

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトルフェナム酸に係る食品健康影響評価（平成 22 年 2 月 15 日付け厚生労働省発食安 0215 第 82 号）については、平成 28 年 2 月 19 日に開催された第 189 回動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. トルフェナム酸に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 28 年 4 月 12 日（火）開催の食品安全委員会（第 602 回会合）の翌日の平成 28 年 4 月 13 日（水）から平成 28 年 5 月 12 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

トルフェナム酸

2016年4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	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（ウサギ）	9
(3) 薬物動態試験（イヌ）	9
(4) 薬物動態試験（豚）	9
(5) 薬物動態試験（牛）	10
(6) 薬物動態試験（ヒト）	11
(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	13
(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	14
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	16
5. 亜急性毒性試験	17
(1) 亜急性毒性試験（マウス及びラット）＜参考資料＞	17
(2) 3 及び 4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	17

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

<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
2016 年 4 月 12 日 第 602 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011 年 1 月 6 日まで）

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 6 月 30 日まで）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

（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

<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
石塚 真由美
島田 章則

能美 健彦
舞田 正志
宮田 昌明

渡邊 敏明

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、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）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）等の試験成績等である。

トルフェナム酸は各種遺伝毒性試験の結果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、トルフェナム酸の一日摂取許容量（ADI）を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、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、分娩障害（難産、分娩遅延及び妊娠期間の延長）がみられたが、12 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。また、ラットを用いた器官形成期投与試験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。

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、無毒性量（NOAEL）は 1 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、ウサギを用いた 1 か月間亜急性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 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：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

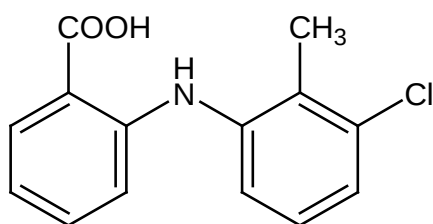
4. 分子式

$C_{14}H_{12}ClNO_2$

5. 分子量

261.7

6. 構造式



(参照 2)

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性抗炎症薬（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 8）

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）

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。動物用医薬品としての承認はない。

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)

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)

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)

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% が代謝物 A のグルクロン酸抱合体であった。胆汁中の放射活性の 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、暫定的に同定された代謝物 A が少量存在していた。(参照 4)

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。

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。

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。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)

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 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。

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合体が含まれていた。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (ウサギ)

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 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投与し、血漿中濃度が測定された。

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、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。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、少量は代謝物 C であった。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

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) し、薬物動態試験が実施された。

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代謝物の血中の蓄積はみられなかった。

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 (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)

(4) 薬物動態試験 (豚)

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 CO_2 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)

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 ^{14}C 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)

(5) 薬物動態試験(牛)

子牛(品種不明、雌雄各 2 頭)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/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)

泌乳牛(品種不明、4 頭/時点)に ^{14}C 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)

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 ^{14}C 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)

(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)

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 D 及び 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 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)

(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、又はウサギでは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)

(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

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。

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、代謝物 C 及び D 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。

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）

表 2 各動物種及びヒトの投与後 24 時間の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 C	1.0±0.4	ND	ND	0.3±0.2
	代謝物 D	ND	ND	ND	0.5±0.3
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 C	14.1±4.8	3.0±1.5	ND	36.0±6.9
	代謝物 D	≒0	≒0	ND	12.5±2.5
硫酸抱合体	トルフェナム酸	ND	ND	ND	ND
	代謝物 C	15.4±3.7	ND	ND	ND
	代謝物 D	ND	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 C	ND	ND	ND	ND
	代謝物 D	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 ¹⁴C で標識したもの（以下「¹⁴C-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）

