

モサプリド (案)

今般の残留基準の検討については、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に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：モサプリド [Mosapride]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：消化器官用薬

モルホリン環を有するベンズアミド化合物で、消化管運動促進薬である。セロトニン受容体4(5-HT₄R)を刺激してアセチルコリンを遊離させ、胃腸の運動を活発にすると考えられている。

国内では、動物用医薬品として、馬の便秘症における消化管の運動機能の改善を目的とするモサプリドクエン酸塩の製剤が承認されている。

海外では、動物用医薬品として使用されていない。

ヒト用医薬品として使用されている。

(4) 化学名及びCAS番号

モサプリド

(*RS*)-4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-{[4-(4-fluorobenzyl)morpholin-2-yl]methyl}benzamide (IUPAC)

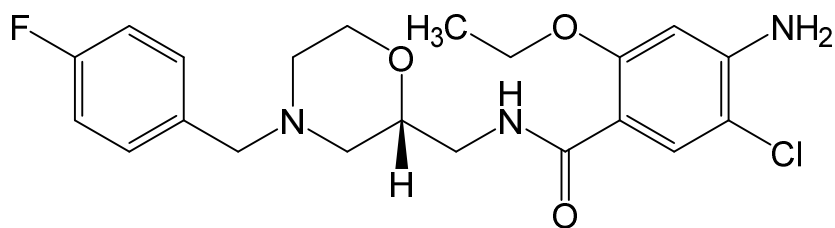
Benzamide, 4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]- (CAS : No. 112885-41-3)

モサプリドクエン酸塩

(*RS*)-4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-{[4-(4-fluorobenzyl)morpholin-2-yl]methyl}benzamide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate (IUPAC)

Benzamide, 4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]-, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1)
(CAS : No. 112885-42-4)

(5) 構造式及び物性

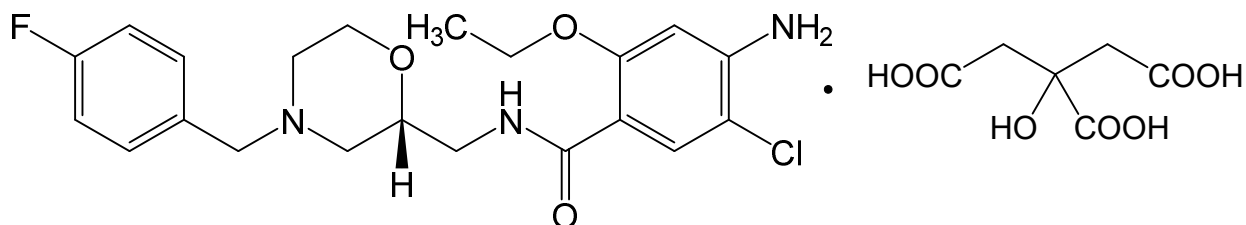


モサプリド

(ラセミ体 R体 : S体 = 1 : 1)

分子式 : $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3$

分子量 : 421.89



モサプリドクエン酸塩

(ラセミ体 R体 : S体 = 1 : 1)

分子式 : $C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

分子量 : 614.01

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

対象動物及び使用方法、**休薬期間**となっているものについては、今回医薬品、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（昭和35年法律第145号）に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
クエン酸モサプリド (モサプリドクエン酸塩)を 有効成分とする強制経口投与剤	牛	1日量として体重1 kg当たり2 mg以下の量を (体重1 kg当たり0.5~1 mgの量を、1日2回、 1~3日間)強制的に経口投与する。	1日
	馬	1日量として体重1 kg当たり2 mg以下の量を (体重1 kg当たり1~2 mgの量を、1日1回、 1~3日間)強制的に経口投与する。	2日

3. 対象動物における分布、代謝

ラット、イヌ及びサルに¹⁴C標識モサプリドクエン酸塩を経口投与する代謝試験が実施され、残留物として、親化合物、代謝物M-1、代謝物M-2、代謝物M-3及び代謝物M-4が認められた。代謝物の残留濃度は、多い順に代謝物M-1、代謝物M-2、代謝物M-3又は代謝物M-4であり、主要代謝物は代謝物M-1であった。家畜における代謝試験は実施されていないが、牛の残留試験において親化合物と代謝物M-1が肝臓等で同程度認められ、特に腎臓及び乳では代謝物M-1のみが認められたことから、代謝物M-1は10%TRR^{注)}以上の代謝物である可能性が高いと推測される。

注) %TRR : 総放射性残留物 (TRR : Total Radioactive Residues) 濃度に対する比率 (%)

