



府食第790号
平成26年10月14日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年3月24日付け厚生労働省発食安0324第2号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたモサプリドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

モサプリドクエン酸塩の一日摂取許容量を0.03 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

モサプリド

2014年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット) ①	7
(2) 薬物動態試験 (ラット) ②	11
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	12
(4) 薬物動態試験 (サル)	13
(5) 薬物動態試験 (馬)	14
(6) 薬物動態試験 (ヒト)	15
(7) 薬物動態試験 (タンパク質との結合性)	15
(8) 代謝試験 (ラット)	15
(9) 代謝試験 (ラット、イヌ及びサル)	16
(10) 代謝試験 (<i>in vitro</i> 試験)	18
2. 残留試験	18
(1) 残留試験 (馬) ①	18
(2) 残留試験 (馬) ②	19
3. 遺伝毒性試験	20
4. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)	20
(2) 代謝物 M-1 の急性毒性	21
5. 亜急性毒性試験	22
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①	23
(3) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②	24

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
6. 慢性毒性及び発がん性試験	26
(1) 92 週間発がん性試験 (マウス)	26
(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)	27
7. 生殖発生毒性試験	29
(1) 生殖毒性試験 (ラット)	29
(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)	30
(3) 発生毒性試験 (ラット)	30
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
8. 薬理学的影響	31
(1) 一般薬理試験	31
(2) その他の薬理試験	33
9. その他の毒性試験	35
(1) 抗原性試験	35
(2) 肝臓薬物代謝酵素系に対する影響	36
(3) 甲状腺機能に対する影響	37
10. ヒトにおける知見	38
III. 食品健康影響評価	39
1. 毒性学的影響等について	39
(1) 遺伝毒性試験について	39
(2) 亜急性毒性試験について	39
(3) 慢性毒性及び発がん性試験について	39
(4) 生殖発生毒性試験について	40
2. 食品健康影響評価について	40
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	42
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	42
▪ 参照	43

〈審議の経緯〉

- 2014年 3月 24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（厚生労働省発食安 0324 第2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）
- 2014年 8月 27日 から9月 25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 10月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 10月 14日 第533回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈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 冽子
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

消化器官用薬である「モサプリドクエン酸塩」(CAS No. 112885-42-4) について、動物用医薬品の製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、イヌ、サル、馬及びヒト)、残留 (馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、薬理学的影響等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られている。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、モサプリドクエン酸塩については一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から得られた無毒性量 (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、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 NOAEL 3 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、104 週間発がん性試験では 26 週間亜急性毒性試験①よりも投与量の公比が小さいことから、104 週間発がん性試験で得られた NOAEL 3 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 [最小毒性量 (LOAEL) 10 mg/kg 体重/日] が、薬物動態試験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。

以上のことから、ラットを用いた 104 週間発がん性試験の NOAEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

消化器官用薬

(参照 1)

2. 有効成分の一般名

和名：モサプリドクエン酸塩

英名：Mosapride Citrate

3. 化学名

CAS (No. 112885-42-4)

英名：4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]benzamide 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

(参照)

モサプリドクエン酸塩二水和物 (CAS (No. 636582-62-2))

英名：4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]benzamide monocitrate dihydrate

(参照 2～4)

4. 分子式

$C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

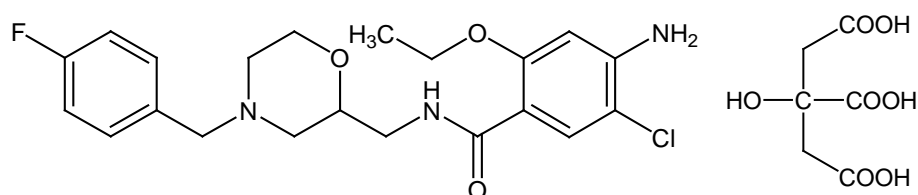
(参照 2～4)

5. 分子量

614.02

(参照 2～4)

6. 構造式



(参照 3)

7. 使用目的及び使用状況

モサプリドクエン酸塩は、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。(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、4、5)

日本では、モサプリドクエン酸塩二水和物 (以下「モサプリドクエン酸塩水和物」という。) 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水和物の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 2、4~6)

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)

今回、馬の便秘症における消化管運動機能低下の改善を目的としたモサプリドクエン酸塩水和物を有効成分とする経口投与剤の承認申請が行われたことに伴い、厚生労働省から残留基準設定に係る評価が要請されたものである。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品の製造販売承認申請書等を基にモサプリドクエン酸塩の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2~6)

各種試験は、モサプリドクエン酸塩無水物 (以下「モサプリドクエン酸塩」という。) を用いて実施された。また、各種薬物動態試験は、モサプリドクエン酸塩のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩」という。) を用いて実施された。放射活性濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はモサプリドクエン酸塩に換算した値を示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット) ①

ラット (Wistar 系、雄又は雌各 3~5 匹/群) に [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩又は非放射標識モサプリドクエン酸塩を経口投与又は静脈内投与し、薬物動態試験が実施された。試験群を表 1 に示した。

表 1 ラットを用いた薬物動態試験における試験群

試験群	放射標識	性別	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重)	試験項目
I	^{14}C	雄	単回・経口投与	1	血漿中濃度、排泄
II		雌雄		10	血漿中濃度、組織中濃度、排泄、全身オートラジオグラフィ
III		雄		100	血漿中濃度、排泄
IV		雌雄	単回・静脈内投与	1	血漿中濃度
V		雄	21 日間・経口投与	10*	血漿中濃度、組織中濃度、排泄
VI	非標識	雌雄	単回・経口投与	10	血漿中濃度**
VII			単回・静脈内投与	2	血漿中濃度
VIII		雌雄	7 日間・経口投与	10*	血漿中濃度

*: 一日当たりの投与量、**: 代謝物 M-1 についても測定

① 吸収

a. 血漿中濃度推移

試験群 I~VIII の血漿中濃度推移が検討された。

放射活性濃度の薬物動態パラメータ並びにモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度の薬物動態パラメータを表 2 及び表 3 に示した。

[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩単回経口投与時 (試験群 I~III) の雄の放射活性濃度は、いずれの投与量においてもほぼ同じ T_{\max} を示し、 $T_{1/2}$ に大きな差はなく、二相性の減少を示した。 C_{\max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加したが、100 mg/kg 体重投与群 (試験群 III) の C_{\max} は投与量からの予想値よりやや低下し、 $T_{1/2}$ (α 相) は 1 (試験群 I) 及び 10 mg/kg 体重投与群 (試験群 II) より少し長かった。

雌では、二相性の減少を示した。 C_{max} 及び AUC は同用量を投与した雄よりも大きく、モサプリドクエン酸塩の体内動態に性差が示唆された。(参照 2) 非放射標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与時 (試験群 VI) のモサプリドクエン酸塩の C_{max} 、 $T_{1/2}$ 及び AUC は雄よりも雌の方が大きかった。一方、代謝物 M-1 の C_{max} 及び AUC は雌よりも雄の方が大きかった。以上のことから、単回経口投与後の血漿中の放射活性、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度変化には性差が認められた。(参照 2)

[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩反復経口投与時 (試験群 V) の初回投与後の放射活性濃度は単回経口投与時とほぼ同様の変化を示した。各回投与の 1 時間後の濃度は 21 日間を通じてほぼ一定 (770~1,350 ng eq/mL) であったが、各回投与の 24 時間後の濃度は 6~7 回投与まで徐々に増加し、約 120 ng eq/mL に達した後ほぼ一定となった。反復経口投与時 (試験群 V) の AUC_{0-24} (8,220 ng eq·h/mL) は、単回経口投与時 (試験群 II) の $AUC_{0-\infty}$ (6,460 ng eq·h/mL) に近い値であり、異常な蓄積はみられなかった。(参照 2) 非放射標識モサプリドクエン酸塩反復経口投与時 (試験群 VIII) のモサプリドクエン酸塩濃度においても、反復投与による異常な蓄積はみられなかった。(参照 2)

表 2 ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩投与後の薬物動態パラメータ

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)
						α 相	β 相	
I	単回・経口	1	雄	111±25	1	1.5	6.1	529
II		10	雄	1,410±218	1	2.1	8.0	6,460
			雌	2,070±216	2	2.7	7.2	13,100
III	100	雄	8,650±477	1	3.7	5.7	81,700	
IV	単回・静脈内	1	雄	/	/	0.9	4.4	697
			雌	/	/	1.8	3.6	1,280
V	21 日間・経口	10*	雄	1,230±263	0.5	3.4	14.9	11,000

*: 一日当たりの投与量

表 3 ラットにおける非放射標識モサプリドクエン酸塩投与後の薬物動態パラメータ

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
						α 相	β 相	
モサプリドクエン酸塩濃度								
VI	単回・経口	10	雄	44±7	1	1.9		151
			雌	788±75	1	2.8		4,100
VII	単回・静脈内	2	雄	/	/	0.4	1.3	449
			雌	/	/	0.4	2.6	1,747
VIII	7 日間・経口	10*	雄	47±4	0.5	2.0		162
			雌	739±124	0.5	3.3		4,945
代謝物 M-1 濃度								
VI	単回・経口	10	雄	277±35	2	1.5		1,063
			雌	149±27	1	1.8		500

*: 一日当たりの投与量

b. 吸収率

[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩の経口投与（試験群 II）と静脈内投与（試験群 IV）の AUC の比¹から算出された放射活性のバイオアベイラビリティは雄で 93%、尿中排泄率の比から算出された放射活性の消化管吸収率は雄で 95%であった。（参照 2）

経口投与と静脈内投与の AUC の比²から算出されたモサプリドクエン酸塩未変化体のバイオアベイラビリティは、雄で 7%、雌で 47%であった。（参照 2）

尿及び糞中排泄試験 [II. 1. (1)③] における[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩の単回経口投与後 96 時間の尿中排泄率から、吸収率は少なくとも 40%と推定された。

② 分布

a. 組織中放射活性濃度

試験群 II 及び V の雄において血液及び組織中放射活性濃度が検討された。

単回及び反復投与時における血液及び組織中濃度を表 4 及び 5 に示した。

単回投与時における組織中濃度は、調べた全ての組織で血漿中濃度と対応して投与 1 時間後に最高値を示し、肝臓、腎臓、副腎、胃及び小腸中濃度は血漿中濃度の 10 倍以上であった。その後、組織中濃度は時間の経過とともに低下し、投与 96 時間後では肝臓及び腎臓を除いて測定信頼限界（定量限界としては約 0.1 µg eq/g 又は mL に相当）未満となった。（参照 2）

