

（案）

動物用医薬品評価書

トルフェナム酸

2016年2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	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）	7
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	8
(3) 薬物動態試験（イヌ）	8
(4) 薬物動態試験（豚）	8
(5) 薬物動態試験（牛）	9
(6) 薬物動態試験（ヒト）	10
(7) 薬物動態試験（ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）	11
(8) 代謝試験（ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）	11
(9) 代謝試験（牛及び豚）	12
2. 残留試験	13
(1) 残留試験（牛）①	13
(2) 残留試験（牛）②	14
(3) 残留試験（乳汁）①	14
(4) 残留試験（乳汁）②	14
(5) 残留試験（豚）	14
(6) 残留マーカーについて	15
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	16
(1) 急性毒性試験	16
5. 亜急性毒性試験	18
(1) 亜急性毒性試験（マウス及びラット）＜参考資料＞	18

1		
2	(2) 3 及び 4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	19
3	(3) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）	19
4	(4) 6 か月間 反復投与 亜急性毒性試験（ラット）	20
5	(5) 9 か月間 反復投与 亜急性毒性試験（ラット）	22
6	(6) 10 日間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料＞	23
7	(7) 1 か月間亜急性毒性試験（ウサギ）	23
8	(8) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	23
9	(9) 6 か月間亜急性毒性試験（ミニブタ）＜参考資料＞	24
10	6. 慢性毒性及び発がん性試験	25
11	(3) 1) 80 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	25
12	(4) 2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	27
13	7. 生殖発生毒性試験	28
14	(1) 3 世代繁殖試験（ラット）	28
15	(2) 1) 生殖発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞	29
16	(3) 2) 生殖発生毒性 交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）	30
17	(4) 3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）①＜参考資料＞	31
18	(5) 4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）②	32
19	(6) 5) 発生毒性試験（ラット）①＜参考資料＞	33
20	(7) 6) 発生毒性 器官形成期投与試験（ラット）②	34
21	(8) 7) 発生毒性試験（ウサギ）①	35
22	(9) 8) 発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料＞	36
23	8. その他の試験	37
24	(1) 安全性試験（ラット）＜参考資料＞	37
25	(2) 安全性試験（牛及び豚）＜参考資料＞	37
26	(3) 薬効試験	37
27	(4) 皮膚感作性試験＜参考資料＞	38
28	9. ヒトにおける知見	38
29		
30	III. 国際機関等における評価	41
31	1. EMEA（EMEA）における評価	41
32	2. 豪州政府における評価	41
33		
34	IV. 食品健康影響評価について	42
35		
36	・表 11 EMA 及び豪州における各種試験の無毒性量等の比較	44
37	・別紙 1：代謝物/分解物略称	46
38	・別紙 2：検査値等略称	46
39	・参照	48
40		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
 2010 年 2 月 16 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 0215 第 82 号）、関係資料の接受
 2010 年 2 月 18 日 第 320 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2015 年 6 月 30 日 追加資料提出
 2016 年 1 月 13 日 第 188 回動物用医薬品専門調査会
 2016 年 2 月 19 日 第 189 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	

(2015 年 7 月 1 日から)
 佐藤 洋（委員長）
 山添 康（委員長代理）
 熊谷 進
 吉田 緑
 石井 克枝
 堀口 逸子
 村田 容常

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2015 年 10 月 1 日から)

青山 博昭（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
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

要 約

抗炎症薬である「トルフェナム酸」(CAS No. 13710-19-5) について、EMEA の評価書、豪州政府資料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等は、薬物動態（ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚 及びヒト）、代謝（ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト）、残留（牛及び豚）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット、及びウサギ 及びイヌ）、亜急性毒性（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ）、慢性毒性及び発がん性（マウス及びラット）、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）等の試験成績等である。

〔以降は審議後に記載。〕

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：トルフェナム酸

英名：Tolfenamic acid

3. 化学名

CAS (No. 13710-19-5)

英名：2-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]benzoic acid

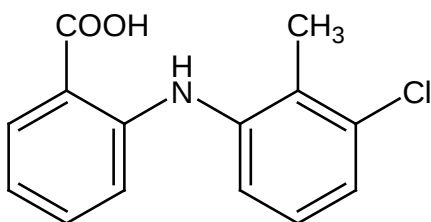
4. 分子式

 $C_{14}H_{12}ClNO_2$

5. 分子量

261.7

6. 構造式



(参照 2) [2 : Merck Index]

7. 使用目的及び使用状況

トルフェナム酸は、フェナム酸系の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）である。シクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し、アラキドン酸から炎症反応を仲介に関与するプロスタグランジン（PG）及びトロンボキサンへの変換を抑制することにより、解熱、抗炎症及び鎮痛作用を示す。（参照 3～7）1976 年に初めて、PGE₂の生成を阻害することが Medica Pharmaceutical 社（フィンランド）の研究者により報告されている。

（参照 A） [3: EMEA-1] [4: 豪 NRA 1. 1 (page 3/40)] [5: 豪 Tox2001 (page 7/8)] [6: 文献 (Pentikäinen et al., 1981)] [7: 文献 (国仲ら, 1981)] [A: 文献 (Lindén IB et al., 1976)]

石川専門委員提供
文献より修正

トルフェナム酸は、ヒト用医薬品として開発され、その後、動物用として牛及び豚用の注射剤並びに馬（食用ではない）用の経口ペースト剤が開発された。

海外では、牛における呼吸器疾患や乳房炎の補完療法（2 mg/kg 体重/日の用量を 2 日間隔で 2 日筋肉内投与又は 2 mg/kg 体重/日を 2 回若しくは 4 mg/kg 体重を単回静脈内投与）や豚における子宮炎・乳房炎・無乳症（Metritis-Mastitis-Agalactia (MMA)）症

1 候群の治療（2 mg/kg 体重を単回筋肉内投与）に用いられる。（参照 3～5） [3 : EMEA- 2] [4 :
2 豪 NRA 1.1～1.4 (page 3/40)] [5 : 豪 Tox2001, p. 1]

3 日本では、ヒト用医薬品として以前使用されたが、現在は使用されていない。動物用
4 医薬品としての承認はない。

5 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。（参照 1）
6

【石川専門委員】 CAS データベースによると、最初に合成が報告されたのは 1962 年のベルギー
特許、その後 1972 年まではアメリカ、ヨーロッパ諸国の特許が検索結果として出てきました。
1976 年に初めて PGE2 の生成を阻害するという原著論文が出ています（Linden, Inge B.; Parantainen, J.; Vapaatalo, H. From Scandinavian Journal of Rheumatology (1976), 5(3), 129-32.） PDF で確認したところ、著者の所属はフィンランドの Research Laboratories of Medica Ltd. とありました。検索結果と論文を提供します。

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA の評価書、豪州政府資料等を基に、トルフェナム酸の毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～14）

代謝物/分解物等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）

ラット（SD 系、性別及び匹数不明）にトルフェナム酸のベンゼン環の炭素を ^{14}C で放射標識したものを単回又は反復経口投与（6 mg/kg 体重/日、投与期間不明）し、薬物動態試験が実施された。

血中の放射活性は投与 6 時間後に最高値に達し、その後徐々に減少した。トルフェナム酸は血漿タンパク質と結合した。肝臓や腎臓等の複数の組織において、放射活性は高値を示し、尿及び糞から速やかに排泄された。排泄率は投与 48 時間で 90% 超であった。

妊娠 12 日のラットに経口投与したところ、胎児から微量の放射活性が検出された。

（参照 4）[豪 NRA page 4, 18/40 (Ref1: F Uda et al, 1981)]

ラット（SD 系、性別及び匹数不明）に ^{14}C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）を経口投与（6 mg/kg 体重/日）し、吸収、分布、胎盤移行及び蓄積性が検討された。

トルフェナム酸及びその代謝物は、血漿タンパク質と結合し、血球には移行しなかった。高濃度の放射活性が血漿及び消化管中粘膜でみられ、肝臓及び腎臓でも高く分布していた。投与後 48 時間で投与放射活性の 41% が尿中に、51% が糞中に排泄された。胎児への移行は無視できる程度であった。特異的な蓄積作用はみられなかった。（参照 4、5）[4: 豪 NRA page 19/40 (Ref2: F Uda et al, 1977i)] [5: 豪 Tox2001, p. 7]

同様の試験が実施され、尿、糞、胆汁及び血漿中の代謝プロファイルが検討された。

尿中に投与放射活性の 48% が排泄され、尿中放射活性の 85.3% が Met 1 [代謝物 A] のグルクロン酸抱合体であった。胆汁中の ~~投与~~放射活性の 79% がトルフェナム酸のグルクロン酸抱合体であった。糞中の放射活性の多くは未変化のトルフェナム酸で、暫定的に *N*-(3-chloro-2-methyl-~~3'-chloro~~phenyl)-3-hydroxyanthranilic acid [代謝物 A] と同定された Met 1 [代謝物 A] が少量存在していた。（参照 4）[豪 NRA page 4, 19/40 (Ref2: F Uda et al, 1977i)]

山崎専門委員確認

本試験の投与後 48 時間における尿中排泄率から、トルフェナム酸の経口投与時における吸収率は少なくとも 41% と考えられた。

【石川専門委員】 位置番号にプライム(')は不要です。もし付けるとしても、主となるアントラニル酸の環の方ではなく、メチル、クロロが置換した環に付けますが、IUPAC の命名ルールでは付けません。(2 つの環を明確に見分ける必要があるときに、' を使います。) 後述するように、置換基のアルファベット順に並べるのが正式な命名ですので、*N*-(3-chloro-2-methylphenyl)-3-hydroxyanthranilic acid となります。

ラット（SD 系、雌雄各 5 匹）に ^{14}C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）を 7 日間

1 強制経口投与し、代謝プロファイルが検討された。また、別にカニューレを装着したラ
2 ット（雄 3 匹）に ^{14}C 標識トルフェナム酸を単回強制経口投与し、胆汁を採取した。

3 最終投与後 120 時間で尿から総放射活性の約 52%が、糞中から 40%が回収された。
4 最終投与 120 時間後では、放射活性は肝臓及び腎臓に多く分布していた。カニューレ装
5 着ラットの胆汁では、放射活性は投与量の 55%を占めた。（参照 4）[豪 NRA page 4, 21/40
6 (Ref6: JP Dunsire & GY McCorquodale, 1992)]

8 ラット（系統不明、雄 2 匹）にトルフェナム酸を経口投与又は静脈内投与（10 mg/kg
9 体重）し、採取した胆汁を別のラットに十二指腸内投与して、腸肝循環が検討された。

10 胆汁には、少量の遊離したトルフェナム酸と多量のトルフェナム酸のグルクロン酸抱
11 合体が含まれていた。（参照 4）[豪 NRA page 20/40 (Ref4: V Uccelli, 年代不明)]

13 (2) 薬物動態試験（ウサギ）

14 ウサギ（日本白色種、雄、匹数不明）にトルフェナム酸の 5%溶液を単回、又は一日 1
15 回で 7 日間経口投与（50 又は 150 mg/kg 体重/日）し、血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝
16 物が検討された。また、幽門を結紮したウサギにトルフェナム酸を胃内又は十二指腸内
17 投与し、血漿中濃度が測定された。

18 単回経口投与群では、血漿中のトルフェナム酸濃度は投与 1 時間後に最高値を示し、
19 2.5 時間の半減期で減少した。反復経口投与群では、蓄積性はみられなかった。胃内投与
20 ではトルフェナム酸の胃からの吸収はみられず、十二指腸内投与では血中のトルフェナ
21 ム酸濃度が上昇した。トルフェナム酸及びその代謝物は、48 時間以内に尿及び糞中に排
22 泄され、尿中排泄率は 90%であった。胆汁中排泄率は投与後 24 時間で 3.8%であった。
23 胆汁中の化合物の多くはトルフェナム酸のグリシン抱合体であり、少量は *N*-(3-chloro-
24 4-hydroxy-2-methyl-3-chloro-4-hydroxyphenyl) anthralinic acid[代謝物 C]であった。

25 （参照 4）[豪 NRA page 5, 22/40 (Ref8: Kuninaka et al, 1980)]

27 (3) 薬物動態試験（イヌ）

28 イヌ（ビーグル種、雌、匹数不明）にトルフェナム酸のカプセル錠を一日 1 回若しく
29 は一日 3 回で 1 日間、又は一日 1 回で 15 日間経口投与（10 又は 20 mg/kg 体重/日）
30 し、薬物動態試験が実施された。

31 血中のトルフェナム酸濃度は、投与 1~2 時間後に最高値に達し、2.7 時間の半減期で
32 減少した。一日 3 回投与群又は一日 1 回 15 日間投与群では、トルフェナム酸及びその
33 代謝物の血中の蓄積はみられなかった。

34 トルフェナム酸及びその代謝物の排泄は、尿中では少量（1.6%）であり、多くは糞中
35 （94%）であった。胆汁排泄は 31%を占めた。糞中の放射活性の 63%がトルフェナム酸
36 であったが、胆汁中ではグルクロン酸抱合体が主要化合物であった。（参照 4）[豪 NRA page
37 5, 20-21/40 (Ref5: K Sugai et al, 1980)]

39 (4) 薬物動態試験（豚）

40 豚（ランドレース種、雌 4 頭/時点）の臀部に ^{14}C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）

を単回筋肉内投与し、120 時間までの尿及び糞並びに組織を採取した。また、豚（ランドレース種、雌 4 頭/時点）に同様に投与し、投与 1、24 及び 72 時間後の尿及び組織を採取して、薬物動態試験が実施された。

単回筋肉内投与後、投与後 120 時間までに投与量の 55%が尿に、23%が糞に排泄された。排出 CO₂には放射活性は検出されなかった。投与 5 日後の肝臓及び腎臓中に低濃度の放射活性がみられた。投与 1 時間後の肝臓、腎臓及び投与部位筋肉には、放射活性は高濃度に分布していたが、24 時間後では急速に減少し、120 時間後には非常に低濃度となった。

尿及び組織中では、トルフェナム酸が主要化合物であり、投与 1 時間後の肝臓及び腎臓中ではトルフェナム酸がそれぞれ放射活性の 77%及び 82%を占めた。投与 24 時間後の肝臓では 45～50%に減少した。しかし、本試験では残留が低く、データの不確かさが大きかった。（参照 4）[豪 NRA page 23/40 (ref9, 29: JP Dunsire and GY McCorquodale, 1993)]

豚（品種、性別及び頭数不明）のプール血漿を用いて 0.1～20 µg/L の範囲の ¹⁴C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）との結合率が検討された。試験開始 40 分で結合率が 99%以上となったことから、濃度の影響の評価には 40 分が標準時間として選択された。この試験条件下では、調べられた全ての濃度で血漿中の結合率が 97%超となったことから、著者らは、この濃度の範囲ではトルフェナム酸と血漿との結合は飽和していないと結論付けた。また、著者らは、トルフェナム酸は専ら血漿 Alb に対して結合していると結論付けた。（参照 4）[豪 NRA page 25 of 40 (ref14: M Alvinerie, undated)]

（５）薬物動態試験（牛）

子牛（品種不明、雌雄各 2 頭）に ¹⁴C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与（2 mg/kg 体重/日）し、最終投与後 48 時間の尿及び糞並びに投与 1、4、8 及び 12 日後の各組織を採取した。また、子牛（品種不明、雌雄各 6 頭）に同様に筋肉内投与し、投与 1、4、8 及び 12 日後 ~~まで~~の各組織を採取し、薬物動態試験が実施された。

最終投与後 48 時間で投与放射活性の 67%が尿中に、21%が糞中に排泄された。胆汁排泄は化合物の性質に関係していた。4 例中 3 例の血漿中濃度は 0.5 時間後に最高値を示し、残りの 1 頭では 6 時間後に示した。放射活性は投与部位筋肉に最も高く分布し、肝臓及び腎臓では高い分布がみられた。投与 12 日後のこれらの 3 種の組織にはごく少量の残留がみられた。

尿、肝臓及び腎臓中では、トルフェナム酸及びトルフェナム酸の非抱合化した極性の高い物質が同定された。投与 12 日後の投与部位の放射活性の 96%超が未変化のトルフェナム酸であった。（参照 4）[豪 NRA page 25/40 (Ref15: JP Dunsire and GY McCorquodale, 1993)]

泌乳牛（品種不明、4 頭/時点）に ¹⁴C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）を筋肉内投与（4 mg/kg 体重）し、その投与 24 時間後に静脈内投与して、乳汁中の代謝物が検討された。

最終投与後、乳汁中の放射活性濃度は最大で 0.08 µg eq/g に達し、投与の 3 日後には、検出されなかった。

初回搾乳時の乳汁では、放射活性は乳タンパク質に多く検出され、乳汁中放射活性の 64% を占めた。少量が乳クリームや酸ホエイにみられた。乳及び乳タンパク質の放射活性のうち、トルフェナム酸はそれぞれ 10.7% 及び 13.5% であり、多くは極性代謝物であった。これらの代謝物を β-グルクロニダーゼで脱抱合化しても同定できる代謝物は生じなかった。（参照 4） [豪 NRA page 5, 26/40 (Ref16: JP Dunsire and GY McCorquodale, 1993)]

牛（品種、性別及び頭数不明）のプール血漿を用いて 0.1～20 µg/L の範囲の ¹⁴C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）との結合率が検討された。試験開始 30 分で結合率が 99% 以上となったことから、濃度の影響の評価には 40 分が標準時間として選択された。この試験条件下では、調べられた全ての濃度で血漿中の結合率が 99% 超となったことから、著者らは、この濃度の範囲ではトルフェナム酸と血漿との結合は飽和していないと結論付けた。また、著者らは、トルフェナム酸は、専ら血漿 Alb に対して結合していると結論付けた。（参照 4） [豪 NRA page 28 of 40 (ref20: M Alvinerie, 1990)]

正

（6）薬物動態試験（ヒト）

発熱した小児患者 6 名（2～14 歳、平均 7.5 歳、体重 12～50 kg、平均 29.2 kg）にトルフェナム酸の懸濁液を単回経口投与（1 mg/kg 体重）して、服用 8 時間後までの血漿中濃度が逆相 HPLC により測定された。関連する薬物動態が model-independent standard method により計算された。

