

分科会 文書配布による報告品目等
(動物用医薬品関係)

- ・フルニキシシ (承認申請) 1 ~ 63

各剤について

- ・ 諮問書 (厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ)
- ・ 評価書 (食品安全委員会委員長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1122第3号
平成25年11月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



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

フルニキシシ

平成26年3月20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25年11月22日付け厚生労働省発食安1122第3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。

フルニキシシ

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、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。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ー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・抗炎症作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

フルニキシシ

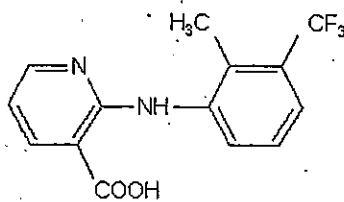
2-[[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-3-pyridinecarboxylic acid (CAS)

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

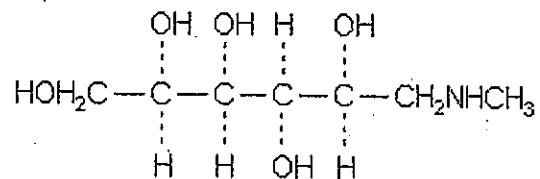
メグルミン (参考)

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

(4) 構造式及び物性



フルニキシシ



メグルミン

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)

(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。

医薬品、対象動物及び使用方法、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設定について意見聴取がなされたものを示している。

①国内での使用方法

動物用医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フルニキシンメグルミンを有効成分とする強制経口投与剤	馬	1日量として体重1kg当たり1mg以下の量を強制的に経口投与する。	5日間
フルニキシンメグルミンを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1kg当たり2mg以下の量を静脈内に注射する。	10日間 60時間(乳)
	馬	1日量として体重1kg当たり1mg以下の量を静脈内に注射する。	2日間
	豚	1日量として体重1kg当たり2mg以下の量を筋肉内に注射する。	21日間

②海外での使用方法

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与する。	EU (ベルギー)	7 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与する。	米国	4 日
		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する。	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する。	EU (フランス)	10 日	
2.2 mg/kg 体重を単回静脈内投与する。	EU (ポルトガル)	4 日	

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
泌乳牛	2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与する。	EU (ベルギー)	1 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 3 日間連続して静脈内投与する。	米国	1.5 日
		EU (イタリア)	1 日
		EU (デンマーク)	1 日
	2.2 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内投与する。	EU (ドイツ)	1 日
		EU (英国)	0.5 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する。	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する。	EU (フランス)	0 日	
2.2 mg/kg 体重を単回静脈内投与する。	EU (ポルトガル)	1 日	
豚	2.2 mg/kg 体重を単回筋肉内投与する。	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する。	EU (フランス)	15 日
	2.2 mg/kg 体重を 1 日 2 回筋肉内投与する。	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 回筋肉内投与する。	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する。	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する。	EU (ベルギー)	24 日	
馬	1 mg/kg 体重/day を 5 日間連続して静脈内投与する。	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する。	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する。	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する。	EU (デンマーク)	10 日	

2. 対象動物における分布、代謝

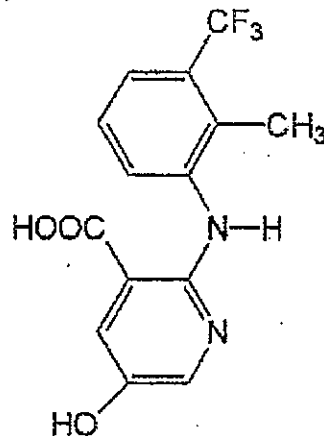
(1) ウシにおける分布、代謝

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

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、牛に ^{14}C 標識フルニキシシ 3.6 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 1 日、2 日、3 日及び 4 日後の組織中におけるフルニキシシの放射活性を調べた。最終投与 2 日後における総放射活性に対する存在比率の平均は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 30%、25%、30% 及び 10% であった。

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 ^{14}C 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。

また、豚に ^{14}C 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、最終投与から 1 日、4 日、7 日、10 日及び 13 日後の組織中におけるフルニキシシの放射活性を調べた。最終投与 4 日後における総放射活性に対する存在比率の平均は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 25%、10%、35% 及び 7% であった。