21 日間の反復投与時では、最終投与 1 時間後における血漿及び組織中濃度は、単回投与時とほぼ同様であった。24 時間後では全ての組織中濃度が血漿中濃度の低下とともに減少し、168 時間後では甲状腺及び大動脈を除いて最高濃度の約 1/10 以下の濃度となった。（参照 2）

表 4 ラットにおける ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の血液及び組織中放射活性濃度（µg eq/g 又は mL）

組織	投与後時間 (h)					
	1	2	4	8	24	96
血液	1.10	0.52	0.38	0.22	—	—
血漿	1.01	0.48	0.33	0.22	—	—
心臓	2.75	1.31	0.84	0.31	—	—
肺	6.73	3.85	2.49	0.93	—	—
大動脈	2.51	0.99	1.24	—	—	—
甲状腺	4.29	2.22	2.43	—	—	—
肝臓	18.0	9.21	7.70	4.87	1.60	0.51
腎臓	13.4	6.78	4.80	2.09	0.40	0.23
副腎	10.4	8.75	4.90	2.38	0.43	—
胃	13.5	14.9	3.56	0.64	—	—
小腸	14.7	8.84	5.34	1.78	0.09	—
筋肉	1.42	0.82	0.55	0.19	—	—

¹ AUC (10 mg/kg 体重の経口投与) / (AUC (1 mg/kg 体重の静脈内投与) × 10)

² AUC (10 mg/kg 体重の経口投与) / (AUC (2 mg/kg 体重の静脈内投与) × 5)

脂肪	1.30	1.18	0.84	0.32	—	—
----	------	------	------	------	---	---

—：測定信頼限界未満

表 5 ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩反復経口投与後の血液及び組織中放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)

組織	7 日間投与 24 時間後	14 日間投与 24 時間後	21 日間投与後 (h)		
			1	24	168
血液	0.09	0.11	1.18	0.20	0.11
血漿	0.07	0.07	1.05	0.13	—
心臓	0.06	0.07	2.25	0.12	—
肺	0.12	0.16	6.85	0.26	0.13
大動脈	0.42	0.72	2.53	1.37	0.86
甲状腺	0.80	1.78	5.18	2.49	1.28
肝臓	5.33	5.45	23.0	6.88	1.49
腎臓	0.92	1.11	11.7	1.78	0.97
副腎	0.62	0.76	10.9	1.50	1.00
胃	0.15	0.08	18.9	0.16	0.06
小腸	0.33	0.22	16.1	0.44	0.21
筋肉	—	—	1.20	0.03	—
脂肪	—	—	0.57	0.07	—

—：測定信頼限界未満

b. 全身オートラジオグラフィー

試験群 II における単回経口投与により、全身オートラジオグラフィーによる体内分布が検討された。

雄では、投与 1 時間後には、脳及び脊髄を除くほとんど全ての組織に放射活性は分布していたが、投与 48 時間後には、肝臓、腎臓及び消化管内容物に僅かに放射活性が検出された以外は、ほとんどの組織で検出されなくなった。一方、雌では、投与 1 時間後で多くの組織に放射活性は分布し、雄と異なり、脳及び脊髄にも分布した。また、組織中濃度は雄より雌の方が高かった。(参照 2)

③ 排泄

試験群 I~V において、単回若しくは反復経口投与後又は単回静脈内投与後の尿及び糞中への排泄試験が実施された。

単回投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率を表 6 に示した。

10 mg/kg 体重の単回経口投与時では、雌雄ともに投与 96 時間後までに尿中に総投与放射活性 (TAR) の約 40%、糞中に約 60%が排泄された。1 及び 100 mg/kg 体重の単回経口投与群 (雄のみ実施) でも同様の結果であった。(参照 2)

反復投与時では、各回投与後 24 時間の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ約 40%及び約 55%でほぼ一定であり、単回投与時の排泄率とほぼ同様であった。最終投与 168 時間後までに、放射活性のほとんど全てが尿中及び糞中に排泄された。(参照 2)

表 6 ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の
投与後 96 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	投与経路 ・回数	投与量 (mg/kg 体重)	雄		雌	
			尿	糞	尿	糞
I	単回・経口	1	40.5 (38.4)	59.0 (54.1)		
II		10	42.6 (41.7)	57.3 (52.8)	38.8 (37.8)	59.4 (51.8)
III		100	43.5 (42.1)	55.9 (47.6)		
IV	単回・静脈内	1	44.8 (43.5)	53.2 (48.7)	33.8 (33.1)	63.1 (1.6)

() : 投与後 24 時間の排泄率

(2) 薬物動態試験 (ラット) ②

① 吸収

胆管結紮ラット (Wistar 系、雄 3 匹/部位) を用いて、*in situ* ループ法により [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を消化管の各部位 (胃、十二指腸、空腸又は回腸) に投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 4 時間後までの各部位における吸収率が検討された。

十二指腸ループから投与量の約 70% が吸収され、偽手術を施し経口投与した群とほぼ同様であった。空腸及び回腸内投与では、約 45% 及び 40% が吸収され、胃からはほとんど吸収されなかった。(参照 2)

② 分布

a. 胎盤・胎児への移行性

妊娠ラット (Wistar 系、妊娠 19 日、3 匹/時点) に [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、組織、胎盤及び胎児中の放射活性濃度の測定並びに全身オートラジオグラフィーを行い、胎盤及び胎児への移行性が検討された。

各組織中の放射活性濃度を表 7 に示した。

投与 1 時間後の胎児中濃度 (3.10 $\mu\text{g eq/g}$) は、母動物の血漿中濃度 (2.13 $\mu\text{g eq/mL}$) の約 1.5 倍高い濃度であった。生殖・妊娠に関わる卵巣、子宮、胎盤及び羊膜では、それぞれ血漿中濃度の約 4、1.5、2 及び 3 倍高く、乳腺では約 6.5 倍高い濃度であった。投与 24 時間後では、胎児中濃度が投与 1 時間後の値の 1/10 以下に低下した。羊膜及び羊水では血漿中濃度に対する比の増加がみられたが、他の組織では血漿中濃度にほぼ比例した濃度低下がみられた。

全身オートラジオグラフィーでは、投与 1 時間後の胎児の全身に放射活性がほぼ均一にみられた。投与 24 時間後の胎児では、消化管内容物中にのみ放射活性がみられ、胎児の組織にはみられなかった。(参照 2)

表 7 妊娠ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の
組織中放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)

組織	投与後時間 (時間)		組織	投与後時間 (時間)	
	1	24		1	24
血漿	2.13	0.11	卵巣	8.62	0.23

心臓	6.47	0.17	卵管	3.54	—
肺	9.71	0.24	子宮	3.29	0.19
肝臓	22.4	1.99	胎児 ^a	3.10	0.26
腎臓	13.4	0.84	胎盤	4.62	0.23
胃	13.4	0.42	羊膜	6.19	2.07
小腸	16.4	0.95	羊水	0.82	0.26
乳腺	13.9	0.84			

a：胎児 3 匹/母動物（胎児 9 匹/時点）、—：測定信頼限界未満

b. 乳汁への移行性

授乳ラット（Wistar 系、3 匹）に[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩を経口投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

血漿及び乳汁中の放射活性濃度の薬物動態パラメータを表 8 に示した。

乳汁中濃度は投与 1 時間後に C_{max} （7,310 ng eq/mL）に達し、血漿中濃度（1,490 ng eq/mL）の約 5 倍であった。それ以降、乳汁中濃度は血漿中濃度に対応して低下し、 $T_{1/2}$ は 4.4 時間で血漿中における $T_{1/2}$ （2.7 時間）より大きかった。これらのことから、経口投与後における乳汁中への移行が示された。（参照 2、7）

表 8 授乳ラットにおける ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩経口投与後の薬物動態パラメータ

対象	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)
血漿	1,490±221	1	2.7	6,100
乳汁	7,310±993	1	4.4	43,100

③ 排泄

胆管挿管ラット（Wistar 系、雄 3 匹）に[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、胆汁排泄が検討された。

投与 24 時間後までに TAR の約 40%が胆汁中に排泄され、投与 72 時間後までには約 47%が胆汁中に排泄された。排泄速度は投与 4～5 時間後に最大となった。この試験における尿中排泄率（%TAR）は 24%であった。

投与 12 時間後までに回収した胆汁を別の胆管挿管ラットの十二指腸内に投与（0.1 mg eq/匹）した。胆汁及び尿中への回収率はそれぞれ約 33%及び 16%で、約 50%の胆汁が再吸収され（約 25%TAR に相当）、腸肝循環を受けた。（参照 2）

(3) 薬物動態試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 3 匹）に[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

放射活性濃度の薬物動態パラメータ並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率を表 9 及び表 10 に示した。

血漿中放射活性濃度の C_{max} は約 1,000 ng eq/mL で、血漿中濃度は二相性の減少を示

した。各パラメータには性差はみられなかった（表 9）。

投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率（%TAR）は、それぞれ 21%及び 67%で、性差はみられなかった（表 10）。（参照 2）

表 9 イヌにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

性別	C_{\max} (ng eq/mL)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0\sim\infty}$ (ng eq·h/mL)
			α 相	β 相	
雄	1,120±164	1	4.3	14.0	9,780
雌	1,000±27	1	4.4	15.9	10,300

n=3

表 10 投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率（%TAR）

性別	尿	糞
雄	20.4	65.6
雌	21.1	67.7

n=3

（4）薬物動態試験（サル）

サル（カニクイザル、雌雄各 3 匹）に[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

放射活性濃度の薬物動態パラメータ並びに投与後 240 時間の尿及び糞中排泄率を表 11 及び表 12 に示した。

血漿中放射活性濃度の C_{\max} は 2,000~3,000 ng eq/mL で、血漿中濃度は二相性の減少を示した。各パラメータに大きな性差はみられなかった（表 11）。

投与後 240 時間の尿中及び糞中排泄率（%TAR）は、それぞれ 60%及び 27%で、性差はみられなかった（表 12）。（参照 2）

表 11 サルにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

性別	C_{\max} (ng eq/mL)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0\sim\infty}$ (ng eq·h/mL)
			α 相	β 相	
雄	2,940±1,170	1	2.4	10.1	14,800
雌	1,980±1,310	1	3.0	11.4	11,700

n=3

表 12 投与後 240 時間の尿中及び糞中排泄率（%TAR）

性別	尿	糞
雄	58.6	26.2
雌	61.2	27.5

n=3（雌は n=2）

(5) 薬物動態試験 (馬)

