

PRONAMID®E Powder 1%

動物用医薬品

馬用消化管運動機能改善剤

指定医薬品 使用基準

プロナミド®E散1%

(一般的名称:モサプリドクエン酸塩水和物)

馬の便秘症における
消化管運動機能低下の改善に
優れた効果を発揮!

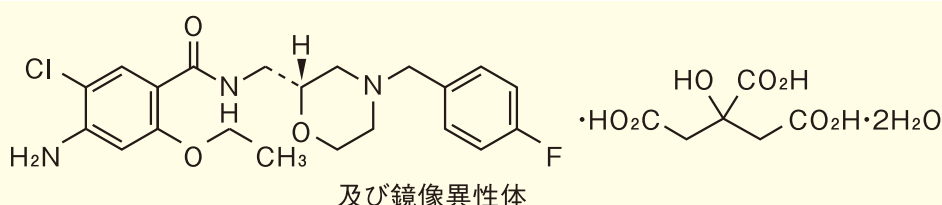


bah 物産アニマルヘルス

特 長

1. 消化管内在神経叢に存在するセロトニン5-HT₄受容体を選択的に刺激することにより、消化管運動機能を改善します。
2. 同系統の薬剤が有するドパミンD₂受容体遮断作用を示さないので、錐体外路症状(異常興奮、発汗等)の心配がありません。
3. 馬の便秘症における消化管運動機能低下の改善に、優れた効果を示します。

有効成分の理化学的知見



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*-{[(2*RS*)-4-(4-fluorobenzyl)morpholin-2-yl]menthyl}
benzamide monocitrate dihydrate

分 子 式：C₂₁H₂₅ClFN₃O₃·C₆H₈O₇·2H₂O

分 子 量：650.05

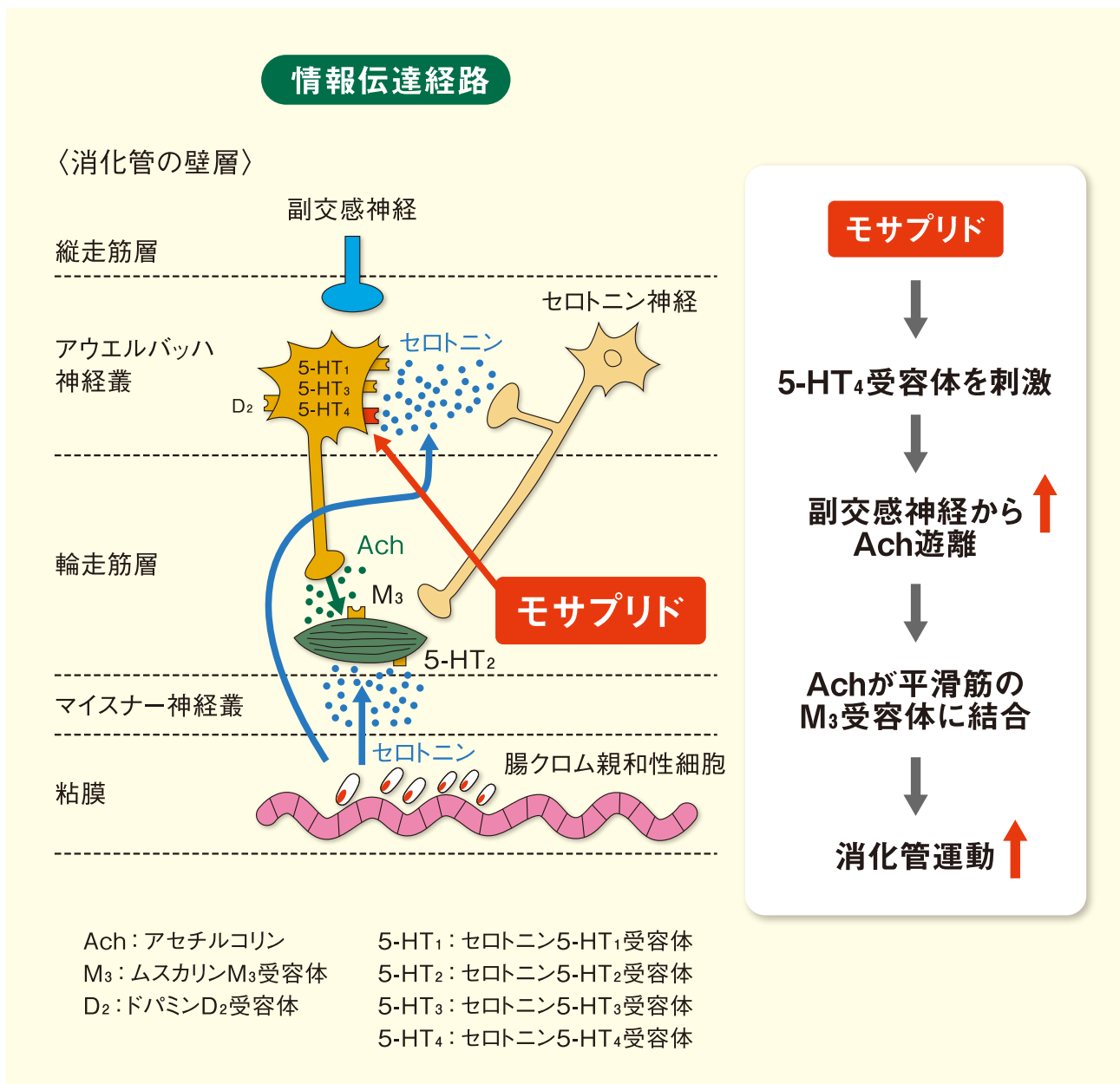
性 状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドまたは酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。