(3) ウマにおける分布、代謝

ウマにフルニキシシン 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ンは検出限界 (0.05 µg/g) 程度であった。

また、馬に ¹⁴C 標識フルニキシシン 1.1 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 1 日、3 日及び 6 日後の組織中における総放射活性を調べた。最終投与 1 日後における総放射活性に対する存在比率の平均は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 41%、26%、8% 及び 24% 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

- ・フルニキシシン
- ・5-ヒドロキシフルニキシシン

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) カラム等で精製し、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 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の濃度を以下に示す。

表1:ウシ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食用組織中のフルニキシシ濃度(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及び 5-ヒドロキシフルニキシシの濃度を以下に示す。

表 2: 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 (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 ^{14}C 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。

表 3: 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 (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ンの濃度を以下に示す。

表 4: ブタにフルニキシンとして常用量 (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ン濃度 (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。

表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後の食用組織中のフルニキシシ濃度 (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 ブタにフルニキシシとして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シの濃度を以下に示す。

表6:ブタにフルニキシシとして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シ濃度 (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。

表 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 0.1 ppm、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。

表 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	0.003±0.001	0.008±0.004	0.031±0.017	0.088±0.053
3	<0.001, 0.001, 0.002, 0.003	0.006±0.004	0.023±0.010	0.046±0.026
6	<0.001 (4)	<0.001, 0.002 (2), 0.003	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

承認申請にあたり実施された試験

- ⑨ ウマにフルニキシンメグルミン製剤を5日間強制経口投与（フルニキシンとして1 mg/kg 体重/day）し、最終投与1、2、3、及び5日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のフルニキシン及び5-ヒドロキシフルニキシン濃度を液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS/MS）を用いて測定した。

表9: ウマにフルニキシンとして1mg/kg体重/dayを5日間連続して経口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	小腸
1	0.008, <0.004(2)	0.013, 0.007, <0.004	0.030±0.032	0.049±0.040	0.012±0.010
2	<0.004(3)	<0.004(3)	0.007, 0.009, <0.004	0.012±0.007	0.004, 0.005 <0.004
3	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(2), 0.005	<0.004(2), 0.009	<0.004(3)
5	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(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: 0.004 ppm

表10: ウマにフルニキシンとして1mg/kg体重/dayを5日間連続して経口投与した後の食用組織中の5-ヒドロキシフルニキシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後 日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	0.010, <0.004, 0.007	<0.004(3)
2	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(2), 0.004	<0.004(3)
3	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
5	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(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: 0.004 ppm

- ⑩ ウマにフルニキシシメグルミン製剤を5日間強制経口投与（フルニキシシとして1 mg/kg 体重/day）し、最終投与1、2及び3日後の筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸のフルニキシシ及び5-ヒドロキシフルニキシシ濃度を液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS/MS）を用いて測定した。

表11: ウマにフルニキシシとして1mg/kg体重/dayを5日間連続して経口投与した後の食用組織中のフルニキシシ濃度（ppm）

試験日 (投与後 日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	0.063±0.043	0.073±0.069	0.697±0.417	0.522±0.183	0.148±0.060
2	<0.004(2), 0.004	0.010, 0.015, <0.004	0.044±0.046	0.048±0.040	0.011±0.009
3	<0.004(3)	<0.004(2), 0.004	0.017±0.012	0.027±0.020	0.007±0.004

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：0.004 ppm

表12: ウマにフルニキシシとして1mg/kg体重/dayを5日間連続して経口投与した後の食用組織中の5-ヒドロキシフルニキシシ濃度（ppm）

試験日 (投与後 日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.004(2), 0.004	<0.004(3)	0.010±0.006	0.044±0.012	0.011±0.006
2	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(2), 0.005	<0.004(2), 0.010	<0.004(3)
3	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(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：0.004 ppm

上記残留試験の統計学的解析の結果、フルニキシシの残留濃度が現行の基準値以下となるのは、肝臓及び腎臓においては最終投与後5日、小腸においては最終投与後4日であることが確認された。

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、食品安全委員会あて意見を求めたフルニキシンの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、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、フルニキ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) 基準値の取扱い

本剤については、食品一般の成分規格 6 において食品に残留する量の限度 (現行基準) が定められている。現行基準は別紙 1 参照。今般の承認事項変更に当たり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現

