

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

農林水産省及び厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたメロキシカムを有効成分とする牛の注射剤(メタカム2%注射液)に係る食品健康影響評価(平成18年4月21日付 17消安第13900号、平成18年4月21日付 厚生労働省発食安第0421001号及び平成18年7月18日付 厚生労働省発食安第0718037号)については平成19年1月26日に開催された第67回動物用医薬品専門調査会(座長:三森国敏)において審議結果(案)がとりまとめられた。

また、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. 動物用医薬品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

第67回動物用医薬品専門調査会における審議結果(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19年2月8日(木)開催の食品安全委員会(第177回会合)終了後、平成19年3月9日(金)まで。

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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43

動物用医薬品評価書

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

2007年2月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

1 <目次>

2

3 1. メロキシカムについて 3

4 2. メロキシカムを主成分とする牛の注射剤について 3

5 3. 安全性に関する知見等について 3

6 4. 食品健康影響評価について 3

7

8 <別添目次>

9

10 1. 薬剤の概要 1

11 2. 毒性試験の概要 1

12 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄 1

13 2-2. 毒性試験 4

14 (1) 急性毒性試験 4

15 (2) 亜急性毒性試験 5

16 (3) 慢性毒性試験/発がん性試験 7

17 (4) 生殖発生毒性試験 9

18 (5) 遺伝毒性試験 11

19 (6) 一般薬理試験 12

20 (7) その他 14

21 (8) ヒトにおける知見 14

22 3. 食品健康影響評価について 15

23 4. 参考文献 18

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

1 <審議の経緯>

2

3 平成18年 4月24日 厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品健康影響評価に
4 ついて要請、関係書類の接受

5 平成18年 4月27日 第141回食品安全委員会（要請事項説明）

6 平成18年 4月28日 第52回動物用医薬品専門調査会

7 平成18年 7月18日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係
8 書類の接受（24条2項関連）

9 平成18年 7月20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）

10 平成18年10月 6日 第61回動物用医薬品専門調査会

11 平成18年11月17日 第64回動物用医薬品専門調査会

12 平成18年12月15日 第65回動物用医薬品専門調査会

13 平成19年 1月26日 第67回動物用医薬品専門調査会

14 平成19年 2月 8日 第177回食品安全委員会（報告）

15 平成19年 月 日

16 一 月 日 国民からの意見情報の募集

17

18

19

20 <食品安全委員会委員>

21 H18.12.20 まで H18.12.21 から

22 寺田 雅昭（委員長） 見上 彪（委員長）

23 見上 彪（委員長代理） 小泉 直子（委員長代理*）

24 小泉 直子 長尾 拓

25 長尾 拓 野村 一正

26 野村 一正 畑江 敬子

27 畑江 敬子 本間 清一

28 本間 清一 *平成19年2月1日から

29

30

31 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員>

32

33 三森 国敏（座長） 津田 修治

34 井上 松久（座長代理） 寺本 昭二

35 青木 宙 長尾 美奈子

36 明石 博臣 中村 政幸

37 江馬 眞 林 眞

38 大野 泰雄 藤田 正一

39 小川 久美子 吉田 緑

40 渋谷 淳

41 嶋田 甚五郎

42 鈴木 勝士

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

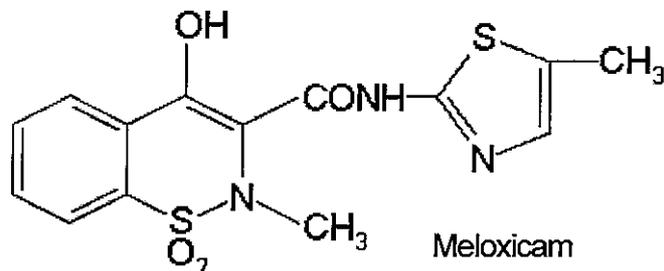
59

- 1
- 2 <参考文献>
- 3 (1) メタカム輸入承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- 4 (2) メタカム輸入承認申請書(未公表)
- 5 (3) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, MELOXICAM
- 6 SUMMARY REPORT(1)-(6), 1997-2002.

メロキシカムの食品健康影響評価について(案)

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾



Meloxicam

分子式 : C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

分子量 : 351.41

常温における性状 : 淡黄色粉末

融点 : 238~241° C

溶解度 : 水、エーテルに不溶。アルコールに溶けにくく、酸には易溶。

分配比 : 508(pH3)-1.5(pH7)(オクタノール/水)

(2) 効能・効果⁽²⁾

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

国内では、犬の運動器疾患に伴う炎症及び疼痛の緩和や術中・術後の疼痛の緩和を適応症に使用されており、国際的には同様の目的で20カ国以上で販売されている他、ウシ、ブタ、ウマ等にも適用がある。また、ヒト用の医薬品として汎用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】

Wistar系雌雄ラットに¹⁴C-標識メロキシカム^a1 mg/kgを単回静脈内投与、単回及び反復経口投与した試験が実施された。雄での単回静脈内投与において投与5分後の血漿中濃度は9.53 µg-eq/mLであった。T_{1/2}(β相)は15.5時間、平均滞留時間(MRT)は14.9時間、AUCは121.5 µg-eq・hr/mLであった。雄での単回経口投与においてC_{max}は3.23 µg-eq/mL、T_{max}は6.4時間、T_{1/2}は14.5時間、MRTは17.8時間、AUCは83.3 µg-eq・hr/mLであった。生物学的利用率は68.6%であった。

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

^a アミド基炭素に標識。以下特記しない場合も同様。

1 であつたが、48 時間後の濃度は雌が著しく高かつた。

2 単回経口投与後 168 時間までの尿中排泄率は雄 56.7%、雌 53.1%、糞中排泄率は雄 39.0%、雌 41.3%であつた。単回静脈内投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は雄 19.8%、雌 12.5%であつた。尿、糞及び胆汁中排泄の
3 4 いずれにおいても雌の排泄が雄より遅かつた。また雄において投与したラットから得られた胆汁を十二指腸内に投与したときの胆汁中排泄率は十二指腸内に投与した量の 10.5%であつた。

5 雄に 14 日間反復経口投与したときの平均血漿中濃度は 3 日目にほぼ定常状態に達した。最終投与後の
6 7 C_{max} は 7.12 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 7.2 時間、 $T_{1/2}$ は 17.4 時間であつた。反復投与による薬物動態の変化はなかつた。

