



府食第755号

平成26年10月8日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 山手 丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成26年6月13日付け厚生労働省発食安0613第6号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたメロキシカムに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

メロキシカム (第2版)

2014年10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	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	4
○要約	5
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
 II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験（ラット）	8
(2) 薬物動態試験（イヌ）	10
(3) 薬物動態試験（ミニブタ）	10
(4) 薬物動態試験（ヒト）	11
(5) 薬物動態試験（牛）	11
2. 残留試験	13
(1) 残留試験（牛）	13
(2) 残留試験（牛；乳汁）	14
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	15
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット①）	16
(2) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット②）	16
(3) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）	17
(4) 3 か月間亜急性毒性試験（ミニブタ）	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	19
(1) 12 か月間慢性毒性試験（ラット）	19
(2) 12 か月間慢性毒性試験（ミニブタ）	20
(3) 18 か月間慢性毒性試験（ラット）	20
(4) 104 週間発がん性試験（マウス）	21
(5) 104 週間発がん性試験（ラット）	21

7. 生殖発生毒性試験	22
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）	22
(2) 発生毒性試験（ラット）	22
(3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）	23
(4) 発生毒性試験（ウサギ）	23
8. 一般薬理試験	25
(1) 抗炎症作用	25
(2) 鎮痛作用	25
(3) 解熱作用	26
(4) 消化管潰瘍発現作用	26
(5) 一般症状及び行動	26
(6) 自律神経系への作用	26
(7) 消化器系への作用	26
(8) その他	27
9. その他の試験	27
(1) 抗原性試験	27
10. ヒトにおける知見	27
(1) ヒトにおける NSAIDs の毒性影響	27
III. 食品健康影響評価	29
1. 生殖発生毒性試験について	29
2. 遺伝毒性/発がん性について	29
3. NSAIDs の副作用に関する影響について	29
4. 毒性学的影響のエンドポイントについて	30
5. 一日摂取許容量（ADI）の設定について	30
・ 別紙：検査値等略称	32
・ 参照	33

〈審議の経緯〉

－第1版関係－

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2006年 4月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定（第24条第1項関連）に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0421001号）、関係書類の接受
- 2006年 4月 27日 第141回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 4月 28日 第52回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定（第24条第2項関連）に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718037）、関係書類接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 10月 6日 第61回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 11月 17日 第64回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 12月 15日 第65回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 1月 26日 第67回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会（報告）
- 2007年 2月 8日 から3月9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 3月 20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
- 2007年 3月 22日 第183回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

－第2版関係－

- 2014年 6月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定（第24条第1項関連）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0613第6号）、関係書類の接受
- 2014年 6月 24日 第519回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 7月 25日 第168回動物用医薬品専門調査会
- 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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**

見上 彪

本間 清一

本間 清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

(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〉

(2007 年 2 月 13 日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久 (座長代理)	渋谷 淳	中村 政幸
青木 宙	嶋田 甚五郎	林 真
明石 博臣	鈴木 勝士	藤田 正一
江馬 眞	津田 修治	吉田 緑
大野 泰雄	寺本 昭二	

(2007 年 9 月 30 日まで)

三森 国敏 (座長)	渋谷 淳	中村 政幸
井上 松久 (座長代理)	嶋田 甚五郎	林 真
青木 宙	鈴木 勝士	平塚 明
明石 博臣	津田 修治	藤田 正一
江馬 眞	寺本 昭二	吉田 緑
小川 久美子	長尾 美奈子	

(2013 年 10 月 1 日から)

山手 丈至 (座長*)	須永 藤子	山崎浩史
小川 久美子 (座長代理*)	辻 尚利	吉田和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田敏則
青山 博昭	能美健彦	渡邊敏明
石川 さと子	舞田正志	
石川 整	松尾三郎	
川治 聡子	宮田昌明	

* : 2013 年 10 月 22 日から

要 約

抗炎症薬である「メロキシカム」(CAS No. 71125-38-7) について、薬事申請時資料や EMEA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、薬物動態試験 (牛) 及び残留試験 (牛) の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (ラット、イヌ、ミニブタ、ヒト及び牛)、残留試験 (牛)、急性毒性試験 (マウス及びミニブタ)、亜急性毒性試験 (ラット及びミニブタ)、慢性毒性試験 (ラット及びミニブタ)、発がん性試験 (マウス及びラット)、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の試験成績である。

メロキシカムについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響の評価において適切と考えられるエンドポイントは、最も低い投与量で被験物質投与の影響が認められたラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体重/日 (妊娠期間の延長と総死産児数の増加) であった。

0.125 mg/kg 体重/日投与群でみられた総死産児数の増加については母体当たりの平均死産児数では有意差が得られなかったこと、妊娠期間の延長については直接確率計算法による再解析により有意差が得られたが、平均妊娠期間の値は対照群との差が僅かであり、この系統のラットで通常みられる値の範囲内にあると考えられたことから、これらは影響としては重大なものではないが、ヒト用医薬品では臨床用量の 0.2 mg/kg 体重程度で、副作用が認められる場合があることを考慮し、安全係数としては 2 を追加することが適当であると考えた。

以上のことから、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として 200 (種差 10、個体差 10 及び追加の 2) を適用し、ADI を 0.00063 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

抗炎症薬

2. 有効成分の一般名

和名：メロキシカム

英名：Meloxicam

3. 化学名

CAS (No. 71125-38-7) (参照 2)

英名：4-Hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-Dioxide

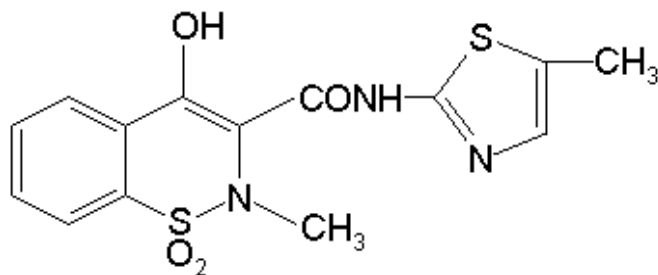
4. 分子式

C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ (参照 2)

5. 分子量

351.41 (参照 2)

6. 構造式



常温における性状：淡黄色粉末

融点：238～241° C

溶解度：水、エーテルに不溶。アルコールに溶けにくく、酸には易溶。

分配比：508 (pH 3) ～1.5 (pH 7) (オクタノール/水) (参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

メロキシカムは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で、生体のアラキドン酸カスケード中のシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、炎症の伝達物質であるプロスタグランジン (PG) 類やトロンボキサン (TX) 類の生合成を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を発揮する。メロキシカムの COX 選択性については COX-1 より COX-2 がより強いとされているが、COX-2 選択性とはみなされていない。

メロキシカムは、国内では、イヌの運動器疾患に伴う炎症及び疼痛の緩和や術中・術後の疼痛の緩和を適応症に使用されており、国際的には同様の目的で 20 か国以上で販

売されている他、牛、豚、馬等にも適用がある。また、ヒト用の医薬品¹として汎用されている。(参照 3)

今般、メロキシカムを有効成分とする注射剤の搾乳牛に対する使用制限解除の要望がなされたことに伴い、乳に対する残留基準値の設定に係る食品健康影響評価の要請がなされたものである。(参照 39)

¹ 関節リウマチ、変形性関節症等の疾患及び症状の消炎・鎮痛を効能・効果として、通常、成人にはメロキシカムとして 10 mg が 1 日 1 回食後に経口投与される。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 15 mg とされている。(参照 40)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、薬事申請時資料や EMEA の評価書等を基に、メロキシカムの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2～39)

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄) に ^{14}C 標識メロキシカム² 1 mg/kg 体重を単回静脈内投与、単回及び反復経口投与した試験が実施された。

雄での単回静脈内投与において投与 5 分後の血漿中濃度は 9.53 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。 $T_{1/2}$ (β相) は 15.5 時間、平均滞留時間 (MRT) は 14.9 時間、AUC は 121.5 $\mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$ であった。雄での単回経口投与において $C_{\max}$ は 3.23 $\mu\text{g eq/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 6.4 時間、 $T_{1/2}$ は 14.5 時間、MRT は 17.8 時間、AUC は 83.3 $\mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$ であった。生物学的利用率は 68.6% であった。

単回経口投与時の組織中濃度において雄では消化管、肝臓、血漿、全血及び腎臓で濃度が高く、次いで肺、甲状腺及び心臓で高かった。肝臓及び腎臓中濃度は投与 8 時間後、その他の大部分の組織は投与 4 時間後に最高となった。脳及び血球中濃度は非常に低かった。雌では投与 1 及び 4 時間後の組織中濃度は雄と同様であったが、48 時間後の濃度は雌が著しく高かった。

単回経口投与後 168 時間までの尿中排泄率は雄 56.7%、雌 53.1%、糞中排泄率は雄 39.0%、雌 41.3% であった。単回静脈内投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は雄 19.8%、雌 12.5% であった。尿、糞及び胆汁中排泄のいずれにおいても雌の排泄が雄より遅かった。また雄において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の胆汁中排泄率は十二指腸内に投与した量の 10.5% であった。

雄に 14 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度は 3 日目にほぼ定常状態に達した。最終投与後の $C_{\max}$ は 7.12 $\mu\text{g eq/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 7.2 時間、 $T_{1/2}$ は 17.4 時間であった。反復投与による薬物動態の変化はなかった。

雄に 7 日間反復経口投与したときの各組織中濃度は全体的に単回投与時より高かった。消化管以外の組織では最終投与 4 時間後で最高値を示した。この時点では単回投与時と同様に肝臓、血漿、全血、腎臓、肺、甲状腺及び心臓で高濃度であった。投与 168 時間後では甲状腺は 4 時間値の 1/14、その他の組織では 1/60 に低下した。尿及び糞中排泄率においては最終投与後 168 時間までにそれぞれ 59.4% 及び 35.0% が排泄され、単回投与時と同様であった。(参照 4)

ラット (Chbb:Thom 系、雌雄各 5 匹) に ^{14}C 標識メロキシカム 1 mg/kg 体重を静脈内若しくは経口投与し、血中濃度を測定した。静脈内投与の平均 AUC は雄 70.9 mg eq $\cdot$ hr/L、雌 217 mg eq $\cdot$ hr/L、経口投与では雄 83.3 mg eq $\cdot$ hr/L、雌 201 mg eq $\cdot$ hr/L、平均 $T_{1/2}$ (β相) は静脈内投与で雄 13.4 時間、雌 36.8 時間、経口投与で雄 49.9 時間、

² アミド基炭素に標識。以下特記しない場合も同様。

雌 52.4 時間と雌で消失速度が遅く、雄より高い血中濃度を示した。MRT は静脈内投与で雄 18.0 時間、雌 52.6 時間、経口投与で雄 31.8 時間、雌 53.4 時間と雌が長かった。経口投与における T_{max} は雄 4.4 時間、雌 6.8 時間、 C_{max} は雄 2.35 mg eq/L、雌 3.23 mg eq/L であった。0.3 又は 1.0 mg/kg を 11 日間経口投与した試験において MRT は雄でそれぞれ 20.7、24.0 時間、雌で 55.8、48.6 時間であった。(参照 5、6)

ラット 3 匹に 1 mg/kg 体重を経口投与し、投与後 2、8 及び 24 時間の血中分布を測定したところ、主に血漿中に分布していた。雌雄各 6 匹に 0.5 mg/kg 体重を経口投与後、6 及び 30 時間後のそれぞれ 3 匹ずつ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 倍濃度の酸性代謝物を加えた場合も変わらず、置換は起こらなかった。(参照 5、6)

