

分科会 文書配布による報告品目等(動物用医薬品関係)

- ・ d1ークロプロステロール (意見聴取) 1-1 ~ 1-35
- ・ フルニキシシ (規制対象の変更) 2-1 ~ 2-56

各剤について

- ・ 諮問書 (厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ)
- ・ 評価書 (食品安全委員会から厚生労働大臣へ)

と2文書がございます。

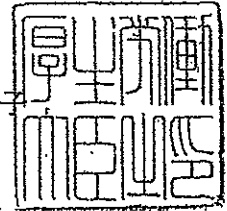




厚生労働省発食安0522第7号
平成24年5月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

d1-クロプロステノール

平成24年6月25日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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24年5月22日付け厚生労働省発食安0522第7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dl-クロプロステノールに係る食品規格(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。

d1-クロプロステノール

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく使用基準の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：d1-クロプロステノール[dl-Cloprostenol]

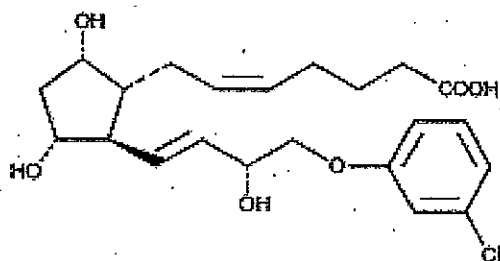
(2) 用途：牛の発情周期の同調、黄体退行遅延に基づく卵巣疾患の治療並びに豚の分娩誘発
クロプロステノールは、プロスタグランジンF₂αの合成類縁体であり、通常ラセミ体 (dl-体) として合成されるが、ラセミ体のうち子宮収縮や黄体退行作用のあるプロスタグランジンF₂α様の生理作用を有するのは d-体のみであることが確認されている。dl-クロプロステノールを主剤とする動物用医薬品は我が国をはじめEU、米国等で用いられている。

(3) 化学名：

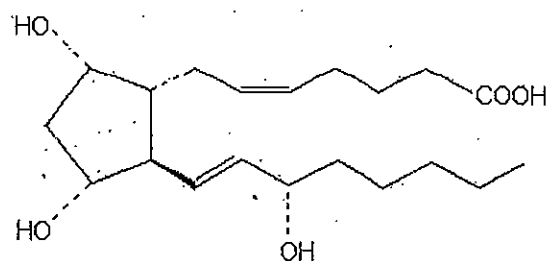
(2*Z*)-7-[(1*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(*E*, 3*R*)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxybut-1-enyl]-3, 5-dihydroxycyclopentyl] hept-5-enoic acid (IUPAC)

(5*Z*)-*rel*-7-[(1*R*, 2*R*, 3*R*, 5*S*)-2-[(*E*, 3*R*)-4-(3-chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3, 5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



dl-クロプロステノール



(参考) プロスタグランジンF₂α

分子式 : C₂₂H₂₉ClO₆

分子量 : 424.92

常温における性状 : 白色〜ほとんど白色の非結晶性の粉末

(dl-クロプロステノールナトリウムとして)

融点(分解点) : 100〜120℃ (dl-クロプロステノールナトリウムとして)

溶解性 : 水、エタノール及びメタノールに溶けやすく、アセトンにほとんど溶けない。(dl-クロプロステノールナトリウムとして)

(5) 適用方法及び用量

d1-クロプロステノールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	0.5 mg/頭を2回筋肉内投与	日本	7日
		米国 EU オーストラリア	1日
	0.5 mg/頭を2回筋肉内又は皮下投与	ニュージーランド*	0日
	0.5 mg/頭を単回筋肉内投与	カナダ	2日
泌乳牛	0.5 mg/頭を2回筋肉内投与	日本	0日
		米国 EU オーストラリア	0日
	0.5 mg/頭を2回筋肉内又は皮下投与	ニュージーランド*	0日
	0.5 mg/頭を単回筋肉内投与	カナダ	0日
豚	0.175 mg/頭を単回筋肉内投与	ニュージーランド*	0日
		EU	3日
		日本 カナダ	7日
馬	0.25 mg/頭を単回筋肉内投与 (体重400 kg未満)	ニュージーランド*	0日
	0.5 mg/頭を単回筋肉内投与 (体重400 kg以上)	オーストラリア	1日

2. 対象動物における分布、代謝

牛(16頭)に、¹⁴C標識d1-クロプロステノール0.5 mg/頭を単回筋肉内投与した。乳汁中の投与後24時間までの¹⁴C標識化合物の回収率は総投与量の0.74%と非常に少量であり、急速に排泄され消失半減期($T_{1/2}$)は5.4時間であった。投与24~36時間後の乳汁中に認められる最高濃度は0.0067 ng/mLであった。尿中への放射能排泄は投与後16時間までに大部分が終了し、この時点の平均回収率は約52.5%であった。尿中への排泄は急速で、 $T_{1/2}$ は2.8時間であった。血中濃度の最高値(0.18~0.86 ng/mL)は投与後15分~1時間までに生じており、その後急速に減少した(投与4~12時間; $T_{1/2}$ 3時間)。組織内濃度については、投与0.5時間後に脂肪を除く組織(筋肉、肝臓、腎臓、副腎、子宮、卵巣、心臓、皮膚、注射部位、血液、胆汁)で検出されたが、投与24時間後には肝臓(平均0.036 ng/g)、腎臓(平均0.123 ng/g)、皮膚(平均0.205 ng/g)、注射部位(平均0.493 ng/g)及び胆汁(平均0.179 ng/mL)のみで検出された。投与72時間後では注射部位(平均0.248 ng/g)と子宮(0.053 ng/g)のみで検出された。牛(3頭)に、¹⁴C標識d1-クロプロステノール0.5 mg/頭及び10 mg/頭を単回筋肉内投与した。乳汁中の投与後24時間の放射性物質の排泄はそれぞれ投与量の約0.33%及び約0.25%で、大部分(全排泄量に対して76.4%及び74.6%)は投与後4時間までに排泄されている。投与8~24時間後に採取された乳汁中濃度は0.5 mg/頭及び10 mg/頭投与においてそれぞれ0.002 ng/mL及び0.026 ng/mLと非常に低い値であった。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

dl-クロプロステノール

②分析法の概要

放射免疫測定法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 残留試験結果

- ① ウシに dl-クロプロステノールとして 0.5 mg/頭 (常用量) 及び 1.0 mg/頭 (2 倍量) を単回筋肉内投与した。最終投与後 0.5 時間、1、2、3、4、5 及び 7 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

dl-クロプロステノールとして、0.5 mg/頭及び 1.0 mg/頭を単回筋肉内投与した時の食用組織中の dl-クロプロステノール濃度 (ppb)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪	
	常用量	2 倍量	常用量	2 倍量
0.5 時間	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
1 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
2 日	<0.50	-	<0.50	-
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

試験日 (投与後)	肝臓		腎臓	
	常用量	2 倍量	常用量	2 倍量
0.5 時間	1.43, 1.52	1.65, 2.44	2.27, 4.92	6.04, 7.70
1 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
2 日	<0.50	-	<0.50	-
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

数値は、分析値を示す。

-は分析を実施せず

検出限界 : 0.50 ppb

② 搾乳牛に dl-クロプロステノールとして 0.5 mg/頭（常用量）及び 1.0 mg/頭（2 倍量）を単回筋肉内投与した。最終投与後 0.5、5、9、12、17 及び 21 時間の乳中における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

dl-クロプロステノールとして、0.5 mg/頭及び 1.0 mg/頭を単回筋肉内投与した時の乳中の dl-クロプロステノール濃度 (ppb)

投与後時間	乳中	
	常用量	2 倍量
0.5	0.030, 0.032	<0.025, 0.090
5	0.031, 0.035	0.100, 0.118
9	0.035, 0.036	0.080, 0.096
12	<0.025, 0.032	<0.025
17	<0.025	<0.025
21	<0.025	<0.025

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.025 ppb

③使用基準の変更にあたり評価された試験

搾乳牛に dl-クロプロステノールとして 0.5 mg/頭（常用量）を単回筋肉内投与した。最終投与後 1、2、3、4、5 及び 9 時間の乳中における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

dl-クロプロステノールとして、0.5 mg/頭を単回筋肉内投与した時の乳中の dl-クロプロステノール濃度 (ppb)

投与後時間	乳中
	常用量 (平均値±標準偏差)
1	0.285±0.088
2	0.287±0.029
3	0.186±0.041
4	0.147±0.035
5	0.130±0.042
9	0.062±0.025

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.025 ppb

- ④ ブタに dl-クロプロステノールとして 0.175 mg/頭 (常用量) 及び 0.35 mg/頭 (2倍量) を単回筋肉内投与した。最終投与後 0.5 時間、1、2、3、4、5 及び 7 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における dl-クロプロステノールの濃度を以下に示す。

クロプロステノールとして、0.175 mg/頭及び 0.35 mg/頭を単回筋肉内投与した時の食用組織中のクロプロステノール濃度 (ppb)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
0.5 時間	<0.50	<0.50, 0.63	<0.50	<0.50
1 日	<0.50	<0.50	<0.50, 0.50	<0.50
2 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

試験日 (投与後)	肝臓		腎臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
0.5 時間	0.64, 1.14	<0.50	4.01, 6.13	2.19, 2.50
1 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
2 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
3 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
4 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
5 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50
7 日	<0.50	<0.50	<0.50	<0.50

数値は、分析値を示す。
検出限界: 0.50 ppb

4. 食品安全委員会の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた dl-クロプロステノールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

dl-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

5. 諸外国における状況

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おらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、牛、豚、馬に使用が認められている。

6. 基準値の取扱い

動物用医薬品としての使用実態、食品安全委員会における評価結果及び残留試験結果を踏まえ、本剤については、残留基準を設定しないこととし、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が定める量（0.01 ppm）が適用される。

農林水産省において設定される予定の今般の使用基準の変更（搾乳における使用禁止期間の廃止）にあたり評価された試験結果によると、残留量が現行の取扱い（一律基準）の範囲を越えないので、基準を設定する必要はない。

(参考)

これまでの経緯

平成20年 2月12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20年 5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について通知
平成20年 6月19日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 8月7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
平成23年10月27日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について意見聴取
平成24年 5月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年 5月31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

● 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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	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准教授
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）

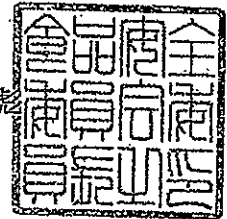
d1-クロプロステノールについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第551号
平成20年5月22日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年2月12日付け厚生労働省発食安第0212007号をもって貴省から当委員会に意見を求められたd1-クロプロステノール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は別添のとおりです。

記

d1-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

動物用医薬品評価書

dl-クロプロステノール

2008年5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	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験 (ラット、皮下)	7
(2) 投与試験 (マーモセット)	8
(3) 投与試験 (牛)	8
(4) 代謝物の生理活性	9
(5) 残留試験 (牛)	10
(6) 残留試験 (豚)	10
(7) 残留試験 (乳汁)	10
2. 急性毒性試験	11
3. 亜急性毒性試験	11
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)	11
(参考) 14日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下)	12
1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下)	12
1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、筋肉内)	12
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (マーモセット)	13
(参考) 14日間亜急性毒性試験 (マーモセット、皮下)	13
4. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	13
(参考) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)	14
(2) 催奇形性試験 (ラット)	14
(参考) 催奇形性試験 (ラット)	14
催奇形性試験 (ウサギ)	15
d-クロプロステノールを用いた催奇形性試験 (ウサギ)	15

5. 遺伝毒性試験	16
6. その他	17
(1) 安全性試験 (牛)	17
(2) 安全性試験 (豚)	18
7. その他の知見	18
Ⅲ. 食品健康影響評価	19
・別紙1：検査値等略称	20
・参照	21

〈審議の経緯〉

- 2008年 2月 12日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0212007 号）、関係書類の接受
- 2008年 2月 14日 第 226 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 29日 第 89 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 4月 10日 第 233 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 4月 10日 より 2008年 5月 9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月 19日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月 22日 第 239 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	寺本 昭二
井上 松久 (座長代理)	頭金 正博
青木 宙	戸塚 恭一
今井 俊夫	中村 政幸
今田 由美子	林 真
江馬 眞	山崎 浩史
小川 久美子	吉田 緑
下位 香代子	
津田 修治	
寺岡 宏樹	

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)	寺本 昭二
井上 松久 (座長代理)	頭金 正博
青木 宙	戸塚 恭一
今井 俊夫	中村 政幸
今田 由美子	能美 健彦
江馬 眞	山崎 浩史
小川 久美子	吉田 緑
下位 香代子	
津田 修治	
寺岡 宏樹	

要 約

合成ホルモン剤である「dl-クロプロステノール (CAS No.40665-92-7)」について、各種評価書等（動物用医薬品承認申請時の添付資料等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験（ラット、マーモセット及び牛）、残留試験（牛、豚及び乳汁）、急性毒性試験（マウス及びラット）、亜急性毒性試験（ラット及びマーモセット）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、dl-クロプロステノール投与による主な影響は、プロスタグランジン作用によるものと考えられた。

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、dl-クロプロステノール及びd-クロプロステノールを用いて行われた遺伝毒性試験から、dl-クロプロステノールは生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。また、ラットを用いた2世代繁殖試験及び催奇形性試験で催奇形性は認められていない。経口投与における各毒性試験の無毒性量または作用量の最小値は、ラットの2世代繁殖試験から得られた無毒性量 (NOAEL) 15 µg/kg 体重/日であった。

本成分を主成分とする動物用医薬品製剤は、薬剤の性質から使用機会が限定されており、動物体内における代謝・排泄が早く、投与1日後の筋肉を含む主要臓器等及び投与後2回目採取の乳汁では、ppb オーダーでほとんど検出不能となっている。

以上により、dl-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

合成ホルモン剤

2. 有効成分の一般名

和名：dl-クロプロステノール

英名：dl-cloprostenol

3. 化学名

CAS (No.40665-92-7)