8 雄に 7 日間反復経口投与したときの各組織中濃度は全体的に単回投与時より高かつた。消化管以外の組織
9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044 1045 1046 1047 1048 1049 1050 1051 1052 1053 1054 1055 1056 1057 1058 1059 1060 1061 1062 1063 1064 1065 1066 1067 1068 1069 1070 1071 1072 1073 1074 1075 1076 1077 1078 1079 1080 1081 1082 1083 1084 1085 1086 1087 1088 1089 1090 1091 1092 1093 1094 1095 1096 1097 1098 1099 1100 1101 1102 1103 1104 1105 1106 1107 1108 1109 1110 1111 1112 1113 1114 1115 1116 1117 1118 1119 1120 1121 1122 1123 1124 1125 1126 1127 1128 1129 1130 1131 1132 1133 1134 1135 1136 1137 1138 1139 1140 1141 1142 1143 1144 1145 1146 1147 1148 1149 1150 1151 1152 1153 1154 1155 1156 1157 1158 1159 1160 1161 1162 1163 1164 1165 1166 1167 1168 1169 1170 1171 1172 1173 1174 1175 1176 1177 1178 1179 1180 1181 1182 1183 1184 1185 1186 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1193 1194 1195 1196 1197 1198 1199 1200 1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212 1213 1214 1215 1216 1217 1218 1219 1220 1221 1222 1223 1224 1225 1226 1227 1228 1229 1230 1231 1232 1233 1234 1235 1236 1237 1238 1239 1240 1241 1242 1243 1244 1245 1246 1247 1248 1249 1250 1251 1252 1253 1254 1255 1256 1257 1258 1259 1260 1261 1262 1263 1264 1265 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272 1273 1274 1275 1276 1277 1278 1279 1280 1281 1282 1283 1284 1285 1286 1287 1288 1289 1290 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309 1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349 1350 1351 1352 1353 1354 1355 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362 1363 1364 1365 1366 1367 1368 1369 1370 1371 1372 1373 1374 1375 1376 1377 1378 1379 1380 1381 1382 1383 1384 1385 1386 1387 1388 1389 1390 1391 1392 1393 1394 1395 1396 1397 1398 1399 1400 1401 1402 1403 1404 1405 1406 1407 1408 1409 1410 1411 1412 1413 1414 1415 1416 1417 1418 1419 1420 1421 1422 1423 1424 1425 1426 1427 1428 1429 1430 1431 1432 1433 1434 1435 1436 1437 1438 1439 1440 1441 1442 1443 1444 1445 1446 1447 1448 1449 1450 1451 1452 1453 1454 1455 1456 1457 1458 1459 1460 1461 1462 1463 1464 1465 1466 1467 1468 1469 1470 1471 1472 1473 1474 1475 1476 1477 1478 1479 1480 1481 1482 1483 1484 1485 1486 1487 1488 1489 1490 1491 1492 1493 1494 1495 1496 1497 1498 1499 1500 1501 1502 1503 1504 1505 1506 1507 1508 1509 1510 1511 1512 1513 1514 1515 1516 1517 1518 1519 1520 1521 1522 1523 1524 1525 1526 1527 1528 1529 1530 1531 1532 1533 1534 1535 1536 1537 1538 1539 1540 1541 1542 1543 1544 1545 1546 1547 1548 1549 1550 1551 1552 1553 1554 1555 1556 1557 1558 1559 1560 1561 1562 1563 1564 1565 1566 1567 1568 1569 1570 1571 1572 1573 1574 1575 1576 1577 1578 1579 1580 1581 1582 1583 1584 1585 1586 1587 1588 1589 1590 1591 1592 1593 1594 1595 1596 1597 1598 1599 1600 1601 1602 1603 1604 1605 1606 1607 1608 1609 1610 1611 1612 1613 1614 1615 1616 1617 1618 1619 1620 1621 1622 1623 1624 1625 1626 1627 1628 1629 1630 1631 1632 1633 1634 1635 1636 1637 1638 1639 1640 1641 1642 1643 1644 1645 1646 1647 1648 1649 1650 1651 1652 1653 1654 1655 1656 1657 1658 1659 1660 1661 1662 1663 1664 1665 1666 1667 1668 1669 1670 1671 1672 1673 1674 1675 1676 1677 1678 1679 1680 1681 1682 1683 1684 1685 1686 1687 1688 1689 1690 1691 1692 1693 1694 1695 1696 1697 1698 1699 1700 1701 1702 1703 1704 1705 1706 1707 1708 1709 1710 1711 1712 1713 1714 1715 1716 1717 1718 1719 1720 1721 1722 1723 1724 1725 1726 1727 1728 1729 1730 1731 1732 1733 1734 1735 1736 1737 1738 1739 1740 1741 1742 1743 1744 1745 1746 1747 1748 1749 1750 1751 1752 1753 1754 1755 1756 1757 1758 1759 1760 1761 1762 1763 1764 1765 1766 1767 1768 1769 1770 1771 1772 1773 1774 1775 1776 1777 1778 1779 1780 1781 1782 1783 1784 1785 1786 1787 1788 1789 1790 1791 1792 1793 1794 1795 1796 1797 1798 1799 1800 1801 1802 1803 1804 1805 1806 1807 1808 1809 1810 1811 1812 1813 1814 1815 1816 1817 1818 1819 1820 1821 1822 1823 1824 1825 1826 1827 1828 1829 1830 1831 1832 1833 1834 1835 1836 1837 1838 1839 1840 1841 1842 1843 1844 1845 1846 1847 1848 1849 1850 1851 1852 1853 1854 1855 1856 1857 1858 1859 1860 1861 1862 1863 1864 1865 1866 1867 1868 1869 1870 1871 1872 1873 1874 1875 1876 1877 1878 1879 1880 1881 1882 1883 1884 1885 1886 1887 1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1900 1901 1902 1903 1904 1905 1906 1907 1908 1909 1910 1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605

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

9
10 ラット(Chbb:Thom;雄)に ¹⁴C-標識メロキシカム 1、10 mg/kg を経口投与した時の尿、糞中濃度、1 mg/kg を十
11 二指腸内投与した時の胆汁中濃度が測定されている。1 mg 経口投与後 72 時間までの尿中排泄率は 63.8%、
12 糞中排泄率は 27.2%、10mg 経口投与後 96 時間までの尿中排泄率は 76.3%、糞中排泄率は 22.0%であった。1
13 mg を十二指腸内投与後 6 時間までの胆汁中排泄率は 7.9%であった。また N-メチル基に標識した ¹⁴C-標識メ
14 ロキシカム 1mg を経口投与後 96 時間までの尿中排泄率は 51.2%、糞中排泄率は 23.7%、48 時間までの呼吸
15 中排泄率は 15.1%であった。尿中、胆汁中の未変化体の割合はそれぞれ 0.5%未満、4.5%であった。⁽⁷⁾