ラット (Chbb:Thom 系、雄 1 匹) に 1 又は 10 mg/kg 体重を静脈内投与後 2 時間まで、5 mg/kg を経口投与後 48 時間までの体内分布を測定したところ、静脈内投与では肝臓≧血液>肺>脂肪で筋肉、胸腺、脳ではそれ以下であった。腎臓にも高濃度に分布していた。経口投与でも投与後の早い時点では大部分が肝臓と血液に分布し、投与後 48 時間でも肝臓、腎臓、消化管 (胃壁及び内容物) には高濃度に分布していた。(参照 5、6)

ラット (fafa France 系、雌 1 匹) に 5 mg/kg 体重を経口投与し、体内分布を測定したところ、被験物質及び代謝物は皮膚又は眼の有色素組織との親和性はなかった。(参照 5、6)

麻酔ラット (Chbb:Thom 系、雄) に 1 mg/kg 体重を静脈内投与後、6 時間までの胆汁中排泄は投与量の 10% であった。同様に放射活性物質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。(参照 5、6)

ラット (Chbb:Thom 系、雌雄各 5 匹) に 1 mg/kg 体重を静脈内及び経口投与し、排泄率を求めた。尿及び糞中排泄率はそれぞれ 70% 及び 30% であった。雄ではこの排泄は 96 時間以内に生じる。雌では血中濃度が雄より高いこともあり、排泄は雄より長期間になった。血漿中では未変化体が 80~90% であったが、尿中では未変化体が 5~7%、3 種の極性代謝物が 80~90% であった。(参照 5、6)

妊娠 19 日のラット (Chbb:Thom 系、雌 1 匹) に 5 mg/kg 体重を経口投与し、胎児への移行を測定したところ、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多かった。(参照 5、6)

妊娠 13 日及び 18 日のラット (Wistar 系、雌) に ^{14}C 標識メロキシカム 1 mg/kg 体重を経口投与し、妊娠 13 日のラットについては投与 168 時間後、妊娠 18 日のラットについては投与 48 時間後までの組織中濃度を測定し、胎盤通過性について検討した。

胎児全身、胎児組織、胎盤及び羊水中濃度は母ラットの全血及び血漿中濃度より低かった。妊娠 18 日のラット投与時のほうが妊娠 13 日のラット投与時の胎児及び羊水中濃度が高かった。妊娠 13 日及び 18 日のラットともに時間経過に伴い胎児及び羊水中濃度が徐々に上昇した。また新生児からの ^{14}C 標識メロキシカムの消失を観察するため、妊娠 18 日のラット 2 匹に 1 mg/kg 体重を経口投与後に出産させた。投与後 144 及び 216 時間（出生後 3 及び 6 日）に新生児の肝臓、腎臓、肺、心臓、胃及び腸の濃度を測定した。出生後 3 日では新生児の肝臓、腎臓、肺及び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高かった。出生後 6 日では濃度の低下が認められたが、胃、腸以外の組織及び新生児全身の濃度は出生後 3 日の値の 62～83%までしか低下していなかった。（参照 7）

ラット（Chbb:Thom 系、雄）に ^{14}C 標識メロキシカム 1 又は 10 mg/kg 体重を経口投与した時の尿及び糞中濃度、1 mg/kg 体重を十二指腸内投与した時の胆汁中濃度が測定されている。

1 mg/kg 体重経口投与後 72 時間までの尿中排泄率は 63.8%、糞中排泄率は 27.2%、10 mg/kg 体重経口投与後 96 時間までの尿中排泄率は 76.3%、糞中排泄率は 22.0%であった。1 mg/kg 体重を十二指腸内投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は 7.9%であった。また *N*-メチル基に標識した ^{14}C 標識メロキシカム 1 mg/kg 体重を経口投与後 96 時間までの尿中排泄率は 51.2%、糞中排泄率は 23.7%、48 時間までの呼気中排泄率は 15.1%であった。尿中、胆汁中の未変化体の割合はそれぞれ 0.5%未満、4.5%であった。（参照 8）

（2）薬物動態試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、2 匹/群）にメロキシカム 0.2 mg/kg 体重を静脈内、皮下若しくは経口投与し、血中濃度を測定した。

静脈内、皮下、経口投与の平均 AUC は 21.5 mg · hr/L、24.1 mg · hr/L、22.9 mg · hr/L、平均 $T_{1/2}$ （β相）は 24 時間、23.7 時間、23.7 時間、MRT は 34.8 時間、35.0 時間、40.0 時間であった。経口投与における $T_{\max}$ は 7.5 時間、 $C_{\max}$ は 0.464 mg/L であった。（参照 6）

（3）薬物動態試験（ミニブタ）

ミニブタ（雄 4 頭）に ^{14}C 標識メロキシカム約 10 mg/kg 体重を経口投与、あるいは静脈内投与し、投与 120 時間後までの尿及び血液、1 日ごとの糞を投与後 5 日まで採取した³。ケージ洗浄液及び残餌等のケージ中堆積物は別途採取した。投与条件を変える際には 2 週間の期間を設けた。

投与 120 時間後までの総排泄率は経口及び静脈内投与でそれぞれ 86%及び 86%であった。うち尿中で 34%及び 39%（うち 24 時間までで 30%及び 37%）、糞中で 46%及び 44%、ケージ洗浄液、堆積物は合わせて約 7%及び 4%であった。経口投与における血漿

³ 1 頭について経口投与試験時の血液採取時にカニューレが外れていたため、経口投与の血液及び静脈内投与試験のデータは 3 頭分のものである。

中濃度の T_{max} は 1～4 時間の範囲で、 C_{max} は 12.3～18.9 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。投与後 6～30 時間まで $T_{1/2}$ 約 6 時間で減衰し、120 時間では 0.2 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。静脈内投与における血漿中濃度については、投与 2 分後の血漿中濃度は 80.0 $\mu\text{g eq/mL}$ 、1 時間後で 31.4 $\mu\text{g eq/mL}$ 、24 時間後で 0.5 $\mu\text{g eq/mL}$ 、120 時間後で 0.3 $\mu\text{g eq/mL}$ となった。TLC で展開したところ、両投与経路において投与 12 時間後までの血漿中濃度における未変化体の割合は約 60～80% であった。投与後 24 時間尿中には主要な代謝物が二つみられ、割合は代謝物 1 で経口及び静脈内投与においてそれぞれ 34% 及び 34%、代謝物 2 で 18% 及び 13%、未変化体は両投与経路とも約 1% であった。糞中⁴においては代謝物 1 で 6.4% 及び 5.4%、代謝物 2 で 49% 及び 53.3%、未変化体は経口投与で 17%、静脈内投与では検出できなかった。(参照 9)

ミニブタ（雌雄各 1 頭）に ^{14}C 標識メロキシカム 3.5 mg/kg 体重を経口投与し、投与 4 時間後の組織中濃度を測定した。

総回収率は雄 82%、雌 71% であった。投与後 4 時間の尿及び糞中濃度はそれぞれ総放射活性中の 17～31% 及び 2～9% であった。肝臓及び腎臓に高濃度の分布がみられ、軟骨にも多く分布した。脳への分布は少なかった。血漿/組織比は約 95% と NSAIDs によくみられるように高かった。血漿タンパク結合率は 96% であった。未変化体の割合は血漿中では 80～89% であったが、尿及び胆汁中では 3% 以下であった。主な代謝物は酸とアルコールであった。(参照 10)

ミニブタ（雌雄各 4 頭）を用いた経口（1.0、2.5 又は 6.0 mg/kg 体重/日）投与における 12 か月間の慢性毒性試験において投与 1 日、25 週及び 52 週に血漿中濃度が測定されている。

1.0、2.5 又は 6.0 mg/kg 体重/日投与群においてそれぞれ C_{max} は 0.48～0.72、0.87～1.40 及び 2.09～3.22 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 11)

（４）薬物動態試験（ヒト）

男性健常ボランティア 4 名に ^{14}C 標識メロキシカム 30 mg/kg 体重を静脈内及び経口投与し、投与 144 時間後までの血漿中濃度、168 時間の尿中濃度、180 時間の糞中濃度を測定した。

平均 C_{max} は静脈内及び経口投与時でそれぞれ 5.35 及び 3.09 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 13.7 及び 13.2 時間、投与後 168 時間までの尿中排泄率は 45.4% 及び 42.9%、投与後 180 時間までの糞中排泄率は 49.0% 及び 47.2% であった。血漿中放射活性の 90% 以上は未変化体であった。血漿タンパク結合率は 99% 以上であった。尿中の未変化体の割合は 1% 以下であった。(参照 12)

（５）薬物動態試験（牛）

ヘレフォード・フリージアン雑種の子牛に ^{14}C 標識メロキシカム 0.7 mg/kg 体重/日を

⁴ 経口投与は 0～48 時間、静脈内投与は 24～72 時間のデータ。

連続 5 日間皮下投与した試験が実施された。

最終投与後 48 時間までに尿及び糞中に総放射活性の 78.5%が排泄され、最終投与後 8 日までに尿中に 49.8%、4 日までに糞中に 33%が排泄された。

^{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 時間であったが、投与 24 時間後には $2.01 \mu\text{g/mL}$ まで減少した。5 日間連続投与後の $C_{\max}$ は $7.00 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 2 時間であったが、投与 192 時間後には $0.08 \mu\text{g/mL}$ となった。 $T_{1/2}$ は 28 時間であった。

全ての組織における濃度は最終投与 8 時間後において最も高くなった。最終投与 8 時間後及び投与 8 日後の各組織中濃度は肝臓でそれぞれ 8.54 及び $0.66 \mu\text{g/g}$ 、腎臓で 5.07 及び $0.22 \mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.52 及び $<0.02 \mu\text{g/g}$ 、注射部位で 5.21 及び $<0.02 \mu\text{g/g}$ 、大網脂肪で 0.55 及び $<0.02 \mu\text{g/g}$ 、腎脂肪で 0.72 及び $<0.02 \mu\text{g/g}$ となった。

血漿中放射活性の大半は未変化体であった。尿中に極性代謝物を含む種類の代謝物がみられた。各組織中にも数種類の代謝物がみられたが、大半は未変化体であった。(参照 13)

ヘレフォード・フリージアン雑種の子牛にメロキシカム 0.5 mg/kg 体重を静脈内及び皮下投与した試験が実施された。

静脈内投与において投与 5 分後の血漿中濃度は $5,819 \text{ ng/mL}$ を示したが、投与 144 時間後には 63 ng/mL となった。皮下投与において $C_{\max}$ は $2,262 \text{ ng/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 7.7 時間であったが、投与 144 時間後には 51 ng/mL となった。静脈内及び皮下投与においてそれぞれ $T_{1/2}$ は 25.5 及び 26.6 時間、AUC は 102.7 及び $86.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。生物学的利用率は 92%であった。(参照 14)

ホルスタイン種の泌乳牛 (低乳量群及び高乳量群各 4 頭) に ^{14}C 標識メロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した試験が実施された。

血漿中の放射活性及びメロキシカムの薬物動態パラメータを表 1 に示した。血漿中放射活性は両群ともに増加し、低乳量群では投与 2 時間後に、高乳量群では 3 時間後に最高となった (中央値は低乳量群で $3.291 \mu\text{g eq/mL}$ 、高乳量群で $2.536 \mu\text{g eq/mL}$)。 $T_{1/2}$ (β相) は低乳量群で 22.7 時間、高乳量群で 27.1 時間であった。血漿中メロキシカム濃度は、両群で投与 4 時間後に最高となった (低乳量群で $2.875 \mu\text{g/mL}$ 、高乳量群で $2.495 \mu\text{g/mL}$)。AUC は低乳量群で $86.3 \mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$ 、高乳量群で $76.4 \mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$ であった。 $T_{1/2}$ (β相) は両群ともに 17.5 時間であった。