英名：(5Z)-rel-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[(1E,3R)-4-(3-Chlorophenoxy)-3-hydroxy-1-butenyl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-5-heptenoic acid

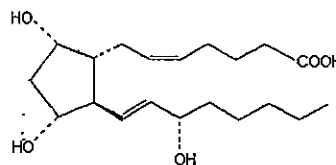
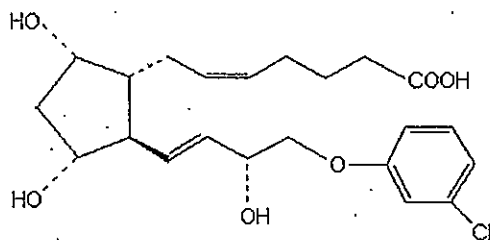
4. 分子式

$C_{22}H_{29}ClO_6$

5. 分子量

424.92

6. 構造式



<参考>プロスタグランジン F2α

7. 使用目的及び使用状況等 (参照 1、2、3)

子宮収縮性物質であるプロスタグランジンは、生体内の組織に広く存在し様々な生理作用を有する。このうちプロスタグランジン F2α (PGF2α) は黄体退行活性を有することで知られている。クロプロステノールは PGF2α の合成類縁体で、通常ラセミ体 (dl 体) として合成される。

dl-クロプロステノールは、牛の黄体退行遅延に基づく卵巢疾患や子宮蓄膿症等の治療、発情の同期化及び豚の分娩誘起に用いられる。dl-クロプロステノールを主剤とする動物用医薬品は EU、米国等において広範に使用されている。

わが国においても、牛の性周期の同調及び黄体退行遅延に基づく卵巢疾患の

治療、豚の分娩誘発を目的に承認されている。今般、牛の使用禁止期間の変更が申請されたことから、厚生労働大臣より残留基準値の設定に係る食品健康影響評価の要請がされた。本評価結果に基づき、リスク管理機関において残留基準の設定及び使用禁止期間の見直しが検討されることとなっている。¹

クロプロステノールのラセミ体のうちの一つである d-クロプロステノールについては、国内で dl-クロプロステノールと同種の目的で使用されており、食品安全委員会において、2006 年に「d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤（ダルマジン）は、適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。」と評価されている。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 投与試験（ラット・皮下）（参照 4）

Wistar 系（Alderly Park I）雌ラットを用いて ¹⁴C-dl-クロプロステノール²の単回皮下投与（200 µg/kg 体重）試験が実施された。

血漿中放射活性濃度（n=5）は、投与 30 分後に最高値（84 ng eq/mL）を示し、その後急速に減少した。血漿抽出物のクロマトグラフ分析では血漿中の未変化体濃度は投与 15 分後に最高値（54 ng eq/mL）を示し、その消失半減期は 54 分であった。投与後、大部分の放射活性は尿（約 52.1%）及び糞中（約 42.5%）に排泄され、呼気中（約 0.15%）にはわずかししか排泄されず、尿及び糞中への排泄はそれぞれ投与後 24 時間及び 48 時間までにほとんど完了した。

（表 1）胆管カテーテルラットでの研究から、主要な排泄経路は胆汁経路で投与量の平均 87.8%（n=3）が等量ずつ尿中（44.5%）及び胆汁中（43.3%）から回収された。

投与量 20、200、1,000 µg/kg 体重で同様の投与試験（1,000 µg/kg 体重投与だけ単回あるいは 4 時間毎に 2~3 回投与）が実施された結果、放射能の尿中排泄率は全投与群で同様（20 µg/kg 体重—投与量の 58%、200 µg/kg 体重—66%、1,000 µg/kg 体重—57%）であった。尿中には未変化体とともに、代謝物として 3 種の主要成分（テトラノールクロプロステノール、テトラノールクロプロステノールの 8-ラクトン及びテトラノール-9-ケト-クロプロステノール）が認められている。未変化体とテトラノールクロプロステノールの抱合体は尿中代謝物としては少量であった。

¹ 動物用医薬品の使用の規制に関する省令において、現在、牛については食用に供するためにと殺する前 7 日間又は食用に供するために搾乳する前 24 時間、豚については食用に供するためにと殺する前 7 日間は出荷等行わないことと設定されている。

² C(15)の位置に標識（以下、脚注がないものは同様）

表 1. ^{14}C -dl-クロプロステノールを雌ラットに皮下投与したときの尿中及び糞中放射活性

投与経路	動物数	試料	投与量に対する排泄%±SD		
			0~24h	24~48h	合計
皮下	7	尿	50.0±8.6	1.8±1.0	52.1±9.1
		糞	26.1±6.4	14.6±5.8	42.5±4.7

(2) 投与試験 (マーモセット) (参照 4)

雌マーモセット (3 匹) を用いて ^{14}C -dl-クロプロステノールの単回皮下投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) 試験が実施された。

投与後 72 時間に投与量の約 55.4% が尿中に排泄された。また、尿中に排泄された放射活性物質のうち 76.9% が投与後 8 時間までに排泄された。尿中では未変化体が主要成分で、代謝物として、ジノールクロプロステノールが確認された。

(3) 投与試験 (牛) (参照 5~7)

フリージアン種牛 (雌、16 頭、設定体重 500 kg) を用いて ^{14}C -dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 500 $\mu\text{g}/\text{頭}$) 試験が実施され、経時的 (投与 0.5、24、48、72 時間後) に血液、乳汁、尿及び組織内濃度について検討されている。

乳汁中の投与後 24 時間までの ^{14}C 標識化合物の回収率は総投与量の 0.74% と非常に少量であるが急速に排泄され平均 $T_{1/2}$ は 5.4 時間であった。投与 24~36 時間後の乳汁中に認められる最高濃度は 0.0067 ng/mL であった。尿中への放射能排泄は投与後 16 時間までに大部分が完了し、この時点までの平均回収率は約 52.5% であった。尿中への排泄は急速で、平均 $T_{1/2}$ は 2.8 時間であった。血中濃度の最高値 (0.18~0.86 ng/mL) は投与後 15 分~1 時間までに生じており、その後急速に減少した (投与 4~12 時間: 平均 $T_{1/2}$ は 3 時間)。組織内濃度については、投与 0.5 時間後に脂肪を除く組織 (筋肉、肝臓、腎臓、副腎、子宮、卵巣、心臓、皮膚、注射部位、血液、胆汁) で検出されたが、投与 24 時間後には肝臓 (平均 0.036 ng/g³)、腎臓 (平均 0.123 ng/g⁴)、皮膚 (平均 0.205 ng/g⁵)、注射部位 (平均 0.493 ng/g⁶) 及び胆汁 (平均 0.179 ng/mL⁷) のみで検出された。投与 72 時間後では注射部位 (平均 0.248 ng/g) と子宮 (0.053 ng/g⁸) のみで検出された。(参照 5)

³ 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.02 ng/g) 未満

⁴ 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.094 ng/g) 未満

⁵ 4 頭中 2 頭平均、2 頭は検出限界 (0.105 ng/g) 未満

⁶ 4 頭中 3 頭平均、1 頭は検出限界 (0.053 ng/g) 未満

⁷ 4 頭中 2 頭平均、2 頭は定量せず

⁸ 4 頭中 1 頭の値、3 頭は検出限界 (0.048 ng/g) 未満

フリージアン種牛（雌、3頭、体重約 500 kg）を用いて ^{14}C -dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与（dl-クロプロステノールとして 0.5、10mg/頭）試験が実施され尿中排泄について検討された。

^{14}C -dl-クロプロステノールの尿中排泄率は 0.5mg 及び 10mg 投与においてそれぞれ 58.2% 及び 56.3% であった。排泄は速やかで、投与後 8 時間までに総投与量の大部分が排泄されている。排泄速度に用量間の差は認められなかった。尿中代謝物として未変化のクロプロステノールの他、テトラノールクロプロステノールが検出されている。また、テトラノールクロプロステノールのグルクロン酸抱合体も少量認められた。（参照 6）

フリージアン種泌乳牛（3頭）を用いて ^{14}C -dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与（dl-クロプロステノールとして 0.5、10mg/頭）試験が実施され、乳汁中濃度について検討された。

結果は下表に示すとおりである。 ^{14}C -dl-クロプロステノールは乳汁中に速やかに排泄され、0.5 及び 10mg/頭投与において投与後 24 時間の放射性物質の排泄はそれぞれ投与量の約 0.33% 及び約 0.25% で、大部分（全排泄量に対して 76.4% 及び 74.6%）は投与後 4 時間までに排泄されている。投与 8~24 時間後に採取された乳汁中濃度は 0.5 及び 10mg/頭投与においてそれぞれ 0.002ng/mL 及び 0.026ng/mL と非常に低い値であった。（表 2）（参照 7）

表 2. dl-クロプロステノールナトリウム投与後の乳汁中分析 (ng/mL) n=3

投与量 (mg/頭)	投与後の採取時間 (時間)	乳汁中総 ^{14}C の濃度 (ng/mL)	総 ^{14}C に対する相対クロプロステノール (%)	クロプロステノール濃度 (ng/mL)
0.5	0~4	0.419±0.152	63.6±13.9	0.270±0.131
	4~8	0.146±0.036	48.5±10.3	0.069±0.017
	8~24	0.011±0.006	16.6±10.0	0.002 (0.0006~0.005)
10.0	0~4	7.009±1.339	52.0±5.8	3.673±0.972
	4~8	2.223±0.767	43.8±6.5	0.987±0.446
	8~24	0.154±0.079	16.1±5.8	0.026±0.020

結果は 1 回測定したものの平均値±SD

(4) 代謝物の生理活性 (参照 8)

牛における dl-クロプロステノールの主要代謝物であるテトラノールクロプロステノール、 δ -ラクトンクロプロステノール及びテトラノールクロプロステノールのメチルエステルについて、黄体退行作用、平滑筋作用及び $\text{PGF}_2\alpha$ 受容体結合能について検討された。黄体退行作用は妊娠ハムスターを用いて測定され、平滑筋作用は摘出モルモット子宮を用いて調べられている。その

結果、代謝物の生物学的活性は dl-クロプロステノールの 1/100 にすぎないとされている。

(5) 残留試験 (牛) (参照 9)

乳用子牛 (雄去勢、13 頭/群、平均体重 220 kg) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 500、1,000 µg/頭) 試験が実施され、経時的 (投与 0.5、24、48、72、96、120、168、240 時間後) に血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、注射部位の残留について検討されている。

両投与群において、被験物質濃度は注射部位で最も高かったが、その他の部位では、投与 24 時間後以降検出限界 (血液: 0.03 ng/mL、その他: 0.50 ng/g) 未満となった。注射部位では投与 72 時間後に 1.25~7.13 ng/g となり、120 時間後に検出限界未満となった。

(6) 残留試験 (豚) (参照 9)

WH 種豚 (未経産肉豚、雌、2~3 頭/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 175、350 µg/頭) 試験が実施され、経時的 (投与 0.5、24、48、72、96、120、168、240 時間後) に血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、卵巣、注射部位の残留について検討されている。

両投与群とも、血液、卵巣、注射部位以外の組織では投与 24 時間後以降検出限界 (0.5 ng/g) 未満となった。血液、卵巣、注射部位については、僅かに検出されたが、それぞれ 120 時間後、72 時間後、120 時間後に検出限界 (血液: 0.025 ng/mL、その他 0.5 ng/g) 未満となった。

(7) 残留試験 (乳汁) (参照 10)

ホルスタイン種泌乳牛 (非妊娠、6 頭/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの単回筋肉内投与 (dl-クロプロステノールとして 500、1,000 µg/頭) 試験が実施された。2 頭ずつ投与時間をずらし 2 回搾乳 (各群、投与後 0~0.5 及び 0.5~12 時間の乳、投与後 0~5 及び 5~17 時間の乳、投与後 0~9 及び 9~21 時間の乳を各 2 頭採取) し、乳汁中濃度について検討された。

結果は下表に示すとおりである。500 µg/頭投与群の 1 回目に採取した乳ではわずかに検出されたが、2 回目に採取した乳では投与後 0.5~12 時間に採取した 1 頭以外はすべて検出限界 (0.025 ng/mL) 未満となった。1,000 µg/頭投与群における乳汁中最高濃度 (平均 0.109 ng/mL) は、1 回目に採取した乳の投与後 0~5 時間の乳に認められているが、2 回目採取した乳では、いずれも検出限界 (0.025 ng/mL) 未満となった。(表 3)

表 3. dl-クロプロステノールナトリウム投与後の平均乳汁中濃度 (ng/mL)

n=2

投与量 ($\mu\text{g}/\text{頭}$)	1回目に採取した乳 (時間)			2回目に採取した乳 (時間)		
	0~0.5	0~5	0~9	0.5~12	5~17	9~21
500	0.031	0.033	0.036	<0.029*	<0.025	<0.025
1,000	0.058	0.109	0.088	<0.025	<0.025	<0.025

* : 1頭は検出限界未満、1頭は0.032 ng/mLであった。

2. 急性毒性試験 (参照 11~13)

ICR系マウス及びSD系ラットを用いてdl-クロプロステノールナトリウムに対する経口、皮下、静脈内あるいは筋肉内投与による急性毒性試験が実施された。それぞれの動物種、投与経路におけるLD₅₀は下表のとおりである。(表4)

表 4. dl-クロプロステノールナトリウムのLD₅₀

動物種	系統	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
マウス	ICR	経口	1,685	1,310
		皮下	569	391
		静脈内	565	628
ラット	SD	経口	616	824
		静脈内	165	174
		筋肉内	147	162

LD₅₀は動物種により差がみられ、マウスに比べラットの感受性が高い傾向にあったが、雌雄間の差は著しいものではなかった。一般症状では、マウス、ラットの各投与経路に共通して、鎮静、振戦あるいは痙攣のほか、呼吸障害、下痢などが認められた。生存例の剖検所見では、マウス、ラットともに精巣萎縮が認められた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 13)