17 【イヌにおける投与試験】

18 ビーグル犬(2 匹/群)にメロキシカム 0.2mg/kg 体重を静脈内、皮下もしくは経口投与し、血中濃度を測定した。
19 静脈内、皮下、経口投与の平均 AUC は 21.5mg·hr/L、24.1 mg·hr/L、22.9mg·hr/L、平均 T_{1/2}(β 相)は 24 時間、
20 23.7 時間、23.7 時間、平均滞留時間(MRT)は 34.8 時間、35.0 時間、40.0 時間であった。経口投与における T_{max}
21 は 7.5 時間、C_{max} は 0.464mg/L であった。⁽⁵⁾

23 【ミニブタにおける投与試験】⁽⁸⁾

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

27 投与 120 時間後までの総排泄率は経口、静脈内投与でそれぞれ 86、86%であった。うち尿中で 34、39%(う
28 ち 24 時間までで 30、37%)、糞中で 46、44%、ケージ洗浄液、堆積物はあわせて約 7、4%であった。経口投与
29 における血漿中濃度の T_{max} は 1-4 時間の範囲で、C_{max} は 12.3-18.9µg-eq/mL であった。投与後 6-30 時間まで
30 T_{1/2} 約 6 時間で減衰し、120 時間では 0.2µg-eq/mL であった。静脈投与における血漿中濃度については、投与
31 後 2 分の血漿中濃度は 80.0µg-eq/mL、1 時間で 31.4µg-eq/mL、24 時間で 0.5µg-eq/mL、120 時間で 0.3µg-eq/mL
32 となった。TLC で展開したところ、両投与経路において投与後 12 時間までの血漿中濃度における未変化体の
33 割合は約 60-80%であった。投与後 24 時間までの尿中には主要な代謝物が 2 つみられ、割合は代謝物 1 で経
34 口、静脈内投与においてそれぞれ 34、34%、代謝物 2 で 18、13%、未変化体は両投与経路とも約 1%であった。
35 糞中^cにおいては代謝物 1 で 6.4、5.4%、代謝物 2 で 49、53.3%、未変化体は経口投与で 17%、静脈内投与では
36 検出できなかった。

37
38 雌雄ミニブタ各 1 頭に ¹⁴C-標識メロキシカム 3.5 mg/kg を経口投与し、投与後 4 時間の組織中濃度を測定した。

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

^c 経口投与は 0-48 時間、静脈内投与は 24-72 時間のデータ。

1 総回収率は雄82%、雌71%であった。投与後4時間までの尿、糞中濃度はそれぞれ総放射活性中の17-31%、
2 2-9%であった。肝臓、腎臓に高濃度の分布がみられ、軟骨にも多く分布した。脳への分布は少なかった。血漿/
3 組織比は約95%とNSAIDsによく見られるように高かった。血漿たん白結合率は96%であった。未変化体の割
4 合は血漿中では80-89%であったが、尿、胆汁中では3%以下であった。主な代謝物は酸とアルコールであった。
5 (9)

6
7 雌雄ミニブタ各4頭を用いた経口(1.0、2.5、6.0mg/kg 体重/日)投与における12ヶ月間の慢性毒性試験におい
8 て投与1日、25週、52週に血漿中濃度が測定されている。1.0、2.5、6.0mg/kg 投与群においてそれぞれ C_{max}
9 は0.48-0.72、0.87-1.40、2.09-3.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。(10)

11 【ヒトにおける投与試験】⁽¹¹⁾

12 男性健常ボランティア4名に¹⁴C-標識メロキシカム30mg/kgを静脈内及び経口投与し、投与後144時間まで
13 の血漿中濃度、168時間までの尿中濃度、180時間までの糞中濃度を測定した。平均 C_{max} は静脈内、経口投与
14 時でそれぞれ5.35、3.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は13.7、13.2時間、投与後168時間までの尿中排泄率は45.4、42.9%、投
15 与後180時間までの糞中排泄率は49.0、47.2%であった。血漿中放射活性の90%以上は未変化体であった。血
16 漿たん白結合率は99%以上であった。尿中の未変化体の割合は1%以下であった。

18 【ウシにおける投与試験】⁽¹²⁾

19 ヘレフォードフリージアン雑種の仔ウシに¹⁴C-標識メロキシカム0.7mg/kg/日を連続5日間皮下投与した試験
20 が実施された。最終投与後48時間までに尿及び糞中に総放射活性の78.5%が排泄され、最終投与後8日まで
21 に尿中に49.8%、4日までに糞中に33%が排泄された。

22 ¹⁴C-標識メロキシカムの初回皮下投与後の C_{max} は3.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は8時間であったが、投与24時間後に
23 は2.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで減少した。5日間連続投与後の C_{max} は7.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は2時間であったが、投与192時間
24 後には0.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。 $T_{1/2}$ は28時間であった。

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

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

30
31 ヘレフォードフリージアン雑種の仔ウシにメロキシカム0.5mg/kgを静脈内及び皮下投与した試験が実施され
32 た。静脈内投与において投与5分後の血漿中濃度は5819ng/mLを示したが、投与144時間後には63ng/mL
33 となった。皮下投与において C_{max} 2262ng/mL、 T_{max} 7.7時間であったが、投与144時間後には51ng/mLとなっ
34 た。静脈内及び皮下投与においてそれぞれ $T_{1/2}$ は25.5、26.6時間、AUCは102.7、86.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。生
35 物学的利用率は92%であった。(13)

37 2-2.毒性試験

38 (1)急性毒性試験

39 経口投与による LD_{50} はマウス(SD)の雄で200mg/kg 体重以上、雌で98.4mg/kg 体重であった。ミニブタ
40 雌雄各1頭に800、1600、3200mgのメロキシカムを強制経口投与したところ、1600mgを投与された雄及
41 び3200mgを投与された雌が死亡した。(10),(14)

1 メロキシカムの代謝物4種について静脈内投与による急性毒性試験が実施されているが、いずれも未変
2 化体より毒性は低いものと推定されている。⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

