

(案)

動物用医薬品評価書

クエン酸モサプリドを有効成分
とする馬の強制経口投与剤
(プロナミド散 1%)

2014年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験 (馬) ①	5
(2) 残留試験 (馬) ②	6
3. 馬に対する安全性	7
(1) 安全性試験	7
(2) 臨床試験	7
III. 食品健康影響評価	8
・別紙：検査値等略称	9
・参照	9
〈別添〉・(案) 動物用医薬品評価書 モサプリド	

〈審議の経緯〉

- 2014年 3月 24日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（25消安第5893号）、関係資料の接受
- 2014年 3月 31日 第509回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 5月 16日 第164回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 6月 13日 第166回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 8月 26日 第527回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 洌子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2013年10月1日から）

山手 丈至 （座長*）	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子（座長代理*）	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

*：2013年10月22日から

要 約

クエン酸モサプリドを有効成分とする馬の経口投与剤（プロナミド散 1%）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるモサプリドクエン酸塩水和物はヒト用医薬品として使用されており、今般、モサプリドの一日摂取許容量（ADI）の設定について別添の「(案) 動物用医薬品評価書モサプリド」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、モサプリドクエン酸塩として 0.03 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤を臨床用量で投与した残留試験において、モサプリドクエン酸塩は最終投与 5 日後でも肝臓でのみ検出された。代謝物 M-1 は、最終投与 3 日後に全例が定量限界未満となった。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、モサプリドクエン酸塩水和物である。本製剤 100 g 中にモサプリドクエン酸塩水和物が 1.059 g (モサプリドクエン酸塩¹として 1.0 g) 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

馬の便秘症²における消化管運動機能低下の改善である。(参照 1)

3. 用法・用量

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

4. 添加剤等

本製剤には、賦形剤として D-マンニトール、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース並びに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が含まれている。³ (参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

モサプリドはモルホリン環を有するベンズアミド化合物で、モサプリドクエン酸塩の二水和物 (以下「モサプリドクエン酸塩水和物」という。) が消化管運動促進薬として用いられる。(参照 2) セロトニン₄ (5-HT₄) 受容体を刺激して ACh を遊離させ、胃腸の運動を活発にすると考えられている。(参照 2～5)

日本では、モサプリドクエン酸塩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製剤が承認されているが、畜水産動物を対象とした動物用医薬品は承認されていない。(参照 1～6)

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。(参照 2)

馬の消化管には解剖学的及び機能的に疝痛を起こしやすい要因があり、消化器系疾患は馬の疾病の中でも多く発生することが知られている。モサプリドクエン酸塩水和物は馬への経口投与により小腸及び盲腸の運動促進作用を示すことが報告されており、馬の疝痛等の急性腹症の治療のため本剤が開発された。(参照 2、7)

¹ モサプリドクエン酸塩無水物を指す。

² 疝痛は、腹腔内諸臓器の種々な疾患で、疼痛症状を伴うものをいうが、一般には、胃腸に原因するあらゆる疼痛症状を発する疾患の総称である。(参照 7)

³ 本剤の添加剤の分量については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定) に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書案には分量を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるモサプリドクエン酸塩水和物は、消化管運動機能の改善を目的とするヒト用医薬品として承認されている。(参照 5) また、動物用医薬品としても承認されているが、非食用動物(イヌ)が対象であることから、食品を介したヒトへの安全性に関する評価は実施されていない。また、国際機関や海外の評価機関においても評価されていない。

日本においては、今般、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、食品健康影響評価を別添のとおり実施した結果、モサプリドクエン酸塩として 0.03 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量(ADI)が設定された。

本製剤の添加剤として用いられている D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸(二酸化ケイ素)はいずれも食品添加物として使用されており、いずれも、JECFAにおいて ADI を特定しない(not specified)又は制限しない(not limited)と評価されている。また、これらは、日本薬局方に収載され、医薬原料として広く使用されている成分である。(参照 2~4、8~14)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験(馬)①

馬[サラブレッド種、4~18歳齢、体重 387~510 kg、3頭(雄、雌及び去勢雄各1頭)/時点]にモサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により一日1回、3日間強制経口投与(モサプリドクエン酸塩として 2 mg/kg 体重/日)し、組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を LC/MS/MS により測定した(定量限界: 0.004 µg/g)。

各組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を表 1 に示した。

モサプリドクエン酸塩は、最終投与1日後の全個体の全試料から検出され、最終投与3日後では肝臓の全例及び脂肪3例中1例から検出された。最終投与5日後では肝臓のみ全例で検出された。

代謝物 M-1 は、最終投与1日後に肝臓及び腎臓の全例並びに筋肉、小腸及び脂肪の3例中1例で検出された。最終投与3及び5日後では、全試料が定量限界未満であった。(参照 2)

表 1 馬におけるモサプリドクエン酸塩製剤 3 日間強制経口投与後の
組織中モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度 (µg/g) ①

測定物質	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	3	5
モサプリド クエン酸塩 ^a	肝臓	0.134	0.020	0.014
	腎臓	0.025	<0.004	<0.004
	小腸	0.009	<0.004	<0.004
	筋肉	0.006	<0.004	<0.004
	脂肪	0.026	<0.004(2)~0.004(1)	<0.004
代謝物 M-1	肝臓	0.035	<0.004	<0.004
	腎臓	0.023	<0.004	<0.004
	小腸	<0.004(2)~0.011(1)	<0.004	<0.004
	筋肉	<0.004(2)~0.008(1)	<0.004	<0.004
	脂肪	<0.004(2)~0.009(1)	<0.004	<0.004

a : モサプリドクエン酸塩として (): 検出例数 n=3

(2) 残留試験 (馬) ②

馬 [サラブレッド種、3~11 歳齢、体重 432~520 kg、3 頭 (雄、雌及び去勢雄各 1 頭) /時点] にモサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により一日 1 回、3 日間強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 2 mg/kg 体重/日) し、組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を LC/MS/MS により測定した (定量限界 : 0.004 µg/g)。