乳汁中の放射活性及びメロキシカムの濃度は両群とも投与 6 時間後に最高となった (放射活性濃度：低乳量群で $0.374 \mu\text{g eq/mL}$ 、高乳量群で $0.394 \mu\text{g eq/mL}$ 、メロキシカム濃度：低乳量群で $0.347 \mu\text{g eq/mL}$ 、高乳量群で $0.325 \mu\text{g eq/mL}$)。乳汁中のメロキシカム濃度を表 2 に示した。

両群各 2 頭について、乳汁試料の代謝物を HPLC-UV 法により検討したところ、未変化体が試料中放射能の約 80%を占めた。代謝物は TLC 分析により、DS-AC2Na (約 1%) 及び AF-UH1SE (10~20%) と同定された。(参照 39)

表 1 泌乳牛の ^{14}C -メロキシカムの皮下投与後の薬物動態パラメータ

群	測定対象	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq/mL}$)	$T_{\max}$ (時間)	AUC ($\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{1/2\beta}$ (時間)
低乳量群	R	3.291	2 ^a	88.6	22.7
	M	2.875	4 ^a	86.3	17.5
高乳量群	R	2.536	3 ^a	71.9	27.1
	M	2.495	4 ^a	76.4	17.5

R：放射活性、M：メロキシカム、a：中央値

表 2 泌乳牛のメロキシカムの皮下投与後の乳汁中メロキシカム濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

群	投与後時間					
	Day 1 pm ^a	Day 2 am	Day 2 pm ^c	Day 3 am	Day 3 pm	Day 4 am
	6 ^b	24	30 ^c	48	54	72
低乳量群	0.347	0.146	0.119	0.056	0.057	0.025
高乳量群	0.325	0.150	0.114	0.064	0.059	0.027

群	投与後時間					
	Day 4 pm	Day 5 am	Day 6 am	Day 7 am	Day 8 am	Day 9 am
	78	96	120	144	168	192
低乳量群	0.019	0.013	0.006	<0.001~ 0.004	<0.001~ 0.002	<0.001
高乳量群	0.023	0.010	0.004	0.002	<0.001~ 0.002	<0.001

a：搾乳時点（搾乳した日を Day 1 としている。）を指す。初回の搾乳は投与 6 時間後に行われた。b：投与後時間 c：午後の搾乳は午前中の搾乳の 6 時間後に行われた。

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

シャロレー・ホルスタイン雑種の牛（雌雄各 2 頭/時点）に ^{14}C 標識メロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 2、4、6 及び 8 日後の各組織中のメロキシカム濃度を測定した。

各組織中のメロキシカム濃度を表 3 に示した。どの組織においても投与 2 日後に最高濃度を示した。（参照 15）

表 3 牛のメロキシカム皮下投与後の組織中濃度① ($\mu\text{g/g}$)

組織	投与後日数（日）			
	2 日	4 日	6 日	8 日
肝臓	0.5699	0.0284	0.0541	0.0217
腎臓	0.5335	0.0286	0.0564	0.0248
筋肉	0.0426	<0.010	0.0195	<0.0015
投与部位筋肉	0.0732	<0.010	0.0157	0.0286

ホルスタイン種の牛（去勢雄又は雌各 2 頭/時点）にメロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 2、4、6 及び 8 日後の各組織中のメロキシ

カム濃度を測定した。

各組織中のメロキシカム濃度を表 4 に示した。投与 2 日後の筋肉、肝臓、腎臓、投与部位直下筋肉及び投与部位直下の周辺筋肉の全例に残留が認められたが、筋肉、投与部位直下筋肉及び投与部位直下の周辺筋肉は投与 4 日後以降、腎臓は投与 8 日後に全例で検出限界以下となった。しかし、肝臓においては投与 8 日後においても 1/4 例からごく微量検出された。(参照 16)

表 4 牛のメロキシカム皮下投与後の組織中濃度② (µg/g)

組織	投与後日数 (日)			
	2 日	4 日	6 日	8 日
肝臓	1.38	0.28	0.05	<0.02~0.02
腎臓	1.32	0.33	0.03	<0.02
筋肉	0.04	<0.02	<0.02	<0.02
投与部位直下筋肉	0.05	<0.02	<0.02	<0.02
投与部位周辺筋肉	0.05	<0.02	<0.02	<0.02

(2) 残留試験 (牛 ; 乳汁)

ホルスタイン種の泌乳牛 (5 頭) にメロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、乳汁を対象とした残留試験が実施された。

乳汁中濃度を表 5 に示した。投与 12 時間後に最高濃度を示した後、投与 144 時間後にかけて緩やかな減衰を示し、平均で投与 72 時間後には 0.02 µg/g 以下となった。(参照 39)

表 5 泌乳牛のメロキシカムの皮下投与後の乳汁中残留濃度 (µg/g)

個体番号	投与後時間 (時間)					
	12	24	36	48	60	72
501	0.220	0.132	0.076	0.046	0.030	0.016
502	0.247	0.153	0.090	0.058	0.039	0.024
503	0.193	0.118	0.052	0.027	0.014	0.008
504	0.204	0.124	0.066	0.036	0.029	0.017
505	0.259	0.184	0.112	0.070	0.051	0.029
平均	0.225	0.142	0.079	0.047	0.033	0.019

個体番号	投与後時間 (時間)					
	84	96	108	120	132	144
501	0.012	0.007	0.005	0.003	0.002	0.001
502	0.015	0.010	0.006	0.004	0.002	0.001
503	0.004	0.002	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
504	0.011	0.007	0.004	0.002	0.002	0.001
505	0.018	0.011	0.008	0.004	0.003	0.002
平均又は 範囲	0.012	0.007	0.005	<0.001~ 0.004	<0.001~ 0.003	<0.001~ 0.002

3. 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験の結果を表 6 及び 7 に示した。(参照 17～19)

表 6 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
Ames 試験 (参照 17)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	20～2,500 µg/plate (±S9) ^a	陰性
染色体異常試験 (参照 18)	ヒトリンパ球	5、25、50、250、500、1,000 µg/mL ^b (－S9 ; 24h)	陰性
		5、25、50、250 µg/mL ^c (－ S9 ; 24h)	陰性
		10、50、100、500、1,000、 2,000 µg/mL ^d (+S9 ; 4h)	陰性
		10、50、100、500 µg/mL ^e (+ S9 ; 4h)	陰性

a : 2,500 µg/plate で被験物質の沈殿が認められた。S9 はハムスター由来。

b : 500 µg/mL 以上の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

c : 250 µg/mL では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

d : 2,000 µg/mL では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

e : 500 µg/mL では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

上記のように、*in vitro* の試験においては Ames 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ともに陰性であった。

表 7 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験 (参照 19)	マウス骨髓細胞	75、150、300 mg/kg 体重 強制経口投与	陰性

上記の通り、*in vivo* 試験でも最大耐量である 300 mg/kg 体重の投与においても陰性であった。このことからメロキシカムには遺伝毒性はないものと考えられる。

4. 急性毒性試験

経口投与による LD₅₀ はマウス (SD 系) の雄で 200 mg/kg 体重以上、雌で 98.4 mg/kg 体重であった。ミニブタ雌雄各 1 頭に 800、1,600 又は 3,200 mg のメロキシカムを強制経口投与したところ、1,600 mg を投与された雄及び 3,200 mg を投与された雌が死亡した。(参照 11、20)

メロキシカムの代謝物 4 種について静脈内投与による急性毒性試験が実施されているが、いずれも未変化体より毒性は低いものと推定されている。(参照 21、22)

5. 亜急性毒性試験

(1) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット①)

ラット (Wistar 系、雌雄各 12 匹/群) を用いた経口 (0、1.0、3.5 又は 10 mg/kg 体重/日) 投与における 3 か月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。さらに対照群と 10 mg/kg 体重/日投与群の各 12 匹は投与期間終了後 6 週間の回復期間まで観察された。

一般的な臨床症状観察では、10 mg/kg 体重/日投与群で鼻部に赤～茶色の汚れ、茶色～黒色の糞が認められた。これらの動物の状態は試験の進行と共に悪化し雄より雌で顕著であった。雄 11 匹及び雌 18 匹が、試験期間中に死亡あるいは安楽死された。

体重変化、摂餌量、心拍数、血圧に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。飲水量は 10 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

血液学的検査では、全投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb の低値、3.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC 及び Ht の低値並びに WBC の高値、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で網状赤血球の増加が認められた。WBC については好中球が増加し、リンパ球は減少していた。これらの所見は回復期間中にほぼ改善された。

血液生化学的検査では、全投与群の雄及び 3.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で TP 及び Alb の低値が認められた。1.0 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で A/G 比の低値がみられた。また、3.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雌でリン酸の高値、3.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で Ca^{2+} の低値が認められた。これらは回復期間中にほぼ改善された。

尿検査では、全投与群の雄及び 3.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で尿量の減少が認められた。

臓器重量では、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓及び脾臓、雌で肝臓、腎臓、脾臓及び副腎の重量の高値が認められた。

剖検では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胃及び小腸の潰瘍、腹膜の線維素性癒着が認められた。

病理組織学的検査では、3.5 mg/kg 体重/日投与群で 83%の動物に胃粘膜の潰瘍が認められた。10 mg/kg 体重/日投与群では 96%の動物に胃粘膜の潰瘍が認められ、その他十二指腸、小腸にも認められた。また、PAS 陽性リソソーム体の増加が近位尿細管上皮に認められた。

以上、3.5 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた貧血性変化や TP、Alb、A/G 比の低値に関連する変化は消化管潰瘍に関連する変化と判断された。一方、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄では関連する病理変化や尿変化を伴っていないが、TP、Alb、A/G 比の低値が認められた。

本試験の LOEL は 1.0 mg/kg 体重/日であった。(参照 20)

(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット②)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いた経口 (0、1、2.5 又は 7 mg/kg 体重/日)

投与における3か月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。対照群及び7 mg/kg 体重/日投与群はこれに加えてそれぞれ10匹について同様に投与し、回復群として投与期間終了後6週間、無投薬で飼育・観察されている。

一般的な臨床症状観察では、7 mg/kg 体重/日投与群の雌で鼻孔の赤色分泌物、貧血、腹部膨満、黒色便（潜血便）、体重減少、るい痩、体温低下等の諸症状が認められ、7匹が死亡あるいは安楽死された。

体重変化では、7 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の低値が認められた。

摂餌量、眼検査（瞳孔反射）に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。飲水量は7 mg/kg 体重/日投与群の雄で増加した。

血液学的検査では、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で網状赤血球の増加、7 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でHb及びHtの低値、WBCの高値が認められた。WBCについては好中球が増加し、リンパ球は減少していた。7 mg/kg 体重/日投与群の雌ではこれらに加えRBCの低値、網状赤血球及び血小板の高値が認められた。

血液生化学的検査では、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でTPの低値が認められ、Alb及びA/G比の低値あるいは低値傾向を伴っていた。この他いくつかのパラメータに影響が認められたが、用量相関性や一貫性が認められなかった。また、これらは回復期間中にほぼ改善された。

尿検査では、全投与群の雌並びに1及び7 mg/kg 体重/日投与群の雄で沈渣中に白血球が認められた。7 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿量の減少が認められた。糞については2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌1匹、7 mg/kg 体重/日投与群の雄1匹及び雌の多数が潜血陽性反応を示した。

臓器重量では、全投与群の雌で脾臓の相対及び絶対重量の高値、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で相対重量、7 mg/kg 体重/日投与群で相対及び絶対重量の高値が認められた。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎臓の相対及び絶対重量の高値が認められ、1 mg/kg 体重/日投与群の雄の相対重量の高値も認められた。

