

動物用医薬品評価書

フルニキシンメグルミンを有効成分とする製造用原体(バナミン)及び馬の消炎鎮痛剤(バナミン注射液 5%)の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年12月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. パナミンについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る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	4
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	6
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	8
(5) 遺伝毒性試験	9
(6) 一般薬理試験	10
(7) ヒトにおける知見	11
3. 食品健康影響評価について	12
4. 参考文献	15

〈審議の経緯〉

平成16年10月29日	農林水産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
平成16年11月4日	第68回食品安全委員会(要請事項説明)
平成16年11月16日	第20回動物用医薬品専門調査会
平成17年4月26日	第25回動物用医薬品専門調査会
平成17年5月13日	第27回動物用医薬品専門調査会
平成17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、関係書類の接受
平成17年9月15日	第111回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年5月25日	第53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60回動物用医薬品専門調査会
平成18年11月2日	第166回食品安全委員会(報告)
平成18年11月2日	
平成18年12月13日	国民からの意見情報の募集 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18年12月14日	第171回食品安全委員会 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

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17.9.30まで

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	菅野	純
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	洋幸
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一

H17.10.1から

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

フルニキシメグルミンを有効成分とする製造用原体(パナミン)及び馬の消炎鎮痛剤(パナミン注射液5%)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. パナミンについて^{(1),(2)}

パナミン(原体)及びパナミン注射液については、平成7年12月19日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はフルニキシメグルミンである。通常可溶化のためフルニキシメグルミンとして使用されている。

②効能・効果

効能・効果は馬の運動器疾患に伴う炎症および疼痛の緩和、痙攣時の鎮痛である。

③用法・用量

5日間を限度として馬体重1kgあたりフルニキシメグルミンとして1.0mgを静脈内に投与する。休薬期間は2日である。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

フルニキシメグルミンは上記の通り国内では馬の鎮痛剤として使用されているが、諸外国では豚、牛あるいは馬に対して使用され、FDAでは0.72µg/kg体重/日⁽³⁾、EMAでは6µg/kg体重/日^{(4), (5), (6), (7), (8)}のADIが設定されている。JECFA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。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁹⁾

調査期間中のMedline、Embase、Japicdoc等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁹⁾

馬に対する安全性について、調査期間中に671頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった馬に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当該製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

しかしながら、本製剤が馬の静脈内に投与されること、日本において詳細な毒性の評価は実施されていないことから、フルニキシメグルミンのADI設定について別添の通り評価を実施した。

フルニキシメグルミン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。

フルニキシメグルミン 0.0098mg/kg体重/日

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>

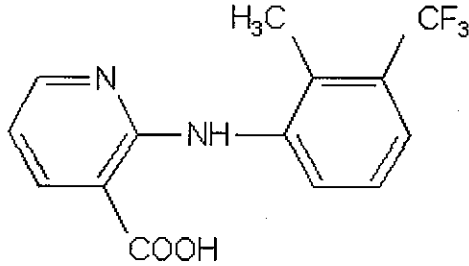
- (1) パナミン 再審査申請書(未公表)
- (2) パナミン注射液5% 再審査申請書(未公表)
- (3) 21CFR Parts 556.286 Flunixin meglumine
- (4) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(1) ;EMEA
- (5) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(2) ;EMEA
- (6) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(3) ;EMEA
- (7) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(4) ;EMEA
- (8) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(5) ;EMEA
- (9) パナミン再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

(別添)

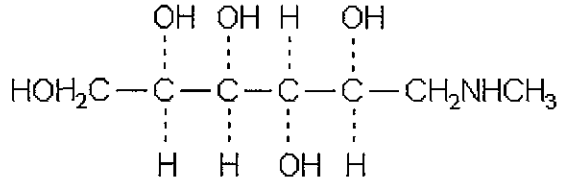
フルニキシシメグルミンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1)物質名⁽¹⁾



フルニキシシ(Flunixin)



メグルミン(Meglumine)

分子式 : $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2 \cdot C_7H_{17}NO_5$

分子量 : 491.46 (メグルミン塩)

