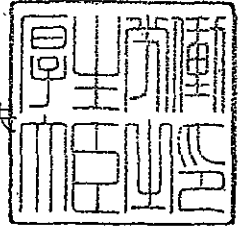


厚生労働省発食安第0628009号
平成19年6月28日

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。

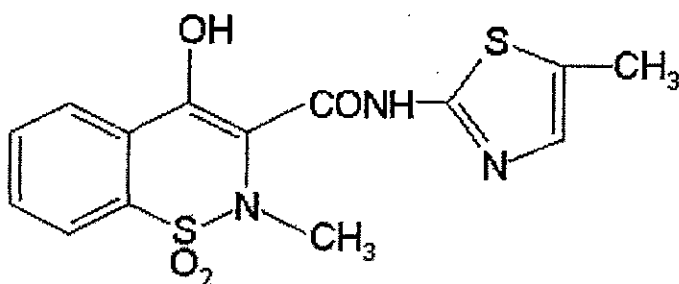
我が国では、これまで家畜への使用は認められていないが、今般、メロキシカムを有効成分とする牛の注射剤（メタカム2%注射液）について、牛（搾乳牛を除く）急性及び亜急性細菌性肺炎に伴う臨床症状の軽減を目的として薬事法に基づく承認の申請が行われたところである。

(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-ジオキソド

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

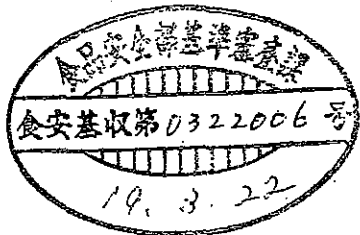
平成19年8月8日～平成19年9月7日

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

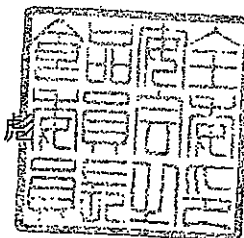
通報手続中



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

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>

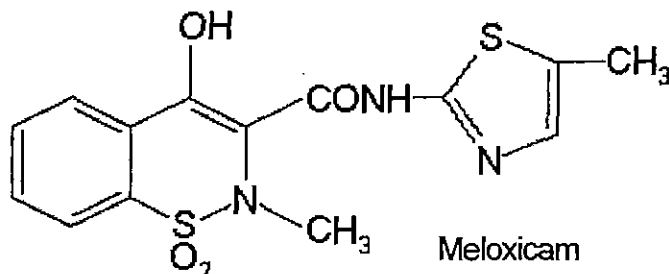
- (1) メタカム輸入承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (2) メタカム輸入承認申請書(未公表)
- (3) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, MELOXICAM SUMMARY REPORT(1)-(6), 1997-2002.

(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^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。

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0頭のものである。

^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