(1) 牛における分布、代謝

- ① 子牛 (ホルスタイン種系、5~6か月齢、体重172.0~185.5 kg、雄3頭) にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を単回強制経口投与 (3 mg/kg 体重) し、投与1時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、第一胃、第二胃、第三胃、第四胃、小腸、膵臓、脾臓、肺及び心臓におけるモサプリド及び代謝物M-1の濃度を液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で測定した (表1)。
(承認申請資料, 2022)

表1. 子牛にモサプリドクエン酸塩を単回経口投与1時間後の試料中のモサプリド及び代謝物M-1濃度 (mg/kg)

試料	分析対象	
	モサプリド	代謝物M-1
筋肉	<0.004 (3)	<0.004 (3)
脂肪	<0.004, 0.005, 0.006	<0.004 (3)
肝臓	0.17 ±0.03 (3)	0.14 ±0.02 (3)
腎臓	0.009±0.003 (3)	0.037±0.003 (3)
第一胃	0.65 ±0.31 (3)	<0.004, 0.005, 0.008
第二胃	0.59 ±0.08 (3)	<0.004 (2), 0.006
第三胃	1.01 ±0.15 (3)	<0.004 (3)
第四胃	0.041±0.015 (3)	<0.004, 0.005, 0.012
小腸	0.040±0.023 (3)	0.010±0.003 (3)
膵臓	0.037±0.020 (3)	0.015±0.006 (3)
脾臓	<0.004, 0.013, 0.019	0.005±0.001 (3)
肺	<0.004 (2), 0.007	<0.004 (2), 0.009
心臓	<0.004 (2), 0.005	0.006±0.002 (3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界 : 0.004 mg/kg

(2) 馬における分布、代謝

- ① 馬（サラブレッド種、6～8歳齢、体重400～467 kg、雌雄及び去勢雄各1頭）にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を経鼻により単回強制経口投与（4 mg/kg 体重）し、投与1時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、膵臓、脾臓、肺及び心臓におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した（表2）。（承認申請資料，2014）

表2. 馬にモサプリドクエン酸塩を単回経口投与1時間後の試料中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1濃度（mg/kg）

試料	分析対象	
	モサプリドクエン酸塩	代謝物M-1
筋肉	0.22±0.08(3)	0.039±0.012(3)
脂肪	0.35±0.17(3)	0.027±0.008(3)
肝臓	7.3 ±1.6 (3)	2.4 ±0.47 (3)
腎臓	2.9 ±1.0 (3)	1.1 ±0.25 (3)
小腸	7.0 ±7.0 (3)	0.92 ±0.23 (3)
膵臓	1.2 ±0.52(3)	0.43 ±0.18 (3)
脾臓	0.57±0.09(3)	0.31 ±0.12 (3)
肺	1.3 ±0.69(3)	0.41 ±0.16 (3)
心臓	0.94±0.54(3)	0.22 ±0.06 (3)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

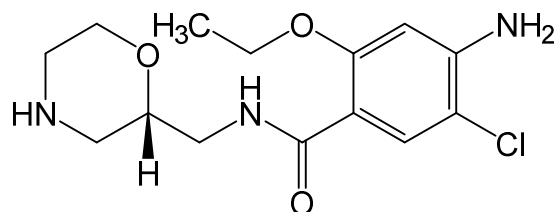
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.004 mg/kg

【代謝物略称一覧】

略称	JECFA評価書の略称	化学名
M-1	-	デス- <i>p</i> -フルオロベンジルモサプリド
M-2	-	5'-オキソ-デス- <i>p</i> -フルオロベンジルモサプリド
M-3	-	3-ヒドロキシ デス- <i>p</i> -フルオロベンジルモサプリド
M-4	-	3-ヒドロキシ 5'-オキソ-デス- <i>p</i> -フルオロベンジルモサプリド

-：JECFAで評価されていない。



代謝物M-1

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・モサプリド
- ・モサプリドクエン酸塩
- ・代謝物M-1

② 分析法の概要

i) モサプリド及び代謝物M-1

試料に内標準物質を添加した後、塩化ナトリウムを加えて、乳以外についてはアセトンで、乳についてはアセトニトリルで抽出し、脂肪及び小腸は*n*-ヘキサンで脱脂する。LC-MS/MSで定量する。