作用機序

本剤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上部及び下部消化管運動促進作用を示すと考えられている(図1)。

図1.作用機序



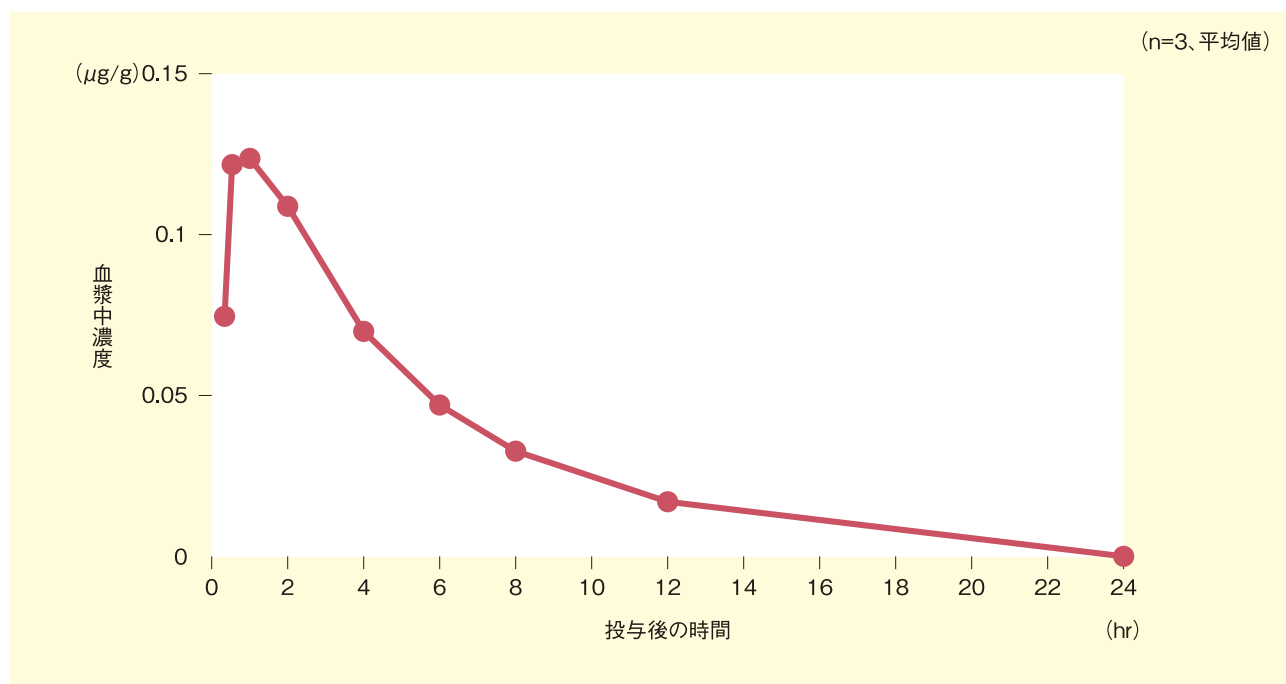
モサプリドの血漿中濃度

健康なサラブレッド種成馬3頭に、1g中にモサプリドクエン酸塩10mgを含有する製剤を単回経口投与（モサプリドクエン酸塩として4mg/kg:臨床最高用量の2倍量）し、モサプリドの血漿中濃度を測定した（図2）。

