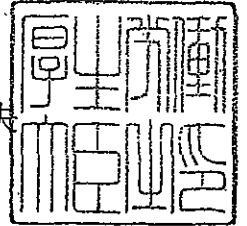


厚生労働省発食安第0628009号
平成19年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

メロキシカム

平成19年9月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年6月28日付け厚生労働省発食安第0628009号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくメロキシカムに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

メロキシカム

1. 概要

(1) 品目名：メロキシカム (Meloxicam)

(2) 用途：

メロキシカムは非ステロイド性抗炎症薬であり、牛における呼吸器感染症による炎症の緩和、豚における運動器疾患及び乳房炎等の炎症の緩和及び馬における運動器疾患等の炎症及び疼痛の緩和を目的として、豪州、ニュージーランド、EU等で用いられている。

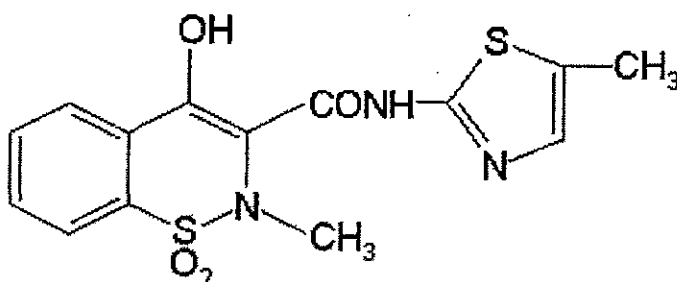
我が国では、これまで家畜への使用は認められていないが、今般、メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム2%注射液）について、牛（搾乳牛を除く）急性及び亜急性細菌性肺炎に伴う臨床症状の軽減を目的として薬事法に基づく承認の申請が行われたところである。

(3) 化学名：

和名：4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキソ

英名：4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide

(4) 構造式及び物性



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℃

溶解性：水、エーテルに不溶。アルコールに溶けにくく、酸には易溶。

(5) 適用方法及び用量

メロキシカムの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

各国における、メロキシカムの使用方法等

対象動物及び使用方法	使用国	休業期間 (日)
牛 (単回皮下または静脈内投与、 0.5mg/kg 体重)	EU	15
	オーストラリア	8
	ニュージーランド	10
豚 (単回又は最初の投与後 24 時間後に 2 回目を筋肉内投与、0.4mg/kg 体重)	EU	5
	オーストラリア	4
	ニュージーランド	3
馬 (単回静脈内投与、0.6mg/kg 体重)	EU	5
泌乳牛 (単回皮下または静脈内投与、 0.5mg/kg 体重)	EU	5
	オーストラリア	6
	ニュージーランド	3.5

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

牛に、 ^{14}C 標識メロキシカムを 0.7 mg/kg 体重/日で連続 5 日間皮下投与を行った。最終投与後 2 日までに、尿及び糞中に総放射活性の 78.5% が排泄された。また、全ての組織における濃度は、最終投与後 8 時間において最も高くなった。最終投与後 8 日後の筋肉、大網脂肪、腎脂肪、肝臓及び腎臓における濃度は、それぞれ、定量限界 (0.02 ppm) 未満、定量限界 (0.02 ppm) 以下、定量限界 (0.02 ppm) 以下、 0.66 ppm 、 0.22 ppm であった。血漿中放射活性の大半は未変化体であった。各組織中にも数種類の代謝物が見られたが、大半は未変化体であった。

(2) ミニブタにおける分布、代謝試験

ミニブタ (雄 4 頭) に、 ^{14}C 標識メロキシカムを 10 mg/kg 体重で単回経口投与又は静脈内投与を行い、投与後 5 日間までの尿、血液及び糞を採取した。投与後 120 時間までの総排泄率は、経口及び静脈内投与でそれぞれ、86 及び 86%、そのうち、尿中で 34% 及び 39%、糞中で 46% 及び 44% であった。経口投与における最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 1-4 時間の範囲で、最高血漿中濃度 (C_{max}) は $12.3-18.9\text{ }\mu\text{g-eq/ml}$ であり、投与後 6-30 時間までの消失半減期 ($T_{1/2}$) は約 6 時間で、120 時間では、 $0.2\text{ }\mu\text{g-eq/ml}$ であった。静脈内投与における血漿中濃度は投与後、2 分、1 時間、24 時間及び 120 時間で、それぞれ、80.0、31.4、0.5 及び $0.3\text{ }\mu\text{g-eq/ml}$ となった。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割合は、約 60-80% であった。

