

## フルニキシンメグルミンの諸外国における評価状況について

## 【現状】

フルニキシンは、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)であり、解熱作用を有する非麻酔性鎮痛剤である。作用機序は、アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害によるもので、プロスタグランジン類、特にプロスタグランジン  $F_{2\alpha}$  の生合成を抑制するものである。COX-1, 2 に対する選択性はCOX-1 について比較的高いと考えられている。

本剤は、馬に対しては骨格筋の障害、疼痛の緩和、ウシに対しては感染症に関係する炎症の抑制、ブタにおいては、乳房炎、子宮炎乳欠乏症の治療に用いられている。

動物用医薬品としては、フルニキシンをメグルミン塩として可溶化させた状態で使用されている。米国では、ウシ、ウマ、EUではウマ、ウシ、雌豚に対して使用されている。

国内では、ADI 及び MRL の設定は実施されていない。

## 【諸外国における評価状況】

当該物質については、米国では、1998 年に評価を実施し、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の結果から、0.72 $\mu$ g/kg 体重/日のADI が設定されている。

一方、EMA においては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の結果から、6  $\mu$ g/kg 体重/日のADI が設定されている。オーストラリアでも、評価の詳細は不明であるが、6  $\mu$ g/kg 体重/日のADI が設定されている。

なお、JECFA での評価は実施されていない。

【FDA の評価】<sup>1)</sup>

ADME、亜急性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、及び遺伝毒性の試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の結果に基づくもので、試験での NOEL 0.36 mg/kg 体重 に安全係数 500 を加味し、ADI 0.72  $\mu$ g/kg 体重/日(フルニキシンとして)と設定している。

安全係数として通常の 100 に 5 を加味した根拠は、本試験が発がん性試験であり、血液生化学的検査等を欠いていることによる。

【EMA の評価】<sup>2) 3)</sup>

ADME、急性、亜急性、生殖毒性、及び遺伝毒性の試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の結果に基づくもので、試験での NOEL 0.6 mg/kg 体重 に安全係数 100 を加味し、ADI 6  $\mu$ g/kg 体重/日(フルニキシンとして)と設定している。

## 【オーストラリアの評価】

評価の詳細は不明。しかし、ADI の設定は、NOEL 0.6 mg/kg 体重 に安全係数 100 を加味し、ADI 6  $\mu$ g/kg 体重/日(フルニキシンとして)と設定している。

## 【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

表. 1 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMA	オーストラリア	JECFA
試験	2 年間発がん性試験	90 日間亜急性毒性試験		/
対象	マウス	イヌ		
NOEL	0.36 mg/kg 体重	0.6 mg/kg 体重	0.6 mg/kg 体重	
安全係数	500	100	100	
ADI	0.72 $\mu$ g/kg 体重/日	6 $\mu$ g/kg 体重/日	6 $\mu$ g/kg 体重/日	