① 吸収

馬 (サラブレッド種、去勢雄 3 頭) に、モサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により単回強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 4 mg/kg 体重) し、血漿中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度の薬物動態パラメータが検討された。

モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の薬物動態パラメータを表 13 に示した。

モサプリドクエン酸塩は、投与 15 分後 (初回採取時) に全例から検出され、投与 1 時間後に C_{max} に達した。その後、徐々に濃度が低下し、投与 24 時間後に 3 例中 2 例、投与 48 時間後には全例で定量限界 (0.004 $\mu\text{g/g}$) 未満となった。

代謝物 M-1 は、投与 15 分後に全例から検出され、投与 2 時間後に C_{max} に達した。その後、徐々に濃度が低下し、投与 24 時間後に 3 例中 1 例、投与 48 時間後に全例で定量限界 (0.004 $\mu\text{g/g}$) 未満となった。(参照 2)

表 13 馬におけるモサプリドクエン酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

測定物質	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
モサプリドクエン酸塩	0.13 \pm 0.03	1.0 \pm 0.5	4.5 \pm 0.5	0.731 \pm 0.138
代謝物 M-1	0.16 \pm 0.01	1.7 \pm 0.3	4.6 \pm 0.5	1.348 \pm 0.098

n=3

② 分布

馬 (サラブレッド種、雄、雌及び去勢雄各 1 頭、無投与対照 : 雄 1 頭) にモサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により単回強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 4 mg/kg 体重) し、投与 1 時間後におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の組織分布が検討された。

モサプリドクエン酸塩の濃度は、肝臓 (7.3 $\mu\text{g/g}$) 及び小腸 (7.0 $\mu\text{g/g}$) で高く、次いで腎臓、肺、膵臓、心臓、脾臓、脂肪、筋肉及び血漿 (0.15 $\mu\text{g/g}$) の順に低くなった。代謝物 M-1 の濃度は、肝臓 (2.4 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (1.1 $\mu\text{g/g}$) で高く、次いで小腸、膵臓、肺、脾臓、心臓、血漿 (0.11 $\mu\text{g/g}$)、筋肉 (0.039 $\mu\text{g/g}$) 及び脂肪 (0.027 $\mu\text{g/g}$) の順に低くなった。(参照 2)

③ 排泄

馬を用いた薬物動態試験 [II. 1. (5)①] において、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率を表 14 に示した。

尿中への排泄は、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 とともに投与後 0~12 時間に最高排泄量を示し、投与後 120 時間の尿中総排泄率は、それぞれ投与量の 1%未満及び 5%であった。

糞中への排泄は、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 とともに投与後 24~48 時間に最高排泄量を示し、投与後 120 時間の糞中排泄率は、それぞれ投与量の 16%及び 5%であった。

投与後 120 時間の尿及び糞中への総排泄率は、投与量の 26%であった。(参照 2)

表 14 馬におけるモサプリドクエン酸塩単回経口投与後の
尿中及び糞中排泄率（投与量に対する%）

測定物質	尿	糞
モサプリドクエン酸塩	0.3±0.1	16.2±0.6
代謝物 M-1	5.0±0.4	4.8±0.4
合計	5.3±0.4	20.9±1.0

n=3

(6) 薬物動態試験（ヒト）

健常人におけるモサプリドクエン酸塩の単回経口投与（モサプリドクエン酸塩水和物として 5 mg）では、0.8 時間で血漿中 C_{max} (30.7 ng/mL) に達し、AUC は 67 ng·h/mL、 $T_{1/2}$ は 2 時間であった。投与後 48 時間の尿中排泄率は、モサプリドクエン酸塩として 0.1%、主要代謝物（代謝物 M-1）として 7%であった。

血清タンパク結合率は 99%、分布容積 3.5 L/kg、全身クリアランスは 80 L/h であった。モサプリドクエン酸塩は、主として肝臓で、4-フルオロベンジル基の脱離、これに続くモルホリン環 5 位の酸化及びベンゼン環 3 位の水酸化によって代謝される。代謝酵素は主として CYP3A4 である。（参照 3、5）

(7) 薬物動態試験（タンパク質との結合性）

ラット（Wistar 系、雌雄各 3 又は 4 匹）、イヌ（ビーグル種、雄 3 匹）、サル（カニクイザル、雄 3 匹）及びヒト（男性 3 人）由来の血清又は血漿と [carbonyl- ^{14}C] 又は非放射標識モサプリドクエン酸塩 (1 µg/mL) の血清又は血漿タンパク結合率が検討された。また、ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及びヒト α_1 -酸性糖タンパク質 (1 mg/mL) についても同様に検討された。

各試料に対するタンパク結合率を表 15 に示した。（参照 2）

表 15 モサプリドクエン酸塩の血清又は血漿タンパク質との結合率（%）

対象物質	試料	薬物濃度 (µg/mL)	タンパク結合率 (%)
^{14}C 標識体	ラット血清	1	93.5
	イヌ血清		95.0
	サル血清		96.6
	ヒト血清		99.0
	ヒト血清アルブミン		96.9
	ヒト α_1 -酸性糖タンパク質		93.0
非放射標識体	ラット血漿	2	(雄) 93.4、(雌) 94.9

(8) 代謝試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄）に [carbonyl- ^{14}C] モサプリドクエン酸塩を経口投与（100 mg/kg 体重）し、代謝試験が実施された。

尿中代謝物及び推定代謝経路を図 1 に示した。

モサプリドは主として 4-フルオロベンジル基の脱離、これに続くモルホリン環 5 位の酸化及びベンゼン環 3 位の水酸化によって代謝されると考えられた。(参照 2)

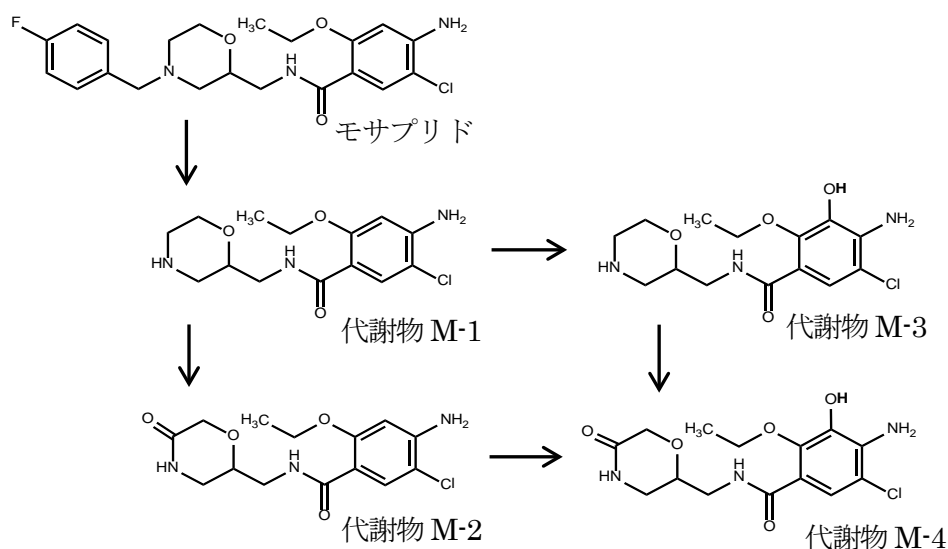


図 1 ラットにおけるモサプリドの推定代謝経路

(9) 代謝試験 (ラット、イヌ及びサル)

ラット (Wistar 系、雌雄各 3 匹)、イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹) 及びサル (カニクイザル、雄 3 匹及び雌 2 匹) に、[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩を経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 1 時間後の血漿中の代謝物濃度並びに尿中及び糞中の代謝物濃度が測定された。

① 血漿中代謝物

各動物種における血漿中代謝物の濃度を表 16 に示した。

いずれの動物種においても主要代謝物は M-1 であった。

ラットの雄では、代謝物 M-1 がモサプリドクエン酸塩の 2 倍と最も多く、代謝物 M-2 がモサプリドクエン酸塩の 0.63 倍であった。モサプリドクエン酸塩、代謝物 M-1 及び M-2 の血漿中総放射活性に占める割合は、それぞれ 18%、35%及び 11%であった。雌ではモサプリドクエン酸塩が最も多く、血漿中総放射活性に占める割合は 73%で、代謝物は少量であった。雌のモサプリドクエン酸塩の濃度は雄の約 4 倍、代謝物 M-1 の濃度は雄の約 1/4 で、ラットにおける代謝には性差が認められた。

イヌ及びサルでは、血漿中の代謝物組成に性差は認められず、代謝物 M-1 の濃度はイヌではモサプリドクエン酸塩の 1.3 倍、サルでは 1.2 倍であった。(参照 2)

表 16 各動物種における ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩経口投与後の
血漿中代謝物濃度 (ng eq/mL)

動物種	性別	総放射活性濃度 (ng eq/mL)	代謝物濃度 (ng eq/mL)				
			モサプリドク エン酸塩	M-1	M-2	M-3	M-4
ラット	雄	1,480	262 (18)	524 (35)	164 (11)	54	51
	雌	1,540	1,140 (73)	140 (9)	46 (3)	ND	23
イヌ	雄	1,120	296	383	38	26	40
	雌	1,000	265	335	35	23	39
サル	雄	2,940	524	867	432	44	32
	雌	2,950	599	725	494	65	34

ND：検出されず、()：総放射活性濃度に対する%

n=3 (サル雌のみ n=2)

② 尿中及び糞中代謝物

尿中及び糞中代謝物濃度を表 17 に示した。

いずれの動物種においても尿中からはモサプリドクエン酸塩がほとんど検出されず、放射活性の大部分は代謝物から検出され、代謝物の組成比に性差は認められなかった。また、いずれの動物種においても代謝物 M-1 の濃度が最も高かった。

糞中の代謝物濃度 (%TAR) では、ラットの雄でモサプリドクエン酸塩濃度が雌の 1/2 以下、代謝物 M-1 の濃度が雌の 2 倍であり、ラットの糞中代謝物の組成比に性差がみられた。イヌ及びサルでは、糞中代謝物の組成比に大きな性差はみられなかった。(参照 2)