Wistar系 (Alderly Park I) ラット (雌雄各10匹/群) を用いてdl-クロプロステノールナトリウムの94~105日間強制経口投与 (0, 1, 10, 50, 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 試験が実施された。

全投与群の一般状態、眼科学的検査、腫スメア、血圧及び心拍数、血液学的、血液生化学的及び尿所見、臓器重量においてdl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的変化

として150 µg/kg 体重/日投与群の雌 10 匹中 4 匹に黄体細胞の空胞形成が認められた。その他には投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。本試験における dl-クロプロステノールナトリウムの NOAEL は 50 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下) (参照 13)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌、10 匹/投与群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 14 日間皮下投与 (0、5、12.5、25、100 µg/kg 体重、1 日 2 回投与) 試験が実施された。

試験期間中全投与群の一般状態は良好であったが、100 µg/kg 体重投与群の体重増加率は対照群に比べわずかであるが有意に低かった。血液学的及び血液生化学的検査では生物学的に有意な差は認められなかった。病理検査では、100 µg/kg 体重投与群の脾臓の比重量⁹増加が認められた (肝臓、腎臓は BW 低下によると考察されている)。病理組織学的検査では 100 µg/kg 体重投与群で好塩基性円柱が認められた。なお、投与群の卵巣において黄体細胞の空胞形成が用量依存的に認められた。

(参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下) (参照 13)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 29~40 日間皮下投与 (0、12.5、25、50 µg/kg 体重/日) 試験が実施された。

一般状態、血液所見に投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投与群において黄体細胞の空胞形成が認められた。

(参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、筋肉内) (参照 14)

SD 系ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムの 31 日間筋肉内投与 (0、0.08、0.4、2、10、50 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

死亡例は 0.4 mg/kg 体重/日投与群 (雄)、2 mg/kg 体重/日投与群 (雌雄)、50 mg/kg 体重/日投与群 (雌雄) において認められた。一般症状の異常として 2 mg/kg 体重/日以上投与群に鎮静、立毛、下痢、耳介辺縁部のうっ血、脱毛、軟便、眼球の退色などが観察された。0.4 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄ともに用量相関的な体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数などの軽度減少とともに、骨髄での顆粒球系細胞の過形成、肝臓、脾臓の髓外造血の亢進、副腎球状層の肥大、黄体細胞の脂質沈着の増加、涙腺細胞の肥大等の病理組織学的変化が認められた。0.08 mg/kg 体重/日投与群では、0.4 mg/kg 体重/日以上投与群と同

⁹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

様の副腎、卵巣及び涙腺の組織学的変化が軽度あるいは極めて少数例認められただけであった。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（マーモセット）（参照 13）

マーモセット（コモンマーモセット、雌雄各3頭/群）を用いてdl-クロプロステノールナトリウムの92~96日間強制経口投与（0、10、50、150 µg/kg 体重/日）試験が実施された。

一般状態観察では、150 µg/kg 体重/日投与群で体重増加率がわずかに低かったが有意差はなかった。眼科学的、血液学的、血液生化学的及び尿所見では、全投与群においてdl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められていない。臓器重量では、150 µg/kg 体重/日投与群の肝臓の絶対重量に投与に起因すると考えられる有意な減少が認められた。病理組織学的所見では、150 µg/kg 体重/日投与群の1例に左心室壁の心筋壊死と線維増生が認められた。本試験におけるNOAELは50 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 14日間亜急性毒性試験（マーモセット、皮下）（参照 13）

マーモセット（雌雄各4頭/群）を用いてdl-クロプロステノールナトリウムの14日間皮下投与（0、25、50、100 µg/kg 体重/日）試験が実施された。

全投与群の一般状態、血液学的、血液生化学的所見及び尿所見においてdl-クロプロステノールナトリウム投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。病理学的所見では、50 µg/kg 体重/日以上投与群で用量依存的に心臓の比重量の増加、左心室壁における心筋の壊死と限局性線維増生、100 µg/kg 体重/日以上投与群で精巣の比重量の増加が認められた。

4. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）（参照 16）

Wistar系（Alderly Park I）ラットを用いたdl-クロプロステノールナトリウムの強制経口（0、10、15、20、40 µg/kg 体重/日）投与による2世代繁殖試験における毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は次の要領で実施した。F₀世代では、雄（30匹/群）に交配前11週間及び交配期間中連日、雌（60匹/群）に交配前4週間及び交配・妊娠・授乳期にわたって連日投与し、妊娠13日に約半数を帝王切開し生存胚数と吸収胚数を観察し、残りは自然分娩させ離乳時まで哺育し観察した。F₁世代では、雄（30匹/群）に3週齢から交配完了まで連日、雌（60匹/群）に3週齢から交配・妊娠・授乳期にわたって連日投与し、全例を自然分娩させ離乳時までF₂児を哺育し観察した。F₁世代の交配は17週齢で開始した。

親動物では、40 µg/kg 体重/日投与群のF₁雄に体重増加抑制が認められた。性周期、交尾率、受胎率に被験物質投与の影響はみられなかったが、20 µg/kg

体重/日以上投与群の F₀ 雌と 40 µg/kg 体重/日投与群の F₁ 雌で流産の増加と妊娠期間の有意な短縮が認められた。

妊娠 13 日胚の観察では被験物質投与の影響はみられなかった。

出生児では、20 µg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 児と 40 µg/kg 体重/日投与群の F₂ 児において哺育 0 日の体重が有意に低かったが、いずれも離乳時までに対照群の値と同等となった。その他に、20 µg/kg 体重/日以上投与群の F₂ 児で哺育 4 日までの生存率が低下が認められた。

本試験における NOAEL は F₀ 及び F₁ 親動物、F₁ 及び F₂ 児動物で 15 µg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (参照 17)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (26~31 匹/群; 妊娠を確認したもの) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下 (0, 0.03, 0.1, 0.3, 1 µg/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とおりであった。被験物質の投与は妊娠 15 日から出産後 21 日まで行い、母動物と児動物に対する影響について検討した。

母動物では、体重増加量に被験物質投与の影響は認められなかったが、0.3 µg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間が有意に短縮し、1 µg/kg 体重/日投与群では 30 匹中 13 匹に早産がみられ、死産児数が有意に増加した。

出生児では、0.3 µg/kg 体重/日以上投与群で哺育 0 日の体重が有意に低く、哺育 4 日までの生存率が低下した。

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 15)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (雌、37~53 匹/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの経口 (0, 10, 25, 50, 100 µg/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とおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 20 日に剖検して、母動物及び胎児に対する影響について検討した。

母動物では、50 µg/kg 体重/日以上投与群の少数で臍出血や流産の徴候が認められ、100 µg/kg 体重/日投与群では妊娠率が 32.1%と有意に低かった。体重増加量、子宮重量及び剖検所見には投与による影響は認められなかった。

胎児では、被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は母動物で 25 µg/kg 体重/日、胎児で 100 µg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参考) 催奇形性試験 (ラット) (参照 18)

Wistar 系 (Alderly Park I) ラット (20~24 匹/群) を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下 (0, 0.1, 0.3 µg/kg 体重/日、1 日 2 回に分割) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験

物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日まで行い、自然分娩後 21 日（離乳時）まで児動物を哺育して検査した。

母動物及び児動物に被験物質投与による影響は認められなかった。

催奇形性は認められなかった。

Wistar 系ラットを用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下投与（1 日 2 回に分割）による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6~10 日（0、0.1~80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、10~38 匹/群）、妊娠 10~14 日（0、0.3~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、21~26 匹/群）または妊娠 14~18 日（0、0.1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、20~27 匹/群）に行い、妊娠 20 日に帝王切開して胎児を検査した。

妊娠 6~10 日の投与では、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で妊娠率が著しく低下したが、胎児には被験物質投与の影響はみられなかった。

妊娠 10~14 日の投与では、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で吸収胚数の著しい増加が認められた。1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で頭蓋骨骨化不全の頻度が有意に高かった。妊娠 14~18 日の投与では、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群で大部分の雌が流産または早産した。胎児の早期娩出が多数認められ、どの投与時期における投与でも妊娠中絶現象が認められた。

いずれの投与時期においても催奇形性は認められなかった。

（参考）催奇形性試験（ウサギ）（参照 19）

ニュージーランドホワイト種ウサギ（雌、13 匹/群）を用いた dl-クロプロステノールナトリウムの皮下（0、0.025、0.075、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、1 日 2 回に分割）投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日まで行い、妊娠 29 日に剖検して母動物及び胎児に対する影響について検討した。

母動物では、0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の 13 匹中 5 匹で流産が認められた。

胎児では、被験物質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。

（参考）d-クロプロステノールを用いた催奇形性試験（ウサギ）（参照 20）

日本白色種ウサギ（雌、10~12 匹/群）を用いた d-クロプロステノールの強制経口（0、0.1、0.5、2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 6 日から 18 日まで行い、妊娠 28 日に帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかったが、2.5 μg 投与群の 8 匹に膣出血が認められ、そのうちの 7 匹が流産した。体重や摂餌量に投与の影響はみられなかった。

胎児の死亡率、性比および体重に被験物質投与の影響は認められず、外表、

内臓および骨格観察においても奇形の発現率に影響は認められなかった。2.5 µg/kg 体重/日で腎盂拡張の発現率の上昇がみられた。

本試験における NOAEL は母動物及び胎児で 0.5 µg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

5. 遺伝毒性試験 (参照 21)

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

表 5 *in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	1、2、5、10 µg/mL (-S9 ; 47.5h) (対照: ±MNNG*; 47.5h)	陰性 ¹⁾

1): 対照 (+MNNG) でのみ、有糸分裂のギャップ及びブレイクの割合が増加。クロプロステノール投与後及び対照 (+MNNG) では異数体細胞及び倍数体細胞数に有意な変化は認められない。

* : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

表 6 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験	マウス骨髄細胞 (BALB/c AnNCR)	1、3、5 mg/kg 体重/日 (対照: ±MNNG) 単回筋肉内	陰性 ²⁾

2): 対照 (+MNNG) でのみ、倍数体細胞及び構造異常細胞数が増加。異数体細胞の割合は対照 (-MNNG) と大差ない。

(参考) d-クロプロステノールを用いた遺伝毒性試験 (参照 22)

d-クロプロステノールの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 7、8 にまとめた。

表 7 *in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	313~5,000 µg/plate(±S9)	陰性 ³⁾
染色体異常試験	培養ヒトリンパ球	23.2~4,990 µg/mL (-S9 ; 2hr+22hr)	陰性 ⁴⁾
		23.2~4,990 µg/mL (+S9 ; 3hr+21hr)	陽性 ⁵⁾ (2320µg/mL)

- 3) plate incorporation、pre-incubation のそれぞれを実施。Pre-incubation の最高濃度で生育阻害が認められた。
 4) 4,990 μ g/mL では細胞毒性が認められた。
 5) 4,990 μ g/mL では細胞毒性が認められた。

表 8 *in vivo* 試験

試験	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	10、20、40mg/kg 体重/日 単回腹腔内	陰性 ⁶⁾

6) 投与群では多染性赤血球にたいする成熟赤血球比率の上昇が認められた

上記のとおり、dl-クロプロステノールについては *in vitro* 及び *in vivo* の染色体異常試験で陰性であった。また、ラセミ体の一つである d-クロプロステノールについては、*in vitro* の Ames 試験、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験が行われ、*in vitro* の染色体異常試験で陽性と判定される所見が認められたが、骨髄に対して毒性の認められる用量まで試験されたげっ歯類を用いた小核試験では陰性であり、既に食品安全委員会で生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないものと考えられると評価している。

以上より、dl-クロプロステノールは限定された遺伝毒性試験しか行われていないが、d-クロプロステノールにおける遺伝毒性試験の結果を踏まえると、生体にとって特段、問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

6. その他

(1) 安全性試験 (牛) (参照 23, 24)

ホルスタイン種雌牛 (5 頭/群) を用いて dl-クロプロステノールを単回筋肉内 (0、0.5、25、50 mg/頭) 投与し、直腸温度、発汗、呼吸数、心拍数、胃腸運動性、疝痛症状、下痢、食欲、唾液分泌について投与直前から投与 72 時間後までの臨床観察を実施した。また、投与前から投与 72 時間後に膣検査、直腸検査を実施し、性周期の判定を行った。

25 及び 50 mg/頭投与群において、口角の泡、発情徴候と同じ興奮性及び過敏、泌乳が低下する毒性徴候が認められたが、どの徴候も緩和で一過性的のものであり、その他に投与に起因する影響は認められなかった。(参照 23)

フリージアン種未経産牛 (2 頭/群) を用いて dl-クロプロステノール及び天然型 PGF₂ α の筋肉内投与 (0、dl-クロプロステノール: 0.5、5 mg/頭、PGF₂ α : 30、50mg/頭) 試験が実施された。経時的 (投与前、投与 1、3、24、48、72、168 時間後) に血液試料が採取され、臨床化学的観察 (血清定量分析) が実施されている。

15 項目 (Na、K、Cl、Ca、無機リン酸塩、Glu、BUN、TP、Alb、T.Bil、AP、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフ

エラーゼ、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、クレアチンホスホキナーゼ) について検査された結果、個々の動物では、これらパラメーターの 1 つ以上がおよその正常範囲の上または下にばらついてはいるものの、いずれも薬剤及び投与量に相関のある変化は認められなかった。(参照 24)

(2) 安全性試験 (豚) (参照 25, 26)

雌豚 (1 頭/群、6~7 月齢、体重 92~103 kg) を用いて dl-クロプロステノールナトリウムを単回筋肉内 (0.175、0.525、0.875 mg/頭 : 常用量~5 倍量) 投与し、症状観察と血中プロゲステロン量を測定した (第 1 回試験)。約 1 ヶ月後に PMS による性周期同調処置を行い、PMS 処理 15 日後に dl-クロプロステノールナトリウムを単回筋肉内 (0.525、0.875、1.75 mg/頭 : 3 倍量~10 倍量) 投与し、行動、糞尿の状態、皮膚色調、呼吸数、脈拍、血中プロゲステロン値、生殖器の観察を実施した (第 2 回試験)。