（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）

推定された代謝経路を図 1 に示した。（参照 4）

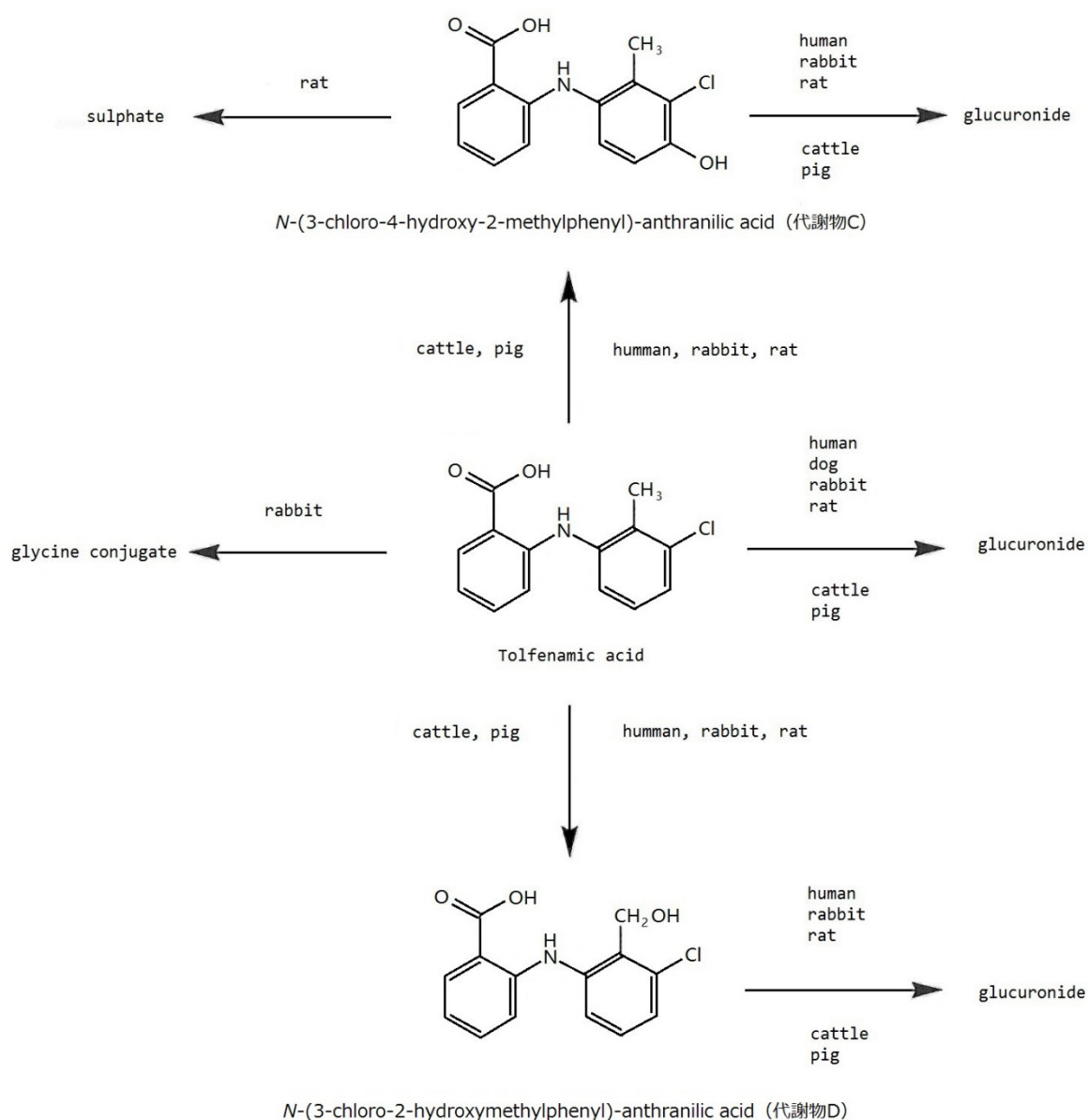


図 1 推定されるトルフェナム酸の代謝経路 (参照 4 を一部改変)

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)

(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 ± 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)

(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)

(4) 残留試験(乳汁)②

牛(品種及び頭数不明)に¹⁴C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)

(5) 残留試験(豚)

豚(品種、性別及び頭数不明)に[¹⁴C-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)

(6) 残留マーカーについて

EMEA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)

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、代謝物 C は少量であったことから、残留マーカ―をトルフェナム酸としている。これは EMEA と一致している。(参照 4)

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、9、10)

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 (参照 3、9、10)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	～2,000 µg/plate	陰性 (参照 3、9、10)
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	～400 mg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、9)
	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 (参照 3、9)
	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 (参照 3、9)
<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 (参照 3、9)
	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 (参照 3、9)

