

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-14113

(P2017-14113A)

(43) 公開日 平成29年1月19日(2017.1.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00 1 7 1	

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2015-128874 (P2015-128874)	(71) 出願人	311004773
(22) 出願日	平成27年6月26日 (2015. 6. 26)		D S ファーマアニマルヘルス株式会社
			大阪府大阪市中央区本町二丁目5番7号
		(74) 代理人	100100158
			弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(72) 発明者	三上 真一
			大阪府大阪市中央区本町二丁目5番7号
			D S ファーマアニマルヘルス株式会社内
		(72) 発明者	上松 瑞穂
			宮崎県東諸県郡国富町大字本庄1016-11
		Fターム(参考)	4C086 AA01 AA02 BC73 MA01 MA04 MA52 MA66 NA14 ZA68 ZC61

(54) 【発明の名称】 モサブリドクエン酸塩におけるウシの消化器疾患の予防剤または治療剤

(57) 【要約】

【課題】ウシの消化器疾患の予防剤および治療剤を提供する。

【解決手段】本発明は、ドパミンD2受容体遮断作用を示さない選択的セロトニン5-H T 4受容体作動薬で、消化管運動機能促進作用のあるモサブリドクエン酸塩をウシに投与することでウシの消化器疾患に対して予防剤および治療剤を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

モサブリドまたは生理学的に許容される塩を含む、ウシの消化器疾患の治療および／または予防剤。

【請求項 2】

ウシの消化器疾患が第一胃食滞、鼓脹症、ルーメンアシドーシス、急性第一胃拡張、第三胃食滞、第四胃変位・捻転、脂肪壊死症、および／または胃炎・腸炎等による食欲不振である、請求項 1 の治療および／または予防剤。

【請求項 3】

モサブリドまたは生理学的に許容される塩がモサブリドクエン酸塩である、請求項 1 または 2 の治療および／または予防剤。

10

【請求項 4】

経口剤である請求項 1 ～ 3 のいずれかの治療および／または予防剤。

【請求項 5】

注射剤である請求項 1 ～ 3 のいずれかの治療および／または予防剤。

【請求項 6】

1 日あたり 0 . 0 1 ～ 1 0 0 m g / k g で投与されることを特徴とする請求項 4 の治療および／または予防剤。

【請求項 7】

1 日あたり 0 . 0 1 ～ 1 0 0 m g / k g で投与されることを特徴とする請求項 5 の治療および／または予防剤。

20

【請求項 8】

治療上の有効量のモサブリドまたは生理学的に許容される塩をウシに投与することを特徴とする、ウシの消化器疾患の治療および／または予防方法。

【請求項 9】

ウシの消化器疾患が第一胃食滞、鼓脹症、ルーメンアシドーシス、急性第一胃拡張、第三胃食滞、第四胃変位・捻転、脂肪壊死症、および／または胃炎・腸炎等による食欲不振である、請求項 8 の治療および／または予防方法。

【請求項 10】

ウシの消化器疾患の治療および／または予防に用いられる、モサブリドまたは生理学的に許容される塩を含む組成物。

30

【請求項 11】

ウシの消化器疾患の治療および／または予防剤を製造するための、モサブリドまたは生理学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ウシの消化器疾患の予防剤または治療剤に関する。より詳細には、4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - エトキシ - N - [[4 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ホルモニル]メチル]ベンズアミド（以下、「モサブリド」ということもある）またはその生理学的に許容される塩を有効成分とする消化管運動機能促進作用による牛の消化器疾患の予防剤または治療剤に関する。

40

【背景技術】**【0002】**

ヒトに対してモサブリドクエン酸塩は、選択的セロトニン 5 - H T ₄ 受容体作動薬で、ドパミン D ₂ 受容体遮断作用を示さない消化管運動機能促進薬として知られている（特許文献 1）。

モサブリドクエン酸塩を有効成分とする製剤は、慢性胃炎に伴う消化器症状の改善、経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助を目的として既に実用化され、日本では「ガスマチン」なる商標名の下に市販されている。

50

【 0 0 0 3 】

獣医学領域でもモサプリドクエン酸塩は、イヌの上部消化管運動機能改善薬として既に市販され、またウマの便秘症における消化管運動機能低下の改善を効能・効果とし製造販売承認申請がなされている。