行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

(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おける各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するフルニキシン総残留量の 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	17.6
幼小児 (1~6 歳)	44.0
妊婦	19.2
高齢者 (65 歳以上)	17.3

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

総残留：動物用医薬品の投与に起因する全ての残留物。

暴露評価は、食品中に残留するフルニキシン由来の残留物の全てがフルニキシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるフルニキシンの割合並びに乳中の総残留に占めるフルニキシン及び 5-ヒドロキシフルニキシンの割合（総残留比）は以下のとおりとした。

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	その他の 食用部位	乳
牛	0.3	0.25	0.3	0.1	0.1	0.64
豚	0.25	0.1	0.35	0.07	0.07	
馬	0.41	0.26	0.08	0.24	0.08	

(別紙1)

フルニキシン

食品名	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	0.025	0.02	
豚の筋肉	0.05	0.05	0.025		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01			
牛の脂肪	0.03	0.03			0.02
豚の脂肪	0.2	0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02			
牛の肝臓	0.3	0.3	0.125	0.08	0.02
豚の肝臓	0.2	0.2	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1			
牛の腎臓	0.1	0.1			0.02
豚の腎臓	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			
牛の食用部分*1	0.3				
豚の食用部分*1	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				
乳	0.06*2	0.04*3	0.002*3		

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

(別紙2)

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

食品名	基準値 現行 (ppm)	暴露評価に用 いた値 (ppm) *1	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	0.067	2.4 *2	1.1 *2	2.3 *2	2.4 *2
牛の脂肪	0.03	0.12				
牛の肝臓	0.3	1	0.1	0.1	0.1	0.1
牛の腎臓	0.1	1	0.4	0.2	0.8	0.4
牛の食用部分	0.3	3	1.3	0.2	0.8	1.3
豚の筋肉	0.05	0.2	71.7 *2	45.9 *2	80.2 *2	71.7 *2
豚の脂肪	0.2	2				
豚の肝臓	0.2	0.57	0.1	0.0	0.1	0.1
豚の腎臓	0.03	0.43	0.0	0 *4	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	2.86	1.1	0.7	1.1	1.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.024	0.8 *3	0.2 *3	0.8 *3	0.8 *3
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.02	0.077				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.1	1.25				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.2	0.83				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.2	2.5				
乳	0.06	0.1	14.3	19.7	18.3	14.3
計			92.1	68.1	104.7	92.1
ADI 比 (%)			17.6	44.0	19.2	17.3

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の一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 食品中に残留するフルニキシン由来の残留物の全てがフルニキシンと仮定した場合の量。

食用組織: 基準値/総残留に占めるフルニキシンの割合

乳: 基準値/総残留に占めるフルニキシン及び5-ヒドロキシフルニキシンの割合

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*3: 各部位のうち、基準値が最も高い部位を用いた。

*4: 摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 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17年11月29日 残留基準告示
- 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 4月13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25年 5月15日 残留基準告示
- 平成24年12月11日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
- 平成24年12月11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25年 7月 1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25年11月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年 2月20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・食品担当部長 |
| 延東 | 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 | 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 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 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 | 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 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分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

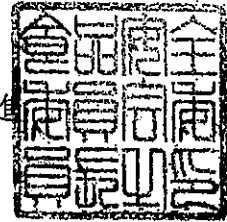
フルニキシンについては、現行の食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を変更しないことが適当である。



府食第524号
平成25年7月1日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年12月11日付け厚生労働省発食安1211第3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メグルミ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

フルニキシシ

(第3版)

2013年7月

食品安全委員会

目次

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

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

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2004年 10月 29日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（16消安第5870号）
- 2004年 11月 4日 第68回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 11月 16日 第20回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 4月 26日 第25回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 5月 13日 第27回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0913005）、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2006年 5月 25日 第53回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（第24条第2項関連）（厚生労働省発食安第0718020号）、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 10月 6日 第60回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 11月 2日 第166回食品安全委員会（報告）
- 2006年 11月 2日 から12月1日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 12月 13日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 12月 14日 第171回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

第2版関係

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

第3版関係

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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

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

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

第1版関係

(2005年9月30日まで)

