

動物用医薬品評価書

フルニキシム

(第3版)

2013年7月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯及び使用状況等	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット、吸収・排泄)	8
(2) 薬物動態試験 (ラット、分布・代謝)	8
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	10
(4) 薬物動態試験 (馬、吸収・排泄)	10
(5) 薬物動態試験 (馬、血中濃度)	11
(6) 薬物動態試験 (馬、分布)	12
(7) 薬物動態試験 (牛)	12
(8) 薬物動態試験 (サル)	14
(9) その他の知見	14
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (豚①)	14
(2) 残留試験 (豚②)	18
(3) 残留試験 (乳汁①)	18
(4) 残留試験 (乳汁②)	19
(5) 残留試験 (乳汁③)	20
(6) 残留試験 (馬①)	20
(7) 残留試験 (馬②)	21
3. 急性毒性試験	22
4. 亜急性毒性試験	22
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(3) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(4) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	24
5. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	25
(2) 2年間発がん性試験 (マウス)	26
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	26

6. 生殖発生毒性試験	27
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験・第I節(ラット)	27
(2) 催奇形性試験・第II節(ラット)	28
(3) 周産期及び授乳期投与試験・第III節(ラット)	28
(4) 催奇形性試験(ウサギ)	29
7. 遺伝毒性試験	29
8. 一般薬理試験	30
(1) 一般状態及び行動	30
(2) 中枢神経系への作用	30
(3) 自律神経系への作用	30
(4) 呼吸循環器系への作用	31
(5) 末梢神経系への作用	31
(6) その他	31
9. 微生物学的影響に関する特殊試験	31
10. ヒトにおける知見【ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響】	31
III. 食品健康影響評価	32
1. 残留試験について	32
2. 毒性学的影響について	32
(1) 生殖発生毒性試験	32
(2) 遺伝毒性及び発がん性試験	33
(3) NSAIDsの副作用に関する影響	33
3. 一日摂取許容量(ADI)の設定について	33
(1) 毒性学的影響のエンドポイントについて	33
(2) 一日摂取許容量(ADI)の設定について	34
・別紙1: 代謝物略称、化学名及び構造式	35
・別紙2: 検査値等略称	36
・参照	37

## 〈審議の経緯〉

### 第1版関係

- 2004年 10月 29日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（16消安第5870号）
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 11月 16日 第20回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 4月 26日 第25回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 5月 13日 第27回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0913005）、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2006年 5月 25日 第53回動物用医薬品専門調査会
- 2006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（第24条第2項関連）（厚生労働省発食安第0718020号）、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 10月 6日 第60回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 11月 2日 第166回食品安全委員会（報告）
- 2006年 11月 2日 から12月1日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 12月 13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長へ報告
- 2006年 12月 14日 第171回食品安全委員会  
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

### 第2版関係

- 2011年 1月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0120第11号）、関係資料の接受
- 2011年 1月 27日 第364回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 2月 21日 第130回動物用医薬品専門調査会
- 2012年 1月 31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長へ報告
- 2012年 2月 2日 第417回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 第3版関係

- 2012年 12月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1211第3号）、関係資料の接受
- 2012年 12月 17日 第458回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 1月 11日 第148回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 5月 15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長へ報告
- 2013年 5月 20日 第474回食品安全委員会  
（2013年7月1日付け 厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

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

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (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

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉 直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

\* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日まで)

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

\* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

第1版関係

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
大野 泰雄 林 眞  
菅野 純 藤田 正一  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

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

## 第2版関係

(2011年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
能美 健彦 渡邊 敏明

(2012年6月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
山手 丈至 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺本 昭二 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 渡邊 敏明  
能美 健彦

## 第3版関係

(2012年7月1日から)

山手 丈至 (座長\*)  
小川 久美子 (座長代理\*)  
石川 さと子 舞田 正志  
石川 整 松尾 三郎  
寺本 昭二 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 吉田 敏則\*\*  
能美 健彦 渡邊 敏明  
福所 秋雄

\* : 2012年8月22日から

\*\* : 2012年10月1日から

## 要 約

解熱鎮痛消炎剤である「フルニキシム (CAS No. 38677-85-9)」について、各種評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態試験 (馬) 及び残留試験 (馬) の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、イヌ、馬、牛及びサル)、残留 (豚、乳汁及び馬)、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びサル)、慢性毒性 (ラット)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性、一般薬理試験等の成績である。

フルニキシムは、遺伝毒性試験では染色体異常試験において高用量で代謝活性化の有無にかかわらず陽性であったが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、発がん性試験において、発がん性は認められなかった。したがって、フルニキシムは、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と判断された。

