

ガリプラント
(グラピプラント)

新しいミカタ! 犬の骨関節炎治療

First-in-class^{1,2,4}

世界初 ピプラント系消炎鎮痛剤、
プロスタグランジン受容体:EP4選択的拮抗薬

全く新しい作用機序^{2,3,4}

痛みと炎症にターゲットを絞り、消化器、腎臓、
肝臓への影響を軽減

9カ月の長期安全性⁵

常用量の約15倍量まで連続投与安全性試験を実施*

動物用医薬品 要指示医薬品 指定医薬品

EP4選択的拮抗薬・消炎鎮痛剤

ガリプラント錠 20mg
60mg
(グラピプラント)



実物大

実物大

Elanco

*ただし、臨床適用最大量(ガリプラント®錠を2.9 mg/kgで投与した場合)に対して10.3倍に値する。

EP4選択的拮抗薬・消炎鎮痛剤 **ガリプラント錠 20mg** **ガリプラント錠 60mg** (グラピプラント)

ガリプラント錠(有効成分グラピプラント)は、全く新しいクラスであるピプラント系の消炎鎮痛剤です。

グラピプラントはEP4拮抗薬で、プロスタグランジンE₂(PGE₂)受容体の1つであるEP4を選択的に阻害することにより消炎鎮痛効果を発現します。

EP4は、感覚神経のPGE₂の誘発性感作^{1,2}、PGE₂誘発性の痛覚並びに炎症に関連する重要な受容体です。

従来の消炎鎮痛剤ではアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害し、PGE₂、トロンボキサンA₂やPGI₂などのプロスタノイドの合成を阻害することでPGE₂が介在する炎症及び疼痛を抑制しましたが、グラピプラントはさらに下流に位置する4つのPGE₂受容体のうち炎症及び疼痛に関わるEP4を選択的に阻害します。

以上により、プロスタノイド及びEP1-3が維持しているその他の恒常的作用を阻害することなく炎症及び疼痛を緩和します。

*グラピプラントは、日本のラクオリア社の創薬研究により見出され、導出先である米国アラタナ社(現エランコ社)にて犬の骨関節炎の管理の薬剤として開発、効能を取得した世界で初めてのピプラント系製剤です。

成分及び分量

本品1錠中、以下の成分及び分量を含む。

	グラピプラント含量
ガリプラント錠20mg	20mg
ガリプラント錠60mg	60mg

効能又は効果

犬:慢性の骨関節炎に伴う疼痛及び炎症の緩和

用法及び用量

ガリプラント錠20 mg

犬:1日1回、体重3.6kg以上6.8kg以下の犬に本剤を1/2錠、6.8kgを超え13.6kg以下の犬に本剤を1錠経口投与する。なお、上記は目安であり、体重1kgあたりグラピプラントとして1.5mg～2.9mgとなる適当な錠剤の組み合わせで代用できる。

ガリプラント錠60 mg

犬:1日1回、体重13.6kgを超え20.4kg以下の犬に本剤を1/2錠、20.4kgを超え34.0kg以下の犬に本剤を1錠経口投与する。なお、上記は目安であり、体重1kgあたりグラピプラントとして1.5mg～2.9mgとなる適当な錠剤の組み合わせで代用できる。

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のみに使用すること。
- ・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。
- ・誤飲又は過量投与を避けるため、犬及び他の動物の届かない安全なところに保管すること。
- ・本剤の保管は高温・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。
- ・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。

2. 使用に際して気をつけること

(使用者に対する注意)

- ・投与後に手を洗うこと。
- ・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

- ・本剤は9ヵ月齢未満の子犬又は3.6kg未満の犬には投与しないこと。
- ・妊娠中、授乳中又は繁殖を予定している犬に対する本剤の安全性は確認されていないので使用しないこと。
- ・本剤の有効成分又は添加剤に過敏症の犬には使用しないこと。本剤には添加物としてフレーバー(豚肝臓由来)を含む。
- ・グラピプラントはメチルベンゼンスルホンアミドの1種であるが、スルホンアミド過敏性の既往歴のある犬がグラピプラントに過敏性反応を示すかは知られていない。

②重要な基本的注意

- ・肝臓、心血管系、腎機能障害又は消化器系疾患のある犬、並びにその疑いのある犬への使用は慎重に行うこと。
- ・14日間経過後に臨床徴候の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
- ・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。
- ・本剤を長期使用する際は、定期的に(例として1～2ヵ月ごと)適切なモニタリングを行うことが推奨される。

③相互作用

- ・本剤と他の消炎鎮痛剤との併用は避けること。本剤の投与後に追加の鎮痛治療が必要な場合は、NSAIDs及びステロイド以外の系統の鎮痛剤が必要なことがある。
- ・他の消炎鎮痛剤から本剤への切り替えの際は、前投与した薬剤の特性に基づき適切な間隔を空けること。
- ・本剤と血漿蛋白結合能の高い医薬品との併用による試験は行ってはいない。本剤は血漿蛋白結合率が約95%であるため、クマリン系抗凝固剤及びACE阻害剤等の一般的に蛋白結合能の高い医薬品とは血漿蛋白との結合において競合する可能性があるため併用時には注意すること。

④副作用

- ・本剤の投与により、一過性の嘔吐、軟便、下痢、食欲不振等が認められることがある。また、粘液・水様又は血便が非常にまれな頻度で報告されている。

⑤その他の注意

- ・本剤の安全性試験において、血清アルブミン及び総タンパク質の軽度な減少が認められた。ほとんどの場合は参照範囲内であり、臨床的に意義のある徴候を伴っていないかった。

薬理学的情報等

(薬効薬理)