常温における性状 : 白色結晶

融点 : 134~140°C

溶解度 : 271g/L(20°C, H₂O)^a

分配比 : 0.91(クロロホルム/水)、2.98(酢酸エチル/水)、2.26(オクタノール/水)

(2) 効能・効果⁽²⁾

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。国内ではウマの炎症、疼痛、疝痛の緩和・鎮痛の目的で1日1回フルニキシシとして1.0mg/kg 体重を静脈内投与して使用される。休薬期間は2日である。

米国で1977年にウマ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ヶ国以上で使用されている。国内の承認は現在ウマのみであるが、諸外国ではウシ、ブタについても広く使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収・排泄

【ラットにおける筋肉内投与試験】⁽³⁾⁽⁴⁾

雄SDラットに3位のカルボキシル基の炭素を標識した¹⁴C-標識フルニキシシメグルミンを筋肉内投与(10mg/kg 体重^b)し、1、6、24、48時間後の血液及び各組織中濃度が検討されている。

血漿中薬剤濃度は投与1時間後に最高値を示し、そのときの濃度は15.60µg-eq/gであった。その後24時間後には0.09µg-eq/g、48時間後には0.02µg-eq/gとなった。血液中濃度は血漿中より低く、赤血球中への

^a 飽和溶液のpHは8.29に上昇。

^b フルニキシシ遊離酸としての投与量

浸透は少ないと考えられた。48時間までに回収された総放射能活性は糞から38.04%、尿から34.40%、呼吸から20.92%であり、体内には6.26%が残存していた。呼吸からの回収は血漿中よりも糞中の濃度と相関が高かったことから、腸内細菌によって標識部位の炭素が除去され、腸管から吸収された後、代謝を受けて排出されたものと推測されている。⁽³⁾

雄SDラット5匹に3'位のトリフルオロメチル基の炭素を標識した¹⁴C-標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与(10mg/kg体重^c)し、96時間後までの排泄が検討されている。

投与後48時間までに回収された総放射能活性は糞から61.09%、尿から29.22%であった。投与後96時間では糞から62.87%、尿から29.52%となった。⁽⁴⁾

【ウマにおける投与試験】^{(5),(6)}

サラブレッド及びスタンダードブレッドを用いたフルニキシメグルミンの1mg/kg体重の静脈内あるいは経口投与における、全血中の C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は次の通りであった。それぞれの投与形態について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、投与後の血中濃度は約10 μ g/mLに達しその後二相性の減少を示した。 $T_{1/2}$ (β 相)は1.6時間であった。経口投与では T_{max} は30分以内で、 C_{max} は約3 μ g/mL、 $T_{1/2}$ (β 相)は4.04時間であった。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、第三相があるかもしれないと考察されているが、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。⁽⁵⁾

雌軽種馬6頭にフルニキシメグルミンとして2.2mg/kg体重/日を5日間連続注射し、最終投与後1,2,3,6,12,18,24,48時間後の血漿を採取して濃度変化を調査した。いずれも投与後1時間の時点で最高値(5.0-12 μ g/g)を示し、その後減少して24時間後には全ての個体で検出限界以下となった。⁽⁶⁾

【イヌにおける投与試験】^{(7),(8),(9)}

ビーグル犬(雌雄各5頭/群)に0,0.01,0.05,0.15,0.40,0.60mg/kg体重/日^dの用量で90日間胃管栄養投与した。初回及び最終投与後とも、 T_{max} は0.5時間、 C_{max} は用量順に初回投与後の雄で0.0340,0.151,0.527,1.27,2.20、雌で0.0390,0.158,0.497,1.45,2.15、最終投与後の雄で0.0295,0.143,0.424,1.20,1.97、雌で0.0331,0.143,0.510,1.39,2.23であり、連続投与による蓄積性は認められなかった。⁽⁷⁾

イヌにフルニキシメグルミン2mg/kg体重を静注、皮下及び経口で投与したときの C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は次の通りであったと報告されている。