各種毒性試験において、被験物質投与の影響が認められたもののうち、最も低い NOAEL は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験における消化管影響に基づく 0.98 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、ADI は 0.0098 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

解熱鎮痛消炎剤

### 2. 有効成分の一般名 (参照 1)

和名：フルニキシシ

英名：Flunixin

### 3. 化学名 (参照 2)

CAS (38677-85-9)：フルニキシシ

英名：2-[[[2-Methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-3-pyridinecarboxylic acid

CAS (6284-40-8)：メグルミン (参考)

英名：1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol

CAS (42461-84-7)：フルニキシシメグルミン (参考)

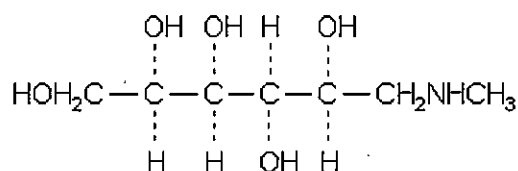
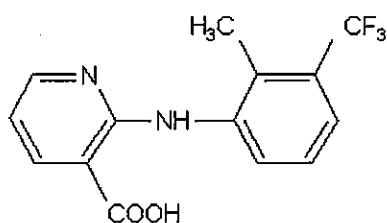
### 4. 分子式 (参照 1)

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$

### 5. 分子量 (参照 1)

296.24

### 6. 構造式 (参照 1)



### 7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 3、43)

フルニキシシは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で、多くの例では可溶化のためにメグルミン塩の形態で製剤化されている。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 (COX) 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。

本剤を主成分とする動物用医薬品は、米国で 1977 年に馬用に承認されて以後、米国、欧州各国、オーストラリア、中南米やアジア諸国を含め 40 か国以上で承認されており、



牛及び豚も対象として使用されている。日本でも馬、牛及び豚を対象とした動物用医薬品の承認製剤がある。

今回、馬の経口投与剤の承認に伴う残留基準設定に係る評価が厚生労働大臣より要請されたものである。

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（ラット、吸収・排泄）（参照 4、5）

ラット（SD系、雄6匹/時点）に3位のカルボキシル基の炭素を標識した<sup>14</sup>C標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与（フルニキシニンとして10 mg/kg体重）し、経時的（投与1、6、24及び48時間後）に血液中濃度が検討された。

血漿中<sup>14</sup>C標識フルニキシニン濃度は投与1時間後に $C_{max}$ を示し、15.60 µg eq/gであった。その後、投与24時間後には0.09 µg eq/g、投与48時間後には0.02 µg eq/gとなった。全血中濃度は血漿中濃度より低く、赤血球中への浸透は少ないと考えられた。

ラット（SD系、雄6匹）に3位のカルボキシル基の炭素を標識した<sup>14</sup>C標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与（フルニキシニンとして10 mg/kg体重）し、糞、尿中への排泄及び炭酸ガスとしての排泄について検討された。

投与後48時間に回収された放射活性は、投与量のそれぞれ糞中38.04%、尿中34.40%及び炭酸ガスとして20.92%であり、体内には6.26%が残存していた。炭酸ガスとしての排泄は血漿中よりも糞中の濃度と相関が高かったことから、呼気中に排泄されたものではなく、腸管微生物により代謝を受けて生成した炭酸ガスが、腸内ガスとして排泄されたものと推測された。

ラット（SD系、雄5匹）に3位のトリフルオロメチル基の炭素を標識した<sup>14</sup>C標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与（フルニキシニンとして10 mg/kg体重）し、糞及び尿中の排泄が検討された。

投与後48時間に回収された放射活性は、投与量のそれぞれ糞中61.09%及び尿中29.22%であった。投与後96時間では糞中62.87%及び尿中29.52%となった。

#### (2) 薬物動態試験（ラット、分布・代謝）（参照 4、6）

ラット（SD系、雄6匹/時点）に3位のカルボキシル基の炭素を標識した<sup>14</sup>C標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与（フルニキシニンとして10 mg/kg体重）し、経時的（投与1、6、24及び48時間後）に小腸、血漿、血液、肝臓、腎臓、筋肉（投与部位及び対照部位）、大腸、下垂体、脾臓、副睾丸脂肪、肺、心臓、骨髄、下部腹腔脂肪、胃、精巣、胸腺、副腎、脾臓、甲状腺、脳及び眼球の各組織中の残留量、並びに小腸、大腸及び胃内容物の放射活性を測定した。投与6時間後までの放射活性濃度は小腸が最も高く、投与1時間後に41.00 µg eq/g、投与6時間後に24.88 µg eq/gであり、それ以降急速に低下した。大腸の放射活性濃度は投与6時間後に最大（17.32 µg eq/g）となり、その後低下した。これらはそれぞれの内容物の活性の消長と一致していた。投与48時間