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
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 uvrA pKM101	500～1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3、9)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	～2,000 µg/plate (-S9)	陰性 (参照 3、9)
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	～400 mg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、9)

被験物質	試験	対象	用量	結果
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 (参照 3、9)
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	～2,000 µg/plate (-S9)	陰性 (参照 10)
	DNA 修復 Rec 試験	<i>E. coli</i> WP2、WP100	～400 mg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、9)

マウスリンフォーマを用いた突然変異試験及び 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。

4. 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代謝物 F は、トルフェナム酸より低毒性である。(参照 3)

ラットにおける 2 種類の代謝物 C 及び D 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 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)

表 5 にトルフェナム酸及び代謝物 F の LD₅₀ をまとめた。(参照 5、11)

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。

(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

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。

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。

べられていない。(参照 5)

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。

回復期間後では、有意な病変は認められなかった。(参照 12)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、24 mg/kg 体重/日投与群に腸絨毛頭部の軽度な剥離がみられたことから、NOAEL を 16 mg/kg 体重/日と設定した。

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/日以上	・腸絨毛頭部の軽度な剥離 (少数例)	・腸絨毛頭部の軽度な剥離 (少数例)
16 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (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所見をそれぞれ表 7 に示した。(参照 3、5、9)

① EMA

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。

この試験は必ずしも GLP を遵守して実施されていないが、EMA は 6 か月間の反復

経口投与による毒性試験の無作用量（NOEL）を 25 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、9）

② 豪州政府資料

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。豪州政府資料では、本試験における NOEL は 25 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5、10）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州政府資料において、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報告されていることを考慮し、本試験の 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	・腹膜炎及び胃潰瘍	・高死亡率(100 mg/kg 体重/日)、 成長抑制 ・胃潰瘍、腹膜炎、空腸潰瘍 ・脂肪肝 ・胸腺のリンパ小節過形成
50 mg/kg 体重/日	・死亡率上昇 ・腎傍髄質の石灰化	・肝細胞空胞変性、肝実質円形細胞浸潤 ・脾臓のリンパ小節過形成
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）9 か月間亜急性毒性試験（ラット）

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 又は 40 mg/kg 体重/日、投与 1～45 日後まで毎日、以後 6 日/週）による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。

本試験は必ずしも GLP を遵守して実施されていないが、EMEA 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、9、13）

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

投与量	雌雄
40 mg/kg 体重/日	・死亡、成長抑制、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	・腸絨毛先端の増生
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

(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” 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）

(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、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、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、9）

① EMEA

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、9）

② 豪州政府資料

豪州政府資料では、本試験の NOAEL 等は設定されていない。（参照 5）

⁵⁾ 静脈内投与であることから参考資料とした。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州政府資料において、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、NOAEL を設定できず、本試験の最小毒性量（LOAEL）を 15 mg/kg 体重/日と設定した。

表 9 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の毒性所見

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	・ 雄：BUN 増加 ・ 雄：精巣重量軽度低下 ・ 雌：卵巣重量軽度増加
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	毒性所見なし（15 mg/kg 体重/日）	・ 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（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）

① EMEA

EMEA は、NOEL を決められなかったとしている。（参照 3、9）

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。

豪州政府資料では、NOEL はなかったとしている。（参照 5）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA 評価書及び豪州政府資料において、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、NOAEL を設定できず、本試験の LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

表 10 6 か月間亜急性毒性試験（ミニブタ）毒性所見

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）（20 mg/kg 体重/日）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

（1）80 週間反復投与毒性試験（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）による反復投与毒性⁶試験が実施された。（参照 3、5）60 mg/kg 体重/日投与群では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 体重/日に変更された（以下「60/5 mg/kg 体重/日投与群」という。）。

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。

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、それぞれ雄では 24%、44%、62%及び 60%、雌では 28%、44%、60%及び 58%であった。早期死亡例の切迫死に関連した症状は体重減少、円背及び腹部膨満であった。

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。

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の増加がみられた。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 15 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5）