表. 2 FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMA
急性		マウス：>170 mg/kg 体重(経口) ラット：>113 mg/kg 体重(経口)
亜急性 (4週間)		ラット：1、2、4 mg/kg 体重(筋注) NOEL：2 mg/kg 体重 マウス：5、10、20 mg/kg 体重(遊離酸；筋注) NOEL：設定できず ラット：3、10、30 mg/kg 体重(筋注) NOEL：30 mg/kg 体重
亜急性 (6週間)		ラット：2、4、8、16 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：2 mg/kg 体重
亜急性 (90日)	ラット：1.5、3、6 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：3 mg/kg 体重	ラット：1.5、3、6 mg/kg 体重(経口) NOEL：3 mg/kg 体重 ラット：1.5、3、6 mg/kg 体重(筋注) NOEL：1.5 mg/kg 体重 マウス：0.01、0.05、0.15、0.4、0.6 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：0.6 mg/kg 体重
	マウス：5、15、45、60 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：45 mg/kg 体重/日	マウス：5、15、45、60 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：5 mg/kg 体重/日 ラット：5、15、45、60 mg/kg 体重(筋注) NOEL：決定できず
慢性 (1年)	ラット：1.0、2.0、6.0 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：1.0 mg/kg 体重	ラット：1.0、2.0、6.0 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：1.0 mg/kg 体重(as free acid)
発がん性 (約2年)	ラット：2、4、8 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：2 mg/kg 体重 (102 week) 発がん性は認められず マウス：0.36、1.2、3.6 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：0.36 mg/kg 体重 (97 week) 発がん性は認められず	ラット：2、4、8 mg/kg 体重(遊離酸；経口) 発がん性は認められず NOELは決定せず(データセット不足) マウス：0.6、2.0、6.0 mg/kg 体重(経口) 発がん性は認められず NOELは決定せず(データセット不足)
生殖毒性		ラット：1.5、3、6 mg/kg 体重(遊離酸；経口、一世代) NOEL：決定できず ラット：1、2、4 mg/kg 体重(遊離酸；筋注、一世代) NOEL：1 mg/kg 体重
催奇形性	ラット：1.5、3.0、6.0 mg/kg 体重(遊離酸；経口) NOEL：3.0 mg/kg 体重(母胎・胎児毒性) (催奇形性は認められず。)	ラット：1.5、3.0、6.0 mg/kg 体重(食道挿管) NOEL：3.0 mg/kg 体重(母胎・胎児毒性) (催奇形性は認められず。) ラット：3、5、7 mg/kg 体重(食道挿管) NOEL：3 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず。) ラット：2、4、6 mg/kg 体重(筋注) (催奇形性は認められず。) ラット：2、4、6 mg/kg 体重(筋注) NOEL：決定できず(母胎毒性)、2mg/kg(胎児毒性) (催奇形性は認められず。)
		ウサギ：3、9、15 mg/kg 体重(経口) NOEL：9 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず。) ウサギ：3、9、15 mg/kg 体重(経口) NOEL：3 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず。) ウサギ：3、6、12 mg/kg 体重(筋注) (催奇形性は認められず。)
ADI	根拠試験：マウスでの2年間発がん性試験 NOEL：0.36 mg(遊離酸)/kg 体重/日 SF：500 ADI：0.72 µg/kg 体重/日 (遊離酸)	根拠試験：マウスでの90日間急性毒性試験 NOEL：0.6 mg(遊離酸)/kg 体重/日 SF：100 ADI：6 µg/kg 体重/日 (遊離酸)

表. 3-1 変異原性に関する各種試験についてFDA、EMEA及びJECFAの評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMEA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験	チフス菌	8-1000µg/plate	不適切	チフス菌	未記載	陰性
DNA ポリメラーゼ試験	<i>E. coli</i> (pol A+/-)	0.03-300mg/mL 1-10000mg/plate	陽性	<i>E. coli</i> (pol A+/-)	0.03-300mg/mL	陽性
姉妹染色分体交換	-			酵母	8-24mg/mL	陽性
					5-25mg/mL (フルニキシメグルミン)	
					0.081-8.1mg/mL (フルニキシ)	陽性 (>0.27)
UDS 試験	ラット初代肝細胞	8-1000µg/ml	陰性	ラット初代肝細胞	8-1000µg/mL	陰性
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ	31-1000mg/ml (-S9) 23-720mg/ml (+S9) 200-500mg/ml (+S9)	陽性	マウスリンフォーマ	15.6-300µg/mL (+S9) -500µg/mL (+S9)	陽性 (高用量)
染色体異常試験	CHO	25-400µg/ml (±S9)	陽性	CHO	25-400µg/mL	陽性* (>200 ; +S9) (>100 ; -S9)

\*細胞毒性用量

表. 3-2 変異原性に関する各種試験についてFDA、EMEA及びJECFAの評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMEA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果
小核試験				マウス骨髓細胞	40、80mg/kg 体重/日 腹腔内、2日	陰性
					100、150mg/kg 体重/日 腹腔内、2日	陰性

【参考資料】

- 1) FDA : Freedom of Information Summary, SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION NADA 101-479, 1998.
- 2) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (1), 1999.
- 3) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUNIXIN, SUMMARY REPORT (2), 2000.