

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

第 61 回会合議事録

1. 日時 平成 18 年 10 月 6 日（金） 15:20～17:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

・メロキシカム

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三森座長、青木専門委員、明石専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、
小川専門委員、渋谷専門委員、嶋田専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、
寺本専門委員、長尾専門委員、中村専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員、長尾委員、見上委員

(事務局)

齊藤事務局長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配布資料

資料 1 メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム 2% 注射液）の
食品健康影響評価について（案）

資料 2 メロキシカムの食品健康影響評価について（案）

資料 3 メロキシカムの諸外国における評価状況について

6. 議事内容

○三森座長 それでは、第 61 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。御出席の専門委員におかれましては、引き続きよろしくお願いいたします。

では、議事に入りたいと思います。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 61 回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 では、議事に入らせていただきます。本日の議事は「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」の 1 点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まず、一番上が本日の議事次第になっております。それから座席表、委員名簿、資料が 1～3 ございます。その他に参考資料が配付されております。

資料 1「メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム 2%注射液）の食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 2 は 1～16 ページまでありますが「メロキシカムの食品健康影響評価について（案）」でございます。

資料 3 でございますが「メロキシカムの諸外国における評価状況について」ということです。

資料については、以上でございます。資料の不足等はございますか。

資料の確認については以上でございます。

○三森座長 それでは、議題の 1 に入らせていただきます。

「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。今回御審議をお願いいたします案件はメロキシカムになりますが、資料は 1～3 に分かれております。

まず、資料 3 を御覧ください。これがメロキシカムの諸外国における評価状況を示しております。

まず、現状でございますが、メロキシカムにつきましては、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）でございます。COX 選択制につきましては、COX-1 より COX-2 が強いとされております。

メロキシカムにつきましては、ヒトの医薬品としても使用されておまして、解熱消炎鎮痛薬として使用されております。

「諸外国におけるAD Iの評価状況」でございますが、EMEAにつきましては、ラットのIII節試験のLOELに基づきまして、 $1.25\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のAD Iを設定しております。一番下に表がありますが、この表のとおりという形になっております。「AD Iの設定根拠の比較」の表の「AD I設定根拠」のカラムの3段目に「NOEL」とありますが、これを「LOEL」にしてください。失礼いたしました。

それで、安全係数は100ということで、 $1.25\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という形になっております。

EMEAの評価なのですが、亜急性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性、こういった試験の結果から考察しております。1枚めくっていただきますと、こういったような試験データを参照にAD Iを設定しているということを示しております。ラットのIII節試験のLOEL $0.125\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日に安全係数100を適用して $1.25\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日のAD Iが設定されているということでございます。

あと、FDAにつきましては、これは食用動物に使用されていないため、AD Iは設定されておりません。それからJECFAにおいても評価はされておりません。

一応、ここまでが海外の状況になります。まず、ここまでのいかがでしょうか。

○三森座長 メロキシカムを主剤とした動物用医薬品ですが、国内ではイヌに使われているだけということですね。EMEAでは、ウシ、ブタ、ウマに適用されているということで、EMEAでは、第III節試験のLOELを根拠にしまして、AD Iを設定しているということでございます。FDA、JECFAでは評価されていないということです。ここまでの内容について御質問がありましたらお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。ないようですので、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。メロキシカムにつきましては、先の専門調査会で御審議をいただきまして、国内でAD Iが定められていないということで、設定について検討すべきと御判断をいただきましたので、事務局で改めて資料を要求あるいは収集しまして資料を作成しております。

まず、資料1を御覧ください。こちらにつきましては、製剤の説明でございますが、本剤はメロキシカムを有効成分とする牛の注射剤ですが、効能・効果としましては、臨床症状の軽減を目的として、牛に皮下注射されるということでございます。

添加剤が数種含まれておりますが、いずれも食品添加物あるいはヒト用医薬品における使用歴があるものとなっております。

国内におきましては、AD Iは設定されておりませんので、AD Iに設定が可能ということになりましたら、その値を資料1の2ページ目の一番頭に記載するということになり

ます。

実際の評価書案につきましては、資料2ということになります。

こちらでは、ADI設定の可否、可能であれば、その数値、可能でない場合は、その理由や留意事項を含めて御検討いただくということになります。

それでは、順次御説明いたします。

まず、薬剤の概要ですが、メロキシカム、こういったような化学構造をしているような医薬品でございます。効能・効果ですが、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）で、鎮痛・抗炎症作用を発揮する薬です。国内におきましては、イヌの運動器疾患に伴う炎症、それから疼痛の緩和、術中・術後の疼痛の緩和を適応症に使用されておまして、国際的には同様の目的で20か国以上において販売されているということでございます。そのほか、ウシ、ブタ、ウマ等にも適用があります。また、ヒト用医薬品としても汎用されているというものでございます。

次は、毒性試験の概要ですが、まず、吸収・分布・代謝・排泄について御説明させていただきたいと思っております。

まず、ラットにおける投与試験でございますが、ラットに¹⁴C標識したメロキシカム1mgを投与した試験が実施されておまして、雄での単回静脈内投与におきましては、 $T_{1/2}$ が15.5時間、平均体重時間が14.9時間、AUCは121.5ということでした。雄での単回経口につきましては、 T_{max} が6.4時間、 $T_{1/2}$ は14.5時間、MRTは17.8時間、AUCは83.3ということ、生物学的利用率は68.6%ということでした。単回経口投与時の組織中濃度につきましては、雄では消化管、肝臓、血漿、全血、腎臓で濃度が高く、次いで肺、甲状腺、心臓で高かったとされております。

肝臓、腎臓中濃度につきましては、投与8時間後、その他の大部分の組織につきましては、投与4時間後に最高となっております。雌では投与後1及び4時間後の組織中濃度は雄と同様だったのですが、48時間後の濃度につきましては、雌が著しく高かったとされております。

単回経口投与168時間までの尿中排泄率につきましては、雄56.7%、雌53.1%。糞中排泄率は雄で39.0%、雌で41.3%とされております。

2ページになりますが、単回静脈内投与後48時間までの胆汁中排泄率でございますが、雄は19.8%、雌は12.5%ということでございます。

尿、糞、胆汁中の排泄のいずれにおきましても、雌の排泄が雄より遅かったとされております。

雄におきましては、放射性胆汁を十二指腸内に投与したときの胆汁中排泄率は、十二指腸内投与量の 10.5%であったとされております。

雄に 14 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度でございますが、3 日目には、ほぼ定常状態ということですので。

最終投与後、 T_{max} は 7.2 時間、 $T_{1/2}$ は 17.4 時間ということでございました。反復投与における薬物動態の変化は認められなかったとされております。

雄に 7 日間反復経口投与したときの、各組織中濃度につきましては、全般的に単回投与時より高かったとされております。消化管以外の組織におきましては、最終投与後、4 時間で最高値、この時点では単回投与時と同様に肝臓、血漿、全血、腎臓、肺、甲状腺、それから心臓で高濃度であったとされております。

投与後 168 時間では、甲状腺では 4 時間値の 14 分の 1、その他の組織では 60 分の 1 に低下しております。

尿、肺、糞中排泄率におきましては、最終投与後、168 時間までにそれぞれ 59.4%、35.0%が排泄されておりました、単回投与時と同様であったとされております。