薬物動態パラメーターを表 1 に示した。（参照 5） [5 : 豪 Tox2001, p. 5～6 (Niopas I et al, 1995)]

表 1 小児におけるトルフェナム酸懸濁液単回経口投与後の薬物動態パラメーター

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	総クリアランス (mL/分/kg)
平均±SE	1.09±0.44	1.4±0.4	4.61±0.40	2.82±0.21	3.83±0.41
範囲	0.65～1.63	0.5～3.0	2.74～5.98	2.19～3.40	2.79～6.08

男性（3 人）にトルフェナム酸を経口投与（200 mg）し、血清及び尿中の代謝物が検討された。

血清中のトルフェナム酸濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、2 種類の主要代謝物である *N*-(3-chloro-2-hydroxymethyl-3-chlorophenyl)-anthralinic acid [代謝物 D] 及び *N*-(3-chloro-2-formyl-3-chlorophenyl)-anthralinic acid [代謝物 E] の濃度は約 4 時間後に最高値に達した。さらにマイナーな代謝物である *N*-(3-chloro-4-hydroxy-2-methyl-3-chloro-4-hydroxyphenyl)-anthralinic acid [代謝物 C] が尿中から検出された。トルフェナム酸及びその代謝物は、グルクロン酸抱合体として排泄され、非抱合体は僅かであった。（参照 3、4） [3 : EMEA-4] [4 : 豪 NRA page 21-22/40 (Ref7: SB Pedersen et al, 1981)]

(7) 薬物動態試験（ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおいてトルフェナム酸の代謝が検討された。代謝の程度は動物種により異なる。ラット、ウサギ及びヒトでは、第Ⅰ相反応により相当量が生体内変換され、2 種類の異なる水酸化代謝物が生じた。これらはグルクロン酸抱合体として、また、ラットでは硫酸抱合体、若しくはウサギでは²グリシン抱合体として主に尿中に排泄された。ラットでは、48 時間以内に投与量の 41.5%が尿中に排泄された。イヌでは、水酸化代謝物は形成されなかった。

ラットでは、未変化のトルフェナム酸及びそのグルクロン酸抱合体が優先的に胆汁及び糞便を介して排泄された。この経路では 50%以上が消失した。トルフェナム酸の胆汁排泄は腸肝循環の程度によるが、トルフェナム酸は全ての動物種で比較的速やかに消失した。静脈内投与後の消失半減期 ($T_{1/2}$) はイヌで約 5 時間であった。(参照 5) [5: 豪 Tox2001, p. 7]

(8) 代謝試験（ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）

ラット（Wistar 系、雄 5 匹）及びウサギ（日本白色種、雄 3 匹）にトルフェナム酸を一日 3 回、5 日間経口投与（5 mg/kg 体重/回）、イヌ（ビーグル種、雌 4 匹）にトルフェナム酸を一日 3 回、5 日間及び成人男性（5 名）にトルフェナム酸を一日 3 回 3～5 日間カプセル経口投与（100 mg/回）して、尿中代謝物が検討された。

各動物種及びヒトの投与後 24 時間尿中の代謝物の投与量に対する排泄率を表 2 に示した。

尿中代謝物は、*N*-(3-chloro-2-hydroxymethyl-3-chlorophenyl)-anthralinic acid [代謝物 D] 及び *N*-(3-chloro-4-hydroxy-2-methyl-3-chloro-4-hydroxyphenyl)-anthralinic acid [代謝物 C] の 2 種類と同定された。全ての動物種で尿中の非抱合体は投与量の 3% 未満であった。 石川専門委員修正

イヌではトルフェナム酸は尿中からほとんど回収できなかった。ヒトではほとんどがグルクロン酸抱合体として、ウサギではグリシン抱合体として、ラットではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の両方として回収された。(参照 4、7) [4: 豪 NRA page 4, 5, 19-20/40 (Ref3: T Kuninaka et al, 1981)][7: 文献 (国仲ら, 1981 年)]

【石川専門委員】

- ・ *N*-(3-chloro-2-hydroxymethylphenyl) anthranilic acid が正しいです。
 - ・ *N*-(3-chloro-4-hydroxy-2-methylphenyl) anthralinic acid が正しいです（位置番号の順ではなく、置換基のアルファベット順に並べます）。
- C を先に記載してはいかがでしょうか。表中も C の方を上に記載した方が良いと思います。
- 【事務局より】 最終的に、(代謝物等略称一覧にまとめていますので、) 本文中から化合物名は削除いたします。その際、表中も含め代謝物 C、D の順に修正いたします。
- 【石川専門委員】 了解しました。

² 参照 5 の資料には記載がないが、参照 4 や 7 の資料から補足した。

表 2 各動物種及びヒトの投与後 24 時間尿中の代謝物の投与量に対する排泄率 (%)

代謝物		動物種及びヒト			
		ラット (n=5)	ウサギ (n=3)	イヌ (n=4)	ヒト (n=5)
非抱合体	トルフェナム酸	0.9±0.3 ^a	2.8±0.5	0.3±0.1	0.2±0.1
	代謝物 D	ND	ND	ND	0.5±0.3
	代謝物 C	1.0±0.4	ND	ND	0.3±0.2
グルクロン酸抱合体	トルフェナム酸	1.2±0.3	18.9±4.3	0.7±0.2	6.5±2.5
	代謝物 D	≒0	≒0	ND	12.5±2.5
	代謝物 C	14.1±4.8	3.0±1.5	ND	36.0±6.9
硫酸抱合体	トルフェナム酸	ND	ND	ND	ND
	代謝物 D	ND	ND	ND	ND
	代謝物 C	15.4±3.7	ND	ND	ND
グリシン抱合体	トルフェナム酸	ND	64.4±6.1	ND	ND
	代謝物 D	ND	ND	ND	ND
	代謝物 C	ND	ND	ND	ND
計 (%)		32.6±6.1	89.1±7.6	1.0±0.2	56.0±8.4

() : 動物数、a : 投与量に対する平均 (%) ±SD、ND : 検出せず

トルフェナム酸のカルボキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -carboxy」標識トルフェナム酸」という。）を用いて排泄物及び組織中の代謝物が同定された。全ての動物種において、トルフェナム酸は水酸化され、その後、抱合された。

ウサギでは、水酸化体はほとんど生じず、トルフェナム酸はグリシン及びグルクロン酸抱合体として尿中に（約 90%）排泄された。（参照 3） [EMA-4]

（9）代謝試験（牛及び豚）

牛及び豚では、主要排泄経路は尿で、豚では投与後 120 時間に投与量の 55%が、牛では投与後 48 時間に 46%が排泄された。尿中主要化合物はトルフェナム酸であった。（参照 3） [EMA-4]

推定された代謝経路を図 1 に示した。（参照 4） [豪 NRA 2.1]

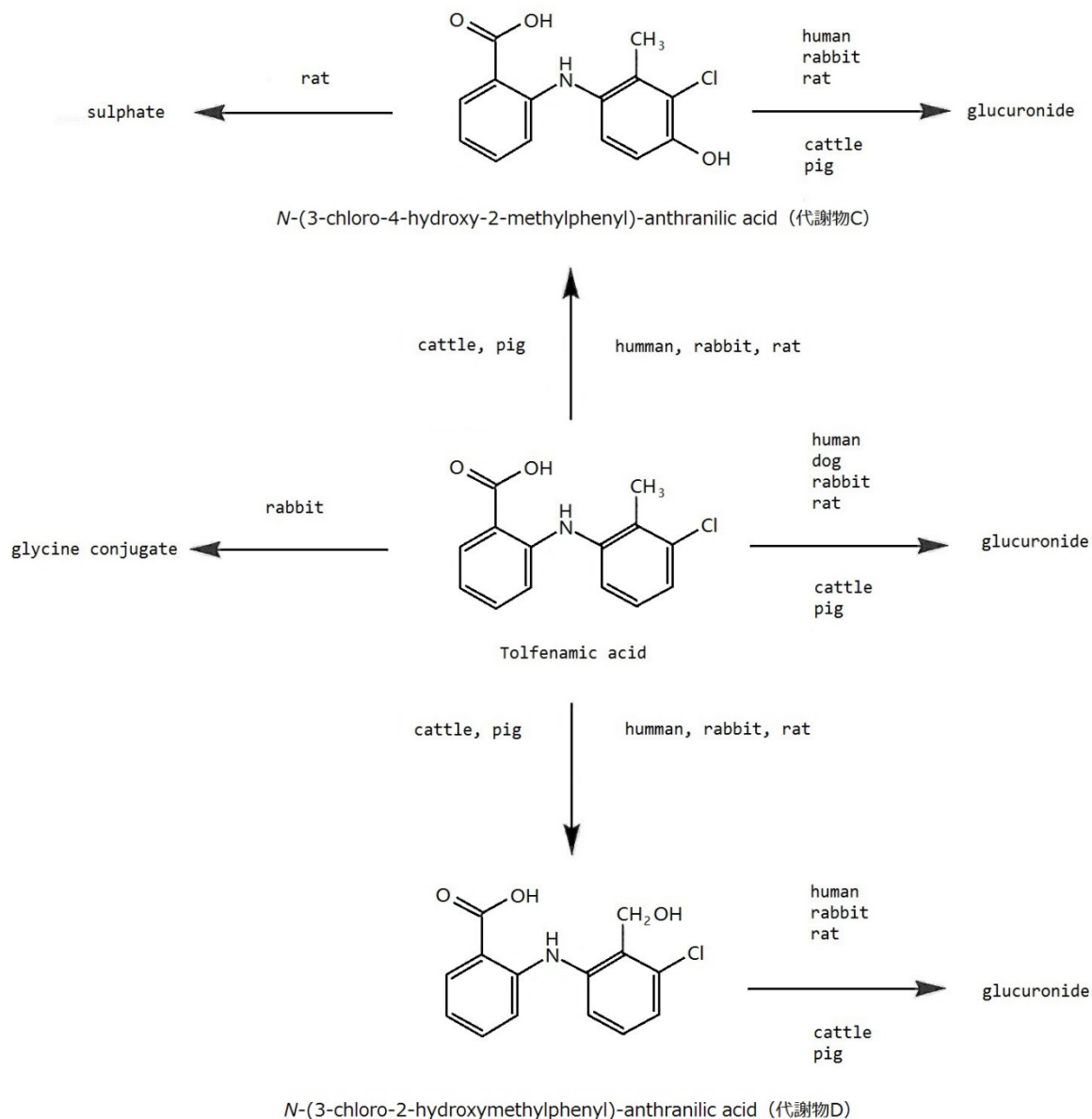


図 1 推定されるトルフェナム酸の代謝経路（参照 4 を一部改変）

【宮田専門委員】 図の中に代謝物 C、代謝物 D という記載を加えてはいかがでしょうか？
 【石川専門委員】 図の中の化合物名を本文と合わせた方がよいです。宮田先生のご意見にも賛同します。
 →【事務局より】 修正いたしました。（また、石川専門委員のご指摘に合わせ、化学名も修正しております。）

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）①

牛（品種、性別及び頭数不明）に ^{14}C 標識トルフェナム酸（標識位置不明）を静脈内投与 24 時間後に単回筋肉内投与（4 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。

最終投与 7 日後の脂肪中総残留濃度は 1.6 ng eq/g であり、筋肉中（20 ng eq/g）の 10

分の 1 であった。最終投与 14 日後では、投与部位 (85,700 ng eq/g) を除き可食組織中の総残留濃度は 60~90 ng eq/g であった。(参照 3) [EMA-14]

(2) 残留試験 (牛) ②

牛 (品種、性別及び頭数不明) に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与 (2 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。

最終投与 1 日後の総残留濃度は、肝臓で 1,400 ng eq/g、腎臓で 1,000 ng eq/g、筋肉で 500 ng eq/g 及び投与部位で 305,000 ng eq/g であった。最終投与 4 日後の全ての可食組織中放射活性は 100 ng eq/g 未満であった。投与部位の濃度は依然高かった (62,420 $\pm$ 72,000 ng eq/g)。

β -グルクロニダーゼ処理後、ほとんど全ての放射活性が組織試料から抽出できたことから、トルフェナム酸の残留物は組織と非可逆的な結合をしていないと考えられた。

HPLC によりトルフェナム酸濃度が同時に測定された。最終投与 4 日後の可食組織中濃度は、それぞれ筋肉で 20 ng/g、肝臓で 100 ng/g、腎臓で 30 ng/g 及び投与部位で 39,000 ng/g であった。

最終投与 1 日後の筋肉、肝臓及び腎臓中のトルフェナム酸は、総残留濃度のそれぞれ 80%、70%及び 30%であった。(参照 3) [EMA-14, 16]

(3) 残留試験 (乳汁) ①

牛 (品種及び頭数不明) に放射標識トルフェナム酸 (放射標識種不明) を 24 時間間隔で静脈内及び筋肉内投与 (4 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。

最終投与 24 時間後、乳汁中に放射活性が検出された (47 ng eq/g)。その後、放射活性は最終投与 3 日以内に定量限界 10 ng eq/g 近傍まで急速に低下した。(参照 3) [EMA-15]

(4) 残留試験 (乳汁) ②

牛 (品種及び頭数不明) に ^{14}C 標識トルフェナム酸 (標識位置不明) を静脈内投与後にさらに筋肉内投与 (各投与量不明) し、残留試験が実施された。

最終投与 24 時間後の乳汁中のトルフェナム酸濃度は 20 ng eq/g 未満であり、総残留濃度の 30%であった。(参照 3) [EMA-15]

(5) 残留試験 (豚)

豚 (品種、性別及び頭数不明) に [^{14}C -carboxy]標識トルフェナム酸を単回筋肉内投与 (2 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。各組織中の総残留濃度が放射測定法により、トルフェナム酸濃度が HPLC により測定された。

投与 1 日後、総残留濃度は肝臓で最高値 (0.45 μg eq/g) を示し、腎臓及び筋肉では 0.25 及び 0.01 μg eq/g であった。脂肪では定量限界未満であった。投与 5 日後では、総残留濃度は肝臓 (0.13 μg eq/g) 及び腎臓 (0.02 μg eq/g) のみにみられた。

投与 1 日後の各組織中トルフェナム酸濃度は、筋肉で 0.020 μg /g、肝臓で 0.170 μg /g、腎臓で 0.050 μg /g 及び投与部位で 2.16 μg /g であった。その後、投与 5 日後には全ての

可食組織で定量限界（0.020 µg/g）に低下した。

投与 1 日後の筋肉、肝臓及び腎臓中のトルフェナム酸は総残留濃度のそれぞれ 80%、40%及び 20%であった。（参照 3） [EMA-13, 16]

（6）残留マーカーについて

EMA の動物用医薬品委員会（CVMP）では、トルフェナム酸を残留マーカーとしている。可食組織中の総残留に対するトルフェナム酸の割合は、豚では筋肉 0.8、肝臓 0.4、腎臓 0.2、牛では筋肉 0.6、肝臓 0.7、腎臓 0.3 及び乳汁 0.3 であった。（参照 3） [EMA-Conclusion and Recommendation]

豪州政府資料では、牛及び豚の組織並びに牛の乳汁の代謝試験から、乳汁中総放射活性の主要成分がトルフェナム酸であり、*N*-(3-chloro-4-hydroxy-2-methyl-3-chloro-4-hydroxyphenyl)-anthralinic acid [代謝物 C] は少量であったことから、残留マーカーをトルフェナム酸としている。これは EMA と一致している。（参照 4） [豪 NRA- 2.2 p. 6]

石川専門委員修正

3. 遺伝毒性試験

トルフェナム酸及びその代謝物の遺伝毒性試験結果を表 3 及び 4 にまとめた。（参照 3、5、7、8） [3 : EMA- 8] [8 : 追加提出資料①-13.] [5 : 豪 Tox2001, p. 10] [9 : 追加提出資料②-Q4]

表 3 遺伝毒性試験結果（トルフェナム酸）

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2 pKM101、WP2 uvrA pKM101	500～1,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	～2,000 µg/plate	陰性
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	～400 mg/mL (-S9)	陰性
	突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	～100 µg/mL (±S9)	擬陽性 ^a
	染色体異常試験	CHO 細胞	6.25～150 µg/mL (-S9; 22 hr、+S9; 6 hr)	擬陽性 ^b
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス（雌雄各 15 匹）、骨髄	800 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性
	不定期 DNA 試験	マウス、肝臓	150 又は 500 mg/kg 体重、経口投与	陰性

a : S9 存在下及び非存在下の 50 µg/mL 以上で毒性がみられ、毒性用量においてのみ、再現性のある弱い小コロニー数の増加が認められた。

b : 毒性用量において S9 非存在下で構造異常と核内倍加、S9 存在下で構造異常が僅かに誘発された。

表 4 遺伝毒性試験結果（代謝物）

被験物質	試験	対象	用量	結果
N -2- CH ₃ -3- Cl-4- OHphe nyl-AA 〔代謝物 C〕	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2 pKM101、WP2 <i>uvrA</i> pKM101	500～1,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	～2,000 µg/plate (-S9)	陰性
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	～400 mg/mL (-S9)	陰性
N -2- CH ₂ OH -3- Clphen yl-AA 〔代謝物 D〕	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>E. coli</i> WP2 pKM101、WP2 <i>uvrA</i> pKM101	500～1,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	～2,000 µg/plate (-S9)	陰性
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	～400 mg/mL (-S9)	陰性

【石川専門委員】 上記表の略称の定義がどこにもありません。
→【事務局より】 削除しました。

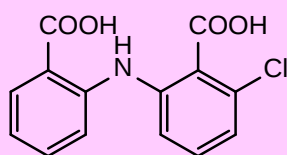
マウスリンフォーマを用いた突然変異試験 と及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験で擬陽性結果が得られているが、異なる臓器で行われた 2 種類の *in vivo* 試験を含む他の全ての試験において陰性であることから、トルフェナム酸は生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。 調査会后修正 石川専門委員修正