4 (2) 亜急性毒性試験

5 【ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁴⁾⁽¹⁷⁾

6 Wistar ラット (雌雄各 12 匹/群)を用いた経口(0、1.0、3.5、10.0mg/kg 体重/日)投与における3ヶ月間の亜
7 急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。さらに対照群と 10mg 投与群各 12 匹は
8 投与期間終了後6週間の回復期間まで観察された。

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

12 体重変化、摂餌量、心拍数、血圧に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。飲水量は
13 10mg 投与群で増加した。

14 血液学的検査では、雌の全ての投与群、雄の 10mg 投与群で Hb の低値、3.5mg 以上投与群の雌、10mg
15 投与群の雄で赤血球、Ht の低値、白血球の高値、10mg 投与群の雌雄で網状赤血球の増加が認められた。
16 白血球数については好中球が増加し、リンパ球は減少していた。これらの所見は回復期間中にほぼ改善さ
17 れた。

18 血液生化学的検査では、雄の全ての投与群と雌の 3.5mg 以上投与群で総たん白質及び Alb の低値が認め
19 られた。雄の 1.0、10.0mg 投与群及び雌の 3.5mg 以上投与群で A/G 比の低値がみられた。また、雄の 3.5mg
20 以上投与群と雌の 10mg 投与群でリン酸の高値、雌の 3.5mg 以上投与群と雄の 10mg 投与群で Ca^{2+} の低値
21 が認められた。これらは回復期間中にほぼ改善された。

22 尿検査では、雄の全投与群と雌の 3.5mg 以上投与群で尿量の減少が認められた。

23 臓器重量では、10mg 投与群の雄で腎臓、脾臓、雌で肝臓、腎臓、脾臓、副腎重量の高値が認められた。

24 剖検では、10mg 投与群の雌雄で胃、小腸の潰瘍、腹膜の線維索性癒着が認められた。

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

28 以上、3.5mg 以上投与群で認められた貧血性変化や総たん白質、Alb、A/G 比の低値に関連する変化は消
29 化管潰瘍に関連する変化と判断された。一方、雄の 1.0mg 群では関連する病理変化や尿変化を伴っていな
30 いが、総たん白質、Alb、A/G 比の低値が認められた。

31 本試験の LOEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。⁽¹⁴⁾

32
33 SD ラット (雌雄各 15 匹/群)を用いた経口(0、1、2.5、7mg/kg 体重/日)投与における3ヶ月間の亜急性毒
34 性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。対照群と 7mg 投与群はこれに加えてそれぞれ
35 10 匹について同様に投与し、回復群として投与期間終了後6週間、無投薬で飼育・観察されている。

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

38 体重変化では、7mg 投与群の雌で体重増加量の低値が認められた。

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

41 血液学的検査では、2.5mg 投与群の雌で網状赤血球の増加、7mg 投与群の雌雄で Hb、Ht の低値、白血

1 球数の高値が認められた。白血球数については好中球が増加し、リンパ球は減少していた。7mg 投与群の
2 雌ではこれらに加え赤血球数の低値、網状赤血球、血小板の高値が認められた。

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

6 尿検査では、雌の全投与群と雄の 1、7mg 投与群で沈渣中に白血球が認められた。雌の 7mg 投与群で尿
7 量の減少が認められた。糞については 2.5mg 投与群の雌 1 匹、7mg 投与群の雄 1 匹と雌の多数が潜血陽性
8 反応を示した。

9 臓器重量では、雌の全投与群で脾臓の相対及び絶対重量の高値、雄では 2.5mg 投与群で相対、7mg 投与
10 群で相対及び絶対重量の高値が認められた。2.5mg 以上投与群の雌雄で腎臓の相対及び絶対重量の高値が
11 認められ、雄では 1mg 投与群の相対重量の高値も認められた。

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

17 本試験の LOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。⁽¹⁷⁾

18 19 【ラットを用いた 6 ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁴⁾

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

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

23 体重変化では 3.5mg 投与群の雌で低値が認められた。

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

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

28 血液生化学的検査では、雌雄の全投与群で総たん白質、Ca²⁺の低値が認められた。雌の全群、雄の 3.5mg
29 投与群で Alb の低値を認め、雄の同群では A/G 比の低値を伴っていた。雌の 2.0mg 以上投与群、雄の 3.5mg
30 投与群でカリウムの高値が認められた。および雌の 2.0mg 群で ALT の増加が認められたが、軽度な変化で
31 あり、肝臓に関連する病変が認められないことから、投与との関連性は明らかにならないと考えられた。

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

34 臓器重量では、雄では 1.0mg と 3.5mg、雌では 2.0mg 以上投与群で腎臓重量の高値が認められた。雌の
35 2.0mg 以上投与群、雄の 3.5mg 投与群で脾臓重量の高値が認められた。

36 剖検では、1.0mg 投与群の雄 1 匹に胃粘膜のびらん、別の個体で胃底の一部に潰瘍が認められた。2.0mg
37 投与群の雌 6 匹、3.5mg 投与群の雄 10 匹、雌 4 匹に胃潰瘍、雌 2 匹に十二指腸潰瘍が認められた。3.5mg
38 投与群の雌 9 匹に腎臓の炎症性変化が認められた。2 匹に腎臓の腫大、2.0mg 投与群の雌 1 匹に腎炎が認
39 められた。

40 病理組織学的検査では、1.0mg 投与群の雄 1 匹で胃に潰瘍が認められ、2.0mg 投与群では雌 2 匹、3.5mg
41 投与群では雄 11 匹、雌 13 匹に認められた。また、1.0mg 投与群の雄 1 匹に胃のびらんを認め、3.5mg の

1 雌 1 匹では十二指腸にも潰瘍が認められた。胃壁の炎症も確認され、1.0mg 投与群では雄 1 匹、2.0mg 投
2 与群では雄 5 匹、雌 9 匹、3.5mg 投与群では雄 12 匹、雌 12 匹に認められ、雌の 2.0mg、3.5mg 群の各 1 例
3 に胃壁の浮腫も認められた。慢性腎盂腎炎、腎乳頭壊死が 2.0mg 以上投与群の雌の腎臓で認められた。尿
4 細管上皮リソゾーム遺残小体の増加が 2.0mg 以上投与群で認められた。

5 本試験の LOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。

7 【ミニブタを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁰⁾

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

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

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

13 病理組織学的検査では、胃体の再生の徴候を伴う胃の潰瘍が 3.5mg 投与群の雌 1 頭、10mg 投与群の 2
14 頭で認められた。この他、幽門部に線維化を伴う胃炎が認められた。