モサプリドは、投与15分後（初回採取時点）より全例から検出され、投与0.5～1時間後に最高血漿中濃度を示した。その後、緩徐に衰退し、投与24時間後には3例中2例が定量限界未満（ $<0.004\mu\text{g/g}$ ）となり、投与48時間後には全例が定量限界未満であった。

図2.馬におけるモサプリドクエン酸塩4mg/kg単回経口投与後のモサプリドの血漿中濃度

社内資料



薬物動態パラメータ

表1. 馬におけるモサプリドクエン酸塩4mg/kg単回経口投与後のモサプリドの薬物動態パラメータ

社内資料

$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_t ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$)
1.0 ± 0.5	0.13 ± 0.03	4.5 ± 0.5	0.731 ± 0.138

平均値±標準誤差 (n=3)



馬の消化管運動促進作用

モサプリドクエン酸塩0.5mg/kg、1.0mg/kg、1.5mg/kg、2.0mg/kgを健康なサラブレッド種成馬6頭に1回投与して、小腸及び盲腸の運動促進作用を検討した。

馬の体重1kgあたりの有効成分が上記の用量となるように製剤を秤量し、製剤と蒸留水200mLを混和して、経鼻チューブを用いて経口投与した。

小腸及び盲腸の運動機能は経皮的消化管筋電位測定 (Electrointestinography:EIG) により評価した。薬剤投与前に対する薬剤投与3時間後のEIG平均振幅変化率を算出した。