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

(2007年2月11日まで)

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

第2版関係

(2011年9月30日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

第3版関係

(2012年7月1日から)

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

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

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

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

フルニキシシは、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、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、発がん性試験において、発がん性は認められなかった。したがって、フルニキシシは、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：フルニキシシ

英名：Flunixin

3. 化学名 (参照 2)

CAS (38677-85-9) : フルニキシシ

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

CAS (6284-40-8) : メグルミン (参考)

英名 : 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol

CAS (42461-84-7) : フルニキシシメグルミン (参考)

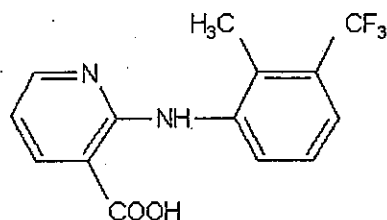
4. 分子式 (参照 1)

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$

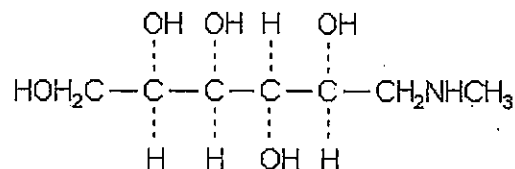
5. 分子量 (参照 1)

296.24

6. 構造式 (参照 1)



フルニキシシ (Flunixin)



メグルミン (Meglumine)

7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 3、43)

フルニキシシは非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) で、多くの例では可溶化のためにメグルミン塩の形態で製剤化されている。作用機作としては、生体のアラキドン酸カスケード中のシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、炎症の伝達物質であるプロスタグランジン類やトロンボキサン類の生合成を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を発揮する。

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

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

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

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット、吸収・排泄）（参照 4、5）

ラット（SD 系、雄 6 匹/時点）に 3 位のカルボキシル基の炭素を標識した ^{14}C 標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与（フルニキシンとして 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 ^{14}C 標識フルニキシン濃度は投与 1 時間後に C_{\max} を示し、15.60 $\mu\text{g eq/g}$ であった。その後、投与 24 時間後には 0.09 $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 48 時間後には 0.02 $\mu\text{g eq/g}$ 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 ^{14}C 標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与（フルニキシンとして 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 ^{14}C 標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与（フルニキシンとして 10 mg/kg 体重）し、糞及び尿中の排泄が検討された。

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

(2) 薬物動態試験（ラット、分布・代謝）（参照 4、6）

ラット（SD 系、雄 6 匹/時点）に 3 位のカルボキシル基の炭素を標識した ^{14}C 標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与（フルニキシンとして 10 mg/kg 体重）し、経時的（投与 1、6、24 及び 48 時間後）に小腸、血漿、血液、肝臓、腎臓、筋肉（投与部位及び対照部位）、大腸、下垂体、脾臓、副睾丸脂肪、肺、心臓、骨髄、下部腹腔脂肪、胃、精巣、胸腺、副腎、脾臓、甲状腺、脳及び眼球の各組織中の残留量、並びに小腸、大腸及び胃内容物の放射活性を測定した。投与 6 時間後までの放射活性濃度は小腸が最も高く、投与 1 時間後に 41.00 $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 6 時間後に 24.88 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ ）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 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ 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の、5'-ヒドロキシフルニキシンの、2'-ヒドロキシメチルフルニキシンの (これらの代謝物を以下「4'-OH 体」、「5'-OH 体」、「2'-MeOH 体」という。)、フルニキシンの及び水酸化体の抱合体並びにフルニキシンの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 標識フルニキシンの 7 日間強制経口投与後のフルニキシンの及び代謝物の割合 (%)

試料	雌雄	フルニキシンの及び代謝物の割合 (%)					
		フルニキシンの	4'-OH 体	5'-OH 体	2'-MeOH 体	フルニキシンの及び水酸化体の抱合体	フルニキシンのメチルエステル
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 -グルクロニダーゼ及び β -グルクロニドスルファターゼの混合酵素。

(3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 7~9)

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

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

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

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

*: フルニキシメグルミン遊離酸としての投与量

** : 90 日間反復投与後

n=5

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

表 3 イヌのフルニキシメグルミン投与における血漿中薬物動態パラメータ

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

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

(4) 薬物動態試験 (馬、吸収・排泄) (参照 10、11)

