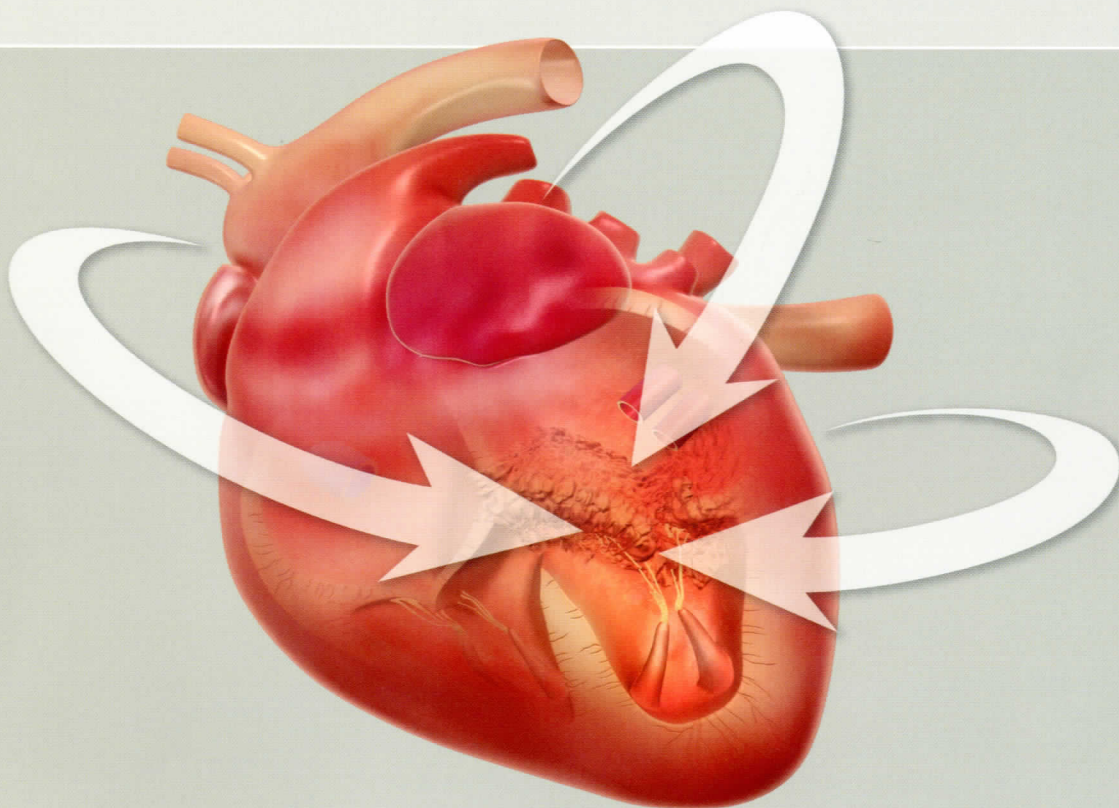
僧帽弁閉鎖不全症による慢性心不全と診断された犬78症例にアピナック®錠(アラセプリルとして1~3mg/kg)を1日1~2回、4週間投与した時の臨床効果を投与前後の臨床所見(一般検査、身体検査、胸部X線所見、心電図検査所見)および心機能分類を主治医の診断に基づきスコア化し、総合的に評価しました。その結果、有効率が98.7%(77/78)と極めて良好な臨床効果が得られました。

■スコア判定による臨床所見の改善率



(大日本住友製薬 開発時データ)

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。

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12.5mg/25mg APINAC[®] Tablets

商品名	アピナック [®] 錠12.5mg/25mg APINAC [®] Tablets
区分	要指示薬
組成	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	通常、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時間は患者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者及び肝・腎疾患の既往歴のある患者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、患者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、患者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>
	<p>注意—獣医師等の処方せん・指示により使用すること</p> <p>貯法：室温保存</p> <p>包装：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>

取扱上の注意	注意—獣医師等の処方せん・指示により使用すること		
	貯法：室温保存		
	包装：アピナック [®] 錠12.5mg 100錠(10錠PTP×10シート)		
	アピナック [®] 錠25mg 100錠(10錠PTP×10シート)		
	[投薬目安]	アピナック [®] 錠12.5mg	アピナック [®] 錠25mg
2.1～6.25kg	1/2		
4.2～12.5kg	1	又は 1/2	
8.4～25kg	2	又は 1	
16.7～50kg		2	

DSファーマアニマルヘルス株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51
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)