

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。

[†] 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

- 2 500 μ g/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。
- 3 250 μ g/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 2000 μ g/mLでは細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。
- 5 500 μ g/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)の合成に関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(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 LOAEL 0.125mg/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 LOAEL 0.125mg/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	血中薬物濃度一時間曲線下面積
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); ^{14}C -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 ^{14}C -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); ^{14}C -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 [^{14}C]-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 ^{14}C -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 microsomal 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