馬 (サラブレッド及びスタンダードブレッド種) を用いたフルニキシメグルミンの静脈内又は経口 (フルニキシメグルミンとして 1 mg/kg 体重) 投与における、血漿 C_{max} 、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ (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} (min)	T _{1/2} (β相) (h)
経口	フルニキシ として1	3	≤30	4.04
静脈内		—	—	1.6

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

(5) 薬物動態試験（馬、血中濃度）（参照44）

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

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

表 5 馬における異なる剤形の単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ①

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

投与量：両剤形ともにフルニキシメグルミンとして1.1 mg/kg 体重

n=8

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

薬物動態パラメータを表6に示した。

表 6 馬における異なる剤形の単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ②

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

(6) 薬物動態試験 (馬、分布) (参照 11、12)

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

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

(7) 薬物動態試験 (牛) (参照 13)

牛 (フリージアン種、泌乳雌及び雄各 3 頭) に 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 (フルニキシメグルミンとして 2.2 mg/kg 体重/日) し、薬物動態について検討された。

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

表 7 牛における 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 相性に変化を示した。血漿中放射活性濃度は α 相では投与後速やかに低下し、β 相ではやや緩やかに低下した。泌乳雌及び雄では、概ね同様の変化を示し、2 回投与後もほぼ同様の変化であった。第 1 及び 2 回投与後の平均血漿中放射活性濃度の変化を表 8 に示した。全血中放射活性濃度については、血漿中放射活性濃度より少し低い値であったが、濃度変動は同様であった。

表 8 牛における ^{14}C 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 ($\mu\text{g eq/mL}$)

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

n=3

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

表 9 牛における ^{14}C 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 ($\mu\text{g eq/mL}$)

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

*: 2 頭の平均値

n=3

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

表 10 牛における ^{14}C 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 ($\mu\text{g eq/g (mL)}$)

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

(8) 薬物動態試験 (サル) (参照 8、9)

サルにおける ^{14}C 標識フルニキシシメグルミンの単回筋肉内投与 (フルニキシシとして 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。

(9) その他の知見 (参照 6)

フルニキシシ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シが炎症組織に保持されることが指摘されている。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①) (参照 14、15)

豚 (交雑種、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭/時点) にフルニキシシメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与 (フルニキシシとして 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シ及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 11 に示した。

フルニキシシ及び 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/日投与群の最終投与 1 日後に 3 例中 1 例の血漿中で検出されたのみであった。

表 11 豚におけるフルニキシ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 ($\mu\text{g/g}$)

投与量* (mg/kg 体重/日)	組織	分析項目	最終投与後日数 (日)				
			1	7	14	21	28
2	血漿	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	—	—	—	—	/

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

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

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

同様に、豚 (LWD 系、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭/時点) にフルニキシシメグルミン製剤を 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及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 12 に示した。

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

表 12 豚におけるフルニキシシ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/日)	組織	分析項目	最終投与後日数 (日)				
			1	7	14	21	28
2	血清	フルニキシシ	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	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	—	—	/	/

2	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	0.20	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
筋肉 (背 最長筋)	フルニキシシ	0.01、— (2)	—	—			
	5-OH 体	—	—	—			
	2'-MeOH 体	0.02、— (2)	—	—			

—: 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

*: フルニキシシとしての投与量

n=3

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

(2) 残留試験 (豚②) (参照 16)

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

結果を表 13 に示した。

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

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

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

—: 検出限界 (0.010 µg/g) 未満

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

n=4

(3) 残留試験 (乳汁①) (参照 17)

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

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

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

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

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

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

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

—: 検出限界 (0.03 µg/g) 未満

N.T: 測定せず

n=3

*: フルニキシシンとしての投与量 (mg/kg)

** : 3 例の平均値を示す。

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

(4) 残留試験 (乳汁②) (参照 18)

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

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

を除いた 7 例は 5 $\mu\text{g eq/kg}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓 0.033~0.126 $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉 0.001~0.003 $\mu\text{g eq/g}$ 、脂肪 0~0.012 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ で、糞中排泄量の総投与量に対する割合は 58.58 及び 50.94 % であった。

