動物用医薬品 指定医薬品 犬消化管運動機能改善剤

プロナミド®錠5mg PRONAMID® Tablets 5mg

モサプリドクエン酸塩錠

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 指定医薬品

組　　成	プロナミド錠5mgは1錠中モサプリドクエン酸塩5mgを含有する。
効能・効果	犬：上部消化管（胃及び十二指腸）運動機能低下に伴う食欲不振及び嘔吐の改善
用法・用量	体重1kg当たりモサプリドクエン酸塩として、1日2回0.25～1mgを2～4日間経口投与する。
使用上の注意	**【一般的注意】** （1）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。 （2）本剤は定められた用法・用量を厳守すること。 （3）本剤は獣医師の指導の下で使用すること。 （4）本剤の投与後、消化器症状（食欲不振及び嘔吐）が改善されない場合は、漫然と投与しないこと。 **【使用者に対する注意】** 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。 **【犬に対する注意】** **1.制限事項** （1）臨床試験では本剤を5日以上投与した症例がなく、有効性を評価していないことから、本剤の投与期間は2～4日間とすること。 （2）妊娠中及び授乳中の犬に対する安全性は確立されていないため、投与は避けること （3）4ヵ月齢以下の犬における安全性は確認されていない。 （4）老化現象がみられる犬への投与は観察を十分に行いながら、慎重に投与すること。 （5）本剤の最小投与量は2.5mg錠あるいは5mg錠の1/2錠であり、体重2.5kg未満の犬に投与した場合、過量投与となるため、体重2.5kg未満の犬には使用しないこと。 **2.副作用** （1）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。 （2）本剤投与により、トリグリセリドの上昇を認めることがある。 **3.相互作用** 本剤の作用が減弱する可能性があるので、抗コリン薬（硫酸アトロピン、臭化ブチルスコポラミン等）を投与する場合には、投与間隔をあける等注意すること。 **【保管上の注意】** （1）小児の手の届かないところに保管すること。 （2）本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。 （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。 **【その他の注意】** げっ歯類に臨床通常用量の15～200倍（30～100mg/kg/日）を長期間経口投与した試験（ラット104週間、マウス92週間）において、腫瘍（肝細胞腺腫及び甲状腺濾胞性腫瘍）の発生率の上昇が認められた。
取扱い上の注意	○貯法　気密容器・室温保存 ○外箱等に表示の使用期限を参照のこと
包　　装	プロナミド錠5mg　　100錠（10錠×10）

Ⓡ 登録商標

■製造販売元
物産アニマルヘルス株式会社
大阪市中央区本町 2-5-7

動物用医薬品 指定医薬品 犬消化管運動機能改善剤

プロナミド®錠5mg

モサプリドクエン酸塩錠

PRONAMID® Tablets 5mg

bdh 物産アニマルヘルス

CONTENTS

はじめに 4
特性 4
組成 4
安定性 5
1.苛酷試験 5
2.長期保存試験 5
3.加速試験 5
毒性 6
1.急性毒性（LD_{50}）（マウス、ラット、イヌ）ー単回投与毒性試験ー 6
2.亜急性毒性（ラット）ー反復投与毒性試験ー 6
3.慢性毒性（ラット）ー反復投与毒性試験ー 6
4.生殖発生毒性（ラット、ウサギ）ー生殖発生毒性試験ー 6
5.その他の特殊毒性 7
安全性 7
薬理作用 8
1.作用機序 8
2.胃排出促進作用 9
3.ドパミンD_2受容体に対する作用（*in vitro*、ラット） 9
4.消化管運動促進作用 10
1）覚醒イヌにおける消化管運動促進作用 10
（1）セロトニン5-HT_4受容体遮断薬存在下の作用 10
（2）アトロピン（抗コリン作用）存在下の作用 10
（3）消化管運動促進作用（十二指腸内投与） 11
（4）消化管運動促進作用（胃内投与） 11
5.用量設定試験 12
一般薬理 13
1.中枢神経系に対する作用（マウス・ウサギ・ラット・イヌ） 13
2.自律神経系に対する作用（モルモット・ネコ） 13
3.呼吸・循環器系に対する作用（イヌ・ネコ・モルモット・ラット） 13
4.消化器系及び平滑筋に対する作用（ラット） 13
5.血液系に対する作用 14
6.腎機能に対する作用（ラット） 14
7.その他の作用（ラット・ウサギ・モルモット） 14
体内薬物動態 15
血清蛋白質との結合 15
分布 16
代謝 17
1）代謝経路 17
2）血漿中代謝物 17
3）尿及び糞中代謝物 17
4）肝薬物代謝酵素系に対する影響 18
排泄 18
臨床試験 19
（1）試験概要 19
（2）症状に対する改善度 20
（3）重症度別有効性評価 21
（4）投与期間別有効性評価 21
（5）投与量別有効評価 22
（6）総合評価 22
（7）有害事象 22
（8）臨床検査値の評価 22
主要文献 23

はじめに

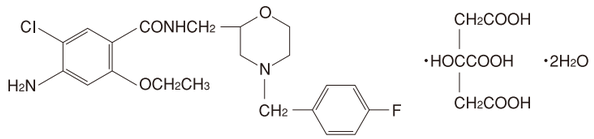
プロナミド®錠は大日本住友製薬株式会社で創製された新しい消化管運動機能改善剤です。
主薬のモサプリドクエン酸塩水和物はモルホリン環を有する新規なベンズアミド化合物であり、同系統の薬剤の作用機序の1つであるドパミンD_2受容体を遮断することなく、選択的に消化管内在神経叢に存在するセロトニン5-HT_4受容体を刺激することにより消化管運動を促進します。
プロナミド®錠は臨床試験において、「上部消化管（胃及び十二指腸）運動機能低下に伴う食欲不振及び嘔吐を呈する犬」に対して経口投与することにより、食欲、嘔吐及び上部消化管運動、並びに活動性、元気などの一般状態を改善し、優れた臨床効果を有することが認められています。

特　性

- セロトニン5-HT_4受容体の選択的刺激作用による消化管運動機能の改善。
- ドパミンD_2受容体遮断作用を示さない。
- 犬：上部消化管運動機能低下に伴う食欲不振及び嘔吐の改善に有用。
- 承認時における有害事象の発現率は2.9%（2例/69例）。
  症状：軽度下顎唾液腺腫脹及び軽度便秘

組　成

- 一般的名称：モサプリドクエン酸塩水和物
  （Mosapride Citrate Hydrate）
- 化　学　名：(±)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-{[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl]methyl}benzamide citrate dihydrate
- 構　造　式：



- 分　子　式：$C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7 \cdot 2H_2O$
- 分　子　量：650.05
- 性　　状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。*N.N*-ジメチルホルムアミド、ピリジンまたは酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水またはジエチルエーテルにはほとんど溶けない。