表 17 各動物種における ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩経口投与後の
尿中及び糞中代謝物濃度 (%TAR)

動物種	性別	試料 ^a	総放射活性 (%TAR)	代謝物濃度 (%TAR)				
				モサプリドク エン酸塩	M-1	M-2	M-3	M-4
ラット	雄	尿	42.6	<1.0	16.4	4.2	6.5	3.2
		糞	57.3	9.1	9.8	2.9	4.4	<1.0
	雌	尿	38.8	1.2	13.2	3.4	5.9	3.3
		糞	59.4	22.2	4.6	1.8	4.1	<1.0
イヌ	雄	尿	20.4	<1.0	8.1	1.0	<1.0	<1.0
		糞	65.6	33.5	8.9	3.0	3.8	<1.0
	雌	尿	21.1	<1.0	8.4	1.3	<1.0	<1.0
		糞	67.7	32.4	8.1	3.7	4.3	<1.0
サル	雄	尿	58.6	1.1	19.2	9.6	5.2	<1.0
		糞	26.2	3.4	2.8	1.4	1.9	<1.0
	雌	尿	61.2	1.4	22.9	9.2	4.1	<1.0
		糞	27.5	4.7	2.5	1.6	2.9	<1.0

a：総放射活性の測定には、ラット：投与後 96 時間、イヌ：投与後 168 時間、サル：投与後 240 時間の尿及び糞が用いられた。また、代謝物濃度の測定には、ラット、イヌ、サルともに投与後 24 時間の尿、ラット：投与後 24 時間、イヌ：投与後 48 時間及びサル：投与後 72 時間 (雌 1 匹は 120 時間) の糞が用いられた。
n=3 (サル雌のみ n=2)

(10) 代謝試験 (*in vitro* 試験)

雌雄のラット肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験において、モサプリドクエン酸塩から代謝物 M-1 への代謝が示された。モサプリド 200 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加時の代謝物 M-1 の生成量は、雄で 397.9 pmol/mg protein/分 、雌で 55.7 pmol/mg protein/分 で、雄の方が雌より 7 倍高かった。この代謝反応は、肝薬物代謝阻害剤 SKF-525A により阻害され、モサプリドの代謝におけるチトクローム P450 の関与が示唆された。(参照 2)

ヒトチトクローム P450 発現ヒトリンパ芽球様細胞 (lymphoblastoid cell) 由来のミクロソームを用いて、各分子種におけるモサプリドクエン酸塩の代謝活性が調べられ、ヒトにおけるモサプリドクエン酸塩の代謝に関与するチトクローム P450 分子種について検討された。その結果、モサプリドクエン酸塩は、5 種の分子種で代謝されるが、活性は CYP3A4 が最も高いことが示された。代謝物はほとんどが代謝物 M-1 であった。

また、チトクローム P450 分子種含量の異なる 14 人のヒト肝ミクロソームを用いて、モサプリドクエン酸塩の代謝活性とチトクローム P450 分子種特異的基質の代謝活性の相関が調べられた。モサプリドクエン酸塩の代謝活性は、CYP3A4 の特異的基質であるテストステロンの 6 β -水酸化活性との相関が高く (相関係数 : 0.97197)、CYP3A4 がモサプリドクエン酸塩の代謝に関与することが示された。

以上より、モサプリドクエン酸塩は、ヒトでは主に CYP3A4 により代謝されると考えられた。(参照 2)

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 $\mu\text{g/g}$)。

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 18 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 18 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	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

() : 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 19 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 19 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	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

() : 検出例数

n=3

3. 遺伝毒性試験

モサプリドクエン酸塩の遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 20 に示した。(参照 2)

表 20 モサプリドクエン酸塩の遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo* 試験)

<i>in vitro</i>			
試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvr A</i>	78~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞	8.75、17.5、35 µg/mL (−S9) 50、100、200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>			
検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス (ICR 系)、骨髄細胞	750、1,500、3,000 mg/kg 体重、 単回経口投与	陰性

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)

各種動物におけるモサプリドクエン酸塩の急性毒性試験の結果を表 21 に示した。(参照 2)

表 21 各種動物におけるモサプリドクエン酸塩の急性毒性

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見 ^a
マウス (ICR 系、 5~6 週齢)	経口 ^b	雄	>3,000	行動減少、呼吸異常、腹臥、流涙、けいれん、体重増加抑制傾向、肺退縮不全
		雌	≥3,000	
	皮下	雌雄	>1,000	行動減少、呼吸緩徐、体重変化、背部皮膚痂皮又は嚢胞形成
		腹腔内	雄	>1,000
雌	914 (670~1,247)			
ラット (SD 系、 6~7 週齢)	経口	雄	>3,000	行動減少、呼吸緩徐、横臥、けいれん、眼瞼下垂、体重及び摂餌量の減少、流涙、肺退縮不全
		雌	1,905 (1,004~3,613)	
	皮下	雌雄	>1,000	背部皮下の嚢胞形成
	腹腔内	雌雄	>1,000	行動減少、呼吸異常、横臥、けいれん、体重及び摂餌量の減少、眼瞼下垂、流涙、肝臓褪色、腹腔内臓器癒着

イヌ (ビーグル種、 9~10 か月齢)	経口	雌雄	>400	嘔吐、下痢
----------------------------	----	----	------	-------

a : いずれの毒性所見も投与当日又は投与後 24 時間以内に一過性にみられた。体重への影響は観察期間 (14 日間) の初期にみられた。b : 3,000 mg/kg 体重投与群 (死亡例 : 雄 1/8 例、雌 3/8 例)、2,000 mg/kg 体重投与群 (死亡例 : 雌 1/8 例)

マウス及びラットでは、いずれの投与経路においても LD₅₀ は 1,000 mg/kg 体重前後あるいはそれ以上であった。一般状態、体重及び摂餌量 (ラットのみ) に対する影響は投与初期にみられる一過性のもので、それ以降は回復した。マウスにおける経口及び腹腔内投与並びにラットにおける経口投与では、雌の LD₅₀ の方が低く、毒性影響に性差がみられた。

(2) 代謝物 M-1 の急性毒性

マウスにおける代謝物 M-1 の急性毒性試験の結果を表 22 に示した。(参照 2)

表 22 マウスにおける代謝物 M-1 の急性毒性

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見 ^a
マウス (ICR 系、5~6 週齢)	腹腔内	雄	279 (192~405)	行動減少、呼吸緩徐、腹臥、間代性けいれん
		雌	264 (239~291)	

a : いずれの毒性所見も投与当日に一過性にみられた (観察期間 14 日間)。

マウス腹腔内投与における代謝物 M-1 の LD₅₀ (雄 : 279 mg/kg 体重、雌 : 264 mg/kg 体重) は、同様の投与経路によるモサプリドクエン酸塩の LD₅₀ (雄 : 1,000 mg/kg 体重以上、雌 : 914 mg/kg 体重) よりも小さかった (約 1/3.5)。

上記の LD₅₀ 値から、腹腔内投与による代謝物 M-1 の急性毒性がモサプリドクエン酸塩よりも強く発現した原因の一端を明らかにするため、以下が検討された。

① 単回静脈内投与時の急性最小致死量

マウス (ICR 系、6 週齢、雌 5 匹/群) にモサプリドクエン酸塩又は代謝物 M-1 を単回静脈内投与 (それぞれ 10、20、30 又は 40 mg/kg 体重) し、急性最小致死量が測定された (観察期間 3 日間)。

代謝物 M-1 の急性最小致死量はモサプリドクエン酸塩と同様に 40 mg/kg 体重であったが、モル数換算で比較すると、モサプリドクエン酸塩は 61.5 μmol/kg 体重、代謝物 M-1 は 112.8 μmol/kg 体重と、代謝物 M-1 の急性最小致死量は、モサプリドクエン酸塩の 1.8 倍であった。(参照 2)

② 腹腔内投与時の血漿中濃度

マウス (ICR 系、6 週齢、雌各 16 匹/群) に急性最小致死量相当量のモサプリドクエン酸塩水和物 (500 mg/kg 体重) 又は代謝物 M-1 (200 mg/kg 体重) を単回腹腔内

投与し、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の血漿中濃度が測定された。

各血漿中濃度を表 23 に示した。

代謝物 M-1 投与後の血漿中の代謝物 M-1 濃度は、モサプリドクエン酸塩水和物投与後の血漿中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の合計濃度より高かった。(参照 2)

表 23 マウスへのモサプリドクエン酸塩水和物及び代謝物 M-1 の単回腹腔内投与におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の血漿中濃度 (µg/mL)

投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	死亡率 ^a	血漿中濃度 ^b (µg/mL)			
			投与 30 分後		投与 60 分後	
			モサプリド クエン酸塩	代謝物 M-1	モサプリド クエン酸塩	代謝物 M-1
モサプリドクエン酸塩水和物	500	1/16	35.2	9.5	25.1	10.5
代謝物 M-1	200	0/16	ND	88.6	ND	74.1

a : 死亡例数/使用動物数、b : 5 例の平均値、ND : 検出されず

以上より、静脈内投与時の急性最小致死量及び急性致死に関わる腹腔内投与時の血漿中濃度 (暴露量) から、代謝物 M-1 の致死毒性は、モサプリドクエン酸塩の 1/1.8 以下であると考えられた。(参照 2)

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 18 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 13 週間強制経口投与 [0、3、30、300 又は 1,000 (雄のみ) mg/kg 体重/日] による亜急性毒性試験が実施された。投与終了後の回復試験期間は 4 週間とされた。毒性所見を表 24 に示した。

死亡例は対照群の 1 例を含む 3 例で、いずれも投与過誤によるものであった。

30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄にみられた T.Chol の上昇は、その他の脂質のパラメータに変化がなく、組織学的検査で異常がみられなかったことから、毒性所見とはみなさなかった。

3 mg/kg 体重/日投与群の雌で、腎臓の相対重量の増加がみられたが、尿検査及び血液生化学検査では異常がみられず、毒性学的意義はないと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では心臓の絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、病理組織学的変化はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

肝臓及び腎尿細管にみられた褐色色素はリポフスチン様物質と考えられた。

回復試験では、色素沈着を除く毒性所見の回復が認められた。

申請者は、本試験における無毒性量 (NOAEL) を雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T.Chol 上昇、遊離脂肪酸の低下等がみられたことから、本試験における NOAEL を雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日と設定した。