15 本試験の NOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。

17 (3)慢性毒性試験・発がん性試験

18 【ラットを用いた 12 ヶ月間慢性毒性試験】⁽¹⁴⁾

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

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

22 摂餌量、飲水量に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

23 血液学的検査では、0.8mg 投与群の雄で赤血球、雌で Hb の低値が認められた。

24 血液生化学的検査では、雌の 0.4mg 以上投与群、雄の 0.8mg 投与群で A/G 比の低値を伴うアルブミンの
25 低値が認められた。この他、雄の 0.8mg 投与群で Tchol とグリセロールの高値が認められた。

26 尿検査では、尿たん白質が全ての群で認められたが、雄の 0.8mg 投与群で高頻度であった。いずれの投
27 与群にも、便潜血は認められなかった。

28 臓器重量では、雄の 0.8mg 投与群で肝臓、腎臓実重量の高値が認められた。

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

30 以上、雌雄で認められた血液学的変化はいずれも生理的変動の範囲内であり、他の関連するパラメーター
31 に変動を認めていないことから、被験物質の投与に起因した影響とは判断されなかった。一方、雌の 0.4mg
32 以上投与群、雄の 0.8mg 投与群で認められた A/G 比の低値を伴うアルブミンの低値に関しては、関連する
33 病理変化を伴っていなかった。雄の 0.8mg 投与群で認められた肝臓実重量の増加に関しても、体重はむし
34 ろ増加傾向を示し、相対重量値の増加は軽度であった。同群で認められた Tchol の高値に関しても、3 及び
35 18 ヶ月の試験では同様の所見を認めなかったことから、偶発的な変化と判断された。腎臓に関連するパラ
36 メーターの変動として、雄の 0.8mg 投与群で腎臓実重量の増加を認めているが、肝臓と同様に相対重量値
37 の増加は軽度であった。

38 本試験の NOEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。

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

1 【ミニブタを用いた12ヶ月間慢性毒性試験】⁽¹⁰⁾

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

5 一般的な臨床症状観察では、嘔吐が対照群を含む全群で認められたが6.0mgの3頭ではその頻度が高
6 かった。

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

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

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

11 本試験のNOAELは2.5mg/kg体重/日であった。

12 13 【ラットを用いた18ヶ月間慢性毒性試験】⁽¹⁸⁾

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

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

19 体重変化では雄の全投与群及び雌の2.0mg以上投与群で体重増加量の減少が認められた。

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

21 眼検査では特に投与に伴う異常は認められなかった。

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

25 血液生化学的検査では、総たん白質の減少が雄では1.0mg以上、雌では2.0mg以上で認められ、Albの
26 低値が雄では3.5mg、雌では1.0mg以上で認められた。Globulin値は1.0mg以上で、雄では低値、雌では
27 高値を示した。A/G比は雌のみで1.0mg以上で低値を示した。Globulin分画では、1.0mg以上の雌で α 、
28 β 分画とも高値を示した。雌の全投与群でALTの高値、3.5mg投与群で γ -グルタミルトランスペプチター
29 ゼの高値が認められたが、投与期間依存的な変化が認められたのは3.5mg投与群のALTのみであった。

30 尿検査では、3.5mg投与群の雌の数匹で着色尿が認められ、同様の所見は1.0、2.5mg投与群でもまれに
31 認められた。3.5mg投与群の雌では血尿やたん白質が認められる頻度が高かった。

32 臓器重量では、雌で甲状腺重量の低値が認められた。

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

36 本試験におけるNOAELは求められなかった。

37 38 【マウスを用いた104週間発がん性試験】⁽¹⁹⁾

39 NMRIマウス(雌雄各50匹/群)を用いた混餌(0、2.0、4.0、8.0mg/kg体重/日)投与による104週間の発がん

° 対照群は雌雄各100匹

1 人性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

2 一般的な臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量、眼検査、聴覚検査、歯検査、血液学的検査、臓器重量、
3 剖検・病理組織学的検査のいずれにも、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

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

6

7 【ラットを用いた 104 週間発がん性試験】⁽²⁰⁾

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

10 一般的な臨床症状観察では、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

11 体重変化では、0.8mg 投与群で試験前半に体重増加量のわずかな低値が認められた。飼料摂取量では、
12 0.8mg 投与群の雌で時に体重当たりの飼料摂取量のわずかな増加が認められた。

13 眼検査、聴覚検査、歯検査では異常は認められなかった。

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

16 血液生化学的検査は実施されていない。

17 臓器重量に異常は認められなかった。

18 剖検では、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

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

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

23

24 (4)生殖発生毒性試験

25 二世世代繁殖毒性試験の代わりに FDA の 3 節試験が実施されている。

26 【ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験】⁽²¹⁾

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

31 一般的な臨床症状観察では、高用量群の雌雄で貧血症状や着色便が認められ、雄の剖検では胃の病変
32 が用量依存的に増加していた。雌の 2.5 mg/kg 以上投与群で摂餌量と体重増加量の低値が認められた。摂
33 水量は高用量群の雌雄で高値を示した。

34 母動物の性周期、交尾率、妊娠率に異常は認められなかった。

35 5 mg/kg 投与群では黄体数が減少し、全ての投与群で着床数の減少、雄胎児数の低下が認められた。2.5
36 mg/kg 以上投与群で着床率の低下、吸収胚/死亡胎児率の上昇、雌胎児数の減少がみられた。投与による
37 奇形胎児の頻度の上昇は認められなかった。

38 本試験における NOAEL は求められなかった。

39

^f 対照群は雌雄各 100 匹

1 【ラットを用いた催奇形性試験】⁽²²⁾

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

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

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

12 自然分娩群では、全ての被験物質投与群で妊娠期間の延長が認められ、4mg 投与群で死産児数の増加
13 がみられた。離乳後の F₁ 動物の行動観察では、オープンフィールドテストで 2mg 以上投与群の雌に身づくろ
14 いの頻度の低下、4mg 投与群の雄に立ち上がりの頻度低下が認められたが、その他の項目ではいずれも
15 異常は認められなかった。

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

18 本試験における母動物に対する NOAEL は求められなかった。一方胎児に対しては、オープンフィールド
19 の結果を基に NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

20 【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験】⁽²³⁾

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

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

31 F₀ 母動物の全ての投与群で妊娠期間が延長し、総死産児数が増加した。0.25mg 以上投与群で母体当たり
32 平均死産児数、生存出生児数及び出産指数が低値を示した。出産後 4 日までの児生存率の低値が 0.5mg 投
33 与群で認められた。