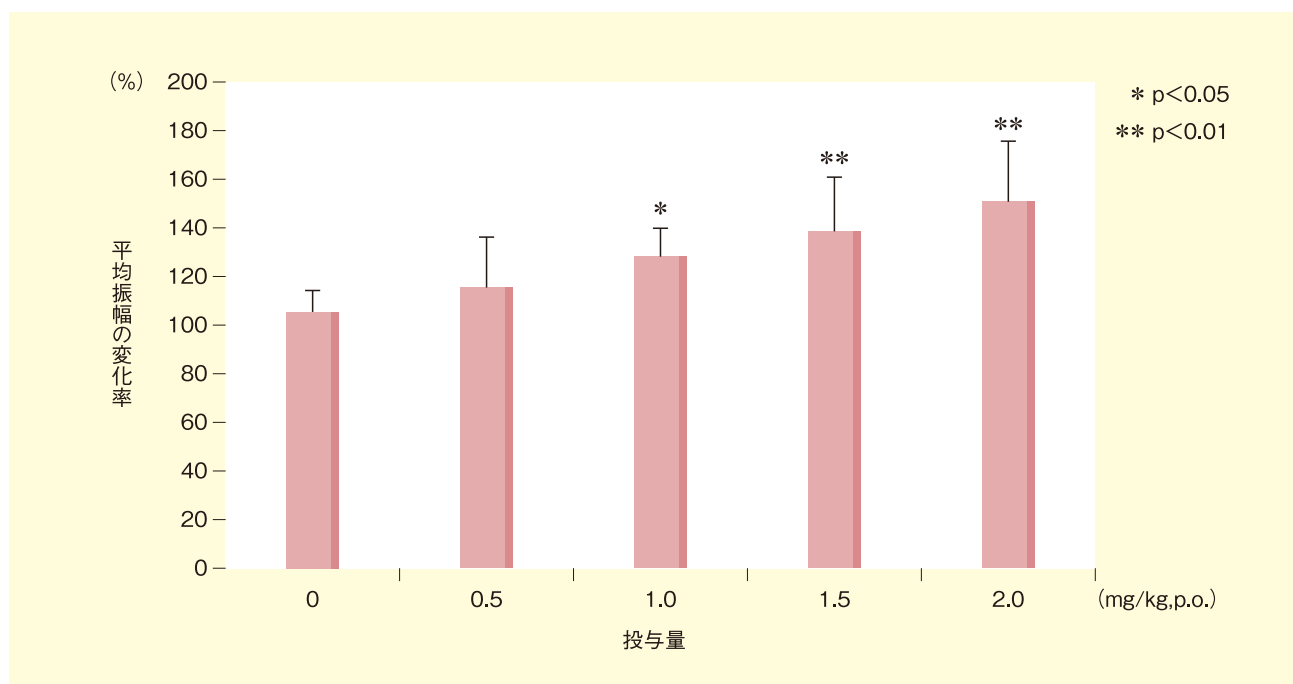
1.小腸の運動促進作用

小腸では、モサプリド2.0mg/kg投与後約30分より、EIGの振幅の増大が認められ、投与後3時間には最大となり4時間以上にわたり持続した。

モサプリド投与前に対するモサプリド投与後3時間のEIG平均振幅の変化率は以下の通りであった。

図3.モサプリドクエン酸塩投与による小腸の経皮的消化管筋電位平均振幅の変化率

社内資料



用量依存的に小腸運動促進作用を示し、投与量1.0mg/kg以上で有意差が認められた。

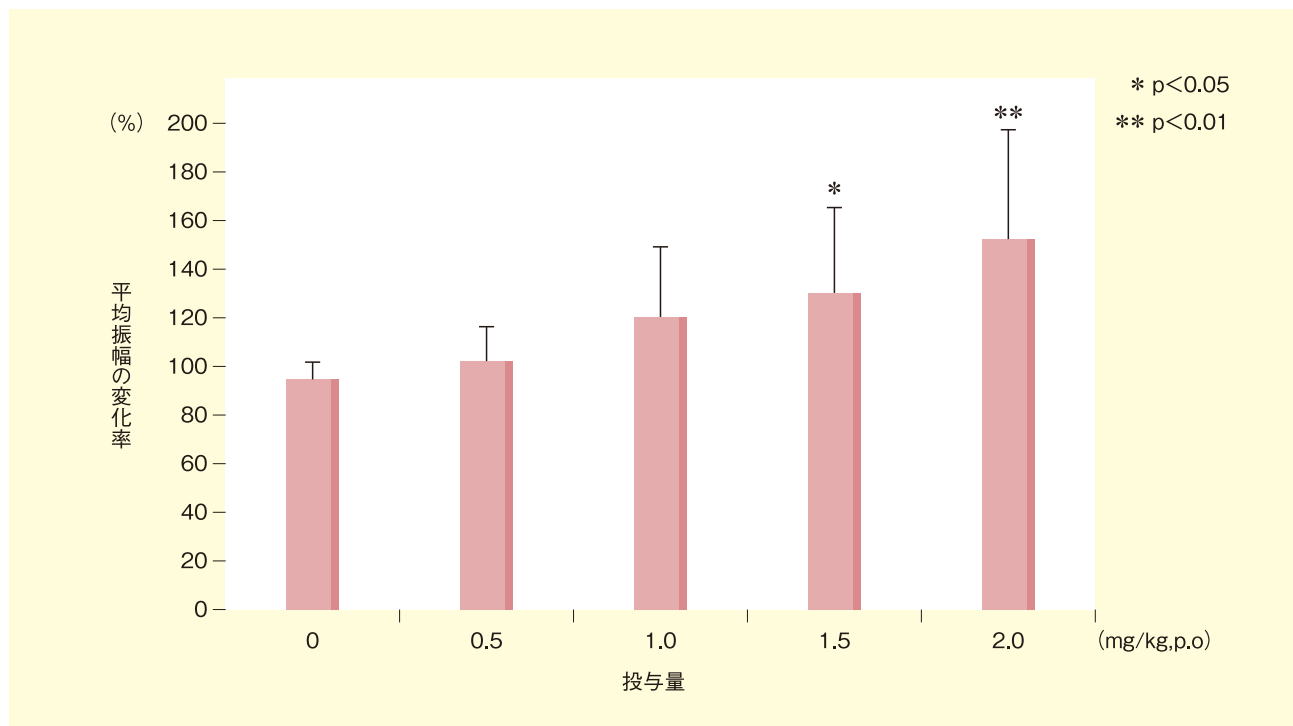
2.盲腸の運動促進作用

盲腸では、モサプリド2.0mg/kg投与後約30分より、EIGの振幅の増大が認められ、投与後3時間には最大となり4時間以上にわたり持続した。

モサプリド投与前に対するモサプリド投与後3時間のEIG平均振幅の変化率は以下の通りであった。

図4.モサプリドクエン酸塩投与による盲腸の経皮的消化管筋電位平均振幅の変化率

社内資料



用量依存的に盲腸運動促進作用を示し、投与量1.5mg/kg以上で有意差が認められた。

以上より、モサプリドクエン酸塩1.0～2.0mg/kgの経口投与により、馬の小腸及び盲腸の運動が促進されることが示され、低下した消化管運動機能を改善する薬剤として有用である可能性が示唆された。