経口投与においては投与45分後に T_{max} に到達し、 C_{max} は4.3 μ g/mLであった。血漿中濃度は12時間までに0.05 μ g/mL以下に減少し、 $T_{1/2}$ は10時間であった。皮下投与では1時間以内に T_{max} に到達し、 C_{max} は3.0 μ g/mLであった。血漿中濃度は18時間までに0.029 μ g/mL以下に減少し、 $T_{1/2}$ は9時間であった。静脈投与においては3分で T_{max} に到達し、 C_{max} は10.3 μ g/mLであった。血漿中濃度は12時間までに0.035 μ g/mL以下に減少した。これらから計算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。⁽⁸⁾

⁽⁹⁾

^cフルニキシメグルミン遊離酸としての投与量

^d遊離酸換算値

【サルにおける投与試験】⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

サルにおける¹⁴C-標識フルニキシメグルミン 5.0mg/kg 体重(遊離酸)の筋肉内投与において、T_{max}は24分以内であった。排泄は糞中に33-37%、尿中に63-68%であった。

【その他の知見】⁽¹⁰⁾

フルニキシンは血漿たん白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)代謝

【ラットにおける体内分布】⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

雄SDラット24匹に3位のカルボキシル基の炭素を標識した¹⁴C-標識フルニキシン 10mg/kg を筋肉内注射し、1、6、24、48時間後にそれぞれ6匹を用いて小腸、血漿、血液、肝臓、腎臓、筋肉(注射部位及び対照部位)、大腸、下垂体、膵臓、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、眼球の各組織の残留量及び小腸、大腸、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は小腸が最も高く、投与1時間の時点41.00µg-eq/g、6時間の時点では24.88µg-eq/gであった。小腸の放射活性はそれ以降は急速に低下した。大腸の放射活性は投与6時間後に最大(17.32µg-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。48時間後の時点では全ての臓器で0.4µg-eq/g未満となった。この時点で最も高い放射活性を示したのは肝臓で0.31µg-eq/gであった。

血漿と腎臓における放射活性物質はTLCで3種に分離した。大部分は未変化体で、原点に保持されたスポットが少量、その他中間のR_f値を持つスポットがごくわずかに認められた。血漿と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で5種に分離した。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、投与後1時間の時点で小腸に未変化体及び抱合体が認められ、その後大腸、糞へと移行した。この間に大腸及び糞便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。

(9)

SDラット(雌雄各3匹)に¹⁴C-標識フルニキシン 10mg/kg を7日間胃管投与における、尿、糞、肝臓及び腎臓中の代謝物が同定されている。排泄は尿中に33-40%、糞中に39-40%であった。代謝物は未変化体、4'-水酸化体、5'-水酸化体、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が同定された。内訳は雄の尿中で順に57.1、1.9、1.2、10.2、15.2、ND、雌の尿中で50.0、1.7、7.8、10.1、15.6、ND、雄の糞中で15.0、6.6、4.7、11.6、19.4、ND、雌の糞中で14.2、8.1、3.6、7.8、26.4、ND、雄の肝臓で87.1、ND、0.01、ND、ND、0.38、雌の肝臓で82.3、ND、1.7、0.59、ND、0.05、雄の腎臓で91.0、ND、1.7、0.38、ND、0.46、雌の腎臓で69.0、ND、ND、ND、ND、11.3%であった。⁽¹⁰⁾

【ウマにおける体内分布】⁽¹¹⁾

雌軽種馬 6 頭にフルニキシンとして 2.2mg/kg 体重/日を 5 日間連続注射し、最終投与後 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度を検討した。筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸のいずれの組織においても検出限界以下であった。⁽¹²⁾

同様に雌軽種馬 6 頭にフルニキシンとして 2.2mg/kg 体重/日を 5 日間連続注射し、最終投与後 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度を検討した。筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸のいずれの組織においても検出限界以下であった。⁽¹³⁾