表 24 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量軽度減少 ・ RBC 減少、Ht 低下 ・ リン脂質、ALP 及び BUN 上昇、K^+ 上昇、Cl^- 低下 ・ 尿量増加、Na^+/K^+ 比上昇 ・ 肺の相対重量増加 ・ 肝細胞腫大 (10 例) ・ 肺泡沫細胞の集簇 (5 例) ・ 褐色色素沈着：肝臓 (4 例) 及び腎尿細管 (8 例) ・ 色素沈着：大腿骨骨髓 (5 例)、胸骨骨髓 (6 例)、脾臓 (8 例) 及び回腸パイエル氏板 (5 例) ・ 腸間膜リンパ節の小肉芽腫 (5 例) 	
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎 ・ 飲水量増加傾向 ・ T.Chol 上昇、トリグリセリド及び遊離脂肪酸低下 ・ 尿タンパク増加 ・ 肝臓の絶対及び相対重量増加、腎臓及び脾臓の相対重量増加 ・ 肝細胞腫大 (10 例)、肝細胞滑面小胞体増生^a ・ 褐色色素沈着：肝臓 (3 例) 及び腎尿細管 (2 例) ・ 色素沈着：大腿骨骨髓 (1 例)、胸骨骨髓 (2 例) 及び脾臓 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎、行動減少 ・ 体重増加抑制、摂餌量軽度減少 ・ Ht 低下 ・ ALT 上昇 ・ 尿タンパク増加、Na^+/K^+ 比上昇 ・ 肝臓の絶対及び相対重量の増加、脾臓の相対重量増加 ・ 肝細胞腫大 (9 例)、肺泡沫細胞の集簇 (5 例) ・ 褐色色素沈着：肝臓 (1 例) 及び腎尿細管 (9 例) ・ 色素沈着：大腿骨骨髓 (1 例)、胸骨骨髓 (2 例)、脾臓 (1 例) 及び回腸パイエル氏板 (3 例) ・ 腸間膜リンパ節の小肉芽腫 (4 例)
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量の増加傾向 ・ RBC の軽度減少 ・ T.Chol 及びリン脂質の上昇、遊離脂肪酸及び A/G 比の低下 ・ 肝臓及び腎臓の相対重量増加
3 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

a : 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で検査実施

(2) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 26 週間強制経口投与 (0、2、10 又は 50 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 25 に示した。

死亡例は、対照群 1 例 (死因不明) 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例 (投与過誤) であった。

血液学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCHC の低下がみられたが、他の検査で貧血を示唆する所見がみられないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学的検査では、2 mg/kg 体重/日投与群の雄で Cl⁻の低下、雌でトリグリセリド及び T.Bil の上昇がみられたが、10 mg/kg 体重/日投与群ではいずれの変化もみられないことから、投与による影響ではないと考えられた。

申請者は、10 mg/kg 体重/日投与群でみられた肝細胞腫大について、軽微であり、血液生化学検査では変化がみられなかったことから、肝臓薬物代謝酵素の誘導による適応反応と考え、毒性影響とはしていない。そのため、本試験における NOAEL を雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた肝細胞腫大については用量相関性があり、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)] 及び 26 週間亜急性毒性試験② [II. 5. (3)] においてもみられている所見であり、これらの 2 試験では血液生化学検査項目に変化のない投与量でリポフスチン様の色素沈着が発現していることから、本試験でみられた肝細胞腫大を投与による影響と判断した。したがって、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で流涎、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝細胞腫大がみられたことから、本試験における NOAEL を雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日と設定した。

表 25 ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験①における毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・血漿中β-Glob 分画の上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・T.Chol、リン脂質及びトリグリセリドの上昇 ・肝細胞腫大 (13/15 例)
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞腫大 (2/14 例)
2 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(3) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②

ラットの 26 週間亜急性毒性試験① [II. 5. (2)] において、最高投与量の 50 mg/kg 体重/日投与群の雄の主要な毒性所見が流涎のみであったことから、50 mg/kg 体重/日投与群の毒性所見を確認するため、ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いてモサプリドクエン酸塩の 26 週間強制経口投与 (0、10、50 又は 250 mg/kg 体重/日) による追加試験が実施された。毒性所見を表 26 に示した。

死亡例は、250 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例であった。病理組織学的検査の結果、全身に及ぶ筋肉病変 (筋肉の変性/壊死) が死因と考えられた。同投与群の生存例では、いずれの組織においても筋肉病変を示す例はみられず、また、13 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)] の 1,000 mg/kg 体重/日投与群においても投与に起因する死亡例はなく、筋肉病変を示す例もみられなかったことから、偶発的な死亡と考えられた。

臓器重量では、脾臓 (250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄)、甲状腺 (250 mg/kg 体重/日投与群の雄) 並びに脳、心臓、副腎及び唾液腺 (250 mg/kg 体重/日投与群の雌) の相対重量の増加がみられたが、いずれも体重増加抑制による変化と考えられた。

肝臓及び腎臓でみられた褐色色素沈着は、リポフスチン様物質によると考えられた。

申請者は、本試験における NOAEL を雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日と設定している。
(参照 2)

食品安全委員会は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓への影響（小葉中心性肝細胞腫大等）がみられたことから、本試験における NOAEL を雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日と設定した。

表 26 ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験②における毒性所見

投与量	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・PT 及び APTT の延長 ・α_2 及び β-Glob 分画の上昇 ・T.Chol 及びリン脂質の上昇 ・肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 (14/15 例)、肝臓での変異細胞巣増加、腎尿細管での褐色色素沈着及び好酸性滴状物増加、胃境界縁の粘膜過形成、十二指腸の軽度びらん、リンパ節での泡沫細胞集簇、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 12/14 例、大腿骨 13/14 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制 (体重減少率：約 20%) ・PLT 及び WBC の増加、PT の短縮 ・T.Chol、リン脂質、TP、BUN、尿酸及び Ca の上昇、Alb、A/G 比及び Glu の低下 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 ・腎臓の相対重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 (15/15 例)、肝臓で褐色色素沈着 (7/15 例)、腎尿細管での褐色色素沈着、胃境界縁の粘膜過形成、十二指腸の軽度びらん、膵臓腺房細胞でチモゲン顆粒減少及び微細空胞化、リンパ節での泡沫細胞集簇、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 8/15 例、大腿骨 12/15 例)
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大 (3/15 例)、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 4/15 例、大腿骨 4/15 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・α_2 及び β-Glob 分画の上昇 ・肝臓及び肺の相対重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 (15/15 例)、肝臓で褐色色素沈着 (1/15 例)、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 1/15 例、大腿骨 1/15 例)
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3~5 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 13 週間強制経口投与 (0、12.5、50 又は 200 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の一部の動物 (雌雄各 2 匹/群) に投与終了後 4 週間の回復試験期間が設定された。毒性所見を表 27 に示した。

死亡例はみられなかった。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に嘔吐、流涎及び軟便又は下痢がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に摂餌量の減少がみられた。

臓器重量について、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でみられた脾臓及び膵臓の重量減少は、原因は明らかではないが、組織学的又は血液学的変化を伴っていないことから、

毒性学的意義のない変化と考えられた。

回復試験では、ALPの上昇については、回復又は回復傾向がみられた。その他の毒性所見については回復性が認められた。

申請者は、本試験におけるNOAELを雌雄で12.5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照2)

食品安全委員会は、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加等がみられたことから、本試験におけるNOAELを雌雄で12.5 mg/kg 体重/日と設定した。

表 27 イヌを用いた13週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・トリグリセリド及びALPの上昇	・流涎、軟便又は下痢 ・摂餌量減少 ・ALPの上昇
50 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐、流涎、軟便又は下痢 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加	・嘔吐 ・トリグリセリドの上昇 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加
12.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていないが、マウス及びラットを用いた発がん性試験が実施されている。

(1) 92週間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1(ICR)BR系、6週齢、雌雄各50匹/群）を用いたモサプリドクエン酸塩の92週間混餌投与（0、10、30又は100 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が実施された。毒性所見（非腫瘍性病変）を表28に、肝細胞腫瘍の発生数を表29に示した。

累積死亡率では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌（29/50例）で有意な上昇がみられたが、用量相関性がなく死因として投与に関連した所見が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性変化として、雄において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性肝細胞腫大の増加、100 mg/kg 体重/日投与群で変異肝細胞巣（明細胞巣）及び小葉中心性肝細胞空胞変性の増加がみられた。

腫瘍性変化として、全投与群の雄で肝細胞腺腫がみられ、各投与群における発生頻度は背景データ（7.7～23.2%）の上限を上回った。10及び30 mg/kg 体重/日投与群の発生頻度は背景データの上限を僅かに上回るのみであり、有意な用量相関性はみられず、増加も有意ではなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。一方、100 mg/kg 体重/日投与群の肝細胞腺腫の発生頻度は背景データの上限を上回り、肝細胞腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度のp値は境界領域（0.051）であったことから、投与の影響と考えられた。雌では、100 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞腺腫が1例みられたが、投与による影響でないと考えられた。

その他の腫瘍の種類及び発生頻度には、投与による影響はみられなかった。(参照 2)
 食品安全委員会は、雄では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞腫大等がみられたことから、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定し、雌では毒性所見がみられなかったことから NOAEL を最高用量の 100 mg/kg 体重/日と設定した。

(肝臓薬物代謝酵素誘導に関する検討は [II. 9. (2)] 参照)

表 28 マウスを用いた 92 週間発がん性試験における毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓の相対重量の増加 ・変異肝細胞巣 (明細胞巣) (5/50 例)、小葉中心性肝細胞空胞変性 (22/50 例) 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大 (18/50 例)、小葉中心性肝細胞空胞変性 (10/50 例) 	
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 29 マウスを用いた 92 週間発がん性試験における肝細胞腫瘍の発生数 (発生頻度%)

性別	腫瘍の種類	投与量 (mg/kg 体重/日)			
		0	10	30	100
雄	肝細胞腺腫	4 (8%)	13 (26%) ^a	13 (26%) ^a	18 (36%) ^a
	肝細胞癌	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)
	肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	8 (16%)	15 (32%)	14 (30%)	18 (38%)
雌	肝細胞腺腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
	肝細胞癌	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

a : 発生率が試験実施施設の背景データの上限 (7.7~23.2%) を上回る。

n=50

(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (CD(SD)BR 系、6 週齢、雌雄各 50 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 104 週間混餌投与 (雄 : 0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日、雌 : 0、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。毒性所見を表 30 に、肝細胞腫瘍及び甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生数を表 31 に示した。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制がみられた。