【 0 0 0 4 】

一方、モサプリドクエン酸塩のウシの消化管運動機能改善への適用は、ウシの特殊で複雑な胃の構造から、これまで報告がなく、困難と考えられてきた。

【 0 0 0 5 】

ウシの胃はヒトや他の哺乳動物の胃と異なり、1つの胃でなく、第1胃から第4胃までの4つの胃が存在し、その内ヒトやイヌなどの哺乳動物でいわゆる「胃」と呼ばれる胃酸を分泌し、タンパク質を分解する機能を有する器官は、第4胃だけであり、第1胃～第3胃にはそのような機能を有していないことが知られている。そして、その4つの胃の中で、ウシの独特の消化機構を担っているのが第1胃である。第1胃は非常に大きく、肉牛で～200リットル、乳牛では～300リットルの容積があり、ドラム缶の180リットルを凌ぐ大きさがあり、通常の哺乳動物では消化できない草に含まれるセルロースなどの食物繊維を、第1胃に存在する膨大な数の微生物の助けにより、発酵させ消化吸収しやすくさせ、消化された栄養分を吸収するはたらきを有している。

そして、ウシはいったん咀嚼、嚥下した胃内容物を口腔内に送り戻し、再び咀嚼、嚥下する、いわゆる「反芻」という独特の消化機構も有しており、これら複雑な消化管のメカニズムのため、通常の哺乳動物に適用される消化管運動機能改善目的の薬剤は、無効または限定的な効果と考えられてきた。

【 0 0 0 6 】

家畜のウシが罹患する疾患のうち、胃腸が原因と考えられる消化器疾患の発生率は全体の10%程度と考えられているが、その治療には主にメトクロプラミドが使用されてきている。メトクロプラミドの薬理作用はドパミンD₂受容体拮抗作用とセロトニン5-HT₄受容体刺激作用を併せ持ち、ウシで第一胃食滞、鼓脹症、単純性消化不良などの効能効果が承認され、動物用医薬品として広く用いられている。

【 0 0 0 7 】

しかしながら、ウシの消化器疾患に対して、臨床現場では多くの場合メトクロプラミドが使用されてはいるが、その効果については疑問も多く、必ずしも明確でないとの意見も多い。また、メトクロプラミドはウシの消化管運動機能促進作用がほとんどないとの報告も出されているなど（非特許文献1参照）、その効果については十分ではないところもあることから、ウシにおける消化器疾患の効果的で実用的な新たな治療剤が畜産の獣医学領域で切望されていた。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 4 , 8 7 0 , 0 7 4 号 公 報

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 Constable PD, Nouri M, Sen I, Baird AN, Wittek T. Evidence-based use of prokinetic drugs for abomasal disorders in cattle. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 2012 Mar; 28(1):51-70.

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 0 】

本発明の目的は、ウシの消化器疾患の効果的で実用的な予防剤および治療剤を提供する事である。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 1 】

本発明者らは、メトクロプラミドに代わる新たなウシの消化器疾患治療薬として鋭意研究を重ねた中で、これまでウシの複雑な胃の構造からウシへの適用の報告がなかった薬剤ではあるが、メトクロプラミドとは作用メカニズムが異なり、ドパミンD₂受容体遮断作用を示さない選択的セロトニン5-HT₄受容体作動薬で、消化管運動機能促進作用のあるモサプリドクエン酸塩に着目した。モサプリドクエン酸塩の主作用であるセロトニン5-HT₄受容体作動については、非特許文献1で反芻動物であるウシへのセロトニン5-HT₄受容体作動機構での消化運動促進効果は非常に低いという見解が示されていたが、そのような知見にもかかわらず、実際モサプリドクエン酸塩を消化器疾患のあるウシに適用したところ、ウシにおける種々の消化器疾患に対し、これまでにない顕著な効果を示すことを見出し、また第1胃に対しても強い収縮作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

10

【0012】

すなわち、本発明は、以下のものに関する。

【0013】

<1>モサプリドまたは生理学的に許容される塩を含む、ウシの消化器疾患の治療および/または予防剤。

【0014】

<2>ウシの消化器疾患が第一胃食滞、鼓脹症、ルーメンアシドーシス、急性第一胃拡張、第三胃食滞、第四胃変位・捻転、脂肪壊死症、および/または胃炎・腸炎等による食欲不振である、<1>の治療および/または予防剤。