第 1 回試験では、いずれの投与群でも投与に起因する影響は認められなかった。第 2 回試験の 1.75 mg/頭投与群では、呼吸の深大が認められた。血中プロゲステロン値は第 1 回試験の全投与群と第 2 回試験の 0.525mg/頭投与群で投与前より低値であり、1.75mg/頭投与群のみで顕著に低下した。第 2 回目の 0.525mg/頭投与群は子宮重量も軽く、生殖器の發育不全と考えられた。0.875 mg/頭投与群では投与による影響は認められなかった。(参照 25)

雌豚 (妊娠経産豚 32 頭、妊娠未經産豚 39 頭、非妊娠未經産豚 4 頭、体重 127~220 kg) を用いて dl-クロプロステノールを筋肉内 (0.525、0.7、0.875、1.4、1.75、2.8、3.5、5.6、11.2、16.8、22.4、28 mg/頭 : 3 倍量~160 倍量) 投与し、行動、排便、排尿頻度、皮膚色調、体温、脈拍、呼吸数、及び分娩と産児への影響を観察した。

主な症状は呼吸に関するもので、1.75 mg/頭以上投与群では呼吸困難が認められた。このほか投与群では「落ち着きのない行動」の増加が認められたが、ほとんどは 1 時間以内に消失している。(参照 26)

7. その他の知見 (参照 27~30)

プロスタグランジンはアラキドン酸等から動物の組織で合成される生理活性物質で、様々な種類及び生理的活性を有する一群の化合物であり、A~J の各群に分けられ、さらに側鎖の二重結合の数で 1~3 に分類されている。PGF₂α はプロスタグランジンの一種で、血圧上昇、血管収縮、腸管運動亢進、子宮収縮、黄体退行、気管支収縮作用等を有することが知られており、ヒト用の医薬品としても利用されている。dl-クロプロステノールは d-クロプロステノールと l-クロプロステノールのラセミ混合物で PGF₂α の合成類縁体である。

国内では PGF₂α、dl-クロプロステノール及び d-クロプロステノールがす

で動物用医薬品として使用されている。通常のウシ、ブタ等の食肉中には内因性 PGF₂α が存在しているとされており¹⁰、薬理作用からこの系統の薬剤の用途は必然的に限定される。さらに排泄が極めて早いことが確認されていることから、クロプロステノールについて EMEA では ADI を設定しつつも MRL の設定は不要であるとしている。FDA では ADI、MRL とともに設定していない。JECFA における評価は実施されていない。

Ⅲ. 食品健康影響評価

上記の通り、dl-クロプロステノールについては発がん性試験は実施されていないが、生体にとって特段、問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、遺伝毒性発がん性物質である可能性は低いと考えられる。また、生殖発生毒性試験の結果から、催奇形性はないと認められる。毒性試験において認められた主な影響はプロスタグランジン作用によるものと考えられ、さらに、薬剤の性質から使用機会が限定されており、また、動物体内における代謝・排泄が早く、投与 1 日後の筋肉を含む主要臓器等及び投与後 2 回目採取の乳汁では、ppb オーダーでほとんど検出不可能となる。これらのことから、dl-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、ヒトが食品を通じて dl-クロプロステノールを継続的に摂取する可能性は事実上ないものと考えられる。

以上より、dl-クロプロステノールが適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

¹⁰ 現在では、プロスタグランジン F₂α を含む三十数種のプロスタグランジンが知られており、あらゆる動物のすべての組織・体液中に、微量ではあるが (10⁻⁶~10⁻⁹g/g) 広く分布しているとされている。(参照 29)

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
AP	アルカリフォスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体ホルモン
Glu	グルコース
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
PMS	血清性腺刺激ホルモン
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総タンパク質

<参照>

- 1 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 I-1 : クロプロステノールの発見・開発経緯 (未公表)
- 2 食品安全委員会, 動物用医薬品評価書 d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ダルマジン) の食品健康影響評価について, 2006
- 3 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの使用の規制に関する要望書, 2007
- 4 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X-2 : The disposition of the synthetic prostaglandin analogue cloprostenol ('Estrumate') in the rat and marmoset (未公表)
- 5 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-3 : Distribution, elimination, and residue studies in the cow with the synthetic prostaglandin Estrumate (未公表)
- 6 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X-3 : The metabolic fate of the synthetic prostaglandin cloprostenol ('Estrumate') in the cow : Use of ion cluster techniques to facilitate metabolite identification (未公表)
- 7 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-4 : Clearance of the synthetic prostaglandin Cloprostenol ('Estrumate') from the milk of cows (未公表)
- 8 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X-1 : Biological activities of the major bovine metabolite of cloprostenol. (未公表)
- 9 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-2 : SM-3860 投与後の牛及び豚の臓器内残留試験 (未公表)
- 10 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 X II-1 : SM-3860 投与後の乳汁中残留試験 (未公表)
- 11 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 IV-1 : SM-3860 の急性毒性試験 (未公表)
- 12 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 IV-2 : SM-3860 のマウスにおける急性毒性試験 (未公表)
- 13 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 V-2 : 'Estrumate' (Cloprostenol) toxicity studies (未公表)
- 14 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料 V-1 : SM-3860 のラットにおける 31 日間筋肉内投与による亜急性毒性試験 (未公表)

- 15 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-3 : ICI80,996-Cloprostenol Teratology study in rats – oral administration (未公表)
- 16 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-5 : ICI80,996-Cloprostenol The effect of ICI80,996 on reproductive performance, general fertility, maintenance of pregnancy and the neonate following oral administration to three generations of rats (未公表)
- 17 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-4 : ICI80,996-Cloprostenol Peri and post-natal reproductive toxicity study in rats (未公表)
- 18 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-1 : Teratology Studies in the Rat (未公表)
- 19 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料VI-2 : Effect of ICI80,996 on the Pregnancy of the New Zealand White Rabbit (未公表)
- 20 川崎三鷹製薬株式会社, ダルマジン輸入承認申請書添付資料 : 吸入毒性等の特殊毒性に関する試験資料 (未公表)
- 21 N.DELIC, M.ANDELKOVIC, B.SOLDATOVIC, D.CVETKOVIC, IN VITRO AND IN VIVO CYTOGENETIC ANALYSIS OF THE EFFECTS OF CLOPROSTENOL ON MAMMALIAN CELLS , Acta Veterinaria(Beograd); Vol.47, No.2-3, 1997, p151-158
- 22 食品安全委員会、d-クロプロステノールを有効成分とする牛及び豚の注射剤(ダルマジン)の食品健康影響評価について : 府食 530 号, 2006
- 23 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V II-1 : Toxicity of cloprostenol in cattle (未公表)
- 24 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V III-2 : "Estrumate"(ICI 80,996 Cloprostenol) Field Trials in Cattle (未公表)
- 25 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V II-4 : 豚に対する Prostaglandin F₂α 類縁体(ICI 80,996)の多量投与の影響について (未公表)
- 26 シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社, クロプロステノールの承認申請時の資料V II-2 : The acute toxicity of cloprostenol in pigs (未公表)
- 27 EMEA , COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE CLOPROSTENOL AND R-CLOPROSTENOL SUMMARY REPORT(1), 1997

- 28 EMEA , COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE CLOPROSTENOL AND R-CLOPROSTENOL (Extension ti goats) SUMMARY REPORT(2), 2004
- 29 FDA, TITLE 21-FOOD AND DRUGS CHAPTER I --FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. SUBCHAPTER E--ANIMAL DRUGS , FEEDS, AND RELATED PRODUCTS. PART 522--IMPLANTATION OR INJECTABLE DOSAGE FROM NEW ANIMAL DRUGS. Sec.522.460 Cloprostenol sodium, 2007
- 30 プロスタグランジン. 岩波生物学辞典. 第4版, 岩波書店, 1996, p1239

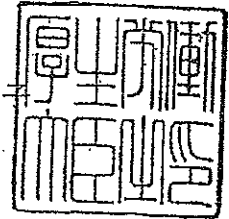




厚生労働省発食安0713第1号
平成24年7月13日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋 子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第1.1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

フルニキシソ

平成24年9月3日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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24年7月13日付け厚生労働省発食安0713第1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項の規定に基づくフルニキシンに係る食品規格（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)

フルニキシシ

今般の残留基準の検討については、乳の残留基準の設定について食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルニキシシ [Flunixin]

(2) 用途：解熱鎮痛消炎剤

フルニキシシは非ステロイド性抗炎症薬で、通常は可溶化のためにメグルミン塩の形態で使用されている。作用機序としては、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、炎症のメディエータであるプロスタグランジン類やトロンボキサン類の産生を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を発揮する。

(3) 化学名：

フルニキシシ

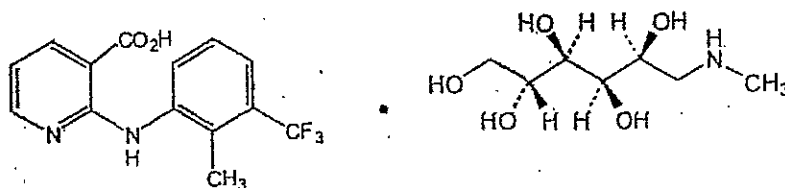
2-[[2-methyl-3-(trifluoromethyl)-phenyl]amino]-3-pyridinecarboxylic acid (CAS)

2-[2-methyl-3-(trifluoromethyl)anilino]pyridine-3-carboxylic acid (IUPAC)

メグルミン (参考)

1-deoxy-(methylamino)-D-glucitol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2 \cdot C_7H_{17}NO_5$ (フルニキシシメグルミンとして)

分子量 : 491.46 (フルニキシシメグルミンとして)

296.24 (フルニキシシとして)

常温における性状 : 白色の結晶性粉末

融点 : 134~140°C

溶解性 : 水、メタノール又はエタノールに溶解やすく、酢酸にやや溶解やすく、クロロホルム又はジエチルエーテルにはほとんど溶けない

(5) 適用方法及び用量

フルニキシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。(投与量はいずれもフルニキシンのとして。)

①国内でのフルニキシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与	日本	10 日
泌乳牛	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与	日本	60 時間 (2.5 日)
豚	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して筋肉内投与	日本	21 日
馬	1 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内投与	日本	2 日

②海外でのフルニキシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与	EU (ベルギー)	7 日
		米国	4 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与	EU (カナダ)	6 日
		EU (イタリア)	7 日
		EU (デンマーク)	3 日
		EU (ドイツ)	10 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内投与	EU (英国)	5 日
オーストラリア		7 日	
2.2 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内又は筋肉内投与	EU (フランス)	10 日	
2.2 mg/kg 体重を単回静脈内投与	EU (ポルトガル)	4 日	
泌乳牛	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与	EU (ベルギー)	1 日
		米国	1.5 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与	EU (イタリア)	1 日
		EU (デンマーク)	1 日
		EU (ドイツ)	1 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内投与	EU (英国)	0.5 日
		オーストラリア	1.5 日
2.2 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内又は筋肉内投与	EU (フランス)	0 日	
2.2 mg/kg 体重を単回静脈内投与	EU (ポルトガル)	1 日	
豚	2.2 mg/kg 体重を単回筋肉内投与	米国	12 日
		EU (英国)	22 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して筋肉内投与	EU (フランス)	15 日
	2.2 mg/kg 体重を 1 日 2 回筋肉内投与	EU (ポルトガル)	20 日
		オーストラリア	7 日
	2 mg/kg 体重を 1 日 2 回筋肉内投与	EU (イタリア)	18 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して筋肉内投与	EU (デンマーク)	28 日
2.2 mg/kg 体重/day を 2 日間連続して筋肉内投与	EU (ベルギー)	24 日	

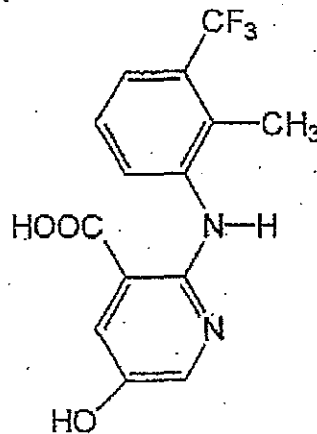
対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
馬	1 mg/kg 体重/day を5日間連続して静脈内投与	EU (ベルギー)	28日
	1.1 mg/kg 体重/day を5日間連続して静脈内投与	EU (英国)	7日
		EU (フランス)	10日
		EU (ドイツ)	10日
	1.1 mg/kg 体重/day を5日間連続して静脈内又は筋肉内投与	EU (イタリア)	7日
		EU (ポルトガル)	1日
1.5 mg/kg 体重を単回静脈内投与	EU (デンマーク)	10日	

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝

泌乳牛及び去勢雄牛に ^{14}C 標識フルニキシシ 2.2 mg/kg 体重/day を2日間連続して静脈内投与し、投与後 24、72 及び 120 時間後に組織中の放射活性を調べた。24 時間後に最も高い放射活性を示したのは胆汁で、次いで肝臓、腎臓に比較的高い活性が認められた。全血中には肝臓、腎臓の 1/6 程度の放射活性が検出されたが、ほとんど血漿に由来するものであった。他の器官、組織には放射活性の残留はほとんど認められなかった。72 時間以降は肝臓、腎臓、胆汁及び血液中に極微量の放射活性が認められた以外、他の器官・組織に放射活性は認められなかった。

また、泌乳牛に ^{14}C 標識フルニキシシ 2.2 mg/kg 体重/day を3日間連続して静脈内投与し、最終投与から 0.5 日及び 1.5 日後に搾乳した乳中におけるフルニキシシ及び代謝物の放射活性を調べた。総放射活性に対する存在比率の平均は、0.5 日後において代謝物である 5-ヒドロキシフルニキシシが 46%、フルニキシシが 18%、1.5 日後においてそれぞれ 22%、22% であった。なお、EU 及び米国においては投与後の搾乳初期に比較的高い残留量が多い 5-ヒドロキシフルニキシシを規制対象としてそれぞれ 0.04 ppm 及び 0.002 ppm を基準値として設定している。