4. 急性毒性試験

-(1) 急性毒性試験

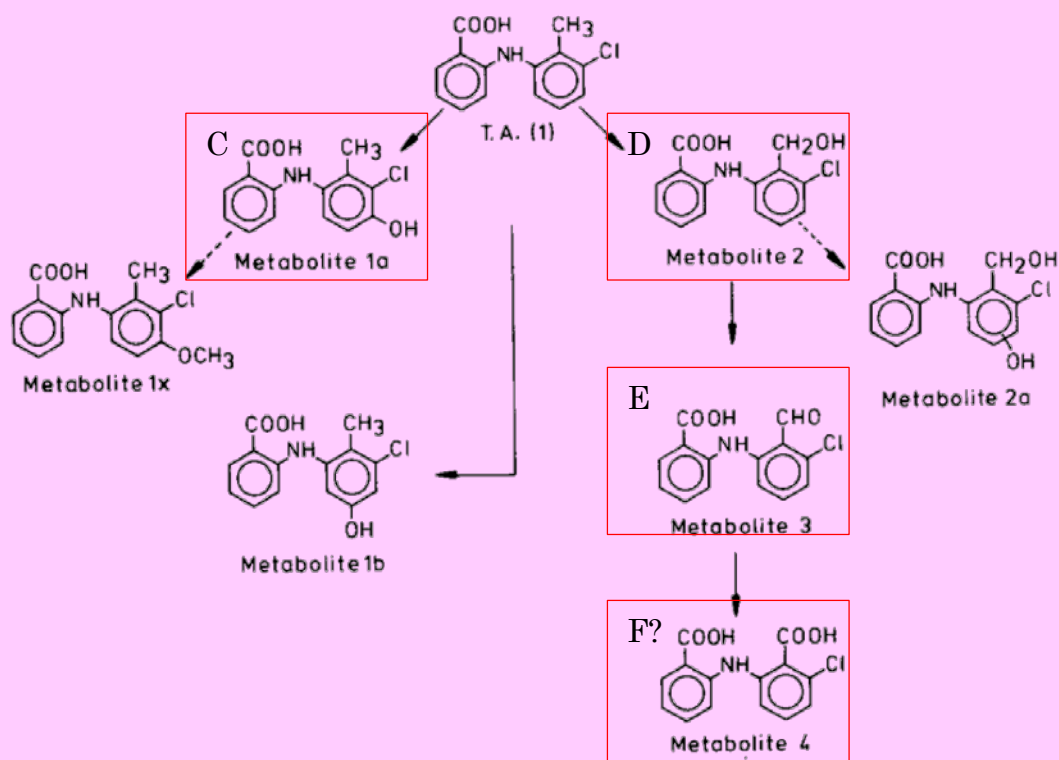
トルフェナム酸の LD₅₀は、投与経路と被験動物によるが 200～1,000 mg/kg 体重で、2 種類の水酸化代謝物及び N-(2-carboxyphenyl)-~~N~~-3-chloroanthranilic acid [代謝物 F] は、トルフェナム酸より低毒性である。（参照 3） EMEA- 4 石川専門委員修正

【石川専門委員】 この命名は誤りです。



恐らくトルフェナム酸の代謝物である上記構造式と思われます。これであれば、

N-(2-carboxyphenyl)-6-chloroanthranilic acid です。以降の代謝物 F の記述に関しても同様。



【参照】 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 4, Issue 1, 1986, Pages 69–82 (doi:10.1016/0731-7085(86)80025-5) より

ラットにおける 2 種類の代謝物 *N*-(3-chloro-2-hydroxymethyl-3-chlorophenyl)-anthranilic acid [代謝物 D] 及び *N*-(3-chloro-4-hydroxy-2-methyl-3-chloro-4-hydroxyphenyl)-anthranilic acid [代謝物 C] の急性毒性（経口、皮下及び腹腔内投与）が調べられ、いずれも全ての投与経路について未変化のトルフェナム酸より毒性は低かった。詳細なデータは提供されなかった。

トルフェナム酸のもう一つの代謝物である *N*-(2-carboxyphenyl)-~~*N*~~-3-chloroanthranilic acid [代謝物 F] についても調べられた。マウスに 2,560 mg/kg 体重まで単回経口投与したが、死亡あるいは行動異常はなく、経口投与による LD₅₀は 2,560 mg/kg 体重以上であった。（参照 5） [豪 Tox2001, p. 10] 石川専門委員修正

表 5 にトルフェナム酸及び *N*-(2-carboxyphenyl)-~~*N*~~-3-chloroanthranilic acid [代謝物 F] の LD₅₀をまとめた。（参照 5、10） [5: 豪 Tox2001, p. 7] [10: 文献（尾崎ら, 1983）] 石川専門委員修正

表 5 トルフェナム酸及びその代謝物の急性毒性試験結果

被験物質	動物種	投与経路	剤型等	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
トルフェナム酸	マウス	経口	Na 塩	735
			遊離酸	597

			製剤（錠剤）	699*
		静脈内	Na 塩	98
			製剤	73
		腹腔内	Na 塩	121
		皮下	Na 塩	278
		筋肉内	製剤	274
	ddY マウス	経口	遊離酸	雄：280、雌：356
		腹腔内	遊離酸	雄 185、雌 249
		皮下	遊離酸	雄：267、雌：286
	ラット	経口	Na 塩	508
		静脈内	Na 塩	112
	Donryu ラット	経口	遊離酸	雄：260、雌：279
		皮下	遊離酸	雄：246、雌：334
		腹腔内	遊離酸	雄：238、雌：299
	Wistar ラット	経口	遊離酸	雄：240、雌：225
	SD ラット	経口	遊離酸	雄：280、雌 305
	ウサギ	経口	遊離酸	900
		静脈内	Na 塩	40
	JW ウサギ	経口	遊離酸	雄：771、雌：562
	雑種イヌ	経口	遊離酸	雌雄混合：>1,000
	代謝物 F	マウス	経口	>2,560

*：致死量中央値

5. 亜急性毒性試験

(1) 亜急性毒性試験（マウス及びラット）＜参考資料³＞

マウス及びラット（系統不明、雌雄各 5 匹/群）を用いたトルフェナム酸の混餌投与（0、20、70、120 又は 170 mg/kg 体重/日、投与期間不明）による亜急性毒性試験が実施された。生存例の血漿試料が HPLC により分析された。

マウスの試験では、70 mg/kg 体重/日以上投与群で各雌 1 例、120 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び 170 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が死亡した。死亡時期は不明であった。

血漿中のトルフェナム酸（非抱合体＋グルクロン酸抱合体）の濃度は 2.2～13.4 µg/mL であった。未知の代謝物がクロマトグラム上に認められた。

ラットの試験では、170 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例、120 mg/kg 体重/日以上投与群の雄全例が死亡した。死亡時期は不明であった。

血漿中のトルフェナム酸（非抱合体＋グルクロン酸抱合体）の濃度は 2.8～10 µg/mL であった。トルフェナム酸の他にヒトでもみられる 3 種類の代謝物が検出された。

いずれの試験においても死亡以外の毒性学的所見は記載がなかった。（参照 5）**〔豪 Tox2001, p. 7～8〕**

豪州政府資料では、本試験の無毒性量（NOAEL）等は設定されていない。

³ 投与期間が不明であり、毒性学的所見の詳細が報告されていないことから、参考資料とした。

(2) 3 及び 4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁴＞

ラット（系統不明、雌雄各 3 匹/群）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（10～40 mg/kg 体重/日で 3 週間又は 80～640 mg/kg 体重/日で 4 週間、5 日/週）による亜急性毒性試験が実施された。投与終了後、16 か月間観察を行った。

160 mg/kg 体重/日以上を 4 週間投与されたラットは 1 例を除き全例死亡し（死亡時期不明）、80 mg/kg 体重/日以下を 3 又は 4 週間投与されたほとんどのラットは投与期間中生存した。投与後 16 か月間の間に著変はみられなかった。臨床症状と剖検所見は述べられていない。（参照 5）[豪 Tox 2001, p. 8]

豪州政府資料では、本試験の NOAEL 等は設定されていない。

(3) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Donryu 系、雌雄各 15 匹/群）を用いたトルフェナム酸（5%アラビアゴム水溶液）の 3 か月間強制経口投与〔0（溶媒）、10、16、24 又は 36 mg/kg 体重/日、投与開始 1～30 日後までは毎日、以後 6 日/週の投与〕による亜急性毒性試験が実施された。3 か月間の投与終了後、5 週間の回復期間が設定された。毒性所見を表 6 に示した。

死亡例では、消瘦、消化管の炎症、出血潰瘍、穿孔及び周囲組織との癒着、腹水貯留がみられたが、それ以外に投与に関連した病変はみられなかった。

36 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ともに、それぞれ投与 18 日及び 24 日後までは体重増加抑制がみられたが、投与終了時では対照群との差がなかった。

剖検では、16 及び 24 mg/kg 体重/日投与群の 1～2 例に胃底部のびらん、空腸や回腸に出血痕、潰瘍及び修復過程を示す嚢胞状硬化等が不定にみられたが、16 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査では、対照群と差はみられなかった。24 mg/kg 体重/日投与群では少数例に絨毛頭部の上皮の軽微な剥離がみられたが、著者らは人工的可能性を示唆し、病理解剖学的に変化なかったと判断している。（P） 事務局案

回復期間後では、有意な病変は認められなかった。（参照 11）[文献（対馬ら，1983）]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、36 mg/kg 体重/日投与群の雄に胸腺重量の低値、雌に RBC 及び Hb の低下、腸絨毛頭部の軽度な変性壊死がみられたことから、NOAEL を 24 mg/kg 体重/日と設定した。 第 188 回会合：NOAEL 設定保留

表 6 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
36 mg/kg 体重/日	・ 胸腺の絶対及び相対重量の低値	・ RBC 及び Hb の低下 ・ 腸絨毛頭部の軽度な変性壊死
24 mg/kg 体重/日以下	<u>毒性所見なし腸絨毛頭部の軽度びらん（少数例）</u>	<u>毒性所見なし腸絨毛頭部の軽度びらん（少数例）</u>
16 mg/kg 体重/日以下	<u>毒性所見なし</u>	<u>毒性所見なし</u>

⁴ 試験の詳細が報告されていないことから、参考資料とした。

1

【事務局より】 文献を基に記載しました。

① 毒性所見とすべきものが他にないか、

【小川専門委員】 全体の 113 ページの剖検所見に「投薬終了時の 16 及び 24mg/kg 群の 1～2 例（雌雄の区別なし）で胃底部のび爛、空腸や回腸に出血痕、潰瘍及び修復過程を示す嚢胞状硬化などを不定にみた。」とあり、Photo 1 では 24 mg/kg 群雌で小腸絨毛先端部に軽度のび爛と間質の edema とされていますが、毒性としては取り過ぎでしょうか？

【石塚専門委員】 24 mg/kg の絨毛の変化は、36 mg/kg の変化よりさらに軽度なため、濃度依存性があると考えられないでしょうか？毒性所見と認めなかった（基質変化を伴わないため、など）理由と記載は必要ないでしょうか？

② 毒性所見としなくてよいものはないか、

ご確認いただき、NOAEL の設定についてもお検討いただきますようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 ご提案の NOAEL に同意致します。

【島田専門委員】 同意いたします。

2

【事務局より】 NOAEL の設定について、ご確認をお願いいたします。特に 24 mg/kg 体重/日投与群にみられた影響について毒性とみなすかどうか、ご議論をお願いいたします。

3

4 ◆長期試験の取扱いについて

【事務局より】 げっ歯類やウサギを用いた 6 か月以上の投与期間の試験については、ICH において慢性毒性試験として取り扱われていることから、ラットを用いた 6 か月間以上の投与期間の試験を本項に移動しました。1 年未満のものを「亜慢性毒性試験」という表現も考えられましたが、本案では「反復投与毒性試験」としています。

【小川専門委員】 食安委からの「添加物に関する食品健康影響評価指針」（2010 年 5 月）<https://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/tenkabutu-hyouka-shishin.pdf> では、2 (1) ②に「投与期間は、亜急性毒性試験については 28 日間、90 日間、慢性毒性試験については 12 か月以上とする。ただし、90 日間の試験を行った場合には、28 日間の試験は省略できる。」となっています。6 カ月試験についての記載はなく、整合性が気になります。

5

6 (14) 6 か月間反復投与亜急性毒性試験（ラット）

移動・説明済み・未審議

【吉田敏則専門委員】 6 か月試験は（4）の試験と違うものでしょうか？

→【事務局より】 その可能性はありますが、EMA は 2 試験をまとめて報告していることから、このように分けて記載しました。（8）や（9）のように（5）の 6 か月試験を（4）の試験と合わせて記載を修正しました。

7

ラット（系統不明 Wistar 系、雌雄各 12 匹/群）を用いたトルフェナム酸（5%アカシアガム懸濁液）の約 6 か月間強制経口投与（0、12.5、25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、6 日/週）による反復投与亜急性毒性試験が実施された。投与開始後 188～226 日に生存例が安楽死処置された。EMA 評価書及び豪州資料で報告されている毒性所見をそれぞれ表 7 に示した。灰色部分は表に記載し、本文から削除（参照 3、5、8）[3：EMA- 6][5：豪 Tox2001, p. 8][8：追加提出資料① - (3)]

14

① EMEA

一般的に潰瘍形成、時には腹膜炎や死の転帰を伴う穿孔が胃腸管病変として認められた。追加提出資料① (1)参照

この試験は必ずしも GLP を遵守して実施されていないが、EMEA は 6 及び 9 か月間の反復経口投与による毒性試験の NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、8） [3 : EMEA- 6] [8 : 追加提出資料① - (1)]

② 豪州政府資料

200 mg/kg 体重/日投与群の全例が投与開始 2～3 日以内に死亡した。100 mg/kg 体重/日投与群の 83% が死亡し、生存例も成長抑制を示した。12.5～50 mg/kg 体重/日投与群の被験動物は正常に成長した。

試験終了時には Ht の軽度の用量相関的な低下が観察された。尿検査値には投与に関連した所見はみられなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群における主要な肉眼的所見は、胃潰瘍、腹膜炎、空腸潰瘍、脂肪肝並びに脾臓及び胸腺のリンパ球の過形成であった。

【吉田敏則専門委員】 原文確認できておりませんが、リンパ球だと思います。以下同。

【島田専門委員】 リンパ小節（濾胞）の過形成

50 mg/kg 体重/日投与群でも、肝細胞の空胞変性、肝実質の円形細胞浸潤、脾臓のリンパ球の過形成が観察された。追加提出資料② Question 1 参照

豪州政府資料では、本試験における無作用量（NOEL）は 25 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5、9） [5 : 豪 Tox2001, p. 8] [9 : 追加提出資料②]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、50 mg/kg 体重/日 以上投与群で肝細胞の空胞変性、肝実質の円形細胞浸潤等がみられたことから、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。

表 7 ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	EMEA	豪州
	雌雄	雌雄
200 mg/kg 体重/日		・ 全例死亡
100 mg/kg 体重/日以上	・ 高死亡率 ・ 腹膜炎及び胃潰瘍	・ 高死亡率、成長抑制 ・ 胃潰瘍、腹膜炎、空腸潰瘍 ・ 脂肪肝 ・ 胸腺のリンパ球／リンパ小節過形成
50 mg/kg 体重/日	・ 死亡率増加上昇 ・ 腎傍髄質の石灰化（juxta medullary renal calcifications）	・ 死亡 ・ 肝細胞空胞変性、肝実質円形細胞浸潤 ・ 脾臓リンパ球／リンパ小節過形成
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【事務局より】

- ① 青字：追加提出資料②に基づき、50 mg/kg 体重/日投与群における所見を追記しています。
 ② NOAEL を設定しています。ご確認くださいようお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 系統不明ですが、NOAEL 設定は可能かと思います。

【小川専門委員】 同意いたします。

【島田専門委員】 賛同します。

【石塚専門委員】 NOAEL を 25 mg/kg 体重/日に賛同します。

2

【事務局より】 6.(2)の6か月試験（EMA 評価書）を6.(1)の6か月試験（豪州提出資料）と合わせました。報告されている所見が多少異なっていますが、参考資料とした方が良いでしょうか。

【委員より】 同じ試験であっても、評価機関が異なれば、異なる指標で評価しているので、報告される所見が異なるのは当然である。そういった中で、どこを毒性指標としてみていくのか、ご判断いただきたい。

3

(2.5) 9 か月間反復投与亜急性毒性試験（ラット）

移動・説明済み・未審議

ラット（Donryu 系、雌雄各 28 匹/群）を用いた 9 か月間経口投与（0、5、10、20 mg/kg 体重/日、投与 1～45 日後まで毎日、以後 6 日/週）による反復投与亜急性毒性試験が実施された。投与終了後 4 週間の回復期間が設定された。各試験でみられた毒性所見を表 8 に示した。

一般的に潰瘍形成、時には腹膜炎や死の転帰を伴う穿孔が胃腸管病変として認められた。追加提出資料① (1)参照

本試験は必ずしも GLP を遵守して実施されていないが、EMA は 9 か月間の反復経口投与による毒性試験の NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、8、12）

[3 : EMA- 6] [8 : 追加提出資料① - (1)] [12 : 文献（五十嵐ら，1983）]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群で消化管の炎症及び壊死性潰瘍性炎症が一部腸絨毛先端の増生がみられたと考えられることから、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

表 8 ラットを用いた 9 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

小川専門委員修正

投与量	雌雄
40 mg/kg 体重/日	- 死亡、成長 遅延抑制 (reduced growth)、摂餌量の低下 - ALT の低下 - 死亡例：消化管の炎症及び壊死性潰瘍性炎症
20 mg/kg 体重/日以上	おそらく病理学的影響 (Possibility of histopathological effect)腸絨毛先端の増生
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

19

【事務局より】

- ① ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験規模や毒性所見を追記しています。
 ② 追加提出資料①では 9 か月間投与試験の 20 mg/kg 体重/日投与群でみられた所見が不明ですが、参照 12 の資料から、追記しました。

NOAEL 等の設定（設定するか否かを含めて）について、ご議論をお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 ご提案の NOAEL に同意致します。