ミニブタ (雄 1 頭、雌 1 頭) に ^{14}C 標識メロキシカムを 3.5 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与後 4 時間の組織中濃度を測定した。総回収率は、雄で 82% 及び雌で 71% であった。投与後、4 時間までの尿及び糞中濃度は、それぞれ総放射活性の 17-31%、2-9% であった。組織中では、肝臓及び腎臓で高濃度の分布がみられ、また、軟骨にも多く分布したが、脳への分布は少なかった。未変化体の割合は、血漿において 80-89% であったが、尿及び胆

汁中では3%以下であった。主な代謝物は酸とアルコールであった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：メロキシカム

② 分析法の概要：

高速液体クロマトグラフ法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにメロキシカムとして0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した。最終投与後、2、4、6及び8日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカム濃度を表1に示す。

ウシに¹⁴C標識メロキシカムとして0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した。最終投与後、2、4、6及び8日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカム濃度を表2に示す。

(表1)

メロキシカムとして、0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓
2	0.04±0.01	1.38±0.18	1.32±0.27
4	<0.02	0.28±0.10	0.33±0.07
6	<0.02	0.05±0.03	0.03±0.02
8	<0.02	<0.02(3),0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 ppm

(表2)

メロキシカムとして、0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓
2	0.04±0.04	0.57±0.47	0.54±0.37
4	<0.01	0.03±0.02	0.03±0.02
6	<0.01(3),0.02	0.05±0.07	0.06±0.06
8	<0.01	0.02±0.01	0.02±0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 ppm

- ② ブタに¹⁴C標識メロキシカムとして0.4 mg/kg 体重を単回筋肉内投与した。最終投与後、4時間、2、4及び8日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓におけるメロキシカム濃度を示す。

メロキシカムとして、0.4 mg/kg 体重を単回筋肉内投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4時間	0.04±0.01	0.08±0.03	0.45±0.12	0.85±0.44
2日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
4日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
8日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.01 ppm

- ③ 馬にメロキシカムとして0.6 mg/kg 体重を単回経口投与した。最終投与後、12、24、及び48時間の筋肉、肝臓及び腎臓におけるメロキシカム濃度を以下に示す。

メロキシカムとして、0.6 mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	筋肉	肝臓	腎臓
12	<0.01,0.02(2),0.04	0.12±0.03	1.28±0.39
24	<0.01	0.06±0.01	0.52±0.08
48	<0.01	<0.02	0.06±0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 0.01 ppm、肝臓 0.02 ppm、腎臓 0.03 ppm

- ④ 泌乳牛に¹⁴C標識メロキシカムとして0.5 mg/kg 体重を単回皮下投与した。投与後、12時間から10日の乳中におけるメロキシカム濃度を示す。

メロキシカムとして、0.5mg/kg 体重を単回皮下投与した時の乳中のメロキシカム濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12 時間	0.42±0.16
24 時間	0.15±0.06
36 時間	0.12±0.05
48 時間	0.06±0.03
60 時間	0.06±0.02
72 時間	0.03±0.01
84 時間	0.02±0.01
96 時間	0.01±0.01
108 時間	<0.0025,0.004,0.005,0.006,0.009,0.010,0.011,0.012
120 時間	<0.0025(2),0.004,0.005(4),0.012
132 時間	<0.0025(3),0.003(2),0.004,0.005,0.007
144 時間	<0.0025(6),0.003,0.004
156 時間	<0.0025(6),0.003(2)
168 時間	<0.0025
180 時間	<0.0025(7),0.003
192 時間	<0.0025
204 時間	<0.0025
216 時間	<0.0025
228 時間	<0.0025
240 時間	<0.0025

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.0025 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 18 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0421001 号及び同法第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718037 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたメロキシカムに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

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

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU、豪州、ニュージーランドにおいて牛、豚等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成19年6月現在)

主な国の休薬期間は以下のとおりである。

主な国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	豚	馬	泌乳牛
メタカム2%注射液	EU: 15日 オーストラリア: 8日 NZ: 10日	EU: 5日 オーストラリア: 4日 NZ: 3日	EU: 5日	EU: 5日 オーストラリア: 6日 NZ: 3.5日