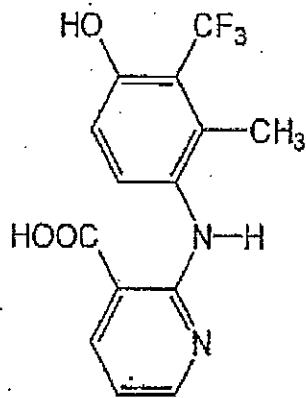


5-ヒドロキシフルニキシシ (分子量 312.24)

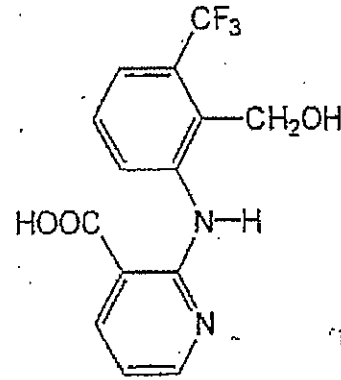
(2) ブタにおける分布、代謝

10週齢の子豚に¹⁴C標識フルニキシシ 2.4 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与し、投与後1、4、7、10及び13日後に組織中の放射活性を調べた。最終投与後1日における放射活性は、注射部位筋肉、注射部位皮膚、肝臓及び腎臓の順で高濃度に存在した。最終投与後4日以降、注射部位筋肉、筋肉、皮膚(脂肪含む)及び脂肪における放射活性は急速に減少し、最終投与後13日では肝臓、注射部位皮膚及び腎臓の順で高濃度に検出された。

器官及び組織中に検出された総放射活性の内、大半がフルニキシシとして存在し、代謝物として4'-ヒドロキシフルニキシシ、2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシが微量検出された。



4'-ヒドロキシフルニキシシ



2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ

(3) ウマにおける分布、代謝

ウマにフルニキシシ 1 mg/kg 体重を静脈内投与した場合、12時間以降の測定において検出されたフルニキシシは検出限界 (0.05 µg/g) 程度であった。

また、雌馬6頭にフルニキシシとして2.2 mg/kg 体重を5日間静脈内投与し、最終投与後1、2、3、6、12、18、24及び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 µg/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。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フルニキシシ
- ・5-ヒドロキシフルニキシシ (乳のみ)

② 分析法の概要

食用組織

試料にメタリン酸を加え、アセトニトリルで抽出する。*n*-ヘキサンで洗浄後、C₁₈カラム及び強酸性陽イオン交換体 (SCX) カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。または、試料に水を加えてホモジナイズし、灰化して、液体シンチレーショ

ン測定装置 (LSC) で定量する。

乳

試料から塩酸酸性下アセトン・酢酸エチル (1:1) 混液で抽出し、SCX カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。または、試料からアセトンで抽出し、ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 及び LSC で定量する。

定量限界 食用組織 フルニキシシン : 0.001 ~ 0.1 ppm
 乳 フルニキシシン : 0.001 ~ 0.03 ppm
 乳 5-ヒドロキシフルニキシシン : 0.0005 ~ 0.03 ppm

(2) 組織における残留

- ① ウシにフルニキシシンとして常用量 (2 mg/kg 体重/day) 及び2倍量 (4 mg/kg 体重/day) を3日間連続して静脈内投与した。最終投与後1、3、7及び10日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフルニキシシンの濃度を以下に示す。

ウシにフルニキシシンとして常用量 (2 mg/kg 体重/day) 及び2倍量 (4 mg/kg 体重/day) を3日間連続して静脈内投与した後の食用組織中のフルニキシシン濃度 (単位: ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.03 (3), 0.03, 0.09, 0.12	<0.03 (3), 0.05, 0.07, 0.09	<0.03 (4), 0.03, 0.07	<0.03 (3), 0.04 (2), 0.07	0.61±0.44	0.79±0.73
3	<0.03	<0.03 (5), 0.07	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03 (5), 0.58
7	<0.03 (3)	<0.03 (3)	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
10	—	<0.03 (3)	—	—	—	<0.03

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	0.32±0.28	0.44±0.40	0.08±0.04	<0.03, 0.03, 0.08, 0.09, 0.13, 0.32
3	<0.03	<0.03 (5), 0.38	<0.03	<0.03 (5), 0.10
7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
10	—	<0.03 (3)	—	<0.03 (3)

数値 (n=6) は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界 : 0.03 ppm

- ② 泌乳牛にフルニキシシンとして常用量 (2 mg/kg 体重/day) 及び2倍量 (4 mg/kg 体重/day) を3日間連続して静脈内投与した。最終投与後12、24、36、48、60及び72時間の乳中におけるフルニキシシン及び5-ヒドロキシフルニキシシンの濃度を以下に示す。

泌乳牛にフルニキシシとして常用量(2 mg/kg 体重/day) 及び2倍量(4 mg/kg 体重/day) を3日間連続して静脈内投与した後の乳中のフルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシ濃度 (単位: ppm)

試験日 (投与後時間)	常用量		2倍量	
	フルニキシシ	5-ヒドロキシフルニキシシ	フルニキシシ	5-ヒドロキシフルニキシシ
12	<0.03	<0.03(4), 0.03, 0.05	<0.03(4), 0.03(2)	<0.03(1), 0.04(2), 0.07, 0.08, 0.14
24	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03(5), 0.06
36	<0.03(3)	<0.03(3)	<0.03	<0.03(5), 0.03
48	—	—	<0.03(1)	<0.03(1)
60	—	—	<0.03(1)	<0.03(1)
72	—	—	<0.03(1)	<0.03(1)

数値(n=6、ただし2倍量における投与後48時間以降の試験はn=1)は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界: 0.03 ppm

- ③ 泌乳牛に¹⁴C-フルニキシシとして2.2 mg/kg 体重/day を3日間連続して静脈内投与した最終投与後12、24及び36時間の乳中におけるフルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシの濃度を以下に示す。

泌乳牛にフルニキシシ2.2 mg/kg 体重/day を3日間連続して静脈内投与した後の乳中のフルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシ濃度 (単位: ppm)

試験日 (投与後時間)	フルニキシシ	5-ヒドロキシフルニキシシ
12	0.012±0.006	0.032±0.021
24	<0.001, 0.001(3), 0.002, 0.004, 0.005, 0.027	<0.001, 0.001(2), 0.002(3), 0.005, 0.028
36	0.007±0.010	<0.001, 0.003, 0.025

数値(n=8、ただし投与後36時間の試験はn=3)は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.001 ppm

- ④ ブタにフルニキシシとして常用量(2 mg/kg 体重/day) 及び2倍量(4 mg/kg 体重/day) を3日間連続して筋肉内投与した。最終投与後1、7、14、21及び28日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフルニキシシの濃度を以下に示す。

ブタにフルニキシシとして常用量(1mg/kg 体重/day) 及び2倍量(4mg/kg 体重/day) を3日間連続して筋肉内投与した後の食用組織中のフルニキシシ濃度 (単位: ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.01(5), 0.02	<0.01(2), 0.01, 0.02(3)	<0.01(5), 0.03	<0.01(3), 0.01(3)	0.16±0.08	0.20±0.07
7	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01, 0.01(2), 0.02, 0.03, 0.06	<0.01(2), 0.01(1), 0.02, 0.03, 0.05
14	<0.01(3)	<0.01(6)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(6)	<0.01(6)
21	—	—	—	—	<0.01(6)	<0.01(6)
28	—	—	—	—	—	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	0.18±0.13	0.20±0.07	0.05±0.05	0.04±0.02
7	<0.01(3), 0.01, 0.02, 0.03	<0.01(3), 0.02(3)	<0.01(5), 0.01	<0.01(5), 0.01
14	<0.01(3), 0.01(2), 0.02	<0.01(3), 0.02(2), 0.03	<0.01(6)	<0.01(6)
21	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
28	<0.01(3)	<0.01(3)	—	—

数値(n=6)は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界: 0.01 ppm

- ⑤ ブタにフルニキシシとして2.2 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与した。最終投与後1、3、5、7、9及び15日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルニキシシの濃度を以下に示す。

ブタにフルニキシシとして2.2 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与した後の食用組織中のフルニキシシ濃度 (単位: ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	0.006±0.001	0.029±0.004	0.243±0.101	0.312±0.089
3	<0.001, 0.002(4)	0.023±0.016	0.041±0.012	0.040±0.025
5	<0.001(4), 0.001	0.012±0.007	0.029±0.012	0.014±0.010
7	<0.001(5)	0.006±0.002	0.016±0.007	0.008±0.007
9	<0.001(5)	0.005±0.003	0.016±0.006	<0.001, 0.001(2), 0.002(2)
15	<0.001(5)	<0.001, 0.001(2), 0.002(2)	0.007±0.001	<0.001(5)

数値(n=5)は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.001 ppm

- ⑥ ブタにフルニキシンとして2 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与した。最終投与後1、3、5、7、9及び15日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフルニキシンの濃度を以下に示す。

ブタにフルニキシンとして2 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与した後の食用組織中のフルニキシン濃度 (単位: ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.01, 0.01 (2), 0.02	<0.01, 0.02, 0.03, 0.07	0.14±0.01	0.14±0.08	0.03±0.01
3	<0.01 (3), 0.03	<0.01	0.02 (4)	0.02 (4)	0.03±0.01
5	<0.01	<0.01	0.02 (4)	0.01, 0.02 (3)	<0.01 (2), 0.03 (2)
7	<0.01	—	<0.01	<0.01 (3), 0.01	<0.01
9	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
15	—	—	—	<0.01	—

数値(n=4)は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界: 0.01 ppm

- ⑦ ブタにフルニキシンとして2 mg/kg 体重/day を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後1、2、14及び21日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルニキシンの濃度を以下に示す。

ブタにフルニキシンとして2 mg/kg 体重/day を5日間連続して筋肉内投与した後の食用組織中のフルニキシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	<0.1 (3)	0.3±0.1	0.055±0.031	<0.1 (3)
2	<0.1 (3)	<0.1, 0.1, 0.4	<0.025 (3)	<0.1 (3)
14	<0.1 (3)	<0.1 (2), 0.1	<0.025 (3)	<0.1 (3)
21	<0.1 (3)	<0.1 (3)	<0.025 (3)	<0.1 (3)

数値(n=3)は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 筋肉、脂肪及び腎臓 0.1ppm、肝臓 0.025 ppm

- ⑧ ウマにフルニキシンとして1.1 mg/kg 体重/day を5日間連続して静脈内投与した。最終投与後1、3及び6日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルニキシンの濃度を以下に示す。

ウマにフルニキシンとして1.1 mg/kg 体重/day を5日間連続して静脈内投与した後の食用組織中のフルニキシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪
1	0.003±0.001	0.008±0.004
3	<0.001, 0.001, 0.002, 0.003	0.006±0.004
6	<0.001 (4)	<0.001, 0.002 (2), 0.003

試験日 (投与後日数)	肝臓	腎臓
1	0.031±0.017	0.088±0.053
3	0.023±0.010	0.046±0.026
6	0.009±0.002	0.013±0.001

数値(n=4)は、分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.001 ppm

- ⑨ ウマにフルニキシシンとして2.2 mg/kg体重/dayを5日間連続して静脈内投与した。最終投与後2及び7日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフルニキシシンの濃度を以下に示す。

ウマにフルニキシシンとして2.2 mg/kg体重/dayを5日間連続して静脈内投与した後の食用組織中のフルニキシシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値(n=6)は、分析値を示す。
定量限界：0.05ppm

4. ADI の評価

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、食品安全委員会にて意見を求めたフルニキシシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.98 mg/kg 体重/day
 (動物種) ラット
 (投与方法) 混餌投与
 (試験の種類) 慢性毒性試験
 (期間) 1年間
 安全係数：100
 ADI： 0.0098 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、フルニキシシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、米国、カナダ、EU 及びオーストラリアにおいて基準値が設定されている。

6. 基準値案の取扱い

(1) 残留の規制対象

乳においてはフルニキシン及び5-ヒドロキシフルニキシンとし、その他の食品においてはフルニキシンのみとする。

代謝試験及び残留試験において、フルニキシンと比較して同等以上の5-ヒドロキシフルニキシンが乳に残留すること、また、EU 及び米国における乳の規制対象は5-ヒドロキシフルニキシンとされていることから、5-ヒドロキシフルニキシンを乳の規制対象に含めることとした。

なお、搾乳牛における日本の休薬期間 60 時間 (2.5 日間) は、5-ヒドロキシフルニキシンの残留試験成績を元に設定されている。

(2) 基準値案の取扱い

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までフルニキシンが残留していると仮定した場合、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1日摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	3.2
幼小児 (1~6歳)	10.9
妊婦	3.7
高齢者 (65歳以上)	3.1

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

フルニキシシ

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	米国 ppm	カナダ ppm	豪州 ppm
牛の筋肉	0.02	0.02	0.02	0.025	0.02	
豚の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.025	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の筋肉	0.01	0.01	0.01			
牛の脂肪	0.03	0.03	0.03		0.09	0.02
豚の脂肪	0.2	0.2	0.01		0.04	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の脂肪	0.02	0.02	0.02			
牛の肝臓	0.3	0.3	0.3	0.125	0.08	0.02
豚の肝臓	0.2	0.2	0.2	0.03	0.03	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の肝臓	0.1	0.1	0.1			
牛の腎臓	0.1	0.1	0.1		0.03	0.02
豚の腎臓	0.03	0.03	0.03		0.03	
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の腎臓	0.2	0.2	0.2			
牛の食用部分 ^{*1}	0.3	0.3				
豚の食用部分 ^{*1}	0.2	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する 動物の食用部分 ^{*1}	0.2	0.2				
乳	0.06 ^{*3}	0.04	0.04 ^{*2}	0.002 ^{*2}	0.006 ^{*2}	