後では全ての臓器で 0.4 µg eq/g 未満となった。この時点で最も高い放射活性濃度を示したのは肝臓で 0.31 µg eq/g であった。

血漿及び腎臓における放射活性物質は TLC により 3 種に分離された。大部分は未変化体であるフルニキシンの、原点に保持されたスポットが少量、その他中間の Rf 値を持つスポットがごくわずかに認められた。血漿及び腎臓の代謝物組成は類似していた。

尿及び糞中の放射活性物質は TLC により 5 種に分離された。尿中では未変化体が約 43 %、原点に保持されたスポットが約 56 %、その他 1 % 程度の低極性代謝物が認められた。糞中では未変化体が約 34 %、原点に保持されたスポットが約 48 %、その他 18 % 程度の低極性代謝物が検出された。Glusulase<sup>1</sup> 処理により未変化体が増加し低極性代謝物も若干増加したが、原点のスポットは減少したことから、これは抱合体と考えられた。経時的に見ると、投与 1 時間後に小腸に未変化体及び抱合体が認められ、その後大腸及び糞へと移行した。この間に大腸及び糞から低極性代謝物が検出され、消化管微生物による代謝が示唆された。

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹) を用いて <sup>14</sup>C 標識フルニキシンを 7 日間強制経口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、尿、糞、肝臓及び腎臓中の代謝物が同定された。放射活性は尿中に 33~40 %、糞中に 39~40 % が排泄された。尿又は糞中の未変化体、代謝物として 4'-ヒドロキシフルニキシン、5'-ヒドロキシフルニキシン、2'-ヒドロキシメチルフルニキシン (これらの代謝物を以下「4'-OH 体」、「5'-OH 体」、「2'-MeOH 体」という。)、フルニキシン及び水酸化体の抱合体並びにフルニキシンメチルエステルが同定された。

各試料中における代謝物の割合を表 1 に示した。

表 1 ラットにおける <sup>14</sup>C 標識フルニキシン 7 日間強制経口投与後のフルニキシン及び代謝物の割合 (%)

試料	雌雄	フルニキシン及び代謝物の割合 (%)					
		フルニキシン	4'-OH 体	5'-OH 体	2'-MeOH 体	フルニキシン及び水酸化体の抱合体	フルニキシンメチルエステル
尿	雄	57.1	1.9	1.2	10.2	15.2	ND
	雌	50.0	1.7	7.8	10.1	15.6	ND
糞	雄	15.0	6.6	4.7	11.6	19.4	ND
	雌	14.2	8.1	3.6	7.8	26.4	ND
肝臓	雄	87.1	ND	0.01	ND	ND	0.38
	雌	82.3	ND	1.7	0.59	ND	0.05
腎臓	雄	91.0	ND	1.7	0.38	ND	0.46
	雌	69.0	ND	ND	ND	ND	11.3

ND : 不検出

n=3

<sup>1</sup> Glusulase : β-グルクロニダーゼ及び β-グルクロニドスルファターゼの混合酵素。

(3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 7~9)

イヌ (ビーグル種、5~7 か月齢、雌雄各 5 匹/群) にフルニキシメグルミンが 90 日間強制経口投与 (フルニキシメグルミンとして 0、0.01、0.05、0.15、0.40 及び 0.60 mg/kg 体重/日) された。その結果、初回及び最終投与後とも、血漿  $T_{max}$  は 0.5 時間であった。

血漿  $C_{max}$  は表 2 に示すとおりであった。反復投与による被験物質の蓄積性は認められなかった。

表 2 イヌのフルニキシメグルミン強制経口投与における血漿  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与量* (mg/kg 体重/日)	初回投与後		最終投与後**	
	雄	雌	雄	雌
0.01	0.0340	0.0390	0.0295	0.0331
0.05	0.151	0.158	0.143	0.143
0.15	0.527	0.497	0.424	0.510
0.4	1.27	1.45	1.20	1.39
0.6	2.20	2.15	1.97	2.23

\*: フルニキシメグルミン遊離酸としての投与量    \*\*: 90 日間反復投与後    n=5

イヌにフルニキシメグルミンを静脈内、皮下及び経口投与 (2 mg/kg 体重) した。皮下及び経口投与における血漿  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は表 3 に示すとおりであった。

表 3 イヌのフルニキシメグルミン投与における血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
経口	2	4.3	0.75	10
皮下		3.0	1	9