安定性

製剤の安定性について、2.5mg錠（苛酷試験、長期保存試験、加速試験）、5mg錠（加速試験）を用いて各種試験を実施した。

■各試験における保存条件、保存形態、期間及び試験項目

試　験		保存条件	保存形態	期　間	試験項目
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン瓶（開栓）	3ヵ月	性状 含量 類縁物質 確認試験 溶出試験
		60℃		2ヵ月	
	湿度	25℃・93%RH		3ヵ月	
	光	20℃・蛍光灯（8,000 lx）	シャーレ	150時間光照射（120万 lx・h）	
長期保存試験		25℃・10～68%RH	PTP包装品（アルミラッピング）	36ヵ月	
加速試験		40℃・75%RH		6ヵ月	

1.苛酷試験

□温度に対する安定性
2.5mg錠をポリエチレン瓶開栓で50℃・3ヵ月間及び60℃・2ヵ月間保存した結果、性状で着色変化及び類縁物質で分解生成物の増加が認められたが、その他の測定項目においては経時的な変化は認められなかった。

□湿度に対する安定性
2.5mg錠をポリエチレン瓶開栓で25℃・93%RH、3ヵ月間保存した結果、いずれの測定項目においてもほとんど変化は認められなかった。

□光に対する安定性
2.5mg錠を開放状態（シャーレ上）で蛍光灯下（8,000 lx）に150時間保存した結果、いずれの測定項目においても変化は認められず光には安定であった。

2.長期保存試験

2.5mg錠を最終包装形態【PTP包装品（アルミラッピング）】で25℃・36ヵ月間保存した結果、わずかな溶出の遅延と類縁物質で分解生成物のごくわずかな増加が認められたが、いずれも品質上問題となるほどの変化ではなく、その他の項目においては経時的な変化は認められず安定であった。

3.加速試験

2.5mg錠及び5mg錠を最終包装形態【PTP包装品（アルミラッピング）】で40℃・75%RH、6ヵ月間保存した結果、両製剤とも類縁物質で分解生成物がわずかに増加したが、その量は微量で品質上問題となるほどの変化ではなく、その他の測定項目において経時的な変化は認められなかった。

毒　性

1.急性毒性（LD_{50}）（マウス、ラット、イヌ）　—単回投与毒性試験—[1)]

動物種（系統）	投与経路	雄	雌
マウス（Jcl：ICR）	経口	>3,000	≧3,000
ラット（Jcl：SD）	経口	>3,000	1,905
イヌ（ビーグル）	経口	>400	>400

（mg/kg）

2.亜急性毒性（ラット）　—反復投与毒性試験—[2)]

ラット（雄：3、30、300、1,000mg/kg/日、雌：3、30、300mg/kg/日）に1日1回、13週間反復経口投与した。無毒性量は雄：30mg/kg/日、雌：3mg/kg/日で、毒性量は雄：300mg/kg/日、雌：30mg/kg/日であった。毒性量では肝臓（血中コレステロールとリン脂質の上昇、血中トリグリセリドと遊離脂肪酸の低下、重量増加、肝細胞の腫大と色素沈着）、腎臓（重量増加、尿細管での色素沈着）への影響及び軽度貧血が認められた。また、雄よりも雌で強い毒性発現が認められた。この原因は、肝薬物代謝酵素活性の性差により血中未変化体濃度が雄よりも雌で高くなったことによると考えられる。
毒性量でみられた変化については、4週間の休薬により回復性あるいはその傾向が認められた。

3.慢性毒性（ラット）　—反復投与毒性試験—[3)]

ラット（10、50、250mg/kg/日）に1日1回、26週間反復経口投与した。
無毒性量は10mg/kg/日で、毒性量は50mg/kg/日であった。毒性量では肝臓（血中α_2及びβ-グロブリン分画の上昇、重量増加、肝細胞の腫大と色素沈着）、骨髄（マクロファージの増加）への影響が認められた。

4.生殖発生毒性（ラット、ウサギ）—生殖発生毒性試験—

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（雄親：10、100、1,000mg/kg/日、雌親：3、30、300mg/kg/日、経口投与）において、親動物の毒性量である雄：1,000mg/kg/日、雌：300mg/kg/日でも生殖能力及び胎子の発生に影響は認められなかった。[4)]

ラット胎子器官形成期投与試験（3、30、300mg/kg/日、経口投与）において、母動物の毒性量である300mg/kg/日では胎子の骨格変異（14肋骨）の発生率の増加と化骨遅延がみられたが、その他では胎子及び出生子に異常は認められなかった。[5)]

ウサギ胎子器官形成期投与試験（5、25、125mg/kg/日、経口投与）において、母動物の毒性量である25mg/kg/日で1例に流産の徴候と考えられる膣口からの血液様物の排泄、125mg/kg/日で1例に流産が認められたが、胎子への影響はなく、催奇形性は認められなかった。[6)]

ラット周産期及び授乳期投与試験（3、30、300mg/kg/日、経口投与）において、母動物の毒性量である300mg/kg/日では出生子に体重増加抑制、眼瞼開裂及び精巣下降のわずかな遅延が認められたが、その他には妊娠、分娩、哺育、出生子の成長、発達に影響は認められなかった。[7)]

5.その他の特殊毒性

1）抗原性、変異原性試験（モルモット、マウス、ウサギ、*in vitro*）
モルモット、マウス、ウサギを用いた抗原性試験において、免疫原性及びアレルギー誘発原性は認められなかった。[8)]

細菌における遺伝子突然変異誘発能、哺乳類動物の培養細胞における染色体異常誘発能及びマウスにおける小核誘発能はいずれも認められなかった。[9)]

2）がん原性試験（マウス、ラット）[10)]
マウス（10,30,100mg/kg/日）に92週間、ラット（雄：10、30、100mg/kg/日、雌：3、10、30mg/kg/日）に104週間それぞれ混餌投与した。
雄マウス及び雌ラットの高用量（雄マウス：100mg/kg/日、雌ラット：30mg/kg/日）の投与で肝細胞腺腫発生率の上昇及び雄ラットの高用量（100mg/kg/日）の投与で甲状腺濾胞性腫瘍率の上昇がそれぞれ認められた。これらの変化はフェノバルビタール類似のプロモーター作用に基づくもので、イヌに対する発がんの危険を示唆するものではないと判断されている。