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

37 本試験では母動物及び F₁ 胎児に対する NOAEL は得られなかった。

38 【ウサギを用いた催奇形性試験】⁽²⁴⁾

39 3 試験が実施されている。
40

- 2 500µg/mL以上の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。
 3 250µg/mLでは細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。
 4 2000µg/mLでは細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。
 5 500µg/mLでは細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

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

in vivo 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験 ⁽²⁷⁾	マウス骨髄	75, 150, 300 mg/kg 単回強 制経口投与	陰性

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

(6)一般薬理試験

【抗炎症作用】

抗炎症作用については複数の論文が報告されている。

浮腫に対する作用(カオリン誘発の足蹠浮腫；ラット 1~8mg/kg、カラゲニン誘発の足蹠浮腫；ラット 4mg/kg、卵白誘発の足蹠浮腫；ラット 2~16mg/kg)、抗滲出作用(granuloma pouch 法；ラット 0.1~2mg/kg、カラゲニン誘発胸膜炎；ラット 4、8mg/kg)、肉芽腫増殖抑制(cotton pellet 法；ラット 0.1~0.8mg/kg)、アジュバント関節炎に対する作用(流動パラフィン懸濁 Mycobacterium butyricum の注射による関節炎；ラット 0.063~0.5mg/kg)についての報告では、カオリン誘発の足蹠浮腫、カラゲニン誘発の足蹠浮腫については抑制作用を示したが、卵白誘発の足蹠浮腫に対しては 16mg/kg までのメロキシカムは影響しなかった。抗滲出作用についてはいずれも用量依存的な抑制を示した。肉芽腫増殖抑制については用量依存的な抑制を示した(12.2~40.5%)。アジュバント関節炎に対する作用については初期反応(ID₅₀；0.17mg/kg)、二次反応(ID₅₀；0.12mg/kg)共に用量依存的な抑制が認められた。⁽²⁸⁾

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

この他、メロキシカム及びメロキシカムの 3 種の代謝物についてカラゲニン誘発の足蹠浮腫に対する作用が検討されているが、10mg/kg の静脈投与ではメロキシカムを除き効果は認められなかった。⁽³⁰⁾

【鎮痛作用】

鎮痛作用については複数の論文が報告されている。

疼痛に対する作用(Randall and Selitto 変法；ラット 2~16mg/kg)、熱刺激に対する反応(ホットプレート法；

1 マウス)、機械刺激に対する反応(尾部クランプ法; マウス)、内臓痛反射(Lembeck and Skofitsch 法; ラット)
2 についての報告では、疼痛に対する作用は投与 90 分後から 18 時間後のいずれの時点においても認められ
3 た。熱刺激、機械刺激に対する反応、内臓痛反射について、メロキシカムは影響を与えなかった。⁽²⁸⁾

4 また、疼痛に対する作用(Randall and Selitto 法; ラット 1~10mg/kg)、writhing 反応(酢酸腹腔内投与によ
5 る writhing 数; マウス 0.3~10mg/kg)、アジュバント関節炎疼痛に対する作用(流動パラフィン懸濁
6 Mycobacterium butyricum の注射による関節炎; ラット 6.25~50mg/kg)への影響についての報告では、疼痛、
7 writhing 反応、アジュバント関節炎疼痛について、試験された用量の範囲で用量依存的に抑制した。また
8 Writhing 反応の抑制について 100mg のアスピリンの同時投与は影響を及ぼさなかった。writhing 反応の ID₅₀
9 は 0.87mg/kg、アジュバント関節炎疼痛の ED₅₀ は 15.8mg/kg であった。⁽²⁹⁾

11 【解熱作用】⁽²⁸⁾

12 解熱作用に対する影響として、正常体温のラット及び酵母誘導熱に対する作用が検討されている。
13 8mg/kg までのメロキシカムは正常体温のラットの体温には影響しなかった。酵母の皮下投与により発熱し
14 たラットには解熱作用を及ぼした(ID-1.0°C; 9.01mg/kg)。

16 【消化管潰瘍発現作用】

17 メロキシカム経口投与(1~10mg/kg)24 時間後のラット小腸粘膜においては、5mg/kg 以上の群では小腸粘
18 膜障害が認められた。潰瘍発現作用の程度を他の NSAIDs と比較した場合、ピロキシカムの 1/2、インドメ
19 タシンの 1/4 程度であった。⁽²⁹⁾

20 メロキシカム経口投与(0.4~4mg/kg; 3 日間)4 時間後のラットにおいては、用量依存的に胃の消化管粘膜
21 の病変が認められた。潰瘍発現作用の程度を他の NSAIDs と比較した場合、ピロキシカムより弱く、イン
22 ドメタシン、ジクロフェナクとはほぼ同様であった。十二指腸、空腸における潰瘍は認められなかった。
23 ⁽²⁸⁾

25 【一般症状及び行動】⁽³¹⁾

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

29 【自律神経系への作用】

30 自律神経系への作用は、*in vitro* で平滑筋の収縮について摘出回腸(モルモット; ヒスタミンによる収縮
31 への影響、ウサギ; 自動運動測定)について実施された。いずれも $1 \times 10^{-5} \sim 10^{-7}$ g/mL の濃度では影響は認
32 められなかった。⁽³¹⁾

34 【消化器系への作用】

35 消化器系への作用は、胃液分泌に対する作用、胆汁分泌に対する作用(いずれもラット; 3~30mg/kg)、
36 胃腸管運動に対する作用(無麻酔ラット 3~30mg/kg、無麻酔ウサギ 3~30mg/kg)について実施された。胃液
37 分泌に対する作用では 30mg/kg でペプシン活性の低下が認められた。胆汁分泌量に影響は認められなかつ
38 た。無麻酔ラットの胃運動については 3mg 以上の投与で胃運動の亢進が認められた。無麻酔ウサギについ
39 ては被験物質投与による影響は認められなかった。⁽³¹⁾

1 【その他】

2 電解質代謝に対する作用(ラット 3~30mg/kg ; 尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻ 測定)が実施されたが、試験された
3 用量の範囲で被験物質投与による影響は認められなかった⁽³¹⁾。オキソソ酸カリウムにより血中尿酸濃度を
4 上昇させたラットにおける尿中尿酸排泄では、メロキシカムは 2-16mg/kg の用量において用量依存的に尿
5 酸排泄を促進した。⁽²⁸⁾

