

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

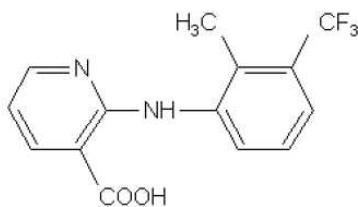
2-[[2-methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-3-pyridinecarboxylic acid (CAS)

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

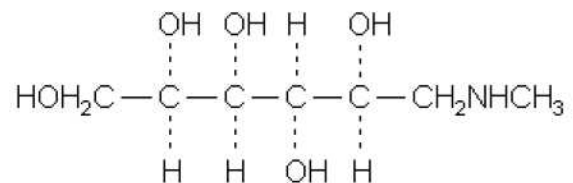
メグルミン (参考)

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
フルニキシシ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
フルニキシシ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
		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する。	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

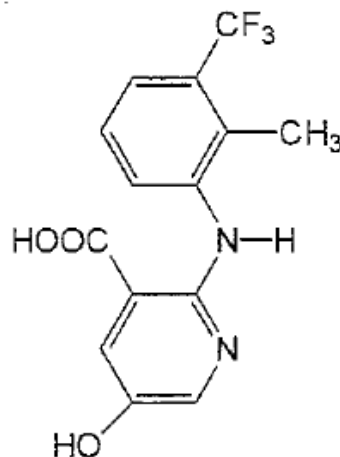
(1) ウシにおける分布、代謝

泌乳牛及び去勢雄牛に ^{14}C 標識フルニキシシン 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つた。

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ンの濃度を以下に示す。

表 1:ウシ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	
	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 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。

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ンとして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ンの濃度を以下に示す。

表5:ブタにフルニキシシンとして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ン濃度 (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シンの濃度を以下に示す。

表6:ブタにフルニキシシンとして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	<0.01, 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及び3日後の筋肉、脂肪、腎臓、肝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11: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	0.063±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(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、フルニキシン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、食品安全委員会にて意見を求めたフルニキ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食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
鱈渕	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)