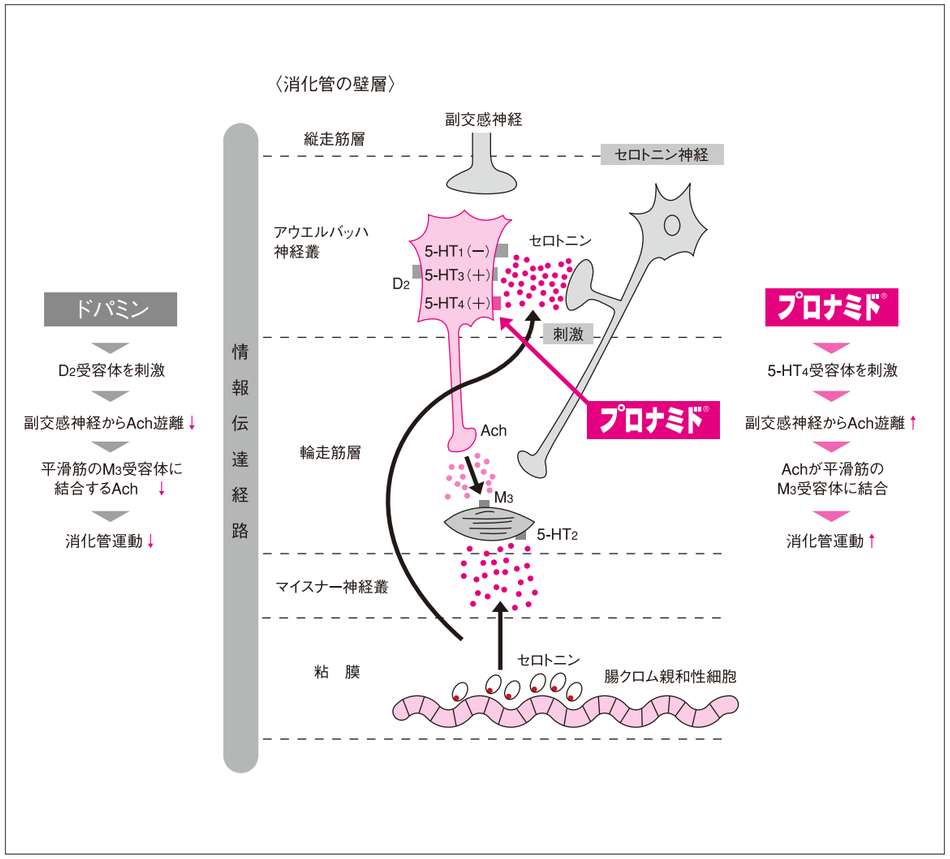
安全性[11)]

ビーグル犬（6ヵ月齢、体重雄：7.0～8.8kg、雌：7.5～9.0kg）にカテーテルを用い13週間反復経口投与（12.5、50及び200mg/kg/日）した。
イヌの無毒性量は12.5mg/kg/日で、毒性量は50mg/kg/日であった。毒性量では消化器系（嘔吐、軟便、下痢）、肝臓（血中トリグリセリドの上昇、重量増加）への影響が認められた。
イヌの毒性量でみられた変化については、4週間の休薬により回復性あるいはその傾向が認められた。

薬理作用

1.作用機序

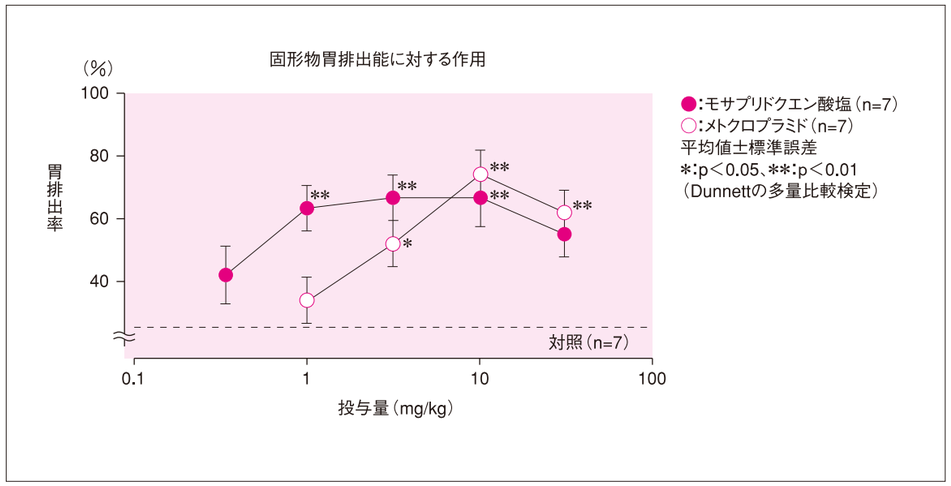
プロナミド®錠は選択的に消化管内在神経叢に存在するセロトニン5-HT$_4$受容体を刺激し、副交感神経終末からアセチルコリンの遊離を促進する。
遊離したアセチルコリンが平滑筋のムスカリン受容体に結合して消化管運動を促進する。



Ach:アセチルコリン　M$_3$:ムスカリンM$_3$受容体　D$_2$:ドパミンD$_2$受容体　5-HT$_1$:セロトニン5-HT$_1$受容体　5-HT$_2$:セロトニン5-HT$_2$受容体
5-HT$_3$:セロトニン5-HT$_3$受容体　5-HT$_4$:セロトニン5-HT$_4$受容体　（＋）:興奮　（ー）:抑制

2.胃排出促進作用

ラットにおける固形物の胃排出促進作用 [12)]
18時間絶食下のラットにレジンペレット（直径1mm）40個を経口投与し、投与60分後に胃を摘出し、胃内に残存するペレット数より胃排出率を測定した。モサプリドクエン酸塩、メトクロプラミドはペレット投与30分前に経口投与した。モサプリドクエン酸塩は1～10mg/kgの経口投与で胃排出促進作用を示した。
またED$_{50}$値※（胃排出率を50％増大させる用量）はモサプリドクエン酸塩で0.4mg/kg、メトクロプラミドで2.0mg/kgであった。
※ED$_{50}$値は最大排出率を100、対照の排出率を0としてプロビット法により算出した。



3.ドパミンD$_2$受容体に対する作用（*in vitro*、ラット）[13)]

ラット脳の受容体標本と放射性リガンドを用い、常法に従ってラット脳シナプス膜の*in vitro*における受容体結合試験（IC$_{50}$）を実施した。モサプリドクエン酸塩はドパミンD$_2$受容体に対する親和性をほとんど示さなかった。

