府食第７６３号
平成２７年９月２９日

農林水産大臣
林　芳正　殿

食品安全委員会
委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２７年４月２１日付け２７消安第１８３号をもって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ロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）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。

動物用医薬品評価書

フロルフェニコール及び フルニキシンメグルミンを 有効成分とする牛の注射剤 （レスフロール）

２０１５年９月

食品安全委員会

目　次

頁
〇審議の経緯 ……2
〇食品安全委員会委員名簿 ……2
〇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
〇食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 ……2
〇要　約 ……4

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……5
　１．主剤 ……5
　２．効能・効果 ……5
　３．用法・用量 ……5
　４．添加剤等 ……5
　５．開発の経緯 ……5

II．安全性に係る知見の概要 ……7
　１．ヒトに対する安全性 ……7
　（１）主剤 ……7
　（２）添加剤 ……11
　２．残留試験 ……11
　（１）残留試験（牛）① ……11
　（２）残留試験（牛）② ……12
　３．牛に対する安全性 ……13
　（１）安全性試験（牛） ……13
　（２）局所反応確認試験（牛） ……14
　（３）臨床試験（牛） ……15

III．食品健康影響評価 ……16

・別紙１：代謝物/分解物略称 ……17
・別紙２：検査値等略称 ……17
・参照 ……18

＜別添１＞動物用医薬品評価書　フロルフェニコール（第２版）
＜別添２＞動物用医薬品評価書　フルニキシン（第４版）

＜審議の経緯＞

2015 年　4 月　22 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（27 消安第 183 号）、関係資料の接受
2015 年　4 月　28 日　第 559 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　6 月　18 日　第 180 回動物用医薬品専門調査会
2015 年　6 月　26 日　第 104 回肥料・飼料等専門調査会
2015 年　8 月　18 日　第 573 回食品安全委員会（報告）
2015 年　8 月　19 日　から 9 月 17 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　9 月　18 日　動物用医薬品専門調査会座長及び肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　9 月　29 日　第 578 回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
熊谷　　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　　康（委員長代理）	熊谷　進
三森 国敏（委員長代理）	吉田　緑
石井 克枝	石井　克枝
上安平 冽子	堀口　逸子
村田 容常	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＞

（2013 年 10 月 1 日から）

山手 丈至　（座長）	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理）	辻　尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川　　整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

＜食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿＞

（2013 年 10 月 1 日から）

津田 修治（座長）	小林 健一	宮本　　亨
今井 俊夫（座長代理）	下位 香代子	山田 雅巳

荒川 宜親	髙橋 和彦	山中 典子
池　 康嘉	戸塚 恭一	吉田 敏則
石原 加奈子	中山 裕之	
今田 千秋	細川 正清	
桑形 麻樹子	宮島 敦子	

＜第 104 回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人＞

唐木 英明

要　約

フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるフロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では食品安全委員会によりフロルフェニコールの ADI として 0.01 mg/kg 体重/日、フルニキシンの ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合と単剤のフロルフェニコール製剤又はフルニキシンメグルミン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態及び急性毒性について比較検討された。本製剤においては配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。本製剤の毒性はフルニキシンメグルミン及びフロルフェニコールの両方に起因するものであると判断された。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

本製剤の臨床用量を牛の頸部皮下に投与した残留試験では、フロルフェニコールが投与 45 日後においても投与部位筋肉及び腎臓で検出（それぞれ 0.06 μg/g）された。フルニキシン及びその代謝物については、投与 10 日後の投与部位筋肉のみにフルニキシンが検出（0.05 μg/g）され、投与 15 日後以降には検出限界（0.01 μg/g）未満となった。

本製剤の牛における安全性試験及び臨床試験では、投与部位にのみ影響（腫脹及び硬結）が認められた。投与部位の硬結は時間経過とともに回復傾向を示し、臨床上の懸念はなく、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗菌剤であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．主剤

主剤は、フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンである。本製剤 1 mL 中にフロルフェニコールが 300 mg、フルニキシンメグルミンが 27.4 mg（フルニキシンとして 16.5 mg）含まれている。（参照 1）

２．効能・効果

有効菌種はパスツレラ・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカで、適応症は牛の発熱を伴う細菌性肺炎である。（参照 1）