血漿中濃度は、経口投与においては、投与 12 時間後に 0.05  $\mu\text{g/mL}$  以下に、皮下投与では、投与 18 時間後に 0.029  $\mu\text{g/mL}$  以下に減少した。静脈内投与においては、投与 3 分後で 10.3  $\mu\text{g/mL}$  であったが 12 時間後には 0.035  $\mu\text{g/mL}$  以下に減少した。生物学的利用率は、経口投与で 97 %、皮下投与で 92 %であった。

(4) 薬物動態試験 (馬、吸収・排泄) (参照 10、11)

馬 (サラブレッド及びスタンダードブレッド種) を用いたフルニキシメグルミンの静脈内又は経口 (フルニキシメグルミンとして 1 mg/kg 体重) 投与における、血漿  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  ( $\beta$  相) は表 4 のとおりであった。それぞれの投与経路について 4 頭が用いられたが、内訳は記載されていない。静脈内投与では、投与後の血漿中濃度は約 10  $\mu\text{g/mL}$  に達し、その後 2 相性の減少を示した。経口投与では見かけ上の生物学的利用率は約 80 %であった。なお、減衰曲線のデータから、第 3 相の存在が示唆されているが、投与 12 時間以降の測定において検出されたフルニキシメグルミン量は痕跡程度であった。

表 4 馬のフルニキシメグルミン製剤投与における血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (min)	T <sub>1/2</sub> (β相) (h)
経口	フルニキシ ンとして1	3	≤30	4.04
静脈内	—	—	—	1.6

馬（軽種、雌6頭）にフルニキシメグルミンを5日間連続静脈内投与（フルニキシ  
ンとして2.2 mg/kg 体重/日）し、経時的（最終投与1、2、3、6、12、18、24及び48  
時間後）に採血して血漿中濃度変化が調査された。いずれの個体も最終投与1時間後で  
最高値（5.0~12 µg/g）を示し、その後減少して最終投与24時間後には全ての個体で検  
出限界（0.05 µg/g）未満となった。

(5) 薬物動態試験（馬、血中濃度）（参照44）

馬（Grade種、成馬、去勢雄及び雌各4頭/群）に異なる剤形（ペースト剤及び顆粒剤）  
のフルニキシメグルミン製剤を経鼻胃チューブにより単回強制経口投与（フルニキシ  
ンとして1.1 mg/kg 体重）し、クロスオーバー試験が実施された。なお、第2回投与は  
初回投与21日後に実施された。経時的に採血し、血漿中フルニキシメグルミン濃度がHPLCに  
より測定された。

薬物動態パラメータを表5に示した。フルニキシメグルミンのペースト剤及び顆粒  
剤の薬物動態パラメータは生物学的に同等であると考えられた。

表 5 馬における異なる剤形の単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ①

剤形	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> (µg·h/mL)
ペースト剤	7.14±1.38	0.48±0.14	20.80±6.02
顆粒剤	6.91±0.93	0.46±0.18	21.54±5.48

投与量：両剤形ともにフルニキシメグルミンとして1.1 mg/kg 体重

n=8

同様に、馬（サラブレッド種、4~10歳、雌雄、4頭/群）に異なる剤形（ペースト剤  
及び顆粒剤）のフルニキシメグルミン製剤を単回強制経口投与（フルニキシメグル  
ミンとして1.1 mg/kg 体重）し、クロスオーバー試験が実施された。なお、第2回投与は初回投与  
7日後に実施された。経時的に採血し、血漿中フルニキシメグルミン濃度がLC/MS/MSにより測  
定された。

薬物動態パラメータを表6に示した。

表 6 馬における異なる剤形の単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ②

剤形	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)
ペースト剤	4,449±576	1.34±0.55	7.01±1.10	28,524±3,721
顆粒剤	4,110±835	1.00±0.35	6.96±0.89	26,510±6,215

(6) 薬物動態試験 (馬、分布) (参照 11、12)

馬 (軽種、雌 6 頭) にフルニキシメグルミンを 5 日間連続静脈内投与 (フルニキシメグルミンとして 2.2 mg/kg 体重/日) し、最終投与 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度が検討された。両時点において、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸のいずれの組織においても検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。

同様に馬 (軽種、雌 6 頭) にフルニキシメグルミンを 5 日間連続静脈内投与 (フルニキシメグルミンとして 2.2 mg/kg 体重/日) し、最終投与 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度が検討された。両時点において、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸のいずれの組織においても検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。

(7) 薬物動態試験 (牛) (参照 13)

牛 (フリージアン種、泌乳雌及び雄各 3 頭) に <sup>14</sup>C 標識フルニキシメグルミンを 1 日 1 回 2 日間静脈内投与 (フルニキシメグルミンとして 2.2 mg/kg 体重/日) し、薬物動態について検討された。

