

動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品 劇

経口プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体制剤

ラプロス[®]の概要

【本質の説明】

“ラプロス”は、ペラプロストナトリウムを有効成分とする経口プロスタサイクリン(PGI₂)誘導体制剤であり東レ株式会社に開発された。白色のフィルムコーティング錠においては無い。
ペラプロストナトリウムは、血管内皮細胞保護作用、血管拡張作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用及び抗血小板作用を有している。慢性腎臓病の病態における糸球体障害や尿細管間質の炎症及び線維化、微小血栓の形成及びそれらの繰り返しによる虚血状態の増悪に対して、毛細血管の減少や間質の炎症、微小血栓の形成を抑制し、虚血及び線維化を抑制する。臨床試験においてIRISステージ2～3の慢性腎臓病の猫に対し腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善が認められている。

【成分及び分量】

本剤は、1錠中にペラプロストナトリウムを55μg含有する。

【効能又は効果】

猫：IRISステージ2～3の慢性腎臓病における腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善

【用法及び用量】

本剤を1回あたり1錠、1日2回、朝晩の食後に経口投与する。

【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。
 - 本剤は猫以外の動物には投与しないこと。
 - 本剤は朝晩投与すること。但し投与前に餌を与えること。
- （取扱い及び廃棄のための注意）
 - 使用期限を過ぎたものを使用しないこと。
 - 本剤は使用時にPTPシートから取り出すこと。
 - 本剤を他の包装・容器に移し替えないこと。
 - 小児の手の届かないところに保管すること。
 - 本剤のPTPシートは紙箱に収納する等、直射日光、高温及び多湿を避けて保管すること。
 - 使用済みのPTPシートは、地方公共団体条例等に従い処分すること。
 - 本剤を廃棄する場合は、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。
- 使用に際して気を付けること（使用者に対する注意）

本剤を誤って飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。成人男性がペラプロストナトリウム製剤を7240μg(362錠)服用し、胃洗浄と活性炭投与により回復した例がある。
- （猫に関する注意）
 - 本剤の投与により、ときに食欲低下が認められることがある。
 - 副作用が認められた場合は、速やかに獣医師の診察を受けること。
 - 本剤は、10ヵ月齢未満の猫に対する安全性は確立していないため、10ヵ月齢未満の猫には使用しないこと。
 - 本剤は妊娠中の猫に対する安全性は確立していないため、妊娠猫又は妊娠の可能性のある猫には投与しないこと。
 - 本剤は体重7kgを超える猫に対する有効性は確認されていない。

（専門的事項）

- 対象動物の使用制限等
 - 本剤は、甲状腺機能異常症及び重度の肝障害の猫に対する安全性は確立していないため、本剤を投与する場合は注意して投与すること。
 - 本剤の承認申請時の臨床試験では、急性増悪期を除く国際獣医腎臓病研究グループ(IRIS)のステージ2及び3の症例を対象として有効性及び安全性を確認した。ステージ4については有効性は確認されていない。
- 重要な基本的注意
 - 本剤は出血を増大させるおそれがあるため、病歴、症状、手術又は血小板数の異常値等により出血傾向が認められる猫には投与しないこと。
 - 本剤の投与後1時間以内に一過性に心拍数が増加する可能性がある。
- 相互作用
 - 抗凝血剤、抗血小板剤、血栓溶解剤と併用して投与すると出血傾向を助長することがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又はいずれかの投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
 - プロスタグランジン₂製剤、エンドセリン受容体拮抗剤と併用して投与すると血圧低下を助長するおそれがあるため、血圧を十分に観察すること。

使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

詳細は添付文書をご参照ください。

【製品情報お問い合わせ先】

共立製薬株式会社
学術
(住所) 〒102-0073 東京都千代田区九段北一丁目11番5号
(TEL) 03-3264-7556

製造販売業者

‘TORAY’ 東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

発売元

共立製薬株式会社
東京都千代田区九段南 1-5-10

RAPROS[®]

承認指令書番号 27動薬第1270号

貯法：気密容器、遮光
室温保存
使用期限：外箱に表示

【薬理学的情報等】

（薬物動態）

猫に本剤55μg/頭を食後単回経口投与したときのC_{max}は500±391pg/ml、T_{max}は1.67±3.11時間、t_{1/2β}は3.89±2.12時間であった。また猫に本剤55μg/頭を1日2回、22日間反復経口投与した結果、蓄積性は認められなかった。