20

【0015】

<3>モサプリドまたは生理学的に許容される塩がモサプリドクエン酸塩である、<1>または<2>の治療および/または予防剤。

【0016】

<4>経口剤である<1>～<3>のいずれかの治療および/または予防剤。

【0017】

<5>注射剤である<1>～<3>のいずれかの治療および/または予防剤。

【0018】

<6>1日あたり0.01～100mg/kgで投与されることを特徴とする<4>の治療および/または予防剤。

30

【0019】

<7>1日あたり0.01～100mg/kgで投与されることを特徴とする<5>の治療および/または予防剤。

【0020】

<8>治療上の有効量のモサプリドまたは生理学的に許容される塩をウシに投与することを特徴とする、ウシの消化器疾患の治療および/または予防方法。

【0021】

<9>ウシの消化器疾患が第一胃食滞、鼓脹症、ルーメンアシドーシス、急性第一胃拡張、第三胃食滞、第四胃変位・捻転、脂肪壊死症、および/または胃炎・腸炎等による食欲不振である、<8>の治療および/または予防方法。

40

【0022】

<10>ウシの消化器疾患の治療および/または予防に用いられる、モサプリドまたは生理学的に許容される塩を含む組成物。

【0023】

<11>ウシの消化器疾患の治療および/または予防剤を製造するための、モサプリドまたは生理学的に許容される塩の使用。

【発明の効果】

【0024】

本発明によれば、モサプリドクエン酸塩はウシの消化器疾患の予防および治療に対して極めて有用である。

50

また、メトクロプラミドで効果が認められない症例においても、治療効果が期待できるため、これまで手術で治療していた症例や回復の見込みがなく廃棄されていた症例についても治療が可能となるため経済的な損失を大きく抑えることができる。

更に本発明では、ウシの複雑な胃の構造にもかかわらず、経口投与によってもその効果が得られることから、非経口剤のような製造における無菌的な処理や、投与時の無菌的取扱いを不要とすることができる。

【発明を実施するための形態】

【0025】

以下に、本願明細書において記載する用語等の意義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

10

【0026】

モサブリドの生理学的に許容される塩としては、好ましくは酸付加塩がよい。たとえば有機酸の付加塩としては、ギ酸塩、酢酸塩、乳酸塩、アジピン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイン酸塩等が挙げられ、無機酸の付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が例示できる。この中でも特にクエン酸塩が好ましい。さらに、モサブリドまたはその生理学的に許容される塩は、溶媒和物であってもよく、水和物および非水和物であってもよい。好ましくはクエン酸塩の水和物がよく、とりわけクエン酸塩・2水和物が好ましい。

【0027】

本明細書において使用する「ウシの消化器疾患」とは、第一胃食滞、鼓脹症、ルーメンアシドーシス、急性第一胃拡張、第三胃食滞、第四胃変位・捻転、脂肪壊死症、胃炎・腸炎等による食欲不振等が含まれる。

20

【0028】

本発明で用いるモサブリドまたは医薬的に許容される塩の用量（治療上の有効量）は、その治療効果等が得られれば特に制限はないが、経口投与であれば、1日あたり0.01～100mg/kgで用いられ、好ましくは、0.05～50mg/kg、より好ましくは0.05～25mg/kgで用いられる。また、注射剤であれば、1日あたり0.01～100mg/kgで用いられ、好ましくは、0.01～50mg/kg、より好ましくは0.01～25mg/kgで用いられる。また、1日1～4回、好ましくは1～3回に分けて投与してもよい。

30

【0029】

本発明の投与形態としては、経口剤、注射剤のいずれでもよく、経口剤であれば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤などが挙げられる。経口剤としてはウシに強制的に飲ませてもよく、また餌と共に摂取させてもよい。注射剤であれば、静脈内、皮下、筋肉内投与が可能である。

また、本発明の組成物は、本発明化合物またはその塩の有効量を、製剤学的に許容される担体と共に含有する一般的な医薬製剤形態に調製されている。

【0030】

経口剤としては、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤化される。薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。具体的には、本発明化合物を乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムなどと混合し、混合物を常法に従って賦型することにより実施できる。該混合物には、更に適当な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤；繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤；ラクトースのような安定化剤；グルタミン酸、アスパラギン酸のような溶解補助剤などを配合することができる。また甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤などを添加配合することもできる。

40

カプセルは、本発明に係る化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明に係る化合物は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦

50

形剤なしにカプセルの中に入れることができる。

経口投与に適切な液剤、懸濁剤等は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤、懸濁剤等は、本発明化合物を分散剤とともに水に加え、粘稠にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。