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象: メロキシカム

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	11.0
幼小児 (1~6歳)	46.0
妊婦	13.0
高齢者 (65歳以上) *	10.8

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

メロキシカム

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	豪州 ppm	EU ppm	NZ ppm
筋肉 (牛)	0.02	0.02	0.01	0.02	0.025
筋肉 (豚)	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*)	0.02	0.02		0.02	
脂肪 (牛)	0.02	0.02			
脂肪 (豚)	0.01	0.1	0.1		
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.02			
肝臓 (牛)	0.05	0.07	0.1	0.065	0.05
肝臓 (豚)	0.01	0.06	0.01	0.065	0.1
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.07		0.065	
腎臓 (牛)	0.05	0.1	0.2	0.065	0.035
腎臓 (豚)	0.01	0.09	0.01	0.065	0.2
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.1	0.07		0.065	
食用部分*2 (牛)	0.05	0.07			
食用部分 (豚)	0.01	0.06			
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.1	0.07			
乳	0.02	0.01	0.005	0.015	0.015

*1: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及び豚については肝臓及び腎臓、その他の陸棲哺乳類については馬の腎臓を参考とした。

(別紙2)

メロキシカム推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*5 (65歳以上) TMDI
筋肉 (牛)	0.02	0.3*1	0.1*1	0.3*1	0.3*1
脂肪 (牛)	0.02				
肝臓 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0*4	0.0
腎臓 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
食用部分 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
筋肉 (豚)	0.01	0.3*1	0.2*1	0.4*1	0.3*1
脂肪 (豚)	0.01				
肝臓 (豚)	0.01	0.0	0.0	0.0*4	0.0
腎臓 (豚)	0.01	0.0	0*3	0.0*4	0.0
食用部分 (豚)	0.01	0.0	0.0	0.0*4	0.0
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.0*2	0.0*2	0.0*2*4	0.0*2
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.1				
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.1				
乳	0.02	2.8	3.9	3.6	2.8
計		3.7	4.4	4.5	3.7
ADI 比 (%)		11.0	46.0	13.0	10.8

*1: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、基準値が最も高いものを用いた。

*3: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参 考)

これまでの経緯

- 平成18年 4月21日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成18年 7月18日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
- 平成19年 3月22日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果について通知
- 平成19年 6月28日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 7月 3日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

(答申案)

メロキシカム

食品名	残留基準値 ppm
筋肉 (牛)	0.02
筋肉 (豚)	0.01
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^{注1})	0.02
脂肪 (牛)	0.02
脂肪 (豚)	0.01
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
肝臓 (牛)	0.05
肝臓 (豚)	0.01
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
腎臓 (牛)	0.05
腎臓 (豚)	0.01
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.1
食用部分 ^{注2} (牛)	0.05
食用部分 (豚)	0.01
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.1
乳	0.02

注1：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

メロキシカムに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定に対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品メロキシカムの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成19年8月8日～平成19年9月7日

2. 現在までに寄せられた意見数

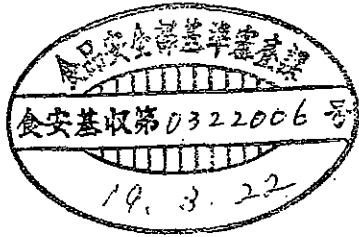
なし

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）に対して寄せられたコメント

通報手続中



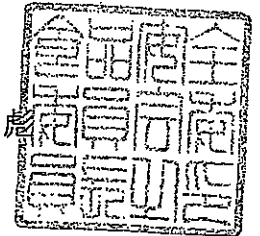
資料 2-4-3



府食第302号
平成19年 3月22日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 處



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年4月21日付け厚生労働省発食安第0421001号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718037号をもって貴省から当委員会に対して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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別紙のとおりです。

記

メロキシカムの1日摂取許容量を0.00063mg/kg体重/日と設定する。

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

2007年3月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. メロキシカムについて	3
2. メロキシカムを主成分とする牛の注射剤について	3
3. 安全性に関する知見等について	3
4. 食品健康影響評価について	3

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	4
(1) 急性毒性試験	4
(2) 亜急性毒性試験	5
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	7
(4) 生殖発生毒性試験	9
(5) 遺伝毒性試験	11
(6) 一般薬理試験	12
(7) その他	14
(8) ヒトにおける知見	14
3. 食品健康影響評価について	15
4. 参考文献	18