次に、ラットに ^{14}C メロキシカム 1 mg/kg 体重を静脈内に投与しまして、血中濃度を測定しております。 $T_{1/2}$ は雄 13 時間、雌 38 時間と雌で消失速度が遅くなっております。雄より高い血中濃度を雌では示しております。

それから、平均体内通過時間は、雄 19 時間、雌 55 時間で、0.3、1.0 mg/kg 体重を経口投与した試験において MTT は雄でそれぞれ 35、36 時間、雌で 43、58 時間ということでございました。

次に、雄ラットに 5 mg/kg 体重を経口投与した試験が実施されておりました、 $T_{1/2}$ は 29 時間、MTT は 32 時間ということでございました。

それから、ラットに 1 mg/kg 体重を投与しまして、投与後、2、8、24 時間の血中分布を測定しております、そうしたところを主に血漿中に分布していたということです。

経口投与後、6～30 時間の血漿タンパク結合率は雌雄とも 99%以上であり、これは 10 倍の酸型代謝物を加えた場合も変わらず、置換は起こらなかったとされております。

ラットに 1、10 mg/kg を静脈内投与 2 時間まで、それから経口投与後、48 時間までの対内分布が測定されておりました、静脈内投与におきましては、肝臓と血液がそんなに違わない。それから、肺、脂肪、筋肉、胸腺、脳ではそれ以下ということでした。腎臓にも高濃度に分布していたということでございます。

経口投与におきましても、投与後の早い時期におきましては、大部分が肝臓と血液に分

布しておりまして、投与後、48 時間でも肝臓、腎臓、消化管に高濃度に分布していたというところでございます。

妊娠 19 日のラットに、5 mg/kg 体重を経口投与して、胎児への移行を測定しております。妊娠後期におけるラット胎児への胎盤通過量は多く、胎児骨格筋への分布は母体筋肉への分布よりも多かったとされております。

それから、fafa France 系雌ラットに経口投与し、体内分布を測定したところ、被験物質、それから代謝物は皮膚または眼の有色素組織との親和性はなかったとされております。

それから、麻酔ラットに静脈内投与後、6 時間までの胆汁中排泄は、投与後 10%であった。同様に放射活性を含む胆汁を十二指腸に投与後、胆汁を介する排泄率は投与量の 10～12%であったとされております。

それから、1 mg/kg 体重を静脈内及び経口投与して、排泄率を求めておりますが、尿、糞中排泄率は、それぞれ 70、30%でありました。雄では、この排泄は 96 時間以内に生じておりました。雌におきましては、血中濃度が雄より高いということもありまして、排泄は雄より長時間になっております。

血漿中におきましては、未変化体が 80～90%でありましたが、尿中では未変化体が 5～7%、3 種の極性代謝物が 80～90%でありました。

妊娠 13 日、それと 18 日のラットに 1 mg/kg 体重を経口投与した試験におきましては、投与して胎盤通過性を検討しておりまして、胎児全身、それから胎児組織、胎盤、それから羊水中濃度につきましては、母ラットの全血、それから血漿中濃度よりも低かったとされております。時間に伴いまして、胎児と羊水中の濃度は徐々に上昇しております。

3 ページになりますが、新生児からのメロキシカムの消失というものを観察しております。出生後 3 日におきましては、出生時の肝臓、腎臓、肺、それから心臓中の濃度は妊娠 18 日のラットに投与したときの胎児組織中濃度よりも高かったとされております。出生後、6 日においては低下したということでございます。

ラットに ^{14}C メロキシカム 1、10mg/kg 体重を経口投与したときの尿、糞中濃度、1 mg/kg 体重を十二指腸内投与したときの胆汁中濃度が測定されております。1 mg 経口投与後、72 時間までの尿中排泄率は 63.8%、糞中排泄率は 27.2%、10mg 経口投与後、96 時間までの尿中排泄は 76%、糞中排泄率は 22%ということでございます。1 mg を十二指腸内投与した後、6 時間までの胆汁中排泄率は 7.9 %でありました。

また、N-メチル基に標識した ^{14}C メロキシカム 1 mg を経口投与して、96 時間までの尿中排泄率でございますが、51.2%、糞中排泄率は 23.7%、48 時間までの呼吸器中排泄率は

15.1%ということでありました。尿中、胆汁中の未変化体の割合は0.5%未満、4.5%ということでありました。

次に、ミニブタにおける投与試験が行われております。投与120時間までの総排泄率は経口静脈投与でそれぞれ86、86%でありました。うち尿中で34、39%。糞中で46、44%。経口投与における血漿中濃度の T_{max} は1～4時間の範囲で、投与後、6～30時間までに $T_{1/2}$ 約6時間で減衰しまして、120時間では $0.2 \mu\text{g-eq/mL}$ でありました。静脈投与におけます血漿中濃度につきましては、投与後2分の血漿中濃度が $80.0 \mu\text{g-eq/mL}$ 。120時間におきますと、 $0.3 \mu\text{g-eq/mL}$ となっております。

両投与経路におきまして、投与後12時間までの血漿中濃度における未変化体の割合は60～80%。投与後24時間までの尿中の主要な代謝物が2つ見られまして、割合は代謝物1で、経口静脈内投与において、それぞれ34、34%。代謝物2で18、13%。未変化体は両投与経路とも約1%ということでありました。

糞中におきましては、代謝物1で6.4%、5.4%。代謝物2で49、53.3%。未変化体につきましては経口投与で17%、静脈内投与では検出できなかったとされております。

メロキシカム 3.5mg/kg 体重を経口投与した試験が実施されておまして、総回収率は雄が82%、雌が71%。投与後4時間までの尿、糞中濃度はそれぞれ総放射活性の17～31%、2～9%ということでありました。

肝臓、腎臓に高濃度に分布が見られまして、軟骨に多く分布されたとされております。血漿／組織比は約95%とNSAIDsによく見られるように高かったとされております。血漿タンパク結合率は96%、未変化体の割合は血漿中で80～89%でありましたが、尿、胆汁中では3%以下ということでありました。主な代謝物は酸とアルコールということでありました。

次に12か月の慢性毒性試験において、投与1日25週、52週に血漿中濃度が測定されておりますが、それぞれの投与群において C_{max} は $0.48\sim 0.72$ 、 $0.87\sim 1.40$ 、 $2.09\sim 3.22 \mu\text{g/mL}$ であったとされております。

4ページになります。ヒトにおける投与でございますが、メロキシカム 30mg/kg 体重を静脈内、それから経口投与をしておまして、血漿中濃度、それから尿中濃度、糞中濃度を測定しております。平均 C_{max} につきましては、静脈内経口投与時でそれぞれ 5.35 、 $3.09 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は13.7、13.2時間、投与後、168時間までの尿中排泄率は45.4、42.9%、投与後180時間までの糞中排泄率は49.0、47.2%ということでありました。血漿中放射活性の90%以上は未変化体です。血漿タンパク結合率は99%以上ということでありました。尿中の未変化体の割合は1%以下ということでありました。

