

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルニキシメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤(バナミンペースト)に係る食品健康影響評価(平成24年12月12日付 24消安第4252号)については、平成25年1月11日に開催された第148回動物用医薬品専門調査会において審議結果(案)がとりまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. フルニキシメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤(バナミンペースト)に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成25年5月20日(月)開催の食品安全委員会(第474回会合)の翌日の平成25年5月21日(火)から平成25年6月19日(水)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

フルニキシンメグルミンを
有効成分とする馬の経口投与剤
(バナミンペースト)

2013年5月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	4
1. ヒトに対する安全性	4
2. 残留試験	5
(1) 残留試験①	5
(2) 残留試験②	6
3. 馬に対する安全性	6
(1) 安全性試験①	6
(2) 安全性試験②	7
(3) 臨床試験	7
III. 食品健康影響評価	7
・別紙 1：代謝物略称、化学名及び構造式	9
・別紙 2：検査値等略称	10
・参照	10

<別添> (案) 動物用医薬品評価書 フルニキシシ (第 3 版)

〈審議の経緯〉

2012 年 12 月 12 日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（24 消安第 4252 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 20 日 第 474 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（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 洌子
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〉

（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

フルニキシンのメグルミンを有効成分とする馬の経口投与剤（バナミンペースト）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるフルニキシンのメグルミンは、非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）であるフルニキシンを可溶化するためにメグルミンを用いて塩の形態にしたものである。同主剤は世界各国で動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会において、フルニキシンのメグルミンを用いて実施された各種毒性試験結果からフルニキシンの ADI（0.0098 mg/kg 体重/日）が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の残留試験では、フルニキシンの残留濃度は時間の経過に伴い減少し、最終投与 5 日後には全例で定量限界未満となった。また、別の試験では最終投与 3 日後までの各組織中残留が測定されているが、各時点における残留濃度の統計学的に解析を行った結果では、最終投与 9 日後までにはいずれの組織も定量限界未満となると推定された。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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と考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は、フルニキシンメグルミンである。本製剤 1 g 中にフルニキシンメグルミンが 83.0 mg (フルニキシンとして 50 mg) 含まれている。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、馬の運動器疾患に伴う炎症及び疼痛の緩和である。

3. 用法・用量 (参照 1)

1 日 1 回体重 1 kg 当たりフルニキシンとして 1 mg (ペースト製剤として 0.02 g) を経口投与する。

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤 1 g 中に、賦形剤としてトウモロコシデンプンが 250.0 mg、湿潤剤・防腐剤としてプロピレングリコールが 100.0 mg、増粘剤としてカルメロースナトリウムが 12.0 mg、溶剤として精製水が適量含まれている。

5. 開発の経緯及び使用状況 (参照 2、3)

フルニキシンは、合成された非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) で、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害し、プロスタグランジンの産生を抑制することにより解熱・消炎・鎮痛効果を示すと考えられている。(参照 2) フルニキシンは通常可溶化のためフルニキシンメグルミンとして使用されている。(参照 3)

海外では、フルニキシンメグルミンを有効成分とする製剤は、注射剤、錠剤、顆粒剤及びペースト剤が馬、牛、豚等を対象に諸外国で販売されている。

日本においても、フルニキシンメグルミンを有効成分とする注射剤は馬、牛、豚等で承認され、販売されている。しかしながら、神経質な動物である馬において静脈内注射は大きなストレスになりうること、運動器疾患の治療では、継続的に消炎鎮痛剤の投与を必要とすることから、容易に投与可能な製剤として本製剤が開発された。なお、本製剤は、海外では馬を対象動物として、米国をはじめ 15 か国で承認・販売されている。(参照 2)

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 4～14)

主剤であるフルニキシンメグルミンは、フルニキシンのメグルミン¹塩であり、フルニキシンメグルミンを有効成分とする製剤は広く世界各国で動物用医薬品として使用されている。フルニキシンについては、EMA で ADI (6 µg/kg 体重/日) が設定されており、日本においても、食品安全委員会で ADI (0.0098 mg/kg 体重/日) が設定されてい

¹ メグルミン：ソルビトールから誘導されたアミノ糖。ヒト用の医薬品では、製剤原料としてヨード系造影剤を結合させ、その溶解性を高めるために使用されている。(参照 15)

