

OA (骨関節炎) は若い犬にも発症する進行性かつ不可逆性の疾患です^{8,9,10}

OAは犬の関節疾患の中でも最も発症頻度が高い

- 犬の罹患率は約25%
- OAの犬の50%は8~13歳で診断される
- OAの犬の45%は大型犬、28%は中型犬、27%は小型犬である

OAは高齢犬だけに発症する疾患ではない

- 22%は1歳もしくは1歳未満の症例が含まれる
- OAの進行速度は比較的緩やかで、明確な痛みのサインがわずかなため、高齢になるまで診断されないケースが多い
- 犬のOAの多くは全身の整形疾患に由来するため、早期から発症し、生涯にわたる

OAは原因や犬の年齢に関わらず発症し、徐々に進行する^{8,9,10,11}

OAの原因

先天性

進行性の整形外科疾患
(例) 股関節異形成など

外傷性

後天的な原因
(例) 外傷など

加齢性

原発性疾患
(例) 加齢



治療はOAの早期ステージから¹⁰

OAの診断ツール (COAST: Canine Osteoarthritis Staging Tool)¹⁰

著名な整形外科や疼痛管理専門獣医師によって作成されたステージ分類の為の基準であり、OAの早期診断やリスクを感知するために開発された。



発症前のOA(ステージ0~1)

外傷や進行性の整形外科疾患による関節への侵襲。



軽度のOA(ステージ2)

散歩や遊んだりすることに以前より興味が薄れている。獣医師の触診によりOAの徴候がみられる。



中等度のOA(ステージ3)

跛行があり、階段を上ったり、容易に立ち上がったり伏せたりできない。



重度のOA(ステージ4)

持続的な痛みがあり、ほとんどの通常活動が妨げられている。OAの徴候が常時みられる。

タイムリーな疼痛管理はマルチモーダルなOA管理プランにおいて重要です。¹²

- 痛みを軽減
- 効果的なリハビリで筋力や安定性を改善し、体重管理が可能

従来のNSAIDsは副作用を懸念するあまり、OAの後期ステージで処方されがちです。同時に、獣医師の処方期間も短く(1週間程度)、進行性の疾患であるにも関わらず、飼い主も途中で投与をやめてしまうこともあります。

獣医師にNSAIDsを継続的に長期投与するために、薬剤にどのような条件が必要か尋ねた結果、「消化器系の副作用や腎臓への影響などを心配する必要が無い。(92%)」また「長期投与による効果や安全性のデータがある。(69%)」が最も重視されると回答されました。¹³

Vetpeer 2019年3月 (n=309)