受容体結合に対する作用

結合部位	IC$_{50}$（μM）	
	モサプリドクエン酸塩	メトクロプラミド
ドパミンD$_2$受容体	＞100	0.48

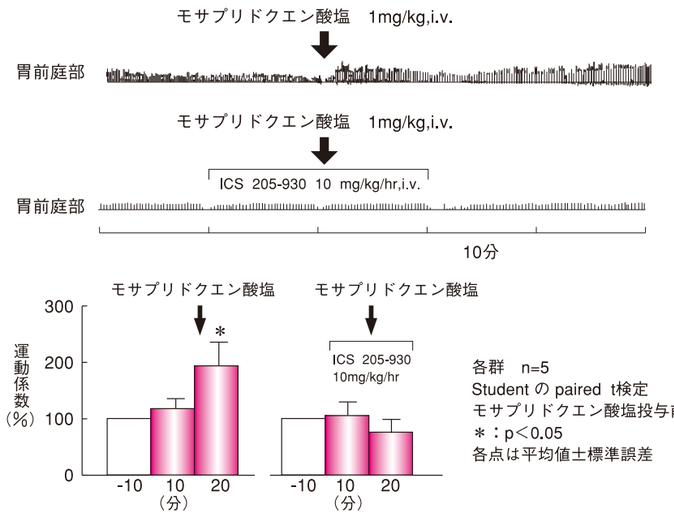
4. 消化管運動促進作用 [14]

1）覚醒犬における消化管運動促進作用

（1）セロトニン5-HT$_4$受容体遮断薬存在下の作用（イヌ）

イヌに高濃度、高用量でセロトニン5-HT$_4$受容体遮断作用を示すICS205-930を10mg/kg/時間静脈内持続注入し、注入開始10分後にモサプリドクエン酸塩（1mg/kg）を静脈内投与したところ、胃前庭部の運動促進作用は示さなかった。すなわち、モサプリドクエン酸塩の消化管運動促進作用はICS205-930により拮抗されることから、セロトニン5-HT$_4$受容体を介すことが示唆された。

セロトニン5-HT$_4$受容体遮断薬（ICS 205-930）存在下の消化管運動に対する作用

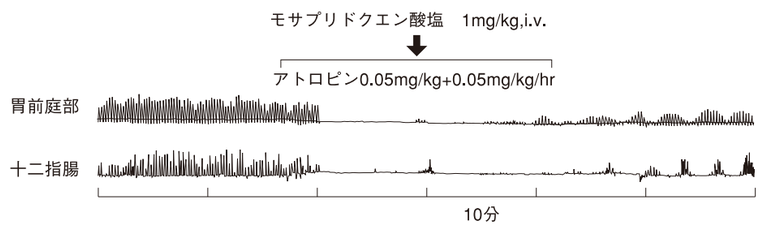


各群　n=5
Student の paired t検定
モサプリドクエン酸塩投与前と比較して
＊：p＜0.05
各点は平均値±標準誤差

（2）アトロピン（抗コリン作用）存在下の作用（イヌ）[15]

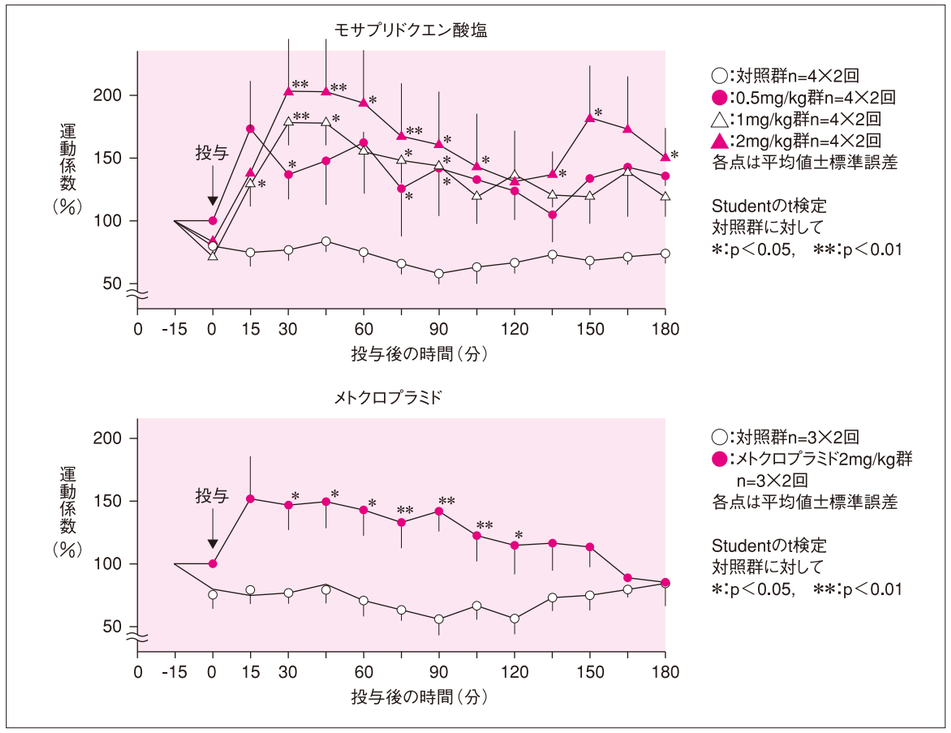
イヌにアトロピン0.05mg/kgを単回静脈内投与し、引き続き0.05mg/kg/時間の注入速度で静脈内投与した。注入開始10分後にモサプリドクエン酸塩（1mg/kg）を静脈内投与したところ、アトロピンによる消化管運動抑制条件下では、モサプリドクエン酸塩は胃前庭部、十二指腸で運動促進作用を示さなかった。

アトロピン存在下の消化管運動に対する作用



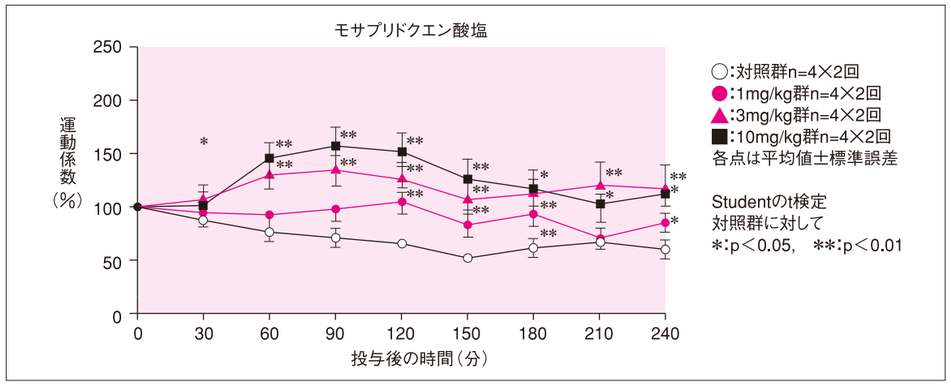
（3）消化管運動促進作用（十二指腸内投与）[16]

