

(案)

動物用医薬品評価書

マホプラジン

令和4年（2022年）5月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

## 目次

	頁
1	
2	
3 ○ 審議の経緯 .....	2
4 ○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
5 ○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿 .....	2
6	
7 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	3
8 1. 一般名及び構造 .....	3
9 2. 用途 .....	3
10 3. 使用目的 .....	3
11 4. 提出された毒性試験の概要 .....	3
12	
13 II. 食品健康影響評価 .....	3
14	
15 表1 遺伝毒性試験の概要 .....	5
16 表2 各毒性試験の概要 .....	6
17	
18 ・ 別紙：検査値等略称 .....	8
19 ・ 参照 .....	9
20	
21	
22	

1 <審議の経緯>

2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第1号）関係資料の接受  
2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）  
2022年 5月 19日 第252回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2021年6月30日まで)

佐藤 洋（委員長）  
山本 茂貴（委員長代理）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

(2021年7月1日から)

山本 茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西 みどり  
松永 和紀  
吉田 充

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿>

(2021年10月1日から)

青山 博昭（座長）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

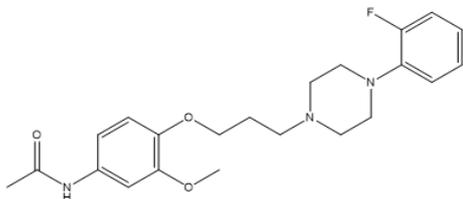
6

1 I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

2 1. 一般名及び構造

3 一般名：マホプラジン

<構造>



4 2. 用途

5 動物用医薬品

6 3. 使用目的

7 鎮静剤

8 4. 提出された毒性試験の概要

9 表1、表2参照

10

11 II. 食品健康影響評価

12 食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物  
13 等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一  
14 般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているマホ  
15 プラジンについて、食品健康影響評価を実施した。

16 具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平  
17 成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、  
18 動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定  
19 された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2  
20 年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会  
21 決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照  
22 2～12）を用いて行った。

23 マホプラジンは、これまで国内外において評価が行われておらずADIの設定が行わ  
24 れていない。

25 各種遺伝毒性試験（表1）の結果から、マホプラジンには遺伝毒性はないと判断した。

26 各種毒性試験（表2）の結果から、最も低いNOAELは、ラットの3週間亜急性毒性  
27 試験及び13週間亜急性毒性試験でみられた1.3 mg/kg 体重/日であった。

28 現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大  
29 と試算された幼児（1～6歳）で0.000062 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照12）と算定されて  
30 いる。

31 したがって、マホプラジンの体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量と

<sup>1</sup> 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をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

1 NOAEL との比較による MOE は 21,000 であり、評価に用いた資料には適切な慢性毒  
2 性試験、発がん性試験及び繁殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAEL と  
3 現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。

4 これらのことから、本成分は、評価の考え方の 3 の (3) の①に該当する成分である  
5 と判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視  
6 できる程度と考えられる。

7

1 表1 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	用量(メシル酸マホプラジンとして) <sup>a</sup>	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> )	10~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 3_29/102 頁、4_3 頁 1984年
<i>in vitro</i>	DNA 損傷試験 (Rec-アッセイ)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17Rec <sup>+</sup> 、M45Rec <sup>-</sup> )	50~1,000 µg/disk <sup>b</sup>	陰性	参照 3_28/102 頁、4_3 頁 1984年
<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/TU)	0.0553~0.42 mg/mL、- S9 0.10~0.76 mg/mL、+ S9 (6 時間処理) 0.0316~0.24 mg/mL、- S9 (24 時間処理)	陰性	参照 5 2008年
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (CD1(ICR)、雌雄)、骨髄	2 日間強制経口投与 31.3、62.5、125 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後に採取)	陰性	参照 6_5 頁 2009年

2 ±S9：代謝活性系存在及び非存在下

3 a：試験はすべてメシル酸マホプラジン (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>・CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H 分子量 497.59) にて実施されており、用量はすべてメシル酸マホプラジンとしての量。

4 b：ストリーク法

5

6

【事務局より】※赤字の、頁数、試験年は、調査会終了後削除します。

遺伝毒性試験はすべて陰性となっております。発がん性試験は入手できておりません。そのため、本成分の食品健康影響評価は「マホプラジンには遺伝毒性はないと判断した。」としております。この記載で問題ないか、ご検討ください。