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、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、15 mg/kg 体重/日以上投与群に死亡率の上昇がみられたことから、NOAEL を設定できず、本試験の LOAEL を 15 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性は認められなかった。

（2）104 週間反復投与毒性試験（ラット）

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

⁶ 参照 5 の資料には“Chronic 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。

及び 60 mg/kg 体重/日) による反復投与毒性⁷試験が実施された。(参照 3、5)

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。

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)

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、9)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、病理組織学的検査が対照群及び 60 mg/kg 体重/日投与群のみの実施であり、十分に行われていないことから、NOAEL 等を設定することはできなかった。発がん性は認められなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖発生毒性試験 (ラット)

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 日前から哺育 2 日までと設定された。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、哺育児を離乳する際に検査した。F₁雌雄各 15 匹を選抜して交配し、F₂児動物を哺育 20 日に検査した。

(参照 3、5、9)

① EMEA

40 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間の僅かな延長又は難産が観察されたが、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。

雌雄の受胎能又は次世代に影響はなかった。

EMEA は、母体毒性及び胎児毒性に関する NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、9)

⁷ 参照 5 の資料には“Chronic 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。

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、消化管の潰瘍又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。

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)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州政府資料において、20 mg/kg 体重/日投与群で分娩又は授乳中の雌の死亡が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。また、EMEA 評価において、次世代に対する影響はないと報告されていることを考慮し、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

(2) 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) に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 [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] して、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 日まで設定された。

24 mg/kg 体重/日投与群の雌では、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、体重の増加に関連して、対照群と同等又はそれ以上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 14)

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、母動物及び胎児に対する 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。

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ①

ラット (Wistar 系、14~24 匹/群) に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 (0、3.75、7.5 又は 15 mg/kg 体重/日) 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哺育 21 日まで行われた。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。(参照 3、5、9、10)

母動物に有害影響は認められず、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。15 mg/kg 体重/日投与群では、哺育期間中に平均哺育児数が僅かに減少(哺育児死亡数として 1.3 匹/腹)したが、対照群の値 (0.7 匹/腹) との差は統計学的に有意ではなかった。

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)

EMEA は、本試験の NOEL を 3.75 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、9)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA 評価書の NOEL 設定の根拠が明確でなく、豪州政府資料において、15 mg/kg 体重/日投与群の妊娠期間の延長が報告されていることを考慮し、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。

(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) に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与 [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] 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 日から哺育 21 日までと設定された。

24 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、分娩前日に有意な体重増加抑制が認められ、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 F₁ 出生児の外観に異常はみられず、性比に偏りは生じなかった。24 mg/kg 体重/日投与群では、死亡例はなかったが、生後 7 日までの哺育児死亡率が有意に高かった。F₁ 出生児の体重は、24 mg/kg 体重/日投与群で雌雄ともに抑制された。6 mg/kg 体重/日投与群の雌でも対照群の値よりやや低かったが、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。

児動物の生後発達、性成熟、行動、学習及び生殖機能に異常は認められず、F₂ 胎児に対する影響もみられなかった。(参照 14)

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。

(5) 発生毒性試験 (ラット)

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 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 日まで実施され、母動物を妊娠 21 日に帝王切開して、得られた胎児を奇形学的に検査した。

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

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かったが、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 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 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。この群では、胸骨に骨化中心の欠如及び虹彩の色素沈着も高頻度でみられた。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かった。また、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。

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（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 NOEL は 40 mg/kg 体重/日、胚毒性に対する NOEL は 10 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 5、10）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州政府資料において、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物の死亡及び 20 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚数の増加が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 40 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。

（6）器官形成期投与試験（ラット）

ラット（Donryu 系、雌 30～31 匹/群）に胃管を用いてトルフェナム酸を強制経口投与〔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〕して、器官形成期投与試験が実施された。投与期間は、妊娠 7 から 17 日までと設定された。1 群の 2/3 の母動物を妊娠 20 日に帝王切開して、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、児動物の発育、分化、行動、学習及び生殖機能を検査した。

各投与群の母動物に投与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は、対照群との間で有意な差はみられなかった。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 と相反する偏りがみられた。外表及び内部の観察では、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、特記すべき異常はみられなかった。