臨床試験

目的： プロナミドE散1%の馬の便秘症に伴う消化管運動機能低下に対する有効性及び安全性について検討する。

被験動物： 以下の両条件を満たした馬を治験に用いた。

- ① 疝痛症状を呈し、便秘症と診断された馬。
- ② 鎮痛消炎剤（フルニキシメグルミン製剤）の投与後30分以内に鎮痛症状の改善が認められた馬。

症例数： 投与群 41症例
対照群 20症例

投与方法： 投与群では、体重1kg当たりモサプリドクエン酸塩として1.0～2.0mgを1日1回、1～3日間、経口投与した。
対照群では、消化管運動機能に影響を及ぼす薬剤は投与しなかった。



1.有効性の評価

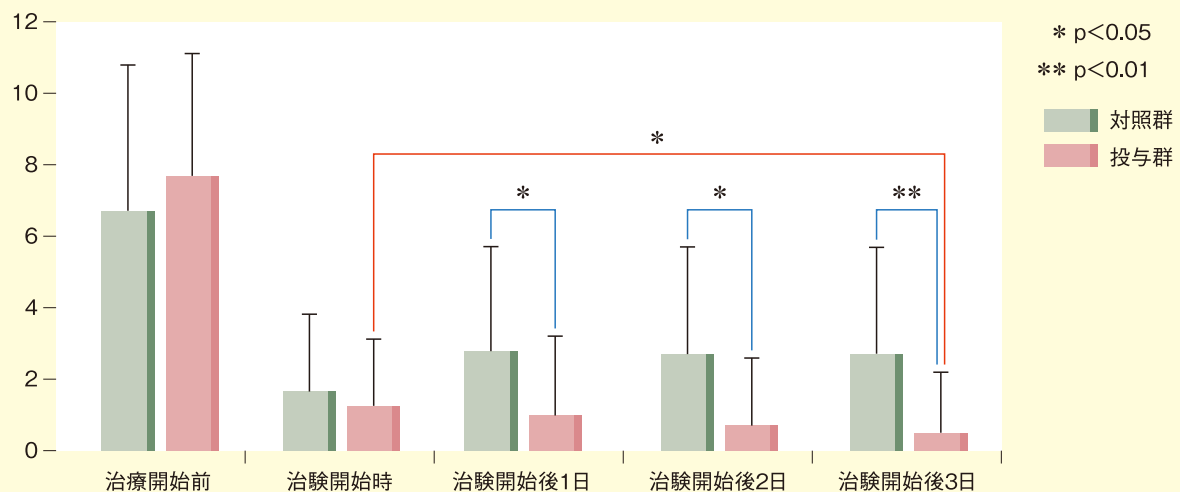
(1) 疼痛症状スコアによる評価

疼痛症状の、「蹴る」「前掻き」「頭部の動き」「発汗」「横臥姿勢」を評価項目とし、各項目を5段階評価でスコア化し、その合計スコアを投与群と対照群で比較した。

また、疼痛症状の再発頻度を2群間で比較した。再発の基準は、疼痛症状の合計スコアが鎮痛剤投与前と同等以上になった場合又は合計スコアが6以上となった場合と規定した。

① 疼痛症状の合計スコア

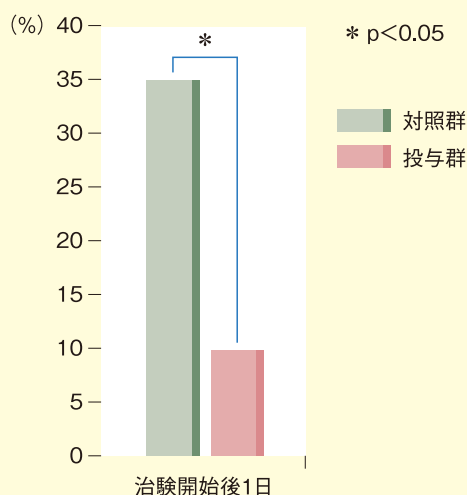
社内資料



- 治験開始後1日より投与群の平均スコアが対照群に対して有意に低くなり、治験開始後2日及び3日においても有意に低いことが確認された。(Mann-WhitneyのU検定)
- 投与群では、治験開始時と比較して、治験開始後3日の平均スコアが有意に低下していることが確認された。(Wilcoxonの符号順位検定)

② 疼痛症状の再発頻度

社内資料



- 治験開始後の疼痛症状の合計スコアが6以上、あるいは治験開始前と同等以上となった症例を疼痛症状の再発例として、治験開始後の観察時点における再発症例数を集計した。投与群では、治験開始後1日時点で41症例中4症例に疼痛症状の再発がみられた。対照群では、治験開始後1日時点で20症例中7症例に疼痛症状の再発が認められた。治験開始後1日において、投与群の再発頻度が対照群に比べて有意に低いことが確認された。(Fisherの直接確率検定)