（臨床成績）

IRISステージ2及び3の猫に対して、本剤の用法用量に従って180日間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した。有効性解析は63例(本剤投与群31例、プラセボ投与群32例)で行い、安全性解析は74例(本剤投与群36例、プラセボ投与群38例)で行った。

試験成績の概要は以下の通りである。

1 有効性の評価

(1)腎機能マーカーの推移

血清クレアチニン及びBUNにおいてはプラセボ群で有意に上昇したのに対し、本剤投与群では維持され60日目より群間に有意差が認められた。血清リン/カルシウム比においてはプラセボ群で有意に上昇したのに対し本剤投与群で維持された。また、血清クレアチニン、血清リン/カルシウム比及び尿比重の0日目に対する180日目の値を比較し、症例ごとに総合的な5段階評価を行った結果、本剤投与群の有効率は57.1%とプラセボ群の35.7%と比較して有意に高かった。

(2)臨床症状及び体重の評価

活動性、食欲、脱水の各臨床スコアにおいては、活動性がプラセボ群で有意に悪化したのに対し本剤投与群では維持された。食欲については本剤投与群で有意な改善が認められ、90日目より群間に有意差が認められた。脱水については、両群ともに有意な変動はみられなかったがプラセボ群が高く、30日目より群間に有意差が認められた。また、プラセボ群で有意に体重の減少が認められたのに対し、本剤投与群では維持された。

(3)担当獣医師及び飼い主による評価

担当獣医師による全般的改善度評価においては本剤投与群において高い評価が得られ、30日目より群間に有意差が認められた。飼い主によるQuality of Life評価においても本剤投与群において高い評価が得られ、60日目より群間に有意差が認められた。

2 安全性の評価

本剤投与群の1例において、体重減少及び食欲減少が認められたが、本剤投与との因果関係は不明であった。

（対象動物安全性）

本剤の常用量(55μg/頭)及び3倍量(165μg/頭)を1日2回、182日間、猫6頭に連日経口投与した結果、一般状態、体重、摂食量、摂水量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、眼科的検査、心電図検査、ならびに剖検、組織学的検査等の病理学的検査において、本剤に起因すると考えられる変化は認められなかった。

（薬効薬理）

1 薬理作用

本剤は血管内皮細胞保護作用、血管拡張作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用及び抗血小板作用によって腎における毛細血管の減少や炎症、微小血栓形成を抑制し、虚血及び線維化を抑制することで腎臓病の悪化機構に抑制的に作用すると考えられる。

(1)血管内皮細胞保護作用

成長因子欠乏及び尿毒症物質によるヒト大動脈内皮細胞の障害を抑制する(*in vitro*)。

(2)血管拡張・血流増加作用

K⁺、PGF_{2β}によって収縮させたイヌの腸間膜動脈、腎動脈等の各種摘出動脈を弛緩させ(*in vitro*)、イヌ各種臓器血管の血流を増加させる。

健康猫への本剤60μg/頭の経口投与によって腎弓状動脈の血流量を増加させる。

(3)炎症性サイトカイン産生抑制作用

LPS刺激によるラットマクロファージ及びヒト単球からのMCP-1産生を抑制する(*in vitro*)。

(4)抗血小板作用

凝集誘発物質によるネコ血小板凝集を抑制し、ヒト血小板の凝集解離及び粘着抑制作用を有する(*in vitro*)。

(5)病態モデル動物に対する作用

腎不全モデルラットにおいて腎組織障害を抑制し、腎血漿流量の低下を抑制する。また血清クレアチニンの2倍化までの期間及び生存期間を延長する。

(6)慢性腎臓病の猫に対する作用

慢性腎臓病の猫の血清中の尿毒症物質を減少させる傾向が認められる。

2 作用機序

プロスタサイクリン(PGI₂)と同様に、ペラプロストナトリウムは血管平滑筋や血小板等のPGI₂受容体を介してアデニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cAMP濃度上昇、Ca²⁺流入抑制及びトロンボキサンA₂産生抑制等により、血管拡張作用や抗血小板作用等を示す。