【寺岡専門委員】 五十嵐ら（1983）の病理所見は非常に記述的で定量性に欠けますが、EMEA と一致するので設定可能ではないでしょうか。

【小川専門委員】 ヘモグロビン／ヘマトクリットの低値が見られたのも雄の 40mg/kg bw 群の 30 日、90 日だけですので、9 か月では再生性の変化が存在するとして合致するように思います。事務局案に同意致します。

【島田専門委員】 賛同します。

【石塚専門委員】 NOAEL を 10 mg/kg 体重/日に賛同します。

（6）10 日間亜急性毒性試験（ウサギ）＜参考資料⁵＞

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にトルフェナム酸を 10 日間静脈内投与（4、8、12 又は 16 mg/kg 体重/日）したところ、“逃亡と防御（flight and defence）” 反応を示し、投与部位に炎症がみられた。剖検では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の腸管に軽度の出血性損傷がみられ、それが唯一の投与による有害反応であった。（参照 5）[\[豪 Tox2001, p. 8\]](#)

（7）1 か月間亜急性毒性試験（ウサギ）

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）を用いたトルフェナム酸の 1 か月間経口投与（0、1、4、16 又は 64 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

4 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率の増加がみられた。16 mg/kg 体重/日投与群では体重減少がみられた。病理組織学的検査では、4 mg/kg 体重/日投与群では胃腸の粘膜上皮の小さな壊死がみられたが、64 mg/kg 体重/日投与群では潰瘍及びびらんがみられた。

EMEA は、本試験における NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、8）[\[3 : EMEA- 6\] \[8 : 追加資料①-\(5\)\]](#)

食品安全委員会 [動物用医薬品専門調査会](#) は、本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群に死亡率の増加及び胃腸の粘膜上皮の壊死がみられたことから、NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

（8）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（品種及び性別不明、6 匹/群）を用いたトルフェナム酸の 28 日間経口投与（0、15、30 又は 60 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。EMEA 評価書及び豪州政府資料で報告されている所見をそれぞれ [表 9 に](#) 示した。（参照 3、5、8）[\[3 : EMEA- 6\] \[5 : 豪 Tox2001, p. 8\] \[8 : 追加提出資料① -\(3\)\]](#) 灰色部分は表に記載し、本文から削除

⁵ 静脈内投与であることから参考資料とした。

① EMEA

60 mg/kg 体重/日投与群では血便、RBC パラメーターの低下、BUN の軽度の増加、Alb の軽度の低下、精巣重量の低値及び卵巣重量の増加、空腸の腸絨毛先端の粘膜出血及びびらん、30 mg/kg 体重/日投与群では Alb の軽度の低下がみられた。

EMEA は、本試験に用いた動物数が少なすぎるため、本試験の NOEL を設定できなかったとしている。（参照 3、8） [3 : EMEA- 6] [8 : 追加資料① - (3)]

② 豪州政府資料

15 mg/kg 体重/日以上投与群において、特に 60 mg/kg 体重/日投与群で、血性下痢、RBC の軽度の減少及び Ht の軽度の低下（投与 14 及び 26 日後）がみられた。

60 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全ての投与群の雌に BUN の用量依存的な増加がみられた。全ての投与群の雌に用量相関的な TP の低下もみられた。

剖検では、主に 30 mg/kg 体重/日以上投与群において、回腸及び結腸に表在性の出血性病巣、60 mg/kg 体重/日投与群の雄に精巣重量の軽度な低下並びに雌に卵巣重量の軽度な増加がみられた。（参照 5） [5 : 豪 Tox2001, p. 8]

豪州政府資料では、本試験の NOEL 等は設定されていない。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州提出資料において、15 mg/kg 体重/日以上投与群に血性下痢、RBC 及び Ht の軽度低下等が報告されていることを考慮し、本試験の LOAEL を 15 mg/kg 体重/日と設定した。

調査会后追記

表 9 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の毒性所見 追記(参考から格上げ)

投与量	EMEA	豪州
	雌雄	雌雄
60 mg/kg 体重/日	• RBC パラメーターの低下、BUN の軽度の増加、 • 精巣重量の低値及び卵巣重量の増加 • 回腸腸絨毛先端の粘膜出血及びびらん	• RBC 軽度減少及び Ht 軽度低下 (60 mg/kg 群で顕著) • 雄 : BUN 増加 • 雄 : 精巣重量軽度低下 • 雌 : 卵巣重量軽度増加 • 回腸及び結腸に表在性出血病巣 (Highest two doses)
30 mg/kg 体重/日以上	• Alb の軽度の低下	• 回腸及び結腸に表在性出血病巣
15 mg/kg 体重/日以上	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	• 血性下痢 (60 mg/kg 体重/日投与群で顕著) • RBC 軽度減少及び Ht 軽度低下 (60 mg/kg 体重/日投与群で顕著) • 雌 : BUN 増加、TP 低下

(9) 6 か月間亜急性毒性試験（ミニブタ）

ミニブタ（Dwarf pigs）（品種及び性別不明、4 頭/群）を用いたトルフェナム酸の 6 か

月間のカプセル経口投与（0、20、40、80 又は 160 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。EMEA 評価書及び豪州政府資料で報告されている所見をそれぞれ表 10 に示した。（参照 3、5）[3 : EMEA- 6] [5 : 豪 Tox2001, p. 8] 灰色部分は表に記載し、本文から削除

① EMEA

20 mg/kg 体重/日以上投与群に腎病変（非結晶性円柱）、40 mg/kg 体重/日以上投与群に腎病変に関連した線維化、80 mg/kg 体重/日以上投与群では顆粒球性円柱がみられ、また、160 mg/kg 体重/日投与群では死亡率の増加及び胃潰瘍もみられた。

EMEA は、NOEL を決められなかったとしている。（参照 3、8）[3 : EMEA-6] [8 : 追加提出資料① - (3)]

② 豪州政府資料

臨床観察及び臨床病理学的検査に著変はなかった。

160 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 80 mg/kg 体重/日投与群の 1/4 例に胃のびらんが誘起された。80 mg/kg 体重/日以上投与群の全例、40 mg/kg 体重/日投与群の 2/4 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 1/4 例に尿細管細胞変性及び関連した線維化がみられた。

豪州政府資料では、NOEL はなかったとしている。（参照 5）[5 : 豪 Tox2001, p. 8]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA 評価書及び豪州提出資料において、20 mg/kg 体重/日以上投与群に腎病変（又は腎尿細管細胞変性及び線維化）が報告されていることを考慮し、本試験の LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。調査会後追記

表 10 6 か月間亜急性毒性試験（ミニブタ）毒性所見 追記(参考から格上げ)

投与量	EMEA	豪州
	雌雄	雌雄
160 mg/kg 体重/日	・ 死亡率増加 ・ 胃潰瘍	・ 胃びらん（全例）
80 mg/kg 体重/日	・ 腎顆粒球円柱	・ 胃びらん（1/4 例）
40 mg/kg 体重/日	・ 腎線維化	・ 腎尿細管細胞変性及び線維化（2/4 例）
20 mg/kg 体重/日以上	・ 腎病変（非結晶性円柱）	・ 腎尿細管細胞変性及び線維化（1/4 例）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

説明済み・未審議

(3-1) 80 週間慢性毒性/発がん性併合反復投与毒性試験（マウス）

マウス（CD1 系、雌雄各 50 匹/群）を用いたトルフェナム酸の 80 週間混餌投与（0、15、30 又は 60 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合反復投与毒性試験が実

⁶ 参照 5 の資料には“Chronil studies”とあり、併合試験かどうかの確認がとれないことから、反復投

1 施された。（参照 3、5）[3 : EMEA-9][5 : 豪 Tox2001, p. 8~9] 60 mg/kg 体重/日投与群では
 2 試験の早期に突然死があり、投与量が数回変更され、最終的に 43 週目から 5 mg/kg 体
 3 重/日に変更された（以下「60/5 mg/kg 体重/日投与群」という。）。

4 全ての投与群の摂餌量は対照群と同程度であり、達成投与量は許容限界以内であった。

5 0、15、30 及び 60/5 mg/kg 体重/日投与群における突然死/安楽死処置発生率は、それ
 6 ぞれ雄では 24%、44%、62%及び 60%、雌では 28%、44%、60%及び 58%であった。
 7 早期死亡例の切迫死（imminent death）に関連した症状は体重減少、円背及び腹部 **腫**

8 **大腸満**であった。**吉田敏則専門委員修正**

9 血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに臓器重量の記載はなかった。

10 非腫瘍性の病理所見は、30 mg/kg 体重/日投与群における広範囲の腹膜炎及び腸潰瘍
 11 を伴う腹部炎症に限られていた。30 mg/kg 体重/日投与群の肝臓に慢性炎症性細胞浸潤
 12 の増加がみられた。腫瘍の増加は認められなかった。

13 豪州政府資料では、本試験における NOEL は 15 mg/kg 体重/日と設定されている。

14 （参照 5）[5 : 豪 Tox2001, p. 8~9]

15 EMEA は、本試験において、発がん性は認められなかったとしている。また、本試験
 16 では NSAIDs で予想される典型的な毒性である腸潰瘍がみられており、マウスの腸潰瘍
 17 に関する NOEL を得ることはできなかったとしている。（参照 3、8）[3 : EMEA- 9][8 : 追
 18 加提出資料①-(16)]

19 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、30 mg/kg 体重/日投与
 20 群に広範囲の腹膜炎及び腸潰瘍を伴う腹部炎症及び肝臓の慢性炎症性細胞浸潤の増加が
 21 みられたことから、NOAEL を 15 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性は認められなか
 22 った。

【事務局より】

① EMEA 評価書の“Both long-term studies showed toxicity typical of that expected for NSAIDs (gut ulceration and renal papillosis).”について、マウスではいずれの所見もみられたのかを問い合わせたところ、マウスは gut ulceration のみとの回答がありました。なお、EMEA 評価書の“renal papillosis”については、“renal papillary necrosis”であるとのこと。

② 豪州政府資料では NOEL を設定しています。

本試験において、NOAEL 等は設定できますでしょうか。[LOAEL となりますでしょうか。](#)

【吉田敏則専門委員】 ご提案の NOAEL に同意致します。

【小川専門委員】 血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量等も検討されているかは、わからないでしょうか？

【島田専門委員】

* 15 mg/kg で死亡率が 24%から 44%に上昇

** 異なる指標で評価

EMEA (gut ulceration and renal papillosis)

豪州政府資料（腹膜炎及び腸潰瘍を伴う腹部炎症及び肝臓の慢性炎症性細胞浸潤の増加）の背景？

[与毒性試験と記載した。](#)

【石塚専門委員】 NOAEL 及び発がん性なしに賛同します。

【寺岡専門委員】 最低濃度の 15 mg/kg で死亡率が増加しているので NOAEL は設定できないと
 するご意見に賛成いたします。

③ 発がん性についてのご確認をお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 発がん性はないということでよいと思います。

【小川専門委員】 同意いたします。

【島田専門委員】 賛同します。

④ 死亡率が高いとのご指摘がありますが、発がん性については判断できますでしょうか。

(4.2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合反復投与毒性試験（ラット） 説明済み・未審議

ラット（CD 系、雌雄各 50 匹/群）にトルフェナム酸の 104 週間混餌投与（0、15、30
 及び 60 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合反復投与毒性⁷試験が実施され
 た。（参照 3、5） [3 : EMEA-9] [5 : 豪 Tox2001, p. 8~9]

全ての投与群の摂餌量は対照群と同程度であり、達成投与量（achieved doses）は許
 容限界以内であった。

0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群における突然死/安楽死処置発生率は、それぞ
 れ雄では 40%、44%、42%及び 82%、雌では 52%、54%、32%及び 76%であった。早
 期死亡例の切迫死（imminent death）に関連した症状は、体重減少、円背及び立毛であ
 った。60 mg/kg 体重/日投与群の雄の約半数及び雌の約 1/3 に投与に関連した腸潰瘍を
 伴う腹膜炎及び腹部炎症がみられた。

血液生化学的検査、尿検査又は臓器重量の記載はなかった。

病理組織学的検査が対照群及び 60 mg/kg 体重/日投与群のみ実施された。60 mg/kg 体
 重/日投与群の雌雄に腎乳頭壊死の増加がみられ、同投与群の雌には皮質嚢胞を含む腎症
 が、雄では WBC が増加した。腫瘍の増加は認められなかった。

豪州政府資料では、本試験における NOEL は 30 mg/kg 体重/日と設定されている。

（参照 5） [5 : 豪 Tox2001, p. 9]

EMEA は、本試験では、発がん性は認められなかったとしている。また、NSAIDs で
 予想される典型的な毒性である腸潰瘍及び腎乳頭壊死がみられた。ラットにおける腎乳
 頭壊死に関する NOEL を得ることはできなかったとしている。（参照 3、8） [3 : EMEA-
 9] [8 : 追加提出資料① - (16)]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、60 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に腎乳頭
 壊死の増加及び腸潰瘍、雄に WBC の増加、雌に皮質嚢胞を含む腎症がみられたことか
 ら、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性は認められなかった。

【事務局より】

① EMEA 評価書の “Both long-term studies showed toxicity typical of that expected for NSAIDs (gut
 ulceration and renal papillosis).” について、ラットではいずれの所見もみられたのかを問い合わせ

⁷ 参照 5 の資料には “Chronil studies” とあり、併合試験かどうかの確認がとれないことから、反復投
 与毒性試験と記載した。

たところ、ラットでは gut ulceration のみ いずれの所見もみられているとの回答がありました。なお、EMA 評価書の“renal papillosis”については、“renal papillary necrosis”であるとのこと

す。
renal papillary necrosis がみられた投与量については、以下のとおりの情報を EMA から得ています。

“In the rat study, only the control group and the high dose group (60 mg/kg bw/day) had histopathology examination. Papillary necrosis was observed in 7 females and 8 males of the top dose group, in 1 female and 2 males of the control group.”

② 豪州政府資料では NOEL を設定しています。

本試験において、NOAEL 等は設定できますでしょうか。（病理組織学的検査は対照群と 60 mg/kg 体重/日投与群のみで実施されています。）

【吉田敏則専門委員】 ご提案の NOAEL に同意致します。

【小川専門委員】 「血液生化学的検査、尿検査又は臓器重量の記載はなかった。病理組織学的検査が対照群及び 60 mg/kg 体重/日投与群のみ実施された。」とありますが、30 mg/kg bw 以下の群は見えていないとすると、NOAEL 設定は難しいように思います。

【石塚専門委員】 0 及び 60 mg/kg 群以外で病理学検査を行っていないのであれば、実質 2 群になりますので、NOAEL の設定はできないと思いました。

【寺岡専門委員】 詳細不明ですが、やはり病理組織学的検査の不備から NOAEL の設定は見送るべきと思います。

③ 発がん性についてのご確認をお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】 発がん性はないということに同意致します。

【小川専門委員】 同意いたします。

7. 生殖発生毒性試験

以降、未審議

~~（1）3 世代繁殖試験（ラット）~~

~~ラット（系統、性別及び動物数不明）を用いたトルフェナム酸の経口投与（10、20 及び 40 mg/kg 体重/日）による 3 世代繁殖試験が実施された。~~

~~20 mg/kg 体重/日以上投与群の分娩又は授乳中の雌に瀕死状態又は死亡が引き起こされた。剖検では、腸潰瘍及び/又は出血領域が共通してみられた。生存例には、妊娠及び分娩期間の軽度の延長を除けば、生殖指数に変化はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与群では母体毒性を反映して児の 4 日生存率が減少した。催奇形性は認められなかった。F₁ 世代の身体的発達は正常であった。~~

~~F₁ の雌雄 1～2 例を無投与で飼育し、90 日目に生殖能が調べられた。トルフェナム酸が関与したとみなされる F₂ 児への影響はみられなかった。（参照 5）[5：豪 Tox2001, p.9]~~

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に瀕死状態又は死亡が引き起こされたことから、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。~~ 青山専門委員修正

【事務局より】 胎児や児動物、繁殖能に対する NOAEL 等が設定できますでしょうか。

【青山専門委員】 参照 5 には系統及び使用動物数に関する記載がなく、投与期間もはっきりしません。紹介するのであれば参考資料とするのが妥当と思いますが、試験結果から推測して（2）

に記載した試験と同一と思われますので、削除すべきではないでしょうか？

【渡邊専門委員】 試験内容の詳細がはっきりしていませんので、削除で良いとともいます。

→【事務局より】 3 世代と記載されていたため、別試験として記載しておりました。ご指摘の通り、(2) の試験と一つにまとめました。

【事務局より】 以降の現時点案として参考資料としている試験の取扱いにつきまして、再度ご確認をお願いいたします。

(前回の審議で、「参照した資料により所見が異なっていること」を理由に参考資料とすることが棄却されております。)

(2-1) 生殖発生毒性試験（ラット）＜参考資料⁸＞

【青山専門委員】 元資料（豪 Tox2001）には確かに「In a three-generation study」との記載がありますが、動物を「親・子・孫」の 3 世代に渡って観察する試験は「2 世代試験」であって、「3 世代試験」には当たりません（繁殖試験では、繁殖させた世代の数を示す）。また、(2) に記載された内容とほぼ一致することから、これは Seg. I 試験と Seg. III 試験の結果を併せて記載したものと推測されます。

【渡邊専門委員】 2 世代試験で同意いたします。

ラット（CD 系、雌雄各 30 匹/群）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日）による生殖発生毒性試験が実施された。投与期間は、雄では交配前から交配期間を通して、雌では交配 14 日前から授乳哺育 2 日までと実施設定された。一群当たり 15 匹の雌を妊娠 13 日に検査し、残りの雌を自然分娩させて、母動物哺育児を離乳時する際に検査した。F₁の雌雄各 15 匹を次世代生産に用い、選抜して交配し、F₂児動物を哺育 20 日に検査した。（参照 3、8）[3：EMA- 7] [8：追加提出資料①-(7)]

① EMEA

40 mg/kg 体重/日投与群で軽度の妊娠期間の僅かな延長又は難産—(difficulty in parturition)—が観察されたが、これらの異常は 20 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。この影響はトルフェナム酸の投与によるものとされた。