剖検では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝肥大の頻度の増加がみられた。臓器重量では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓重量の増加傾向がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群の雄では肝臓重量の有意な増加がみられた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性変化として、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で変異肝細胞巣 (好塩基性細胞巣、好酸性・空胞化細胞巣)、全投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で小葉中心性肝細胞腫大、全投与群の雄で小葉中心性肝細胞空胞変性及び脂肪沈着、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胆管増生、100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の高さの増加、30 mg/kg 体重/日投与群の雌の途中死亡・安楽死処置例で前胃部潰瘍並びに全投与群の雄で精巣又

は精巣上体の病変（精子形成減少、精巣上体の精子欠如等）の増加がみられた。

腫瘍性変化として、肝細胞腺腫及び甲状腺ろ胞上皮腫瘍がみられた。

30 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝細胞癌の発生頻度（2/50 例）が背景データ（0/50～1/50 例）を上回った。一方、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌の肝細胞腺腫の発生頻度（1/50 例）は背景データ（0/50～1/50 例）の範囲内であった。統計解析により、肝細胞腫瘍（腺腫+癌）及び肝細胞癌の発生頻度に有意差はみられなかったが、それぞれの用量相関性は有意（肝細胞腫瘍： $p=0.024$ 、肝細胞癌： $p=0.019$ ）であったことから、30 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝細胞腫瘍は投与による影響と考えられた。雄では、対照群、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞腺腫が各 1 例みられたが、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

全投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮腫瘍（腺腫+癌）がみられた。発生頻度に有意な用量相関性がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群の雄では有意であった。甲状腺ろ胞上皮癌については、有意差はなく用量相関性も有意でなかった。甲状腺ろ胞上皮腺腫の発生頻度はいずれの投与群においても背景データ（0/50～7/50 例）の範囲内であった。以上のことから、100 mg/kg 体重/日投与群の雄における甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生頻度の増加は投与による影響と考えられた。雌では、投与による甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

その他の腫瘍の種類及び発生頻度には、投与による影響はみられなかった。（参照 2）

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓に対する影響等がみられたことから、雄では最小毒性量（LOAEL）を 10 mg/kg 体重/日と設定し、雌では NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。

（肝臓薬物代謝酵素誘導に関する検討は [II. 9. (2)] 参照）

（甲状腺機能への影響に関する検討は [II. 9. (3)] 参照）

表 30 ラットを用いた 104 週間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の高さの増加 	
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓重量増加傾向 ・胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量増加傾向 ・小葉中心性肝細胞腫大、 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の高さの増加 ・前胃部潰瘍（途中死亡・安楽死処置例）
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大、小葉中心性肝細胞空胞変性、脂肪沈着、 ・精巣病変（精子形成減少、精細管萎縮又は鉍質沈着、間細胞増生及び精巣上体の精子欠如、精液瘤/精液瘤肉芽腫の増加） 	<ul style="list-style-type: none"> ・変異肝細胞巣（好塩基性細胞巣、好酸性・空胞化細胞巣）
3 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

表 31 ラットを用いた 104 週間発がん性試験における
肝細胞腫瘍及び甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生数

対象組織	性別	腫瘍の種類	投与量 (mg/kg 体重/日)				
			0	3	10	30	100
肝臓	雄	肝細胞腺腫	1	/	1	1	0
		肝細胞癌	0		0	0	0
		肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	1		1	1	0
	雌	肝細胞腺腫	0	1	1	1	/
		肝細胞癌	0 ^a	0	0	2 ^b	
		肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	0 ^a	1	1	3	
甲状腺	雄	ろ胞上皮腺腫	1	/	3	3	7
		ろ胞上皮癌	0 ^c		1	1	2
		ろ胞上皮腫瘍 (腺腫+癌)	1 ^d		4	4	8*
	雌	ろ胞上皮腺腫	3	1	2	1	/
		ろ胞上皮癌	0	1	2	0	
		ろ胞上皮腫瘍 (腺腫+癌)	3	2	4	1	

a : 対照群との群間比較で有意差なく、有意な用量相関性あり。b : 発生率が試験実施施設の背景データ (0/50~1/50) を逸脱する。c : 対照群との群間比較で有意差なく、用量相関性に有意差なし。
d : 有意な用量相関性あり。* : 対照群との群間比較で有意差あり。 n=50

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 24 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (雄 : 0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、雌 : 0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験が実施された。投与期間は、雄では 6 週齢から交配前 9 週間を含む 91~93 日間、雌では 13 週齢から交配前 2 週間及び交配期間を含めて妊娠 7 日までの期間で、一日 1 回投与された。雄は投与開始 91~93 日後に、雌は妊娠 21 日に剖検された。

親動物の雄では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体重増加抑制、肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量並びに腎臓の相対重量の増加がみられ、8 例が死亡した。親動物の雌では、300 mg/kg 体重/日投与群で流涎、妊娠期間中の体重増加抑制及び摂餌量減少並びに胸腺の絶対重量の減少が認められた。

各投与群 (0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) の雄をそれぞれの投与群 (0、3、30 及び 300 mg/kg 体重/日) の雌と交配させたところ、投与による生殖能力 (交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率) に対する影響はみられなかった。

胎児では、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に異常はなく、投与による影響はみられなかった。外表、内臓及び骨格検査では、最高用量群で骨格変異 (過剰 14 肋骨又は痕跡的 14 肋骨) の発生率の有意な低下がみられたが、SD ラットにおける自然発生率の範囲内であり、投与による異常は認められなかった。

申請者は、本試験において、親動物に対する NOAEL を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を雄で最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日、

雌で最高用量の 300 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、本試験における親動物に対する NOAEL を、雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日と設定した。また、雌雄の繁殖能に対する NOAEL を、いずれも最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (雄) 及び 300 mg/kg 体重/日 (雌) と設定した。

(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、11 週齢、23~24 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。投与期間は妊娠 17 日から分娩後 21 日までとし、一日 1 回投与した。母動物 (F₀) は自然分娩させ、分娩 22 日に剖検した。母動物 (F₁) は安楽死処置し胎児の観察を行った。

母動物 (F₀) では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の絶対及び相対重量並びに肺及び副腎の相対重量の増加並びに唾液腺の絶対及び相対重量並びに胸腺の絶対重量の減少が認められた。分娩完了時の観察では、新生児死亡率の増加及び生存児数 (生後 0 日) の減少傾向が認められた。妊娠経過、分娩状態及び哺育状態に投与による影響は認められなかった。

出生児 (F₁) では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制並びに眼瞼開裂及び精巣下降の軽度遅延がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群でも生後 14 日の観察で眼瞼開裂の遅延がわずかにみられたが、この時期の眼瞼開裂の発現率には個体差が大きく、偶発的な変動によるものと考えられた。出生児 (F₁) の行動/機能検査、生殖能力 (交尾率、受胎率、着床率)、剖検所見及び臓器重量 (11 週齢時) では、投与による影響はみられなかった。母動物 (F₁) の剖検所見において、300 mg/kg 体重/日投与群で対照群と比較して黄体数及び着床数の減少がみられたが、着床率及び胎児 (F₂) の着床後死亡率に影響がなかったことから、生殖能力に問題はないと考えられた。

申請者は、本試験における NOAEL を、母動物及び F₁ 児動物ともに 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、死亡胎児率の増加等、同投与群の出生児 (F₁) に体重増加抑制、眼瞼開裂の発現遅延がみられたことから、母動物及び F₁ 児動物に対する NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、12 週齢、38~39 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。投与は妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間、一日 1 回行われた。各群 23~24 匹を妊娠 21 日に安楽死処置し剖検した。残りの各群 15 匹の母動物を自然分娩させ離乳後に剖検した。

母動物 (F₀) では、全投与群で妊娠末期に胸腺重量の減少がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群では投与期間中に自発運動減少、流涎及び摂餌量減少がみられ、妊娠末期には体重増加抑制並びに肝臓及び副腎の重量増加がみられた。妊娠経過、分娩状態及び哺育状態に投与による影響は認められなかった。

胎児 (F₁) では、300 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異 (過剰 14 肋骨) の発生率の有

意な上昇及び化骨遅延がみられたが、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に異常はなく、外表、内臓及び骨格検査においても、投与による異常は認められなかった。

自然分娩による出生児 (F₁) では、生存児数、体重、摂餌量、分化状態、行動/機能検査、生殖能力 (交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率)、剖検所見及び臓器重量 (11 週齢時) において投与による影響はみられなかった。性比については、300 mg/kg 体重/日投与群で総出生児数に対する雄の出生児数の割合が対照群と比較して有意に低かった。骨格検査 (11 週齢時) では、化骨状態において 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で尾椎の化骨核数の有意な減少がみられた。F₁ 母動物の剖検所見では、300 mg/kg 体重/日投与群で着床数の増加がみられたが、偶発的な変化と考えられた。

胎児 (F₂) では、生存胎児数、生存胎児体重、性比及び外表検査に、投与による影響は認められなかった。

申請者は、本試験における NOAEL を母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に自発運動減少等が、同投与群の胎児 (F₁) に過剰 14 肋骨発生率の上昇及び化骨遅延がみられたことから、本試験における NOAEL を、母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (NZW 種、13~16 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (0、5、25 又は 125 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 6 日から 18 日までとし、一日 1 回投与した。妊娠 28 日に安楽死処置し剖検した。

母動物の一般状態では、125 mg/kg 体重/日投与群で試験期間中に排糞量の減少がみられ、投与期間終了後の発現頻度は対照群と比較して有意に高かった。また、体重増加抑制及び摂餌量減少が、25 mg/kg 体重/日以上投与群で用量依存的にみられた。125 mg/kg 体重/日投与群では、さらに肝臓の絶対重量の増加が認められた。剖検では、25 mg/kg 体重/日投与群で流産徴候と考えられる膣口からの血液様物の排泄がみられた動物 (1 例) で肝臓の退色がみられ、125 mg/kg 体重/日投与群の流産動物 (1 例) では肝臓の淡黄色斑散在が認められた。

胎児では、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に異常はなく、外表、内臓及び骨格検査においても、投与による異常は認められなかった。

申請者は、本試験における NOAEL を、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 125 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性は認められなかったと報告している。(参照 2)