〈審議の経緯〉

平成18年	4月21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ついて要請
平成18年	4月24日	関係書類の受理
平成18年	4月27日	第141回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年	4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
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、関係書類の接受(24条2項関連)
平成18年	7月20日	第153回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年	10月6日	第61回動物用医薬品専門調査会
平成18年	11月17日	第64回動物用医薬品専門調査会
平成18年	12月15日	第65回動物用医薬品専門調査会
平成19年	1月26日	第67回動物用医薬品専門調査会
平成19年	2月8日	第177回食品安全委員会(報告)
平成19年	2月8日	
	— 3月 9日	国民からの意見情報の募集
平成19年	3月20日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員会へ報告
平成19年	3月22日	第183回食品安全委員会(報告) 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

H18.7.1からH18.12.20まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

H18.12.21から

委員長	見上 彪
委員長代理*	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

*平成19年2月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

平成19年2月12日から

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

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

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき農林水産大臣から「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)」、同法第24条1項第1号及び2項の規定に基づき厚生労働大臣から「メロキシカム」について、意見を求められた。(平成18年4月24日及び平成18年7月18日関係書類を接受)

1. メロキシカムについて⁽¹⁾

メロキシカムは非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)で、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. メロキシカムを主成分とする牛の注射剤について⁽²⁾

製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はメロキシカムである。

②効能・効果

効能・効果は牛の急性及び亜急性細菌性肺炎に伴う臨床症状の軽減である。

③用法・用量

牛体重1kg当たりメロキシカムとして0.5mgを皮下に単回注射する。休薬期間は17日であり、搾乳牛には使用しない。

④その他

可溶化剤、保存剤、緩衝剤、安定化剤、pH調節剤、溶剤が使用されているが、いずれも食品添加物、あるいは医薬品における使用歴があり、製剤中の含有量も微量である。

3. 安全性に関する知見等について

メロキシカムを主剤とする製剤は上記の通り国内で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、ヒト医薬品としても使用されているが、食用動物に対しての承認はない。EMEAではウシ、ブタ、ウマ等にも適用があり、1.25µg/kg体重/日のADIが設定されている⁽³⁾。JECFA等国际機関における評価は行われていない。日本においては暫定基準¹が設定されているが詳細な毒性の評価は実施されていない。

4. 食品健康影響評価について

本製剤は牛に皮下注射して投与されるが、日本において詳細な毒性の評価がなされておらず、動物用医薬品としての使用歴もないことから、メロキシカムのADI設定について別添の通り評価を実施した。

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切と考えられる。

メロキシカム 0.00063mg/kg体重/日

暴露量については、当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。

¹平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた基準

<参考文献>

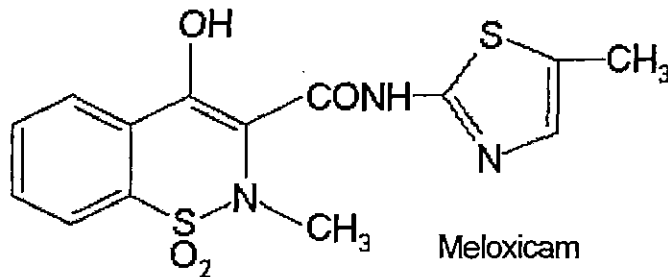
- (1) メタカム輸入承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (2) メタカム輸入承認申請書(未公表)
- (3) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, MELOXICAM SUMMARY REPORT(1)-(6), 1997-2002.

(別添)

メロキシカムの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾



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^a 1 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。

であったが、48 時間後の濃度は雌が著しく高かった。

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

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

雄に 7 日間反復経口投与したときの各組織中濃度は全体的に単回投与時より高かった。消化管以外の組織では最終投与後 4 時間で最高値を示した。この時点では単回投与時と同様に肝臓、血漿、全血、腎臓、肺、甲状腺及び心臓で高濃度であった。投与後 168 時間では甲状腺は 4 時間値の 1/14、その他の組織では 1/60 に低下した。尿、糞中排泄率においては最終投与後 168 時間までにそれぞれ 59.4、35.0%が排泄され、単回投与時と同様であった。⁽³⁾