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

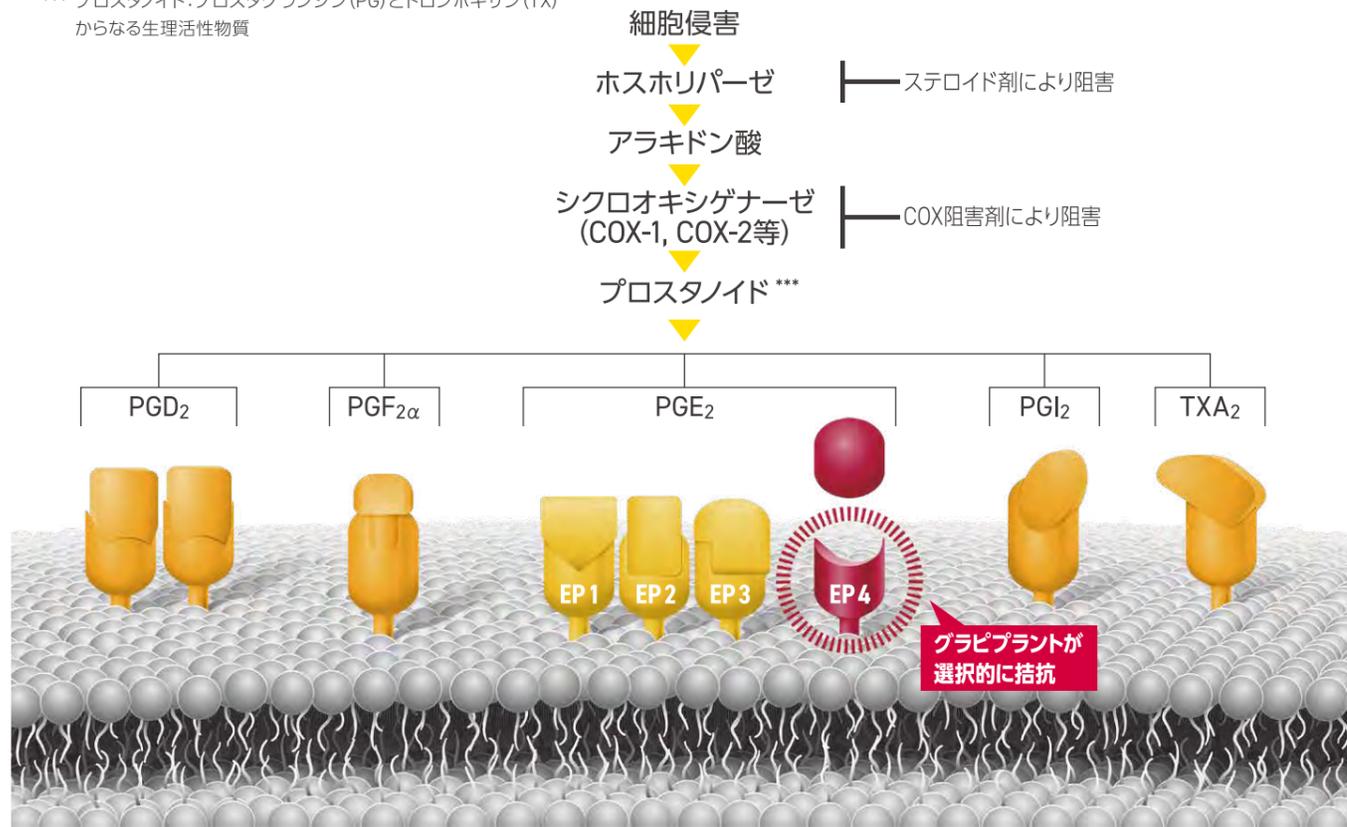
EP4選択的拮抗薬・消炎鎮痛剤

ガリプラント®錠 20mg
60mg
(グラビプラント)

ガリプラント®錠(有効成分:グラピプラント)は、
世界初のピプラント系消炎鎮痛剤で
プロスタグランジン受容体選択的拮抗薬(PRA)*です^{1,2,3,4}

革新的な作用機序:EP4**選択的拮抗薬
COXを阻害せず、プロスタグランジン受容体の1つであるEP4を選択的に阻害します

* PRA:Prostaglandin Receptor Antagonist
** EP4(Prostaglandin E₂ receptor 4):感覚神経のPGE₂の誘発性感作、PGE₂誘発性の痛覚並びに炎症に関する重要な受容体。^{1,2}
*** プロスタノイド:プロスタグランジン(PG)とトロンボキサン(TX)からなる生体活性物質



ガリプラント®錠 作用機序の特徴⁴

- 犬のOA(骨関節炎)における炎症と疼痛の誘発に関与するEP4を選択的に拮抗します
- COXを阻害しないため、プロスタノイドの生成に影響を与えません(プロスタノイドは、胃腸粘膜の保護、腎機能、肝機能、血小板凝固機能などの恒常性維持において重要です)
- EP1~3の受容体が介する恒常性維持に関わるメカニズムを阻害しません

犬のOA症例を対象としたプラセボ比較臨床試験において
良好な忍容性が認められました^{5,6}

犬のOAに伴う疼痛及び炎症の緩和に対する前向きプラセボ対照盲検化野外臨床試験(米国)

試験方法

グラピプラント群の頭数:141頭*

- 年齢:2~16歳(中央値10歳)
- 犬種:様々な犬種
- 投与量:最終製剤ガリプラント®錠を用い2 mg/kgを基準量として、体重に見合った錠剤を1錠もしくは1/2錠投与した (Day 0の体重を基準にグラピプラントとして、1.5~2.9 mg/kg)
- 1日1回 28日間投与