次にウシにおける投与試験でございますが、メロキシカム 0.7mg/kg 体重/ 日を連続 5 日間皮下投与した試験が実施されております。最終投与後 48 時間までに尿、糞中の総放射活性の 78.5% が排泄。最終投与後 8 日までに尿中に 49.8%、4 日までに糞中に 33% が排泄されております。

^{14}C 標識メロキシカムの初回皮下投与後の C_{max} は $3.02 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 8 時間でありましたが、投与後 24 時間には $2.01 \mu\text{g/mL}$ まで減少しております。5 日間連続投与後の C_{max} は $7.00 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 2 時間でありましたが、投与 192 時間後には $0.08 \mu\text{g/mL}$ となっております。 $T_{1/2}$ は 28 時間とされております。

すべての組織における濃度につきましては、最終投与 8 時間において最も高くなっております。最終投与 8 時間後、それから投与 8 日後の各組織中濃度につきましては、肝臓でそれぞれ 8.54 、 $0.66 \mu\text{g/g}$ 、腎臓で 5.07 、 $0.22 \mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.52 、それから $0.02 \mu\text{g/g}$ より低い。それから注射部位におきましては、 5.21 、それと $0.02 \mu\text{g/g}$ より低い。大網脂肪におきましては 0.55 、それから $0.02 \mu\text{g/g}$ よりも低い。腎脂肪におきましては 0.72 と $0.02 \mu\text{g/g}$ より低いとなっております。

血漿中の放射活性の大半は未変化体。尿中に極性代謝物を含む種類の代謝物が見られております。各組織中にも数種類の代謝物が見られておりますが、大半は未変化体ということでございます。

それからメロキシカム $0.5 \mu\text{g}$ を静脈注射、皮下注射したときの試験が実施されておまして、静脈内投与におきましては、投与 5 分後の血漿中濃度は $5,819\text{ng/mL}$ を示しておりましたが、投与 144 時間後には 63ng/mL となっております。

皮下投与におきましても、 C_{max} $2,262\text{ng/mL}$ 、 T_{max} 7.7 時間でございますが、投与 144 時間後には 51ng/mL となっております。静脈内それから皮下投与におきまして、これは T_{max} と書いてありますが、 $T_{1/2}$ になります。 $T_{1/2}$ は 25.5、26.6 時間、 AUC は一番最初の数字、一番最後の 1 を取ってください。102,717、それから $86,017\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ であったとされております。生物学的利用率は 92% であったとされております。

メロキシカムにつきましては、排泄経路は尿が多いとされておりますものの、尿と糞を介して排出されまして、特に蓄積性は認められていないということでございます。

以上でございます。

○三森座長 ありがとうございます。薬理試験、代謝試験が複数実施されているということです。ここまですべてにつきまして、コメントなどがありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○大野専門委員 まず、2 ページ目の上から2 行目なのですが「雄において放射性胆汁を十二指腸内に投与したとき」と書いてあるのですが、これは「放射同位元素を投与したラットから得られた胆汁を十二指腸内に投与したとき」ですね。胆汁中排泄率は十二指腸内投与量の10.5%であったというのは、ちょっとわかりにくいので、十二指腸内に投与した量の10.5%であったというようにしてもらえると、若干わかりやすくなるかなと思います。

それから、ほかで全般的にどこをラベルしたかが書いていないので、ラベルした位置によって結果が違ってきますので、後で調べて、わかったらそこを訂正させていただきたいと思います。

それから、2 ページ目の第5 パラグラフの「雄ラットに」というところから始まる所です。そこの4 行目「これは10 倍の酸型代謝物を加えた場合も変わらず、置換は起こらなかった」ということですが、「10 倍濃度の酸性代謝物を加えた場合も変わらず」としてください。

「妊娠19 日のラット」と始まるパラグラフなのですが、これは胎盤通過を見ているので、一番下のパラグラフ「妊娠13 日」というところと、同じような内容です。したがって、ここに書くのではなくて、その後の「妊娠13 日及び」という最後のパラグラフの前に置いてもらえると、連続して読めてよいと思います。

あと、説明していただいた最後、4 ページ目の毒性試験の前のパラグラフの下から2 行目ですが、「AUC は1027171」というところですが、ng と書いてあるのですが、 μg にすれば、最初は102.7、次が86.0 というようにすればよろしいかと思います。この数字は、単に計算機で計算して出てきた数字で、下の数字は意味がないので、そうしてください。

標識位置については確認させていただきます。

○三森座長 では、次に行ってよろしいでしょうか。事務局引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は毒性試験ということで、4 ページからになります。まず、急性毒性試験でございます。経口投与におけます LD_{50} はマウスの雄で200mg/kg 体重以上、雌で98.4mg/kg 体重ということです。ミニブタ雌雄各1 頭に800、1,600、3,200mg のメロキシカムを強制経口したところ、1,600mg を投与された雄と、3,200mg を投与された雌が死亡したというようなデータがございます。

メロキシカムの代謝物4 種について静脈内投与における急性毒性試験が実施されておりますが、いずれも未変化体より毒性は低いものと推定されております。

それから、亜急性毒性試験に移りますが、まず、ラットを用いた3か月間の亜急性毒性試験が実施されております。経口投与で0、1、3.5、10mg/kg 体重/日を投与しております。

修正がありまして、以下のとおりで「更に」というのが付け加えられて「更に対照群と」というような文面になっております。

5ページに移りまして、特に主に認められた変化としましては、血液学的検査で雌のすべての投与群でヘモグロビンの低値が見られていると。これらの所見は回復期間中にほぼ改善したということでありまして。

それから、血液生化学的検査におきまして、雄のすべての投与群と雌の3.5mg/kg 体重以上の投与群で総タンパク質とアルブミンの低値が認められたとされております。これも回復期間中にはほぼ改善されたとしております。それから、尿検査におきまして、雄の全投与群と雌の3.5mg 以上投与群で、尿量の減少が認められたとされております。

それから、剖検ですが、剖検で10mg 投与群の雌雄で胃、小腸の潰瘍、腹膜の線維素性癒着が認められております。

病理組織学的検査におきまして、3.5mg 投与群で83%の動物で胃粘膜の潰瘍が認められたとされております。

次ですが、経口で0、1、2.5、7mg/kg 体重/日を投与した3か月間の亜急性毒性試験が実施されております。これにおいても、全投与群なりで認められた所見としましては、尿検査において雌の全投与群と雄の1、7mg 投与群で沈渣中に白血球が認められたとされております。

それから、臓器重量におきまして、雌の全投与群で脾臓の相対、絶対重量の高値が見られております。それから、剖検、病理組織学的検査におきましては、消化管、腎臓、脾臓に影響が認められまして、消化管につきましては、7mg 投与群で胃に潰瘍あるいは壊死が認められております。

更に、小腸、空腸、回腸ですが、それと盲腸にも潰瘍が認められております。胃の病変部におきましては、炎症性細胞浸潤、水腫、鬱血が認められております。腎臓におきましては、2.5mg 以上投与群で腎乳頭水腫、7mg 投与群で腎乳頭壊死が認められておりまして、エジオン染色性硝子円柱も含んだ尿細管拡張、鬱血、円形細胞の浸潤、それから尿細管上皮の変性、梗塞が散発的に認められております。本試験でNOAELは求められなかったとされております。