【0031】

注射剤には、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤などが含まれる。水性の注射剤は、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水を希釈剤として利用して常法に従い調製することができる。非水性の注射剤は、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油；エタノールなどのアルコール類；ポリソルベート80などを希釈剤乃至担体として利用して常法に従い調製できる。これらの注射剤には、更に防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えばラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を添加配合することができる。調製される注射剤は、常法に従って、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合またはガンマ線などの放射線照射によって無菌化される。また、注射剤は、無菌の固形剤を製造後、無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して実用される、用時溶解剤形態に調製することもできる。

【実施例】

【0032】

以下に、本発明の有利な効果を示すため、実施例を示すが、これらは例示的なものであって、本発明はいかなる場合にも、以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例に記載の条件を適宜変更して本発明を実施することができ、かかる変更は本願特許請求の範囲に包含される。

【0033】

実施例1．脂肪壊死症のウシに対し、モサブリドクエン酸塩を投与した症例

メトクロプラミドを投与しても症状の改善がみられなかった、脂肪壊死症のウシ3症例に、モサブリドクエン酸塩を1mg/kg、1日2回、投与した結果、投与翌日に排便および食欲の改善が認められた（表1）。

表1

No.	症例	畜種	重症度	症状	対処法	投与期間	投与後の状態	有効性
1	脂肪壊死症	和牛繁殖雌	中度	食欲通常の一割程度	モサブリドクエン酸塩を1mg/kg 2回/日、経口投与	3日	投与翌日に排便し、食欲5割に回復	著効
2	脂肪壊死症	和牛繁殖雌、NO.1と同症例	中度	再び食欲通常の一割程度	モサブリドクエン酸塩を1mg/kg 2回/日、経口投与	7日	投与翌日に排便し、食欲5割に回復	著効
3	脂肪壊死症	和牛繁殖雌	中度	食欲通常の一割程度	モサブリドクエン酸塩を1mg/kg 2回/日、経口投与	3日	投与翌日に排便し、食欲5割に回復	著効

【0034】

実施例2．第四胃左方変位のウシに対し、モサブリドクエン酸塩を投与した症例

パンテチン製剤を投与しても症状の改善がみられなかった、第四胃左方変位のウシ3症例に、ローリング処置後にモサブリドクエン酸塩を1mg/kg、1日2回、投与した結果、投与翌日に排便し、手術することなく完治した（表2）。

表 2

No.	症例	畜種	重症度	症状	対処法	投与期間	投与後の状態	有効性
1	第四胃左方変位	ホルスタイン種	中度	食欲廃絶	モサプリドクエン酸塩を1 mg/kg 2回/日、経口投与	3日	処置翌日に排便し、手術せず完治	著効
2	第四胃左方変位	ホルスタイン種	中度	食欲廃絶	モサプリドクエン酸塩を1 mg/kg 2回/日、経口投与	7日	処置翌日に排便し、手術せず完治	著効
3	第四胃左方変位	ホルスタイン種	中度	食欲廃絶	モサプリドクエン酸塩を1 mg/kg 2回/日、経口投与	3日	処置翌日に排便し、手術せず完治	著効

10

【 0 0 3 5 】

実施例 3 . 十二指腸捻転および食滞のウシに対し、モサプリドクエン酸塩を投与した症例

十二指腸捻転のウシに整復術後、モサプリドクエン酸塩を1 mg / k g、1日2回、投与した結果、廃用予定が術後1週間で回復した(表3, No. 1)。

食滞のウシに対し、モサプリドクエン酸塩を1 mg / k g、1日2回、投与した結果、投与翌日に排便および食欲の改善が認められた(表3, No. 2)。

表 3

No.	症例	畜種	重症度	症状	対処法	投与期間	投与後の状態	有効性
1	十二指腸捻転	ホルスタイン種	危篤	食欲廃絶・右の金属音・GOT >1000開腹手術で胆嚢小児頭大	モサプリドクエン酸塩を1 mg/kg 2回/日、経口投与	5日	処置翌日に排便し、手術せず完治	著効
2	食滞	ホルスタイン種	軽度	食欲通常の2割程度	モサプリドクエン酸塩を1 mg/kg 2回/日、経口投与	14日	処置翌日に排便し、手術せず完治	著効

20

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 3 6 】

これまでウシの第一胃食滞や第四胃変位などの消化器疾患において消化管運動機能促進作用があるとされるメトクロプラミドやパンテチンを投与しても治療効果が認められない症例に対しても、モサプリドクエン酸塩をウシに使用することにより治療効果が期待できることから、ウシの消化管運動機能促進剤として応用範囲は広く、畜産分野において多大に貢献できることが期待できる。

30