雌雄の受胎能又は後代に影響はなかった。

EMA は、母体毒性及び胎児毒性に関する NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、8）[3：EMA- 7] [8：追加提出資料①-(7)]

② 豪州政府資料

20 mg/kg 体重/日以上投与群の分娩又は授乳中の雌の一部が、瀕死状態に陥るか死亡した。剖検では、消化管の潰瘍あるいは出血が共通してみられた。生存個体の繁殖に関する指標には、妊娠期間及び分娩に要した時間が僅かに延長したことを除き、変化はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与群では、母体毒性を反映して児の 4 日生存率が低下した。催奇形性は認められなかった。F₁世代の身体的発達は正常であった。

⁸ 参照した資料により所見が異なっていることから、参考資料とした。

各腹から F₁雌雄 1～2 例を選抜して無処置のまま飼育し、90 日目に生殖能が調べられた。トルフェナム酸が関与したとみなされる F₂児への影響はみられなかった。

豪州政府資料では、母体毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されている。

（参照 5） [5：豪 Tox2001, p. 9]

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、40 mg/kg 体重/日投与群でみられた軽度の妊娠期間の延長又は難産が 20 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかったことから、妊娠期間の延長及び難産に対する NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。しかし、20 mg/kg 体重/日投与群の他の所見が不明であることから、本試験全体の NOAEL は設定できなかった。~~ **青山専門委員修文** 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 mg/kg 体重/日投与群で分娩又は授乳中の雌の死亡がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】

① ピンク字：追加提出資料①に基づき、I と III は同じ試験であるとのことから、生殖発生毒性試験としてまとめて記載しました。

【青山専門委員】 資料によれば申請者は確かにこのように答えていますが、仮にそうであれば、Seg. I と Seg. III に分割した意味が不明です。

② 妊娠期間の延長又は難産が 40 mg/kg 体重/日投与群でみられ、20 mg/kg 体重/日以下投与群ではこの影響はみられなかったとありますが、EMA は NOEL を 10 mg/kg 体重/日としており、20 mg/kg 体重/日投与群における所見が不明です。NOAEL 等の設定はできますでしょうか。

【青山専門委員】 信頼性に乏しい資料ですので、参考資料に止め、本専門調査会では NOAEL を設定すべきでないと判断されます。

【渡邊専門委員】 同意いたします。

【事務局より】 EMA で 20 mg/kg 体重/日投与群の所見の報告はありませんが、両機関で NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定しています。豪州資料の報告内容から、20 mg/kg 体重/日投与群でみられた分娩又は授乳中の雌の死亡率等を理由に母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定できないでしょうか。

また、豪州資料の報告内容から、胎児や児動物へ影響がみられていないことから、胎児や児動物に対する NOAEL は設定できないでしょうか。（EMA は胎児毒性に対する NOEL を設定しています。）

（~~3.2~~）生殖発生毒性交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）

ラット（Donryu 系、雌雄各 20 匹/群）~~を用いた~~に胃管を用いてトルフェナム酸 ~~の胃管による~~を強制経口投与 [0（溶媒）、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液] ~~による~~して、生殖発生毒性交配前及び妊娠初期投与試験が実施された。投与期間は、雄では妊娠 60 日前から交配期間を通して、雌では交配 14 日前から妊娠 7 日まで 実施設定された。

24 mg/kg 体重/日投与群の雌では、摂餌量の低下が交配前から投与期間を通じて摂餌量の低下がみられた。雌の性周期、交配成績、交尾率及び妊娠率に異常はみられなかった。

雌を妊娠 20 日に開腹して子宮内容を検査したところ、各投与群における着床数、黄体数、胚死亡率、生存胎児数、性比 ~~←及び胎盤重量~~ といった指標 に対照群との間で差はみられなかった。生存胎児体重 ~~はのみ~~ 対照群よりも有意に大きかった。

各投与群における 胎児の化骨状態には、~~他児~~ 体重の増加に関連して、対照群と同等 又若しくはそれ以上 の化骨進行に促進される傾向がみられた。14 肋骨が全群にみられたが、出現頻度に差はなかった。（参照 13）〔文献（檜山ら，1983）- 交配前と妊娠初期〕

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、24 mg/kg 体重/日投与群の雌に摂餌量の低下がみられたが、体重変化を伴わなかったことから、毒性とはみなさなかった。したがって、本試験における NOAEL を最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。また、繁殖能に対する NOAEL を同様に 最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】 参照 13 の文献に基づき記載しました。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 内容を確認いたしました。この試験結果に基づいて NOAEL を設定することができると判断いたします。

（4.3）周産期及び授乳期投与試験（ラット）① ＜参考資料⁹＞

ラット（系統不明、14～24 匹/群）~~を用いた~~ に胃管を用いて トルフェナム酸 の胃管に ~~よる~~ を 強制経口投与（0、3.75、7.5 又は 15 mg/kg 体重/日）~~により~~ して、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与は妊娠 15 日から授乳期を通して 授乳出産後 哺育 21 日まで行われた。 追加提出資料② Question 2 参照 本試験では、児動物の発達又は行動 に関する評価は実施されていない。 追加提出資料① -(9)参照 （参照 3、5、8、9） [3: EMA] [5: 豪 Tox2001] [8: 追加提出資料①] [9: 追加提出資料②]

母動物 ~~は~~ に 有害影響 ~~を示さ~~ は認められ ず、体重に影響はみられなかった。投与群において妊娠期間が最大 3 日間延長したが、対照群との差は 15 mg/kg 体重/日投与群でのみ統計学的に有意であった。児の検査値に投与による影響はみられなかった。~~授乳期において~~ 15 mg/kg 体重/日投与群 では、哺育期間中に 平均 産哺育 児数が僅かに減少（哺育児死亡数として 1.3 ~~児~~ 匹/腹）したが、対照群 の値（0.7 ~~児~~ 匹/腹）と の差は統計学的に有意 差はみられ では なかった。~~催奇形性は認められなかった。~~

豪州政府資料では、15 mg/kg 体重/日投与群における妊娠期間の延長により、母体毒性の NOEL は 7.5 mg/kg 体重/日、周産期及び授乳期の発達に関する NOEL は最高用量の 15 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5）〔豪 Tox2001, p. 9〕

EMA は、本試験の NOEL を 3.75 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、8） [3: EMA- 7] [8: 追加提出資料① -(9)]

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、15 mg/kg 体重/日投与群に妊娠期間の延長がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を最高用量の 15 mg/kg 体重/日と設定した。~~

【事務局より】

① 青字：追加提出資料②に基づき、試験計画及び毒性所見を追記しています。

⁹ 参照した資料の内容が整理されておらず、参考資料とした。

② ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験計画を追記を確認したところ、EMA 評価書では、Segment II として記載されているが、周産期及び授乳期に該当すると思われることから、こちらに合わせて記載しました。

【青山専門委員】 追加提出資料① (9) に記載された申請者の説明が正しいとしたら、催奇形性は評価できません。

追加提出資料① (9) に記載された申請者の説明を読む限り、ウサギを用いた試験は Seg II 試験と判断されるものの、ラットを用いた試験は Seg. II 試験に該当しません。

③ 豪州、EMEA では NOEL を設定しております。NOAEL 等の設定についてご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 試験に用いたラットの系統も EMEA が NOEL を 3.75 mg/kg とした根拠も不明であり、参照 5 の記載も混乱していることから、この試験における NOAEL を設定することは不可能と判断いたしました。参考資料に止めるべきと考えます。

【事務局より】 EMEA で 7.5 mg/kg 体重/日投与群の所見の報告はなく、豪州資料からも補足することができませんが、豪州又は EMEA のいずれかの NOEL を追認はできないでしょうか。

(5.4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）②

ラット（Donryu 系、20～21 匹/群）~~を用いた~~に胃管を用いてトルフェナム酸の胃管による強制経口投与 [0 (溶媒)、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日]、溶媒：5%アラビアゴム水溶液によるして、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与期間は妊娠 17 日から授乳分娩後哺育 21 日まで実施と設定された。[出産後／哺育／分娩後？]

24 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、分娩前日 ~~から~~に有意な体重増加抑制が ~~あり~~認められ、分娩後の体重も他群より低 ~~く~~推移した。分娩障害により母動物 2 例が死亡し、4 例に軽度の分娩遅延がみられた。12 mg/kg 体重/日以下投与群の母動物には、異常は何もみられなかった。

いずれの投与群においても、産児数、分娩率、~~及び~~新生児の外観に異常はみられず、~~性比~~、性比に偏りは生じなかった。24 mg/kg 体重/日投与群 ~~の~~では、死亡例はなかったが、生後 1 週間以内 7 日までの新生哺育児死亡率が ~~対照群では~~有意に高 ~~く~~、離乳までに少数例死亡 ~~し~~かった。出生時新生児の体重は、24 mg/kg 体重/日投与群で ~~は~~雌雄ともに抑制され ~~た~~。新生児の体重は 6 mg/kg 体重/日投与群の雌でも対照群の値よりやや低 ~~下~~しかったが、12 mg/kg 体重/日投与群の値は対照群の値とほぼ同じであった。

【渡邊専門委員】「出生児」？ご検討ください。

児動物の生後発達、性成熟、行動 ~~及び~~、学習 ~~＝~~及び生殖機能に異常は認められず、F₂胎児に対する影響 ~~は~~もみられなかった。（参照 13）[文献（檜山ら、1983a）]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、24 mg/kg 体重/日投与群の母動物において分娩障害及び遅延がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。また、同投与群の新生哺育児死亡率が有意に高値を示したことから、児に対する NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】 参照 13 の文献に基づき記載しました。

① この試験では、F1 を更に交配して F2 を観察していますが、投与期間が親動物（P）のみであ

るので、上記の本文には、その旨を記載しませんでした。記載の必要性について、ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 試験実施当時の厚生省ガイドライン（薬発第 313 号，1982 年）に準拠した一般的な Seg. III 試験です。当時としては最新の手法を用いて生殖・発生毒性を評価したものであるので、檜山らの報告に従って、ごく簡単に記載を追加しました。

② 原文では「生下時の体重」とありますが、「出生時体重」と記載しました。6 mg/kg 体重/日投与群の雌でも低下していますが、用量相関性がないようなので、毒性とみなしませんでした。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 事務局の解釈に同意いたします。また、このような判断を下した根拠を追記しました。蛇足ながら、「出生時体重」は「新生児の体重」とした方が読み易い（生まれた時の体重では「誰の？」という疑問が残るように思います）と思います。

【渡邊専門委員】 これまで文意によって、「出生時」あるいは「出生児」を使い分けていたように思います。「新生児」はヒトを意味していると考えていますが、いかがでしょうか。

1 (-6.5) 発生毒性試験（ラット）④<参考資料¹⁰>

2 ラット（系統及び匹数不明）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、10、20、40
3 又は 80 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 8 日から 17 日
4 まで実施され、母動物 ~~は~~を妊娠 21 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査
5 ~~され~~した。

6 妊娠期間中に、80 mg/kg 体重/日投与群の 3/10 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 1/15
7 例が死亡した。他の母動物には、体重増加量及び同腹児数に投与による影響はみられな
8 かったが、~~胚~~吸収~~胚~~数が投与量とともに増加傾向を示した（対照群 2/143 例、10 mg/kg
9 体重/日 3/117 例、20 mg/kg 体重/日 7/137 例、40 mg/kg 体重/日 10/131 例、80 mg/kg
10 体重/日 5/80 例）。40 mg/kg 体重/日 投与 群の 1 腹のみに死亡胎児（5 例）が発生した。
11 この群では、胸骨に骨化中心の欠如及び虹彩の色素沈着（pigmented irises）~~が~~も高 発
12 ~~症~~頻度でみられた。しかし、80 mg/kg 体重/日投与群では胎児死亡率の増加はみられな
13 かった。また、他の投与群の胎児の異常所見の発現率の増加はみられなかった。 [追加
14 提出資料② Question 3 参照]

15 催奇形性作用は認められなかったが、投与期間がラットにおける器官形成期の全期間
16 （妊娠 6～15 日）と厳密には一致していない。豪州政府資料では、母体毒性に関する
17 NOEL は 40 mg/kg 体重/日、胚毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されて
18 いる。（参照 5、9） [5：豪 Tox2001, p. 9～10] [9：追加提出資料② Question 3]

21 【事務局より】

① 青字：追加提出資料②に基づき、試験計画及び毒性所見を追記しています。

② NOAEL 等を設定したいのですが、中間用量における毒性所見が乏しく、設定できませんでした。したがって、参考資料としています。

【青山専門委員】 資料の記載が曖昧ですので、参考資料に止めるべきと考えます。

【渡邊専門委員】 参考資料で同意します。

¹⁰ 中間用量における毒性所見が不明であることから、参考資料とした。

【事務局より】 20 mg/kg 体重/日投与群における所見の報告がないですが、豪州の NOEL を追認はできないでしょうか。

(7.6) 発生毒性器官形成期投与試験（ラット）②

ラット（Donryu 系、雌 30～31 匹/群）~~を用いたに~~胃管を用いてトルフェナム酸の胃管による強制経口投与 [0（溶媒）、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液] ~~によるして~~、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。投与期間は、妊娠 7 から 17 日まで~~実施され~~と設定された。1 群の 2/3 の母動物は~~を~~妊娠 20 日に検査され開腹帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。残りの母動物は自然分娩させ~~て~~、新生児動物の発育、分化、行動~~及び~~、学習観察及び生殖機能を検査が~~実施され~~した。

各投与群の母動物に~~ついて~~、投与によるに関連した症状の発現はなく、妊娠期間及び分娩後の~~いずれの時期においても~~、体重、摂餌量及び飲水量に対照群との間~~に~~で有意な差は認められなかった。

各投与群における黄体数、着床数、胚死亡率~~及び~~生存胎児数に~~ついて~~は、対照群との間~~に~~で有意な差はみられなかった~~が~~。一方、各投与群の胎盤重量が用量相関的に増加し、対照群との差は全ての投与群で有意であった~~が~~、この所見の毒性学的意義は明らかでない。性比~~については~~、対照群の 0.864 に対し 24 mg/kg 体重/日投与群で 1.404 と~~そう相反する~~偏りがみられた。概要・外表及び内部監察・内部の観察では、対照群に矮小児を 1 例認めたのみであった。骨格検査では、化骨進行度に変化はなく、~~14 肋骨、13 肋骨の短小、椎体及び胸骨核の一部化骨不全等が散見された以外、~~特記すべき異常はみられなかった。【渡邊専門委員】 この記載は不要ではないか。

いずれの母動物も正常に分娩~~は全例正常に行われ~~した。各投与群における産児数、分娩率、脂肪酸児死亡児数~~及び~~性比に対照群との間で有意な差は~~なく~~みられず、外表~~以上~~異常も出現しなかった。児の分化、行動~~及び~~学習及び生殖機能に異常はみられなかった。（参照 13）〔文献（檜山ら、1983a）- 器官形成期〕

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最高用量の 24 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び児動物に影響がみられなかったことから、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。~~また、6 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量の増加がみられたことから、胎児に対する NOAEL を設定できず、LOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。~~催奇形性はみられなかった。

【事務局より】 参照 13 の文献をもとに記載しました。

① 本試験では、器官形成期試験としながらも、児の発達毒性、生殖毒性についても調べております。

【青山専門委員】 試験実施当時の厚生省ガイドライン（薬発第 313 号、1982 年）に準拠した一般的な Seg. II 試験です。当時としては最新の手法を用いて生殖・発生毒性を評価したものと思います。

② 胎盤重量の増加は胎児に対する毒性としてよいのでしょうか。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 各投与群における胎児の生存率や体重は対照群の値とほぼ同じであり、生存

胎児に奇形や変異も誘発されていませんので、胎盤重量の増加だけを根拠に「胎児毒性がある」とは断定できないように思います。他の専門調査会等での判断基準を参考に議論したいと思います。

【渡邊専門委員】 胎盤機能は、胎児の発育と密接に関わっていますので、有意な変化があれば胎児毒性があるとして良いと思いますが、青山先生が言われるように他の調査会の判断基準を参考にしてください。

【事務局より】 胎盤重量の変動を投与の影響としている評価書は、少なくとも胎児への影響がみられております。（別紙参照）

【事務局より】 催奇形性について、ないとの判断でよろしいでしょうか。

【渡邊専門委員】 外表、内部観察、化骨とも特記すべき異常はみられていませんので、催奇形なしと判断して良いと思います。

（8.7）発生毒性試験（ウサギ）①

ウサギ（日本白色種、10～12 匹/群）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、3、6、12、24及び 48 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6 日から 18 日まで実施され、母動物 ~~は~~を妊娠 29 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査 ~~させ~~した。 追加提出資料① -(9)参照

12 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中における母動物の体重増加が抑制され、48 mg/kg 体重/日投与群では投与開始後 5 日間にわたって投与開始時の体重を下回った。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群における母動物の体重増加量は、試験期間を通じて対照群の値とほぼ同じであった。

3、6、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群では平均着床数及び平均生存胎児数がいずれも対照群の値よりやや低く、平均着床数については 6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群の値に、平均生存胎児数については 12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群の値に、それぞれ対照群との間で有意な差がみられた。しかし、48 mg/kg 体重/日投与群におけるこれらの値は対照群の値とほぼ同じであったことから、これらの変化は偶発的な変動と考えられた。3、6、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群では、平均胎児体重及び平均胎盤重量のいずれか 又 または両者も対照群の値より有意に高かったが、いずれも生存胎児数の低下と関連した偶発的な変動であると考えられた。

【委員より】 本パラグラフについて、影響としなかったことをもっと分かりやすいようにしてほしい。

【渡邊専門委員】 勝手に書き換えましたが、ご参考にしてください：

平均着床数及び平均生存胎児数については 12 及び 24mg/kg 体重/日投与群で有意な低下がみられ、平均胎児体重及び平均胎盤重量については、3、6、12 及び 24mg/kg 体重/日投与群で有意な増加がみられた。しかしながら、これらの値に用量相関性はなく、48mg/kg 体重/日投与群では対照群とほぼ同程度であったことから、トルフェナム酸の影響はなかったと考えられた。