それから、ラットを用いた6か月間の亜急性毒性試験が実施されておりまして、こちら

は本日机上にお配りしました。メロキシカム追加修正箇所抜粋というのがございます。これを見て説明させていただきたいと思っております。段落としましては「2-2. 毒性試験」「(2) 亜急性毒性試験」という項目がありまして、P. 6～というところで「ラットを用いた6ヶ月間亜急性毒性試験」というのがございます。ここの部分に当たります。

ラットを用いました経口投与試験ということで、0、1.0、2.0、3.5mg/kg 体重/日投与における6か月間の亜急性毒性試験が実施されております。

まず、血液生化学的検査におきまして、雌雄の全投与群で総タンパク質、Ca²⁺の低値が認められております。ここで修文がありまして、雌の2.0mg群でALTの増加が認められたが、軽度な変化であり、肝臓に関係する病変が認められないことから投与との関連性は明らかにならないと考えられたということが修正で挿入されております。

尿検査におきましては、雌の全投与群で尿量の減少、臓器重量におきましては、雄では1.0と3.5mg、雌では2.0mg以上投与群で腎臓の高値が見られております。剖検におきましては、1.0mg投与群の雄1匹に胃粘膜のびらん、別の個体で胃底の一部に潰瘍が認められております。2.0mg投与群の雌6匹、3.5mg投与群の雄10匹、雌4匹に胃潰瘍、雌2匹に十二指腸潰瘍が認められています。3.5mg投与群の雌9匹に腎臓の炎症性変化が認められております。それから2匹に腎臓の腫大、それから2.0mg投与群の雌1匹に腎炎が認められております。

病理組織学的検査におきましては、1mg投与群の雄1匹で胃に潰瘍が認められております。2mg投与群では雌2匹、3.5mg投与群では雄11匹、雌13匹に認められています。

それから、慢性腎炎、腎盂腎炎、それから腎乳頭状壊死が2.0mg投与群の雌の腎臓で認められております。それから、尿細管上皮リソゾーム体の増加が2.0mg投与群で認められております。本試験におきましても、NOAELは求められなかったとされております。

それから、ミニブタを用いた3か月間の亜急性毒性試験が実施されております。経口投与で0、1.0、3.5、10.0mg/kg 体重/日投与における3か月間の亜急性毒性試験でございます。

剖検におきまして、3.5mg投与群の雌1頭、10mg投与群の雄1頭で胃の潰瘍が認められております。病理組織学的検査におきましては、胃体の再生の徴候を伴う胃の潰瘍が3.5mg投与群の雌1頭、10mg投与群の2頭で認められております。このほか、幽門部に線維化を伴う胃炎が認められております。ただ、これはnon-specificとあるので、不要ではないかという御意見も来ております。

本試験のNOAELは、1.0mg/kg 体重/日であったとされております。

以上が、急性毒性試験と亜急性毒性試験についてです。まず、ここまでの御確認をお願いいたします。

○三森座長 急性毒性試験とラットについては、90日、180日、ミニブタについては90日までの亜急性毒性試験が実施されているということですね。まず、これらの試験内容について、コメント、質問などがありましたら、お願いしたいと思います。どなたかいらっしゃいますか。

6ページの「ラットを用いた6ヶ月間亜急性毒性試験」ですが、病理の用語が少し不適切ですね。その中ほどの修文から2つ下のパラグラフ「剖検では、1.0mg投与群の雄1匹に胃粘膜の侵食」とありますが、この言葉は。

○津田専門委員 こっちの訂正はびらんになっています。

○三森座長 これは、びらんになっていますね、申し訳ありませんでした。

その次の病理組織学的検査ですが、2行目の端「慢性腎盂腎炎、腎乳頭状壊死」となっていますが、腎乳頭壊死ですね。

その後ろに「尿管上皮リソソーム体」と書いていますが「体」は要らないですね。このリソソームというのをやめて遺残小体と直しますか。

○渋谷専門委員 リソゾーム遺残小体。

○三森座長 リソゾーム遺残小体だそうです。

○津田専門委員 医学辞典によると、リソソームと書いてあって、次に同ライソソーム、リソゾームと書いてあります。

○三森座長 では、リソゾームでよいのですね。リソゾーム遺残小体の増加がということになりますか。ほかにお気づきの点がございしますか。

ないようでしたら、引き続き資料の説明を事務局、よろしくをお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、引き続き御説明します。

資料2では7ページになるのですが、慢性毒性が7ページ、8ページとありますが、これは修文が来ておまして、先ほどの「メロキシカム追加修正箇所抜粋」の2ページの真ん中より少し上に「(3)慢性毒性試験」というのがあります。ここで説明させていただきます。

まず、ラットを用いました12か月間の慢性毒性試験でございます。経口で0、0.2、0.4、0.8mg/kg体重/日投与におけます12か月間の慢性毒性試験でございます。

血液学的検査におきまして、0.8mg/kg投与群の雄で赤血球、雌でヘモグロビンの低値が認められております。

血液生化学的検査では、雌の 0.4mg 以上投与群、雄の 0.8mg 投与群で A / G 比の低値を伴うアルブミンの低値が認められております。

尿検査におきましては、尿タンパク質がすべての群で認められましたが、雄の 0.8mg 投与群では高頻度であったとされております。いずれの投与群においても便潜血は認められなかったとされております。

本試験の NOAEL につきましては、ここは空欄にしております。論文では 0.8mg としておりますが、アルブミンの低値を見ると NOAEL は 0.2、赤血球、ヘモグロビンの低値を見ると NOAEL は 0.4 となるのですが、その辺を御議論いただきたいと思っております。

その下に書いてある記載は、委員から寄せられたコメントとなっております。後ほどこの辺について議論していただければと思います。

3 ページになりますが、ミニプタを用いた 12 か月間の慢性毒性試験であります。経口で 0、1、2.5、6 mg/kg 体重/日の投与をした 12 か月間の慢性毒性試験でございます。

一般的な臨床症状観察におきましては、嘔吐が対照群を含む全群で認められましたが、6 mg の 3 頭ではその頻度が高かったとされております。

そのほか、臓器重量におきましては、6.0mg 投与群の雄で肝臓、副腎の相対重量が増加したということがございます。

本試験の NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日ということがございます。

ラットを用いた 18 か月間の慢性毒性試験が行われておりまして、これは強制経口投与で 0、1.0、2.0、3.5mg/kg 体重/日の投与における 18 か月間の慢性毒性試験でございます。

一般的な臨床症状観察の記載で、wet bedding というのを床敷きの汚れと書いております。

それから、体重変化ですが、これは雄の全投与群、それから雌の 2.0mg 以上投与群で体重増加量の減少が認められております。

血液生化学的検査におきまして、雌の全投与群で ALT の高値が出ております。

それから、尿検査におきましては、3.5mg 投与群の雌数匹で着色尿が認められまして、同様の所見は 1、2.5mg 投与群でもまれに認められたとされております。

剖検及び組織学的検査でございますが、すべての投与群で胃壁の傷害、潰瘍、びらん、炎症等が認められたとされております。腎臓では腎盂腎炎が認められ、幾つかの例では腎乳頭壊死が認められております。それで、本試験の NOAEL は求められなかったとされ