３．用法・用量

体重 1 kg 当たり牛（搾乳牛を除く。）に本製剤として 0.067～0.133 mL（フロルフェニコールとして 20～40 mg 及びフルニキシンとして 1.1～2.2 mg）を 1 回皮下に注射する。（参照 1）

４．添加剤等

本製剤には、溶解剤、溶剤・防腐剤、安定剤及び溶剤が含まれている[1]。（参照 1）

５．開発の経緯

本製剤は、フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンの注射用配合剤である。主剤の 1 つであるフロルフェニコールは、1979 年に発見されたチアンフェニコール誘導体の合成抗菌薬で、細菌のタンパク質合成を阻害する。抗菌性スペクトルが広くクロラムフェニコール耐性株にも有効である。もう 1 つの主剤であるフルニキシンは、1966 年に合成された非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）で、その主たる作用機序として、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ（COX）活性の阻害によりプロスタグランジン（PG）産生を抑制し、解熱・消炎・鎮痛効果を示すと考えられている。注射剤の場合にはフルニキシンの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。（参照 2）

牛の肺炎は、牛呼吸器病症候群（BRDC）と呼ばれる複合感染の形態が一般的で、死亡による被害のほかに慢性化に伴う発育不良等により経済的な損失をもたらす。BRDC の一つであるパスツレラ症（線維素性肺炎）の原因菌であるパスツレラ・マルトシダ及びマンヘミア・ヘモリチカは、単独感染においても発熱、呼吸速迫、発咳、呼吸困難等の症状を発症することがあり、他のウイルスとの混合感染により症状がより重度になる。治療は、抗菌剤投与による薬物療法であり、注射剤の使用が一般的である。またその際には、解熱・消炎作用のある補助療法剤の併用投与が有効であるとされている。（参照 2）

このような背景から、抗菌剤であるフロルフェニコール及び解熱・消炎作用のあるフ

---

[1] 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

ルニキシンメグルミンを配合することにより、1 回の投薬で細菌性肺炎の治療を可能とするため、本製剤の開発が行われた。（参照 2）

フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンの注射用配合剤は、欧州を中心に広く承認され牛の治療に使用されている。（参照 2）

今回、本製剤が製造販売承認申請されたことに伴い、農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 83 条第 1 項の規定により読み替えて適用される同法第 14 条第 1 項の規定に基づき、本製剤を承認することについて、食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. ヒトに対する安全性

（1）主剤

① フロルフェニコール

本製剤の主剤の 1 つであるフロルフェニコールは、国内外ともに広く動物用医薬品として使用されており、日本では食品安全委員会により一日摂取許容量（ADI）として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。（参照 3）

② フルニキシンメグルミン

本製剤の主剤の 1 つ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塩であり、国内外ともに広く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、日本では食品安全委員会により ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日が設定されている。（参照 4）

③ 本製剤を用いた薬物動態試験（牛、皮下投与）

子牛（ホルスタイン種、体重 75～88 kg、雄 3 頭/群）の頸部皮下に本製剤を 0.065 又は 0.13 mL/kg 体重の用量で単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。各試験群のフロルフェニコール及びフルニキシンとしての投与量及び試験項目の種類を表 1 に示した。試料（血液、尿、糞及び組織）中のフロルフェニコール及びフルニキシン濃度は HPLC により測定された。また、牛にフロルフェニコール又はフルニキシン製剤をそれぞれ単独で投与したときの薬物動態と比較した。（参照 2、5～8）

表 1　試験群の構成と試験の種類

試験群	製剤投与量（mL/kg 体重）	投与量（mg/kg 体重）		試験の種類
		フロルフェニコール	フルニキシンメグルミン[a]	
1	0.065	20	1.1	吸収
2	0.13	40	2.2	吸収、分布、排泄

a：フルニキシンとして

a. 吸収

本製剤の皮下投与後におけるフロルフェニコール及びフルニキシンの薬物動態パラメーターを表 2 に示した。

フロルフェニコールは、試験群 1 では投与 4～8 時間後に、試験群 2 では投与 4～6 時間後に C_{max}（試験群 1：1.66 μg/g 及び試験群 2：2.92 μg/g）に達した後、徐々に減少した。

フルニキシンは、試験群 1 及び試験群 2 ともに投与 2 時間後に C_{max}（試験群 1：1.22 μg/g 及び試験群 2：1.88 μg/g）に達し、徐々に減少した。（参照 2、5）