(5) 残留試験 (乳汁③) (参照 19)

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

投与前に搾乳した乳汁からは 5-OH 体は検出されなかった。

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

(6) 残留試験 (馬①) (参照 45)

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

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

表 15 馬におけるフルニキシメグルミン製剤経口投与後のフルニキシンの組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与後日数 (日)			
	1	2	3	5
筋肉	<0.004(2)、0.008	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
肝臓	0.011、0.013、 0.067	<0.004、0.007、 0.009	<0.004(2)、0.005	<0.004(3)
腎臓	0.022、0.029、 0.095	0.014、0.018、 0.005	<0.004(2)、0.009	<0.004(3)
脂肪	<0.004、0.007、 0.013	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
小腸	0.005、0.007、 0.023	<0.004、0.004、 0.005	<0.004(3)	<0.004(3)

() 内に例数を記載

定量限界 : 0.004 µg/g

n=3

(7) 残留試験 (馬②) (参照 46)

馬 (サラブレッド種、2~8 歳、雄、去勢雄及び雌、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群) にフルニキシメグルミン製剤を 5 日間強制経口投与 (フルニキシメグルミンとして 1 mg/kg 体重/日、対照群は無処置) し、最終投与 1、2 及び 3 日後の組織中 (筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸) 残留が調べられた。各組織中のフルニキシメグルミン及び代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) を LC/S/MS を用いて測定した (定量限界 : 0.004 µg/g)。

フルニキシメグルミンについては、結果を表 16 に示した。フルニキシメグルミン残留濃度は、最終投与 3 日後までに筋肉で全例が、脂肪で 3 例中 2 例が定量限界未満となった。肝臓、腎臓及び小腸では最終投与 3 日後においても全例から検出された。「動物用医薬品関係事務の取扱いについて」(平成 12 年 3 月 31 日付け 12-33 農林水産省畜産局衛生課薬事室長通知) の第 4 の 1 「動物用医薬品のための毒性試験法等ガイドライン」の (5) 残留に関する試験に従い、組織中の最終排泄モデルとして知られている指数型減衰曲線から各時点における残留濃度を自然対数に変換した直線回帰分析結果では最終投与 4 日に、最大許容濃度 (95%信頼限界の上限) では最終投与 9 日後にはいずれの組織も定量限界未満となると推定された。

フルニキシメグルミンの代謝物については、5-OH 体は筋肉 (1/3 例) 及び小腸 (3/3 例) で最終投与 1 日後まで、肝臓 (1/3 例) 及び腎臓 (1/3 例) で最終投与 2 日後まで検出されたが、最終投与 3 日後では全例で定量限界未満となった。4'-OH 体は肝臓 (3/3 例) 及び腎臓 (2/3 例) で最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後では全例で定量限界未満となった。2'-MeOH 体は全組織中の全例でいずれの時点においても定量限界未満であった。

表 16 馬におけるフルニキシメグルミン製剤経口投与後のフルニキシンの組織中濃度 (µg/g)

試料	最終投与日数 (日)		
	1	2	3
筋肉	0.030、0.048、0.111	<0.004(2)、0.004	<0.004(3)
肝臓	0.547、1.169、0.376	0.011、0.025、0.096	0.006、0.016、0.030
腎臓	0.318、0.575、0.673	0.017、0.035、0.093	0.009、0.023、0.049
脂肪	0.028、0.038、0.153	<0.004、0.010、0.015	<0.004(2)、0.004
小腸	0.092、0.142、0.211	0.004、0.008、0.022	0.004、0.007、0.011

() 内に例数を記載

定量限界 : 0.004 µg/g

n=3

3. 急性毒性試験 (参照 20~24)

マウス及びラットの各投与経路におけるフルニキシメグルミンの急性毒性試験の結果を表 17 に示した。

表 17 マウス及びラットにおけるフルニキシメグルミンの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)	

() はフルニキシメグルミン換算値

* : 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 25)

ラット (CD 系、7週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメグルミンとして 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、線維増殖及び円形細胞集簇が認められ、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 26）