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

経口投与による LD₅₀ はマウス(CFL)の雄で 327(197^e) mg/kg 体重、雌で 170-234(102-141) mg/kg 体重^f、ラット(CD)の雄で 113(68) mg/kg 体重、雌で 130(78) mg/kg 体重であった。皮下投与では、マウス(ICR)の雄で 379(229) mg/kg 体重、雌で 256(154) mg/kg 体重、ラット(SD)の雄で 230(139) mg/kg 体重、雌で 171(103) mg/kg 体重であった。静脈内投与では、マウス(CF No.1 ; 雌雄各 5 匹合計)で 111(67) mg/kg 体重、ラット(CD)の雄で 90(54) mg/kg 体重、雌で 92(55) mg/kg 体重であった。筋肉内投与では、マウス(CF No.1 ; 雌雄各 5 匹合計)で 306(184) mg/kg 体重、ラット(CD ; 雌雄各 5 匹合計)で 180(109) mg/kg 体重であった。

中毒症状として間代性痙攣、立毛、腹部膨満等が観察され、剖検では生存個体、死亡個体とも消化管粘膜の潰瘍、臓器の癒着が認められた。

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】⁽¹⁷⁾

CD ラット (雌雄各 20 匹/群)を用いた筋肉内(0、1、2、4mg/kg 体重/日^g)投与における 4 週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。各群 10 匹は 14 日の時点で中間剖検に供された。投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌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、2 週及び 4 週時に血液を採取して実施したが、4mg 投与群の雌の 2 週時点で Ht 及び Hb の低値が認められた。

血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、眼検査(間接検眼鏡)、剖検では、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。

病理組織学的検査では、注射部位に筋変性、出血、線維増殖、細胞増殖が認められ、頻度及び範囲は投与群でより顕著であった。

本試験における NOAEL は 2 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】⁽¹⁸⁾

CD ラット (雌雄各 20 匹/群)を用いた筋肉内(0、1.5、3.0、6.0mg/kg 体重/日^h)投与における 13 週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、3.0mg 以上の投与群で跛行が認められた。また、1.5mg 投与群で 2 匹、3.0mg

^e 0 内は遊離酸換算値

^f 帰帰が有意でなかったため p<0.10 範囲値を記載

^g 遊離酸換算値

^h 遊離酸換算値

投与群で20匹、6.0mg投与群の7匹の頸部と前肢に湿疹性病変、痂皮または脱毛が認められた。なお、投与期間中に対照群1例が死亡し、6.0mg投与群の2例が死亡、2例が安楽死処分された。6.0mg投与群の4例はいずれも腸管潰瘍が認められた。

体重変化では6.0mg投与群の雌雄で体重の低値が認められた。飼料摂取量では、6.0mg投与群の雄で全投与期間中、雌で最初の5週間で減少が認められた。

眼検査(間接検眼鏡)では特に異常は認められなかった。

血液学的検査では、3.0mg以上投与群の雌でHbの低値が認められた。Hbの低値は6.0mg投与群の雄でも認められた。他に6.0mg投与群の雌雄で好中球の増加、雄でHtの低値、平均部分プロトロンビン時間の短縮が認められた。

血液生化学的検査、尿検査では、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投与群の雄で心臓と肝臓の絶対重量の低値が認められたが、これらは体重減によるものと考えられた。

剖検では、3.0mg投与群の雌2匹、6.0mg投与群の雄2匹と雌7匹で腸間膜リンパ節の拡大、胃腸管壁の厚さの異常、腸管癒着、消化管の充血、穿孔が認められた。試験期間中に死亡あるいは瀕死となった6.0mg投与群のラットでは腸管の穿孔と癒着を含む腹膜炎、消瘦、脾臓の浮腫、粘液性腸管粘膜、腸管壁の異常、腹水が認められた。また1.5mg投与群と3.0mg投与群の少数に注射部位の出血が認められた。

病理組織学的検査では、注射部位に線維増殖、筋細胞壊死が全ての投与群認められた。3.0mg投与群の1例、6.0mg投与群の6例で、穿孔性の重度の腸または胃の潰瘍あるいはびらんが認められた。6.0mg投与群の6例で腸間膜リンパ節の浮腫が認められた。