プラセボ群の頭数:144頭(グラピプラントを含有しないプラセボ錠を投与)

安全性の結果

- グラピプラント群は、良好な忍容性を示した。
- 両群とも5%以上の犬において下痢/軟便及び嘔吐、食欲不振が認められた。
- 軽度の食欲不振、下痢、軟便及び嘔吐がグラピ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。また、これらの多くは、軽度で一過性であり、数日以内に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なかった。
- 嘔吐の報告の大部分は単回の発生で軽度なものであった。
- 他の安全性評価項目については、両群間とも同様の結果であり、グラピプラント投与に関連した臨床病理学的意義は認められなかった。

* 症例の内訳
米国16施設において288頭の犬が試験に組み入れられた。
そのうち、投薬が実施されなかった3頭を除く285頭は少なくとも1回以上グラピプラント或いはプラセボが投薬され、安全性評価の対象とした。(141頭はグラピプラント群、144頭はプラセボ群)



9ヵ月間反復投与安全性試験を実施しました^{5,7}

臨床適用基準量(2 mg/kg)の約15倍量までの高用量投与試験を実施

- 供試動物:36頭*の若齢健常犬
- 投与量:グラピプラントを0.5%メチルセルロース溶液へ溶解し(メチルセルロース懸濁液)、各0、1、6、50mg/kgになるように1日1回経口投与

剤形の薬物動態への影響をみたブリッジング試験から、錠剤の吸収性はメチルセルロース懸濁液の約1.3~1.6倍となることから、錠剤としての投与量でみると、9ヵ月反復投与安全性試験における投与量は以下のように概算された。

メチルセルロース懸濁液のグラピプラント投与量概算		
懸濁液	錠剤として	ガリプラント®臨床適用基準量(2 mg/kg)に対するの倍数
6 mg/kg	4.5 mg/kg	2.25倍**
50 mg/kg	30 mg/kg	15倍**

* 各投与群8頭(雌雄各4頭)とし、50 mg/kg群には回復試験として4頭(雌雄各2頭)を追加した。この4頭は9ヵ月間投与終了後更に30日間モニタリングを継続後剖検を実施した。
6 mg/kg と50 mg/kgのメチルセルロース懸濁液は4.5 mg/kgと30 mg/kgの錠剤と同等の用量と概算される。
** ただし、臨床適用最大量(ガリプラント®2.9 mg/kgで投与した場合)に対して、それぞれ1.6倍、10.3倍に値した。

- 全頭に異常所見はなく、投薬による食欲低下や体重減少は認められなかった。
- コントロール群を含めて全群において消化器症状が認められた。
 - 主に、消化器症状は、長期間の本試験中において軽度かつ稀であった。
 - 症状は自然消失し、治療を要しなかった。
 - 胃を含め消化器内の潰瘍は認められなかった。
- 全ての犬の肝臓や腎臓の検査において、臨床上有意味な肝臓や腎臓、血液学的所見及び血液凝固検査項目への影響などは見られなかった。
- 眼検査、心電図検査も影響が見られず、コントロール群と差異が無かった。

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。



犬のOAに対する有効性を確認しました^{5,6}

犬のOAに伴う疼痛及び炎症の緩和に対する前向きプラセボ対照盲検化野外臨床試験(米国)

米国の16の臨床施設において288頭の犬が試験に組み入れられた。そのうち、投薬が実施されなかった3頭を除く285頭を基本解析対象とした。様々な理由(有害事象の発生(グラピプラント投与との関連なし)、試験前から存在する腫瘍の確認、飼い主の同意の撤回、試験計画書からの逸脱等)により、23頭を除外し、262頭を有効性解析対象とした。