6 ブラジキニン誘導気管支狭窄に対する作用(モルモット ; 0.02-0.8mg/kg 体重 腹腔内投与)の検討では、用
7 量依存的な抑制作用が認められた。PAF 誘導気管支狭窄に対する作用(モルモット ; 12-1000μg/kg)の検討で
8 は、弱いながら用量依存的な抑制作用が認められた。アセチルコリン誘導気管支狭窄に対しては影響しな
9 かった。⁽²⁸⁾

11 (7)その他⁽³²⁾

12 【抗原性試験】

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

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

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

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

24 受動赤血球凝集反応は 2mg/mL のメロキシカム溶液 10mL にヒツジ赤血球沈渣 0.4mL を混和して感作赤
25 血球浮遊液を作成し、56°C30 分処理により非働化した感作血清の種々の希釈液と混和して凝集像の有無を
26 確認することにより評価されたが、いずれの条件においても凝集像は認められなかった。

28 (8)ヒトにおける知見について

29 【ヒトにおける NSAIDs の毒性影響】

30 NSAIDs については種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている。NSAIDs はアラキドン酸か
31 ら環状ペルオキシド(PGG₂、PGH₂)の合成に関与するシクロオキシゲナーゼ(COX-1、COX-2 等)を阻害し、
32 最終的にプロスタグランジン類及びトロンボキサン類の生合成を阻害することにより抗炎症及び鎮痛作用
33 を示す。一方、最も一般的な副作用として胃または腸管の潰瘍形成が知られている。これはプロスタグラ
34 ンジンの減少による胃酸分泌過多、細胞保護粘液の分泌減少及び薬物そのものの局所刺激によると考えら
35 れている。潰瘍形成は出血による貧血を伴う場合がある。この他、ヒト臨床上的副作用として、血小板機
36 能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されている。また、ラット等の試験結果
37 を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは使用しないこととされている。

38 この消化管の潰瘍形成を抑制するため、「COX-1 が多くの組織で恒常的に発現しているのに対し、
39 COX-2 は炎症が発生した際にサイトカインや炎症メディエーターにより誘導されるため、COX-2 の選択的
40 阻害薬では炎症抑制効果はそのままに COX-1 の阻害による消化管の副作用の低減が期待される」という、
41 いわゆる「COX-2 仮説」に基づき、様々な COX-2 阻害薬が開発・実用化された。しかしながら、実際に

1 は COX を「恒常型」と「誘導型」に二分する仮説は単純化しすぎであり、「恒常型」とされた COX-1 は
2 炎症部位でもある程度誘導されること、「誘導型」とされた COX-2 は炎症部位で誘導されるだけでなく、
3 脊髄、脳、肝臓等の特定の部位では恒常的に発現していること、また、生理学的状況の変化によって血管
4 内皮で誘導されることが明らかにされている。

5 最近になって、複数の無作為化比較試験で、ある種の COX-2 阻害剤を服用した患者でわずかではあるも
6 のの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘され、FDA 及び EMEA はいくつかのヒト用 COX-2
7 選択阻害薬の承認を取り消している。伝統的 NSAIDs と COX-2 選択阻害薬には明確な区分があるわけでは
8 なく、選択型は COX-1 と比較して COX-2 の阻害の程度が高く、従来型はその逆あるいは非選択的という
9 傾向があるにすぎないが、COX-2 選択薬で得られているような十分な無作為化比較試験の知見がないため、
10 NSAIDs によるリスク全般については明確でないと言われている。一方、心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加
11 する原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために
12 血管系における COX-2 によるプロスタサイクリン(PGL₂)^hの合成抑制する一方で、血小板の COX-1 による
13 トロンボキサン(TxA₂)ⁱの合成抑制の程度は弱いいため、血小板凝集作用のバランスが崩れ、結果としてリス
14 クを上昇させると言うメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関
15 連性が指摘されている。^{(33),(34)}

16 メロキシカムはヒト用医薬品としても使用されている。シクロオキシゲナーゼに対しては COX-1 より
17 COX-2 がより強いとされているが、COX-1 に対する阻害作用も認められることから COX-2 「選択的」と
18 は見なされていない⁽³⁵⁾。

19

20 3. 食品健康影響評価について

21 【生殖発生毒性試験について】

22 FDA の 3 節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。催奇形性についてはラット、ウサギとも認
23 められていない。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験では 1mg 以上投与群で着床数の減少、生存
24 胎児数の低下、ラットを用いた催奇形性試験では 1mg 以上投与群で母動物に貧血症状と、妊娠期間の延長、
25 ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験では、0.125mg 以上投与群で妊娠期間の延長と総死産児数の増
26 加が認められたため、いずれも NOAEL が得られていない。ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験
27 で認められた着床数の減少、生存胎児数の低下は用量依存的で、1mg 投与群における影響は軽微であった。
28 ラットを用いた催奇形性試験で認められた貧血症状は亜急性・慢性毒性試験において NOAEL が得られて
29 おり、妊娠期間の延長はラットを用いた周産期及び授乳期投与試験でも認められている。周産期及び授乳
30 期投与試験の LOAEL は他と比較して一桁低い値であることを考慮すると、生殖発生毒性試験の評価に際
31 しては、0.125mg/kg 体重/日の LOAEL を用いるのが適当と考えられた。

32

33 【遺伝毒性/発がん性について】

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

38

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

ⁱ トロンボキサンは血小板で合成され、血管収縮や血小板凝集作用がある。

【NSAIDsの副作用に関する影響について】

NSAIDs については鎮痛等の目的で種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている一方で、副作用として胃または腸管の潰瘍形成、その他に血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されている。さらに最近になって、一部の COX-2 選択阻害剤で心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘された。NSAIDs 全般についての心筋梗塞や脳卒中のリスクは明確でないとされているが、リスク増加の原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 によるプロスタサイクリン(PGL₂)の合成抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロンボキサン(TxA₂)の合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランスが崩れ、結果としてリスクを上昇させると言うメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関連性が指摘されている^{(33),(34)}。

メロキシカムの COX-1、-2 に対する選択性については COX-1 より COX-2 がより強いとされているが、COX-2 「選択的」とは見なされていない⁽³⁵⁾。