排泄物 (尿及び糞) 中の総放射活性回収率の合計は、泌乳雌及び雄のいずれも約 90 % であった (表 7)。なお、最終投与後 72 時間までに総投与量の平均 97 % の放射活性が回収された。

表 7 牛における <sup>14</sup>C 標識フルニキシメグルミン 2 日間静脈内投与後の平均総放射活性回収率 (%)

被験動物	最終投与後 48 時間の平均総放射活性回収率 (%)			
	尿	糞	その他	合計
泌乳雌	50.01	39.82	1.79*	91.62
雄	39.65	48.08	1.47**	89.20

\*: フロアーワイプから得られた回収率 (%)      \*\*: ケージ洗浄から得られた回収率 (%)      n=3

血漿中放射活性濃度は、2 相性に変化を示した。血漿中放射活性濃度は α 相では投与後速やかに低下し、β 相ではやや緩やかに低下した。泌乳雌及び雄では、概ね同様の変化を示し、2 回投与後もほぼ同様の変化であった。第 1 及び 2 回投与後の平均血漿中放射活性濃度の変化を表 8 に示した。全血中放射活性濃度については、血漿中放射活性濃度より少し低い値であったが、濃度変動は同様であった。

表 8 牛における  $^{14}\text{C}$  標識フルニキシメグルミン 2 日間静脈内投与後の平均血漿中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )

被験動物	第 1 回投与後時間 (h)				第 2 回投与後時間 (h)			
	5 分	2	3	24	5 分	2	3	24
泌乳雌	18.24	0.65	1.59	0.06	15.96	0.82	1.30	0.11
雄	17.13	0.36	0.76	0.06	18.28	0.40	0.58	0.08

n=3

乳汁中放射活性濃度は、投与直後でも低く、第 1 回及び第 2 回投与 9 時間後で 0.04~0.09  $\mu\text{g eq/mL}$  であった。第 1 回投与後の平均乳汁中放射活性濃度の経時的な変化を表 9 に示した。

表 9 牛における  $^{14}\text{C}$  標識フルニキシメグルミン 2 日間静脈内投与後の平均乳汁中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )

	第 1 回投与後時間 (h)					
	9	23	33	47	57	71
乳汁中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )	0.05	0.01	0.06	0.01	0.01*	0.01*
投与量に対する割合 (%)	0.02	0.00	0.02	0.00	0.00*	0.00*

\*: 2 頭の平均値

n=3

組織中の放射活性濃度は、肝臓、腎臓、胆汁及び血漿で高かった。最終投与後の経時的な組織中の放射活性濃度を表 10 に示した。他の組織（脾臓、副腎、舌、心臓、筋肉、脳、眼球、精巣、胃粘膜、皮膚、脂肪及び骨）中の放射活性濃度は、いずれの時点においても、定量限界に近い値又は定量限界未満（数値不明）であった。

表 10 牛における  $^{14}\text{C}$  標識フルニキシメグルミン 2 日間静脈内投与後の組織中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/g (mL)}$ )

被験動物	組織	最終投与後時間 (h)		
		24	72	120
泌乳雌	肝臓	0.37	0.11	0.06
	腎臓	0.37	0.10	0.05
	胆汁	1.26	0.10	0.00
	血漿	0.11	0.05	0.04
雄	肝臓	0.69	0.18	0.11
	腎臓	0.67	0.13	0.06
	胆汁	10.20	0.04	0.00
	血漿	0.08	0.04	0.05

(8) 薬物動態試験 (サル) (参照 8、9)

サルにおける  $^{14}\text{C}$  標識フルニキシメグルミンの単回筋肉内投与 (フルニキシンとして  $5.0 \text{ mg/kg}$  体重) では、血漿  $T_{\text{max}}$  は 24 分であった。排泄は糞中に 33~37%、尿中に 63~68% であった。

(9) その他の知見 (参照 6)

フルニキシンは血漿タンパク質と高度に結合することが知られており、また、胆汁を通じて消化管に排泄されるとされている。消失については数多くの論文が存在しているが、 $T_{1/2}$  は論文間でばらつきが認められている。これには計算に用いる下限値の取り方をはじめ、いくつかの因子が関係していると考えられるが、その一つとしてフルニキシンが炎症組織に保持されることが指摘されている。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①) (参照 14、15)

豚 (交雑種、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭/時点) にフルニキシメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与 (フルニキシンとして 0、2 (常用量) 及び 4 (2 倍量)  $\text{mg/kg}$  体重/日) し、経時的 (最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後) にフルニキシン及びその代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) の組織中残留が検討された。なお、組織中のフルニキシン及びその代謝物濃度は、HPLC により測定された (検出限界:  $0.01 \mu\text{g/g}$ )。