本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

*1：食用部分は、牛及び豚については肝臓及びその他の陸棲哺乳類については腎臓を参考とした。

*2：5-ヒドロキシフルニキシシ

*3：フルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシに換算係数0.95を乗じフルニキシシに換算したものの和

(別紙2)

フルニキシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

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 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.6 ^{*1}	0.3 ^{*1}	0.6 ^{*1}	0.6 ^{*1}
牛の脂肪	0.03				
牛の肝臓	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分	0.3	0.1	0.0	0.1	0.1
豚の筋肉	0.05	7.2 ^{*1}	4.6 ^{*1}	8.0 ^{*1}	7.2 ^{*1}
豚の脂肪	0.2				
豚の肝臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.03	0.0	0 ^{*3}	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.1 ^{*2}	0.0 ^{*2}	0.1 ^{*2}	0.1 ^{*2}
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2				
乳	0.06	8.6	11.8	11.0	8.6
計		16.7	16.8	20.0	16.7
ADI 比 (%)		3.2	10.9	3.7	3.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データ一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 各部位のうち、基準値が最も高い腎臓及び食用部分の値を用いた。

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
- 平成17年 9月13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
- 平成18年12月14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について通知
- 平成19年12月28日 残留基準告示
- 平成20年12月11日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の改正について意見聴取
- 平成21年 2月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成21年 2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
- 平成21年 3月 6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
- 平成21年 3月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
- 平成21年 4月 6日 薬事・食品衛生審議会から答申
- 平成21年 4月13日 農林水産大臣へ回答
- 平成23年 1月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成24年 2月 2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について通知
- 平成24年 7月13日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成24年 7月25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

● 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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 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准教授 |
| 鰐淵 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)

フルニキシシ

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.03
豚の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.3
豚の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 ^{注2)}	0.3
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.06

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」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。

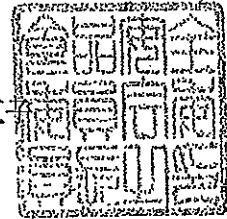
※ 今回基準値を設定するフルニキシシとは、乳にあってはフルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシをフルニキシシに換算したものの和をいい、その他の食品にあってはフルニキシシのみをいうこと。



府食第101号
平成24年2月2日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年1月20日付け厚生労働省発食安0120第11号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフルニキシン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は別添のとおりです。

記

フルニキシンの一日摂取許容量を0.0098 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

フルニキシム

(第2版)

2012年2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、分布)	11
(6) 薬物動態試験 (牛)	11
(7) 薬物動態試験 (サル)	13
(8) その他の知見	13
2. 残留試験	13
(1) 残留試験 (豚①)	13
(2) 残留試験 (豚②)	17
(3) 残留試験 (乳汁①)	17
(4) 残留試験 (乳汁②)	19
(5) 残留試験 (乳汁③)	19
3. 急性毒性試験	20
4. 亜急性毒性試験	20
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
(4) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	22
5. 慢性毒性試験/発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	22
(2) 2年間発がん性試験 (マウス)	23
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	24
6. 生殖発生毒性試験	25
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験・第I節 (ラット)	25

(2) 催奇形性試験・第Ⅱ節 (ラット)	25
(3) 周産期及び授乳期投与試験・第Ⅲ節 (ラット)	26
(4) 催奇形性試験 (ウサギ)	26
7. 遺伝毒性試験	27
8. 一般薬理試験	28
(1) 一般状態及び行動	28
(2) 中枢神経系への作用	28
(3) 自律神経系への作用	28
(4) 呼吸循環器系への作用	28
(5) 末梢神経系への作用	28
(6) その他	28
9. 微生物学的影響に関する特殊試験	29
10. ヒトにおける知見【ヒトにおけるNSAIDsの毒性影響】	29
III. 食品健康影響評価	30
1. 残留試験について	30
2. 毒性学的影響について	30
(1) 生殖発生毒性試験	30
(2) 遺伝毒性及び発がん性試験	30
(3) NSAIDsの副作用に関する影響	30
3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	31
(1) 毒性学的影響のエンドポイントについて	31
(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	31
・別紙1: 代謝物略称、化学名及び構造式	33
・別紙2: 検査値等略称	34
・参照	35

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2004年 10月 29日 農林水産大臣より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 厚生労働大臣より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）
- 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 厚生労働大臣より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 より 12月 1日 国民からのご意見・情報の募集
- 2006年 12月 13日 動物用医薬品専門調査会座長より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 厚生労働大臣より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より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）

〈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日から)

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

〈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

(2011年10月1日から)

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

要 約

解熱鎮痛消炎剤である「フルニキシシ (CAS No. 38677-85-9)」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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 (豚及び乳牛)、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。

フルニキシシは、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、*in vivo*のマウスを用いた骨髄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、フルニキシシは、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：フルニキシム

英名：Flunixin

3. 化学名 (参照 2)

CAS (38677-85-9)：フルニキシム

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)：フルニキシムメグルミン (参考)

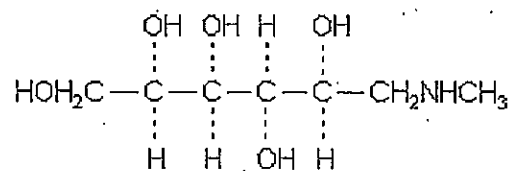
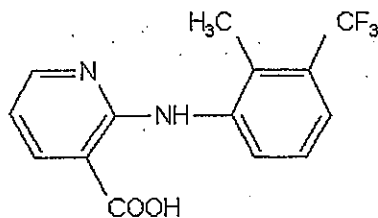
4. 分子式 (参照 1)

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$

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

フルニキシム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 ヶ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、フルニキシンの乳における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 3、4）

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¹⁴C-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¹⁴C-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¹⁴C-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¹⁴C-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 3、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¹⁴C-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、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。Glusulase¹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¹⁴C-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¹⁴C-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

¹ Glusulase: β-グルクロニターゼ及び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 6~8)

イヌ (ビーグル種、5~7ヶ月齢、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} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)
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 9、10)

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 $T_{1/2}$ (β 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 _{max} (μg/mL)	T _{max}	T _{1/2} (β相)
経口	フルニキシ ンとして1	3	≤30分	4.04時間
静脈内	—	—	—	1.6時間

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、分布）（参照10、11）

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、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。

(6) 薬物動態試験（牛）（参照12）

牛（フリージアン種、泌乳雌及び雄各3頭）に¹⁴C-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5）。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 5 牛における¹⁴C-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相性に变化を示した。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、概ね同様の变化を示し、2回投与後もほぼ同様の变化であった。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6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6 牛における¹⁴C-標識フルニキシンメグルミン2日間静脈内投与後の平均血漿中放射活性濃度 (μg 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時間	3時間	24時間	5分	2時間	3時間	24時間
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及び2回投与9時間後で0.04~0.09 μg 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变化を表7に示した。

表7 牛における¹⁴C-標識フルニキシンメグルミン2日間静脈内投与後の平均乳汁中放射活性濃度 (μg 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 (μg 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8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8 牛における¹⁴C-標識フルニキシンメグルミン2日間静脈内投与後の組織中放射活性濃度 (μg 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

(7) 薬物動態試験 (サル) (参照 7、8)

サルにおける ^{14}C -標識フルニキシメグルミンの単回筋肉内投与 (フルニキシメとして 5.0 mg/kg 体重) では、血漿 T_{\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。

(8) その他の知見 (参照 5)

フルニキシメ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メ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 13、14)

豚 (交雑種、約 2 ヶ月齢、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 (フルニキシメとして 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) にフルニキシメ及びその代謝物 (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メ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メ及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 9 に示した。

フルニキシメ及び 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 mg/kg 体重/日群の最終投与 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 9 豚におけるフルニキシシメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシシ及び代謝物の平均組織中濃度 (µg/g)

投与量* (mg/kg 体重)	組織	分析項目	最終投与後日数 (日)				
			1	7	14	21	28
2	血漿	フルニキシシ	0.03	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	肝臓	フルニキシシ	0.11	0.04	—	—	/
		5-OH 体	0.02	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	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	フルニキシシン	0.03	0.01、 - (2)	-	-	
		5-OH 体	-	-	-	-	
		2'-MeOH 体	-	-	-	-	
	脂肪	フルニキシシン	0.01、 - (2)	-	-	-	
		5-OH 体	-	-	-	-	
		2'-MeOH 体	-	-	-	-	
	投与部位 筋肉	フルニキシシン	30.02	0.05、 0.01、 -	-	-	
		5-OH 体	0.01 (2)、 -	-	-	-	
		2'-MeOH 体	-	-	-	-	
	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 ヶ月齢、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 10 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 10 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)	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	0.25	—	—		
		5-OH体	0.19	—	—		
		2-MeOH体	0.01、— (2)	—	—		
	小腸	フルニキシシ	0.08	—	—		
		5-OH体	0.15、0.03、—	—	—		
		2-MeOH体	—	—	—		
	脂肪	フルニキシシ	— (2)、0.03	—	—		
		5-OH体	—	—	—		
		2-MeOH体	0.01	—	—		
	投与部位 筋肉	フルニキシシ	1.12	—	—		
		5-OH体	—	—	—		
		2-MeOH体	—	—	—		
	投与部位 周辺 筋肉	フルニキシシ	0.04	—	—		
		5-OH体	—	—	—		
		2-MeOH体	—	—	—		
筋肉 (背 最長筋)	フルニキシシ	0.02、— (2)	—	—			
	5-OH体	—	—	—			
	2-MeOH体	—	—	—			
4	血清	フルニキシシ	0.07	—	—	—	
		5-OH体	—	—	—	—	
		2-MeOH体	0.02	0.01	—	—	
	肝臓	フルニキシシ	0.23	0.01、— (2)	—	—	
		5-OH体	0.02、0.01、—	—	—	—	
		2-MeOH体	—	—	—	—	
	腎臓	フルニキシシ	0.25	—	—		
		5-OH体	0.04	—	—		
		2-MeOH体	0.01、— (2)	—	—		
	小腸	フルニキシシ	0.01	—	—		
		5-OH体	0.04、— (2)	—	—		
		2-MeOH体	0.01	—	—		
	脂肪	フルニキシシ	0.01 (2)、—	—	—		
		5-OH体	—	—	—		
		2-MeOH体	0.01 (2)、—	—	—		
投与部位 筋肉	フルニキシシ	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 15)

豚 (交雑種、約 2 ヶ月齢、去勢雄 4 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 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 11 に示した。

最も高濃度のフルニキシ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 11. 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 n=4
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。

(3) 残留試験 (乳汁①) (参照 16)

泌乳牛 (ホルスタイン種、泌乳開始 1 ヶ月後、乳量約 27 kg/日、3 頭/群) にフルニキシ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/日群では、最終投与 12 時間後にフルニキシシ及びその代謝物は検出限界未満となり、4 mg/kg 体重/日群で、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、フルニキシシ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 ヶ月後、乳量約 15 kg/日、3 頭/群) にフルニキシシメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与 (フルニキシシとして 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 12 に示した。2 mg/kg 体重/日群では、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/日群では、最終投与 12 時間後にフルニキシシ及び 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、フルニキシシ及びその代謝物はいずれも検出限界未満であった。

表 12 泌乳牛におけるフルニキシシメグルミン静脈内投与後のフルニキシシ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	12 時間後	24 時間後	36 時間後	48 時間後	60 時間後
2	フルニキシシ	—	—	—	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	—、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=3

N.T : 測定せず

* : フルニキシシとしての投与量 (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 17)

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¹⁴C-標識フルニキシメグルミンを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、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 18)

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、24/25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。

3. 急性毒性試験 (参照 19~23)

マウス及びラットの各投与経路におけるフルニキシンメグルミンの急性毒性試験の結果を表 13 に示した。

表 13 マウス及びラットにおけるフルニキシンメグルミンのLD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	系統	投与経路	雄	雌
マウス	CFL	経口	327 (197)	170~234* (102~141)
	ICR	皮下	379 (229)	256 (154)
	CF No.1	静脈内	111 (67)	
	CF No.1	筋肉内	306 (184)	
ラット	CD	経口	113 (68)	130 (78)
	SD	皮下	230 (139)	171 (103)
	CD	静脈内	90 (54)	92 (55)
	CD	筋肉内	180 (109)	

() はフルニキシン換算値

* : 回帰が有意でなかったため $p < 0.10$ 範囲値を記載

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。

4. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 24)

ラット (CD 系、7 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたフルニキシンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシンとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日) による 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。各群雌雄各 10 匹は投与 14 日後に中間剖検に供された。

投与期間中に死亡は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量に、投与に起因した影響は認められなかった。

血液学的検査が投与 2 及び 4 週に血液を採取して実施されたが、4 mg/kg 体重/日群の雌で投与 2 週時点においてのみ 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) 及び剖検では、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、投与部位に筋変性、出血、線維増殖及び細胞増殖が認められ、発生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 はフルニキシンとして 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 25)

ラット (CD 系、雄・8 週齢、雌・7 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたフルニキシンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシンとして 0、1.5、3.0 及び 6.0 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中、対照群の雄 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日群の雌 2 例が死亡し、別の 2 例が安楽死処分された。6.0 mg/kg 体重/日群の 4 例ではいずれも腸管潰瘍が認められた。

一般状態では、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で跛行が認められた。また、1.5 mg/kg 体重/日群で 2 例、3.0 mg/kg 体重/日群で 20 例、6.0 mg/kg 体重/日群で 7 例の頸部及び前肢に湿疹性病変、痂皮又は脱毛が認められた。

体重では、6.0 mg/kg 体重/日群の雌雄で低値が認められた。

摂餌量では、6.0 mg/kg 体重/日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）では異常は認められなかった。

血液学的検査では、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 6.0 mg/kg 体重/日群の雄で Hb の低値が認められた。6.0 mg/kg 体重/日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。