剖検・病理組織学的検査では、消化管、腎臓、脾臓に影響が認められ、消化管では7 mg/kg 体重/日投与群で胃に潰瘍あるいは壊死が認められ、小腸（空腸、回腸）及び盲腸に潰瘍が認められた。胃の病変部では炎症性細胞浸潤、水腫、鬱血が認められた。腎臓では2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で腎乳頭水腫、7 mg/kg 体重/日投与群で腎乳頭壊死が認められ、エジオン染色性硝子円柱を含んだ尿細管拡張、鬱血、円形細胞の浸潤、尿細管上皮の変性、腎梗塞が散発的に認められた。脾臓では全群で髄外造血が認められたが、7 mg/kg 体重/日投与群で頻度が高かった。

本試験のLOAELは1.0 mg/kg 体重/日であった。（参照23）

（3）6か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系、雌雄各24匹/群）を用いた経口（0、1.0、2.0又は3.5 mg/kg 体重/日）投与における6か月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、3.5 mg/kg 体重/日投与群で貧血症状、粗毛を示す個体が認められた。

体重変化では 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で低値が認められた。

摂餌量、心拍数、血圧に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。飲水量は 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で増加した。

血液学的検査では、3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、RBC、Hb 及び Ht の低値、WBC の高値、網状赤血球の増加が認められた。WBC については好中球が増加し、リンパ球は減少していた。

血液生化学的検査では、全投与群の雌雄で TP 及び Ca^{2+} の低値が認められた。全群の雌及び 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で Alb の低値を認め、同群の雄では A/G 比の低値を伴っていた。2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雄でカリウムの高値が認められた。2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALT の増加が認められたが、軽度な変化であり、肝臓に関連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。

尿検査では、全投与群の雌で尿量の減少が認められた。また、投与群のいくつかの個体では血液の混入が認められた。糞について潜血は認められなかった。

臓器重量では、1.0 及び 3.5 mg/kg 体重/日の雄並びに 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎臓重量の高値が認められた。2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で脾臓重量の高値が認められた。

剖検では、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 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た。2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 6 匹、3.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 10 匹及び雌 4 匹に胃潰瘍、雌 2 匹に十二指腸潰瘍が認められた。3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 9 匹に腎臓の炎症性変化が認められた。2 匹に腎臓の腫大、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹に腎炎が認められた。

病理組織学的検査では、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹で胃に潰瘍が認められ、2.0 mg/kg 体重/日投与群では雌 2 匹、3.5 mg/kg 体重/日投与群では雄 11 匹及び雌 13 匹に認められた。また、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に胃のびらんを認め、3.5 mg/kg 体重/日の雌 1 匹では十二指腸にも潰瘍が認められた。胃壁の炎症も確認され、1.0 mg/kg 体重/日投与群では雄 1 匹、2.0 mg/kg 体重/日投与群では雄 5 匹及び雌 9 匹、3.5 mg/kg 体重/日投与群では雄 12 匹及び雌 12 匹に認められ、2.0 及び 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌各 1 例に胃壁の浮腫も認められた。慢性腎盂腎炎、腎乳頭壊死が 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌の腎臓で認められた。尿細管上皮リソソーム遺残小体の増加が 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。

本試験の LOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日であった。(参照 20)

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ミニブタ)

ミニブタ (雌雄各 3 頭/群⁵) を用いた経口 (0、1.0、3.5 又は 10.0 mg/kg 体重/日) 投与における 3 か月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

⁵ 10 mg/kg 体重/日投与群については各 6 頭。うち 3 頭は投与終了後 6 週間の回復期間についても観察された。

一般的な臨床症状観察、体重変化、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量に、特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

剖検では、3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭、10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 頭で胃の潰瘍が認められた。

病理組織学的検査では、胃体部に再生の徴候を伴う潰瘍が 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭、10 mg/kg 体重/日投与群の 2 頭で認められた。この他、幽門部に線維化を伴う胃炎が認められた。

本試験の NOAEL は 1.0 mg/kg 体重/日であった。(参照 11)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 12 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いた経口 (0、0.2、0.4 又は 0.8 mg/kg 体重/日) 投与における 12 か月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察、体重変化では特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

摂餌量、飲水量に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

血液学的検査では、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC、雌で Hb の低値が認められた。

血液生化学的検査では、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で A/G 比の低値を伴う Alb の低値が認められた。この他、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Chol とグリセロールの高値が認められた。

尿検査では、尿タンパク質が全ての群で認められたが、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で高頻度であった。いずれの投与群にも、便潜血は認められなかった。

臓器重量では、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓、腎臓実重量の高値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

以上、雌雄で認められた血液学的変化はいずれも生理的変動の範囲内であり、他の関連するパラメータに変動を認めていないことから、被験物質の投与に起因した影響とは判断されなかった。一方、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた A/G 比の低値を伴う Alb の低値に関しては、関連する病理変化を伴っていなかった。0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められた肝臓実重量の増加に関しても、体重はむしろ増加傾向を示し、相対重量値の増加は軽度であった。同群で認められた T.Chol の高値に関しても、3 及び 18 か月の試験では同様の所見を認めなかったことから、偶発的な変化と判断された。腎臓に関連するパラメータの変動として、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓実重量の増加を認めているが、肝臓と同様に相対重量値の増加は軽度であった。

本試験の NOEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。(参照 20)

(2) 12 か月間慢性毒性試験 (ミニブタ)

ミニブタ (雌雄各 6 頭/群) を用いた経口 (0、1.0、2.5 又は 6.0 mg/kg 体重/日) 投与における 12 か月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。各群 2 匹は投与期間終了後 13 週間の回復期間まで観察された。

一般的な臨床症状観察では、嘔吐が対照群を含む全群で認められたが 6.0 mg/kg 体重/日投与群の 3 頭ではその頻度が高かった。

体重変化、摂餌量、心拍数、ECG、眼科検査、血液学的検査、血液生化学検査、骨髓検査、尿検査、潜血便検査では、特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

臓器重量では、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓、副腎の相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

本試験の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。(参照 11)

(3) 18 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Chbb : THOM 系、雌雄各 24 匹/群) を用いた強制経口 (0、1.0、2.0 又は 3.5 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、3.5 mg/kg 体重/日投与群で試験中期以降に貧血症状が認められ、また主に雌で悪臭尿、床敷きの汚れ、血尿が認められた。(心拍数が 3.5 mg/kg 体重/日投与群の試験後期で低値を示したが、これは一般状態の悪化に伴うものと考えられた。その他の ECG 測定値に影響は認められなかった。)

体重変化では全投与群の雄及び 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。

飼料摂取量では特に投与に起因した異常は認められなかったが、飲水量は 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で増加した。

眼科検査では特に投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査では、赤血球に関連して 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht の低値、網状赤血球の高値が認められた。これらの傾向は 2.0 mg/kg 体重/日投与群においても認められた。WBC では 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で特に試験期間後半に高値が認められ、内訳では分葉核球が増加し、リンパ球は減少していた。

血液生化学的検査では、TP の減少が 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められ、Alb の低値が 3.5 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた。Globulin 値は 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄では低値、雌では高値を示した。A/G 比は 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌のみで低値を示した。Globulin 分画では、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で α 、 β 分画とも高値を示した。全投与群の雌で ALT の高値、3.5 mg/kg 体重/日投与群で γ -グルタミルトランスペプチターゼの高値が認められたが、投与期間依存的な変化が認められたのは 3.5 mg/kg 体重/日投与群の ALT のみであった。

尿検査では、3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の数匹で着色尿が認められ、同様の所見は 1.0 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群でもまれに認められた。3.5 mg/kg 体重/日投与群の雌では血尿やタンパク質が認められる頻度が高かった。

臓器重量では、雌で甲状腺重量の低値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、全投与群で、胃壁の傷害像（潰瘍、びらん、炎症、瘢痕等）や腎乳頭壊死が認められた。3.5 mg/kg 体重/日投与群の雄の骨髄で顆粒球、顆粒球系前駆細胞、形質細胞の増加が認められた。

本試験における NOAEL は求められなかった。（参照 24）

（4）104 週間発がん性試験（マウス）

マウス（NMRI 系、雌雄各 50 匹/群⁶）を用いた混餌（0、2.0、4.0 又は 8.0 mg/kg 体重/日）投与による 104 週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量、眼検査、聴覚検査、歯検査、血液学的検査、臓器重量、剖検・病理組織学的検査のいずれにも、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。

本試験において観察された項目における NOAEL は 8.0 mg/kg 体重/日であった。また、発がん性は認められなかった。（参照 25）

（5）104 週間発がん性試験（ラット）

ラット（CD(SD)系、雌雄各 50 匹/群⁷）を用いた混餌（0、0.4、0.6 又は 0.8 mg/kg 体重/日）投与による 104 週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、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。

体重変化では、0.8 mg/kg 体重/日投与群で試験前半に体重増加量の僅かな低値が認められた。飼料摂取量では、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で時に体重当たりの飼料摂取量の僅かな増加が認められた。

眼科検査、聴覚検査、歯検査では異常は認められなかった。

血液学的検査は 52、78、104 週のみ実施されている。52 週時点の 0.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で RBC の減少が認められたが、背景対照の範囲内であった。その他には異常は認められなかった。

血液生化学的検査は実施されていない。

臓器重量に異常は認められなかった。

剖検では、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。

病理組織学的検査では、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎臓の腎乳頭壊死、0.8 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎盂腎炎が認められた。

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

⁶ 対照群は雌雄各 100 匹

⁷ 対照群は雌雄各 100 匹

た、発がん性は認められなかった。(参照 26)

7. 生殖発生毒性試験

二世世代繁殖毒性試験の代わりに FDA の三節試験が実施されている。

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 24 匹/群) を用いた強制経口 (雄: 0、1、2.5 又は 9 mg/kg 体重/日、雌: 0、1、2.5 又は 5 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、雄には交配 9 週前から交配期間中を通じて、雌には交配 2 週前から妊娠 7 日までの間行い、それぞれ交配期間終了後及び妊娠 21 日に剖検した。

投与に関連した死亡はみられなかった。

一般的な臨床症状観察では、最高用量投与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。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で摂餌量と体重増加量の低値が認められた。摂水量は最高用量投与群の雌雄で高値を示した。

母動物の性周期、交尾率、妊娠率に異常は認められなかった。

全投与群で着床数及び雄の生存胎児数の有意な減少が認められた。これらの所見は用量依存的であった。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で着床率の低下、吸収胚/死亡胎児率の上昇及び雌の生存胎児数の減少が、5 mg/kg 体重/日投与群で黄体数の減少がみられた。投与による奇形胎児の頻度の上昇は認められなかった。

本試験において、全投与群で着床数及び雄の生存胎児数の減少が認められたことから、NOAEL は求められなかった。(参照 27)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 36 匹/群) を用いた強制経口 (0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 17 日までの間行い、21 日に 23 匹を帝王切開し、残りの母体については F₁ 児を分娩させ離乳まで哺育させた。F₁ 児は各群各腹から雌雄の組み 2 組みを選抜・飼育し、それぞれ行動観察及び生殖能力確認のための交配を行った。

F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、全投与群で貧血症状が認められ、2 mg/kg 体重/日以上投与群で数個体に立毛が認められた。貧血症状は授乳 5 日には消失した。4 mg/kg 体重/日投与群で授乳期初期に体重増加量の低値が認められた。帝王切開された個体では全投与群で胃の上皮粘膜に潰瘍や穿孔が認められた。離乳時の剖検ではこれらの病変は認められなかった。

帝王切開した群では、着床数、吸収胚数、同腹児数、胎児の性比、体重、胎盤重量に投与の影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。

自然分娩群では、全投与群で妊娠期間の延長が認められ、4 mg/kg 体重/日投与群で死産児数の増加がみられた。離乳後の F₁ 動物の行動観察では、オープンフィールド試験で 2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に身づくろいの頻度の低下、4 mg/kg 体重/日投与群の雄