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必要があると認めるときは、下記【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.maif.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。

2017年1月作成

‘TORAY’

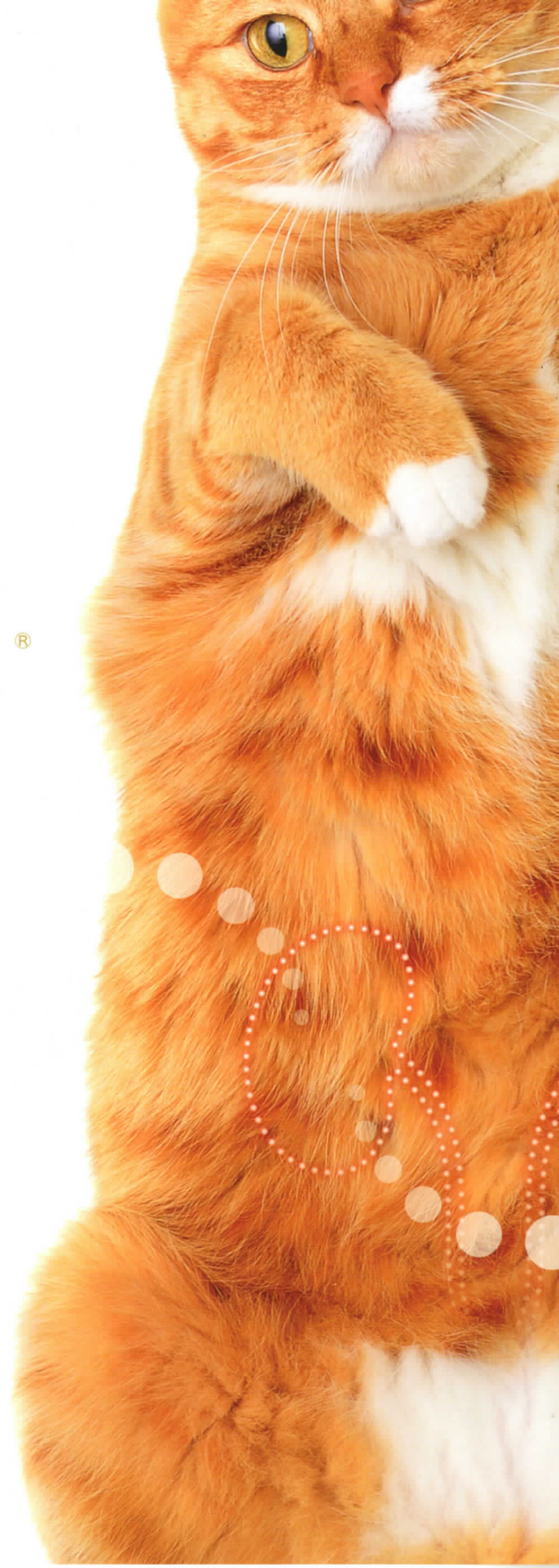


動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品 劇

RAPROS[®]

ラプロス[®]

腎臓病の猫たちと、
そのご家族のために



ラプロス®の特徴

- 動物用医薬品で初めて「腎機能低下の抑制」が
効能・効果で認められた治療薬です (p.2, p.5)
- QOL改善度において高い評価が得られており、
飼い主様の治療への積極的な参加が期待できます (p.2)
- 長期間の治療における負担を軽減するため、
飲ませやすい小さな錠剤にしました (p.2)
- 食欲不振を改善し、体重の減少を抑制します (p.6)
また、活動性の低下を抑制します (p.6)
- 臨床試験において高い安全性が
確認されています (p.6)