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シンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシシンとして 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/日投与群の雌 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/日投与群の 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/日投与群で 2 例、3.0 mg/kg 体重/日投与群で 20 例、6.0 mg/kg 体重/日投与群で 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/日投与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/日投与群の雄で Hb の低値が認められた。6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で好中球の増加、雄で Ht の低値、平均部分プロトンピ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/日投与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/日投与群の雌 2 例、6.0 mg/kg 体重/日投与群の雄 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/日投与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/日投与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/日投与群の 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日投与群の 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 はフルニキシシンとして 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 7)

イヌ (ビーグル種、5~7 か月齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの強制経口投与 (フルニキシメとして 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メとして 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 27)

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/日投与群では 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/日投与群の各 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。潜血便が 5 mg/kg 体重/日投与群の 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/日投与群の 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/日投与群の 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. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(ラット) (参照 28)

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6ppm: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、6ppm投与群の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、6ppm投与群で泌尿器の汚れ、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。

体重では、6ppm投与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、6ppm投与群の雄で低下が認められた。6ppm投与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。

糞便中の潜血が、投与28及び40週時に6ppm投与群の雄で統計学的に有意な高頻度で検出された。また、投与52週時に2ppm投与群の雄及び6ppm投与群の雌雄で有意な高頻度で検出された。

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、6ppm投与群で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、6ppm投与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2ppm投与群の雄で絶対重量、6ppm投与群の雌雄で絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では、6ppm投与群で腹腔の膿瘍、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、粘膜や漿膜の退色等も認められた。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。2ppm投与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、2ppm投与群の雄及び6ppm投与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。

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、1ppm投与群の4例、6ppm投与群の2例は採血時の事故で死亡

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 1 ppm (0.98 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

(2) 2年間発がん性試験 (マウス) (参照 29)

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。

体重では、6 ppm 投与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、6 ppm 投与群の雌で 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、6 ppm 投与群で、脾臓の腫大、腹腔又は骨盤腔内における所見 (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 2 ppm 以上の投与群 (2/120 及び 4/120 例) で、回腸の穿孔が 6 ppm 投与群の雄の 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、6 ppm 投与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。2 ppm 投与群の剖検で 2 例に潰瘍が認められたが、病理組織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亢進が認められた。

本試験において観察された項目における NOAEL はフルニキシシンメグルミンとして 2 ppm (1.8 mg/kg 体重/日相当) であり、フルニキシシンに換算すると 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 30)

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シンメグルミンの筋肉内 (投与 1~4 週: フルニキシシンとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日) 及び混餌投与 (投与 5~104 週: フルニキシシンとして 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。

⁴ 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整

一般状態では、全投与群で投与1~5週時に前肢に瘡蓋、炎症及び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か月後には消失した。また、高用量群では投与18週後以降に泌尿器周囲の被毛の汚れが増加し、投与42~53週後に多く観察されたが、その後減少した。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、全投与群で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

2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31）

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メグルミンの筋肉内投与（フルニキシメとして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 32)

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 日までを行い妊娠 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 6 mg/kg 体重/日投与群の 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/日投与群の 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Ⅲ節 (ラット) (参照 33)

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シンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシシンとして 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 日までを行い、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/日投与群の 9 例及び 6 mg/kg 体重/日投与群の 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/日投与群の数例に、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/日投与群で増量抑制が認められ、平均体重が低値を示した。平均着床数には投与の影響はみられなかった。

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/日投与群では約 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/日投与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/日投与群で高かったが、4 mg/kg 体重/日投与群では対照群と差はなかった。また、6 mg/kg 体重/日投与群の体重は低値を示した。4 mg/kg 体重/日投与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シンとして 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 34)

妊娠ウサギ (NZW 種、14~15 匹/投与群、16 匹/対照群) を用いたフルニキシシンメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシシンとして 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。6.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に舌の突出、3.0 mg/kg 体重/日投与群の後期吸収胚の 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シンとして 12.0 mg/kg 体重/日と考えられた。

7. 遺伝毒性試験 (参照 35~37)

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 18 及び表 19 にまとめた。

表 18 *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 19 *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 38)

(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。フルニキシンの場合は、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39~42）

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。その他、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いわれている。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（プロスタグランジン I₂、PGI₂）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 A₂（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、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、1 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

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。

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* 試験として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* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた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* 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されているが、リスク増加の原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 による 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と、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 0.60 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