食品安全委員会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、本試験における NOAEL を母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 125 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

8. 薬理学的影響

(1) 一般薬理試験

モサプリドクエン酸塩及び主要代謝物 M-1 の一般薬理試験の結果を表 32 及び表 33

に示した。(参照 2)

表 32 モサプリドクエン酸塩の一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種(匹数)	投与経路	投与量(mg/kg 体重)	試験結果(投与量の単位省略)
中枢神経系	一般状態及び行動に及ぼす作用 (Irwin 法試験、懸垂試験、カタレプシー試験)	マウス (5 匹/群)	経口	100、300	300 : 皮膚の紅潮、姿勢の崩れ、歩行時の腰及び尾の位置の低下、もがき反応減少、眼瞼下垂
	自発運動量	マウス (5 匹/群)	経口	30、100、300	著変なし
	協調運動能	マウス (5 匹/群)	経口	30、100、300	100~300 : 抑制 (2/5~4/5 例)
	ヘキソバルビタール睡眠増強作用	マウス (6 匹/群)	経口	30、100、300	100~300 : 睡眠時間延長 (57~75%)
	抗けいれん作用	マウス (6 匹/群)	経口	30、100、300	300 : 電撃及びペンテトラゾール誘発けいれん抑制 (1/6 例)
呼吸循環器系	呼吸、心拍数、血圧、血流量及び心電図	麻酔イヌ (5 匹)	静脈内	0.1、0.3、1、3、10	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1~10 : 血圧一過性下降 (1 : 13%、3 : 21%、10 : 42%)、大腿動脈血流量の一過性増加 (8%) 後減少 (13%) ・ 3~10 : 呼吸数一過性増加 ・ 10 : 心拍数一過性減少 (10%)、総頸動脈血流量の一過性増加 ・ 心電図変化なし
	摘出心房自動運動	モルモット心臓	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	10^{-5} ~ 3×10^{-5} : 自動収縮力低下 (15~35%) 及び律動数減少 (27~38%)
自律神経系	電気刺激誘発瞬膜収縮反応	麻酔ネコ (2 匹)	静脈内	6	影響なし
	迷走神経電気刺激による徐脈及び降圧反応	麻酔ネコ (3 匹)	静脈内	6	影響なし
	ノルアドレナリンによる摘出心房収縮力増大反応	モルモット心臓	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	影響なし
	AChによる摘出心房収縮力減少反応	モルモット心臓	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	影響なし
平滑筋	摘出気管平滑筋の静止張力	モルモット気管	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし
	摘出子宮自動収縮	非妊娠ラット子宮	添加	10^{-7} 、 10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	3×10^{-5} : 抑制

影響	検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
血液系	血小板凝集能	モルモット血液	添加	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> • 10⁻⁴ : コラーゲン誘導による血小板凝集を抑制 • ADP 誘導による血小板凝集には影響なし
	血液凝固	ラット血液	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	PT 及び APTT に影響なし
腎臓及びその他	尿量、尿中電解質排泄	生食負荷ラット (8~10 匹/群)	経口	30、100、300	<ul style="list-style-type: none"> • 100~300 : 尿量減少 (20~36%)、Cl⁻ 排泄量減少 (25~52%) • 300 : Na⁺ (48%)、K⁺ (38%) 排泄量減少
	神経筋接合部	麻酔ラット (数不明)	静脈内	10	脛骨神経の電気刺激による腓腹筋誘発筋電図に影響なし

表 33 主要代謝物 M-1 の一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種	投与経路	添加量 (g/mL)	試験結果 (投与量の単位省略)
循環器系	摘出心房自動運動	モルモット心臓	添加	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 10⁻⁵~3×10⁻⁵ : 律動数減少 (11~20%) • 3×10⁻⁵ : 自動収縮力軽度減少 (9%)
自律神経系	ノルアドレナリンによる摘出心房収縮力増大反応	モルモット心臓	添加	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵	<ul style="list-style-type: none"> • 10⁻⁵~3×10⁻⁵ : 収縮力増強 • 3×10⁻⁵ : 収縮頻度増強傾向
	AChによる摘出心房収縮力減少反応	モルモット心臓	添加	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵	3×10 ⁻⁵ : 収縮力減少反応抑制
	摘出子宮自動収縮	非妊娠ラット子宮	添加	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	影響なし
血液系	血小板凝集能	モルモット血液	添加	10 ⁻⁵ 、3×10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	<ul style="list-style-type: none"> • 10⁻⁴ : コラーゲン誘導による血小板凝集を抑制 • ADP 誘導による血小板凝集には影響なし
	血液凝固	ラット血液	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴	PT 及び APTT に影響なし

(2) その他の薬理試験

モサプリドクエン酸塩及び主要代謝物 M-1 の薬効薬理試験の結果を表 34 及び表 35 に示した。(参照 2)

表 34 モサプリドクエン酸塩の薬効薬理試験結果

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
-------------	----------	------	----------------	-----------------

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
胃排出促進作用	マウス (5~10 匹/群)	経口	0.03~30	0.3~10 : 排出促進 (液体物(semi-solid meal))
	ラット (7 匹/群)	経口	0.03~30	0.03~30 : 排出促進 (液体物)
	ラット (5 匹/群)	経口	0.3~30	1~10 : 排出促進 (固形物(resin pellet))
	ラット (4~5 匹/群)	経口	1 又は 10 mg/kg 体重/日、 7 日間反復投与後に 1 又は 3 mg/kg 体重を投与	1 : 1 又は 10 mg/kg 体重/日の反復投与群で促進作用低下 (対照群の約 2/3) 3 : 1 又は 10 mg/kg 体重/日の反復投与群で促進作用低下 (対照群の約 20%減弱) (液体物)
アトロピン存在下での胃排出促進作用	ラット (5~15 匹/群)	腹腔内	1	アトロピン (0.1 mg/kg 体重、皮下投与) により胃排出促進作用消失
消化管運動促進作用	イヌ (3~4 匹/群)	静脈内	0.2~1	0.2~1 : 胃前庭部及び十二指腸の運動促進
	イヌ (4 匹/群)	十二指腸内	1	胃前庭部の運動促進
	モルモット (4 匹/群)	胃内	1~30	3~30 : 結腸運動促進
各種神経伝達遮断剤存在下での胃運動促進作用	イヌ (4 匹/群)	静脈内	1	プロプラノロール、メチセルシド、ケタンセリン又は ICS 205-930 ³ の存在下 (1 mg/kg 体重/h の 20 分間静脈内投与) で胃運動促進作用に影響なし
迷走神経切除ポーチ胃運動	イヌ (3 匹/群)	静脈内	1	ポーチ胃の運動促進
アトロピン存在下での消化管運動促進作用	モルモット (匹数不明)	胃内	10	結腸運動促進作用消失
摘出回腸 ⁴ の経壁電気刺激誘発収縮に対する作用	モルモット 回腸	添加	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L	・収縮増大 (EC ₅₀ : 7.4×10 ⁻⁷ mol/L) ・高濃度 ICS 205-930 ³ (10 ⁻⁷ ~3×10 ⁻⁶ mol/L) 存在下では、収縮増大作用低下 (5-HT ₄ 受容体拮抗作用)
摘出回腸 ⁴ のセロトニン (5-HT) 誘発収縮に対する作用	モルモット 回腸	添加	10 ⁻⁸ ~3×10 ⁻⁶ mol/L	10 ⁻⁸ ~3×10 ⁻⁶ : 低濃度 5-HT (2 相性反応における第 1 相最大反応濃度 3×10 ⁻⁷ mol/L) 誘発による収縮を抑制

³ 5-HT₃ 受容体遮断薬であるトロピセトロン[®]の同義語

⁴ 縦走筋筋間神経叢 (LMMP) 標本

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
脳シナプス膜受容体結合に対する作用	ラット	添加	~10 ⁻⁴ mol/L	<ul style="list-style-type: none"> セロトニン 5-HT₃ 及びベンゾジアゼピン受容体のリガンド結合阻害 (IC₅₀ : それぞれ 1.38 及び 7.73 μmol/L)。 ドーパミン D₁、D₂、セロトニン 5-HT₁、5-HT₂、アドレナリン α₁、α₂、β、ムスカリン M 及び GABA_A 受容体に親和性示さず。

表 35 主要代謝物 M-1 の薬効薬理試験結果

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
胃排出促進作用	マウス (5 匹/群)	経口	0.1~3	0.3~3 : 排出促進 (液体物)
	ラット (雌雄各 5~18 匹/群)	経口	0.001~10	1~10 (雄) : 排出促進 (液体物) 0.1~10 (雌) : 排出促進 (液体物)
	ラット (雄、数不明)	経口	0.1~30	10~30 : 排出促進 (固形物)
摘出回腸 ⁴ の経壁電気刺激誘発収縮に対する作用	モルモット 回腸	添加	10 ⁻⁹ ~3×10 ⁻⁶ mol/L	収縮増大 (EC ₅₀ : 1.2×10 ⁻⁷ mol/L)

9. その他の毒性試験

(1) 抗原性試験

① モルモット

モルモット (5 匹/群) にモサプリドクエン酸塩 (0.25 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - 卵白アルブミン (OVA) 結合物 (1 mg/匹) をフロイント完全アジュバント (FCA) とともに皮下投与 (1 回/週、5 回投与) して感作し、誘発抗原としてモサプリドクエン酸塩 (0.5 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - 牛血清アルブミン (BSA) 結合物 (2 mg/匹) を投与して、全身アナフィラキシー及び遅延型皮膚反応が検討された。陽性反応は認められなかった。

② マウス

マウス (6 匹/群) にモサプリドクエン酸塩又はモサプリドクエン酸塩 - OVA を水酸化アルミニウムゲルとともに単回腹腔内投与 (10 μg/匹) し、感作した。これらの感作マウスの血清で処置したラットに誘発抗原としてモサプリドクエン酸塩 (0.5 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - BSA (2 mg/匹) を投与して、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応が検討された。モサプリドクエン酸塩の誘発投与による陽性反応は認められなかった。

③ ウサギ

ウサギ (3 匹/群) にモサプリドクエン酸塩 (1 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - OVA (2 mg/匹) を FCA とともに皮下投与 (1 回/週、5 回投与) し、感作した。これらの感作ウサギの血清で処置したモルモットに誘発抗原としてモサプリドクエン酸塩 (0.5 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - BSA (2 mg/匹) を投与して、PCA 反応及び間接羊赤血球凝集 (PHA) 反応が検討された。モサプリドクエン酸塩の誘発投与による陽性反応は認められなかった。