慢性腎臓病は生涯にわたるお付き合いが必要です。
ラプロス®は有効性、安全性、利便性の
3つの観点から獣医師にとっても
飼い主様にとっても心強い味方となります。



ラプロス® 製品概要

ラプロス®は経口投与が可能なプロスタサイクリン誘導体製剤です。
猫の体内でプロスタサイクリン受容体に結合して作用します。

成分・分量

1錠中にベラプロストナトリウムを55μg含有

効能・効果

猫: IRIS ステージ2~3の慢性腎臓病における
腎機能低下の抑制及び臨床症状の改善

用法・用量

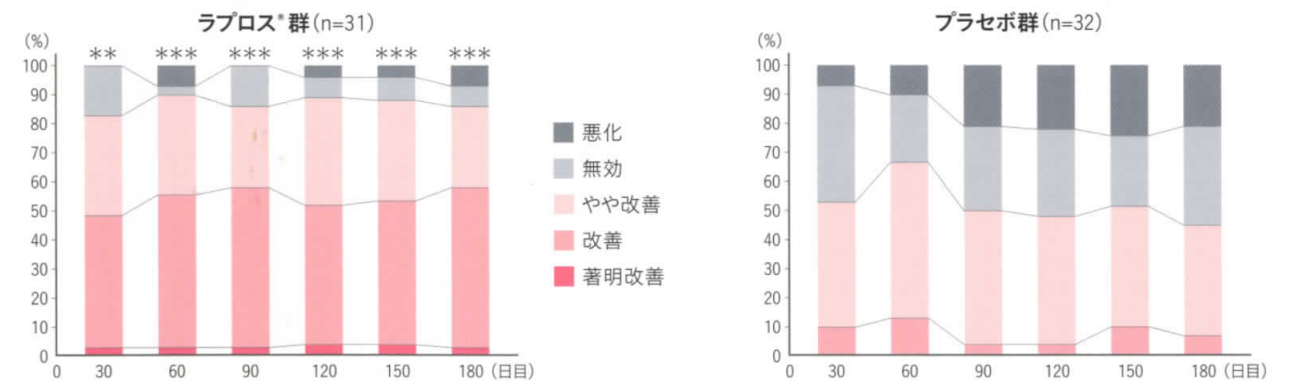
1回あたり1錠、1日2回、朝晩の食後に経口投与

猫に飲ませやすいよう、
小さな(直径6.0mm)錠剤に

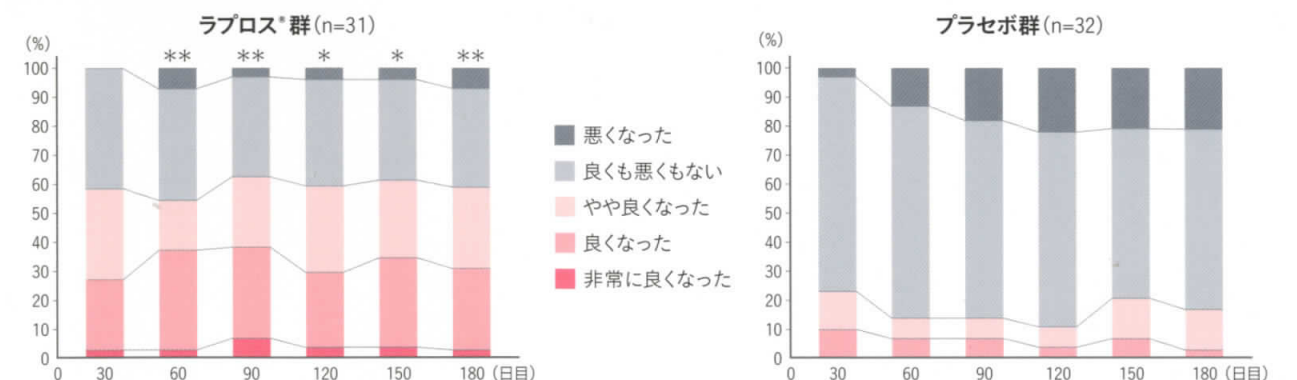


ラプロス®投与による治療効果は、獣医師および
飼い主様から高い評価をいただいています。

獣医師の評価(全般的改善度)



飼い主の評価(QOL改善度)



群間比較: カイ二乗検定 * : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001
IRIS ステージ2~3の猫を対象に行ったプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (p.5) より