4'-OH 体は、いずれにおいても全く検出されなかった。

主要組織中のフルニキシン及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 11 に示した。

フルニキシン及び 5-OH 体は、両投与群において、最終投与 21 日後には全例が検出限界未満となった。

2'-MeOH 体は、 $4 \text{ mg/kg}$  体重/日投与群の最終投与 1 日後に 3 例中 1 例の血漿中で検出されたのみであった。

表 11 豚におけるフルニキシメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシン及び代謝物の平均組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量* ( $\text{mg/kg}$ 体重/日)	組織	分析項目	最終投与後日数 (日)				
			1	7	14	21	28
2	血漿	フルニキシン	0.03	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	肝臓	フルニキシン	0.11	0.04	—	—	/
		5-OH 体	0.02	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/

2	腎臓	フルニキシシ	0.10	0.02	0.01	—	—
		5-OH 体	0.01 (2)、—	—	0.03、— (2)	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—
	小腸	フルニキシシ	0.02	0.01、— (2)	—	—	/
		5-OH 体	—	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	脂肪	フルニキシシ	—	—	/	/	/
		5-OH 体	—	—	/	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	/	/	/
	投与部位 筋肉	フルニキシシ	11.14	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	投与部位 周辺筋肉	フルニキシシ	0.05	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
筋肉 (背最 長筋)	フルニキシシ	—	—	/	/	/	
	5-OH 体	—	—	/	/	/	
	2'-MeOH 体	—	—	/	/	/	
4	血漿	フルニキシシ	0.04	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	0.01、— (2)	—	—	/	/
	肝臓	フルニキシシ	0.17	0.03	—	—	/
		5-OH 体	0.02	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	腎臓	フルニキシシ	0.15	0.02	0.02	—	—
		5-OH 体	0.01 (2)、—	—	—	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—
	小腸	フルニキシシ	0.03	0.01、— (2)	—	—	/
		5-OH 体	—	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	脂肪	フルニキシシ	0.01、— (2)	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
投与部位 筋肉	フルニキシシ	30.02	0.05、0.01、—	—	—	/	
	5-OH 体	0.01 (2)、—	—	—	—	/	
	2'-MeOH 体	—	—	—	—	/	



4	投与部位 周辺筋肉	フルニキシシン	0.02	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	筋肉 (背最 長筋)	フルニキシシン	0.02	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/

—: 検出限界 (0.01 µg/g) 未満 \* : フルニキシシンとしての投与量 n=3  
 注) 検出限界未満を含み平均値を求められないものは、測定値及び ( ) 内に例数を記載

同様に、豚 (LWD 系、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭/時点) にフルニキシシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与 (フルニキシシンとして 0、2 (常用量) 及び 4 (2 倍量) mg/kg 体重/日) し、経時的 (最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後) にフルニキシシン及びその代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) の組織中残留が検討された。なお、組織中のフルニキシシン及びその代謝物濃度は、HPLC により測定された (検出限界: 0.01 µg/g)。

4'-OH 体は、いずれにおいても全く検出されなかった。

主要組織中のフルニキシシン及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 12 に示した。

フルニキシシン、5-OH 体及び 2'-MeOH 体は、両投与群において、最終投与 14 日後には全例が検出限界未満となった。

表 12 豚におけるフルニキシシンメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシシン及び代謝物の平均組織中濃度 (µg/g)

投与量* (mg/kg 体重/日)	組織	分析項目	最終投与後日数 (日)				
			1	7	14	21	28
2	血清	フルニキシシン	0.10	0.01、— (2)	—	—	/
		5-OH 体	0.03、— (2)	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	0.01	0.01	—	—	/
	肝臓	フルニキシシン	0.22	0.01 (2)、—	—	—	/
		5-OH 体	0.03	0.07、0.01、—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	腎臓	フルニキシシン	0.25	—	—	/	/
		5-OH 体	0.19	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	0.01、— (2)	—	—	/	/
	小腸	フルニキシシン	0.08	—	—	/	/
		5-OH 体	0.15、0.03、—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	脂肪	フルニキシシン	— (2)、0.03	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	0.01	—	—	/	/