伊吹専門委員より：in vitro、in vivo の4種の試験においてすべて陰性であるため、事務局のご提案どおり、「マホプラジンには遺伝毒性はないと判断した。」の記載でいいと思います。

7

8

1 表2 各毒性試験の概要

動物種	試験	投与量 <sup>a</sup> (メシル酸マホプラジンとして mg/kg 体重/日)	無毒性量等(メシル酸マホプラジンとして mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量でみられた所見	参照
マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> =443 (381~510) mg/kg 体重(雄) LD <sub>50</sub> =429 (360~501) mg/kg 体重(雌)	参照 3_17/102 頁、7_2 頁 1987 年
ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD <sub>50</sub> =456 (387~522) mg/kg 体重(雄) LD <sub>50</sub> =434 (335~507) mg/kg 体重(雌)	参照 3_17/102 頁、7_10 頁 1987 年
	3 週間 亜急性 毒性試験	0、1.6、8、40、200 強制経口投与	1.6 鎮静	参照 3_19/102 頁、8、9 1985 年
	13 週間 亜急性 毒性試験	0、1.6、8、40 強制経口投与	1.6 鎮静 Alb、Glb、TP 及び Ca の減少 Cre 及び BUN の増加 精巣の相対重量増加、乳腺の腺胞 増殖及び分泌亢進 内木先生修正	参照 3_20/102 頁、8、10 1985 年
	発生毒性 試験	0、2、10、50 (妊娠 7~17 日) 強制経口投与	2 (LOAEL : 母動物) 鎮静  10 (児動物) 胎児体重の減少、骨化の遅延、骨格 異常胎児出現率増加	参照 3_25/102 頁、11 1987 年
POD (メシル酸マホプラジンとして mg/kg 体重/日)			NOAEL : 1.6 (マホプラジンとして : 1.3) <sup>c</sup>	
POD 根拠資料			ラットの 3 週間亜急性毒性試験及 び 13 週間亜急性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量(マホプラジンと して mg/kg 体重/日))			21,000 (1.3/0.000062 <sup>b</sup> )	

2 a : 毒性試験はすべてメシル酸マホプラジン (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H 分子量 497.59) にて実施されており、投与量は  
3 すべてメシル酸マホプラジンとしての量。

4 b : 推定摂取量はマホプラジン (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 分子量 401.47) として試算されている。

5 c : 食品安全委員会において算出。

6

【毒性試験がすべてメシル酸マホプラジンにて実施されていることについて】

※事前に別途事務局より宮田専門委員、島田美樹専門委員にご相談しました。

試験はすべてメシル酸マホプラジンにて実施されています。各毒性試験中最も低い量でみられた影響は、マホプラジンの薬理作用である「鎮静」（ラットの発生毒性試験の LOEL2 mg/kg 体重/日）であったことから、これらの試験により、豚肉に残留したマホプラジンを摂取した場合の食品健康影響は確認できていると考えました。メシル酸マホプラジン投与によりみられた影響をマホプラジンの毒性と判断して問題ないでしょうか。

**宮田専門委員より：**メシル酸マホプラジンはマホプラジンをメシル酸塩とすることで、動態を改善し、薬理作用を向上させていると考えられます。よってメシル酸マホプラジン投与の毒性、薬効データでマホプラジンの健康影響評価は出来ると考えられますので記載の取り扱いで問題ないと思います。

**島田美樹専門委員より：**ヒトへの医薬品でも注射薬として医薬品を溶解するためにメシル酸塩としております。今回も豚への筋注に用いられる薬剤ということで、マホプラジンを溶解するためにメシル酸塩としていられると考えられます。そのため、体内では、速やかにフリー体になるため、血中濃度測定はマホプラジンを見ているということになります。従って、メシル酸マホプラジン投与によりみられた影響をそのままマホプラジンの毒性と判断してよいと考えます。鎮静作用を有する化合物ですので、食用部位への残存が懸念されるところです。

【各試験でみられている鎮静について】※参照 3 のページ数は PDF の総ページ数での記載となっています。

参照 2 において、各試験でみられた鎮静については、本成分の薬理作用であるとして、「影響」とし、「毒性」としておりませんが、本評価書では普段の本調査会での審議を踏まえ「毒性」としております。