以上より、モサプリドクエン酸塩に、抗原性は認められないと判断された。(参照 2)

(2) 肝臓薬物代謝酵素系に対する影響

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [II 5. (1)]、マウスを用いた 92 週間発がん性試験 [II. 6. (1)] 及びラットを用いた 104 週間発がん性試験 [II. 6. (2)] において、肝臓の薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことから、肝臓薬物代謝酵素系に対する影響が検討されている。

① ラット①

ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群) にモサプリドクエン酸塩を 7 日間経口投与 [0、0.4 (雌のみ)、2、10 又は 50 mg/kg 体重/日、媒体 : 0.5%トラガント溶液] し、最終投与 24 時間後 (回復試験では最終投与 2 週間後) にマイクロソームを調製して、肝臓薬物代謝酵素系への影響 (肝臓重量、マイクロソームタンパク量、チトクローム P450 量及び各種薬物代謝酵素活性) が検討された。

雌雄ともに 50 mg/kg 体重/日投与群でチトクローム P450 量の増加及び各種薬物代謝酵素活性の上昇がみられた。これらの薬物代謝酵素系への影響は、フェノバルビタール投与群 (40 mg/kg 体重/日、7 日間腹腔内) よりも軽度であった。回復試験 [7 日間経口投与 (0 又は 50 mg/kg 体重/日)、休薬期間 2 週間] では、全ての検査項目で、対照群との間に有意な差はみられなかった。(参照 2)

② ラット②

ラットを用いた 104 週間発がん性試験 [II. 6. (2)] において、肝臓の薬物代謝酵素の含量 (チトクローム P450) 及び活性 (7-EROD、7-PROD 及び UDPGT) が測定された。

各薬物代謝酵素の含量又は活性の比を表 36 に示した。

薬物代謝酵素の活性は、100 mg/kg 体重/日投与群の雄では測定した全ての薬物代謝酵素において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌では UDPGT を除く 3 種類の薬物代謝酵素において、有意な増加がみられた。特に雌では 7-PROD の活性上昇比が同用量投与群の雄よりも高かった。(参照 2)

表 36 ラットを用いた発がん性試験における薬物代謝酵素の含量又は活性の比
(対照群を 1 とした場合)

性別	肝薬物代謝酵素 の含量又は活性	投与量 (mg/kg 体重/日)				
		0	3	10	30	100
雄	チトクローム P450	1	/	0.9	1.0	1.1
	7-EROD	1		1.7	2.7	5.3**
	7-PROD	1		1.6	5.9	19.0**
	UDPGT	1		1.1	1.3	1.6*
雌	チトクローム P450	1	1.1	1.3**	1.3**	/
	7-EROD	1	1.1	1.5	2.0**	
	7-PROD	1	1.0	2.0	32.9**	
	UDPGT	1	1.1	1.1	1.3	

* : p<0.05、** : p<0.01

③ マウス

マウスを用いた発がん性試験 [II. 6. (1)] において、肝臓の薬物代謝酵素の含量 (チトクローム P450) 及び活性 (7-EROD、7-PROD 及び UDPGT) が測定された。

各薬物代謝酵素の含量又は活性の比を表 37 に示した。

薬物代謝酵素活性は、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄では UDPGT を除く 3 種類の薬物代謝酵素において有意な増加を示した。特に雄では 7-PROD の活性上昇比が雌よりも高かった。(参照 2)

表 37 マウスを用いた発がん性試験における薬物代謝酵素の含量又は活性の比
(対照群を 1 とした場合)

性別	肝薬物代謝酵素 の含量又は活性	投与量 (mg/kg 体重/日)			
		0	10	30	100
雄	チトクローム P450	1	1.4**	1.7**	2.2**
	7-EROD	1	1.7*	2.6**	3.4**
	7-PROD	1	6.1**	12.3**	24.6**
	UDPGT	1	1.2	1.3**	1.5**
雌	チトクローム P450	1	1.4*	1.7**	2.5**
	7-EROD	1	2.1**	3.4**	6.5**
	7-PROD	1	3.1**	5.3**	9.1**
	UDPGT	1	1.1	1.1	1.3**

* : p<0.05、** : p<0.01

(3) 甲状腺機能に対する影響

本剤の投与による甲状腺機能に及ぼす影響を把握するため、ラット (SD 系) にモサプリドクエン酸塩を 14 日間強制経口投与 (50、100 及び 200 mg/kg 体重/日) し、フェノバルビタールの作用と比較して、甲状腺への影響が検討された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群及びフェノバルビタール投与群で肝ミクロソームのチロキシシン UDPGT 活性の有意な上昇が認められた。(参照 2)

ラットに T₃ 及び T₄ の血中濃度を持続的に低下させるような状態を惹起すると、視床下部及び下垂体へのネガティブフィードバック機構により血中 TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮腫瘍が発生することが知られている。

また、血中 T₃ 及び T₄ 濃度の低下は、肝チロキシン UDPGT 誘導による T₄ の代謝/排泄の亢進等により起こることが知られている。(参照 2)

10. ヒトにおける知見

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使用されている。重大な副作用として、劇症肝炎、著しい AST、ALT 及びγ-GTP の上昇を伴う肝機能障害並びに黄疸が報告され（発症頻度はいずれも 0.1%未満）、死亡に至った例も報告されている。(参照 5)

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響等について

(1) 遺伝毒性試験について

遺伝毒性については、各種遺伝毒性試験が実施され、いずれも陰性の結果であることから、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(2) 亜急性毒性試験について

亜急性毒性については、ラットを用いた 13 週間及び二つの 26 週間の投与試験並びにイヌを用いた 13 週間の投与試験が実施された。

いずれの試験においても、主な毒性所見は肝臓でみられ、肝臓重量の増加、肝細胞腫大、色素沈着等であった。また、ラットでは腎臓及び骨髄への影響並びに軽度の貧血がみられた。ラットではこれらの毒性所見に性差がみられ、雌では雄に比較して感受性が高かった。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 26 週間の強制経口投与試験①における 10 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝細胞腫大であり、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日であった。雄については、本試験及びラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験②において、10 mg/kg 体重/日の用量で投与による影響は認められなかった。

(3) 慢性毒性及び発がん性試験について

慢性毒性試験は実施されていない。

発がん性については、マウス及びラットを用いた試験が実施されている。

マウスを用いた試験では 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腫瘍（腺腫＋癌）の発生頻度が増加した。

ラットを用いた試験では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮腫瘍（腺腫＋癌）の発生頻度が増加し、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝細胞腫瘍（腺腫＋癌）の発生頻度が増加した。

いずれの動物種でもみられた肝細胞腫瘍（腺腫＋癌）については、CYP2B 分子種の誘導指標である 7-PROD 活性の上昇比がマウスの雄及びラットの雌で高いことが報告（[II. 9. (2) ②及び③]）されており、フェノバルビタール型のプロモーションの関連性が示唆されたが、他の機序による発現も否定できなかった。

また、ラットでみられた甲状腺ろ胞上皮腫瘍（腺腫＋癌）については、100 mg/kg 体重/日以上投与により、雄で UDPGT の活性が有意に増加することが報告（[II. 9. (2) ②及び③]）されており、本試験における甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生頻度の増加は、肝チロキシシン UDPGT の誘導、T₄ の代謝/排泄の亢進による血中 T₄ 濃度の低下、それに伴う視床下部及び下垂体へのネガティブフィードバック機構が働いた結果、血中の TSH 濃度が増加したことにより発現した可能性が示唆された。

なお、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍の発現は非遺伝毒性機序によるものと考えられた。

イヌを用いた長期の毒性試験が実施されていないが、薬物動態試験の結果から、ラットと同様のプロファイルを示していること、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験で

みられた毒性所見はラットに特異的なものではないことから、イヌにおける毒性学的プロファイルはラットを用いた長期の毒性試験の結果を参考にできると判断した。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた投与試験でみられた肝細胞腫大や変異肝細胞巣等であり、雄で LOAEL は 10 mg/kg 体重/日、雌で NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

(4) 生殖発生毒性試験について

生殖発生毒性については、ラットを用いた投与時期を考慮した 3 試験(生殖毒性試験、周産期及び授乳期投与試験、発生毒性試験)及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

ラットを用いた生殖毒性試験では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で流産、妊娠期間中の体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められ、親動物に対する NOAEL は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日であった。雌雄の繁殖能に対する NOAEL はいずれも最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日(雄)及び 300 mg/kg 体重/日(雌)であった。

周産期及び授乳期投与試験では、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、新生児死亡率の増加等、同投与群の出生児に体重増加抑制、眼瞼開裂がみられ、母動物及び F₁ 児動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験では、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に自発運動減少等、同投与群の胎児に過剰 14 肋骨発生率の上昇及び化骨遅延がみられ、母動物及び児動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、母動物に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。胎児では投与による異常は認められず、胎児に対する NOAEL は最高用量である 125 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。

2. 食品健康影響評価について

モサプリドクエン酸塩は、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られている。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、モサプリドクエン酸塩については一日摂取許容量(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 NOAEL 3 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NOAEL 3 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（LOAEL 10 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。

モサプリドクエン酸塩のADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数100（種差10及び個体差10）を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

以上より、モサプリドクエン酸塩の食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

モサプリドクエン酸塩 0.03 mg/kg 体重/日

〈別紙 1：代謝物/分解物等略称〉

略称等	名称
M-1	des-p-fluorobenzyl mosapride
M-2	5'-oxo- des-p-fluorobenzyl mosapride
M-3	3-hydroxy des- p-fluorobenzyl mosapride
M-4	3-hydroxy 5'-oxo- 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)
7-EROD	7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素
7-PROD	7-ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素
ACh	アセチルコリン
ADI	一日摂取許容量
ADP	アデノシン二リン酸
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	血 (漿) 中最高濃度
EC ₅₀	50%有効濃度
Glu	グルコース (血糖)
Glob	グロブリン
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%活性阻害濃度
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数

PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	チロキシシン
TAR	総投与放射活性
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	パラニトロフェノール UPD グルクロン酸転移酵素
WBC	白血球数

〈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. The Merck Index, 15th Ed. 2013
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. 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および添付資料 プロナミド散 1% : 追加資料 (非公表)