血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因した影響は認められなかった。

臓器重量では、6.0 mg/kg 体重/日群の雄で心臓及び肝臓の絶対重量の低値が認められたが、これらは体重減少によるものと考えられた。

剖検では、3.0 mg/kg 体重/日群の雌 2 例、6.0 mg/kg 体重/日群の雄 2 例及び雌 7 例において腸間膜リンパ節の腫大、胃腸管壁の厚さの異常、腸管癒着、消化管の充血及び穿孔が認められた。試験期間中に死亡又は瀕死となった 6.0 mg/kg 体重/日群のラットでは腸管の穿孔及び癒着を含む腹膜炎、消瘦、脾臓の浮腫、粘液性腸管粘膜、腸管壁の異常並びに腹水が認められた。また 1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日群の少数例に投与部位の出血が認められた。

病理組織学的検査では、投与部位に線維増殖及び筋細胞壊死が全投与群において認められた。3.0 mg/kg 体重/日群の 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日群の 6 例で、穿孔性の重度の腸管又は胃の潰瘍又はびらんが認められた。6.0 mg/kg 体重/日群の 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 はフルニキシンとして 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）（参照 6）

イヌ（ビーグル種、5~7 ヶ月齢、雌雄各 5 匹/群）を用いたフルニキシンメグルミンの強制経口投与（フルニキシンとして 0、0.01、0.05、0.15、0.40 及び 0.60 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、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、さらに投与前並びに投与 5 及び 12 週に測定された体温、呼吸数、心拍数、血圧並びに網膜電（位）図に投与に起因した異常は認められなかった。

NOAEL は、本試験における最高用量であるフルニキシンとして 0.60 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (サル) (参照 26)

アカゲザル (雌雄各 4 頭/群、最高用量は雌雄各 2 頭) を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメとして 0、5、15、45 及び 60 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態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。全ての投与群で投与部位の局所反応が用量相関的に認められたが、5 mg/kg 体重/日群の反応は 1 例に肉眼的に硬結が認められたのみで、これは投与 3 週以降には消失した。15 mg/kg 体重/日以上投与群ではしばしば嘔吐が認められた。45 及び 60 mg/kg 体重/日群の各 3 例に投与 40 日後から筋量低下、消瘦及びグルーミングの停止が認められた。投与群では潜血便が 5 mg/kg 体重/日群の 1 例、15 mg/kg 体重/日以上投与群で各 3 例に認められた。また、45 mg/kg 体重/日群の 1 例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、眼検査及び心電図に投与に起因する影響は認められなかった。

体重増加量及び摂餌量では、45 mg/kg 体重/日以上投与群で減少が認められた。

血液学的検査では、45 mg/kg 体重/日以上投与群の Ht 及び 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、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でアルブミンの減少、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で総タンパク質の減少及び ALP の低値が認められた。

尿検査及び臓器重量に、被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、全ての投与群で投与部位の局所反応が認められ、60 mg/kg 体重/日群の 1 例で消化管の潰瘍が認められた以外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。

本試験において、最低用量である 5 mg/kg 体重/日で潜血便が認められたことから、NOAEL は得られなかった。

5. 慢性毒性試験/発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット) (参照 27)

ラット (CD (SD) 系、6 週齢、雌雄各 30 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの混餌投与 (フルニキシメとして 0、1、2 及び 6 ppm: 雄; 0、0.98、1.98 及び 5.98、雌; 0、0.98、1.99 及び 6.05 mg/kg 体重/日²) による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験中に死亡又は安楽死処分された動物数は用量順に 13、7、3 及び 22 例³で、高用量群の 16/22 例 (雄 10 例及び雌 6 例) には消化管の潰瘍が認められた。

一般状態では、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、消瘦、無排便又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。

² 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整。

³ 対照群の 7 例、低用量群の 4 例、高用量群の 2 例は採血時の事故で死亡。

体重では、高用量群の雄で増加抑制が認められ、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。

摂餌量では、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、摂餌量を体重当たりで補正した場合には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、投与 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。投与 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 及び MCH の低下、並びに PLT 及び白血球 (好中球) 数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、グロブリン及び総タンパク質が減少し、雄の投与 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、高用量の雌雄で絶対及び比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、滲出液及び腹膜炎が認められ、消化管 (胃、十二指腸、空腸、回腸及び盲腸) では癒着、潰瘍、肥厚、粘膜や漿膜の脱色等も認められた。また、肝臓の癒着や腹膜炎、脾臓の癒着や腫大が認められ、リンパ節 (腸間膜、胃、盲腸、結腸及び/又は脾十二指腸) の腫大や嚢胞、及び体の蒼白化が認められた。中用量群の雄でも空腸の癒着、脾臓の腫大及び腸間膜リンパ節の腫大が認められた。

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、腹膜炎及び漿膜炎を起こしていた。また、腹部のリンパ節に反応性過形成、脾臓及び骨髄の造血亢進、並びに心房血栓が認められた。

これらの所見のうちのいくつかは、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。体重増加抑制は、摂餌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並びに脾臓及びリンパ節の腫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 はフルニキシシンとして 0.98 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 2 年間発がん性試験 (マウス) (参照 28)

マウス (CD-1 系、6 週齢、雌雄各 60 匹/群) を用いたフルニキシシンメグルミンの混餌投与 (0、0.6、2.0 及び 6.0 ppm: 雄; 0、0.5、1.8 及び 5.4、雌; 0、0.6、2.2 及び 6.7 mg/kg 体重/日⁴) による 2 年間発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態及び摂餌量では、投与に起因した異常は認められなかった。

⁴ 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整。

体重では、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。

血液学的検査では、高用量群の雌でRBC、Hb及びHtの低下が認められた。

血液生化学的検査は実施されなかった。

剖検では、高用量群で、脾臓の腫大、腹腔又は骨盤腔の変化（内臓の癒着、腹膜炎、膿瘍又は潰瘍）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（2/120及び4/120例）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、盲腸及び空腸）で潰瘍が認められ、高用量群の雄の合計潰瘍数、雌の腺胃及び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例に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、脾臓及び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1.8 mg/kg体重/日であり、フルニキシメグルミンに換算すると1.08 mg/kg体重/日と考えられた。また、発がん性は認められなかった。

(3) 2年間発がん性試験（ラット）（参照29）

ラット（CD(SD)系、約6週齢、雌雄各60匹/投与群、雌雄各100匹/対照群）を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内（投与1~4週：フルニキシメグルミンとして0、1、2及び4 mg/kg体重/日）及び混餌投与（投与5~104週：フルニキシメグルミンとして0、2、4及び8 mg/kg体重/日）による2年間発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、投与約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。

一般状態では、投与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投与の局所反応に関連するものと考えられ、約3ヶ月後には消失した。その他には投与に起因した異常は認められなかった。

体重では、高用量群の雄で投与約15週から、雌で投与約38週から試験終了時まで低値が認められた。

摂餌量では、高用量群の雄で一時的に減少が認められたが、他に投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査は実施されなかった。

眼検査では、投与に起因した異常は認められなかった。

剖検では、消化管の潰瘍が全投与群で用量依存的に認められた。潰瘍の発生は胃及び十二指腸で顕著で、他に空腸及び回腸で認められた。中用量以上投与群で腸間膜リンパ節の腫大又は浮腫が認められた。また、高用量群で胸腺の腫大及び胸水の貯留が認められた。

病理組織学的検査では、消化管に非増殖性の病変（粘膜の壊死及び潰瘍、貫壁性壊死（穿孔性潰瘍）、消化管壁及び粘膜の炎症、リンパ球過形成、腹膜炎並びに膿瘍）が認められた。腹膜炎による二次的影響と考えられる炎症病変や壊死は他の腹腔内の臓器にも認められた。腸間膜リンパ節ではリンパ球過形成が認められた。

本試験における NOAEL は得られなかった。
本試験において発がん性は認められなかった。

6. 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 節試験が実施された。

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験・第 I 節 (ラット) (参照 30)

ラット (CD 系、5 週齢、雌雄各 25 匹/投与群、雌雄各 30 匹/対照群) を用いたフルニキシンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシンとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日) による妊娠前及び妊娠初期投与試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、雄には交配前 63 日から交配期間中を通じて、雌には交配前 14 日から妊娠 14 日又は分娩後 21 日まで行った。

試験期間中に親動物に死亡例は認められなかった。

親動物では、一般状態に投与に起因した異常は認められなかった。流涙過多、鼻孔周辺の血痕、下痢及び後肢の腫脹が認められたがいずれも少数例で、用量相関性はなかった。体重では、投与に起因する変化は認められなかった。また、母動物の性周期に異常は認められなかった。妊娠期間の延長が 2 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。

児動物では、出産から離乳までの間の哺育児死亡率の上昇が 2 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた。その他、総着床数、生存胎児数、死亡胚胎児数、子宮内の胎児分布、平均産児数、哺育期間中の児体重及び性比に投与の影響は認められなかった。また、出生児の奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して最高投与量であるフルニキシンとして 4 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対しては 1 mg/kg 体重/日であった。

(2) 催奇形性試験・第 II 節 (ラット) (参照 31)

妊娠ラット (CD 系、13~15 週齢、25 匹/投与群、35 匹/対照群) を用いたフルニキシンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシンとして 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日) 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とおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 6 mg/kg 体重/日群の 1 例が死亡し、この個体は腹膜炎及び胃潰瘍を起こしていた。体重、平均着床数及び平均胚吸収数に投与に起因した異常は認められなかった。

児動物では、平均同腹児数、子宮内の胎児分布、性比、体重及び 24 時間生存率に投与の影響は認められなかった。6 mg/kg 体重/日群の 1 例に二分脊椎及び頭部扁平を呈する重度の奇形が認められた。その他、過剰肋骨、化骨遅延及び腎盂拡張が認められたが、これらの発生率に用量相関性は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対してフルニキシンとして 4 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 周産期及び授乳期投与試験・第三節 (ラット) (参照 32)

妊娠ラット (CD 系、18 週齢、25 匹/投与群、35 匹/対照群) を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメとして 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 14 日から分娩後 21 日まで行い、児動物は分娩後 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 4 mg/kg 体重/日群の 9 例及び 6 mg/kg 体重/日群の 20 例が死亡した。これらの個体の主な剖検所見は腸のびらん、癒着、胃腸の充血又は出血であった。一般状態では、四肢及び眼の蒼白化、鼻口部及び眼周囲の血液付着、被毛粗剛といった所見が単独又は複数で、2 mg/kg 体重/日群の数例に、4 mg/kg 体重/日以上投与群のほとんどの個体に認められた。体重では、6 mg/kg 体重/日群で増加抑制が認められ、平均体重が低値を示した。平均着床数には投与の影響は見られなかった。

4 mg/kg 体重/日以上投与群の生存ラットにおける平均妊娠期間は対照群と比較して有意に延長した。また、6 mg/kg 体重/日群では約 1/4 が死産児であった。この投与群は難産の兆候を示し、5 例が分娩予定日又は分娩数日後に胎児を残存した状態で死亡した。

児動物では、6 mg/kg 体重/日群の平均同腹児数は対照群と比較して少なかった。出生後 21 日までの死亡率は 4 mg/kg 体重/日以上投与群で高かった。死産児の割合は 2 及び 6 mg/kg 体重/日群で高かったが、4 mg/kg 体重/日群では対照群と差はなかった。また、6 mg/kg 体重/日群の体重は低値を示した。4 mg/kg 体重/日群では出生時の体重に差はなかったが、生後 4 日以降は低値を示した。性比には投与の影響は認められなかった。内臓及び骨格観察において奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

本試験では母動物に対する NOAEL は得られなかった。児動物に対してはフルニキシメとして 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 33)

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト種、14~15 匹/投与群、16 匹/対照群) を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメとして 0、3.0、6.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日) 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とおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日に行い、妊娠 30 日に胎児の検査を実施した。

母動物では、体重、妊娠率、着床数、胚吸収数及び胚吸収が認められた母動物の割合に異常は認められなかった。

児動物では、平均同腹児数、同腹児総平均体重、子宮内の胎児分布、性比及び 24 時間生存率に投与に起因する影響は認められなかった。6 mg/kg 体重/日群の 1 例に舌の突出、3 mg/kg 体重/日群の後期吸収胚の 1 例で顔面の奇形が認められた。これらの発生率は、試験施設の背景データの範囲内であった。その他、過剰肋骨、化骨遅延及び腎盂拡張が認められたが、これらの発生率に用量相関性は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して本試験の最高用量であるフルニキシメとして 12 mg/kg 体重/日と考えられた。

7. 遺伝毒性試験 (参照 34~36)

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 14 及び表 15 にまとめた。

表 14 *in vitro* 試験

試験	対象	用量 ¹⁾	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	78~5,000 µg/plate (±S9) ²⁾	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞	31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL (-S9; 24h) ³⁾	陰性
		31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL (-S9; 48hr) ⁴⁾	陰性
		62.5, 125, 250, 500, 1,000 µg/mL (±S9; 6hr+18hr) ⁵⁾	陽性 ≥500 µg/mL (-S9) ≥250 µg/mL (+S9)

1) フルニキシンメグルミンとしての用量。

2) *E. coli* を除き 5,000 µg/plate では 菌の生育阻害が認められた。

3) 500 µg/mL 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。

4) 250 µg/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。

5) 1,000 µg/mL 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。

表 15 *in vivo* 試験

試験	対象	用量 ¹⁾	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	18.75, 37.5, 75, 150, 300 mg/kg 体重, 単回腹腔内投与 ²⁾	陰性

1) フルニキシンメグルミンとしての用量。

2) 300 mg/kg 体重では全てのマウスが死亡した。

in vitro 試験においては復帰突然変異試験で陰性、CHL 細胞を用いた染色体異常試験では陽性であった。

in vivo のマウス骨髄細胞における小核試験では陰性であった。150 mg/kg 体重の用量では統計学的に有意ではないが多染性赤血球率の低下が認められていたが、いずれの用量においても小核の出現頻度に変化は認められなかった。

in vitro で染色体異常誘発性を示唆する報告があるものの、*in vivo* における小核試験で陰性であり、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る。

8. 一般薬理試験 (参照 37)