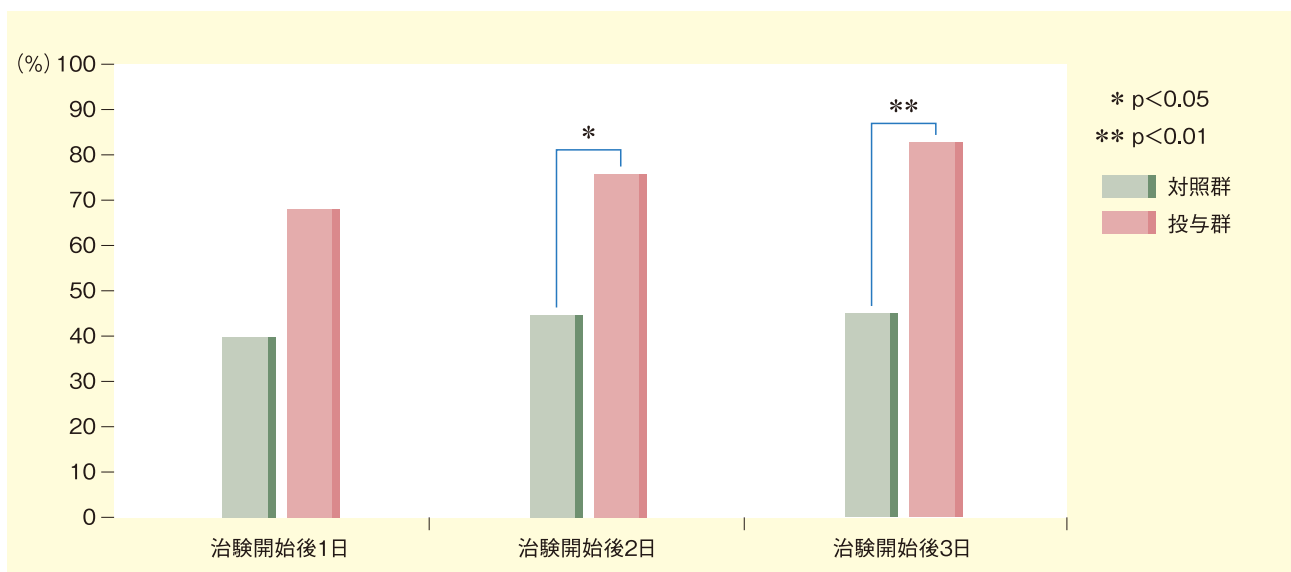


(2) 臨床スコアによる評価

食欲、腸蠕動、排糞・糞便性状の各項目を4段階評価でスコア化し、その合計スコアの改善率から症例ごとに有効性を判定した(スコア改善率が70%以上を有効とした)。有効と判定された症例数の割合を有効率として算出し、投与群の有効率と対照群の有効率を比較した。また、臨床スコアの項目別スコアについても2群間で比較した。