イヌにモサプリドクエン酸塩0.5mg～2mg/kgを十二指腸内に投与すると、胃前庭部の運動係数※は用量依存的に増大した。この作用は30～45分後に最大となり、その後作用は減弱した。モサプリドクエン酸塩（1mg/kg）の作用は、メトクロプラミド（2mg/kg）より強かった。



（4）消化管運動促進作用（胃内投与）[17]

イヌにモサプリドクエン酸塩1～10mg/kgを胃内投与すると、胃前庭部の運動を促進した。



※胃前庭部に張力トランスジューサーを縫着し食後2時間以上経過したイヌを用い、モサプリドクエン酸塩を投与後、覚醒下で連続的に消化管運動を測定し、一定時間（10～15分）ごとのベースラインと収縮波形で囲まれる面積を運動係数とした。

5. 用量設定試験 [18)]

稟告及び、腹部X線検査または超音波検査によって上部消化管運動機能低下に伴う食欲不振と判定されたイヌ29症例に対し、モサプリドクエン酸塩0.05mg、0.25mg及び0.5mg/kgを1日2回、3日又は6日間投与（1日量としてそれぞれ0.1、0.5及び1.0mg/kg）し、食欲、嘔吐、元気及び便性状の症状改善度※1からの効果判定を指標に有効用量を決定した。
症状は、初診時の状態をスコア※2化することで、軽症、中等度及び重症の重症度※3別に分類し、それぞれの重症度における用量別の有効率を確認した。
重症度が「中等度及び重症」と判定された症例の各用量の有効率は0.1mg/kg（28.6％：2/7例）、0.5mg/kg（77.8％：7/9例）、1.0mg(100％：4/4例)となり、用量依存的に高くなる傾向が認められた。
また、各用量群における有効率について、コクラン・アーミテイジの傾向性検定を行った結果、本剤の症状改善度に用量依存性が認められた（p=0.0126）。
したがって、1日量として0.5mg/kg以上の経口投与で有用性を示すものと考えられた。

※1　初診時及び投与終了時のスコアに基づき求めた症状改善率※4からの改善度で著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階で評価した。

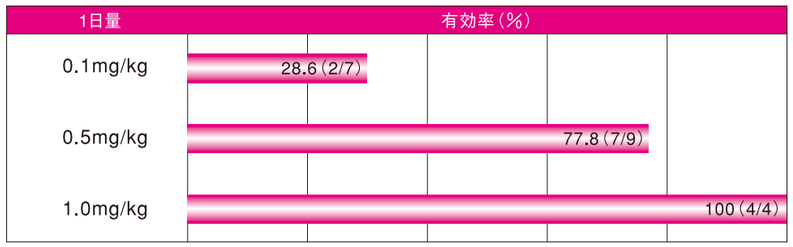
※2

項　目	スコア			
	0	1	2	3
食　欲	―――	軽度（正常時の2/3以上）	中等度（正常時の1/3～2/3未満）	重症（正常時の1/3未満）
嘔　吐	なし	あり	―――	―――
元　気	正常	やや消失・消失	―――	―――
便性状	正常	軟便・水様便	―――	―――

※3　軽度：初診時のスコア合計が「2」、中等度：初診時のスコア合計が「3及び4」、
重症：初診時のスコア合計が「5及び6」。
有効性の判定基準：有効率が70％以上を示す用量群を「有効」と判定した。

※4
$$\frac{\text{初診時のスコア合計}-\text{投与終了時のスコア合計}}{\text{初診時のスコア合計}}\times 100$$

「中等度及び重症」例に対する効果判定



一般薬理

1. 中枢神経系に対する作用（マウス、ウサギ、ラット、イヌ）[19)]

・モサプリドクエン酸塩は100mg/kgの高用量経口投与により、協調運動の抑制、ヘキソバルビタール睡眠時間の延長及び酢酸ライジングの抑制が認められた（マウス）。300mg/kg投与では皮膚の紅潮や姿勢の崩れなどの一般症状の変化と軽度の抗痙攣作用が認められたが、自発運動量に対する作用は認められなかった（マウス）。6mg/kgの静脈内投与で自発脳波に対する作用は認められなかった（ウサギ）。

・D_2受容体遮断作用の指標であるマウスの条件回避反応、ラットの餌強化レバー押し反応及びイヌのアポモルフィン誘発嘔吐に対してそれぞれ10、100、300mg/kgの経口投与で作用は認められなかった。

2. 自律神経系に対する作用（モルモット、ネコ）[20)]

・モサプリドクエン酸塩はアセチルコリンやノルアドレナリン反応に影響は認められず（モルモット摘出心房標本）、アセチルコリンやノルアドレナリン反応、交感神経及び迷走神経電気刺激反応に対しても影響は認められなかった（麻酔ネコ）。

3. 呼吸・循環器系に対する作用（イヌ、ネコ、モルモット、ラット）[20) 21)]

・モサプリドクエン酸塩は3mg/kg静脈内投与により、血圧を一過性に下降させ、呼吸数と大腿動脈血流量の増加が認められ、心拍数は10mg/kgで一過性に軽度減少したが、心電図では影響は認められなかった（麻酔イヌ）。一方、3mg/kg以上で一過性に血圧上昇のみ示す例と、一過性に下降後上昇する例が認められ、心拍数は一過性の増加が認められた（麻酔ネコ）。30mg/kgの静脈内1時間持続投与で心電図の影響は認められなかった（麻酔ラット）。60mg/kgの1日2回7日間の反復経口投与で、心拍数の増加に伴ってRR間隔を軽度短縮させた以外に心電図への著明な影響は認められなかった（覚醒ネコ）。7×10^{-6}g/mLで活動電位への影響は認められなかった（モルモット摘出乳頭筋標本）。10^{-5}g/mL以上で自動収縮力及び律動数の減少が認められた（モルモット摘出心房標本）。100mg/kgの経口投与で心拍数のみ軽度減少が認められた（覚醒ラット）。

4. 消化器系及び平滑筋に対する作用（ラット）[20)]

・モサプリドクエン酸塩は、妊娠及び非妊娠ラット摘出子宮標本の自動収縮に対して、それぞれ10^{-4}及び3×10^{-5}g/mLで抑制作用が認められた。

5. 血液系に対する作用 [20]

・モサプリドクエン酸塩はコラーゲンによる血小板凝集を10^{-4}g/mgで抑制したが、ADP凝集には作用を示さず血液凝集系に対しても作用は認められなかった（*in vitro*）。

6. 腎機能に対する作用（ラット）[20]

・モサプリドクエン酸塩は100mg/kg以上の高用量投与により、尿量及び尿中Cl^-排泄量を減少させ、さらに300mg/kgでは尿中Na^+及びK^+排泄量の減少が認められた（生食負荷ラット）。