2	投与部位 筋肉	フルニキシシン	1.12	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	投与部位 周辺 筋肉	フルニキシシン	0.04	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	筋肉 (背 最長筋)	フルニキシシン	0.02、— (2)	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
4	血清	フルニキシシン	0.07	—	—	—	
		5-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	0.02	0.01	—	—	
	肝臓	フルニキシシン	0.23	0.01、— (2)	—	—	
		5-OH 体	0.02、0.01、—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	腎臓	フルニキシシン	0.25	—	—		
		5-OH 体	0.04	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01、— (2)	—	—		
	小腸	フルニキシシン	0.01	—	—		
		5-OH 体	0.04、— (2)	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01	—	—		
	脂肪	フルニキシシン	0.01 (2)、—	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01 (2)、—	—	—		
	投与部位 筋肉	フルニキシシン	1.53	0.05、— (2)	—	—	
		5-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	投与部位 周辺 筋肉	フルニキシシン	0.20	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
筋肉 (背 最長筋)	フルニキシシン	0.01、— (2)	—	—			
	5-OH 体	—	—	—			
	2'-MeOH 体	0.02、— (2)	—	—			

—: 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

\*: フルニキシシンとしての投与量

n=3

注) 検出限界未満を含み平均値を求められないものは、測定値及び ( ) 内に例数を記載

(2) 残留試験 (豚②) (参照 16)

豚 (交雑種、約 2 か月齢、去勢雄 4 頭/時点) にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与 (フルニキシンとして 2 mg/kg 体重/日) し、経時的 (最終投与 1、3、5、7、9 及び 15 日後) にフルニキシンの組織中残留が検討された。なお、組織中のフルニキシン濃度は、HPLC により測定された (検出限界: 0.010 µg/g)。

結果を表 13 に示した。

最も高濃度のフルニキシンが残留していたのは投与部位筋肉であったが、最終投与 9 日後以降は検出限界未満となった。

表 13 豚におけるフルニキシンメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシン平均組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)					
	1	3	5	7	9	15
投与部位 筋肉	0.640	0.032	0.024	—、0.010 (2)、 0.587	—	—
筋肉 (背最長筋)	—、0.012、 0.014、0.019	— (3)、0.025	—	—		
肝臓	0.136	0.020	0.017	—	—	
腎臓	0.141	0.018	0.016	— (3)、0.013	—	—
小腸	0.030	0.031	— (2)、0.032、 0.033	—	—	
脂肪	—、0.023、 0.027、0.069	—	—			

—: 検出限界 (0.010 µg/g) 未満

注) 検出限界未満を含み平均値を求められないものは、測定値及び ( ) 内に例数を記載

n=4

(3) 残留試験 (乳汁①) (参照 17)

泌乳牛 (ホルスタイン種、泌乳開始 1 か月後、乳量約 27 kg/日、3 頭/群) にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与 (フルニキシンとして 2 及び 4 mg/kg 体重/日) し、経時的 (最終投与 12、24 及び 36 時間後) にフルニキシン及びその代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) の乳汁中残留が検討された。なお、乳汁中のフルニキシン及びその代謝物の濃度は、HPLC により測定した (検出限界: 0.03 µg/g)。

2 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 12 時間後にフルニキシン及びその代謝物は検出限界未満となり、4 mg/kg 体重/日投与群で、最終投与 12 時間後に 3 例中 2 例に 5-OH 体 (0.04 及び 0.07 µg/g) が検出されたのみであった。最終投与 24 時間後には、フルニキシン及びその代謝物はいずれも検出限界未満となった。

同様に、泌乳牛 (ホルスタイン種、泌乳開始 9~10 か月後、乳量約 15 kg/日、3 頭/群) にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与 (フルニキシンとして 2 及び 4 mg/kg 体重/日) し、経時的 (最終投与 12、24、36、48 及び 60 時間後) にフルニ

キシシン及びその代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) の乳汁中残留について検討した。なお、乳汁中のフルニキシシン及びその代謝物の濃度は、HPLC により測定した (検出限界: 0.03 µg/g)。

結果を表 14 に示した。2 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 12 時間後で 3 例中 2 例に 5-OH 体が検出されたが、最終投与 24 時間後にはフルニキシシン及びその代謝物はいずれも検出限界未満であった。4 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 12 時間後にフルニキシシン及び 5-OH 体が検出され、最終投与 24 及び 36 時間後で 3 例中 1 例に 5-OH 体が検出されたが、最終投与 48 時間後には、フルニキシシン及びその代謝物はいずれも検出限界未満であった。

表 14 泌乳牛におけるフルニキシシンメグルミン静脈内投与後のフルニキシシン及び代謝物の平均乳汁中濃度 (µg/g)

投与量* (mg/kg 体重/日)	分析対象物質	最終投与後時間 (h)				
		12	24	36	48	60
2	フルニキシシン	—	—	—	N.T	N.T
	5-OH 体	—、0.05、 0.03	—	—	N.T	N.T
	4'-OH 体	—	—	—	N.T	N.T
	2'-Me OH 体	—	—	—	N.T	N.T
4	フルニキシシン	—、0.03 (2)	—	—	—、N.T (2)	—、N.T (2)
	5-OH 体	0.09**	— (2)、 0.06	— (2)、 0.03	—、N.T (2)	—、N.T (2)
	4'-OH 体	—	—	—	—、N.T (2)	—、N.T (2)
	2'-Me OH 体	—	—	—	—、N.T (2)	—、N.T (2)