に立ち上がりの頻度低下が認められたが、その他の項目ではいずれも異常は認められなかった。

F₁ 動物の交尾、妊娠等の繁殖成績に影響は認められず、黄体数、着床数、胚吸収数、同腹児数、性比、胎児体重等に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験において、全投与群で貧血症状が認められたことから、母動物に対する NOAEL は求められなかった。一方、胎児に対する NOAEL は、被験物質投与による影響が認められなかったことから、最高用量の 4 mg/kg 体重/日であった。また、F₁ 児動物に対する NOAEL はオープンフィールド試験の結果を基に 1 mg/kg 体重/日であった。(参照 28)

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 24 匹/群) を用いた強制経口 (0、0.125、0.25 又は 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの間行なった。離乳時に各腹から F₁ の雌雄の 2 組を選抜・飼育し、それぞれ行動観察及び生殖能力確認のための交配を行なった。

F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、全投与群で貧血症状、着色便あるいは立毛が認められた。これらは分娩後 5 日には消失した。0.5 mg/kg 体重/日投与群では分娩後 7 日まで体重の低値が認められ、妊娠 21 日と分娩後 1 日の摂餌量が低値を示した。0.125 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群の 4 匹が分娩中に死亡し、剥離胎盤や凝血塊が子宮内に認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の死亡例では、胃の粘膜上皮に潰瘍や穿孔、粘土様の内容物を含み萎縮した盲腸が認められた。0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の全産児を喪失したほとんどの親動物で胃の潰瘍や穿孔が認められた。

F₀ 母動物の全投与群で妊娠期間が延長し、総死産児数が増加した。0.25 mg/kg 体重/日以上投与群で母体当たり平均死産児数の増加、生存出生児数及び出産指数が低値を示した。分娩後 4 日までの児生存率の低値が 0.5 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

F₁ 動物の行動観察の結果には投与の影響はみられなかった。繁殖成績に関しては、0.5 mg/kg 体重/日投与群の着床数、着床率に低値が認められた。その他、黄体数、胚吸収数、同腹子数、性比、胎児体重に影響は認められなかった。

本試験において、母動物及び F₁ 児動物に対する NOAEL は得られなかった。(参照 29)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

3 試験が実施されている。

① 発生毒性試験①

ウサギ (ヒマラヤ種、雌 18 匹/群) を用いた強制経口 (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日) 投与による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日までの間行なった。

80 mg/kg 体重/日投与群の多くの動物で一般状態の悪化がみられ、6 匹⁸が試験期間中に死亡した。これらの動物では消化管の出血や病変が認められた。また、80 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量は低値を示した。

吸収胚発生頻度は全投与群で有意ではない高値傾向を示したが、用量相関性はみられなかった。また、全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、80 mg/kg 体重/日投与群では通常範囲を逸脱していた。催奇形性は認められなかった。(参照 30)

② 発生毒性試験②

ウサギ（ヒマラヤ種、雌 18 匹/群）を用いた強制経口（0、1、20 又は 60 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日までの間行なった。

60 mg/kg 体重/日投与群の一部の動物で一般状態の悪化がみられ、5 匹が試験期間中に死亡した。これらの動物では潰瘍が認められた。体重増加量に異常は認められなかった。

60 mg/kg 体重/日投与群では全胚吸収の母体の増加がみられ、吸収胚発生頻度が増加した。20 mg/kg 体重/日投与群における吸収胚発生頻度は有意ではないが対照群の倍であり、通常範囲を超えていた。生存胎児数に異常は認められなかった。催奇形性は認められなかった。(参照 30)

③ 発生毒性試験③

ウサギ（ヒマラヤ種、雌 24 匹/群）を用いた強制経口（0、1、3、8 又は 20 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日までの間行なった。

一般状態に特に被験物質の投与による異常は認められなかった。また、体重増加量に異常は認められなかった。

黄体数、着床前胚死亡率、着床数、吸収胚数、生存胎児数に特に異常は認められなかった。催奇形性は認められなかった。(参照 30)

ウサギを用いた発生毒性試験①～③の結果、60 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の一般状態の悪化がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であった。また、発生毒性試験①の 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた生存胎児数の減少及び発生毒性試験②の 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた吸収胚発生頻度の増加については、共に有意ではないが生存胎児数の減少とともに吸収胚発生頻度の増加が同じ投与量でみられていることから胎児への影響と考え、胎児に対する NOAEL を 8 mg/kg 体重/日とした。

⁸ 内 1 匹は投与過誤により死亡

8. 一般薬理試験

(1) 抗炎症作用

抗炎症作用については複数の論文が報告されている。

浮腫に対する作用（カオリン誘発の足蹠浮腫；ラット 1～8 mg/kg、カラゲニン誘発の足蹠浮腫；ラット 4 mg/kg、卵白誘発の足蹠浮腫；ラット 2～16 mg/kg）、抗滲出作用（granuloma pouch 法；ラット 0.1～2 mg/kg、カラゲニン誘発胸膜炎；ラット 4、8 mg/kg）、肉芽腫増殖抑制（cotton pellet 法；ラット 0.1～0.8 mg/kg）、アジュバント関節炎に対する作用（流動パラフィン懸濁 *Mycobacterium butyricum* の注射による関節炎；ラット 0.063～0.5 mg/kg）についての報告では、カオリン誘発の足蹠浮腫、カラゲニン誘発の足蹠浮腫については抑制作用を示したが、卵白誘発の足蹠浮腫に対しては 16 mg/kg までのメロキシカムは影響しなかった。抗滲出作用についてはいずれも用量依存的な抑制を示した。肉芽腫増殖抑制については用量依存的な抑制を示した（12.2～40.5%）。アジュバント関節炎に対する作用については初期反応（ID₅₀；0.17 mg/kg）、二次反応（ID₅₀；0.12 mg/kg）共に用量依存的な抑制が認められた。（参照 31）

また、浮腫に対する作用（カラゲニン誘発の足蹠浮腫；ラット 1～10 mg/kg）、血管透過性亢進に関する作用（ヒスタミン注射による血管透過性亢進；ラット 0.3～10 mg/kg）、紫外線紅斑に対する作用（紫外線照射による紅斑強度；モルモット 0.3～10 mg/kg）、アジュバント関節炎に対する作用（流動パラフィン懸濁 *Mycobacterium butyricum* の注射による関節炎；ラット 0.025～1.6 mg/kg）についての報告では、カラゲニン誘発の足蹠浮腫については 1～10 mg/kg で用量依存的な抑制を示した（対照群 215%に対し 182～153%）。血管透過性亢進については 0.3～10 mg/kg で用量依存的な抑制を示した（7.2～29%）。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た（ED₅₀；1.13 mg/kg）。アジュバント関節炎に対する作用については体重では 0.2 mg/kg 以上、処置足腫脹率では 0.1 mg/kg 以上、非処置足腫脹率では 0.025 mg/kg 以上、関節炎では 0.1 mg/kg 以上で改善が認められた。（参照 32）

この他、メロキシカム及びメロキシカムの 3 種の代謝物についてカラゲニン誘発の足蹠浮腫に対する作用が検討されているが、10 mg/kg の静脈内投与ではメロキシカムを除き効果は認められなかった。（参照 33）

(2) 鎮痛作用

鎮痛作用については複数の論文が報告されている。

疼痛に対する作用（Randall and Selitto 変法；ラット 2～16 mg/kg）、熱刺激に対する反応（ホットプレート法；マウス）、機械刺激に対する反応（尾部クランプ法；マウス）、内臓痛反射（Lembeck and Skofitsch 法；ラット）についての報告では、疼痛に対する作用は投与 90 分後から 18 時間後のいずれの時点においても認められた。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なかった。（参照 31）

また、疼痛に対する作用（Randall and Selitto 法；ラット 1～10 mg/kg）、writhing 反応（酢酸腹腔内投与による writhing 数；マウス 0.3～10 mg/kg）、アジュバント関節炎疼痛に対する作用（流動パラフィン懸濁 *Mycobacterium butyricum* の注射による関

節炎；ラット 6.25～50 mg/kg) への影響についての報告では、疼痛、writhing 反応、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た。また Writhing 反応の抑制について 100 mg のアスピリンの同時投与は影響を及ぼさなかった。writhing 反応の ID₅₀ は 0.87 mg/kg、アジュバント関節炎疼痛の ED₅₀ は 15.8 mg/kg であった。(参照 32)

(3) 解熱作用

解熱作用に対する影響として、正常体温のラット及び酵母誘導熱に対する作用が検討されている。

8 mg/kg までのメロキシカムは正常体温のラットの体温には影響しなかった。酵母の皮下投与により発熱したラットには解熱作用を及ぼした (ID-1.0°C ; 9.01 mg/kg)。(参照 31)

(4) 消化管潰瘍発現作用

メロキシカム経口投与 (1～10 mg/kg) 24 時間後のラット小腸粘膜においては、5 mg/kg 以上の群では小腸粘膜障害が認められた。潰瘍発現作用の程度を他の NSAIDs と比較した場合、ピロキシカムの 1/2、インドメタシンの 1/4 程度であった。(参照 32)

メロキシカム経口投与 (0.4～4 mg/kg ; 3 日間) 4 時間後のラットにおいては、用量依存的に胃の消化管粘膜の病変が認められた。潰瘍発現作用の程度を他の NSAIDs と比較した場合、ピロキシカムより弱く、インドメタシン、ジクロフェナクとはほぼ同様であった。十二指腸、空腸における潰瘍は認められなかった。(参照 31)

(5) 一般症状及び行動

一般症状及び行動に及ぼす影響は、Irwin の多次元観察法 (マウス) に準じて実施されたが、100 mg/kg までの用量で影響は認められなかった。(参照 34)

(6) 自律神経系への作用

自律神経系への作用は、*in vitro* で平滑筋の収縮について摘出回腸 (モルモット ; ヒスタミンによる収縮への影響、ウサギ ; 自動運動測定) について実施された。いずれも $1 \times 10^{-5} \sim 10^{-7}$ g/mL の濃度では影響は認められなかった。(参照 34)

(7) 消化器系への作用

消化器系への作用は、胃液分泌に対する作用、胆汁分泌に対する作用 (いずれもラット ; 3～30 mg/kg)、胃腸管運動に対する作用 (無麻酔ラット ; 3～30 mg/kg、無麻酔ウサギ ; 3～30 mg/kg) について実施された。胃液分泌に対する作用では 30 mg/kg でペプシン活性の低下が認められた。胆汁分泌量に影響は認められなかった。無麻酔ラットの胃運動については 3 mg/kg 以上の投与で胃運動の亢進が認められた。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なかった。(参照 34)

(8) その他

電解質代謝に対する作用（ラット 3～30 mg/kg；尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻測定）が実施されたが、試験された用量の範囲で被験物質投与による影響は認められなかった。（参照 34） オキシソナ酸カリウムにより血中尿酸濃度を上昇させたラットにおける尿中尿酸排泄では、メロキシカムは 2～16 mg/kg の用量において用量依存的に尿酸排泄を促進した。（参照 31）

ブラジキニン誘導気管支狭窄に対する作用（モルモット；0.02～0.8 mg/kg 体重、腹腔内投与）の検討では、用量依存的な抑制作用が認められた。PAF 誘導気管支狭窄に対する作用（モルモット；12～1,000 µg/kg）の検討では、弱いながら用量依存的な抑制作用が認められた。アセチルコリン誘導気管支狭窄に対しては影響しなかった。（参照 31）

9. その他の試験

(1) 抗原性試験

SPF モルモット（ハートレイ系、雄）にメロキシカムを 14 日間経口投与（0.4 mg/kg 体重/日）、CFA 及び/又は EA と共に週 3 回 2 週間皮下投与（2 mg/kg 体重/日）してモルモットを感作させ、感作モルモットあるいは感作モルモット血清を用いて能動的全身アナフィラキシー反応（ASA）、受動皮膚アナフィラキシー反応（PCA）、ゲル内沈降反応、受動赤血球凝集反応が検討されている。