ております。

それから、マウスを用いた 104 週間の発がん試験が実施されておまして、これは混餌投与で 0、2、4、8 mg/kg 体重/日投与におけます 104 週間の発がん性試験でございます。特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかったとされております。

この試験において観察された項目における NOAEL は 8 mg/kg 体重/日ということで発がん性は認められなかったとされております。

それから、ラットを用いた 104 週間の発がん性試験ですが、これはラットの混餌投与ということで、0、0.4、0.6、0.8 mg/kg 体重/日における発がん性試験です。

これによりますと、病理組織学的検査におきまして、0.6 mg 以上投与群で腎乳頭壊死、腎盂腎炎が認められております。

本試験において観察された項目における NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。また、発がん性は認められなかったとされております。

以上が慢性毒性試験まででございます。ここまではいかがでしょうか。

○三森座長 慢性毒性試験と発がん性試験が幾つか実施されているということですね。ここで問題になるのは、追加コメント集の 2 ページの「ラットを用いた 12 ケ月間慢性毒性試験」で、お手元にあります資料に修文がされてきていますね。その NOAEL を幾つにするかという判断をここで決めなければいけないと思いますが、そこにコメントとしては、18 か月と 3 か月試験では総コレステロールは上がっていないということなので、総コレステロールは取る必要はないということです。

0.8 mg で認められた変化の中でアルブミンの低下は、そこに体重増加などもなく、関連する変化がないことから影響を否定できるということで、NOAEL は赤血球、ヘモグロビンの低値から 0.4 mg がよいのではないかというコメントが出ておりますが、これについて御議論願いたいと思います。

○吉田専門委員 コメントを出したのが私なので、若干付け加えたいと思います。あまりすっきりとした言い方ではなくて恐縮なのですが、実を申しますと、この後の 18 か月では、これより高い用量で投与が行われていて、最低用量でもこの剤の特徴的な腎乳頭壊死が認められているのです。

それで、104 週の発がん性試験では、これはかなり古いデータなのですが、0.6 mg で乳頭壊死が認められているのです。なぜ、12 か月で認められていないかということは全くわからないのですが、最初は 0.8、最高用量で認められた変化は非常に軽微なので、影響ではない可能性も高いのかなと思っていたのですが、その下でも認められているので、あえ

てここで認められたような変化というのが絶対に毒性ではないと言い切れるか、何らかの影響という可能性もあるのではないかという気がいたしまして、このような書き方になったということを追加したいと思います。明らかな毒性というのは難しいのかもしれないのですが、完全に影響を否定するのは難しいと思って、最高用量での赤血球の変化等が毒性の始まりということも言えないのではないかということで、このような言い方になったのですが、先生方はいかがでしょう。

○鈴木専門委員 最後で、赤血球の変化というのは毒性と取ったのですか、取らなかったのですか。

○吉田専門委員 私はこれだけではわかりかねるのですが、例えば腎臓の変化がかなり低い用量まで出ているというので、ここで腎重量自体は上がっています。ただ、これは腎の実重量でありまして、比重量については記載がありません。

○鈴木専門委員 計算できます。

○吉田専門委員 できますか。

○鈴木専門委員 体重が載っていて、それを見ていくと、実際上は平均値の計算でしかないのですが、ほとんど対照群と変わっていません。

○吉田専門委員 ということは、相対重量も上がっている。

○鈴木専門委員 相対重量はほとんど上がりません。今、その数値を示しますが、腎臓は、体重が 612、腎臓が 20.2、比重量が平均だけで出すと 0.032、最高用量で有意差が付いている腎臓の重量と体重はそれぞれ 637 と 22.7 で比重量は 0.035、ほとんど変わりません。

したがって、私としてはこれは比重量で見た場合には変わっていないし、病理学的な所見でほとんど影響がないから無視してよいのではないかと考えていました。

続けて血球の話もしてよろしいですか。そのところも実は非常に軽微な変化で、数値上、確かに有意差は付くものの、生理的な変動の範囲内かと言っても悪くはない変化かもしれない。

○三森座長 そうしますと、鈴木先生としてはNOAELは 0.8 mg でよろしいということですね。

○鈴木専門委員 0.8 mg でよいのではないかと思います。報告書のとおりでよいのではないかと思います。

○三森座長 報告書に記載されている 0.8 をNOAELと取ってよろしいという御意見でございますが、これも病理に関連するところですね。渋谷先生あるいは小川先生、御意

見はございますか。

○小川専門委員 今いただいているデータからは、病的には腎臓には有意な所見がなかったということにせざるを得ないと思います。

○鈴木専門委員 その論文になってしまったものなので、これは生データがありません。それで見えていくと、悪い変化というもの、腎臓では何種類かの所見は取ってあります。例えば尿細管の萎縮という話があって、対照では20分の12、最高用量で20分の14という話のことが幾つか取ってあって、これは雄です。雌ではほとんどありません。

○小川専門委員 コントロールにもあって、ドーズレスポンスが全くないということだったので有意な変化とは取れないと思います。

○鈴木専門委員 ドーズレスポンスもないし、増えてもないし、有意差もないという所見が8ぐらいあります。それらについてはいずれも有意差は認められていないという記載になっております。

○小川専門委員 これらの所見から腎毒性があると判定するのは、ちょっと難しいと思います。

○鈴木専門委員 それを見る限りは腎毒性が最高用量で見られると結論はできないと私は思っております。

○三森座長 どうぞ。

○渋谷専門委員 この試験の content からすると、腎臓毒性はない。また、血液の変化も雄で赤血球、雌でヘモグロビン、いずれも弱い変化ですので、これも取りにくい。

○三森座長 そうしますと、腎重量について、修文しないとイケないですね。相対重量で有意な増加もないということで、腎臓の傷害性は0.8 mgまでは、この実験系では発現していないという、そのような修文が必要になりますね。

あと、貧血傾向、赤血球とヘモグロビンの低値が0.8mg ありますが、これも正常な背景データの範囲内に入るぐらいのものだということで、毒性とみなさないという文章を入れなければいけないと思います。

以上のことからNOAELは、0.8 mgで修文をしていただかなければいけないと思います。この辺は鈴木先生と病理を代表していただいて、渋谷先生とお二人で修文していただけますか。

それ以外についてはいかがでしょうか。

どうぞ。

○嶋田専門委員 ラットを用いた18か月、慢性毒性試験、その前にもちょっと記載があっ

たと思うのですが、剖検で病理組織学的所見として、腎盂腎炎、これはかなり臨床的な表現ですが、それから腎乳頭壊死という言葉があるのですが、腎盂腎炎というとヒトの臨床の場合には細菌性ということですね。細菌性の腎盂腎炎を繰り返すと、いわゆる contracted kidney になるかもしれないと、かつて大論争があったわけですが、ここでの腎盂腎炎並びに腎乳頭壊死は 0.6 mg 以上投与群にみられたということから、当然無菌性薬剤性の病変でしょうね。18 か月の病理所見というのは、好中球が浸潤しているわけではないですね。