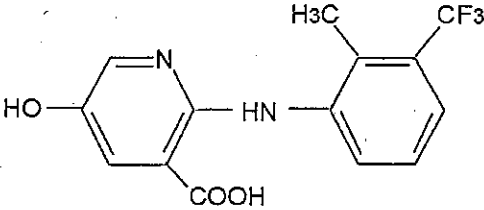
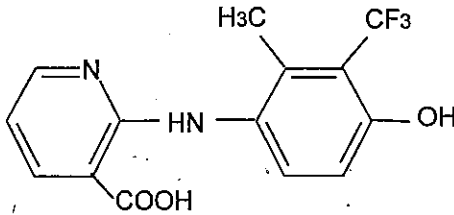
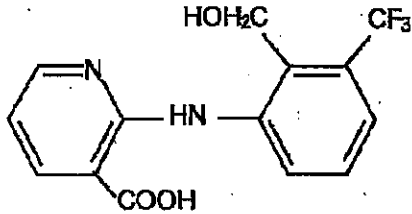
フルニキシシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

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/日投与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/日投与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> 
4'-OH 体	<p>4'-ヒドロキシフルニキシシ</p> 
2'-MeOH 体	<p>2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ</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
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞
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）量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
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、プロスタグランジン I ₂
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 A ₂

〈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%
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% : ¹⁴C-Sch14714NMG をラットに筋肉内投与した後の
¹⁴C-Sch14714 の組織分布、代謝、排泄 (未公表)
5. 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% : ¹⁴C-flunixinNMG をラットに筋肉内投与した後の ¹⁴C-flunixin
の吸収、排泄及び代謝 (未公表)
6. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 101-479, 1998
7. 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)
8. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (1) , 1999.
9. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (2) , 2000.
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% : ウマにおける非ステロイド系抗炎症薬の薬理 (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 (I) (未公表)
12. 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)
13. 株式会社インターベツト. Metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C 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)
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-1 残留性試験-1 (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 資料番号: 残留-2 残留性試験-2 (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 豚の使用禁止期間の改正に関する要望書の資料 (未公表)
17. 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)

18. 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 ¹⁴C-Flunixin meglumin (Study No.98493) (未公表)
19. 株式会社インターベツト. SCH14714 : A final residue depletion study of SCH14714 (Flunixin)-NMG in bovine milk following IV administration. (Study No.99093) (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 バナミン
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・メグルミンのラツト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 バナミン
バナミン注射液 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)
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 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラツト (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)
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 バナミン
バナミン注射液 5% : ラツト (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)
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 バナミン
バナミン注射液 5% : バナミン注射液 5% のラツトを用いた静脈内投与による急性毒性試験 (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 バナミン
バナミン注射液 5% : SCH14714NMG のラツトを用いた 4 週間の亜急性毒性試験 (未公表)
26. 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・メグルミンのラツ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)
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
バナミン別刷 : Subacute intramuscular toxicity in monkeys (P4454) (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
バナミン別刷 : Twelve-month oral (diet) toxicity study of SCH14714 NMG (flunixin meglumine) in rats (P-5760) (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
バナミン別刷 : 24-month oncogenicity study of SCH14714 NMG in mice (P-5403) (未公表)
30. 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 : Two-year oncogenicity study of sch 14714 NMG in rats (P-4787) (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 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 I 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 II 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)
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% : 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)
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・メグルミンの細菌を用いた復帰変異試験 (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・メグルミンの哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験 (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・メグルミンのマウスを用いる小核試験 (未公表)
38. 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)
39. Susanne Fries and Tilo Grosser : The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. Hematology (AM Soc Hematol Educ Program) , 2005 ; 445-51.
40. 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
41. 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
42. 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
43. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 バナミンペースト (未公表)
44. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 バナミンペースト : 吸収・分布・代謝及び排泄に関する試験 血中濃度 (ペースト剤と顆粒剤との比較) (未公表)
45. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 バナミンペースト : フルニキシンメグルミン製剤の馬における残留試験 (I) (未公表)

46. 株式会社インターベット. 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 バナミンペ
ースト：フルニキシメグルミン製剤の馬における残留試験（Ⅱ）（未公表）