生存胎児の奇形学的検査では、いずれの投与群においても異常や ~~発生~~の変異 ~~は生じ~~の誘発は認められなかった。最低用量の 3 mg/kg 体重/日 投与群でも胎盤重量及び胎児体重の有意な増加が誘導された。（参照 3、8、14）[3：EMA- 7][8：追加提出資料① -(9)]

[14：文献（檜山ら，1983b）]

EMA は本試験に NOEL を設定していない。

本試験において、24 mg/kg 体重/日以下投与群でみられた平均着床数及び平均生存胎児数の減少については、48 mg/kg 体重/日投与群では対照群との値とほぼ同じであったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、これらの変化を毒性学的な影響とはみなさなかった。本試験において、~~最低用量の 3 mg/kg 体重/日投与群でも胎盤重量及び胎児重量の有意な増加がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。~~12 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中における母動物の体重増加が抑制されたことから、母動物に対する NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。また、いずれの投与群においても胎児に対する影響が認められなかったことから、胎児に対する NOAEL を 最高用量の 48 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

【事務局より】

- ① ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験計画を追記しています。
 ② 参照 14 の文献において、着床数（率）が 48 mg/kg 体重/日投与群では対照群と近似、他の投与群では下回るとありますが、毒性と捉えるべきか、ご確認をお願いいたします。

また、胎盤重量及び胎児体重も、最高用量の 48 mg/kg 体重/日投与群では対照群と近似、他の投与群では有意に増大しています。用量相関性があるとみてよいのか、ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 檜山らの論文を読むと、3～24 mg/kg 群における胎児体重と胎盤重量の有意な高値は、いずれも生存胎児数がやや少なかったことに起因する偶発的な変動と解釈されます。1 群当りの母動物数が 10～12 匹と少なく、平均胎児体重も雌雄別に評価されていませんので、ウサギの催奇形性試験にはありがちな現象です。母動物に対する影響と共に、記載を全面的に改めました。

【渡邊専門委員】 平均着床数及び平均生存胎児数の減少については、用量相関性がなく、最高用量で差異がみられていないので、毒性と捉えることはできないと思います。

【事務局より】 催奇形性について、ないとの判断でよろしいでしょうか。

【渡邊専門委員】 外表、内部、化骨ともとくに変化がみられていませんので、催奇形性はないとの判断で、同意します。

（9.8）発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料¹¹>

ウサギ（品種及び匹数不明）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、12.5、25 又は 50 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 5 日から 16 日まで実施され、母動物 ~~は~~を妊娠 28 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査 ~~さ~~ ~~せ~~した。

50 mg/kg 体重/日投与群 ~~の雌~~で体重増加抑制がみられた。妊娠率や胎児 ~~の指数~~に関連する指標には、全て ~~い~~ ~~ずれ~~の群 ~~で同じであ~~にも変化はみられなかった。胚及び胎児の発達に影響はみられなかった。

豪州政府資料では、本試験では催奇形性は認められなかったが、投与期間がウサギにおける器官形成期の全期間（通常妊娠 6～18 日）を満たしていないとしている。50 mg/kg

¹¹ 試験の計画の詳細が不明であることから、参考資料とした。

体重/日投与群における体重増加抑制に基づき、母体毒性の NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 5）[\[豪 Tox2001, p. 10\]](#)
[食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。本試験では催奇形性はみられなかった。](#) [削除から記載への提案](#)

【事務局より】

① ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験計画を追記しています。

② 報告内容が乏しいですが、LOAEL を設定しました。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 用いたウサギの系統も各群の母動物数も不明ですので、参考資料に止めるべきと思います。

【事務局より】 系統や匹数が分かりませんが、母動物については 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制の所見が得られており、豪州もこれに基づいて NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定していることから、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定することはできないでしょうか。

胎児については、胚及び胎児の発達に影響はなく、催奇形性はみられなかった旨が豪州資料で報告されていますので、胎児に対する NOAEL を最高用量の 50 mg/kg 体重/日と設定することはできないでしょうか。

催奇形性についてはご判断できますでしょうか。

8. その他の試験

（１）安全性試験（ラット）＜参考資料¹²＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）の腰背部への Tolfedine 注射液（4%トルフェナム酸）の筋肉内投与により局所の充血、浮腫、線維化及び壊死が生じた。投与 14 日後には、病変は軽度となり、21 日後には線維化のみが残り、時折筋線維の褐変を伴っていた。

（参照 5）[\[豪 Tox2001, p. 10\]](#)

（２）安全性試験（牛及び豚）＜参考資料¹³＞

乳牛（品種、性別及び頭数不明）を用いた安全性 [性](#)試験において、18 及び 20 mg/kg 体重/日のトルフェナム酸の単回静脈内投与により一過性の神経障害が誘導されたが死には至らなかった。肝臓のパラメーターの変化と神経障害の間に関連性があることが示唆された。これらの副作用は治療用量の 9～10 倍の高用量で生じており、牛への静脈内投与時のトルフェナム酸の忍容性は良好であった。

[牛豚](#)及び[豚牛](#)への ~~に~~治療用量の 4 倍までの用量の筋肉内投与では忍容性は良好であったが、投与部位の局所反応が報告された。（参照 3）[\[3 : EMEA-10\]](#)

（３）薬効試験

トルフェナム酸は、NSAIDs に特徴的な薬理学的特性を示す。動物では、イヌ（1 mg/kg

¹² [筋肉内投与であり、用量を含め](#)試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹³ 家畜に対する安全性試験であることから、参考資料とした。

体重) 及びウサギ (5 mg/kg 体重) において静脈内投与による心血管系及び呼吸器系の影響から薬理学的 NOEL が設定された。~~小児において、0.5 mg/kg 体重の経口投与により解熱効果が観察された。~~

2 種類の水酸化代謝物である *N*-(3-chloro-2-hydroxymethyl-3-chlorophenyl)-anthranilic acid [代謝物 D] 及び *N*-(3-chloro-2-hydroxymethyl-3-chloro-4-hydroxyphenyl)-anthranilic acid [代謝物 CG] では、トルフェナム酸よりも抗炎症/鎮痛及び潰瘍誘発活性が低かった。(参照 3) [3 : EMEA- 3]

(4) 皮膚感作性試験<参考資料¹⁴>

モルモット (品種、性別及び匹数不明) を用いてトルフェナム酸 (5%液) の皮膚感作性が調べられたが、皮膚感作性は認められなかった。(参照 5) [豪 Tox2001, p. 7]

9. ヒトにおける知見

EU では、トルフェナム酸は抗炎症薬、鎮痛薬及び解熱薬としてヒト用医薬品の使用が認可されている。炎症及びリウマチ疾患では 100~200 mg の用量 ~~を 1 日 3 回 4 回に分けて~~服用 ~~される~~。16,521 名について実施された有害事象の疫学的試験では、投与されたヒトの 3%に有害反応が示され ~~た。~~、最も共通した反応は胃腸 ~~管系~~の障害であった (1.72%)。(参照 3) [3 : EMEA-11] 石川専門委員修正

感染症 ~~及び~~ により 38.5 °C を超える発熱を示す小児 87 名 (5 か月齢から 15 歳) について、3 種類の *N*-アリール ~~=~~アントラニル酸誘導体 (メフェナム酸、トルフェナム酸及びフルフェナム酸) の解熱作用を比較し、最適用量が調べられた。

3 剤のうちでトルフェナム酸が最も強力な解熱作用を示し、その作用はメフェナム酸の 8 倍及びフルフェナム酸の 3 倍であった。最適解熱用量は、メフェナム酸が 4 mg/kg 体重、トルフェナム酸が 0.5 mg/kg 体重、フルフェナム酸が 1.5 mg/kg 体重であった。これらのアントラニル酸誘導体の解熱作用は抗リウマチ作用より 強く ~~大きく~~、その差はトルフェナム酸で最も顕著であると考えられた。(参照 5) [豪 Tox2001, p. 5 (Keinanen et al, 1978)] 寺岡専門委員・石川専門委員修正

豪州 提出 資料では、本試験の 0.5 mg/kg 体重/日を最小薬理学的有効量としている。EMEA も、小児において、0.5 mg/kg 体重の経口投与により解熱効果が観察されたと報告している。(参照 3) [EMEA-3]

【事務局より】

- ① 豪州資料では、この最小薬理学的有効量を LOEL の代わりに用いて薬理学的 ADI を導いています。
 - ② 「アントラニル酸誘導体の解熱作用は抗リウマチ作用より大きい」ということは、少ない用量で抗リウマチ作用よりも解熱作用を示す、ということでしょうか。
- 【寺岡専門委員】 Keinanen et al. (1978) によれば、抗リウマチ薬としての 1 回当たりの至適用量がメフェナム酸 7 mg/kg/day、トルフェナム酸及びフルフェナム酸 2.8 mg/kg/day となっていま

¹⁴ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

すので、そう理解してよいと思います。

発熱小児患者 6 名（2～14 歳、平均 7.5 歳、体重 12～50 kg、平均 29.2 kg 体重）に 1 mg/kg 体重のトルフェナム酸懸濁液を単回経口投与して、トルフェナム酸の薬効が調べられた。トルフェナム酸は服用前と比べると有意に体温を低下させ（約 2 °C）、副作用はなく忍容性は良好であった。（参照 5）〔豪 Tox2001, p. 5～6 (Niopas et al, 1995)〕 石川専門委員修正

トルフェナム酸（整剤 別名：Clotam）及びアセチルサリチル酸の 1 週間投与（600 mg/日）後の胃腸粘膜に対する影響が検討された。トルフェナム酸は胃炎を生じなかったが、アセチル サリチル酸によりボランティア 6/10 名が中程度の表在性急性胃炎を発症した。（参照 5）〔豪 Tox2001, p. 10～11〕 石川専門委員修正

多くが リウマチ性関節炎 に苦しむ 患者 91 名に、トルフェナム酸 （600 mg）がを 6 か月間、1 日量 600 mg を 1 日 3 回 4 日で治療されに 分けて投与した（ほとんどの患者は同時に他の 抗 リウマチ薬を 1 種類以上処方された）。患者の 30%が副作用として、下痢（8/91 例）、吐き気及び/又は嘔吐（11/91 例）、排尿障害（dysuria）（8/91 例）、湿疹（eczema）（1/91 例）及びめまい（vertigo）（2/91 例）を示したが、10%のみがトルフェナム酸によるものであった。6 例で投与を中止する必要があった。諸検査値には著変はみられなかった。（参照 5）〔豪 Tox2001, p. 11〕 石川専門委員修正

別の試験では、関節痛（変形性関節症（osteoarthrosis）、脊椎関節症（spondylarthrosis）、リウマチ性関節炎（rheumatoid arthritis））による関節痛を示す患者 48 名にトルフェナム酸 （200 mg）が 6 か月間、1 日量 200 mg を 1 日 3 回 4 日で治療に 分けて投与された。治療 1 か月後、7 名が下痢、消化不良（dyspepsia）及び嘔吐の副作用で脱落したが、患者 41 名は 6 か月 間治療された。後、患者 41 名のうち 9 名は 副作用 を示さず、が認められなかった 9 名が更に 12 か月間治療された。治療開始時 19 名、6 か月終了時僅かに 5 名が副作用を示した。最も高頻度に起きた症状は、軽度な早朝排尿障害（男性）、頭痛、吐き気、消化不良及び便秘 （constipation）であった。赤血球沈降速度の有意な低下（ $P<0.01$ ）を除き、トルフェナム酸の毒性を示唆する所見はみられなかった。（参照 5）〔豪 Tox2001, p. 11〕 石川専門委員修正

【事務局より】 参考資料 p77 の記載をもとにまとめておりますが、波線部の「治療開始時 19 名、6 か月終了時僅かに 5 名が副作用を示した。」という文章中の、“治療開始時”及び“6 か月終了時”が治療におけるどの時点を示しているか明確でなかったことから、本文章を削除することではいかがでしょうか。ご検討をお願いいたします。

【寺岡専門委員】 6 ヶ月終了時については治療の時点を持定できますが、文章の流れから治療開始時とも削除する事務局案に賛成します。

【石川専門委員】 治療開始時とは、服用後速やかに、という意味だと思いますが、ここでは一文を削除しても構わないと思います。

1 1 日当たりの経口投与量 300 mg を 3 回に分けて投与されたリウマチ疾患を示す患者
2 15 名 がについて、7 年間の治療後 にが調べられた。一日の経口投与量は 3 回分で 300
3 mg であった。軽度な早朝排尿障害を報告した 3 名の男性以外、副作用はなかった。（参
4 照 5）[豪 Tox2001, p. 11] 石川専門委員修正

5
6 デンマークでは、1982 年までに約 500 万/日の用量のトルフェナム酸（5 million daily
7 doses of tolfenamic acid）が投与されてきたが、有害反応が報告されたのは僅か 205 例
8 であった。この中でアレルギー反応は 72 例、胃腸管副作用は 46 例、排尿障害は 34 例、
9 肝検査異常値は 3 例、毒性肝炎は 1 例及び血小板減少症は 1 例であった。（参照 5）[5 :
10 豪 Tox2001, p. 11]

11
【事務局より】 波線部につきまして、訳のご確認をお願いいたします。

【寺岡専門委員】 「1 日投与量の約 500 万倍のトルフェナム酸」

【石川専門委員】 「1982 年までに延べ 500 万日分の処方が行われてきたが、」という意味ではない
いでしょうか。

III. 国際機関等における評価

1. EMEA (EMEA) における評価

EMEA は、1997 年にトルフェナム酸を評価している。

ラットを用いた 9 か月間亜急性毒性試験及び 周産期及び授乳 器官形成 期投与試験で得られた NOEL は、それぞれ 10 及び 3.75 mg/kg 体重/日であったが、ウサギを用いた 4 週間（1 か月間）亜急性毒性試験で得られた NOEL は 1 mg/kg 体重/日であったことを考慮すると、ウサギが最も感受性の高い動物種であると EMEA は結論した。したがって、EMEA は、投与期間は 1 か月間ではあるが、ウサギのデータを一日摂取許容量（ADI）の計算に採用した。ウサギにおけるトルフェナム酸の代謝は他の調べられた実験動物やヒトとは異なることから、安全係数は 100 で十分であると考えられ、毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定された。提出された薬理学的データからは NOEL を決めることはできなかったが、小児において 0.5 mg/kg 体重の経口投与で軽度の解熱効果が観察されている。（参照 3） [3: EMEA- 12]

【事務局より】 EMA に ADI にヒトの薬理学的データを用いなかった理由を聞いたところ、EMA からは、追加提出資料①の(19)にあるとおり、消費者の安全性のために最も保守的なアプローチを選択した旨の回答がありました。（しかし、EMEA の ADI は豪州の薬理学的 ADI よりも大きいです。）

2. 豪州政府における評価

豪州政府は、2001 年にトルフェナム酸を評価している。

豪州政府は、提出された毒性データから、ラットが最も感受性が高い動物種であると判断した。ラットを用いた二つの生殖毒性試験において、15 mg/kg 体重/日以上用量で妊娠期間が延長し、明瞭な NOEL は ~~3 世代~~ 2 世代 繁殖試験 ¹⁵ における 10 mg/kg 体重/日であった。これらのデータの妥当性及びエンドポイントの性状から適正な安全係数は 100 とされ、豪州政府は毒性学的 ADI を 0.1 mg/kg 体重/日と算出した。しかし、トルフェナム酸は 0.5～1 mg/kg 体重の経口用量で小児の発熱を治療できることが示唆されており、成人の長期の抗リウマチ治療のための用量は 300～600 mg/日（~~又は~~、体重 60 kg とすると約 5～10 mg/kg 体重/日）である。これらのことから、ヒトにおける最小の薬理学的有効量の 0.5 mg/kg 体重を選択し、安全係数 100（個体差 10 及び NOEL が得られないことに対する 10）を用いて、薬理学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と算出した。豪州政府は、この薬理学的 ADI は、ラットの ~~3 世代~~ 2 世代 繁殖試験 ¹⁵ の NOEL に対して 2,000 倍の安全マージンがあり、また、NSAIDs 治療により生じることが知られている過敏反応を十分に防止することを保証するものであると説明している。（参照 5、9） [5: 豪 Tox2001, p. 2] [9: ADI LIST]

¹⁵ 参照 5 の資料では、3 世代と記載されている。

IV. 食品健康影響評価について

ラットを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、経口投与時のトルフェナム酸の吸収率は少なくとも 41%であった。主な排泄経路は、ラット、ウサギ、~~豚、牛、豚~~及びヒトでは尿であり、一部胆汁排泄がみられた。トルフェナム酸は血漿中では血漿タンパク質と結合し、組織中では、肝臓及び腎臓に多く分布した。トルフェナム酸は未変換のトルフェナム酸、~~その~~代謝物 C、D 若しくは E として又はこれらの抱合体として排泄された。トルフェナム酸は、ラット及びヒトでは主にグルクロン酸抱合で代謝されるが、ウサギでは異なり、主にグリシン抱合で代謝される。 **追記**

牛を用いた残留試験の結果から、静脈内及び筋肉内投与では、総残留濃度は 最終投与 14 日後でも投与部位で 85,700 ng eq/g、その他の組織で 60~90 ng eq/g であった。乳汁では総残留濃度は 最終 投与 3 日以内に定量限界近傍となり、トルフェナム酸は 最終 投与 24 時間後に 20 ng eq/g となった。また、2 回筋肉内投与では、トルフェナム酸は 最終 投与 4 日後の肝臓で 100 ng/g、投与部位で 39,000 ng/g であった。

トルフェナム酸は各種遺伝毒性試験から生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。したがって、トルフェナム酸 はの ADI を設定することは可能と判断された。

各種毒性試験結果から、トルフェナム酸の投与による影響は、主に消化管（びらん及び潰瘍）に認められた。

マウス及びラットを用いた 慢性毒性/発がん性併合 反復投与毒性 試験の結果から、発がん性は認められていない。

ラットを用いた 2 世代繁殖-生殖発生毒性 試験並びに周産期及び授乳期投与試験の 2 試験において、妊娠期間の延長がみられたが、NOAEL 7.5 mg/kg 体重/日が得られてい
る 12 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。また、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性は認められなかった。

