

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) 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₄ (5-HT₄) 受容体を刺激してアセチルコリン (ACh) を遊離させ、胃腸の運動を活発にするものと考えられている。

日本では、モサプリドクエン酸塩二水和物を有効成分とするヒト用医薬品が承認されている。また、動物用医薬品としてイヌの上部消化管（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を目的としたモサプリドクエン酸塩二水和物の製剤が承認されているが、食用動物に用いる動物用医薬品は承認されていない。

海外では、動物用医薬品としては使用されていないが、中国及び韓国ではヒト用医薬品として用いられている。

(3) 化学名：

・モサプリド

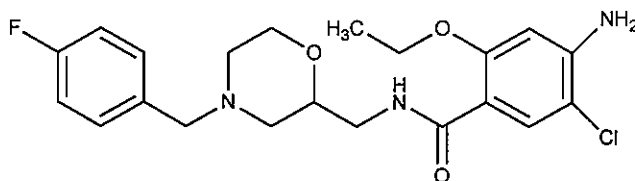
(*RS*)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl] benzamide (CAS)

〈参考〉

モサプリドクエン酸塩

(*RS*)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl] benzamide 2-hydroxy-1, 2, 3-propanetricarboxylate (CAS)

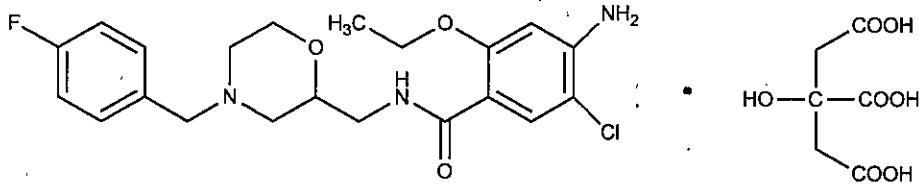
(4) 構造式及び物性



分子式：C₂₁H₂₅ClFN₃O₃

分子量：421.89

〈参考〉モサプリドクエン酸塩



分子式：C₂₁H₂₅ClFN₃O₃・C₆H₈O₇

分子量：614.01

(5) 適用方法及び用量

モサプリドクエン酸塩の使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品、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。

モサプリドクエン酸塩の動物用医薬品としての使用量等

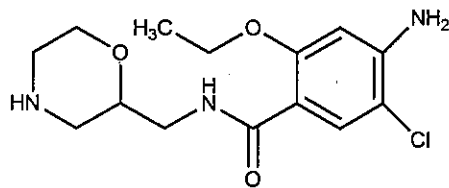
医薬品	対象動物及び使用方法	休薬期間
モサプリドクエン酸塩を有効成分とする強制経口投与剤	馬 1日量として体重 1kg 当たり 2.0mg 以下の量を強制的に経口投与する。	2日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・モサプリド
- ・デス-p-フルオロベンジルモサプリド（以下、代謝物M1という）



代謝物M1

② 分析法の概要

試料に内部標準を加え、アセトニトリルで抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.004 μg/g（モサプリドクエン酸塩として）

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

- ① 馬 (3頭/時点/群) にモサプリドクエン酸塩を3日間強制経口投与 (2mg/kg体重) し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリドクエン酸塩の残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表1: 馬にモサプリドクエン酸塩を強制経口投与した後の食用組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M1の濃度

(μg/g)

	組織	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	0.133±0.015 (3)	0.020±0.005 (3)	0.014±0.007 (3)
	腎臓	0.026±0.020 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
	小腸	0.009±0.002 (3)	<0.004 (3)	<0.004 (3)
代謝物 M1	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)

括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.004 μg/g (モサプリドクエン酸塩として)

- ② 馬（3頭/時点/群）にモサプリドクエン酸塩製剤を3日間強制経口投与（2mg/kg体重）し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリドクエン酸塩の残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表2: 馬にモサプリドクエン酸塩を強制経口投与した後の食用組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M1の濃度

(μg/g)

	組織	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	0.357±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 M1	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)

括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.004 μg/g（モサプリドクエン酸塩として）

上記の残留試験結果から、肝臓については、統計学的解析^{注)}により最大許容濃度の上限を算出した

表3. モサプリドクエン酸塩の最大許容濃度の上限 (μg/g)

	肝臓
馬（投与後2日）	1.5

注)「薬事法関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知)に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて最大許容濃度の上限を算出。

3. 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クエン酸塩に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(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)

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されておらず、ADI が設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア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。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

モサプリドとする。

家畜残留試験においてモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M1の分析が行われているが、M1の残留量は低いことから残留の規制対象には含めないこととする。

なお、残留試験結果は、モサプリドクエン酸塩の残留量として示されていることから、残留試験の結果に換算係数0.687を乗じて基準値案の試算を行った。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取するモサプリドの量の 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、ADI はモサプリドクエン酸塩として評価されていることから、基準値案に換算係数1.46を乗じてモサプリドクエン酸塩として試算を行った。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1歳以上)	0.05
幼小児 (1~6歳)	0.04
妊婦	0.05
高齢者 (65歳以上)	0.05

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~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 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算した。

動薬名

モサプリド

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	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02		申			0.012±0.005
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.06		申			0.038±0.018
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1		申			1.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.06		申			0.026±0.020
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.04		申			0.024±0.012

残留試験結果は、モサプリドクエン酸塩の残留量として示されていることから、残留試験成績に換算係数0.687を乗じて基準値案の試算を行った。

(別紙2)

モサプリドクエン酸塩の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値* (ppm)	一般 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.02	0.03	0.8	0.2	0.8	0.8
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.06	0.09				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	1	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.06	0.09				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.04	0.06				
計			0.8	0.2	0.8	0.8
ADI 比 (%)			0.05	0.04	0.05	0.05

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

*基準値案に換算係数 1.46 を乗じてモサプリドクエン酸塩として試算を行った。

(参考)

これまでの経緯

- 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15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 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

● 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]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

モサプリド

食品名	残留基準値
	ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注2)}	0.04

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。