ラット(Chbb:Thom; 雌雄各 5 匹)に ^{14}C -標識メロキシカム $1\text{mg}/\text{kg}$ 体重を静脈内もしくは経口投与し、血中濃度を測定した。静脈内投与の平均 AUC は雄 $70.9\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{L}$ 、雌 $217\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{L}$ 、経口投与では雄 $83.3\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{L}$ 、雌 $201\text{mg}\cdot\text{eq}\cdot\text{hr}/\text{L}$ 、平均 $T_{1/2}$ (β 相)は静脈投与で雄 13.4 時間、雌 36.8 時間、経口投与で雄 49.9 時間、雌 52.4 時間と雌で消失速度が遅く、雄より高い血中濃度を示した。平均滞留時間(MRT)は静脈投与で雄 18.0 時間、雌 52.6 時間、経口投与で雄 31.8 時間、雌 53.4 時間と雌が長かった。経口投与における T_{max} は雄 4.4 時間、雌 6.8 時間、 C_{max} は雄 $2.35\text{mg}\cdot\text{eq}/\text{L}$ 、雌 $3.23\text{mg}\cdot\text{eq}/\text{L}$ であった。0.3、 $1.0\text{mg}/\text{kg}$ を 11 日間経口投与した試験において MRT は雄でそれぞれ 20.7、24.0 時間、雌で 55.8、48.6 時間であった。

ラット 3 匹に $1\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与し、投与後 2、8、24 時間の血中分布を測定したところ、主に血漿中に分布していた。雌雄各 6 匹に $0.5\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与後、6、30 時間にそれぞれ 3 匹ずつの血漿たん白結合率は雌雄とも 99%以上であり、これは 10 倍濃度の酸性代謝物を加えた場合も変わらず、置換は起こらなかった。

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

fafa France 系雌ラット 1 匹に $5\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与し、体内分布を測定したところ、被験物質及び代謝物は皮膚又は眼の有色素組織との親和性はなかった。

麻酔ラット(Chbb:Thom; 雄)に $1\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内投与後、6 時間までの胆汁中排泄は投与量の 10%であった。同様に放射活性物質を含む胆汁を十二指腸に投与後、胆汁を介する排泄率は投与量の 10-12%であった。

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

妊娠 19 日のラット(Chbb:Thom; 雌 1 匹)に $5\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与し、胎児への移行を測定したところ、妊娠後期におけるラット胎児への胎盤通過量は多く、胎児骨格筋への分布は母体筋肉への分布より多かった。^{(4),(5)}

妊娠 13 日及び 18 日の Wistar 系雌ラットに ^{14}C -標識メロキシカム $1\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与し、妊娠 13 日のラットについては投与後 168 時間、妊娠 18 日のラットについては投与後 48 時間までの組織中濃度を測定し、胎盤通

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

ラット(Chbb:Thom;雄)に ^{14}C -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%、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 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 ^{14}C -標識メロキシカム 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 時間までの呼気中排泄率は 15.1%であった。尿中、胆汁中の未変化体の割合はそれぞれ 0.5%未満、4.5%であった。⁽⁷⁾

【イヌにおける投与試験】

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。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、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} は 7.5 時間、 C_{\max} は 0.464mg/L であった。⁽⁵⁾

【ミニブタにおける投与試験】⁽⁸⁾

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

投与 120 時間後までの総排泄率は経口、静脈内投与でそれぞれ 86、86%であった。うち尿中で 34、39%(うち 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 12.3-18.9 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であった。投与後 6-30 時間まで $T_{1/2}$ 約 6 時間で減衰し、120 時間では 0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であった。静脈投与における血漿中濃度については、投与後 2 分の血漿中濃度は 80.0 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、1 時間で 31.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、24 時間で 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、120 時間で 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となった。TLC で展開したところ、両投与経路において投与後 12 時間までの血漿中濃度における未変化体の割合は約 60-80%であった。投与後 24 時間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。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%、静脈内投与では検出できなかった。

雌雄ミニブタ各 1 頭に ^{14}C -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試験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 2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。

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%、2-9%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/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。⁽⁹⁾

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} は0.48-0.72、0.87-1.40、2.09-3.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。⁽¹⁰⁾

【ヒトにおける投与試験】⁽¹¹⁾

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。

【ウシにおける投与試験】⁽¹²⁾

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

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。

全ての組織における濃度は最終投与8時間後において最も高くなった。最終投与8時間後及び投与8日後の各組織中濃度は肝臓でそれぞれ8.54、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。