いずれの母動物も正常に分娩した。各投与群における産児数、分娩率、死亡児数及び性比に対照群との間で有意な差はみられず、外表異常も出現しなかった。児の分化、行動、学習及び生殖機能に異常はみられなかった。（参照 14）

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、胎児及び児動物に影響がみられなかったことから、母動物、胎児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。催奇形性はみられなかった。

（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した。

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。

平均着床数及び平均生存胎児数については 12 及び 24 mg/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 24 mg/kg 体重/日投与群で有意な増加がみられた。しかし、これらの値に用量相関性はなく、48 mg/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変異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、9、15)

EMEA は本試験に NOEL を設定していない。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、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。

(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

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した。

50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられた。妊娠率や胎児に関連する指標には、いずれの群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 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)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、豪州政府資料において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制が報告されていることを考慮し、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

8. その他の試験

(1) 安全性試験（ラット）＜参考資料⁸⁾＞

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）

(2) 安全性試験（牛及び豚）＜参考資料⁹⁾＞

乳牛（品種、性別及び頭数不明）を用いた安全性試験において、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。

牛及び豚への治療用量の 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) 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 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。

2 種類の水酸化代謝物である D 及び代謝物 G 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）

(4) 皮膚感作性試験＜参考資料¹⁰⁾＞

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）

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 回に分けて服用する。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、最も共通した反応は胃腸障害であった（1.72%）。（参照 3）

感染症により 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。

⁸ 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。

⁹ 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。

¹⁰ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

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、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)

豪州政府資料では、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)

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) 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降下させ (約 2 °C)、副作用はなく忍容性は良好であった。(参照 5)

トルフェナム酸 (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)

リウマチ性関節炎患者 91 名に、トルフェナム酸を 6 か月間、1 日量 600 mg を 1 日 3 回に分けて投与した (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 (8/91 例)、湿疹 (1/91 例) 及びめまい (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)

変形性関節症、脊椎関節症、リウマチ性関節炎による関節痛を示す患者 48 名にトルフェナム酸が 6 か月間、1 日量 200 mg を 1 日 3 回に分けて投与された。治療 1 か月後、7 名が下痢、消化不良及び嘔吐の副作用で脱落したが、6 か月後、患者 41 名のうち副作用が認められなかった 9 名が更に 12 か月間治療された。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)

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 15 名について、7 年間の治療後が調べられた。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。(参照 5)

デンマークでは、1982 年までに延べ約 500 万日用量分のトルフェナム酸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、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)

III. 国際機関等における評価

1. EMA (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）

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 2 世代繁殖試験¹¹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（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 2 世代繁殖試験¹¹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、16）

¹¹ 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、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化のトルフェナム酸、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。

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の結果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、トルフェナム酸の ADI を設定することは可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から、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、分娩障害（難産、分娩遅延及び妊娠期間の延長）がみられたが、12 mg/kg 体重/日以下投与群ではみられなかった。また、ラットを用いた器官形成期投与試験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。

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。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小児に対する値であり、一般的なヒトに対する値ではないこと、最小影響量（LOEL）であって LOAEL ではないこと、及びウサギはラットやヒトと異なり、主にグリシン抱合で代謝されるため、未変化のトルフェナム酸の影響を受けやすいと考えられることから、ヒトの最小有効用量を ADI の根拠とすることは適切ではなく、ウサギの毒性学的試験で得られた NOAEL を ADI の根拠とすることが適当であると食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は判断した。

これらのことから、トルフェナム酸の ADI の設定に当たっては、ウサギを用いた 1 か月間亜急性毒性試験の NOAEL（1 mg/kg 体重/日）に安全係数として 100 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

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 0.01 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。