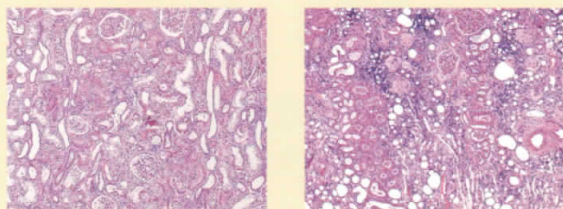
猫の慢性腎臓病

慢性腎臓病 (Chronic kidney disease; CKD)とは

- ▶ 機能的または構造的な腎障害が長期間持続している状態を指します。
- ▶ 高齢の猫でよくみられ、10歳以上では約30~40%が罹患、5歳以上の猫の死因第1位と報告されています¹⁾。
- ▶ 腎機能マーカーと最も相関する病理学的所見は尿細管間質の線維化です^{2),3)}。
- ▶ 間質の線維化は血流減少、低酸素および炎症と悪循環を形成し(p.4図)、慢性腎臓病は不可逆的に進行していきます^{4),5)}。

腎臓の構造の変化

組織像 (HE染色)

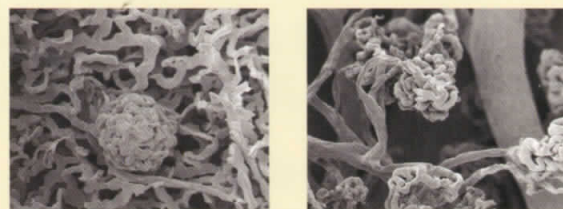


健常猫の腎臓 CKD罹患猫の腎臓

尿細管間質の線維化および炎症が多くの猫に認められます。

※HE染色:ヘマトキシリン・エオジン染色
岩手大学 農学部 獣医病理学研究室 落合謙爾教授より

透過型電子顕微鏡像



正常な腎臓(ラット) 腎炎誘発モデル(ラット)

毛細血管網の顕著な減少が認められます。

Reprinted from Prostaglandins & other Lipid Mediators 112, Yasufumi Goto, Shinichi Yamaguchi, Mitsutaka Tamura, Hidenori Mochizuki, Hajimu Kurumatani, Kiyoshi Okano, Mitsuko Miyamoto, A prostacyclin analog prevents the regression of renal microvascular network by inhibiting mitochondria-dependent apoptosis in the kidney of rat progressive glomerulonephritis, 16-26., Copyright (2014 Aug), with permission from Elsevier.

腎機能の変化

- 糸球体濾過量の減少
- 尿濃縮力の低下
- 電解質調整能力の低下
- ホルモン分泌能力の低下など

腎組織の約70%が障害されると、臨床症状(食欲不振、体重減少、元気減退、多飲多尿など)や検査値の異常があらわれます。

検査項目

血液検査

- 血清クレアチニン ● 血中尿素窒素(BUN)