本試験におけるNOAELは1.5mg/kg体重/日であった。

【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】⁽⁷⁾

ビーグル犬(雌雄各5頭/群)を用いた胃管栄養(0、0.01、0.05、0.15、0.40、0.60mg/kg体重/日)投与における13週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特に異常は認められなかった。また、試験期間中に死亡した動物はなかった。

体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞中の潜血、眼検査(間接検眼鏡)、心電図、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査、さらに投与前及び投与5週目と12週目に測定された体温、呼吸数、心拍数、血圧、網膜電(位)図に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験におけるNOAELは0.60mg/kg体重/日であった。

【サルを用いた13週間亜急性毒性試験】⁽⁸⁾

アカゲザル(雌雄各4頭/群、最高用量は雌雄各2頭)を用いた筋肉内(0、5、15、45、60mg/kg体重/日)投与による13週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被験物質の投与に起因すると考えられるいくつかの所見が認められた。全ての投与群で注射部位の局所反応が用量相関的に認められたが、5mg投与群の反応は肉眼的には硬結が1頭で認められたのみで、これは3週以降には消失した。15mg以上投与群ではしばしば嘔吐が認められた。45、60mg投与群の各3頭に40日から筋量低下、消瘦、グルーミングの停止が認められた。投与群では潜血便が5mg投与群の1頭、15mg以上の投与群で各3頭に認められた。また、45mg投与群の1頭が状態悪化のため試験途中で安楽死処分された。心拍数、呼吸数、体温、眼検査、心電図に影響は認められなかった。

¹ 遊離換算値

² 遊離換算値

体重変化、飼料摂取量では、45mg 以上投与群で増体重と飼料摂取量の減少が認められた。

血液学的検査では、45mg 以上投与群で Ht、Hb の低値が認められた。また、統計学的に有意ではないが RBC の低値が認められた。

血液生化学的検査では、15mg 以上投与群の雄及び 45mg 以上投与群の雌でアルブミンの減少、45mg 以上投与群の雌雄で総たん白質の減少と AP の低値が認められた。

尿検査では、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、病理組織学的検査では、全ての投与群で注射部位の局所反応が認められ、60mg 投与群の 1 頭で消化管の潰瘍が認められた他に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。

本試験における NOAEL は 5 mg/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 1 年間慢性毒性試験】⁽²¹⁾

CD 系ラット(Crl : CD(SD)BR ; 雌雄各 30 匹/群)を用いた混餌 (雄 ; 0、0.98、1.98、5.98、雌 ; 0、0.98、1.99、6.05 mg/kg 体重/日^k)投与による 1 年間の慢性毒性/発がん性併合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、高用量群で泌尿器の汚れ、運動失調、振戦、蒼白化、呼吸困難、活動低下、削瘦、無排便もしくは異常便等が認められ、雌雄とも死亡率の増加が認められた。試験中に死亡または安楽死処分された動物数は用量順に 13、7、3、22 匹^lで、高用量群の 22 匹のうち 16 匹には消化管の潰瘍が認められた。

体重変化では、高用量群雄で体重増加量が減少し、体重も対照群と比較して低値を示した。雌では有意ではないが同様の変化が認められた。

飼料摂取量では高用量群の雄で低下が認められた。高用量群では体重の低値が認められているが、飼料摂取量を体重当たりで補正した場合他の群との差は認められず、雌ではむしろ増加していた。

糞便中の潜血の検出率は 28 及び 40 週の時点では高用量群の雄で統計学的に有意な高頻度であった。52 週の時点では中用量群の雄及び高用量群の雌雄で有意となった。

眼検査では特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査では、高用量群で Hb、Ht、MCH の低下、PLT、白血球(好中球)の増加が認められた。

血液生化学的検査では、高用量群の雌雄でアルブミン、グロブリン及び総たん白質が減少し、雄の 39 週ではカルシウムの低下が認められた。

尿検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、脾臓について中用量の雄で絶対重量、高用量の雌雄で相対及び絶対重量の増加が認められた。