定量限界：モサプリド 0.004 mg/kg
代謝物M-1 0.004 mg/kg

ii) モサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1

試料に内標準物質を添加した後、塩化ナトリウムを加えてアセトニトリルで抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：モサプリドクエン酸塩 0.004 mg/kg
代謝物M-1 0.004 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 子牛（ホルスタイン種系（雄）及びF1（雌）、4～5か月齢、体重146.0～202.5 kg、雌雄各2頭/時点）にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を1日2回、3日間強制経口投与（1 mg/kg 体重/回）し、最終投与1、2、3及び4日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリド及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した（表3）。（承認申請資料，2022）

表3. 子牛にモサプリドクエン酸塩を3日間経口投与後の試料中のモサプリド及び代謝物M-1濃度 (mg/kg)

分析対象	試料	最終投与後日数			
		1	2	3	4
モサプリド	筋肉	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	脂肪	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	肝臓	0.035±0.013(4)	0.014±0.004(4)	<0.004(2), 0.005(2)	<0.004(4)
	腎臓	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	小腸	0.012±0.007(4)	<0.004(2), 0.007(2)	<0.004(4)	<0.004(4)
代謝物M-1	筋肉	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	脂肪	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	肝臓	0.027±0.015(4)	0.008±0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	腎臓	0.014±0.008(4)	<0.004(2), 0.005, 0.007	<0.004(4)	<0.004(4)
	小腸	<0.004, 0.005, 0.006, 0.012	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.004 mg/kg

- ② 子牛（ホルスタイン種系、4～5か月齢、体重111.5～206.0 kg、雌雄各2頭/時点）にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を1日2回、3日間強制経口投与（1 mg/kg 体重/回）し、最終投与1、2、3及び4日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリド及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した（表4）。（承認申請資料，2022）

表4. 子牛にモサプリドクエン酸塩を3日間経口投与後の試料中のモサプリド及び代謝物M-1濃度 (mg/kg)

分析対象	試料	最終投与後日数			
		1	2	3	4
モサプリド	筋肉	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	脂肪	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	肝臓	0.029±0.013(4)	0.005±0.002(4)	<0.004(3), 0.007	<0.004(4)
	腎臓	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	小腸	<0.004(3), 0.006	<0.004(2), 0.005, 0.006	<0.004(4)	<0.004(4)
代謝物M-1	筋肉	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	脂肪	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)	<0.004(4)
	肝臓	0.037±0.013(4)	0.011±0.008(4)	<0.004(3), 0.030	<0.004(4)
	腎臓	0.020±0.013(4)	<0.004(2), 0.005, 0.011	<0.004(2), 0.021, 0.022	<0.004(4)
	小腸	<0.004(2), 0.007, 0.009	<0.004(3), 0.006	<0.004(3), 0.007	<0.004(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.004 mg/kg

- ③ 泌乳牛（ホルスタイン種系、体重579～643 kg、雌4頭）にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を1日2回、3日間強制経口投与（1 mg/kg 体重/回）し、投与開始12、24、36、48及び60時間後並びに最終投与6、12、24、36、48、60及び72時間後に採取した乳におけるモサプリド及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した（表5）。（承認申請資料，2022）

表5. 泌乳牛にモサプリドクエン酸塩を3日間経口投与後の乳中のモサプリド及び代謝物M-1濃度（mg/kg）

		分析対象	
		モサプリド	代謝物M-1
投与開始後 時間	12	<0.004(4)	<0.004(4)
	24	<0.004(4)	<0.004, 0.005(2), 0.007
	36	<0.004(4)	0.006±0.001(4)
	48	<0.004(4)	<0.004, 0.005, 0.006, 0.009
	60	<0.004(4)	<0.004, 0.006, 0.007(2)
最終投与後 時間	6	<0.004(4)	0.008±0.002(4)
	12	<0.004(4)	0.007±0.002(4)
	24	<0.004(4)	<0.004(4)
	36	<0.004(4)	<0.004(4)
	48	<0.004(4)	<0.004(4)
	60	<0.004(4)	<0.004(4)
	72	<0.004(4)	<0.004(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
定量限界：0.004 mg/kg

- ④ 泌乳牛（ホルスタイン種系、4～6歳齢、体重573～698 kg、雌4頭）にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を1日2回、3日間強制経口投与（1 mg/kg 体重/回）し、投与開始12、24、36、48及び60時間後並びに最終投与6、12、24、36、48、60及び72時間後に採取した乳におけるモサプリド及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した（表6）。（承認申請資料，2022）

表6. 泌乳牛にモサプリドクエン酸塩を3日間経口投与後の乳中のモサプリド及び代謝物M-1濃度 (mg/kg)