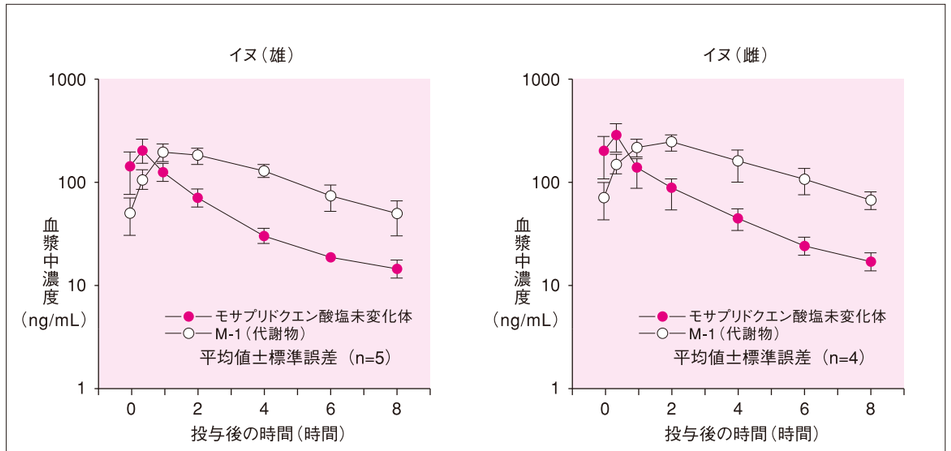
7. その他の作用（ラット、ウサギ、モルモット）[20][22]

・モサプリドクエン酸塩は胆汁分泌や神経筋接合部に作用せず（ラット）、局所麻酔及び刺激作用も認められなかった（ウサギ）。

・主代謝物である4-フルオロベンジル基脱離体は10^{-5}g/mLにより自動収縮律動数を減少し、3×10^{-5}g/mLにより律動数及び収縮力を減少した（モルモット摘出心房標本）。10^{-5}g/mL以上でノルアドレナリン反応を増強し、3×10^{-5}g/mLでアセチルコリン反応を抑制した（モルモット摘出心房）。10^{-4}g/mL以下で自動収縮への作用は認められなかった（非妊娠ラット摘出子宮標本）。コラーゲンによる血小板凝集を10^{-4}g/mL以下で抑制したが、ADP凝集には作用が認められず、血液凝固系に対しても作用は認められなかった（*in vitro*）。

体内薬物動態 [23]

雄及び雌のイヌにモサプリドクエン酸塩10mg/kgを単回経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度は雄雌とも速やかに上昇し、投与後約0.5時間で最高値に達し、$T_{1/2}$は約1.5時間で減少した。全ての薬動力学的パラメータ及び血漿中濃度には、雄雌間で統計学的有意差は認められなかった。



薬動力学的パラメーター

性　別	Cmax（ng/mL）	Tmax（時間）	$T_{1/2}$（時間）	AUC0～∞（ng・時間/mL）
雄	207±54	0.7±0.2	1.5±0.1	540±70
雌	319±99	0.3±0.1	1.5±0.3	778±87

血清蛋白質との結合 [24]

モサプリドクエン酸塩を1μg/mL濃度となるよう添加したときの、イヌ血清における蛋白結合率は95.0±0.4%であった。（雄：n=3）

分　布[24)]

ラットにモサプリドクエン酸塩10mg/kgを単回経口投与し、投与後1～96時間における組織中濃度を測定した結果、大部分が投与後1時間で最大となった。組織中濃度は肝臓、小腸、胃、腎臓及び副腎で血漿中濃度の約10倍以上高い値を示したが、脳、眼球中濃度は血漿中濃度の約1/2であった。

体液・組織内放射能濃度

組　織	組織内濃度（μg eq./g or mL）					
	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	96時間
血液	1.10±0.11	0.52±0.02	0.38±0.07	0.22±0.02	—	—
血漿	1.01±0.08	0.48±0.01	0.33±0.06	0.22±0.04	—	—
赤血球	1.02±0.11	0.50±0.03	0.35±0.08	0.17±0.02	—	—
脳	0.54±0.08	0.20±0.00	0.12±0.03	—	—	—
眼球	0.47±0.08	0.27±0.01	0.19±0.04	—	—	—
ハーダー腺	4.28±0.33	2.12±0.08	1.18±0.25	0.44±0.15	—	—
下垂体	5.49±0.58	2.85±0.03	2.13±0.44	—	—	—
甲状腺	4.29±0.48	2.22±0.05	2.43±0.68	—	—	—
副腎	10.4±0.72	8.75±2.37	4.90±0.74	2.38±0.58	0.43±0.03	—
膵臓	5.05±0.50	2.51±0.18	1.57±0.35	0.52±0.16	—	—
顎下腺	6.20±0.42	3.14±0.88	2.50±0.53	1.20±0.50	—	—
心臓	2.75±0.24	1.31±0.03	0.84±0.21	0.31±0.10	—	—
肺	6.37±0.56	3.85±0.24	2.49±0.50	0.93±0.28	—	—
大動脈	2.51±0.60	0.99±0.06	1.24±0.52	—	—	—
胸腺	2.26±0.23	1.40±0.04	0.84±0.17	0.29±0.09	—	—
脾臓	4.30±0.49	2.29±0.14	1.42±0.29	0.53±0.13	—	—
肝臓	18.0±0.93	9.21±0.18	7.70±1.56	4.87±0.99	1.60±0.14	0.51±0.08
腎臓	13.4±2.52	6.78±0.15	4.80±1.27	2.09±0.54	0.40±0.02	0.23±0.01
胃	13.5±3.16	14.9±4.22	3.56±0.50	0.64±0.29	—	—
小腸	14.7±2.54	8.84±0.40	5.34±1.21	1.78±0.53	0.09±0.01	—
大腸	2.11±0.23	1.36±0.06	2.81±0.18	3.42±0.53	0.25±0.02	—
骨	1.79±0.34	0.96±0.06	0.88±0.18	0.27±0.08	—	—
気管	2.36±0.22	1.35±0.34	2.77±1.71	—	—	—
皮膚	1.35±0.13	0.91±0.09	0.88±0.04	0.33±0.11	—	—
筋	1.42±0.15	0.82±0.02	0.55±0.15	0.19±0.07	—	—
脂肪	1.30±0.18	1.18±0.10	0.84±0.18	0.32±0.14	—	—
褐色脂肪	2.52±0.25	1.04±0.15	0.90±0.21	—	—	—
舌	2.67±0.18	1.48±0.09	1.05±0.21	0.40±0.11	—	—
睾丸	0.83±0.08	0.67±0.02	1.07±0.26	0.58±0.05	—	—
精巣上体	1.49±0.13	1.18±0.02	2.45±1.35	0.49±0.11	—	—
精嚢	3.16±0.59	33.6±29.7	17.0±4.79	5.20±4.37	—	—
前立腺	11.0±4.20	6.87±0.99	8.81±1.58	3.28±1.75	0.09±0.03	—
腸間膜リンパ節	3.17±0.32	1.87±0.02	1.14±0.23	0.42±0.14	—	—