尿検査

- 尿中蛋白/クレアチニン比(UPC) ● 尿比重

その他の検査

- 血圧測定 ● 超音波検査

など

これらの検査と病歴および身体検査などを総合して診断を行います。

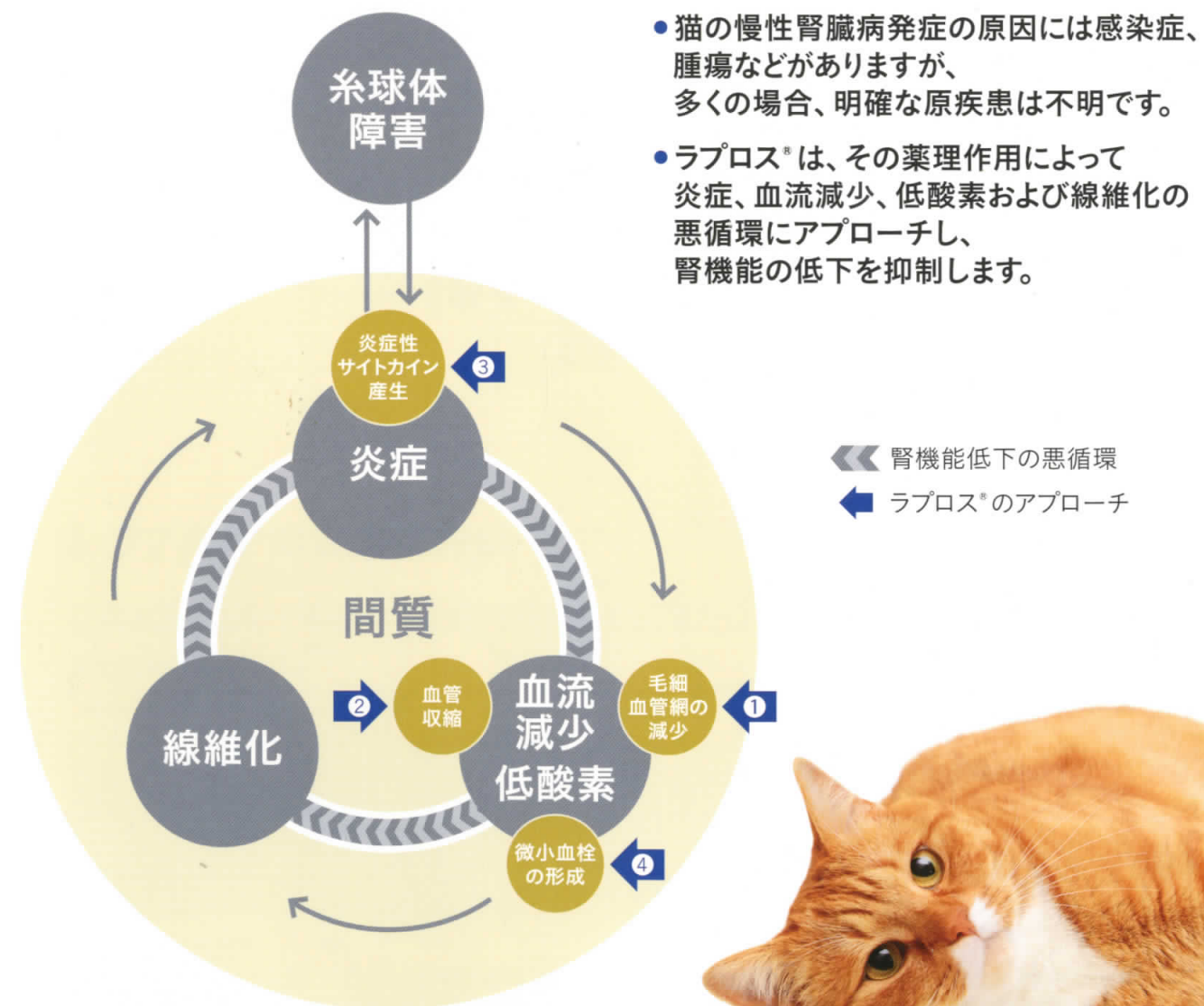


ラプロス®の作用機序

ラプロス®は腎機能低下の悪循環にアプローチして腎機能の低下を抑制します。

ラプロス®の薬理作用

- ① 血管内皮細胞保護作用 ② 血管拡張作用
- ③ 炎症性サイトカイン産生抑制作用 ④ 抗血小板作用



- 猫の慢性腎臓病発症の原因には感染症、腫瘍などがありますが、多くの場合、明確な原疾患は不明です。
- ラプロス®は、その薬理作用によって炎症、血流減少、低酸素および線維化の悪循環にアプローチし、腎機能の低下を抑制します。

◀◀ 腎機能低下の悪循環
▶▶ ラプロス®のアプローチ



図 腎機能低下の悪循環とラプロス®のアプローチ

参考文献

- 1) Sparkes AH, et al. J Feline Med Surg 2016; 18: 219-239. 2) Chakrabarti S, et al. Vet Pathol 2013; 50: 147-155. 3) Yabuki A, et al. Res Vet Sci 2010; 88: 294-299.
- 4) Nangaku M. J Am Soc Nephrol 2005; 17: 17-25. 5) Fine LG and Norman JT. Kidney Int 2008; 74: 867-872.