		分析対象	
		モサプリド	代謝物M-1
投与開始後 時間	12	<0.004(4)	0.006±0.002(4)
	24	<0.004(4)	0.008±0.003(4)
	36	<0.004(4)	0.010±0.004(4)
	48	<0.004(4)	0.009±0.003(4)
	60	<0.004(4)	0.009±0.003(4)
最終投与後 時間	6	<0.004(4)	0.013±0.006(4)
	12	<0.004(4)	<0.004, 0.007(2), 0.014
	24	<0.004(4)	<0.004(3), 0.004
	36	<0.004(4)	<0.004(4)
	48	<0.004(4)	<0.004(4)
	60	<0.004(4)	<0.004(4)
	72	<0.004(4)	<0.004(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にも、平均値±標準偏差を算出した。
定量限界：0.004 mg/kg

表3～6の残留試験結果から、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び乳について、最終投与1日後におけるモサプリド及び代謝物M-1の合計濃度の平均値+3×標準偏差(SD)^{注)}を算出した(表7)。

注) モサプリド及び代謝物M-1の合計濃度を自然対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

表7. 牛の試料中の最終投与1日後におけるモサプリド及び代謝物M-1の合計濃度の推定値

残留 試験	試料	モサプリド+代謝物M-1 合計濃度 (mg/kg) ^{注1)}	平均値	SD	平均値+3SD	平均値+3SD
			(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
			対数変換値			逆対数変換値
表3	筋肉	<0.009(4)	-	-	-	-
	脂肪	<0.009(4)	-	-	-	-
	肝臓	0.098, 0.095, 0.055, 0.038	-2.717	0.458	-1.342	0.26
	腎臓	0.017, 0.038, 0.024, 0.013	-3.841	0.445	-2.507	0.081
	小腸	0.016, 0.038, 0.013, 0.016	-3.966	0.473	-2.546	0.078
表4	筋肉	<0.009(4)	-	-	-	-
	脂肪	<0.009(4)	-	-	-	-
	肝臓	0.077, 0.053, 0.078, 0.102	-2.583	0.269	-1.776	0.17
	腎臓	0.015, 0.027, 0.024, 0.055	-3.614	0.543	-1.983	0.14
	小腸	0.011, 0.016, 0.009, 0.013	-4.396	0.231	-3.704	0.025
表5	乳 ^{注2)}	<0.009(4)	-	-	-	-
表6		0.009(4)	-4.669	0	-4.669	0.009

注1) 代謝物M-1の濃度は、換算係数1.345を用いてモサプリドの濃度に換算した値を用いた。

分析値が定量限界未満の場合は、モサプリドについては定量限界の値 (0.004 mg/kg) を、代謝物M-1については定量限界の値 (0.004 mg/kg) に換算係数1.345を用いてモサプリドの濃度に換算した値 (0.0054 mg/kg) を用いた。

括弧内は検体数を示す。

注2) 乳については、最終投与24時間後の結果を用いた。

-: 算出せず

- ⑤ 馬 (サラブレッド種系、4~18歳齢、体重387~510 kg、雌雄及び去勢雄各1頭/時点) にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を経鼻により3日間強制経口投与 (2 mg/kg 体重/回) し、最終投与1、3及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した (表8)。(承認申請資料, 2014)

表8. 馬にモサプリドクエン酸塩を3日間経口投与後の試料中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1濃度 (mg/kg)

分析対象	試料	最終投与後日数		
		1	3	5
モサプリドクエン酸塩	筋肉	0.006±0.002 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	脂肪	0.026±0.020 (3)	<0.004 (2), 0.004	<0.004 (3)
	肝臓	0.13 ±0.015 (3)	0.020±0.005 (3)	0.014±0.007 (3)
	腎臓	0.025±0.004 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	小腸	0.009±0.002 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
代謝物M-1	筋肉	<0.004 (2), 0.008	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	脂肪	<0.004 (2), 0.009	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	肝臓	0.035±0.021 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	腎臓	0.023±0.019 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	小腸	<0.004 (2), 0.011	<0.004 (3)	<0.004 (3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界: 0.004 mg/kg

- ⑥ 馬 (サラブレッド種、3~11歳齢、体重432~520 kg、雌雄及び去勢雄各1頭/時点) にモサプリドクエン酸塩を有効成分とする経口投与剤を経鼻により3日間強制経口投与 (2 mg/kg 体重/回) し、最終投与1、3及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1の濃度をLC-MS/MSで測定した (表9)。(承認申請資料, 2014)