○吉田専門委員 恐らく下からきた腎盂腎炎の可能性も、上行性のものもラットでは出ます。

○嶋田専門委員 自然発症ということですか。

○吉田専門委員 前立腺炎なども出ますから、腎盂腎炎になると思います。

○嶋田専門委員 ですが、乳頭壊死などを起こすと、臨床的には大問題ですよ。

○吉田専門委員 恐らく乳頭壊死自体は、いわゆるこの剤の特徴だと思いますが、腎盂腎炎が乳頭壊死に絡んでいるかどうか、そこまではこの論文からは、確かに頻度は上がっていますので、何らかの投与の影響が考えられると思いますが。

○嶋田専門委員 薬剤の直接的影響ではなくて、随伴感染症という意味ですか。

○吉田専門委員 ただ、この試験の標本を拝見しているわけではないので、本当に先生がおっしゃるような可能性の腎盂腎炎なのか、リンパ球だけなのかというのは推測でしかありません。ただ、一般的に自然発生でラットに上行性の腎盂腎炎が起きないというものではないと理解しております。

○嶋田専門委員 ヒトの副作用の中で、重大な副作用に急性腎不全というのものもあるし、間質性腎炎等も多く薬剤で出てくるものですから。薬剤そのものの影響も、こういった動物実験で所見がとらえられているのかなという感じで私はこれを読んだのです。

○三森座長 18 か月間投与していますので、相当そういうことも可能性はあるのではないのでしょうか。無菌状態で飼育しておりませんので、動物は SPF ですが、18 か月、通常はクリーンな状態で上行性の腎盂腎炎は十分起こると思いますので、これが腎乳頭壊死から続いたものかどうかは、わからないのではないかと思います。

○嶋田専門委員 私はラットの感染性の腎乳頭壊死というのはどのような症状を示すのかわからないのですが、ヒトの場合には、これは大変な重篤な感染症ですね。

○三森座長 NSAIDs のような非ステロイドの抗炎症剤の場合、高用量暴露すると、必ずラットの場合は腎乳頭壊死がきれいに出来ますね。そのときには、それほど激しい好中球浸潤はありません。それが激しいまま壊死に陥ってくると、大体好中球が入ってくると思いま

す。

○嶋田専門委員 更に放っておくと、いわゆる contracted kidney になりますか。

○三森座長 そうなりましたら死んでしまいますね。どうにもならないと思います。

嶋田先生、よろしいでしょうか。

○嶋田専門委員 はい。

○三森座長 あと、その行ですが、骨髄では顆粒球、前駆細胞、これは何でしょうか。形質細胞の増加が認められたと書いてありますが、「ラットを用いた 18 ヶ月間慢性毒性試験」です。これはお調べいただけますか、何の前駆細胞ですか。

○吉田専門委員 調べます。

○三森座長 では、病理の先生方、お調べいただいて、顆粒球系で前駆細胞というのは、promyelocyte ぐらいのことを言っていますか。

○吉田専門委員 顆粒球系及び顆粒球系の前駆細胞です。

○三森座長 顆粒球系の前駆細胞ということですか。

○吉田専門委員 そうですね、そのように英文からはなっています。

○三森座長 では、事務局、そのように修正をお願いします。

発がん性までよろしいですか。慢性毒性試験は、NOAEL は、先ほどの 0.8 mg ということにさせていただきます。

引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、次は繁殖毒性、催奇形性試験ということで、もう一度資料 2 に戻っていただきまして、9 ページになります。

9 ページの上から繁殖毒性及び催奇形性試験ということで、二世世代繁殖試験のかわりに FDA の 3 節試験が実施されているということです。

まず I 節試験ですが、ラットを用いた強制経口投与、雄は 0、1、2.5、9 mg/kg 体重/日、雌は 0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日で強制経口投与しております。

被験物質の投与でございますが、雄には交配 9 週間前から交配期間を通じて、雌につきまは、交配 2 週間前から妊娠 7 日までの間、それぞれ交配期間終了後、及び妊娠 21 日に剖検しております。

まず、一般的な臨床症状観察におきましては、高用量群の雌雄で貧血症状や着色便が認められ、雄の剖検では胃の病変が用量依存的に増加していたということでもあります。

それから、すべての投与群で着床数の減少、それから雄胎児数の低下が認められております。

投与による奇形胎児の頻度の上昇は認められなかったとされております。本試験におけるNOAELは求められなかったとされております。

ラットを用いた催奇形性試験、第II節試験でございます。ラットに強制経口投与で0、1、2、4 mg/kg 体重/日投与における試験が行われております。

被験物質の投与でございますが、妊娠7日から17日までの間行いまして、21日に23匹を帝王切開しまして、残りの母体につきましては、F₁児を分娩させ、離乳まで哺育させております。F₁児は各群、各腹から雌雄の組2組を選抜飼育しまして、それぞれ行動観察と生殖能力確認のための交配を行っております。

F₀母動物の一般的な臨床症状観察におきましては、すべての被験物質投与群で貧血症状が認められております。帝王切開された個体では、すべての投与群で胃の上皮粘膜に潰瘍や穿孔が認められております。特に催奇形性は認められなかったとされております。

自然分娩群では、すべての被験物質投与群で、妊娠期間の延長が認められております。それから、離乳後のF₁動物の行動観察におきましては、オープンフィールドテストで2 mg以上投与群の雌に身づくろいの頻度の低下、4 mg投与群の雄に立ち上がり頻度の低下が認められております。本試験における母動物に対するNOAELは求められなかった。

一方、胎児に対してはオープンフィールドの結果を基にNOAELは1 mg/kg 体重/日であったとしております。

第III節の試験でございますが、ラットに強制経口投与で0、0.125、0.25、0.5 mg/kg 体重/日投与における試験が行われております。

10ページになりますが、被験物質の投与につきましては、妊娠17日から分娩21日までの間行っております。

離乳児に各腹からF₁の雌雄の組、2組を選抜飼育しまして、それぞれ行動観察と生殖能力確認のための交配を行っております。

F₀母動物の一般的な臨床観察では、すべての投与群で貧血症状、着色便あるいは立毛が認められております。

これらの症状は、出産後5日に消失しております。0.25 mg投与群の1匹と0.125 mg/kg投与群の1匹のと、0.5 mg投与群の4匹が分娩中に死亡しまして、剥離胎盤や凝血塊が子宮内に認められ、胃の粘膜上皮に潰瘍に穿孔、粘土状の内容物を含み萎縮した盲腸が認められております。F₁母動物のすべての投与群で妊娠期間が延長し、死産児数が増加しております。

これらの結果から本試験では、母動物及びF₁児動物に対するNOAELは得られな

ったとされております。

ウサギを用いた催奇形性試験でございますが、ヒマラヤウサギを用いた強制経口投与、0、5、20、80mg/kg 体重/日投与における催奇形性試験が行われております。

被験物質の投与ですが、妊娠6～8日に行われております。すべての投与群で有意ではないが、用量相関性のある生存胎児数の低値が認められておりまして、80mg投与群では通常範囲を逸脱してございました。催奇形性は認められなかったとされております。

同じくヒマラヤウサギを使った試験で、同じく強制経口投与ですが、今度は用量が0、1、20、60mg/kg 体重/日で行われております。

被験物質の投与も同様に妊娠の6～18日の間に行われております。

これにおきましては、20mg投与群における吸収胚の頻度は対照群の場合で通常範囲を超えていたとされております。催奇形性は認められなかったとされております。

それから、ヒマラヤウサギを用いた強制経口投与、今度は用量が0、1、3、8、20mg/kg 体重/投与における催奇形性試験が実施されておりまして、被験物質の投与は、同じく妊娠6～18日に行われております。これにつきましては、特に異常は認められず、催奇形性も認められておりません。