有効成分グラピプラントは、全く新しいクラスに分類されるピプラント系消炎鎮痛薬で、プロスタグランジンE₂(PGE₂)受容体の一つであるEP4の選択的拮抗薬である。PGE₂の病理学的並びに恒常性維持作用は4つの受容体(EP1、EP2、EP3及びEP4)により介在される。これらの受容体は、組織分布パターン、シグナル伝達経路並びに生理学的な機能によって分けられている。EP4は体内で最も広く発現しているPGE₂受容体であり、免疫、骨関節、心血管系、胃腸、呼吸器系並びに癌細胞などの様々な組織や細胞でみつかっており、PGE₂の多様な生体活性の一部はEP4活性によることが示唆されている³。EP4は、感覚神経のPGE₂の誘発性感作^{2,3}、PGE₂誘発性の痛覚並びに炎症に関連する重要な受容体である。Linらの報告では、EP4は一次知覚性ニューロンで発現しており、末梢炎症において後根神経節でEP4レベルは上昇する。そのためEP4を阻害することにより炎症性知覚過敏は低下する²。即ち、EP4拮抗薬であるグラピプラントは他の3つのPGE₂受容体(EP1-3)を介した生体活性は維持したまま、選択的にEP4を阻害することで骨関節炎(OA)に付随する痛みと炎症を軽減させる。また、アスピリンに代表されるCOX阻害による非ステロイド性消炎鎮痛剤とは異なり、プロスタノイド産生を妨げないことから、プロスタノイドの恒常性に関わる生体活性を維持しつつ、PGE₂介在性の疼痛並びに炎症反応を抑制する⁴。

*In vitro*の基礎薬理試験においてグラピプラントのヒトEP4への選択的結合親和性が他のEP1、EP2、EP3及びその他プロスタノイド受容体への結合性に比べて200倍高いことが示唆され、さらに50以上の他の受容体に対しても有意な結合性が認められなかった¹。

(薬物動態)

<ビーグル犬におけるガリプラント錠単回投与時の絶食、給餌時の薬物動態>

ビーグル犬10頭(雌雄各5頭)にガリプラント錠20mgを絶食時と給餌時に投与を行った。絶食時と給餌時の平均最高血中濃度到達時間(t_{max})は各々0.813h及び2.51h、消失半減期(t_{1/2})は、各々4.6h及び5.67hであり、最高血中濃度(C_{max})は、各々1210ng/mLと278ng/mLであった。

(臨床成績)

<犬の骨関節炎に伴う疼痛及び炎症の緩和に関する臨床試験(骨関節炎の犬に対するプラセボ対照盲検化野外試験)>

最終製剤であるガリプラント錠(グラピプラントとして基準量2mg/kg)を骨関節炎の犬へ1日1回、28日間連続経口投与を行い、疼痛及び炎症の緩和に関する有効性並びに安全性についてガリプラント錠投与群(以下ガリプラント群)とプラセボ錠投与対照群(以下プラセボ群とする)を比較検討した。

1. 有効性

試験組み入れ対象で投薬が実施された家庭飼育犬285頭のうち、262頭を有効性解析対象とした。有効性の評価として飼い主が記録したCBPI(Canine Brief Pain Inventory)を主要評価項目として用い、疼痛重症度スコア(PSS)、疼痛障害度スコア(PIS)及びQOLについて、試験0日から試験28日の間で比較した。

試験28日の有効率はガリプラント群(48.1%)のほうがプラセボ群(31.3%)より高く有意差が認められた(p=0.0315)。以上により、ガリプラント錠の2mg/kg1日1回28日間経口投与は骨関節炎による疼痛及び炎症の管理に有効であることが確認された。

2. 安全性

両群ともに軽度の食欲不振、下痢、軟便、嘔吐が報告され、ガリプラント群においてプラセボ群よりもわずかに多く報告された。これらの多くは軽度かつ一過性で無治療のまま回復し、試験を中止するような重篤な症例は無かった。

(安全性)

<犬における9ヵ月間反復投与安全性試験>

グラピプラントを1、6及び50mg/kg/日として9ヵ月間反復投与試験を実施した。投与に伴う臨床症状として、軟便(ほとんどが軽微)は対照群を含む全ての群で認められ、対照群と比べて1及び6mg/kg群で発生率が高く、更に1及び6mg/kg群と比較して50mg/kg群で発生率が高かった。グラピプラントを1日あたり用量50mg/kgを9ヵ月間投与しても肝臓や腎臓機能への影響はなく、また肝臓、腎臓、胃及び血液凝固検査項目に被験薬投与と関連する影響はみられなかった。唯一の病理組織学的所見として、散発的な軟便が発生した50mg/kg群1頭において回腸の粘膜上皮の軽度の再生像が認められた。軟便や粘液便の発生率がより高い動物においては消化管における肉眼的、病理組織学的所見はみられなかった。以上より、本剤の忍容性は高く、長期間の投与においても安全に使用できることが示唆された。

参考文献

- Nakao, K., et al., *CJ-023, 423, a novel, potent and selective prostaglandin EP4 receptor antagonist with antihyperalgesic properties*. J Pharmacol Exp Ther, 2007. 322(2): p. 686-94.
- Lin, C.R., et al., *Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. J Pharmacol Exp Ther, 2006. 319(3): p. 1096-103.
- Yokoyama, U., et al., *The prostanoïd EP4 receptor and its signaling pathway*. Pharmacol Rev, 2013. 65(3): p. 1010-52.
- Shaw, K.K., Rausch-Derra, L.C., and Rhodes, L., *Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation*. Vet Med Sci, 2016. 2(1): p. 3-9.
- FDA FOI NADA 141-455 Galliprant 2016