(1) 一般状態及び行動

一般状態及び行動に及ぼす影響の観察は、Irwin の多次元観察法 (マウス) に準じて実施された。30 mg/kg 体重の単回皮下投与で軽度の行動、反射、触覚及び痛覚の抑制が認められた。

(2) 中枢神経系への作用

中枢神経系への作用としては、自発運動 (マウス; 自発運動測定装置)、抗痙攣 (マウス; 電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣)、体温 (ウサギ; 直腸温)、急性脳波 (ラット; 自発脳波測定) が検討された。30 mg/kg 体重までの単回皮下又は腹腔内投与において、いずれも影響は認められなかった。

(3) 自律神経系への作用

自律神経系への作用として、摘出回腸 (モルモット; アセチルコリン、ヒスタミンによる収縮への影響、ウサギ; 自動運動測定) を用いて *in vitro* で平滑筋の収縮が検討された。モルモット摘出回腸は 1×10^{-4} g/mL でアセチルコリン及びヒスタミン収縮の抑制作用を示した。この作用は 5×10^{-6} g/mL の濃度では認められなかった。ウサギ摘出回腸では自発運動の振幅が 1×10^{-6} g/mL で 10~20 %、 2×10^{-5} g/mL で顕著に減少した。これらの減少は洗浄により回復した。また、消化器系については腸管輸送能試験 (マウス; 炭末移動) が実施され、30 mg/kg 体重の皮下投与で有意差はないが抑制傾向を示した。10 mg/kg 体重までの皮下投与では投与による影響は認められなかった。

(4) 呼吸循環器系への作用

呼吸循環器系への作用は、呼吸、血圧、心拍数、心電図 (いずれもウサギ) が検討された。呼吸については 10 及び 30 mg/kg 体重の投与で一過性のリズムの乱れ及び呼吸数の減少が認められたが、3 分後には回復した。血圧については 5 mg/kg 体重投与群で若干、10 及び 30 mg/kg 体重投与群では急激な下降が一過性に認められた。これらは 2~10 分以内に回復した。心拍数及び心電図では 30 mg/kg 体重投与群で心拍数の減少及び心電図の PR 間隔の延長が観察された。これらの異常は、心拍数は 30 分、心電図は 15 分で回復した。

(5) 末梢神経系への作用

末梢神経系への作用として、ウサギに対する点眼による局所麻酔及び局所刺激作用が観察された。10⁻² g/mL の点眼で流涙及び角膜反射の遅延が認められた。

(6) その他

利尿作用 (ラット; 尿量、Na⁺、K⁺、Cl⁻測定) について検討されたが、投与による影響は認められなかった。

9. 微生物学的影響に関する特殊試験

一般的に NSAIDs に抗菌活性は認められていない。フルニキシンについては、細菌及び真菌に対する MIC は 32~256 µg/mL であったとする報告があり、ほとんど抗菌活性を示さないと考えられる。

10. ヒトにおける知見【ヒトにおける NSAIDs の毒性影響】 (参照 38~41)

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 (PGG 及び PGH) 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又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ものと考えられている。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、自然陣痛の遅延及び腎機能の変化が報告されている。

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。古くから知られる NSAIDs であるジクロフェナクは COX-1 及び COX-2 を共に強力に阻害するように、伝統的 NSAIDs と COX-2 選択阻害薬に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、従来型はその逆又は非選択的という傾向があるにすぎない。また、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)⁵ の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロンボキサン (TxA₂)⁶ 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、

⁵ 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。

⁶ 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。

結果としてリスクを上昇させるとい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。

フルニキシンは動物専用の NSAIDs であり、ヒト臨床における知見は得られていない。構造式からはフェナム酸類に類似するが、窒素を含むヘテロ環を有している。シクロオキシゲナーゼに対しては COX-1 及び COX-2 を非選択的に阻害するか、むしろ COX-1 に選択的であるとされており、種々の動物実験で消化管の潰瘍が認められていることから、ヒトにおいても同様の作用を示すものと推測される。

III. 食品健康影響評価

1. 残留試験について

乳汁中の残留試験において、未変化体であるフルニキシンよりも代謝物の 5-OH 体の残留濃度が高く、より長期間検出されたことから、乳汁中の残留マーカーとして 5-OH 体を考慮する必要があると考えられた。

2. 毒性学的影響について

(1) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、多世代の繁殖毒性試験は実施されていないが、筋肉内投与によるラットを用いた FDA の 3 節試験及びウサギを用いた催奇形性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（第 I 節）については最長 F₁ 児の離乳まで行われており、一世代繁殖試験と同等であると考えられる。繁殖に関する影響は妊娠期間の延長であるが、これはプロスタグランジンの生合成阻害という薬理作用に関連するものと考えられ、この影響については、1 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。また、ラット及びウサギともに催奇形性は認められていない。

(2) 遺伝毒性及び発がん性試験

遺伝毒性については、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験及び *in vivo* のマウスを用いた骨髄小核試験が実施されている。CHL 培養細胞を用いた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の結果が得られたが、*in vivo* のマウスを用いた骨髄小核試験で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、発がん性については、マウス及びラットを用いた 2 年間発がん性試験のいずれにおいても発がん性は認められなかった。

(3) NSAIDs の副作用に関する影響

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、副作用として胃又は腸管の潰瘍形成、その他に血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延及び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 PGI₂ の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 による 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い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。

フルニキシンの COX-1 及び COX-2 に対する選択性については、非選択的か COX-1 に選択的とされている。種々の動物実験で消化管の潰瘍が認められており、ヒトにおいても同様の作用を示すものと推測される。

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 NOAEL 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。

3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

(1) 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、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 年間慢性毒性試験の消化管影響で 0.98 mg/kg 体重/日であった。同じ消化管影響はマウス及びラットを用いた 2 年間発がん性試験でも認められており、前者は 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL、後者は 2 mg/kg 体重/日の LOAEL が得られている。イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験で NOAEL 0.6 mg/kg 体重/日 が得られているが、これはこの試験における最高投与量で毒性影響が全く認められていないことから、ADI 設定のための NOAEL として採用するのは適切でないと考えられた。胃や腸管の潰瘍形成は、ヒト臨床上で NSAIDs の主要な副作用として指摘されており、マウス及びラットで認められた消化管影響はヒトにおけるフルニキシンの影響評価の指標として適当であると考えられる。

(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

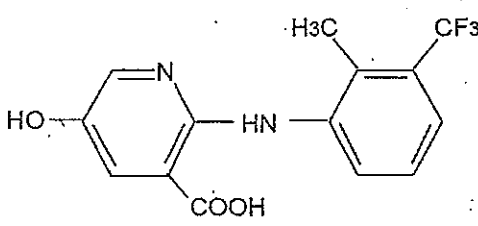
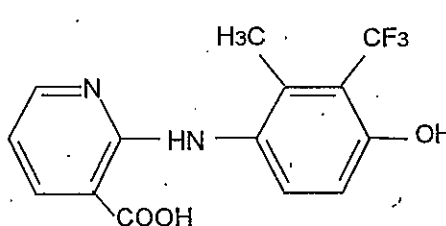
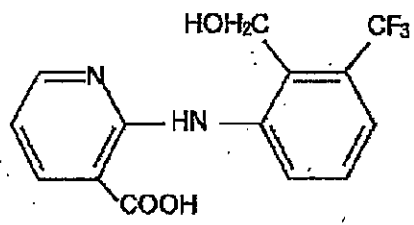
フルニキシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

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 年間慢性毒性試験の消化管影響に基づく 0.98 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた 2 年間発がん性試験では最低投与量の 2 mg/kg 体重/日群で消化管潰瘍が認められているが、この潰瘍の所見は 1 年間慢性毒性試験でも 1.98 mg/kg 体重/日群で認められており、投与期間の延長に伴う増悪は大きくないものと推定される。さらに、マウスを用いた 2 年間発がん性試験で同じ消化管潰瘍のエンドポイントに対しては 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。消化管潰瘍は NSAIDs の副作用として機序を含めてよく知られており、種の違いによる影響の差は大きくないと考えられることを踏まえると、フルニキシンの ADI を設定するに当たってはラットの 1 年間慢性毒性試験の消化管影響の NOAEL 0.98 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 を適用すれば十分と判断され、ADI は 0.0098 mg/kg 体重/日と設定された。

以上より、フルニキシ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。

フルニキシン 0.0098 mg/kg 体重/日

〈別紙 1：代謝物略称、化学名及び構造式〉

略称	化学名及び構造式
5-OH 体	<p>5-ヒドロキシフルニキシシ</p>  <p>The structure shows a pyridine ring with a hydroxyl group (HO-) at the 5-position and a carboxylic acid group (-COOH) at the 3-position. It is connected via an NH group to a benzene ring substituted with a methyl group (H3C) and a trifluoromethyl group (CF3) at the 2 and 3 positions, respectively.</p>
4'-OH 体	<p>4'-ヒドロキシフルニキシシ</p>  <p>The structure shows a pyridine ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the 3-position. It is connected via an NH group to a benzene ring substituted with a methyl group (H3C) and a trifluoromethyl group (CF3) at the 2 and 3 positions, and a hydroxyl group (-OH) at the 4-position.</p>
2'-Me OH 体	<p>2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ</p>  <p>The structure shows a pyridine ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the 3-position. It is connected via an NH group to a benzene ring substituted with a hydroxymethyl group (-CHOH2) and a trifluoromethyl group (CF3) at the 2 and 3 positions, respectively.</p>

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
C _{max}	最高濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
EMEA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン (血色素)
HPLC	液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MCH	平均赤血球血色素量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
PGI ₂	プロスタサイクリン
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Rf 値	Relative to Front Value
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血 (漿) 中濃度到達時間
TxA ₂	トロンボキサン

〈参照〉

1. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンの物理的・化学的性質に関する資料
(未公表)
2. The MERCK INDEX. FOURTEENTH EDITION
3. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ^{14}C -SCH14714NMG をラットに筋肉内投与した後の
 ^{14}C -SCH14714 の組織分布、代謝、排泄 (未公表)
4. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ^{14}C -flunixinNMG をラットに筋肉内投与した後の ^{14}C -flunixin
の吸収、排泄及び代謝 (未公表)
5. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 101-479, 1998
6. 大日本製薬株式会社. 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
バナミン別刷 : SCH14714NMG (Flunixin meglumine) : A 90-day oral (gavage)
toxicity study in dogs (未公表)
7. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (1) , 1999.
8. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (2) , 2000.
9. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : ウマにおける非ステロイド系抗炎症薬の薬理 (未公表)
10. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : A-81 の馬における残留試験 (I) (未公表)
11. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : A-81 の馬における残留試験 (II) (未公表)
12. 株式会社インターベツト. Metabolism and pharmacokinetics of ^{14}C SCH 14714
NMG in lactating cow and male steer following intravenous administration of
2.2mg/kg/day for two consecutive days (Study No.A20176) (未公表)
13. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 資料番号: 残留-1 残留性試験-1 (未公表)
14. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 資料番号: 残留-2 残留性試験-2 (未公表)
15. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 豚の使用禁止期間の改正に関する要望書の資料 (未公表)
16. 株式会社インターベツト. 残留基準に関する規制対象物質の見直しに関する資料
成分名: フルニキシシ 輸入承認申請書 添付資料概要 乳汁残留試験 (未公表)
17. 株式会社インターベツト. SCH14714 (Flunixin NMG) : A milk total residue
depletion study in dairy cattle following IV administration of ^{14}C -Flunixin
meglumin (Study No.98493) (未公表)

18. 株式会社インターベット. SCH14714 : A final residue depletion study of SCH14714 (Flunixin)-NMG in bovine milk following IV administration. (Study No.99093)
(未公表)
19. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのラットを用いた皮下投与による急性毒性試験 (未公表)
20. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのマウスを用いた皮下投与による急性毒性試験 (未公表)
21. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラット (経口及び静脈内投与) およびマウス (経口投与) における急性毒性試験 (未公表)
22. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : ラット (筋肉内投与) およびマウス (筋肉内投与および静脈内投与) を用いた SCH14714NMG の急性毒性試験 (未公表)
23. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : パナミン注射液 5% のラットを用いた静脈内投与による急性毒性試験 (未公表)
24. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた 4 週間の亜急性毒性試験 (未公表)
25. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのラットを用いた筋肉内投与による 13 週間の慢性毒性試験 (未公表)
26. 大日本製薬株式会社 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
パナミン別刷 : Subacute intramuscular toxicity in monkeys (P4454) (未公表)
27. 大日本製薬株式会社 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
パナミン別刷 : Twelve-month oral (diet) toxicity study of SCH14714 NMG (flunixin meglumine) in rats (P-5760) (未公表)
28. 大日本製薬株式会社 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
パナミン別刷 : 24-month oncogenicity study of SCH14714 NMG in mice (P-5403) (未公表)
29. 大日本製薬株式会社 再審査に係る食品健康影響評価に関する補足資料
パナミン別刷 : Two-year oncogenicity study of sch 14714 NMG in rats (P-4787) (未公表)
30. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン
パナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第 I 節試験) (未公表)
31. 大日本製薬株式会社 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 パナミン

- バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第II節試験) (未公表)
32. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラットを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第III節試験) (未公表)
33. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のウサギを用いた催奇形性試験 (FDA ガイドライン、第II節試験) (未公表)
34. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシン・メグルミンの細菌を用いた復帰変異試験 (未公表)
35. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシン・メグルミンの哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験 (未公表)
36. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシン・メグルミンのマウスを用いる小核試験 (未公表)
37. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシン・メグルミンの一般薬理試験 (未公表)
38. Susanne Fries and Tilo Grosser : The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. Hematology (AM Soc Hematol Educ Program) , 2005 ; 445-51.
39. Tilo Grosser, et al : Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest, 2006 ; 116 (1) : 4-15
40. Brideau C, et al : In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. Am J Vet Res, 2001 ; 62 (11) : 1755-60
41. Riendeau D, et al : Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. Can J Physiol Pharmacol, 1997 ; 75 (9) : 1088-95