以上、ウサギを用いた催奇形性試験におけますNOAELは母動物に対して20mg/kg 体重/日、胎児動物に対しまして、8mg/kg 体重/日ということでございます。

以上が繁殖毒性、催奇形性試験についてです。

○三森座長 ありがとうございます。繁殖毒性試験と催奇形性ですが、ラットで第3節試験、ウサギ催奇形性試験が実施されております。9ページから10ページ目に載っております第III節のラットの試験で、F₁児に対してNOAELは得られていないということですが、EMEAは、第III節のLOAEL0.125mgからADI設定しているのですが、この辺を含めて御意見、御質問がありましたらお願いしたいと思います。

寺本先生、何かありますでしょうか。

○寺本専門委員 全体の毒性試験を通したときに、III節試験の0.125が一番低いLOAELになるということで、これに基づいてADIを決めようということなのですが、ここに出てくるのは、妊娠期間の延長ということで、この剤の薬理効果が見られていると取ってよいと思いますが、0.125mg群では、マイナーな程度ということで、EMEAでは、これをそのまま採用して特にUFも幾つかのUFをかけなくてよいという判断のようですが、いわゆる多世代の繁殖試験が実施されていないという点を考えると、安全を見て追加のUFをかけておいた方がよいように思います。

○三森座長 ありがとうございます。江馬先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 F_1 の児動物にNOAELが取れなかったのは、死産児数が0.125から有意差を持って増えているということですので、先ほど寺本先生がおっしゃったように、余分な係数は必要かと思います。

○三森座長 ありがとうございます。これは食品健康影響評価でもう一回御議論いただくことということで、繁殖毒性、催奇形性試験は、この内容でよろしいでしょうか。

○寺本専門委員 ちょっと字句の問題ですが、9ページのラットのII節試験の1行目で括弧の中に「各36匹」とあり、「各」を削除してください。投与したのは雌に対してだけです。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほかになければ、次の遺伝毒性試験に移ってよろしいでしょうか。

では、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、遺伝毒性試験です。資料2の11ページの上に「(6) 遺伝毒性試験」がございます。

変異原性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* の試験結果が表にまとめられております。

in vivo 試験におきましては、Ames試験、染色体異常試験が実施されておりますが、いずれも陰性ということでございます。

それから、*in vivo* 試験は小核試験が実施されておまして、陰性ということでございます。最終的に、上記のとおり *in vivo* 試験でも陰性であった。このことからメロキシカムに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられるということにしております。

以上です。

○三森座長 遺伝毒性試験ですが、実施された範囲では *in vitro*、*in vivo* において陰性だということですので。この項につきまして、コメント、御質問がありましたらお願いします。

○長尾専門委員 追加ですが、*in vivo* の300mg/kgが最大耐量ですので、*in vivo* 試験でも最大耐量である300mg/kgまで陰性であったと触れてください。

○三森座長 よろしいでしょうか。ほかにございますか。なければ、次の一般薬理試験をお願いできますか。

○増田課長補佐 それでは、次は薬理試験ということで、11ページの下からになります。

まず、抗炎症作用につきましては複数の論文が報告されておまして、浮腫に対する作

用、それから抗滲出作用、肉芽種増殖抑制、アジュバント関節炎に対する作用というよう
な報告がありまして、カオリン惹起浮腫、カラギーナン惹起浮腫については抑制を示して
おりますが、卵白惹起浮腫については、16mg/kg 体重までのメロキシカムは影響しなかつ
た。

抗滲出作用につきましては、いずれも用量依存的な抑制を示した。

肉芽種増殖抑制については用量依存的な抑制を示した。

アジュバント関節炎に対する作用については用量依存的な抑制が認められたとされてお
ります。

浮腫に対する作用、それから血管透過性亢進に関する作用、紫外線紅斑に対する作用、
アジュバント関節炎に対する作用への影響についての報告がありまして、カラギーナン惹
起浮腫については用量依存的な抑制、血管透過性亢進については用量依存的な抑制、それ
から紫外線照射による紅斑強度については、1 mg/kg 以上で抑制が認められております。

アジュバント関節炎に対する作用につきましては、体重では 0.2mg/kg 以上。それから、
処置足腫脹率では 0.1mg/kg 以上、非処置足腫脹率では 0.025mg/kg 以上、関節炎では 0.1m
g/kg 以上で改善が認められております。

沈痛作用でございますが、沈痛作用についても複数の論文が報告されております。

疼痛に対する作用、熱刺激に対する反応、機械刺激に対する反応、内臓痛反射について
の報告がありまして、疼痛に対する作用は認められております。それから、熱刺激、機械
刺激に対する反応、内臓痛反射についてメロキシカムは影響を与えておりません。

また、疼痛に対する作用、writhing 反応、アジュバント関節炎疼痛に対する作用への影
響について報告がありまして、疼痛、writhing 反応、それからアジュバント関節炎疼痛に
ついて試験された用量の範囲で用量依存的に抑制しております。

writhing 反応の抑制については、100mg のアスピリン同時投与は影響を及ぼしておりま
せん。writhing の反応の I D 50 は 0.87mg/kg 、アジュバント関節炎疼痛の E D 50 は 15.8
mg/kg であったとされております。

解熱作用でございますが、解熱作用に対する影響としましては、正常体温のラットと酵
母誘導熱に対する作用が検討されておりました、正常体温のラットの体温には影響は与え
なかった。

一方、発熱したラットに対しては解熱作用を及ぼしたということでございます。

消化管潰瘍発現の作用でございますが、メロキシカム経口投与、1～10mg/kg で 24 時間
後のラット小腸粘膜におきましては、5 mg/kg 以上の群で小腸粘膜障害が認められており

ます。

メロキシカム経口投与 0.4 ~ 4 mg/kg の3日間投与におきまして、4時間後のラットにおきましては、用量依存的に胃の消化管粘膜の病変が見られております。十二指腸、空腸における潰瘍は認められなかったとされております。

次が、一般症状と行動です。Irwin の多次元観察法に準じて実施されておりますが、影響が認められませんでした。

自律神経の作用ですが、これも特に影響は認められておりません。

消化管への作用ですが、胃液分泌に対する作用、胆汁分泌に対する作用、胃腸管運動に対する作用について実施されておりますが、胃液分泌における作用ではペプシン活性の低下が認められております。胆汁分泌量には影響は認められておりません。無麻酔ラットの胃運動につきましては、胃運動の亢進が認められております。無麻酔ウサギについては被験物質投与による影響は認められておりません。