猫の慢性腎臓病における臨床試験

試験概要

試験デザイン: プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
対象: 下記所見をすべて満たす慢性腎臓病の猫
 血清クレアチニン ≥ 1.6 mg/dL、尿比重 < 1.035 、T4 0.9-3.8 μ g/dLの猫
有効性解析対象症例: 63例(ラプロス[®]群 31例、プラセボ群 32例)
安全性解析対象症例: 74例(ラプロス[®]群 36例、プラセボ群 38例)
投与方法: ラプロス[®]またはプラセボを朝晩の食後に1錠ずつ経口投与した
試験期間: 180日間
有効性評価項目: 血清クレアチニン、BUN、体重、臨床症状スコア(食欲、活動性、脱水)^{*}、飼い主によるQOL評価、担当獣医師による全般的改善度など

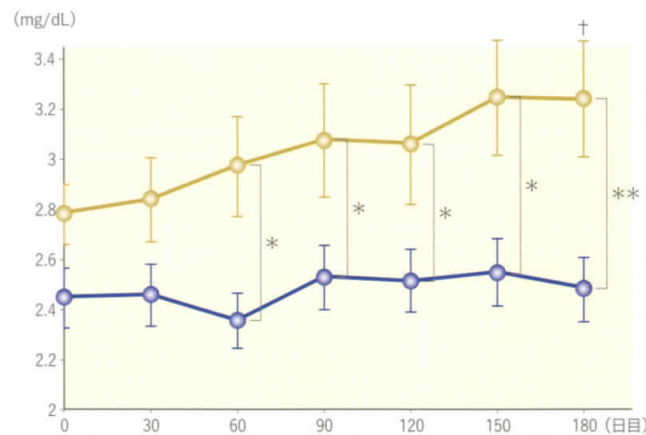
※臨床症状スコア

- 食欲** 0:亢進、1:正常、2:1日の食事が1/4程度減少、3:1日の食事が1/2以上減少、週に1日は食べない日あり、4:食べない日が1週間に2~3日以上あり
- 活動性** 0:活発、1:正常、2:軽度低下、3:中等度低下、4:重度低下
- 脱水** 0:5%未満(特に異常なし)、1:5%(皮膚のわずかな弾力性の低下、粘膜の乾燥)、2:7~8%(皮膚の弾力性の明らかな低下、毛細血管再充填時間(CRT)2~3秒、眼球のわずかな陥没、四肢の冷感)、3:10~12%(皮膚の弾力性の消失、CRT 3秒以上、著明な眼球陥没、ショック、不随意筋の攣縮、皮膚冷感)、4:12~15%(明らかなショック状態、瀕死状態)