食欲、腸蠕動、排糞・糞便性状の合計スコアの改善率から算出した有効率

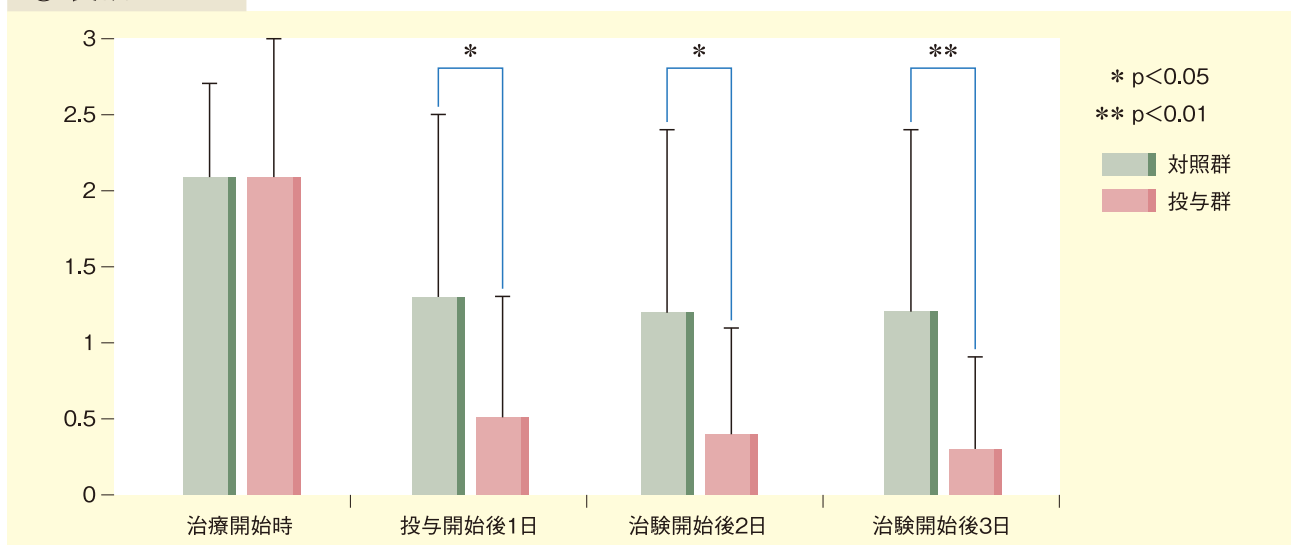
社内資料



— 治験開始後2日及び3日においては、投与群の有効率が対照群に対して有意に高いことが確認された。(Fisherの直接確率検定)

① 食欲スコア

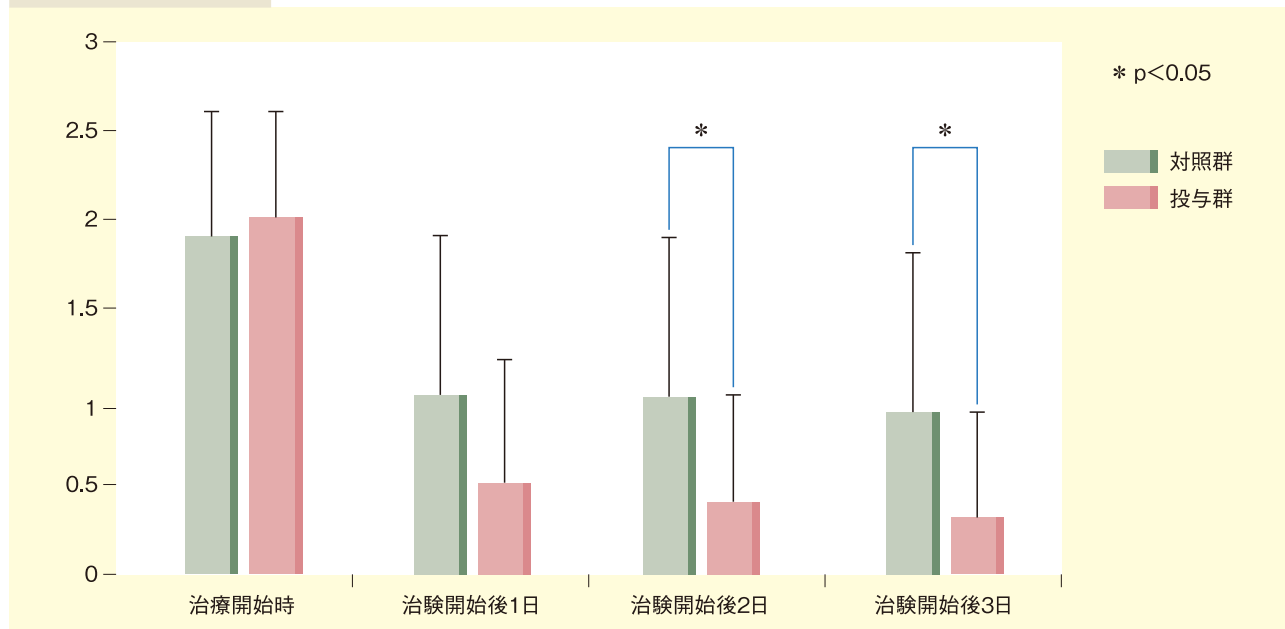
社内資料



— 治験開始後1日より対照群に対して有意差が認められた。(Mann-WhitneyのU検定)