る。(参照 4、5) 本製剤に使用されている添加剤のうち、トウモロコシデンブンについては通常食品として摂取されており、また、医薬品添加物として使用されている。また、プロピレングリコールは食品添加物及び医薬品添加物として使用されており、動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価されている。カルメロースナトリウムは JECFA において ADI は特定しない (Group ADI)²と評価されており、また、食品添加物及び医薬品添加物又は医薬品として使用されている。(参照 6～12) 以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

(1) 残留試験① (参照 13)

馬 (サラブレッド種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、本製剤を 5 日間強制経口投与 (フルニキシシとして 1 mg/kg 体重/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、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シ及び代謝物 (5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体) は LC/MS/MS を用いて測定した (定量限界: 0.004 µg/g)。

フルニキシシについては、結果を表 1 に示した。フルニキシシ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。フルニキシシ代謝物については、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 µg/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 1 馬における本製剤経口投与後のフルニキシシの組織中濃度 (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

² 加工セルロースであるエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムの Group ADI。

(2) 残留試験② (参照 14)

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）に本製剤を 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 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ン及び代謝物（5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体）は LC/MS/MS 用いて測定した（定量限界：0.004 µg/g）。

フルニキシンについては、結果を表 2 に示した。フルニキシン残留濃度は、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定量限界を超えて検出された。「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 日後に、最大許容濃度（95%信頼限界）の上限は最終投与 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。

フルニキシン代謝物については、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 日後に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 2 馬における本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. 馬に対する安全性

(1) 安全性試験① (参照 16)

馬（交雑種、成馬、去勢雄及び雌各 2 頭/群）に本製剤を 15 日間³経口投与（フルニキシンとして 4 mg/kg 体重/日(常用量の 4 倍量：4 頭の平均投与量)、対照群は主剤を除いた添加剤のみを投与）し、一般状態の観察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞便潜血検査及び BSP クリアランス検査が実施された。

³ 推奨投与期間（5 日間）の 3 倍の期間

一般状態、尿検査及び糞便潜血検査に投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査では、投与群の4例中3例で白血球数が約20%減少したが、白血球減少症がより顕著にみられた1例を除き、正常の範囲内であった。その後、投与群の全例が反発して白血球増加を呈したが、試験終了までに3例は正常値に回復し、1例のみ試験前よりわずかに高値を示した。白血球百分率では、主として好中球からなる相対的白血球増加が認められ、リンパ球増加も散発的に認められた。

血液生化学的検査では、血清酵素の検査値の変化に有意差はみられず、その他の検査値も正常の範囲内であった。

BSP クリアランス検査では、投与群の4例中2例に BSP クリアランス時間の延長がみられたが、投与期間の後期には投与前の値にまで戻った。

(2) 安全性試験② (参照 17)

馬(軽種、3~21歳、3頭/群)に本製剤を5日間経口投与(フルニキシンとして1(常用量)及び3(3倍量) mg/kg 体重/日、対照群は無処置)し、最終投与15日後まで、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、糞便潜血検査、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施し、観察期間終了後に剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査が実施された。

一般状態では、対照群及び常用量投与群に投与に起因する影響はみられなかったが、3倍量投与群では3例中1例に投与直後から1時間後まで流涎がみられた。

糞便潜血検査では、常用量投与群では投与に起因する影響はみられなかったが、3倍量投与群では3例中1例に一過性の陽性反応がみられた。

その他の検査項目に投与に起因する影響はみられなかった。

(3) 臨床試験 (参照 18)

国内の5施設において、運動器疾患(関節炎及び腱炎)と診断(触診、X線検査、超音波検査等)され、それに起因する跛行が認められる馬(計124頭)を用いて臨床試験が実施された。なお、84頭に本製剤を1~5日間強制経口投与(フルニキシンとして1 mg/kg 体重/日)し、40頭には本製剤と同様の主剤を含む注射剤を1~5日間静脈内投与(フルニキシンとして1 mg/kg 体重/日)した。

試験期間中に有害事象はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査においても投与に起因する影響はみられなかった。