試験概要				
	グラピプラント群		プラセボ群	
投与量(1日1回28日間)	グラピプラント(2 mg/kg)*		プラセボ**	
頭数	基本解析対象 141頭	有効性解析対象 131頭	基本解析対象 144頭	有効性解析対象 131頭
体重(中央値)	4.10 – 59.60 kg (30.45 kg)	4.10 – 59.60 kg (29.75 kg)	5.10 – 70.40 kg (29.15 kg)	5.60 – 70.40 kg (29.70 kg)
年齢(中央値)	2.00 – 16.75歳 (9.92歳)	2.00 – 16.75歳 (10.00歳)	6ヵ月 – 16.42歳 (10.04歳)	3.42 – 16.42歳 (10.00歳)

* 最終製剤ガリプラント®錠を用い2 mg/kgを基準量として、体重に見合った錠剤を1錠もしくは1/2錠投与した。(Day 0の体重を基準にグラピプラントとして、1.5~2.9 mg/kg)
** 有効成分グラピプラントを含まないプラセボ錠を用いた。

評価方法

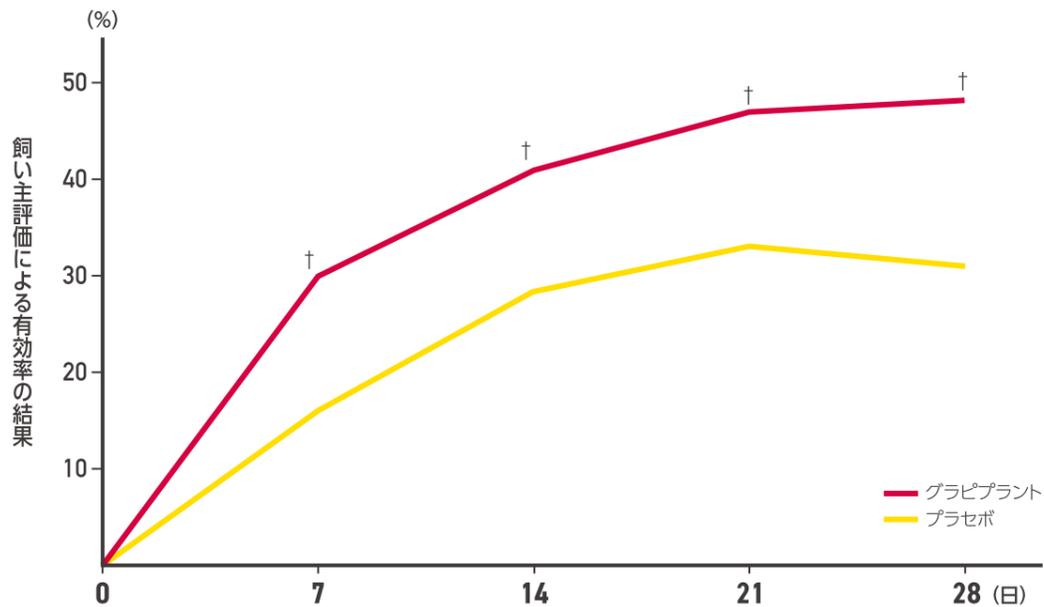
- 主要評価:飼い主が記録した犬用簡易疼痛評価表(CBPI***)を用い、疼痛重症度スコア(PSS)、疼痛障害度スコア(PIS)、Quality of life(QOL)について、試験0日から試験28(±3)日の間で評価した。なお、有効性の主要評価の時点は試験28(±3)日とした。
 - ① PSS:4項目 ▶ 10段階評価(0:痛くない~10:これ以上の痛みは考えられない)
 - ② PIS:6項目 ▶ 10段階評価(0:支障なし~10:完全に支障あり)
 - ③ QOL:直近7日間の犬のQOLについて総合的な印象 ▶ 5段階評価(良くない~かなり良い)
- 試験0日と比較し試験28日に疼痛重症度スコア(PSS)が1以上減少、疼痛障害度スコア(PIS)が2以上減少、及び犬のQOLが同じ又は向上した場合を有効と評価した。
- 有効と判定された犬の頭数を有効性解析対象の頭数で割り有効率を算出した。

有効性評価基準
疼痛重症度スコア – Pain Severity Score (PSS) 1以上減少
疼痛障害度スコア – Pain Interference Score (PIS) 2以上減少
QOLの総合的印象 – Quality of Life (QOL) 同等もしくは改善