② 腸蠕動スコア

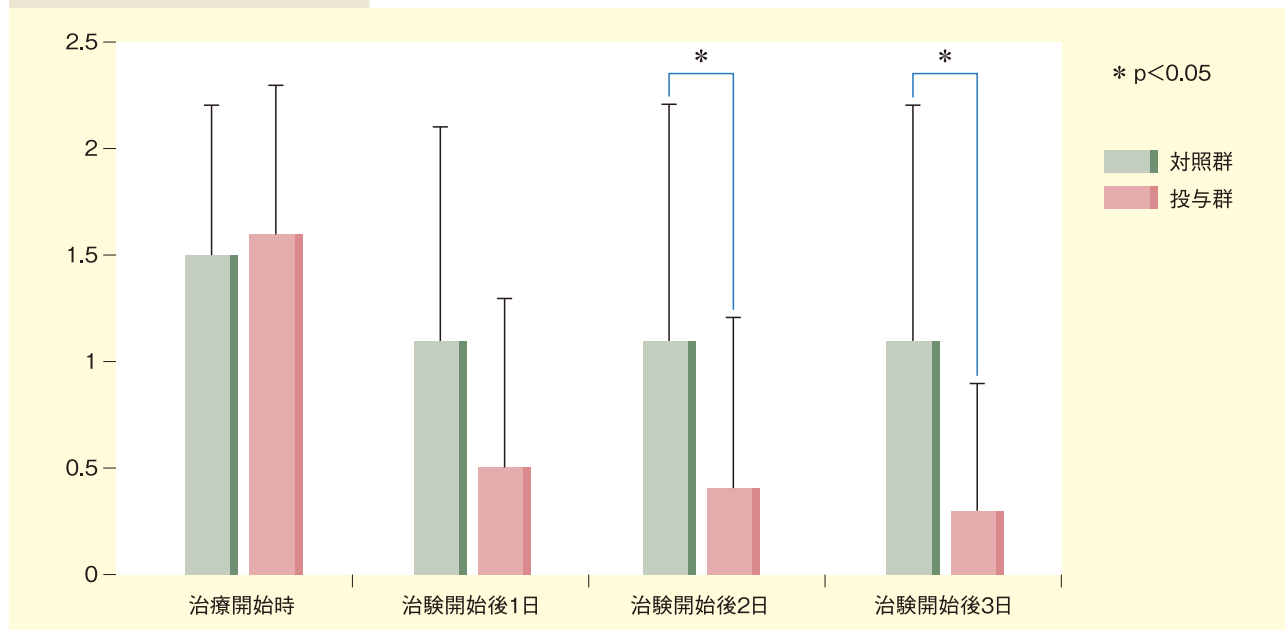
社内資料



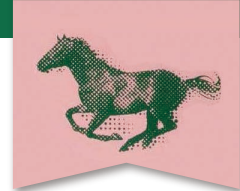
— 治験開始後2日より対照群に対して有意差が認められた。(Mann-WhitneyのU検定)

③ 排糞・糞便性状スコア

社内資料



— 治験開始後2日より対照群に対して有意差が認められた。(Mann-WhitneyのU検定)



2.安全性の評価

投与群41症例、対照群20症例を有害事象の評価対象とした。

有害事象の発現頻度

社内資料

有害事象の発現頻度	投与群(n=41)	対照群(n=20)
あり	0 (0%)	0 (0%)
なし	41 (100%)	20 (100%)

投与群及び対照群とも、有害事象の発現は認められなかった。

(1)血液学的検査

各検査項目の異常変動発現頻度について、本剤投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

(2)血液生化学的検査

本剤投与群の総ビリルビン値の異常変動発現頻度が高く、対照群との間に有意差が認められた。他の項目については、投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。



動物用医薬品

貯法 気密容器・室温保存

馬用消化管運動機能改善剤

指定医薬品 使用基準

プロナミド[®]E散1%

(一般的名称:モサプリドクエン酸塩水和物)

®登録商標

【成分及び分量】

品名	プロナミドE散1%
有効成分	日本薬局方 モサプリドクエン酸塩水和物
含量	1g中モサプリドクエン酸塩水和物を モサプリドクエン酸塩として10mg

【効能又は効果】

馬:便秘症における消化管運動機能低下の改善

【用法及び用量】

体重1kg当たりモサプリドクエン酸塩として、1日1回
1.0～2.0mgを1～3日間強制経口投与する。

【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)

- (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) 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

注意:本剤は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第83条の4の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品ですので、使用対象動物(馬)について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守してください。

馬:食用に供するためにと殺する前2日間

(取扱い及び廃棄のための注意)

- (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。
- (4) 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。
- (5) 本剤を廃棄する際は、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。

2.使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- (1) 本剤を誤飲した場合は、直ちに医師の診察を受けること。
- (馬に関する注意)
 - (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。

【包装】

プロナミドE散1% 100g

●詳細については添付文書を参照してください。

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