剖検では、高用量群で腹腔の膿瘍、癒着、腹水、滲出液、腹膜炎、消化管(胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸)に癒着、潰瘍、肥厚、粘膜や漿膜の脱色等、肝臓の癒着や腹膜炎、脾臓の癒着や肥大、リンパ節(腸間膜、胃、盲腸、結腸及び/又は臍十二指腸)の肥大や嚢胞、体の蒼白が認められた。中用量群の雄でも空腸の癒着、脾臓の肥大、腸間膜リンパ節の肥大が認められた。

病理組織学的検査では、中用量群の雄及び高用量群の雌雄で腎臓に乳頭壊死が認められ、消化管に消化管壁の炎症を伴う潰瘍やびらんが認められた。これらは通常、腹膜炎、漿膜炎を起こしていた。また、腹

^k 逆離換算値。投与量は各週の体重及び飼料摂取量により調整。

^l 対照群の 7 匹、低用量群の 4 匹、高用量群の 2 匹は採血時の事故で死亡。

部のリンパ節に反応性過形成、脾臓及び骨髄の造血亢進、心房血栓が認められた。

これらの所見のうちいくつかは、被験物質の消化管の傷害に伴う二次的影響を示したものと推測された。体重増加量の減少は、飼料摂取量の低下よりも消化管の傷害による飼料効率の低下、貧血等の血液学的検査の異常や脾臓、リンパ節の肥大は出血による造血亢進によるものと考えられた。

本試験におけるNOAELは0.98 mg/kg 体重/日であった。

【マウスを用いた2年間発がん性試験】⁽²¹⁾

CD-1 マウス(雌雄各 60 匹/群)を用いた混餌 (雄 ; 0、0.5、1.8、5.4、雌 ; 0、0.6、2.2、6.7mg/kg 体重/日^m) 投与による2年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、高用量群の雌で一時的に低値が認められた。試験終了時では対照群と比較して4.9%の低値を示したが有意差は認められなくなった。

飼料摂取量では、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。

血液学的検査では、高用量群の雌で赤血球数、Hg、Htの低下が認められた。

血液生化学的検査は実施されていない。

剖検では、高用量群で、脾臓の肥大、腹腔あるいは骨盤腔の変化(内臓の癒着、腹膜炎、膿瘍もしくは潰瘍)の発生率の上昇が認められた。また、胃の潰瘍が中用量以上の投与群(2/121、4/120)で、回腸の穿孔が高用量群の雄の1例で認められた。

病理組織学的検査では、対照群を含め胃及び消化管の種々の部位(前胃、腺胃、十二指腸、結腸、回腸、盲腸、空腸)で潰瘍が認められ、高用量群の雄の合計潰瘍数、雌の腺胃と合計潰瘍数は他の群と比較して有意に高かった。中用量群の剖検で2例潰瘍が認められたとされているが、病理学的検査においては有意差を認めなかった。その他、腹膜炎、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節における造血が認められた。

本試験において観察された項目におけるNOAELはフルニキシメグルミンとして1.8mg/kg 体重/日であり、遊離酸換算すると1.08mg/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2年間発がん性試験】⁽²²⁾

CD(SD)ラット(雌雄各 60 匹/群ⁿ)を用いた混餌 (0、2、4、8mg/kg 体重/日^o)投与による2年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。なお、およそ16-24週から試験終了時まで高用量群で対照群と比較して高い死亡率が認められた。

一般的な臨床症状観察では、1-5週時に泌尿器周囲の被毛の汚れが認められ、前肢に瘡蓋、炎症、擦過傷が認められた。前肢の所見は被験物質の接種の局所反応に関連するものと考えられ、およそ3ヶ月後には消失した。その他には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、高用量群の雌でおよそ15週、雄でおよそ38週から試験終了時まで体重の低値が認められた。

飼料摂取量では、高用量群の雄で一時的に減少が認められたが、他に被験物質の投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査は実施されていない。

眼検査では、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。

^m フルニキシメグルミンとして。投与量は各週の体重及び飼料摂取量により調整。

ⁿ 対照群は雌雄各100匹/群

^o 遊離酸換算値。14週については1.24 mg/kg 体重/日を筋肉内注射。