表9. 馬にモサプリドクエン酸塩を3日間経口投与後の試料中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1濃度 (mg/kg)

分析対象	試料	最終投与後日数		
		1	3	5
モサプリドクエン酸塩	筋肉	0.012±0.005 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	脂肪	0.038±0.018 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	肝臓	0.36 ±0.046 (3)	0.024±0.006 (3)	0.012±0.002 (3)
	腎臓	0.061±0.006 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	小腸	0.024±0.012 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
代謝物M-1	筋肉	<0.004 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	脂肪	<0.004 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	肝臓	0.046±0.038 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	腎臓	0.039±0.028 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	小腸	<0.004 (2), 0.013	<0.004 (3)	<0.004 (3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.004 mg/kg

表8及び9の残留試験結果から、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸について、最終投与1日後におけるモサプリド及び代謝物M-1の合計濃度の平均値+3SDを算出した(表10)。

表10. 馬の試料中の最終投与1日後におけるモサプリド及び代謝物M-1の合計濃度の推定値

残留試験	試料	モサプリド+代謝物M-1 合計濃度 (mg/kg) 注)	平均値	SD	平均値+3SD	平均値+3SD
			(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)	(mg/kg)
			対数変換値			逆対数変換値
表8	筋肉	0.010, 0.016, 0.008	-4.544	0.339	-3.526	0.029
	脂肪	0.017, 0.046, 0.014	-3.817	0.645	-1.883	0.15
	肝臓	0.108, 0.182, 0.126	-2.001	0.270	-1.191	0.30
	腎臓	0.030, 0.080, 0.035	-3.134	0.529	-1.548	0.21
	小腸	0.011, 0.023, 0.011	-4.271	0.433	-2.971	0.051
表9	筋肉	0.016, 0.015, 0.010	-4.323	0.292	-3.446	0.032
	脂肪	0.035, 0.041, 0.018	-3.526	0.445	-2.190	0.11
	肝臓	0.260, 0.401, 0.258	-1.205	0.253	-0.446	0.64
	腎臓	0.055, 0.135, 0.092	-2.430	0.456	-1.063	0.35
	小腸	0.030, 0.034, 0.014	-3.711	0.468	-2.306	0.10

注) モサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1の濃度は、それぞれ換算係数0.687及び1.345を用いてモサプリドの濃度に換算した値を用いた。

分析値が定量限界未満の場合は、モサプリドクエン酸塩については定量限界の値 (0.004 mg/kg) に換算係数0.687を用いてモサプリドの濃度に換算した値 (0.0027 mg/kg) を、代謝物M-1については定量限界の値 (0.004 mg/kg) に換算係数1.345を用いてモサプリドの濃度に換算した値 (0.0054 mg/kg) を用いた。

5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモサプリドに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3 mg/kg 体重/day

（動物種） 雌ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 104週間

安全係数：100

ADI：0.03 mg/kg 体重/day（モサプリドクエン酸塩として）

マウス及びラットを用いた発がん性試験において肝細胞及び甲状腺ろ胞上皮に腫瘍の発生が認められたが、これらの腫瘍の発現は非遺伝毒性機序によるものであり、閾値が存在すると考えられた。したがって、モサプリド及び代謝物M-1については許容一日摂取量（ADI）の設定が可能であると判断した。

モサプリドクエン酸塩の各種毒性試験の結果から得られたNOAELの最小値は、ラットを用いた26週間亜急性毒性試験①における雌の肝細胞腫大に基づく2 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、本試験の最小毒性量が10 mg/kg 体重/日であることから、本剤の毒性徴候の閾値は2と10 mg/kg 体重/日との間にあると考えられた。ラットを用いたより長期の104週間発がん性試験では、26週間亜急性毒性試験と同様に肝臓において肝細胞への影響がみられており、それに基づくNOAEL3 mg/kg 体重/日が設定されている。この肝細胞への影響については投与期間が延長されたことによる増強は認められなかったこと、薬物動態試験の結果からラットでは代謝に性差があり、雌では雄よりも長く本剤の影響を受けると考えられるが、肝細胞への影響は雌ラットで確認されていること、また、26週間亜急性毒性試験①の投与量の公比が5（2、10及び50 mg/kg 体重/日）であるのに対し、104週間発がん性試験では公比が3（3、10、30及び100 mg/kg 体重/日）であることから、食品安全委員会は、104週間発がん性試験で得られたNOAEL3 mg/kg 体重/日を本剤のNOAELとすることが適当であると判断した。本試験では、雄についてNOAELが得られていない（LOAEL10 mg/kg 体重/日）が、薬物動態試験の結果から雄は雌よりも本剤の影響を受けにくいと考えられ、13週間又は26週間亜急性毒性試験①において、3又は2 mg/kg 体重/日の投与による影響は認められていないことから、雌で得られた3 mg/kg 体重/日を雄のNOAELとみなすことは可能であると判断した。

6. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 残留規制

(1) 残留の規制対象

モサプリド及び代謝物M-1とする。

代謝試験等の結果から、主要代謝物は代謝物M-1であると推測される。牛及び馬の残留試験において、親化合物及び代謝物M-1が分析され、牛では、代謝物M-1は肝臓等で親化合物と同程度認められ、腎臓及び乳では代謝物M-1のみが認められた。また、馬では、主要残留物は親化合物であるものの、代謝物M-1も肝臓や腎臓である程度認められている。これらのことから、残留の規制対象は代謝物M-1を含め、親化合物及び代謝物M-1とする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

8. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

モサプリド及び代謝物M-1とする。

家畜における代謝試験は実施されていないが、牛の残留試験において親化合物及び代謝物M-1が肝臓等で同程度認められ、特に腎臓及び乳では代謝物M-1のみが認められたことから、代謝物M-1は10%TRR以上の代謝物である可能性が高いと考えられること、また、代謝物M-1の毒性は親化合物と同程度であると考えられることから、暴露評価対象は代謝物M-1を含め、親化合物及び代謝物M-1とする。

(2) 暴露評価結果

1日当たり摂取する動物用医薬品の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。なお、暴露評価には、モサプリドクエン酸塩のADI (0.03 mg/kg 体重/day) に分子量比0.687を用いて、モサプリドとしてのADIに換算した値 (0.02 mg/kg 体重/day) を用いた。

	TMDI／ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	0.3
幼小児 (1～6歳)	1.0
妊婦	0.5
高齢者 (65歳以上)	0.2

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01 0.04	0.02	申 ○			<0.009(n=4)(最終投与1日後) 推:0.032(n=3)(馬)(最終投与1日後)
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01 0.2	0.06	申 ○			<0.009(n=4)(最終投与1日後) 推:0.15(n=3)(馬)(最終投与1日後)
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3 0.7	1	申 ○			推:0.26(n=4)(最終投与1日後) 推:0.64(n=3)(馬)(最終投与1日後)
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2 0.4	0.06	申 ○			推:0.14(n=4)(最終投与1日後) 推:0.35(n=3)(馬)(最終投与1日後)
牛の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3 0.7	0.04	申 ○			(牛の肝臓参照) (その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照)
乳	0.01		申			推:0.009(n=4)(最終投与1日後)

本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の設定等について意見聴取がなされたものであることを示している。

「残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留濃度であることを示している。

基準値案及び残留試験成績はモサプリド及び代謝物M-1としての濃度で、基準値現行はモサプリドとしての濃度でそれぞれ示している。

モサプリドの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉*	0.01	0.2	0.1	0.2	0.1
牛の脂肪*	0.01				
牛の肝臓	0.3	0.0	0.0	0.4	0.0
牛の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.3	0.2	0.0	1.0	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉**	0.04	0.3	0.1	0.2	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪**	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓**	0.7				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓**	0.4				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分**	0.7				
乳	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		3.3	3.5	5.5	2.7
ADI 比 (%)		0.3	1.0	0.5	0.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

*又は**の各部位のうち、最も高い基準値を暴露評価に用いた。

暴露評価には、モサプリドクエン酸塩のADI (0.03 mg/kg 体重/day) に分子量比0.687を用いて、モサプリドとしてのADIに換算した値 (0.02 mg/kg 体重/day) を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成26年	3月24日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取（馬）
平成26年	3月24日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年	10月14日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年	12月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成27年	5月19日	残留農薬基準告示
令和4年	5月25日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取（牛）
令和4年	5月25日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和4年	7月27日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和4年	10月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和4年	10月31日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
- 井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
- 大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
- 加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
- 魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
- 佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
- 佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
- 須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
- 瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
- 中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
- 永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
- 野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(○：部会長)

答申（案）

モサプリド

今回基準値を設定するモサプリドとは、モサプリド及び代謝物M-1【デス-*p*-フルオロベンジルモサプリド】をモサプリドに換算したものの和をいう。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.04
牛の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
牛の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.7
牛の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.4
牛の食用部分 ^{注2)}	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.7
乳	0.01

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。