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

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。生物学的利用率は92%であった。⁽¹³⁾

2.2.毒性試験

(1)急性毒性試験

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を投与された雄及び3200mgを投与された雌が死亡した。^{(10),(14)}

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

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁴⁾⁽¹⁷⁾

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匹は投与期間終了後6週間の回復期間まで観察された。

一般的な臨床症状観察では、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、試験期間中に死亡あるいは安楽死された。

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

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。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れた。

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Ca²⁺の低値が認められた。これらは回復期間中にほぼ改善された。

尿検査では、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。

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。

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

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%の動物に胃粘膜の潰瘍が認められ、その他十二指腸、小腸にも認められた。また、PAS陽性リソソーム体の増加が近位尿細管上皮に認められた。

以上、3.5mg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いが、総たん白質、Alb、A/G比の低値が認められた。

本試験のLOELは1.0mg/kg体重/日であった。⁽¹⁴⁾

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10匹について同様に投与し、回復群として投与期間終了後6週間、無投薬で飼育・観察されている。

一般的な臨床症状観察では、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)、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。

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。

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投与群の雄で増加した。

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

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。

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 比の低値あるいは低値傾向を伴っていた。この他にいくつかのパラメーターに影響が認められたが、用量相関性や一貫性が認められなかった。また、これらは回復期間中にほぼ改善された。

尿検査では、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反応を示した。

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。

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られ、エジオン染色性硝子円柱を含んだ尿細管拡張、鬱血、円形細胞の浸潤、尿細管上皮の変性、腎梗塞が散発的に認められた。脾臓では全群で髄外造血が認められたが、7mg 投与群で頻度が高かった。

本試験の LOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。⁽¹⁷⁾

【ラットを用いた 6 ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁴⁾

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 ヶ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

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

体重変化では 3.5mg 投与群の雌で低値が認められた。

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

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。

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 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 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、軽度な変化であり、肝臓に関連する病変が認められないことから、投与との関連性は明らかにならないと考えられた。

尿検査では、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が認められた。糞について潜血は認められなかった。

臓器重量では、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 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。

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 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 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 匹に腎炎が認められた。

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 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

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。

本試験の LOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。

【ミニブタを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁰⁾

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 ヶ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

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

剖検では、3.5mg 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。

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 頭で認められた。この他、幽門部に線維化を伴う胃炎が認められた。

本試験の NOAEL は 1.0mg/kg 体重/日であった。

(3)慢性毒性試験・発がん性試験

【ラットを用いた 12 ヶ月間慢性毒性試験】⁽¹⁴⁾

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 ヶ月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

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

摂餌量、飲水量に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

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

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

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。いずれの投与群にも、便潜血は認められなかった。

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。

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。

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 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 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の増加は軽度であった。

本試験の NOEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。

^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。

【ミニブタを用いた12ヶ月間慢性毒性試験】⁽¹⁰⁾

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ヶ月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。各群2匹は投与期間終了後13週間の回復期間まで観察された。

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

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

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

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

本試験のNOAELは2.5mg/kg体重/日であった。

【ラットを用いた18ヶ月間慢性毒性試験】⁽¹⁸⁾

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ヶ月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、3.5mg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、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、これは一般状態の悪化に伴うものと考えられた。その他のECG測定値に影響は認められなかった。)

体重変化では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。

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。

眼検査では特に投与に伴う異常は認められなかった。

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

血液生化学的検査では、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 、 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。

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。

臓器重量では、雌で甲状腺重量の低値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、全ての投与群で、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た。

本試験におけるNOAELは求められなかった。

【マウスを用いた104週間発がん性試験】⁽¹⁹⁾

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

ん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

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

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

【ラットを用いた 104 週間発がん性試験】⁽²⁰⁾

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

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

体重変化では、0.8mg 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、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。

眼検査、聴覚検査、歯検査では異常は認められなかった。

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

血液生化学的検査は実施されていない。

臓器重量に異常は認められなかった。

剖検では、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、0.6mg 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れた。

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、発がん性は認められなかった。

(4)生殖発生毒性試験

二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。

【ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験】⁽²¹⁾

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)投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、雄には交配 9 週前から交配期間中を通じて、雌には交配 2 週間前から妊娠 7 日までの間行い、それぞれ交配期間終了後及び妊娠 21 日に剖検した。投与に関連した死亡はみられなかった。