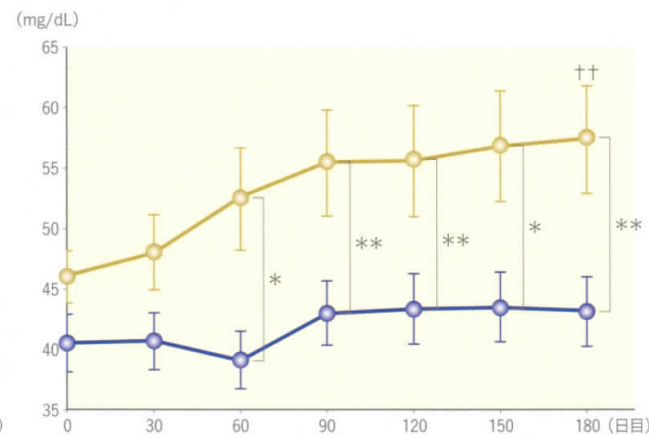
安全性評価項目: 一般状態、血液検査、有害事象など

ラプロス[®]の投与により血清クレアチニン値、BUNの上昇が抑制されました。

血清クレアチニン



BUN



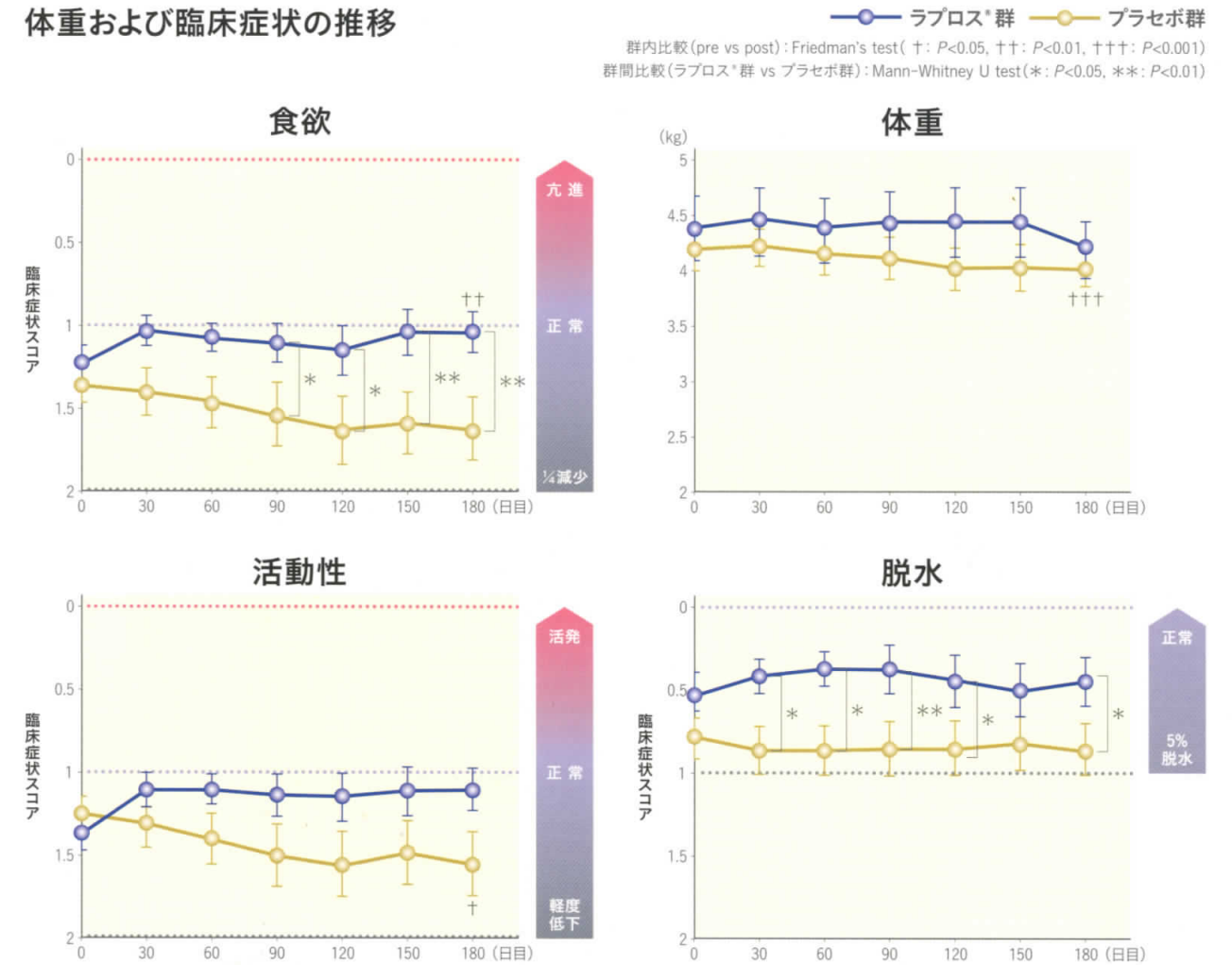
● ラプロス[®]群 ● プラセボ群

群内比較 (pre vs post): Repeated measures ANOVA (+: $P < 0.01$, ++: $P < 0.001$)
 群間比較 (ラプロス[®]群 vs プラセボ群): Factorial ANOVA (*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$)

国内申請資料

ラプロス[®]の投与により食欲不振が改善され、体重減少が抑制されました。また、活動性の低下も抑制されました。

体重および臨床症状の推移



国内申請資料

ラプロス[®]の安全性評価

臨床試験において薬剤投与と因果関係がある、または不明と判定された有害事象

主な有害事象

因果関係	試験群	内容	件数
あり	プラセボ群	嘔吐(軽微)	1件
不明	ラプロス [®] 群	食欲減少・体重減少(中等度)	1件
	プラセボ群	発作(中等度)	1件
	ラプロス [®] 群	血混じりの嘔吐(軽微)	1件
	ラプロス [®] 群	肝酵素上昇(中等度)	1件

対象動物安全性試験

健康猫における臨床用量の3倍量までの安全性試験(182日間)では一般状態、体重、摂餌量、摂水量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固検査、眼科学的検査、心電図検査、剖検、および組織学的検査等の病理学的検査において、ラプロス[®]投与に起因すると考えられる変化は認められませんでした。

国内申請資料