—: 検出限界 (0.03 µg/g) 未満

N.T: 測定せず

n=3

\*: フルニキシシンとしての投与量 (mg/kg)

\*\* : 3 例の平均値を示す。

注) 検出限界未満を含み平均値を求められないものは、測定値及び ( ) 内に例数を記載

#### (4) 残留試験 (乳汁②) (参照 18)

泌乳牛 (ホルスタイン種、8 頭: 高生産搾乳前期及び低生産搾乳後期各 4 頭) に <sup>14</sup>C 標識フルニキシシンメグルミンを 3 日間静脈内投与 (フルニキシシンとして 2.2 mg/kg 体重/日) し、放射活性の残留及び排泄が検討された。乳汁を初回投与前日から初回投与 8 又は 12 日後まで 1 日 2 回採取し、尿及び糞については、初回投与前日から初回投与 8 日後まで 24 時間ごとに 2 頭の牛から採取した。また、初回投与 9 又は 13 日後には被験牛をと殺して主要組織を採取した。

乳汁中の残留消失は速やかで、最終投与後の最初の 3 回の搾乳における乳汁中放射活性濃度は 3~142 µg eq/kg であり、1 回目の搾乳における乳汁では 1 例が 142 µg eq/kg、残りの 7 例は 71 µg eq/kg 以下であった。最終投与後 4 回目の搾乳時まで前出の 1 例

を除いた7例は5 µg eq/kg以下となった。各搾乳時点における乳汁中の残留量の総投与量に対する割合は0.01~0.02%であった。

最終投与後の最初の3回の搾乳における各乳汁中のフルニキシン及び代謝物についてHPLCを用いて分析した。乳汁中の総残留に対する5-OH体の平均割合は、それぞれ46、17及び22%、フルニキシンの平均割合はそれぞれ18、20及び22%であった。

また、初回投与9及び13日後における組織中の放射活性濃度は、肝臓0.043~0.224 µg eq/g、腎臓0.033~0.126 µg eq/g、筋肉0.001~0.003 µg eq/g、脂肪0~0.012 µg eq/gであった。

24時間ごとに2頭の牛から採取した尿中の放射活性濃度は、0.077~138 µg eq/gで、尿中排泄量の総投与量に対する割合は22.22及び69.09%であった。糞中の放射活性濃度は、0.062~43 µg eq/gで、糞中排泄量の総投与量に対する割合は58.58及び50.94%であった。

#### (5) 残留試験(乳汁③) (参照19)

泌乳牛(ホルスタイン種、25頭:高生産搾乳前期及び中等生産搾乳中期各8頭、低生産搾乳後期9頭)にフルニキシンメグルミン製剤を3日間静脈内投与(フルニキシンとして2.2 mg/kg体重/日)し、最終投与6日後まで1日2回搾乳が行われた。各搾乳時点における乳汁中の5-OH体をLC/MS/MSにより測定し、残留について検討された。

投与前に搾乳した乳汁からは5-OH体は検出されなかった。

最終投与後2回目の搾乳(24時間後)では、いずれの被験動物においても5-OH体は40 ppb未満となった。最終投与後4回目の搾乳(48時間後)では、25例中24例が検出限界(0.5 ppb)未満となり、また、最終投与後6回目の搾乳時(72時間後)では、全例で5-OH体は検出限界未満となった。

#### (6) 残留試験(馬①) (参照45)

馬(サラブレッド及びアングロアラブ種、5~20歳、雄、去勢雄及び雌、3頭/時点/投与群、1頭/対照群)にフルニキシンメグルミン製剤を5日間強制経口投与(フルニキシンとして1 mg/kg体重/日、対照群は無処置)し、最終投与1、2、3、及び5日後の組織中(筋肉、脂肪、肝臓及び小腸)残留が調べられた。各組織中のフルニキシン及び代謝物(5-OH体、4'-OH体及び2'-MeOH体)をLC/MS/MSを用いて測定した(定量限界:0.004 µg/g)。

フルニキシンについては、結果を表15に示した。フルニキシン残留濃度は、最終投与5日後までに全組織の全例が定量限界未満となった。フルニキシンの代謝物については、5-OH体が最終投与2日後まで腎臓中から検出(<0.004(1)~0.010 µg/g)されたのみで、4'-OH体及び2'-MeOH体は全組織のいずれの時点においても全例で定量限界未満となった。