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

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。

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

本試験における NOAEL は求められなかった。

¹ 対照群は雌雄各 100 匹

【ラットを用いた催奇形性試験】⁽²²⁾

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性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 17 日までの間行い、21 日に 23 匹を帝王切開し、残りの母体については F₁ 児を分娩させ離乳まで哺育させた。F₁ 児は各群各腹から雌雄の組み 2 組みを選抜・飼育し、それぞれ行動観察及び生殖能力確認のための交配を行った。

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

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

自然分娩群では、全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異常は認められなかった。

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

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

【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験】⁽²³⁾

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た。

F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、全ての投与群で貧血症状、着色便あるいは立毛が認められた。これらは出産後 5 日には消失した。0.5mg 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、剥離胎盤や凝血塊が子宮内に認められ、胃の粘膜上皮に潰瘍や穿孔、粘土様の内容物を含み萎縮した盲腸が認められた。0.25mg 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。

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 投与群で認められた。

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

本試験では母動物及び F₁ 胎児に対する NOAEL は得られなかった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】⁽²⁴⁾

3 試験が実施されている。

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

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

全ての投与群で有意ではないが用量相関性のある生存胎児数の低値が認められ、80mg 投与群では通常範囲を逸脱していた。

催奇形性は認められなかった。

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

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

60mg 投与群では全胚吸収の母体の増加がみられ、吸収胚発生頻度が増加した。20mg 投与群における吸収胚の頻度は対照群の倍であり、通常範囲を超えていた。催奇形性は認められなかった。

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

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

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

ウサギを用いた催奇形性試験におけるNOAELは母動物に対して20mg/kg 体重/日、胎児に対して8mg/kg 体重/日であった。

(5) 遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験 ⁽²⁵⁾	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	20~2500 µg/plate(±S9) ¹	陰性
染色体異常試験 ⁽²⁶⁾	ヒトリンパ球	5, 25, 50, 250, 500, 1000 µg/mL ² (-S9 ; 24h)	陰性
		5, 25, 50, 250 µg/mL ³ (-S9 ; 24h)	陰性
		10, 50, 100, 500, 1000, 2000 µg/mL ⁴ (+S9 ; 4h)	陰性
		10, 50, 100, 500 µg/mL ⁵ (+S9 ; 4h)	陰性

¹ 2500µg/plate で被験物質の沈殿が認められた。S9はハムスター由来。

⁸ 内1匹は投与過誤により死亡

- 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；

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

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 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、writhing 反応、アジュバント関節炎疼痛について、試験された用量の範囲で用量依存的に抑制した。また Writhing 反応の抑制について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 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⁾

【解熱作用】⁽²⁸⁾

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。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たラットには解熱作用を及ぼした(ID-1.0°C; 9.01mg/kg)。

【消化管潰瘍発現作用】

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膜障害が認められた。潰瘍発現作用の程度を他のNSAIDsと比較した場合、ピロキシカムの1/2、インドメタシンの1/4程度であった。⁽²⁹⁾

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の病変が認められた。潰瘍発現作用の程度を他のNSAIDsと比較した場合、ピロキシカムより弱く、インドメタシン、ジクロフェナクとはほぼ同様であった。十二指腸、空腸における潰瘍は認められなかった。⁽²⁸⁾

【一般症状及び行動】⁽³¹⁾

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までの用量で影響は認められなかった。

【自律神経系への作用】

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

【消化器系への作用】

消化器系への作用は、胃液分泌に対する作用、胆汁分泌に対する作用(いずれもラット; 3~30mg/kg)、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った。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ては被験物質投与による影響は認められなかった。⁽³¹⁾

【その他】

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⁾。オキソン酸カリウムにより血中尿酸濃度を上昇させたラットにおける尿中尿酸排泄では、メロキシカムは2-16mg/kg の用量において用量依存的に尿酸排泄を促進した。⁽²⁸⁾

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)の検討では、弱いながら用量依存的な抑制作用が認められた。アセチルコリン誘導気管支狭窄に対しては影響しなかった。⁽²⁸⁾