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

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

報告された各種の毒性試験において、最も低い濃度で被験物質投与の影響が認められたものは、ラットの繁殖毒性試験(第Ⅲ節)で認められた妊娠期間延長と死産児数の増加で、LOAEL は 0.125mg/kg 体重/日であった。これは、NSAIDs の副作用として重要である消化管潰瘍形成についての LOAEL/NOAEL よりも 6 倍以上低い値であった。また、妊娠期間延長と死産児数の増加はメロキシカムの薬理作用に起因する可能性があり、ヒトにおける影響を評価するうえでも重要であると考えられることから、ADI 設定のためのエンドポイントとしては、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL0.125mg/kg 体重/日を採用するのが適当であると考えられる。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

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

毒性学的影響の評価において適切と考えられるエンドポイントは、最も低い投与量で被験物質投与の影響が認められたラットを用いた周産期及び授乳期投与試験の LOAEL0.125mg/kg 体重/日(妊娠期間の延長と総死産児数の増加)であった。EMEA は同じエンドポイントに対して生物学的意義は小さいとして 100 の安全係数を用いている。しかし、総死産児数の増加については母体当たり平均では有意差がないものの、妊娠期間延長については分娩日毎に見ても直接確率計算法で有意差が得られており、ヒト臨床の用量が 0.2mg/kg 体重程度で、副作用が認められる場合があること、周産期及び授乳期投与試験で影響が強く、妊娠時にヒト臨床で適用外であることを考慮し、安全係数としては種差 10、個体差 10 に加えて追加の 2 の 200 を適用し、ADI は 0.00063mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

【食品健康影響評価について】

以上より、メロキシカムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

メロキシカム 0.00063mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C_{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
$T_{1/2}$	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

1 4. 参考文献

- 2 1. メロキシカムの構造決定及び物理化学的性質に関する資料:社内資料
3 2. メタカム2%注射液:輸入承認申請書:社内資料
4 3. 大岩ら(1997);¹⁴C-Meloxicam の薬物動態(第1報):ラットにおける単回および反復投与後の吸収、分布および排泄筋肉内投
5 与した後の¹⁴C-Sch14714 の組織分布、代謝、排泄
6 薬物動態:1997, 12(2), 108-117
7 4. Pharmakokinetik an der Ratte: 社内資料
8 5. U. Busch, et al (1998); Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans
9 Durg Metab Dispos: 1998, 26(6), 576-584
10 6. 大岩ら(1997);¹⁴C-Meloxicam の薬物動態(第2報):ラットにおける胎盤通過
11 薬物動態:1997, 12(2), 118-120
12 7. J. Schmid, et al (1995); Meloxicam: metabolic profile and biotransformation products in the rat
13 XENOBIOTICA: 1995, 25, 11, 1219-1236
14 8. The metabolism and pharmacokinetics of [¹⁴C]-UH-AC 62 XX in the mini-pig following oral and intravenous administration: 社内資
15 料
16 9. Tissue distribution, protein binding, excretion balance and metabolite pattern from plasma, urine and bile after oral administration in the
17 male and female minipig: 社内資料
18 10. Tomokuni Yabe, et al (1997); Single and repeated dose toxicity studies of meloxicam by oral administration in minipigs
19 Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(3), 197-212
20 11. J. Schmid, et al (1995); Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects
21 Durg Metab Dispos: 1995, 23(11), 1206-1213
22 12. 仔ウシに1日1回、連続5日間皮下投与した際の¹⁴C-メロキシカムの薬物動態、代謝および残留(試験番号 BOI
23 165/943277): 社内資料
24 13. ウシにおけるメロキシカムの生物学的利用率(試験番号 BOI 161/932553):社内資料
25 14. Tomokuni Yabe, et al (1997); Oral toxicity studies of meloxicam in rats
26 Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 29-49
27 15. Single dose toxicity study (ALD₅₀) of BIBO 8032 NA, a metabolite of UH-AC62XX, in rats after intravenous administration:社内資
28 料
29 16. UH-AC62XX の代謝物UH-AC110SE、AF-UH1XX およびDS-AC2NA のラットにおける単回静脈内投与毒性試験(試験番号
30 K96006):社内資料
31 17. Meloxicam のラットにおける経口投与による3カ月間(13週間)反復投与毒性試験(試験番号 E8907):社内資料
32 18. Chronic toxicity study on the substance UH-AC 62 XX in rats by oral administration over a period of 18 months (Study No. 68 K
33 volume 1):社内資料
34 19. Long-term feeding study of UH-AC62XX in mice (Project-No. 4184/87):社内資料
35 20. Long-term feeding study of UH-AC62XX in sprague-dawley rats (Project-No. 3805/86):社内資料
36 21. A. Matsuo, et al (1997); Fertility study with meloxicam in rats dosed orally before mating and during early period of gestation
37 Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 51-59
38 22. A. Matsuo, et al (1997); Reproduction and teratology study with meloxicam in rats dosed orally during the period of organogenesis
39 Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 61-73
40 23. A. Matsuo, et al (1997); Reproduction study with meloxicam in rats dosed orally during perinatal and postnatal period
41 Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 75-86

- 1 24. A. Matsuo, et al (1997); Oral teratology studies with meloxicam in rabbits
- 2 Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 87-95
- 3 25. Mutagenicity study with UH-AC 62 XX in the S. typhimurium and E. coli/ mammalian microsomal assay (Ames test) (GEN TOX
- 4 05/88):社内資料
- 5 26. Mutagenicity study with UH-AC 62 XX chromosomal aberrations in human lymphocytes in vitro (GEN TOX 04/88):社内資料
- 6 27. Mutagenicity study in the mouse bone marrow micronucleus assay after oral treatment (GEN-TOX 14/91):社内資料
- 7 28. G Engelhardt, et al (1995); Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal
- 8 anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance
- 9 Inflamm Res : 1995, 44, 423-433
- 10 29. 吉田ら(1997); Meloxicam の鎮痛・抗炎症作用
- 11 応用薬理 53/(4/5), 351-366:社内資料
- 12 30. メロキシカムの代謝物の抗炎症作用:社内資料
- 13 31. 山口ら(1996); Meloxicam (UH-AC 62)の一般薬理試験
- 14 応用薬理: 1996, 52 (2), 89-97:社内資料
- 15 32. UHAC 62 の抗原性試験:社内資料
- 16 33. Susanne Fries and Tilo Grosser (2005); The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition.
- 17 Hematology. (AM Soc Hematol Educ Program):.2005,445-51.
- 18 34. Tilo Grosser, et al. (2006); Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and
- 19 opportunities.
- 20 J Clin Invest:2006,116(1),4-15
- 21 35. EMEA : COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, COX-2 INHIBITORS IN VETERINARY
- 22 MEDICINE, 2005
- 23
- 24 社内資料はベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン(株)の資料