豪州政府は、0.5 mg/kg 体重/日の経口投与量で発熱した小児に解熱効果があることを報告し、この用量をヒトにおける最小有効用量としている。豪州政府はこの最小有効用量を薬理学的 ADI の根拠としているが、この用量は発熱したヒトに対する最小影響量（LOEL）であって LOAEL ではないため、LOEL から ADI を設定することは適切ではないと食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。 **追記** **【事務局より】 健**

常者においては解熱作用はみられない等、記載は必要でしょうか。

トルフェナム酸の各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ウサギを用いた 1 か月間亜急性毒性試験における胃腸粘膜上皮の壊死であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。 **【事務局より】** ウサギが感受性の高い動物である旨も追記した方がよいでしょうか。

トルフェナム酸の ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定 し することが適当であると考えられた。

一方、薬効試験及びヒトにおける知見からにおいて、発熱した小児において、0.5 mg/kg 体重/日の経口投与量で解熱効果があることが報告されている。この用量 は最小影響量（LOEL）であるが、LOAEL とみなし、この値に安全係数として 100（個体差 10 及び

~~LOAEL を用いることへ追加の 10) を適用して、薬理学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。~~
~~薬理学的 ADI (0.005 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.01 mg/kg 体重/日) よりもより小さく、毒性学的安全性についても担保していると考えられることから、トルフェナム酸の ADI としては、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。~~

以上より、トルフェナム酸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。

トルフェナム酸 ***** mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

【事務局より】

① 毒性学的 ADI の設定について：

(1) ADI の根拠としている試験の NOAEL 等、安全係数についてご確認をお願いいたします。

② 薬理学的 ADI の設定について：

(1) 豪州ではヒト（発熱した小児）における最適解熱用量を最小薬理学的有効量とし、LOEL の代わりに用いています。“the optimal antipyretic doses”とあるので、発熱した者にとっては LOEL であり、健常者の体温を下げるものではないことから、LOAEL とみなしてよいか、ご審議をお願いいたします。LOEL を ADI の設定根拠としないという案にしております。

③ 追加の係数について：

25 行目から、LOEL を ADI の設定根拠とすることは適切ではないという判断を記載していますが、追加の係数に関する記載は必要でしょうか。

①ヒトの最小有効用量は 0.5 mg/kg 体重/日と報告されており、NOAEL よりも低い LOEL であること、②ウサギにおけるトルフェナム酸の代謝はラットやヒトと異なるが、ウサギが最も感受性が高い動物種であることを鑑み、追加の安全係数は不要と判断した。

1 表 11 EMA 及び豪州における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	豪州
マウス	80 週間慢性 毒性	0、15、30、60 (混餌)	二設定できず 腸潰瘍 発がん性なし	15 腹膜炎、慢性炎症
ラット	6 か月間 亜 急性 毒性	0、12.5、25、50、 100、200 (強制経口 投与)	25	25
	6 か月間 9 か 月間 亜 急性毒 性	0、5、10、20、40 ～200 (経口)	6 か月間：25 9 か月間：10 胃腸管病変	
	104 週間慢性 毒性	0、15、30、60 (混餌)	— 腸潰瘍、 乳頭 壊死 腫 発がん性なし	30 腸潰瘍、乳頭壊死
	発生毒性 (Seg I)	0、10、20、40 妊娠前～妊娠初期 (強制経口)	10 (NOEL) 母体/胎児毒性	
	(Seg III)	0、3.75、7.5、15 周産期～授乳期 (強制経口)	3.75 (NOEL) 催奇形性なし	母体毒性：7.5 妊娠期間の延長 児の発達：≥15 催奇形性なし
	(Seg II)	0、10、20、40、80 器官形成期（強制 経口）	— 40：妊娠期間の延長	母体毒性：40 胚毒性：10 催奇形性なし
ウサギ	32 世代生殖 毒性	10、20、40 (経口)		10 死亡/腸潰瘍
	薬効試験	投与量不明 (静脈内)	5 心血管系及び呼吸器系の 影響	
	1 か月間 亜 急性 毒性	0、1、4、16、64 (経口)	1 胃腸管病変	
	発生毒性	0、12.5、25、50 器官形成期（強制 経口）		母体毒性：25 体重増加抑制 催奇形性なし
イヌ		0、3、6、12、48 器官形成期（ 投与 経路不明経口 ）	3 (LOEL) 胎盤/胎児重量の増加	
	薬効試験	投与量不明 (静脈内)	1 心血管系及び呼吸器系の 影響	
	28 日間 亜 急性 毒性	0、15、30、60 (経口)	二設定できず 胃腸管病変	二不明（投与経路不明） ≥30：出血性病変
豚	6 か月間 亜 急性 毒性	0 、20、40、80、160 (カプセル経口)	二	二設定できず

ヒト	小児症例報告	0.5～1	0.5 軽度の解熱効果	0.5（解熱有効量）
毒性学的 ADI			ADI : 0.01 SF : 100	ADI : 0.01 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ウサギ 1 か月間亜急性毒性 (NOEL : 1)	ウサギ 1 か月間亜急性毒性 (NOEL : 1)
薬理学的 ADI				ADI : 0.005 SF : 100
薬理学的 ADI 設定根拠資料				ヒト小児症例報告 (LOAEL : 0.5)
ADI				0.005

／：該当なし、－：NOEL 等を設定できず

1
2
3

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	略称	化学名
A	Met 1	<i>N</i> (<u>3-chloro</u> -2-methyl- 3'-chloro phenyl)-3-hydroxyanthranilic acid
C	M2	<i>N</i> (<u>3-chloro-4-hydroxy</u> -2-methyl- 3-chloro-4-hydroxy phenyl)-anthralinic acid
D	M1	<i>N</i> (<u>3-chloro</u> -2-hydroxymethyl- 3-chloro phenyl)-anthralinic acid
E		<i>N</i> (<u>3-chloro</u> -2-formyl- 3-chloro phenyl)-anthralinic acid
F	M4	<u>N</u> (2-carboxyphenyl)- N <u>3,6</u> -chloroanthranilic acid
G		<i>N</i> (<u>3-chloro</u> -2-hydroxymethyl- 3-chloro -4-hydroxyphenyl)-anthranilic acid

2 代謝物 A の化学名：山崎専門委員ご確認済み 石川専門委員修正

3

4 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
AUC	薬物濃度時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	最高濃度
CVMP	動物用医薬品委員会
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁）
GLP	優良試験所基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小影響量
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
NSAID(s)	非ステロイド <u>系性</u> 抗炎症薬
<u>PG</u>	<u>プロスタグランジン</u>
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質

TRR	総放射活性残留物
WBC	白血球数

1
2

1 <参照>

- 2 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
3 （平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 15th Ed., 2013 [Merck Index]
- 5 3. EMEA: Tolfenamic Acid: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary
6 Report, 1997 [EMA]
- 7 4. National Registration Authority (NRA): Chemistry and Residues Evaluation Sec-
8 tion EVALUATION REPORT, 2001 [豪 NRA]
- 9 5. National Registration Authority (NRA): TOLFENAMIC ACID, 2001 [豪 Tox
10 2001]
- 11 6. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Backman C: Human pharmacokinetics of tolfen-
12 amic acid, a new anti-inflammatory agent. European journal of clinical pharma-
13 cology. 1981; 19(5): 359-365. (抜粋) [文献 (Pentikäinen et al., 1981)]
- 14 7. 国仲晃行、菅井憲一、斎藤俊隆、森登、木村良平、村田敏郎：新抗炎症薬 N-(3-
15 Chloro-2-methylphenyl)anthranilic Acid (GEA 6414) の代謝に関する研究（第 1
16 報）ヒト、イヌ、ウサギおよびラットの尿中代謝物。薬学雑誌、1981 年、101 巻 3
17 号、232～238 ページ。 [文献 (国仲ら, 1981)]
- 18 A. [Lindén IB, Parantainen J, Vapaatalo H: Inhibition of prostaglandin biosynthe-](#)
19 [sis by tolfenamic acid in vitro. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1976; 5\(3\): 129-](#)
20 [32.](#)
- 21 8. 厚生労働省追加提出資料（問合せに対する EMA の回答）（未公表）[追加提出資料①]
- 22 9. 厚生労働省追加提出資料（問合せに対する豪州政府の回答）（未公表）[追加提出資料
23 ②]
- 24 10. 尾崎正毅、国兼和敏、五十嵐義則、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-
25 Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 I 急性毒性。東邦医学会雑誌、
26 1983 年、29 巻 6 号、851-855 ページ [文献 (尾崎ら, 1983)]
- 27 11. 対馬一雄、尾崎正毅、国兼和敏、五十嵐義則、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-
28 Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 II ラット亜急性毒性。東邦医学
29 会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、856-869 ページ [文献 (対馬ら, 1983)]
- 30 12. 五十嵐義則、尾崎正毅~~たけ~~、国兼和敏、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-
31 Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 III ラット慢性毒性。
32 東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、870-888 ページ [文献 (五十嵐ら, 1983 年)]
- 33 13. 檜山忠男、国兼和敏、尾崎正毅、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-
34 Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の生殖試験 I ラット交配前と妊娠初期、
35 器官形成期および周生期と授乳期投与。東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、889-
36 907 ページ [文献 (檜山ら, 1983a)]
- 37 14. 檜山忠男、国兼和敏、尾崎正毅、五十嵐義則、対馬一雄：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-
38 3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の生殖試験 II ウサギ器官形成期投
39 与。東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、908-912 ページ [文献 (檜山ら,
40 1983b)]

- 1 15. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRI-
- 2 CULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 31 December 2014
- 3 [\[ADI LIST\]](#)

7. 生殖発生毒性試験

~~（1）3 世代繁殖試験（ラット）~~

~~ラット（系統、性別及び動物数不明）を用いたトルフェナム酸の経口投与（10、20 及び 40 mg/kg 体重/日）による 3 世代繁殖試験が実施された。~~

~~20 mg/kg 体重/日以上投与群の分娩又は授乳中の雌に瀕死状態又は死亡が引き起こされた。剖検では、腸潰瘍及び/又は出血領域が共通してみられた。生存例には、妊娠及び分娩期間の軽度の延長を除けば、生殖指数に変化はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与群では母体毒性を反映して児の 4 日生存率が減少した。催奇形性は認められなかった。F₁ 世代の身体的発達は正常であった。~~

~~F₁ の雌雄 1～2 例を無投与で飼育し、90 日目に生殖能が調べられた。トルフェナム酸が関与したとみなされる F₂ 児への影響はみられなかった。（参照 5）[5：豪 Tox2001, p. 9]~~

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に瀕死状態又は死亡が引き起こされたことから、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。~~ 青山専門委員修正

【事務局より】 胎児や児動物、繁殖能に対する NOAEL 等が設定できますでしょうか。

【青山専門委員】 参照 5 には系統及び使用動物数に関する記載がなく、投与期間もはっきりしません。紹介するのであれば参考資料とするのが妥当と思いますが、試験結果から推測して（2）に記載した試験と同一と思われますので、削除すべきではないでしょうか？

【渡邊専門委員】 試験内容の詳細がはっきりしていませんので、削除で良いともいます。

→【事務局より】 3 世代と記載されていたため、別試験として記載しておりました。ご指摘のとおり、（2）の試験と一つにまとめました。

【事務局より】 以降の現時点案として参考資料としている試験の取扱いにつきまして、再度ご確認をお願いいたします。

（前回の審議で、「参照した資料により所見が異なっていること」を理由に参考資料とすることが棄却されております。）

~~（2.1）生殖発生毒性試験（ラット）~~ <参考資料¹>

【青山専門委員】 元資料（豪 Tox2001）には確かに「In a three-generation study」との記載がありますが、動物を「親・子・孫」の 3 世代に渡って観察する試験は「2 世代試験」であって、「3 世代試験」には当たりません（繁殖試験では、繁殖させた世代の数を示す）。また、（2）に記載された内容とほぼ一致することから、これは Seg. I 試験と Seg. III 試験の結果を併せて記載したものと推測されます。

【渡邊専門委員】 2 世代試験で同意いたします。

ラット（CD 系、雌雄各 30 匹/群）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日）による生殖発生毒性試験が実施された。投与期間は、雄では交配前から交配期間を通して、雌では交配 14 日前から授乳哺乳 2 日までと実施設定された。一群当たり 15 匹の雌を妊娠 13 日に検査し、残りの雌を自然分娩させて、母動

¹ 参照した資料により所見が異なっていることから、参考資料とした。

1 物哺育児を離乳時する際に検査した。F₁の雌雄各 15 匹を次世代生産に用い選抜して交
2 配し、F₂児動物を哺育 20 日に検査した。（参照 3、8） [3 : EMEA- 7] [8 : 追加提出資料① -
3 (7)]

4
5 ① EMEA

6 40 mg/kg 体重/日投与群で~~軽度の~~妊娠期間の僅かな延長又は難産（~~difficulty in partu-~~
7 ~~rition~~）が観察されたが、これらの異常は 20 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなか
8 った。この影響はトルフェナム酸の投与によるものとされた。

9 雌雄の受胎能又は後代次世代に影響はなかった。

10 EMEA は、母体毒性及び胎児毒性に関する NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定してい
11 る。（参照 3、8） [3 : EMEA- 7] [8 : 追加提出資料① - (7)]

12
13 ② 豪州政府資料

14 20 mg/kg 体重/日以上投与群の分娩又は授乳中の雌の一部が、瀕死状態に陥るか死亡
15 した。剖検では、消化管の潰瘍あるいは又は出血が共通してみられた。生存個体の繁殖
16 に関する指標には、妊娠期間及び分娩に要した時間が僅かに延長したことを除き、変化
17 はみられなかった。40 mg/kg 体重/日投与群では、母体毒性を反映して児の 4 日生存率
18 が低下した。催奇形性は認められなかった。F₁世代の身体的発達は正常であった。

19 各腹から F₁ 雌雄 1～2 例を選抜して無処置のまま飼育し、90 日目に生殖能が調べら
20 れた。トルフェナム酸が関与したとみなされる F₂ 児への影響はみられなかった。

21 豪州政府資料では、母体毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されている。

22 （参照 5） [5 : 豪 Tox2001, p. 9]

23
24 ~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、40 mg/kg 体重/日投与群でみられた軽度~~
25 ~~の妊娠期間の延長又は難産が 20 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかったことから、妊~~
26 ~~娠期間の延長及び難産に対する NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。しかし、20~~
27 ~~mg/kg 体重/日投与群の他の所見が不明であることから、本試験全体の NOAEL は設定~~
28 ~~できなかった。~~ 青山専門委員修文 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20
29 mg/kg 体重/日投与群で分娩又は授乳中の雌の死亡がみられたことから、母動物に対する
30 NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

31 **【事務局より】**

① ピンク字：追加提出資料①に基づき、I と III は同じ試験であるとのことから、生殖発生毒性試験としてまとめて記載しました。

【青山専門委員】 資料によれば申請者は確かにこのように答えていますが、仮にそうであれば、Seg. I と Seg. III に分割した意味が不明です。

② 妊娠期間の延長又は難産が 40 mg/kg 体重/日投与群でみられ、20 mg/kg 体重/日以下投与群ではこの影響はみられなかったとありますが、EMEA は NOEL を 10 mg/kg 体重/日としており、20 mg/kg 体重/日投与群における所見が不明です。NOAEL 等の設定はできますでしょうか。

【青山専門委員】 信頼性に乏しい資料ですので、参考資料に止め、本専門調査会では NOAEL を

設定すべきでないと判断されます。

【渡邊専門委員】 同意いたします。試験企画や試験結果の情報が十分でない時、例えば使用動物数、発現率、用量相関性についての情報が不十分である時は科学的評価に適さないので、参考資料と判断して良いと考えます。

1

【事務局より】 EMEA で 20 mg/kg 体重/日投与群の所見の報告はありませんが、両機関で NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定しています。豪州資料の報告内容から、20 mg/kg 体重/日投与群でみられた分娩又は授乳中の雌の死亡率等を理由に母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定できないでしょうか。

また、豪州資料の報告内容から、胎児や児動物へ影響がみられていないことから、胎児や児動物に対する NOAEL は設定できないでしょうか。（EMEA は胎児毒性に対する NOEL を設定しています。）

2

3 (3.2) 生殖発生毒性交配前及び妊娠初期投与試験（ラット）

4 ラット（Donryu 系、雌雄各 20 匹/群）~~を用いたに~~胃管を用いてトルフェナム酸~~の胃~~
5 ~~管による~~を強制経口投与 [0（溶媒）、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビア

6 ゴム水溶液] ~~による~~して、生殖発生毒性交配前及び妊娠初期投与試験が実施された。投
7 与期間は、雄では妊娠 60 日前から交配期間を通して、雌では交配 14 日前から妊娠 7 日
8 まで実施設定された。

9 24 mg/kg 体重/日投与群の雌では、摂餌量の低下が交配前から投与期間を通じて摂餌
10 量の低下がみられた。雌の性周期、交配成績交尾率及び妊娠率に異常はみられなかった。
11 雌を妊娠 20 日に開腹して子宮内容を検査したところ、各投与群における着床数、黄体

12 数、胚死亡率、生存胎児数、性比、~~→~~及び胎盤重量といった指標に对照群との間で差はみ
13 られなかった。生存胎児体重~~は~~のみ对照群よりも有意に大きかった。
14 各投与群における胎児の化骨状態には、他男体重の増加に関連して、对照群と同等又
15 若しくはそれ以上の化骨進行に促進される傾向がみられた。14 肋骨が全群にみられた
16 が、出現頻度に差はなかった。（参照 13）【文献（檜山ら、1983）- 交配前と妊娠初期】

17 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、24 mg/kg 体重/日投与群の雌に摂餌量の

18 低下がみられたが、体重変化を伴わなかったことから、毒性とはみなさなかった。した
19 がって、本試験における NOAEL を最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。また、繁
20 殖能に対する NOAEL を同様に最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。

21

【事務局より】 参照 13 の文献に基づき記載しました。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 内容を確認いたしました。この試験結果に基づいて NOAEL を設定することができると判断いたします。