(7)その他⁽³²⁾

【抗原性試験】

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 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作モルモット血清を用いて能動的全身アナフィラキシー反応(ASA)、受動皮膚アナフィラキシー反応(PCA)、ゲル内沈降反応、受動赤血球凝集反応が検討されている。

ASA では感作モルモットに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状の有無及び24時間以内の生死が観察されたが、アナフィラキシー症状や死亡は認められなかった。

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

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

受動赤血球凝集反応は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。

(8)ヒトにおける知見について

【ヒトにおける NSAIDs の毒性影響】

NSAIDs については種々の薬剤が古くからヒト臨床において用いられている。NSAIDs はアラキドン酸から環状ペルオキシド(PGG₂、PGH₂)の合成に参与するシクロオキシゲナーゼ(COX-1、COX-2 等)を阻害し、最終的に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ンジンの減少による胃酸分泌過多、細胞保護粘液の分泌減少及び薬物そのものの局所刺激によると考えられている。潰瘍形成は出血による貧血を伴う場合がある。この他、ヒト臨床上の副作用として、血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されている。また、ラット等の試験結果を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは使用しないこととされている。

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

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

最近になって、複数の無作為化比較試験で、ある種の COX-2 阻害剤を服用した患者でわずかではあるものの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘され、FDA 及び EMEA はいくつかのヒト用 COX-2 選択阻害薬の承認を取り消している。伝統的 NSAIDs と COX-2 選択阻害薬には明確な区分があるわけではなく、選択型は COX-1 と比較して COX-2 の阻害の程度が高く、従来型はその逆あるいは非選択的という傾向があるにすぎないが、COX-2 選択薬で得られているような十分な無作為化比較試験の知見がないため、NSAIDs によるリスク全般については明確でないとされている。一方、心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加する原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 によるプロスタサイクリン(PGL₂)^h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)ⁱ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)}

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

3. 食品健康影響評価について

【生殖発生毒性試験について】

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

【遺伝毒性/発がん性について】

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

^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言われていたが、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(PGI₂)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。EMA 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

4. 参考文献

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
2. メタカム 2%注射液:輸入承認申請書:社内資料
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与した後の¹⁴C-Sch14714 の組織分布、代謝、排泄
薬物動態:1997, 12(2), 108-117
4. Pharmakokinetik an der Ratte: 社内資料
5. U. Busch, et al (1998); Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans
Drug Metab Dispos: 1998, 26(6), 576-584
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
薬物動態:1997, 12(2), 118-120
7. J. Schmid, et al (1995); Meloxicam: metabolic profile and biotransformation products in the rat
XENOBIOTICA: 1995, 25, 11, 1219-1236
8. The metabolism and pharmacokinetics of [¹⁴C]-UH-AC 62 XX in the mini-pig following oral and intravenous administration: 社内資料
9. Tissue distribution, protein binding, excretion balance and metabolite pattern from plasma, urine and bile after oral administration in the male and female minipig: 社内資料
10. Tomokuni Yabe, et al (1997); Single and repeated dose toxicity studies of meloxicam by oral administration in minipigs
Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(3), 197-212
11. J. Schmid, et al (1995); Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects
Drug Metab Dispos: 1995, 23(11), 1206-1213
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 165/943277): 社内資料
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
14. Tomokuni Yabe, et al (1997); Oral toxicity studies of meloxicam in rats
Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 29-49
15. Single dose toxicity study (ALD₅₀) of BIBO 8032 NA, a metabolite of UH-AC62XX, in rats after intravenous administration: 社内資料
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 K96006): 社内資料
17. Meloxicam のラットにおける経口投与による 3 ヶ月間(13 週間)反復投与毒性試験(試験番号 E8907): 社内資料
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 volume 1): 社内資料
19. Long-term feeding study of UH-AC62XX in mice (Project-No. 4184/87): 社内資料
20. Long-term feeding study of UH-AC62XX in sprague-dawley rats (Project-No. 3805/86): 社内資料
21. A. Matsuo, et al (1997); Fertility study with meloxicam in rats dosed orally before mating and during early period of gestation
Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 51-59
22. A. Matsuo, et al (1997); Reproduction and teratology study with meloxicam in rats dosed orally during the period of organogenesis
Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 61-73
23. A. Matsuo, et al (1997); Reproduction study with meloxicam in rats dosed orally during perinatal and postnatal period
Ôyô Yakuri / Pharmacometrics: 1997, 53(1), 75-86

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

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