III. 食品健康影響評価

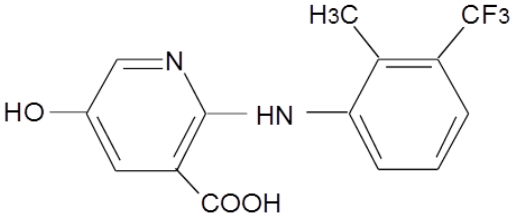
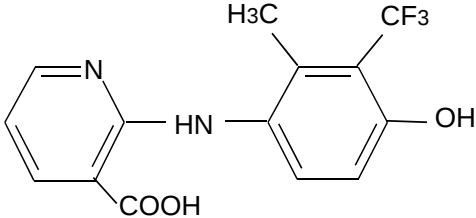
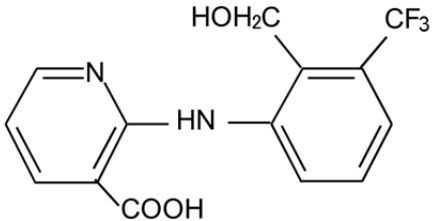
主剤であるフルニキシンメグルミンは、世界各国で動物用医薬品として使用されており、EMA で ADI (6 µg/kg 体重/日) が設定されている。日本でも、食品安全委員会において ADI (0.0098 mg/kg 体重/日) が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

残留試験において、フルニキシンの残留濃度は時間の経過に伴い減少し、[Ⅱ.2.(1)]では最終投与 5 日後には全例で定量限界未満となった。また、[Ⅱ.2.(2)]では最終投与 3 日後までの各組織中残留が測定されているが、各時点における残留濃度の統計学的に解析を行った結果では、最終投与 9 日後までにはいずれの組織も定量限界未満となると推定された。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、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と考えられる。

〈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	5-ヒドロキシフルニキシシ 
4'-OH 体	4'-ヒドロキシフルニキシシ 
2'-MeOH 体	2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ 

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
BSP	ブロムサルファレイン
EMEA	欧州医薬品審査庁
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法

〈参照〉

1. 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)
2. 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及び添付資料 バナミンペースト：起源又は開発の経緯 (未公表)
3. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の通知について」(平成 18 年 12 月 14 日付け 府食 1004 号)：(別添) 動物用医薬品評価書 フルニキシシメグルミンを有効成分とする製造用原体 (バナミン) 及び馬の消炎鎮痛剤 (バナミン注射液 5%) の再審査に係る食品健康影響評価について, 2006 年
4. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
FLUNIXIN(Extension to horses) SUMMARY REPORT (2), 2000
5. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の通知について」(平成 24 年 2 月 2 日付け府食 101 号)：(別添) 動物用医薬品評価書 フルニキシシ (第 2 版) 2012 年
6. 丸善食品総合辞典. 五十嵐脩, 小林彰夫, 田村真八郎編. 丸善株式会社, 1998 年, p421
7. 社団法人日本薬学会. 医薬品添加ハンドブック, 丸善株式会社 1989 年, p230～235, p310～311, p73～76
8. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の通知について」(平成 20 年 5 月 22 日付け府食 550 号)：(別添) 動物用医薬品評価書 ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分名とする寄生虫駆除剤 (マリンバンテル) の再試験に係る食品健康影響評価について, 2008 年
9. 厚生労働省. 食品添加物公定書 第 8 版. 2007 年, p577～578, p290
10. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の通知について」(平成 19 年 10 月 4 日付け府食 972 号)：(別紙) 動物用医薬品評価書 チアンフェニコールを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (ネオマイゾン注射液及びバシット注射液) の再試験に係る食品健康影響評価について, 2007 年
11. JECFA. Modified celluloses. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 26, 1989
12. 医薬品添付文書. バルコーゼ顆粒 75%
13. 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及び添付資料 バナミンペースト：フルニキシシメグルミン製剤の馬における残留試験 (I) (未公表)
14. 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及び添付資料 バナミンペースト：フルニキシシメグルミン製剤の馬における残留試験 (II) (未公表)

15. 第十六改正 日本薬局方解説書. 2011 年, C-4776-4776
16. 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及び添付資料 バナミン
ペースト：経口投与（ペースト）による安全性試験（未公表）
17. 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及び添付資料 バナミン
ペースト：バナミン ペーストの馬における安全性試験（未公表）
18. 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及び添付資料 バナミン
ペースト：臨床試験（未公表）