【渡邊専門委員】 同意いたします。

22

23 (4.3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）①<参考資料²>

24 ラット（~~系統不明~~Wistar 系、14～24 匹/群）~~を用いたに~~胃管を用いてトルフェナム酸
25 ~~の胃管による~~を強制経口投与（0、3.75、7.5 又は 15 mg/kg 体重/日）~~により~~して、周産

² 参照した資料の内容が整理されておらず、参考資料とした。

期及び授乳期投与試験が実施された。投与は妊娠 15 日から授乳期を通して授乳出産後
 哺育 21 日まで行われた。追加提出資料② Question 2 参照 本試験では、児動物の発達又
は行動に関する評価は実施されていない。追加提出資料① -(9)参照 （参照 3、5、8、9）

[3 : EMA] [5 : 豪 Tox2001] [8 : 追加提出資料①] [9 : 追加提出資料②]

母動物はに有害影響を示さは認められず、体重に影響はみられなかった。投与群にお
 いて妊娠期間が最大 3 日間延長したが、対照群との差は 15 mg/kg 体重/日投与群でのみ
 統計学的に有意であった。児動物の検査値に投与による影響はみられなかった。授乳期
~~において、15 mg/kg 体重/日投与群の~~では、哺育期間中に平均産哺育児数が僅かに減少
（哺育児死亡数として 1.3 児匹/腹）したが、対照群の値（0.7 児匹/腹）との差は統計学
的に有意差はみられではなかった。~~催奇形性は認められなかった。~~

豪州政府資料では、15 mg/kg 体重/日投与群における妊娠期間の延長により、母体毒
 性の NOEL は 7.5 mg/kg 体重/日、周産期及び授乳期の発達に関する NOEL は最高用量
 の 15 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5）[豪 Tox2001, p. 9]

EMA は、本試験の NOEL を 3.75 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、8）[3 :
 EMA- 7] [8 : 追加提出資料① -(9)]

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、15 mg/kg 体重/日投与群に妊娠期間の延~~
~~長がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日、児動物に対す~~
~~る NOAEL を最高用量の 15 mg/kg 体重/日と設定した。~~

【事務局より】

① 青字：追加提出資料②に基づき、試験計画及び毒性所見を追記しています。

② ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験計画を追記を確認したところ、EMA 評価書では、
 Segment II として記載されているが、周産期及び授乳期に該当すると思われることから、こちら
 に合わせて記載しました。

【青山専門委員】 追加提出資料① (9) に記載された申請者の説明が正しいとしたら、催奇形性
 は評価できません。

追加提出資料① (9) に記載された申請者の説明を読む限り、ウサギを用いた試験は Seg II 試
 験と判断されるものの、ラットを用いた試験は Seg. II 試験に該当しません。

③ 豪州、EMA では NOEL を設定しております。NOAEL 等の設定についてご確認をお願いい
 たします。

【青山専門委員】 試験に用いたラットの系統も EMA が NOEL を 3.75 mg/kg とした根拠も不明
 であり、参照 5 の記載も混乱していることから、この試験における NOAEL を設定することは
 不可能と判断いたしました。参考資料に止めるべきと考えます。

【渡邊専門委員】

① 追加提出資料① (9) から Wistar 系ラットと判断できると考えます。

② ラットを用いた試験は、SegII 試験ではないので、周産期及び授乳期の記載で良いと思います。

③ EMA の評価書には詳細なデータがなく、NOEL 設定の根拠が不明です。青山専門委員に同
 意いたします。

【事務局より】 EMA で 7.5 mg/kg 体重/日投与群の所見の報告はなく、豪州資料からも補足す
 ることができませんが、豪州又は EMA のいずれかの NOEL を追認はできないでしょうか。

(5.4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）②

ラット（Donryu 系、20～21 匹/群）~~を用いたに~~胃管を用いてトルフェナム酸の胃管による強制経口投与 [0（溶媒）、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日~~+~~、溶媒：5%アラビアゴム水溶液] ~~によるして~~、周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与期間~~は~~妊娠 17 日から授乳分婯後哺育 21 日まで実施と設定された。[出産後／哺育／分婯後？]

24 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、分婯前日~~から~~に有意な体重増加抑制が~~あり認められ~~、分婯後の体重も他群より低~~み~~く推移した。分婯障害により母動物 2 例が死亡し、4 例に軽度の分婯遅延がみられた。12 mg/kg 体重/日以下投与群の母動物には、異常は何もみられなかった。

いずれの投与群においても、産児数、分婯率、及び新生児の外観に異常はみられず、性比、性比に偏りは生じなかった。24 mg/kg 体重/日投与群~~の~~では、死亡例はなかったが、生後 1 週間以内 7 日までの新生哺育児死亡率が対照群では有意に高く、離乳までに少数例死亡~~し~~かった。出生時新生児の体重は、24 mg/kg 体重/日投与群で~~は~~雌雄ともに抑制され~~た~~。新生児の体重は 6 mg/kg 体重/日投与群の雌でも対照群の値よりやや低下~~し~~かったが、12 mg/kg 体重/日投与群の値は対照群の値とほぼ同じであった。 【渡邊専門委員】「出生児」？ご検討ください。

児動物の生後発達、性成熟、行動~~及び~~、学習~~及び~~生殖機能に異常は認められず、F₂ 胎児に対する影響~~は~~もみられなかった。（参照 13）[文献（檜山ら、1983a）]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、24 mg/kg 体重/日投与群の母動物において分婯障害及び遅延がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。また、同投与群の新生哺育児死亡率が有意に高値を示したことから、児に対する NOAEL を 12 mg/kg 体重/日と設定した。

【事務局より】 参照 13 の文献に基づき記載しました。

① この試験では、F1 を更に交配して F2 を観察していますが、投与期間が親動物（P）のみであるので、上記の本文には、その旨を記載しませんでした。記載の必要性について、ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 試験実施当時の厚生省ガイドライン（薬発第 313 号、1982 年）に準拠した一般的な Seg. III 試験です。当時としては最新の手法を用いて生殖・発生毒性を評価したもので、檜山らの報告に従って、ごく簡単に記載を追加しました。

② 原文では「生下時の体重」とありますが、「出生時体重」と記載しました。6 mg/kg 体重/日投与群の雌でも低下していますが、用量相関性がないようなので、毒性とみなしませんでした。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 事務局の解釈に同意いたします。また、このような判断を下した根拠を追記しました。蛇足ながら、「出生時体重」は「新生児の体重」とした方が読み易い（生まれた時の体重では「誰の？」という疑問が残るように思います）と思います。

【渡邊専門委員】 これまで文意によって、「出生時」あるいは「出生児」を使い分けていたように思います。「新生児」はヒトを意味していると考えていますが、いかがでしょうか。

1 (~~6~~5) 発生毒性試験（ラット）④<参考資料³>

2 ラット（系統及び匹数不明）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、10、20、40
3 又は 80 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 8 日から 17 日
4 まで実施され、母動物はを妊娠 21 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査
5 された。

6 妊娠期間中に、80 mg/kg 体重/日投与群の 3/10 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 1/15
7 例が死亡した。他の母動物には、体重増加量及び同腹児数に投与による影響はみられな
8 かったが、胚吸収胚数が投与量とともに増加傾向を示した（対照群 2/143 例、10 mg/kg
9 体重/日 3/117 例、20 mg/kg 体重/日 7/137 例、40 mg/kg 体重/日 10/131 例、80 mg/kg
10 体重/日 5/80 例）。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 腹のみに死亡胎児（5 例）が発生した。
11 この群では、胸骨に骨化中心の欠如及び虹彩の色素沈着（pigmented irises）がも高発症
12 頻度でみられた。しかし、80 mg/kg 体重/日投与群では胎児死亡率の増加はみられな
13 かった。また、他全ての投与群の胎児の異常所見の発現率の増加はみられなかった。 [追

14 加提出資料② Question 3 参照

15 催奇形性作用は認められなかったが、投与期間がラットにおける器官形成期の全期間
16 （妊娠 6～15 日）と厳密には一致していない。豪州政府資料では、母体毒性に関する
17 NOEL は 40 mg/kg 体重/日、胚毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されて
18 いる。（参照 5、9） [5：豪 Tox2001, p. 9～10] [9：追加提出資料② Question 3]

19 【事務局より】

- 20 ① 青字：追加提出資料②に基づき、試験計画及び毒性所見を追記しています。
21 ② NOAEL 等を設定したいのですが、中間用量における毒性所見が乏しく、設定できませんで
22 した。したがって、参考資料としています。
23 【青山専門委員】 資料の記載が曖昧ですので、参考資料に止めるべきと考えます。
24 【渡邊専門委員】 参考資料で同意します。

25 【事務局より】 20 mg/kg 体重/日投与群における所見の報告がないですが、豪州の NOEL を追認
26 はできないでしょうか。

27 (~~7~~6) 発生毒性器官形成期投与試験（ラット）②

28 ラット（Donryu 系、雌 30～31 匹/群）を用いたに胃管を用いてトルフェナム酸の胃
29 管による強制経口投与 [0（溶媒）、6、12 又は 24 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビア
30 ゴム水溶液] によるして、器官形成期投与発生毒性試験が実施された。投与期間は、妊
31 娠 7 から 17 日まで実施されと設定された。1 群の 2/3 の母動物はを妊娠 20 日に検査さ
れ開腹帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。残りの母動物は、自然分娩
させ、新生児動物の発育、分化、行動及び、学習観察、及び生殖機能を検査が実施さ
れた。

各投与群の母動物について、投与によるに関連した症状の発現はなく、妊娠期間及び
分娩後のいずれの時期においても、体重、摂餌量及び飲水量に対照群との間に有意な

³ 中間用量における毒性所見が不明であることから、参考資料とした。

差は認められなかった。

各投与群における黄体数、着床数、胚死亡率、及び生存胎児数については、対照群との間に有意な差はみられなかったが、一方、各投与群の胎盤重量が用量相関的に増加し、対照群との差は全ての投与群で有意であったが、この所見の毒性学的意義は明らかでない。性比については、対照群の 0.864 に対し 24 mg/kg 体重/日投与群で 1.404 と著しく相反する偏りがみられた。概要外表及び内部観察内部の観察では、対照群に矮小児を 1 例認めたのみであった。骨格検査では、化骨進行度に変化はなく、~~14 肋骨、13 肋骨の短小、椎体及び胸骨核の一部化骨不全等が散見された以外、~~特記すべき異常はみられなかった。【渡邊専門委員】 この記載は不要ではないか。

いずれの母動物も正常に分娩は全例正常に行われ、した。各投与群における産児数、分娩率、脂肪酸児死亡児数、及び性比に対照群との間に有意な差はなくみられず、外表以上異常も出現しなかった。児の分化、行動、及び学習及び生殖機能に異常はみられなかった。（参照 13）【文献（檜山ら、1983a）- 器官形成期】

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最高用量の 24 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び児動物に影響がみられなかったことから、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 24 mg/kg 体重/日と設定した。~~また、6 mg/kg 体重/日以上投与群で胎盤重量の増加がみられたことから、胎児に対する NOAEL を設定できず、LOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。~~催奇形性はみられなかった。

【事務局より】 参照 13 の文献をもとに記載しました。

① 本試験では、器官形成期試験としながらも、児の発達毒性、生殖毒性についても調べております。

【青山専門委員】 試験実施当時の厚生省ガイドライン（薬発第 313 号、1982 年）に準拠した一般的な Seg. II 試験です。当時としては最新の手法を用いて生殖・発生毒性を評価したものと思います。

② 胎盤重量の増加は胎児に対する毒性としてよいのでしょうか。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 各投与群における胎児の生存率や体重は対照群の値とほぼ同じであり、生存胎児に奇形や変異も誘発されていませんので、胎盤重量の増加だけを根拠に「胎児毒性がある」とは断定できないように思います。他の専門調査会等での判断基準を参考に議論したいと思います。

【渡邊専門委員】 胎盤機能は、胎児の発育と密接に関わっていますので、有意な変化があれば胎児毒性があるとして良いと思いますが、青山先生が言われるように他の調査会の判断基準を参考にしてください。

【事務局より】 胎盤重量の変動を投与の影響としている評価書は、少なくとも胎児への影響がみられております。（別紙参照）

【事務局より】 催奇形性について、ないとの判断でよろしいのでしょうか。

【渡邊専門委員】 外表、内部観察、化骨とも特記すべき異常はみられていませんので、催奇形なしと判断して良いと思います。

（-8.7）発生毒性試験（ウサギ）①

ウサギ（日本白色種、10～12 匹/群）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、3、

6、12、24 及び 48 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6 日から 18 日まで実施され、母動物は妊娠 29 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査された。追加提出資料① -(9)参照

12 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中における母動物の体重増加が抑制され、48 mg/kg 体重/日投与群では投与開始後 5 日間にわたって投与開始時の体重を下回った。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群における母動物の体重増加量は、試験期間を通じて対照群の値とほぼ同じであった。

3、6、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群では平均着床数及び平均生存胎児数がいずれも対照群の値よりやや低く、平均着床数については 6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群の値に、平均生存胎児数については 12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群の値に、それぞれ対照群との間で有意な差がみられた。しかし、48 mg/kg 体重/日投与群におけるこれらの値は対照群の値とほぼ同じであったことから、これらの変化は偶発的な変動と考えられた。3、6、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群では、平均胎児体重及び平均胎盤重量のいずれか又または両者も対照群の値より有意に高かったが、いずれも生存胎児数の低下と関連した偶発的な変動であると考えられた。

【委員より】 本パラグラフについて、影響としなかったことをもっと分かりやすいようにしてほしい。

【渡邊専門委員】 勝手に書き換えましたが、ご参考にしてください：

平均着床数及び平均生存胎児数については 12 及び 24mg/kg 体重/日投与群で有意な低下がみられ、平均胎児体重及び平均胎盤重量については、3、6、12 及び 24mg/kg 体重/日投与群で有意な増加がみられた。しかしながら、これらの値に用量相関性はなく、48mg/kg 体重/日投与群では対照群とほぼ同程度であったことから、トルフェナム酸の影響はなかったと考えられた。

生存胎児の奇形学的検査では、いずれの投与群においても異常や発生の変異は生じの誘発は認められなかった。最低用量の 3 mg/kg 体重/日投与群でも胎盤重量及び胎児体重の有意な増加が誘導された。（参照 3、8、14）[3： EMEA- 7] [8： 追加提出資料① -(9)] [14： 文献（檜山ら，1983b）]

EMEA は本試験に NOEL を設定していない。

本試験において、24 mg/kg 体重/日以下投与群でみられた平均着床数及び平均生存胎児数の減少については、48 mg/kg 体重/日投与群では対照群との値とほぼ同じであったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、これらの変化を毒性学的な影響とはみなさなかった。本試験において、最低用量の 3 mg/kg 体重/日投与群でも胎盤重量及び胎児重量の有意な増加がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。12 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中における母動物の体重増加が抑制されたことから、母動物に対する NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と設定した。また、いずれの投与群においても胎児に対する影響が認められなかったことから、胎児に対する NOAEL を最高用量の 48 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

【事務局より】

① ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験計画を追記しています。

② 参照 14 の文献において、着床数（率）が 48 mg/kg 体重/日投与群では対照群と近似、他の投与群では下回るとありますが、毒性と捉えるべきか、ご確認をお願いいたします。

また、胎盤重量及び胎児体重も、最高用量の 48 mg/kg 体重/日投与群では対照群と近似、他の投与群では有意に増大しています。用量相関性があるとみてよいのか、ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 檜山らの論文を読むと、3～24mg/kg 群における胎児体重と胎盤重量の有意な高値は、いずれも生存胎児数がやや少なかったことに起因する偶発的な変動と解釈されます。1 群当りの母動物数が 10～12 匹と少なく、平均胎児体重も雌雄別に評価されていませんので、ウサギの催奇形性試験にはありがちな現象です。母動物に対する影響と共に、記載を全面的に改めました。

【渡邊専門委員】 平均着床数及び平均生存胎児数の減少については、用量相関性がなく、最高用量で差異がみられていないので、毒性と捉えることはできないと思います。

【事務局より】 催奇形性について、ないと判断でよろしいでしょうか。

【渡邊専門委員】 外表、内部、化骨ともとくに変化がみられていませんので、催奇形性はないとの判断で、同意します。

（9.8）発生毒性試験（ウサギ）②<参考資料⁴>

ウサギ（品種及び匹数不明）を用いたトルフェナム酸の強制経口投与（0、12.5、25 又は 50 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 5 日から 16 日まで実施され、母動物は妊娠 28 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制がみられた。妊娠率や胎児の指数に関連する指標には、全でいずれの群で同じでも変化はみられなかった。胚及び胎児の発達に影響はみられなかった。

豪州政府資料では、本試験では催奇形性は認められなかったが、投与期間がウサギにおける器官形成期の全期間（通常妊娠 6～18 日）を満たしていないとしている。50 mg/kg 体重/日投与群における体重増加抑制に基づき、母体毒性の NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 5）[豪 Tox2001, p. 10]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。本試験では催奇形性はみられなかった。

削除から記載への提案

【事務局より】

① ピンク字：追加提出資料①に基づき、試験計画を追記しています。

② 報告内容が乏しいですが、LOAEL を設定しました。ご確認をお願いいたします。

【青山専門委員】 用いたウサギの系統も各群の母動物数も不明ですので、参考資料に止めるべきと思います。

【渡邊専門委員】 試験企画や試験結果の情報が十分でない時、例えば使用動物数、発現率、用量相関性についての情報が不十分である時は科学的評価に適さないので、参考資料と判断して良

⁴ 試験の計画の詳細が不明であることから、参考資料とした。

いと考えます。

1

【事務局より】 系統や匹数が分かりませんが、母動物については 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制の所見が得られており、豪州もこれに基づいて NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定していることから、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定することはできないでしょうか。

胎児については、胚及び胎児の発達に影響はなく、催奇形性はみられなかった旨が豪州資料で報告されていますので、胎児に対する NOAEL を最高用量の 50 mg/kg 体重/日と設定することはできないでしょうか。

催奇形性についてはご判断できますでしょうか。

2

3