各組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を表 2 に示した。

モサプリドクエン酸塩は、最終投与 1 日後の全個体の全試料で検出され、最終投与 3 及び 5 日後では肝臓でのみ全例で検出された。

代謝物 M-1 は、最終投与 1 日後に肝臓及び腎臓の全例並びに小腸の 3 例中 1 例で検出された。最終投与 3 及び 5 日後では、全例が定量限界未満であった。(参照 2)

表 2 馬におけるモサプリドクエン酸塩製剤 3 日間強制経口投与後の
組織中モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度 (µg/g) ②

測定物質	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	3	5
モサプリド クエン酸塩 ^a	肝臓	0.357	0.024	0.012
	腎臓	0.061	<0.004	<0.004
	小腸	0.024	<0.004	<0.004
	筋肉	0.012	<0.004	<0.004
	脂肪	0.038	<0.004	<0.004
代謝物 M-1	肝臓	0.046	<0.004	<0.004
	腎臓	0.039	<0.004	<0.004
	小腸	<0.004(2)~0.013(1)	<0.004	<0.004
	筋肉	<0.004	<0.004	<0.004
	脂肪	<0.004	<0.004	<0.004

a : モサプリドクエン酸塩として (): 検出例数 n=3

3. 馬に対する安全性

(1) 安全性試験

馬〔軽種馬、5～18歳齢、3頭（去勢雄2頭、雌1頭）/群〕にモサプリドクエン酸塩製剤を一日3回、3日間経鼻により強制経口投与〔モサプリドクエン酸塩として、0、2又は6（臨床用量の3倍量）mg/kg体重/日、対照群は無処置〕し、安全性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

剖検（各群1頭）では、胸腹部器官及び組織の肉眼的観察において変化は認められなかった。

臓器重量（各群1頭）では、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、甲状腺及び副腎の絶対及び相対重量が測定され、両投与群ともに対照群と比べ著変は認められなかった。

病理組織学的検査については、上記の観察及び検査において毒性影響を示唆する変化が認められなかったことから実施されなかった。（参照2）

(2) 臨床試験

国内の5施設において、便秘疝と診断〔疝痛症状及び直腸検査（盲腸直下の骨盤曲の糞塊の確認）〕され、かつ、フルニキシメグルミン製剤の静脈内投与後30分以内に疝痛症状の改善が確認された馬〔計61頭、サラブレッド種59頭、その他の種2頭、7～276か月齢、雄25頭（去勢雄含む）、雌36頭〕を投与群41頭及び無投与対照群20頭に分け、モサプリドクエン酸塩製剤を一日1回、1～3日間強制経口投与（モサプリドクエン酸塩として1.0～2.0 mg/kg体重/日）し、臨床試験が実施された。

試験期間中に有害事象はみられず、血液学的検査及び血液生化学検査においても投与に起因する異常は認められなかった。（参照2）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるモサプリドクエン酸塩水和物はヒト用医薬品として使用されており、今般、モサプリドの ADI の設定について別添の「(案) 動物用医薬品評価書モサプリド」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において、モサプリドクエン酸塩として **0.03 mg/kg** 体重/日の ADI が設定された。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤を臨床用量で投与した残留試験において、モサプリドクエン酸塩は最終投与 5 日後でも肝臓でのみ検出された。代謝物 M-1 は、最終投与 3 日後に全例が定量限界未満となった。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈別紙 1：代謝物/分解物等略称〉

略称等	名称
M-1	des-p-fluorobenzyl mosapride

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
5-HT	セロトニン（別名：5-ヒドロキシトリプタミン）
ACh	アセチルコリン
ADI	一日摂取許容量
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析

〈参照〉

1. DS ファーマアニマルヘルス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 プロナミド散 1%（非公表）
2. DS ファーマアニマルヘルス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 プロナミド散 1%：添付資料（非公表）
3. 厚生労働省. 第十六改正日本薬局方. 2011 年
4. 第十六改正 日本薬局方解説書. 2011 年, C-4978～C-4982
5. 医薬品添付文書. “消化管運動機能改善剤 日本薬局方モサプリドクエン酸塩錠 ガスモチン®錠”, 2012 年月改訂（版）
6. 動物用医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
7. 獣医学大辞典、株式会社チクサン出版社、第 1 版、1989 年
8. 食品衛生法施行規則（昭和 23 年 7 月 13 日厚生省令第 23 号）別表 1（指定添加物リスト）
9. 厚生労働省. 食品添加物公定書、第 8 版、2007 年
10. JECFA : D-Mannitol. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21, Cambridge University Press, 1987
11. JECFA : Modified Celluloses. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 26, 1990
12. JECFA : Salts of Myristic, Palmitic and Stearic Acids (Aluminium, Magnesium). Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents. WHO Food Additives Series, No. 5, 1974
13. JECFA: Silicone Dioxide, Amorphous. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, and thickening agents. WHO Food Additives Series, No. 5, 1974
14. 食品安全委員会. 「厚生労働省発食安第 0701016 号におけるステアリン酸マグネシウム

ム及びリン酸三マグネシウムに係る食品健康影響評価の結果の通知について」(平成
15年7月31日付け府食第34号)