その他でございますが、電解質代謝に対する作用が実施されておりますが、被験物質の影響は認められておりません。

オキソ酸カリウムによります血中尿酸濃度を上昇させたラットにおける尿中酸排泄につきましては、用量依存的に尿酸排泄を促進しております。

ブラジキニン誘導気管支れん縮に対する反応ということで、PAF誘導気管支れん縮に対する作用の検討で弱いながら用量依存的な抑制作用が認められたとされております。

アセチルコリン誘導気管支れん縮に対しては影響しなかったとされております。

以上が薬理試験についてです。

○三森座長 薬理試験が複数実施されておりますが、コメントなどがありましたらお願いいたします。

○津田専門委員 字句の説明がいろいろあると思うのですが、その辺りで少し訂正した方がよいのではないかというもの、最初の抗炎症作用で「浮腫に対する」も、これは足蹠浮腫ですので、カオリン誘発の、足の裏ですね、浮腫だとか、そのほかカラギーナンではなくて、カラゲニンあるいはカラゲナンですので、カラゲニンという普通の日本語がよいと思います。これもカラゲニンの誘発の足蹠浮腫です。そのように直してもらって、それから文章が非常にわかりにくいと思うのですが、読んでいきますと、例えば浮腫に対する作用、それから抗滲出作用、肉芽種増殖抑制、こう来まして「への影響について」は要らないですね。「作用についての報告では」として、そこが切り取られると思います。それから、ここにAUCという表現が書いてありますね。これも誘発の足蹠浮腫では用量依存

的な抑制を示したと、読み替えるとそうなりますが、次にAUCというのは、抑制率を面積でやっているだけで要らないと思います。blood concentration-time curve みたいな誤解を与えるので切ったらどうでしょうか。

その辺り、AUCの部分はなくて、例えばメロキシカムを除き、AUCの有意の低下は認められなかったというところは、例えばメロキシカムを除き効果は認められなかっただけでよいと思います。というような言葉のことがいろいろあります。

下もそうです。同じような沈痛作用でも、作用があって「への影響」ですから、これは要らなくて「ついでに報告では」云々という形でその辺りの字句をある程度直していただきたい。

13 ページのその他のアセチルコリン誘発気管支れん縮、これは Konzet and Rössler 法で、気管支の狭窄の気道抵抗をはかっているのです、狭窄がよいのではないかと思います。語句で気づいた点はそんなところですよ。

本音を言いますと、例えば抗浮腫作用は、例えばピロキシカムやインドメタシンと同程度であって、そして抗炎症作用は大体インドメタシンの2倍程度なのですが、問題になっている潰瘍性は、ラット 0.4 mg/kg 以上で3日でもって起こった。でもインドメタシンなんかよりは弱かったという表現があるので、そういうのは入れておいた方が安全性を評価するにはわかりやすいのではないかと思います。

以上です。

○三森座長 事務局、全部はフォローしていないですね。

○増田課長補佐 その辺は、また御指示をいただきながら直したいと思います。

○三森座長 津田先生から後ほどコメントをいただいて、修文してください。

では、津田先生、よろしくお願いします。

○津田専門委員 はい。

○三森座長 そのほか、大野先生、何かありますか。

○大野専門委員 いろいろ気になったところは、先生が指摘してくださったので、指摘しにくかったのですが、よろしいと思います。

あと、さっきのラベルの位置のことで、アミド基の炭素をラベルしているのです、最初1ページ目の「ラットにおける投与試験」の「標識メロキシカム」というところに括弧でアミド基炭素標識として、以下、特記ない場合も同様としていただければ結構です。

それから、薬理試験の記載について読み方で気になったのですが、writhing 反応というのは、私は昔やっていたころにはライジング反応と言っていたので、今は何と読んでいる

のですか。

○津田専門委員 いや、ライジング反応でよいと思います。

○大野専門委員 もう一つ、ついでに言うと、一般行動でイルウィンと言っていたのですが、アーウィンと普通言っています。それも日本の読み方なのか、本当に欧米でもそう読んでいるのかわかりません。

本当の細かいところで、最後の「ブラジキニン誘発」というところで、体重腹腔内投与とありますね。体重と腹腔内にちょっとスペースを開けてもらえるとよいと思います。

以上です。

○三森座長 事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 何とかフォローできたと思います。

○三森座長 わからなかったら後ほどお聞きください。

○長尾専門委員 提案なのですが、例えば 10 ページで、一番上のラット F₁ 兎動物に対する NOAEL は得られなかったということですが、これは 0.125mg 以下で得られなかった、以上で得られなかったこともあるし、これは以下ですね。それをわかるように、ここの最後の行に、「0.125mg/kg 以下であり、NOAEL は得られなかった」と。

○三森座長 以下というか未満ですね。

○長尾専門委員 以上というときも、入らないのですが。

○三森座長 事務局、今まで言葉の統一についてはどうだったのですか。

○増田課長補佐 今までは、NOAEL が得られなかったものは NOAEL は得られなかったというような書き方で書いております。

○三森座長 初めに投与濃度が書いてあるので、NOAEL が得られないということは、最低用量で変化があったとみなすということでしょうか。

よろしいですか。

○長尾専門委員 入れないのですか。

○三森座長 入れないということでこれまできたそうです。

○長尾専門委員 そうなのですが、入れないと、何か印象が非常に弱いのです。得られなかったとって、それ以下であるのに得られなかったという認識が、以上のときも得られないから、何か認識がきちんと読めればよいのですが、直した方がよいように思ったので、提案しました。別にこだわりません。

○三森座長 0.125mg 以上の投与群で妊娠期間が延長、死産児が増数したため NOAEL は得られなかったと、そのように言えばわかりますね。

○鈴木専門委員 農薬専門調査会の評価書等々と状況によっては合わせた方がよいかもしれませんが。農薬専門調査会では大抵はNOAELが取れるからなのですが、取れない場合があって、その場合には未満という表現で使っている例があります。

○三森座長 そうすると、農薬専門調査会と整合性を合わせるということですか。

○鈴木専門委員 私の意見は、合わせるならば合わせた方がよいでしょうと言っているだけです。動物薬では従来この書き方をしていたというので、これでもよいのですが、状況によっては、これから先ポジティブリストのこともありますし、合わせておけば、その方が便利かもしれませんね。

○増田課長補佐 その辺はまた座長とも相談しまして、書き方を工夫して、また皆様方に相談するという形でよろしいでしょうか。

○三森座長 一番わかりやすいのは、長尾先生がおっしゃったように、なぜNOAELが得られないのか、その原因を一言、死産児が増加したとか、それが0.125で認められたのでNOAELは得られなかったとか、そういう文言にするのも、消費者の方たちにはわかりやすいのではないかと思います。

これは、座長と事務局で検討させてください。よろしいでしょうか。

17時になりますが、どうしますか、その他の抗原性試験とヒトにおける知見などが残っているのですが、ここまで審議してしまいますか、それとも次回でよろしいでしょうか。

○増田課長補佐 次回でも構わないと思います。実質次回にやってもそれほど時間をとるようなところではないと思いますので、その辺はまた先生方もよく見ておいていただいて、次回ということをお願いできればと思います。

○三森座長 ありがとうございます。それでは、その他の抗原性試験からは次回にということにさせていただきたいと思います。

次の議題2がありますが、事務局どうぞ。

○増田課長補佐 特にございませんが、次回の調査会ですが、10月20日金曜日14時から予定しておりますので、よろしくお願いたします。

○三森座長 わかりました。これで議事はすべて終了でございますが、何か最後にございますか。

ないようでしたら、以上をもちまして閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。