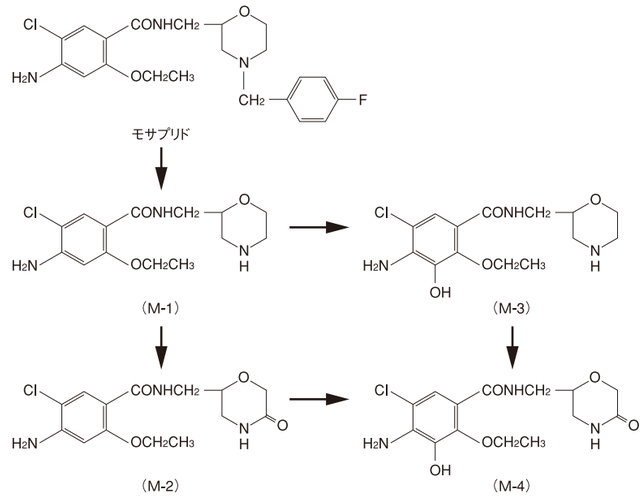
平均値±標準誤差

対　象：雄性ラット（n=3）
方　法：雄性ラットにモサプリドクエン酸塩10mg/kgを単回経口投与後、1、2、4、8、24、96時間後に組織中放射能濃度を測定した。

代　謝[25)]

1）代謝経路

モサプリドクエン酸塩経口投与後のラット尿より代謝物M-1～4を分離し、MS（質量分析）及びNMR（核磁気共鳴分析）でその構造を解析した。モサプリドは主として4－フルオロベンジル基の脱離、これに続くモルホリン環3位の水酸化によって代謝されると考えられる。



2）血漿中代謝物[25)]

モサプリドクエン酸塩投与後のイヌの血漿中代謝物組成について検討したところ、主成分は未変化体とM－1であり、M－1は未変化体の1.3倍存在した。なお、代謝物組成に性差は認められなかった。

3）尿及び糞中代謝物[25～27)]

イヌ（雄、雌）にモサプリドクエン酸塩10mg/kgを単回経口投与後、採取した排泄物の代謝物組成比及び性差について検討した。その結果雌雄とも尿中に未変化体はほとんど検出されず、主代謝物はM-1であった。糞中では雌雄とも未変化体、M-1、M-2及びM-3が検出された。尿中、糞中とも代謝物組成比に性差はほとんど認められなかった。

性	試料	代謝物濃度（投与量に対する%）				
		未変化体	M-1	M-2	M-3	M-4
雄（n=3）	尿	＜1.0	8.1±1.5	1.0±0.1	＜1.0	＜1.0
	糞	33.5±2.6	8.9±0.8	3.0±0.2	3.8±0.5	＜1.0
雌（n=3）	尿	＜1.0	8.4±0.8	1.3±0.2	＜1.0	＜1.0
	糞	32.4±3.4	8.1±1.0	3.7±0.4	4.3±0.6	＜1.0

4）肝薬物代謝酵素系に対する影響

肝薬物代謝酵素系への影響を調べるため、雄のイヌにモサプリドクエン酸塩を1日3回（1回：2及び20mg/kg）7日間反復投与してアンチピリンテストを行い酵素誘導を検討した。その結果、臨床用量の10倍量である20mg/kg投与においても酵素誘導の指標となるアンチピリンの血漿中濃度推移は投与前と比較して差は認められなかったことから、薬物代謝酵素系への影響はないものと考えられた。

排　泄[24)]

モサプリドクエン酸塩をイヌ（雄、雌）に10mg/kg投与単回経口投与したときの尿中、糞中への排出率を調べたところ、投与後168時間までに雌雄とも20～21％が尿中へ、66～68％が糞中へ排泄された。

投与量（mg/kg）	投与後の時間（時間）	雄（n=3）		雌（n=3）	
		尿	糞	尿	糞
		投与量に対する％		投与量に対する％	
10	0～24	17.3±2.6	50.1±6.7	18.4±1.3	55.6±2.0
	0～168	20.4±2.7	65.6±2.3	21.1±1.4	67.7±1.9

臨床試験[29)]

（1）試験概要

目　　的：上部消化管運動機能低下に伴う消化器症状に対するモサプリドの有効性及び安全性についての検討

対　　象：上部消化管運動機能低下による食欲不振を呈する犬105例

対照薬剤：１００ｍＬ中に主成分として0.5gを含有

投与方法：●モサプリドクエン酸塩として0.25～1.0mgを1回量として、1日2回（1日量として0.5～2.0mg/kg）を原則3日間経口投与した。

●対照薬剤の主成分として0.1～1.0mgを1回量として、1日1回又は、2回を原則3日間 静脈内、筋肉内又は皮下に注射した。

評価方法：臨床スコア*1（食欲、嘔吐、上部消化管運動及び一般状態）の改善率*2から有効性*3を評価し（改善率が70％以上を有効）、プロナミド群の有効率が対照薬剤群と同等以上であった場合、プロナミド群は有効と判定した。

また、臨床スコア及びその項目別のスコアを群間で比較した。

なお、投与前後の上部消化管運動の評価方法*4として超音波・聴診を用いた。

＊1　臨床スコア

観察項目	スコア	判定基準
食　欲	0	正常時の2/3以上
	1	正常時の1/3～2/3未満
	2	正常時の1/3未満
	3	廃絶
嘔　吐	0	なし
	1	1日に1回の嘔吐が観察される
	2	1日に2回以上5回未満の嘔吐が観察される
	3	1日に5回以上の反復的あるいは連続的な嘔吐が観察される
上部消化管運動	0	蠕動回数が2分間に2回以上観察され、聴診で鮮明な蠕動音が確認できた
	1	蠕動回数が2分間に1回観察され、聴診で鮮明な蠕動音が確認できるが、鮮明ではない
		2分間に蠕動回数が1回未満*であり、聴診で蠕動音は聴取可能であるが弱い
	2	蠕動運動が2分間で観察できず、聴診で蠕動音が聴取できない
一般状態	0	正常
	1	活動性はやや低下しているが、元気はある
	2	活動性は低下し、元気はやや消失している
	3	活動性は著しく低下し、元気は消失している