*** CBPI(Canine Brief Pain Inventory)は、Brown DCらを中心とするペンシルバニア大学のチームで開発された飼い主による疼痛評価ツールで、犬のOAや骨腫瘍において検証されている。本ツールは、PSS、PIS、QOLの3つの各スコアの総合評価から、疼痛の重症度に加え、疼痛が犬の日常生活や活動へ与える影響度合いを測るものである。

CBPI による有効性評価(有効性解析対象)^{5,6}

試験0日と各 7、14、21及び28日との比較



グラピプラント群とプラセボ群の28日目までの各日のいずれも群間で有意差が認められた。(主要評価項目)

- 試験28日の有効率は、グラピプラント群(48.1%)の方がプラセボ群(31.3%)より高く、有意差が認められた(p<0.05)。
- 以上より、ガリプラント®錠の2 mg/kg、1日1回、28日間経口投与は、骨関節炎による疼痛および炎症の管理に有効であることが確認された。

† : p<0.05

注 : プラセボ群の10頭及び被験薬群の1頭が試験28日までに飼い主による治療効果なしとの判断により試験から除外された。

【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 prostanoid 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 Grapiprant (Grapiprant tablets dogs) : date of Approval March 20, 2016
- Rausch-Derra L, Huebner M, Wofford J, et al. *A prospective, randomized, masked, placebo-controlled multi-site clinical study of grapiprant, an EP4 prostaglandin receptor antagonist (PRA), in dogs with osteoarthritis.* J Vet Intern Med. 2016;30(3) : 756-763
- Rausch-Derra L, Rhodes L, Freshwater L, et al. *Pharmacokinetic comparison of oral tablet and suspension formulations of grapiprant, a novel therapeutic for the pain and inflammation of osteoarthritis in dogs.* J Vet Pharmacol Ther. 2016;39(6) : 566-571.
- Mele D. *Epidemiology of osteoarthritis.* Vet Focus. 2007;17.3 : 4-10.
- Lascelles, B.D.X., (2016) *Joint Pain in Pet Dogs and Cats.* International Association for the Study of Pain Fact Sheet No.9
- Cachon T, Frykman O, Innes JF, et al. *Face validity of a proposed tool for staging canine osteoarthritis : Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST).* Vet J. 2018;235 : 1-8.
- Bland S. *Canine osteoarthritis and treatments : a review.* Vet Sci Dev. 2015;5(5931) : 84-89. DOI : 10.4081/vsd.2015.5931.
- Lascelles B, Marcellin-Little D. *Practical approach to pain management and rehabilitation in canine osteoarthritis.* Available at : <http://www.iavrpt.org/2006/press2.pdf>.
- OAの治療に関するアンケート調査 (対象:獣医師309名) Vetpeer (2019年3月)



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 ガリプラント®錠 60mg** (グラピプラント)

有効成分 : グラピプラント
 製剤 : フレーバー錠 (ポーク風味)
 包装単位 : 20mg錠、60mg錠、各 30錠 / ボトル
 反復連続投与の制限 : なし
 有効期限 : 36ヶ月
 貯法 : 室温保存

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. 使用に際して気を付けること

(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定めること。
- 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かった。

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薬を行った。絶食時と給餌時の平均最高血中濃度到達時間(tmax)は各々 0.813h及び2.51h、消失半減期(t1/2)は、各々 4.6h及び5.67hであり、最高血中濃度(Cmax)は、各々 1210ng/mLと278ng/mLであった。



用法用量早見表

	体重(kg)	20 mg錠	60 mg錠
1.5~2.9mg/kg (1日1回)	3.6kg以上 6.8kg以下	1/2 錠	—
	6.8kgを超え 13.6kg以下	1 錠	—
	13.6kgを超え 20.4kg以下	—	1/2 錠
	20.4kgを超え 34.0kg以下	—	1 錠

※上記は目安であり、体重1kgあたりグラピプラントとして1.5~2.9 mgとなる適当な錠剤の組み合わせで代用できる。