ASA では感作モルモットに 1 mg/kg 体重のメロキシカムを静脈内投与し、30 分以内のアナフィラキシー症状の有無及び 24 時間以内の生死が観察されたが、アナフィラキシー症状や死亡は認められなかった。

PCA では無処置の雄モルモットに感作血清を皮内投与し、約 4 時間後にメロキシカムとエバンスブルーの混液を静脈内投与して、その約 30 分後の背部剥離皮膚の青色斑の直径を測定することにより反応が評価されたが、いずれの感作血清でも反応は認められなかった。

ゲル内沈降反応は寒天平板を用い、1 mg/mL のメロキシカムと各感作血清それぞれ 20 µL を用いて観察されたが、いずれも沈降線は認められなかった。

受動赤血球凝集反応は 2 mg/mL のメロキシカム溶液 10 mL にヒツジ赤血球沈渣 0.4 mL を混和して感作赤血球浮遊液を作成し、56°C 30 分処理により非働化した感作血清の種々の希釈液と混和して凝集像の有無を確認することにより評価されたが、いずれの条件においても凝集像は認められなかった。（参照 35）

10. ヒトにおける知見

(1) ヒトにおける NSAIDs の毒性影響

NSAIDs については種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている。NSAIDs はアラキドン酸から環状ペルオキシド（PGG₂、PGH₂）の合成に関与するシクロオキシゲナーゼ（COX-1、COX-2 等）を阻害し、最終的に PG 類及び TX 類の生合成を阻害することにより抗炎症及び鎮痛作用を示す。一方、最も一般的な副作用として胃又は腸管の潰瘍形成が知られている。これはプロスタグランジンの減少による胃酸分泌過多、細胞保護粘液の分泌減少及び薬物そのものの局所刺激によると考えられている。

潰瘍形成は出血による貧血を伴う場合がある。この他、ヒト臨床上の副作用として、血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されている。また、ラット等の試験結果を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは使用しないこととされている。

この消化管の潰瘍形成を抑制するため、「COX-1 が多くの組織で恒常的に発現しているのに対し、COX-2 は炎症が発生した際にサイトカインや炎症メディエーターにより誘導されるため、COX-2 選択阻害薬では炎症抑制効果はそのままに COX-1 の阻害による消化管の副作用の低減が期待される」という、いわゆる「COX-2 仮説」に基づき、様々な COX-2 阻害薬が開発・実用化された。しかしながら、実際には COX を「恒常型」と「誘導型」に二分する仮説は単純化しすぎであり、「恒常型」とされた COX-1 は炎症部位でもある程度誘導されること、「誘導型」とされた COX-2 は炎症部位で誘導されるだけでなく、脊髄、脳、肝臓等の特定の部位では恒常的に発現していること、また、生理学的状況の変化によって血管内皮で誘導されることが明らかにされている。

最近になって、複数の無作為化比較試験で、ある種の COX-2 阻害剤を服用した患者で僅かではあるものの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘され、FDA 及び EMEA はいくつかのヒト用 COX-2 選択阻害薬の承認を取り消している。伝統的 NSAIDs と COX-2 選択阻害薬には明確な区分があるわけではなく、選択型は COX-1 と比較して COX-2 の阻害の程度が高く、従来型はその逆あるいは非選択的という傾向があるにすぎないが、COX-2 選択薬で得られているような十分な無作為化比較試験の知見がないため、NSAIDs によるリスク全般については明確でないとされている。一方、心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加する原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 によるプロスタサイクリン (PGI₂)⁹ の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロンボキサン A₂ (TXA₂)¹⁰ の合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランスが崩れ、結果としてリスクを上昇させると言うメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関連性が指摘されている。(参照 36、37)

メロキシカムはヒト用医薬品としても使用されている。シクロオキシゲナーゼに対しては COX-1 より COX-2 がより強いとされているが、COX-1 に対する阻害作用も認められることから COX-2 選択性とはみなされていない。(参照 38)

⁹ プロスタサイクリンは血管内皮細胞で合成され血小板の凝集を抑制する方向に作用する。

¹⁰ トロンボキサンは血小板で合成され、血管収縮や血小板凝集作用がある。

III. 食品健康影響評価

1. 生殖発生毒性試験について

ラットを用いた FDA の三節試験及びウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。催奇形性についてはラット、ウサギとも認められていない。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で着床数の減少、生存胎児数の低下、ラットを用いた発生毒性試験では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に貧血症状及び妊娠期間の延長、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、0.125 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の延長及び総死産児数の増加が認められたため、いずれも NOAEL が得られていない。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験で認められた着床数の減少及び生存胎児数の低下は用量依存的で、1 mg/kg 体重/日投与群における影響は軽微であった。ラットを用いた発生毒性試験で認められた貧血症状は亜急性・慢性毒性試験において NOAEL が得られており、妊娠期間の延長はラットを用いた周産期及び授乳期投与試験でも認められている。周産期及び授乳期投与試験の LOAEL は他と比較して一桁低い値であることを考慮すると、生殖発生毒性の評価に際しては、0.125 mg/kg 体重/日の LOAEL を用いるのが適当と考えられた。周産期及び授乳期投与試験においてみられた妊娠期間の延長について、投与 21.5 日後又は投与 22 日後までに分娩が完了した各群の母動物を分類し、直接確率計算法による再解析を行ったところ、0.125 mg/kg 体重/日投与群ではいずれの日でも分娩が完了した母動物数は対照群と比較して有意に減少していた。しかし、平均妊娠期間の値は対照群との差が僅かであり、この系統のラットで通常みられる値の範囲内にあると考えられた。また、同投与群の総死産児数の増加については、母体当たりの平均死産児数では有意差は得られていない。これらのことから 0.125 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠期間の延長及び総死産児数の増加は、影響としては重大なものではないと考えた。

2. 遺伝毒性/発がん性について

遺伝毒性については、*in vitro* の Ames 試験及び染色体異常試験、*in vivo* の小核試験が実施されており、いずれも陰性であった。発がん性試験についてはマウス及びラットを用いた 104 週間の混餌投与試験が実施されているが、いずれも発がん性を示唆する所見は認められなかった。これらのことから、メロキシカムには遺伝毒性及び発がん性はないものと考えられる。

3. NSAIDs の副作用に関する影響について

NSAIDs については鎮痛等の目的で種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている一方で、副作用として胃又は腸管の潰瘍形成、その他に血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されている。さらに最近になって、一部の COX-2 選択阻害剤で心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘された。NSAIDs 全般についての心筋梗塞や脳卒中のリスクは明確でないとされているが、リスク増加の原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 による PGI₂ の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 による TXA₂ の合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランス

が崩れ、結果としてリスクを上昇させると言うメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関連性が指摘されている。(参照 36、37)

メロキシカムの COX-1、COX-2 に対する選択性については COX-1 より COX-2 がより強いとされているが、COX-2 選択性とはみなされていない。(参照 38)

なお、上記で指摘された心筋梗塞や脳卒中のリスク上昇は、いずれも臨床用量を長期間服用した時に統計学的に認められる知見である。信頼できる NOEL に適切な安全係数を用いて設定された ADI に基づいて管理される限りにおいて、このような高用量の長期の慢性的暴露は起こり得ないと考えられる。

4. 毒性学的影響のエンドポイントについて

報告された各種の毒性試験において、最も低い濃度で被験物質投与の影響が認められたものは、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験で認められた妊娠期間の延長と総死産児数の増加で、LOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。これは、NSAIDs の副作用として重要である消化管潰瘍形成についての LOAEL/ NOAEL よりも 6 倍以上低い値であった。また、妊娠期間の延長及び死産児数の増加はメロキシカムの薬理作用に起因する可能性があり、ヒトにおける影響を評価するうえでも重要であると考えられることから、ADI 設定のためのエンドポイントとしては、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体重/日を採用するのが適当であると考えられる。

5. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

メロキシカムについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響の評価において適切と考えられるエンドポイントは、最も低い投与量で被験物質投与の影響が認められたラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体重/日 (妊娠期間の延長及び総死産児数の増加) であった。

EMEA は同じエンドポイントに対して生物学的意義は小さいとして 100 の安全係数を用いている。しかし、食品安全委員会は、0.125 mg/kg 体重/日投与群でみられた①総死産児数の増加については母体当たりの平均死産児数では有意差が得られなかったこと、②妊娠期間の延長については直接確率計算法による再解析により有意差が得られたが、平均妊娠期間の値は対照群との差が僅かであり、この系統のラットで通常みられる値の範囲内にあると考えられたことから、これらは影響としては重大なものではないが、③ヒト用医薬品では臨床用量の 0.2 mg/kg 体重程度で、副作用が認められる場合があることを考慮し、安全係数としては 2 を追加することが適当であると考えた。

以上のことから、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として 200 (種差 10、個体差 10 及び追加の 2) を適用し、ADI は 0.00063 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

以上より、メロキシカム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。

メロキシカム 0.00063 mg/kg 体重/日

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
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)]
AUC	血中薬物濃度時間曲線下面積
C _{max}	最高血（漿）中濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
ECG	心電図
ED ₅₀	50%効果量
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
HPLC-UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
ID ₅₀	50%抑制量
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
SF	安全係数
RBC	赤血球数
PG	プロスタグランジン
PGI ₂	プロスタサイクリン
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血（漿）中濃度到達時間
TP	総タンパク質
TX	トロンボキサン
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：メロキシカムの構造決定及び物理化学的性質に関する資料（非公表）
3. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：メタカム 2%注射液：輸入承認申請書（非公表）
4. 大岩陽子、柴田勉、倉員良治、仙田千晶、栗谷美穂、山下和宏ら： ^{14}C -Meloxicam の薬物動態（第 1 報）：ラットにおける単回および反復投与後の吸収、分布および排泄. 薬物動態, 1997; 12(2): 108-117
5. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Pharmakokinetik an der Ratte（非公表）
6. Busch U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, et al; Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 1998; 26(6): 576-584
7. 大岩陽子、柴田勉、仙田千晶、栗谷美穂、長倉明人、松村理一郎： ^{14}C -Meloxicam の薬物動態（第 2 報）：ラットにおける胎盤通過. 薬物動態, 1997; 12(2): 118-120
8. Schmid J, Busch U, Trummlitz G, Prox A, Kaschke S, Wachsmuth H: Meloxicam: metabolic profile and biotransformation products in the rat. Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems, 1995; 25(11): 1219-1236
9. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：The metabolism and pharmacokinetics of [^{14}C]-UH-AC 62 XX in the mini-pig following oral and intravenous administration（非公表）
10. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Tissue distribution, protein binding, excretion balance and metabolite pattern from plasma, urine and bile after oral administration in the male and female minipig（非公表）
11. T Yabe, M Honma, S Katsuki, J Wiegler, L Luetzen, H Pueschner, et al: Single and repeated dose toxicity studies of meloxicam by oral administration in minipigs. Ôyô Yakuri / Pharmacometrics, 1997; 53(3): 197-212
12. Schmid J, Busch U, Heinzl G, Bozler G, Kaschke S, Kummer M: Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 1995; 23(11): 1206-1213
13. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：仔ウシに 1 日 1 回、連続 5 日間皮下投与した際の ^{14}C -メロキシカムの薬物動態、代謝および残留（試験番号 BOI165/943277）（非公表）
14. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：ウシにおけるメロキシカムの生物学的利用率（試験番号 BOI 161/932553）（非公表）
15. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社： ^{14}C -メロキシカム 牛における単回皮下投与時の組織残留（試験番号 BOI188/983479）（非公表）

16. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：メタカム 2%注の牛における残留試験（試験番号 03-142）（非公表）
17. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Mutagenicity study with UH-AC 62 XX in the *S. typhimurium* and *E. coli* mammalian microsome assay (Ames test) (GEN TOX05/88).（非公表）
18. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Mutagenicity study with UH-AC 62 XX chromosomal aberrations in human lymphocytes in vitro (GEN TOX 04/88).（非公表）
19. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Mutagenicity study in the mouse bone marrow micronucleus assay after oral treatment (GEN-TOX 14/91).（非公表）
20. T Yabe, M Honma, S Katsuki, L Luetzen, J Wiegler, H Pueschner, et al: Oral toxicity studies of meloxicam in rats. *Ôyô Yakuri/ Pharmacometrics*, 1997; 53(1): 29-49
21. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Single dose toxicity study (ALD50) of BIBO 8032 NA, a metabolite of UH-AC62XX, in rats after intravenous administration.（非公表）
22. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：UH-AC62XX の代謝物 UH-AC110SE、AF-UH1XX および DS-AC2NA のラットにおける単回静脈内投与毒性試験（試験番号 K96006）（非公表）
23. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Meloxicam のラットにおける経口投与による 3 ヶ月間（13 週間）反復投与毒性試験（試験番号 E8907）.（非公表）
24. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Chronic toxicity study on the substance UH-AC 62 XX in rats by oral administration over a period of 18 months (Study No. 68 K volume 1).（非公表）
25. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Long-term feeding study of UH-AC62XX in mice (Project-No. 4184/87).（非公表）
26. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：Long-term feeding study of UH-AC62XX in sprague-dawley rats (Project-No. 3805/86).（非公表）
27. A Matsuo, M Nishimura, H Ushiyama, T Suzuki, S Katsuki: Fertility study with meloxicam in rats dosed orally before mating and during early period of gestation. *Ôyô Yakuri/ Pharmacometrics*, 1997; 53(1): 51-59
28. A Matsuo, M Nishimura, H Ushiyama, T Suzuki, S Katsuki: Reproduction and teratology study with meloxicam in rats dosed orally during the period of organogenesis. *Ôyô Yakuri/ Pharmacometrics*, 1997; 53(1): 61-73
29. A Matsuo, M Nishimura, H Ushiyama, T Suzuki, S Katsuki: Reproduction study with meloxicam in rats dosed orally during perinatal and postnatal period. *Ôyô Yakuri/ Pharmacometrics*, 1997; 53(1): 75-86
30. A Matsuo, M Nishimura, H Lehmann, S Katsuki: Oral teratology studies with

- meloxicam in rabbits. *Ôyô Yakuri / Pharmacometrics*, 1997; 53(1): 87-95
31. Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R, Schnitzler C:
Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res*, 1995; 44(10): 423-433
 32. 吉田益美、三輪洋司、狩野真由美、山口和政、清水雅良、久木浩平ら：Meloxicam の鎮痛・抗炎症作用. *応用薬理*, 1997; 53/(4/5): 351-366
 33. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：メロキシカムの代謝物の抗炎症作用（非公表）
 34. 山口和政、田中和彦、岩崎栄、稲田将万、松本敦也、岩田晃治ら：Meloxicam (UH-AC 62)の一般薬理試験. *応用薬理*, 1996; 52(2): 89-97
 35. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：UHAC 62 の抗原性試験（非公表）
 36. Fries S, Grosser T: The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology/ the Education Program of the American Society of Hematology*, 2005:445-451
 37. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA: Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *The Journal of clinical investigation*, 2006; 116(1): 4-15
 38. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP), “COX-2 Inhibitors in Veterinary Medicine”, 2005
 39. ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社：動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部改正の要望について、メタカム 2%注射液（メロキシカムを有効成分とする注射剤）（非公表）
 40. 医薬品添付文書：非ステロイド性消炎・鎮痛剤「モービック®錠 5 mg、モービック®錠 10 mg」、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、2011 年 8 月改訂（第 9 版）

動物用医薬品「メロキシカム」に係る評価書の主な変更点

修正箇所	(第 2 版)	(第 1 版)
P 5	<u>要約</u> (略)	
P 6 L ↓ 4	<u>2. 有効成分の一般名</u> 和名： <u>メロキシカム</u> 英名： <u>Meloxicam</u> <u>3. 化学名</u> CAS (No. 71125-38-7) (参照 2) 英名： <u>4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-Dioxide</u>	
P 12 L ↑ 16	<u>(5) 薬物動態試験 (牛)</u> (中略) <u>ホルスタイン種の泌乳牛 (低乳量群及び高乳量群各 4 頭) に ^{14}C 標識メロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した試験が実施された。</u> <u>血漿中の放射活性及びメロキシカムの薬物動態パラメーターを表 1 に示した。血漿中放射活性は両群ともに増加し、低乳量群では投与 2 時間後に、高乳量群では 3 時間後に最高となった (中央値は低乳量群で 3.291 $\mu\text{g eq/mL}$、高乳量群で 2.536 $\mu\text{g eq/mL}$)。 $T_{1/2}$ (β相) は低乳量群で 22.7 時間、高乳量群で 27.1 時間であった。血漿中メロキシカム濃度は、両群で投与 4 時間後に最高となった (低乳量群で 2.875 $\mu\text{g/mL}$、高乳量群で 2.495</u>	<u>【ウシにおける投与試験】</u> (略)

	<u>μg/mL)。AUC は低乳量群で 86.3 μg eq・hr/mL、高乳量群で 76.4 μg eq・hr/mL であった。T_{1/2} (β相) は両群ともに 17.5 時間であった。</u> <u>乳汁中の放射活性及びメロキシカムの濃度は両群とも投与 6 時間後に最高となった (放射活性濃度：低乳量群で 0.374 μg eq/mL、高乳量群で 0.394 μg eq/mL、メロキシカム濃度：低乳量群で 0.347 μg eq/mL、高乳量群で 0.325 μg eq/mL)。乳汁中のメロキシカム濃度を表 2 に示した。</u> <u>両群各 2 頭について、乳汁試料の代謝物を HPLC-UV 法により検討したところ、未変化体が試料中放射能の約 80%を占めた。代謝物は TLC 分析により、DS-AC2Na (約 1%) 及び AF-UH1SE (10～20%) と同定された。(参照 39)</u> <u>表 1 泌乳牛の ¹⁴C-メロキシカムの皮下投与後の薬物動態パラメーター</u> <u>(表略)</u> <u>表 2 泌乳牛のメロキシカムの皮下投与後の乳汁中メロキシカム濃度 (μg/mL)</u> <u>(表略)</u>	
P 13 L ↓ 1	<u>2. 残留試験</u> <u>(1) 残留試験 (牛)</u> <u>シャロレー・ホルスタイン雑種の牛 (雌雄各 2 頭/時点) に ¹⁴C 標識メロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、残留試験が</u>	

	実施された。投与 2、4、6 及び 8 日後の各組織中のメロキシカム濃度を測定した。 各組織中のメロキシカム濃度を表 3 に示した。どの組織においても投与 2 日後に最高濃度を示した。(参照 15) 表 3 牛のメロキシカム皮下投与後の組織中濃度① (µg/g) (表略) ホルスタイン種の牛 (去勢雄又は雌各 2 頭/時点) にメロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 2、4、6 及び 8 日後の各組織中のメロキシカム濃度を測定した。 各組織中のメロキシカム濃度を表 4 に示した。投与 2 日後の筋肉、肝臓、腎臓、投与部位直下筋肉及び投与部位直下の周辺筋肉の全例に残留が認められたが、筋肉、投与部位直下筋肉及び投与部位直下の周辺筋肉は投与 4 日後以降、腎臓は投与 8 日後に全例で検出限界以下となった。しかし、肝臓においては投与 8 日後においても 1/4 例からごく微量検出された。(参照 16) 表 4 牛のメロキシカム皮下投与後の組織中濃度② (µg/g) (表略)	
P 14 L ↓ 7	(2) 残留試験 (牛 ; 乳汁) ホルスタイン種の泌乳牛 (5 頭) にメロキシカム 0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与し、乳汁を対象とした残留試験が実施された。乳汁中濃度を表 5 に示した。投与 12 時間後に最高濃度を示し	

	た後、投与 144 時間後にかけて緩やかな減衰を示し、平均で投与 72 時間後には <u>0.02 µg/g</u> 以下となった。(参照 39) 表 5 泌乳牛のメロキシカムの皮下投与後の乳汁中残留濃度 (µg/g) (表略)	
P 22 L ↓ 4	<u>(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)</u> <u>ラット (SD 系、雌雄各 24 匹/群) を用いた強制経口 (雄 : 0、1、2.5 又は 9 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1、2.5 又は 5 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。(中略)</u> 一般的な臨床症状観察では、<u>最高用量投与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。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で摂餌量と体重増加量の低値が認められた。摂水量は最高用量投与群の雌雄で高値を示した。</u> (中略) <u>全投与群で着床数及び雄の生存胎児数の有意な減少が認められた。これらの所見は用量依存的であった。2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で着床率の低下、吸収胚/死亡胎児率の上昇及び雌の生存胎児数の減少が、5 mg/kg 体重/日投与群で黄体数の減少がみられた。(中略)</u> <u>本試験において、全投与群で着床数及び雄の生存胎児数の減少が認められたことから、NOAEL は求められなかった。(参照 27)</u>	【ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験】 <u>SD ラット (雌雄各 24 匹/群) を用いた強制経口 (雄 : 0、1、2.5、9 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。(中略)</u> 一般的な臨床症状観察では、<u>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。雌の 2.5 mg/kg 以上投与群で摂餌量と体重増加量の低値が認められた。摂水量は高用量群の雌雄で高値を示した。</u> (中略) <u>5 mg/kg 投与群では黄体数が減少し、全ての投与群で着床数の減少、雄胎児数の低下が認められた。2.5 mg/kg 以上投与群で着床率の低下、吸収胚/死亡胎児率の上昇、雌胎児数の減少がみられた。(中略)</u> 本試験における <u>NOAEL は求められなかった。(参照 21)</u>

P 22 L↓22	<u>（２）発生毒性試験（ラット）</u> <u>ラット（SD 系、雌 36 匹/群）を用いた強制経口（0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日）投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。（中略）</u> F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、全投与群で貧血症状が認められ、<u>2 mg/kg 体重/日以上投与群で数個体に立毛が認められた。貧血症状は授乳 5 日には消失した。4 mg/kg 体重/日投与群で授乳期初期に体重増加量の低値が認められた。帝王切開された個体では全投与群で胃の上皮粘膜に潰瘍や穿孔が認められた。（中略）</u> 自然分娩群では、全投与群で妊娠期間の延長が認められ、<u>4 mg/kg 体重/日投与群で死産児数の増加がみられた。離乳後の F₁ 動物の行動観察では、オープンフィールド試験で 2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に身づくろいの頻度の低下、4 mg/kg 体重/日投与群の雄に立ち上がりの頻度低下が認められたが、その他の項目ではいずれも異常は認められなかった。（中略）</u> 本試験において、<u>全投与群で貧血症状が認められたことから、母動物に対する NOAEL は求められなかった。一方、胎児に対する NOAEL は、被験物質投与による影響が認められなかったことから、最高用量の 4 mg/kg 体重/日であった。また、F₁ 児動物に対する NOAEL はオープンフィールド試験の結果を基に 1 mg/kg 体重/日であった。（参照 28）</u>	<u>【ラットを用いた催奇形性試験】</u> <u>SD ラット（雌 36 匹/群）を用いた強制経口（0、1、2、4 mg/kg 体重/日）投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。（中略）</u> F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、<u>全ての被験物質投与群で貧血症状が認められ、2 mg 以上投与群で数個体に立毛が認められた。貧血症状は授乳 5 日には消失した 4 mg 投与群で授乳期初期に体重増加量の低値が認められた。帝王切開された個体では全ての投与群で胃の上皮粘膜に潰瘍や穿孔が認められた。（中略）</u> 自然分娩群では、<u>全ての被験物質投与群で妊娠期間の延長が認められ、4 mg 投与群で死産児数の増加がみられた。離乳後の F₁ 動物の行動観察では、オープンフィールド試験で 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の頻度低下が認められたが、その他の項目ではいずれも異常は認められなかった。（中略）</u> 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、<u>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。（参照 22）</u>
P 23 L↓10	<u>（３）周産期及び授乳期投与試験（ラット）</u> <u>ラット（SD 系、雌 24 匹/群）を用いた強制経口（0、0.125、</u>	<u>【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験】</u> <u>SD ラット（雌 24 匹/群）を用いた強制経口（0、0.125、0.25、</u>