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 週間反復 投与毒性	0、15、30、60 (混餌)	— 腸潰瘍 発がん性なし	15 (NOEL) 腹膜炎、慢性炎症 腫瘍の増加なし
ラット	6 か月間亜急 性毒性	0、12.5、25、50、 100、200 (強制経口)	25 (NOEL) 死亡率上昇	25 (NOEL) 肝細胞空胞変性等
	9 か月間亜急 性毒性	0、5、10、20、40 (経口)	10 (NOEL) 胃腸管病変	
	104 週間反復 投与毒性	0、15、30、60 (混餌)	— 腸潰瘍、腎乳頭壊死 発がん性なし	30 腸潰瘍、腎乳頭壊死 腫瘍の増加なし
	生殖発生毒 性 ¹²	0、10、20、40 雄：交配前～交配 期間、雌：交配 14 日前～哺育 2 日ま で (強制経口)	(Seg I と SegIII 報告) 10 (NOEL) 母体/胎児毒性 40：妊娠期間の僅かな延 長	10 (NOEL) 死亡/消化管潰瘍
	周産期及び授 乳期投与	0、3.75、7.5、15 妊娠 15 日から哺 育 21 日まで (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
	発生毒性	0、10、20、40、80 妊娠 8～17 日 (強 制経口)		母体毒性：40 胚毒性：10 催奇形性なし
ウサギ	薬効試験	投与量不明 (静脈内)	5 (NOEL) 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 (NOEL) 胃腸管病変	
	発生毒性	0、12.5、25、50 妊娠 5～16 日 (強 制経口)		母体毒性：25 体重増加抑制 催奇形性なし
		0、3、6、12、24、 48 妊娠 6～18 日 (強 制経口)	— 胎盤/胎児重量の増加	
イヌ	薬効試験	投与量不明 (静脈内)	1 (NOEL) 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)	— 胃腸管病変	— ≥30：出血性病変

¹² 参照 3 の資料では Seg I 及び SegIII、参照 5 の資料では 3 世代試験として報告されている。

ミニブ タ	6 か月間亜急 性毒性	0、20、40、80、160 (カプセル経口)	－ 腎病変	－ 腎尿細管変性及び線維化
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：0.1 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）	ラット生殖発生毒性 （NOEL：10）
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（最小 薬理学的有効量：0.5）
ADI			0.01	0.005

／：該当なし、－：NOEL 等を設定できず

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A	<i>N</i> -(3-chloro-2-methylphenyl)-3-hydroxyanthranilic acid
C	<i>N</i> -(3-chloro-4-hydroxy-2-methylphenyl)-anthranilic acid
D	<i>N</i> -(3-chloro-2-hydroxymethylphenyl)-anthranilic acid
E	<i>N</i> -(3-chloro-2-formylphenyl)-anthranilic acid
F	<i>N</i> -(2-carboxy-3-chlorophenyl)-anthranilic acid
G	<i>N</i> -(3-chloro-4-hydroxy-2-hydroxymethylphenyl)-anthranilic acid

<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
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	薬物濃度時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	最高濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
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
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
NSAID(s)	非ステロイド性抗炎症薬
PG	プロスタグランジン
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
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. The Merck Index, 15th Ed., 2013
3. EMEA: Tolfenamic Acid: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1997
4. National Registration Authority (NRA): Chemistry and Residues Evaluation Section EVALUATION REPORT, 2001
5. National Registration Authority (NRA): TOLFENAMIC ACID, 2001
6. Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Backman C: Human pharmacokinetics of tolfenamic acid, a new anti-inflammatory agent. European journal of clinical pharmacology. 1981; 19(5): 359-365. (抜粋)
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-Chloro-2-methylphenyl)anthranilic Acid (GEA 6414) の代謝に関する研究（第 1 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 号、232～238 ページ
8. Lindén IB, Parantainen J, Vapaatalo H: Inhibition of prostaglandin biosynthesis by tolfenamic acid in vitro. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1976; 5(3): 129-32.
9. 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）
10. 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）
11. 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-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 I 急性毒性. 東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、851-855 ページ
12. 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-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 II ラット亜急性毒性. 東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、856-869 ページ
13. 五十嵐義則、尾崎正毅、国兼和敏、対馬一雄、佐藤茂：新抗炎症薬 N-(2-Methyl-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の毒性 III ラット慢性毒性. 東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、870-888 ページ
14. 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-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の生殖試験 I ラット交配前と妊娠初期、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、889-907 ページ
15. 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-3-Chlorophenyl)-Anthranilic Acid(GEA6414)の生殖試験 II ウサギ器官形成期投与. 東邦医学会雑誌、1983 年、29 巻 6 号、908-912 ページ
16. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 31 December 2014