＊：2分間の観察で蠕動が完結しないもの

＊2　スコアによる効果判定

症状改善率（％）＝（初診時のスコア合計ー投与終了後のスコア合計）÷初診時のスコア合計×100

＊3　有効性評価

症状改善率	評価判定
85%以上	著効
70%以上	有効
50%以上	やや有効
50%未満	無効

＊4　評価方法

【超音波検査】

①プローブを剣状突起後方にあてる。

②腹部正中よりも左側へプローブを移動し、胃にアプローチし、その動きを観察・評価する。

③プローブを後方に移動させながら、後続の消化管の動きについても、動きを観察評価する。

【聴診】

①チェストピースを、超音波診断装置での観察と同様に、剣状突起後方の腹部にあて胃の聴診を開始し、蠕動音の大きさを評価する。

②徐々に、後方にチェストピースを移動させながら、後続の消化器についても、蠕動音の大きさを評価する。

（2）症状に対する改善度

プロナミド群1回0.25～1.0mgを1日2回投与したところ、食欲、嘔吐、消化管運動及び一般状態において症状改善率が70%以上を示した症例数（改善率）はそれぞれ51/57例（89.5%）、49/51例（96.1%）、50/57例（87.7%）及び41/43例（95.3%）であった。

	試験群	改善率
食欲	プロナミド群	89.5%
	対照薬剤群	75.0%
嘔吐	プロナミド群	96.1%
	対照薬剤群	96.3%
消化管運動	プロナミド群	87.7%
	対照薬剤群	75.0%
一般状態	プロナミド群	95.3%
	対照薬剤群	73.7%

（3）重症度別有効性評価

開始時の臨床スコアが6以下のものを軽症、7以上を重症とし重症度別有効性の評価を行った。軽症例の有効率はプロナミド群で93.8%（30/32例）、対照薬剤群で82.4%（14/17例）、著効率はそれぞれ84.3%（27/32例）、82.4%（14/17例）であった。重症例の有効率はプロナミド群で84.0%（21/25例）、対照薬剤群で81.8%（9/11例）、著効率はそれぞれ84.0%（21/25例）、54.5%（6/11例）であった。

	試験群	著効	有効	やや有効	無効	有効率（%）	著効率（%）
軽症	プロナミド群	27	3	0	2	93.8%	84.3%
	対照薬剤群	14	0	1	2	82.4%	82.4%
重症	プロナミド群	21	0	0	4	84.0%	84.0%
	対照薬剤群	6	3	0	2	81.8%	54.5%

（4）投与期間別有効性評価

投与日数が2日以内の症例と3日以上の症例に区分し、投与期間別の有効性について検討した。その結果、投与日数が2日以内の症例ではプロナミド群及び対照薬剤群ともに有効率は100%（それぞれ2/2例、11/11例）であった。また3日以上の症例では、著効率はプロナミド群投与群で83.6%（46/55例）、対照薬剤群で52.9%（9/17例）であった。

	試験群	著効	有効	やや有効	無効	有効率（%）	著効率（%）
2日以内	プロナミド群	2	0	0	0	100%	100%
	対照薬剤群	11	0	0	0	100%	100%
3日以上	プロナミド群	46	3	0	6	89.1%	83.6%
	対照薬剤群	9	3	1	4	70.6%	52.9%

（5）投与量別有効性評価

1回あたりの投与量が0.5mg/kg未満の症例と0.5mg/kg以上の症例に区分した時の有効性について検討した。

その結果、投与量が0.5mg/kg未満及び、0.5mg/kg以上ともにプロナミド群がそれぞれ有効率100%（10/10例）、著効率100%（10/10例）、及び有効率87.2%（41/47例）、著効率80.9%（38/47例）を示し、対照薬剤群の同有効率84.6%（11/13例）、著効率69.2%（9/13例）及び、有効率80.0%（12/15例）、著効率73.3%（11/15例）と比較して高い値を示した。

（6）総合評価

臨床スコアから評価された有効率は、プロナミド群が対照薬剤群より高い値を示した。

有効率	プロナミド群	89.5%（51/57例）
	対照薬剤群	82.1%（23/28例）
著効率	プロナミド群	84.2%（48/57例）
	対照薬剤群	71.4%（20/28例）

（7）有害事象

有害事象の発現率はプロナミド群で2.9%（2/69例）、対照薬剤群で3.0%（1/33例）であった。
プロナミド群では軽度下顎唾液腺腫脹及び軽度便秘が有害事象として発現したが、前者は抗菌剤の投与により3日後に、後者は無処置で翌日には回復した。一方、対照薬剤群では軽度興奮が発現したが、無処置で3日後に回復した。

（8）臨床検査値の評価

プロナミド群及び対照薬剤群において臨床試験開始時と終了時の血液学検査所見について比較検討した。その結果、平均値においていずれの項目においても両群間で有意差は認められなかった。
なお、プロナミド群の1例でALT、ALP、ビリルビン及びトリグリセリドの上昇が認められたが、投与前からALT及びALPの高値が認められており、プロナミド群の投与との関連性は低いと考えられる。

主要文献

1）矢寺成次ほか：薬理と治療、21（10）：3343,1993
2）沖本一夫ほか：薬理と治療、21（10）：3351,1993
3）大日本住友製薬：社内資料
4）船橋　斉ほか：薬理と治療、21（10）：3411,1993
5）船橋　斉ほか：薬理と治療、21（10）：3423,1993
6）船橋　斉ほか：薬理と治療、21（10）：3469,1993
7）船橋　斉ほか：薬理と治療、21（10）：3447,1993
8）松井幸春ほか：薬理と治療、21（10）：3481,1993
9）松岡信男ほか：薬理と治療、21（10）：3491,1993
10）大日本住友製薬：社内資料
11）矢寺成次ほか：薬理と治療、21（10）：3379,1993
12）大日本住友製薬：社内資料
13）yoshida,N.et al.：Arch.Int. Pharmacodyn. Ther.300：51,1989
14）yoshida,N.et al.：J Pharmacol. Exp.Ther. 257（2）：781,1989
15）yoshida,N.et al.：Neurogastroenterol.Mot. 6（3）197,1994
16）大日本住友製薬：社内資料
17）大日本住友製薬：社内資料
18）大日本住友製薬：社内資料
19）木井由秀ほか：応用薬理、46（1）：45,1993
20）木井由秀ほか：応用薬理、46（1）：51,1993
21）大日本住友製薬：社内資料
22）大日本住友製薬：社内資料
23）坂下素子ほか：Arzneim.-Forsch./Drug Res.,43（II）：864,1993
24）松本　聡ほか：Arzneim.-Forsch./Drug Res.,43（II）：1084,1993
25）吉田耕治ほか：Arzneim.-Forsch./Drug Res.,43（II）：1095,1993
26）大日本住友製薬：社内資料
27）大日本住友製薬：社内資料
28）大日本住友製薬：社内資料
29）大日本住友製薬：社内資料