	0.25 又は 0.5 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。(中略) F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、全投与群で貧血症状、着色便あるいは立毛が認められた。これらは分娩後 5 日には消失した。0.5 mg/kg 体重/日投与群では分娩後 7 日まで体重の低値が認められ、妊娠 21 日と分娩後 1 日の摂餌量が低値を示した。0.125 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群の 4 匹が分娩中に死亡し、剥離胎盤や凝血塊が子宮内に認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の死亡例では、胃の粘膜上皮に潰瘍や穿孔、粘土様の内容物を含み萎縮した盲腸が認められた。0.25 mg/kg 体重/日以上投与群の全産児を喪失したほとんどの親動物で胃の潰瘍や穿孔が認められた。 F₀ 母動物の全投与群で妊娠期間が延長し、総死産児数が増加した。0.25 mg/kg 体重/日以上投与群で母体当たり平均死産児数の増加、生存出生児数及び出産指数が低値を示した。分娩後 4 日までの児生存率の低値が 0.5 mg/kg 体重/日投与群で認められた。 F₁ 動物の行動観察の結果には投与の影響はみられなかった。繁殖成績に関しては、0.5 mg/kg 体重/日投与群の着床数、着床率に低値が認められた。(中略) 本試験において、母動物及び F₁ 児動物に対する NOAEL は得られなかった。	0.5 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。(中略) F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、全ての投与群で貧血症状、着色便あるいは立毛が認められた。これらは出産後 5 日には消失した。0.5 mg 投与群では分娩後 7 日まで体重の低値が認められ、妊娠 21 日と分娩 1 日の摂餌量が低値を示した。0.125 mg 投与群の 1 匹と 0.5 mg 投与群の 4 匹が分娩中に死亡し、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や穿孔、粘土様の内容物を含み萎縮した盲腸が認められた。0.25 mg 以上投与群の全産児を喪失したほとんどの親動物で胃の潰瘍や穿孔が認められた。 F₀ 母動物の全ての投与群で妊娠期間が延長し、総死産児数が増加した。0.25 mg 以上投与群で母体当たり平均死産児数、生存出生児数及び出産指数が低値を示した。出産後 4 日までの児生存率の低値が 0.5 mg 投与群で認められた。 F₁ 動物の行動観察の結果には投与の影響はみられなかった。繁殖成績に関しては、0.5 mg 投与群の着床数、着床率に低値が認められた。(中略) 本試験では母動物及び F₁ 胎児に対する NOAEL は得られなかった。
P 23 L ↑ 7	(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (中略) ① 発生毒性試験①	【ウサギを用いた催奇形性試験】 (中略) ヒマラヤウサギ (雌 18 匹/群) を用いた強制経口 (0、5、20、

ウサギ（ヒマラヤ種、雌 18 匹/群）を用いた強制経口（0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日）投与による<u>発生毒性試験</u>において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日までの間行つた。 80 mg/kg 体重/日投与群の多くの動物で一般状態の悪化がみられ、6 匹が試験期間中に死亡した。これらの動物では消化管の出血や病変が認められた。また、80 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量は低値を示した。 吸収胚発生頻度は全投与群で有意ではない高値傾向を示したが、用量相関性はみられなかった。また、全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、80 mg/kg 体重/日投与群では通常範囲を逸脱していた。催奇形性は認められなかった。（参照 30） ② 発生毒性試験② ウサギ（ヒマラヤ種、雌 18 匹/群）を用いた強制経口（0、1、20 又は 60 mg/kg 体重/日）投与による<u>発生毒性試験</u>において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日までの間行つた。 60 mg/kg 体重/日投与群の一部の動物で一般状態の悪化がみられ、5 匹が試験期間中に死亡した。（中略） 60 mg/kg 体重/日投与群では全胚吸収の母体の増加がみられ、吸収胚発生頻度が増加した。20 mg/kg 体重/日投与群における吸収胚発生頻度は有意ではないが対照群の倍であり、通常範囲を超えていた。生存胎児数に異常は認められなかった。催奇形性は認	80 mg/kg 体重/日）投与による<u>催奇形性試験</u>において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行つた。 80 mg 投与群の多くの動物で一般状態の悪化が見られ、6 匹が試験期間中に死亡した。これらの動物では消化管の出血や病変が認められ、体重増加量は低値を示した。 全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、80 mg 投与群では通常範囲を逸脱していた。催奇形性は認められなかった。 ヒマラヤウサギ（雌 18 匹/群）を用いた強制経口（0、1、20、60 mg/kg 体重/日）投与による<u>催奇形性試験</u>において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行つた。 60 mg 投与群の一部の動物で一般状態の悪化が見られ、5 匹が試験期間中に死亡した。（中略） 60 mg 投与群では全胚吸収の母体の増加がみられ、吸収胚発生頻度が増加した。20 mg 投与群における吸収胚の頻度は対照群の倍であり、通常範囲を超えていた。催奇形性は認められなかった。
--	--

	められなかった。（参照 30） ③ 発生毒性試験③ ウサギ（ヒマラヤ種、雌 24 匹/群）を用いた強制経口（0、1、3、8 又は 20 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日までの間行った。（中略）（参照 30） ウサギを用いた発生毒性試験①～③の結果、60 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の一般状態の悪化がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日であった。また、発生毒性試験①の 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた生存胎児数の減少及び発生毒性試験②の 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた吸収胚発生頻度の増加については、共に有意ではないが生存胎児数の減少とともに吸収胚発生頻度の増加が同じ投与量でみられていることから胎児への影響と考え、胎児に対する NOAEL を 8 mg/kg 体重/日とした。	ヒマラヤウサギ（雌 24 匹/群）を用いた強制経口（0、1、3、8、20 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行った。（中略） ウサギを用いた催奇形性試験における NOAEL は母動物に対して 20 mg/kg 体重/日、胎児に対して 8 mg/kg 体重/日であった。
P 29 L ↓ 2	1. 生殖発生毒性試験について ラットを用いた FDA の三節試験及びウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。（中略）ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で着床数の減少、生存胎児数の低下、ラットを用いた発生毒性試験では 1 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に貧血症状及び妊娠期間の延長、ラ	【生殖発生毒性試験について】 FDA の 3 節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。（中略）ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では 1 mg 以上投与群で着床数の減少、生存胎児数の低下、ラットを用いた催奇形性試験では 1 mg 以上投与群で母動物に貧血症状と、妊娠期間の延長、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、

	ットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、<u>0.125 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の延長及び総死産児数の増加が認められたため、いずれも NOAEL が得られていない。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験で認められた着床数の減少及び生存胎児数の低下は用量依存的で、1 mg/kg 体重/日投与群における影響は軽微であった。ラットを用いた発生毒性試験で認められた貧血症状は亜急性・慢性毒性試験において NOAEL が得られており、妊娠期間の延長はラットを用いた周産期及び授乳期投与試験でも認められている。（中略）</u> <u>周産期及び授乳期投与試験においてみられた妊娠期間の延長について、投与後 21.5 日又は投与 22 日後までに分娩が完了した各群の母動物を分類し、直接確率計算法による再解析を行ったところ、0.125 mg/kg 体重/日投与群ではいずれの日でも分娩が完了した母動物数は対照群と比較して有意に減少していた。しかし、平均妊娠期間の値は対照群との差が僅かであり、この系統のラットで通常みられる値の範囲内にあると考えられた。また、同投与群の総死産児数の増加については、母体当たりの平均死産児数では有意差は得られていない。これらのことから 0.125 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠期間の延長及び総死産児数の増加は、影響としては重大なものではないと考えた。</u>	0.125 mg 以上投与群で妊娠期間の延長と総死産児数の増加が認められたため、いずれも NOAEL が得られていない。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験で認められた着床数の減少、生存胎児数の低下は用量依存的で、1 mg 投与群における影響は軽微であった。ラットを用いた催奇形性試験で認められた貧血症状は亜急性・慢性毒性試験において NOAEL が得られており、妊娠期間の延長はラットを用いた周産期及び授乳期投与試験でも認められている。（中略）
P 30 L ↓ 18	5. 一日摂取許容量（ADI）の設定について （前略） 毒性学的影響の評価において適切と考えられるエンドポイントは、最も低い投与量で被験物質投与の影響が認められたラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体	【一日摂取許容量（ADI）の設定について】 （前略） 毒性学的影響の評価において適切と考えられるエンドポイントは、最も低い投与量で被験物質投与の影響が認められたラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL 0.125 mg/kg 体

	重/日（妊娠期間の延長<u>及び</u>総死産児数の増加）であった。 EMEA は同じエンドポイントに対して生物学的意義は小さいとして 100 の安全係数を用いている。しかし、<u>食品安全委員会</u>は、<u>0.125 mg/kg 体重/日投与群でみられた①総死産児数の増加</u>については母体当たりの平均<u>死産児数</u>では有意差が得られなかったこと、<u>②妊娠期間の延長</u>については直接確率計算法による再解析により有意差が得られたが、平均妊娠期間の値は対照群との差が僅かであり、この系統のラットで通常みられる値の範囲内にあると考えられたことから、これらは影響としては重大なものではないが、<u>③ヒト用医薬品では臨床用量の 0.2 mg/kg 体重程度</u>で、副作用が認められる場合があることを考慮し、安全係数としては<u>2</u>を追加することが適当であると考えた。 以上のことから、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の <u>LOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として 200（種差 10、個体差 10 及び追加の 2）</u>を適用し、ADI は 0.00063 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。	重/日（妊娠期間の延長<u>と</u>総死産児数の増加）であった。EMEA は同じエンドポイントに対して生物学的意義は小さいとして 100 の安全係数を用いている。しかし、総死産児数の増加については母体当たり平均では有意差が<u>ないものの</u>、妊娠期間延長については<u>分娩日毎にみても直接確率計算法</u>で有意差が得られており、ヒト臨床の用量が<u>0.2 mg/kg 体重程度</u>で、副作用が認められる場合があること、<u>周産期及び授乳期投与試験</u>で影響が強く、妊娠時にヒト臨床で適用外であることを考慮し、安全係数としては<u>種差 10、個体差 10 に加えて追加の 2 の 200</u>を適用し、ADI は 0.00063 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。												
P32 別紙	<table><tr><td>略称等</td><td>名称</td></tr><tr><td>Hb</td><td>ヘモグロビン（血色素）量</td></tr><tr><td>HPLC・UV</td><td>UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー</td></tr></table>	略称等	名称	Hb	ヘモグロビン（血色素）量	HPLC・UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー	<table><tr><td>略称等</td><td>名称</td></tr><tr><td>Hb</td><td>ヘモグロビン（血色素）</td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table>	略称等	名称	Hb	ヘモグロビン（血色素）		
略称等	名称													
Hb	ヘモグロビン（血色素）量													
HPLC・UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー													
略称等	名称													
Hb	ヘモグロビン（血色素）													

※ P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数

他に単位等について記載整備を行った。