【ラットの発生毒性試験について】

母動物の最小投与量の 2 mg/kg 体重/日投与群で「鎮静」がみられ、LOEL としていますが、同じラットを用いた 13 週間の試験の 1.6 mg/kg 体重/日で「鎮静」を含め、NOAEL がとれていることから、ラットの「鎮静」に関する NOAEL は取れていると判断し、この LOAEL を MOE の妥当性の判断に考慮していません。このような取り扱いでよいかご検討ください。

このような取り扱いでよいかご検討ください。

【事務局より】

①各試験の NOAEL 等を表 2 のように判断して良いかご検討ください。

②入手できた資料より、本成分の POD 案をラットの 3 週間亜急性毒性試験及び 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL1.6 mg/kg 体重/日としました。本試験を POD として採用してよいかご検討ください。

なお、試験はすべて、メシル酸マホプラジンの投与により実施されています。メシル酸マホプラジンとマホプラジンの毒性の比較試験等は入手できておりませんが、各毒性試験中最も低い量でみられた影響は、マホプラジンの薬理作用である「鎮静」（ラットの発生毒性試験の LOEL2 mg/kg 体重/日）であったことから、マホプラジンの毒性も同等と考えました。一方、厚生労働省より提出された推定摂取量は、食品への残留物を考慮しマホプラジンとして算出されています。そのため POD をマホプラジンに換算（1.3 mg/kg 体重/日）し MOE を試算しました。

このような取り扱いでよいかご検討ください。

③上記 POD とする場合、MOE が 21,000 になります。「評価に用いた資料には適切な慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖毒性試験が不足していることを考慮しても、NOAEL と現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。」とする案としております。ご検討ください。

寺岡専門委員より：(②について)本試験を POD として問題ないと思います。  
メシル酸（メタンサルホン酸）で特に問題になる毒性はなさそうです。記憶では、過去にも同様の扱いをしているように思います。

(③について) 問題となる遺伝毒性がないようですし、原案は妥当と思います。

内木専門委員より：(②について) 13 週亜慢性毒性試験の NOAEL は 1.6mg/kg 体重/日と判断し、POD として採用して問題ないと思います。

山本専門委員より：(②について) 本試験を POD として採用ということで、問題ないと思います。(③について) ご提案どおりで問題ないと思います。

1

2

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
Alb	アルブミン
BUN	血中尿素窒素：blood urea nitrogen
Ca	カルシウム
Cre	クレアチニン
Glb	グロブリン
IP	無機リン
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect-Level
POD	出発点：Point of Departure
TP	総蛋白質：total protein

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
- 3 2. 厚生労働省：マホプラジンに関する資料
- 4 3. 厚生労働省：ポジティブリスト制度による暫定基準見直し成分に係る資料について
- 5 マホプラジン（非公開）
- 6 4. 畜産生物科学安全研究所：IK-640の変異原性試験、1984（非公開）
- 7 5. 食品薬品安全センター：マホプラジンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（農
- 8 林水産省委託試験）2008（非公開）
- 9 6. 食品薬品安全センター：マホプラジンのげっ歯類を用いる小核試験（農林水産省委託
- 10 試験）2009（非公開）
- 11 7. 大原嘉樹、堀 正樹、岩崎 仁、守田隆志、五十嵐高史：IK-640の急性毒性試験、
- 12 月刊 動薬、1987、7(3)、1-14
- 13 8. 橋爪昌美、伊藤義彦、高麗須美子、赤木 博、野田 篤、乾 純夫、昆 尚美、杉本
- 14 忠美：IK-640のラットにおける亜急性および慢性毒性試験、月刊 動薬、1987、
- 15 7(4)、1-7
- 16 9. 畜産生物科学安全研究所：IK-640のラットにおける3週間強制経口投与による亜急
- 17 性毒性試験、1985（非公開）
- 18 10. 畜産生物科学安全研究所：IK-640のラットにおける13週間強制経口投与による慢
- 19 性毒性試験、1985（非公開）
- 20 11. 橋詰良一、野田 篤、伊藤雅也、白石道子、乾 純夫：IK-640のラットにおける催
- 21 奇形性試験 1987、月刊 動薬、1987、7(4)、8-16
- 22 12. 厚生労働省：マホプラジンの推定摂取量（令和2年3月17日）

23

24