



犬消化管運動機能改善剤

動物用医薬品

プロナミド錠5mg

<モサプリドクエン酸塩錠>

PRONAMID®

® 登録商標

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ある。主薬のモサプリドクエン酸塩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、中枢神経系及び内分泌系副作用の原因となるドーパミン D₂ 受容体遮断作用を示すことなく、選択的に消化管内在神経叢に存在するセロトニン 5-HT₄ 受容体を刺激し、消化管運動を促進する。モサプリドクエン酸塩は薬効・薬理試験において、犬の胃及び十二指腸の運動を用量依存的に促進することが明らかになった。

また、用量設定試験においても、上部消化管の運動機能低下に伴う食欲不振の犬に対し 0.5 ～ 1mg/kg × 2 回 / 日経口投与することにより、用量依存的に有効性が認められた。

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確認された。

■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 ヶ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ため、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。

■薬効薬理

1. 作用機序

モサプリドクエン酸塩は、選択的なセロトニン 5-HT₄ 受容体アゴニストであり、消化管内在神経叢に存在する 5-HT₄ 受容体を刺激し、アセチルコリン遊離の増大を介して消化管運動促進作用及び胃排出促進作用を示すと考えられている。

2. 消化管運動促進作用

覚醒犬における消化管運動促進作用

犬にモサプリドクエン酸塩 0.5 ～ 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、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 1、3 及び 10mg/kg を胃内投与した場合、胃の運動促進作用は用量依存性であり、その作用は 4 時間まで持続した。

■体内薬物動態

1. 血漿中濃度

モサプリドクエン酸塩 10mg/kg を雌雄の犬に経口投与後の平均血漿中未変化体濃度は、雌雄ともに速やかに上昇し、投与後 0.5 時間で最高値に達し、その濃度は雄犬で 198ng/mL、雌犬で 289ng/mL であった。その後、雌雄とも T_{1/2} は 1.5 時間で速やかに減少した。C_{max} は雄犬で 207ng/mL、雌犬で 319ng/mL であり、AUC はそれぞれ 540、778ng hr/mL であった。

雄犬及び雌犬の主代謝物である M-1 の平均濃度は、投与後それぞれ 1 及び 2 時間で最高値に達した。M-1 の C_{max} は雄犬で 202ng/mL、雌犬で 278ng/mL であり、雌雄とも未変化体の C_{max} に近い値を示した。M-1 は未変化体よりも緩やかに消失し、雄及び雌犬の T_{1/2} はそれぞれ 2.8 及び 2.9 時間であった。

2. 組織中濃度

ラットに [¹⁴C] モサプリドクエン酸塩 10mg/kg を単回経口投与後、大部分の組織中放射能濃度は血漿中濃度と対応して 1 時間後に最大となった。大部分の組織中濃度は血漿中濃度より高く、肝臓、小腸、胃、腎臓、副腎で血漿中濃度の 10 倍以上高かった。しかし、脳、眼球中濃度は血漿中濃度の約 1/2 と低かった。

3. 代謝

犬に [¹⁴C] モサプリドクエン酸塩 10mg/kg を単回経口投与後、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、雄犬で未変化体 (33.5%)、M-1 (8.9%)、雌犬では未変化体 (32.4%)、M-1 (8.1%) であり、糞中代謝物組成に性差はほとんど認められなかった。

4. 排泄

[¹⁴C] モサプリドクエン酸塩を犬に経口投与後の尿中及び糞中への放射能の排泄率はそれぞれ約 21%、67% であった。

■毒性

1. 急性毒性 LD₅₀(mg/kg)

投与経路		経口	皮下	腹腔内
動物種・性	♂	> 3,000	> 1,000	> 1,000
	♀	≥ 3,000	> 1,000	914
マウス	♂	> 3,000	> 1,000	> 1,000
	♀	1,905	> 1,000	> 1,000
ラット	♂	> 400	—	—
	♀	> 400	—	—
イヌ	♂	> 400	—	—
	♀	> 400	—	—

2. 亜急性・慢性毒性

雌雄ラットにモサプリドクエン酸塩 3、30、300mg/kg/日及び雄ラットに 1000mg/kg/日を13週間経口投与した結果、雌ラット 30mg/kg/日で肝臓及び腎臓の相対重量増加、血漿中総コレステロール及びリン脂質の上昇、貧血傾向等が認められ、雌雄 300mg/kg/日で上記の変化に加えて流涎、脾臓の重量増加、肝細胞の腫大と色素沈着等が、また、肝臓の電顕所見では滑面小胞体の増生が認められ、雄 1000mg/kg/日でさらに肺の重量増加等が認められた。亜急性毒性試験における無影響量は、雄ラット 30mg/kg/日、雌ラット 3mg/kg/日であった。

ラットにモサプリドクエン酸塩 10、50、250mg/kg/日を26週間経口投与した結果、雌雄 50mg/kg/日で肝細胞腫大、骨髄でのマクロファージの増加、雌に肝細胞での色素沈着が、雌雄 250mg/kg/日で上記の変化に加えて流涎、血漿中総コレステロール及びリン脂質の上昇が認められた。慢性毒性試験における無影響量は、ラット 10mg/kg/日であった。

3. 生殖発生毒性試験

ラットの雄にモサプリドクエン酸塩 10、100、1000mg/kg/日を、雌に 3、30、300mg/kg/日を経口投与した妊娠前及び妊娠初期投与試験において、雄親動物の 1000mg/kg/日と雌親動物 300mg/kg/日でも生殖能力及び胎児の発生に影響は認められなかった。

ラットにモサプリドクエン酸塩 3、30、300mg/kg/日を経口投与した胎児の器官形成期投与試験において、300mg/kg/日で胎児に過剰 14 肋骨の発生率の増加と化骨遅延が認められたが、その他には胎児及び出生児に影響は認められず、催奇形性は認められなかった。ウサギにモサプリドクエン酸塩 5、25、125mg/kg/日を経口投与した胎児の器官形成期投与試験において、25mg/kg/日で1例に流産の徴候と考えられる膈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、胎児への影響はなく、催奇形性は認められなかった。

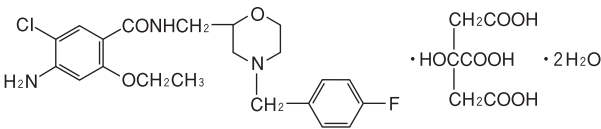
ラットにモサプリドクエン酸塩 3、30、300mg/kg/日を経口投与した周産期及び授乳期投与試験において、300mg/kg/日で出生児に体重増加抑制、眼瞼開裂及び精巣下降のわずかな遅延が認められたが、その他には妊娠、分娩、哺育、出生児の成長、発達に影響は認められなかった。

■安全性

ビーグル犬にモサプリドクエン酸塩 12.5、50、200mg/kg/日を13週間経口投与した試験で、50mg/kg/日で嘔吐、流涎、軟便あるいは下痢、摂餌量の減少、血漿中トリグリセリドの上昇、並びに肝重量の増加が認められ、200mg/kg/日で上記の変化に加えて血漿中 ALP の上昇が認められた。

本試験における無影響量は、12.5mg/kg/日であった。

■性状



一般名：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

分子式：C₂₁H₂₅ClF₃N₃O₃・C₆H₈O₇・2H₂O

分子量：650.05

分配係数：9.1 × 10⁴(クロロホルム / 水系溶媒、pH7.0、室温)

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、エタノール(95)または無水酢酸に溶けにくく、水またはジエチルエーテルにほとんど溶けない。

■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)

製造販売元

DSファーマアニマルヘルス株式会社
大阪市福島区海老江1-5-51