表 2　牛における本製剤皮下投与後の
フロルフェニコール及びフルニキシンの薬物動態パラメーター

測定対象物質	投与量[a] (mg/kg 体重)	C_{max} (μg/g)	T_{max} (hr)	AUC[b] (μg･hr/g)	$T_{1/2}$ (hr)
フロルフェニコール	20	1.66	6.7	61.3	37.2
	40	2.92	4.7	82.9	27.6
フルニキシン	1.1	1.22	2.0	7.1	4.5
	2.2	1.88	2.0	13.5	5.7

a：フロルフェニコール又はフルニキシンとして
b：測定時間範囲は、フロルフェニコール 0～72 時間、フルニキシン 0～24 時間　　n=3

b.　**分布**

試験群 2 の投与 6 時間後における各組織中のフロルフェニコール及びフルニキシン並びにそれらの代謝物の濃度を表 3 に示した。（参照 2、5）

表 3　牛における本製剤皮下投与後のフロルフェニコール及びフルニキシン
並びにそれぞれの代謝物の組織中濃度（μg/g）

試料 (n=3)	フロルフェニコール及びその代謝物			
	フロルフェニコール	FFOH	$FFNH_2$	FFCOOH
血漿	3.26	<0.10～0.31	<0.10～0.42	<0.10～0.14
肝臓	2.06	0.46	0.73	<0.10～0.15
腎臓	7.39	1.36	1.46	0.99
肺	2.41	0.28	0.35	1.21
小腸	2.51	<0.10～0.17	0.23	<0.10～0.11
胆汁	5.12	0.57	0.42	<0.10～0.27
筋肉	3.43	<0.10	0.19	<0.10
脂肪	0.54	<0.10	<0.10	<0.10
試料 (n=3)	フルニキシン及びその代謝物			
	フルニキシン	2'-CH_2OH	5-OH	4'-OH
血漿	0.38	<0.10～0.11	<0.10	<0.10
肝臓	1.64	<0.10～0.10	<0.10～0.18	<0.10～0.17
腎臓	0.70	<0.10～0.16	0.15	<0.10
肺	0.22	0.25	<0.10	<0.10
小腸	0.21	<0.10	<0.10	<0.10
胆汁	0.89	0.49	2.71	0.39
筋肉	<0.10	<0.10～0.12	<0.10	<0.10
脂肪	<0.10	0.12	<0.10	<0.10

c.　**排泄**

試験群 2 の投与後 120 時間のフロルフェニコール及びフルニキシン並びにそれらの代謝物の尿中及び糞便中排泄率を表 4 に示した。（参照 2、5）

表 4　牛における本製剤皮下投与後 120 時間のフロルフェニコール及びフルニキシン並びにそれぞれの代謝物の尿中及び糞中排泄率（%、添加回収率補正値）

試料	フロルフェニコール及びその代謝物				合計
	フロルフェニコール	FFOH	$FFNH_2$	FFCOOH	
尿	23.6	2.0	4.6	4.9	35.0（98.6）[a]
糞	0.1	0.0	0.0	0.3	0.4（1.4）
合計	23.7	2.0	4.6	5.2	35.5（100）
試料	フルニキシン及びその代謝物				合計
	フルニキシン	2'-CH_2OH	5-OH	4'-OH	
尿	8.6	0.1	0.5	0.3	9.4（46.3）
糞	5.3	2.7	2.7	0.3	10.9（53.7）
合計	13.8	2.8	3.1	0.6	20.3（100）

a：（ ）内数値は尿及び糞中の未変化体及び代謝物の総排泄量を 100 とした時の割合（%）

d. **単剤投与時との比較**

本製剤及びフロルフェニコールの単剤をそれぞれフロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重の用量で牛に皮下投与したときの血漿中濃度を表 5 に示した。本製剤を皮下投与したときの血漿中フロルフェニコール濃度は、単剤の皮下投与時と近似していた。(参照 2、6) 牛にフロルフェニコールの単剤をフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日の用量で筋肉内投与したときの、投与 2 時間後の組織中フロルフェニコール濃度は、腎臓（4.9 μg/g）で最も高く、次いで胆汁（2.6 μg/g）であった。組織中代謝物として FFOH、$FFNH_2$ 及び FFCOOH の 3 種類が検出された。本製剤皮下投与時の体内分布は単剤の筋肉内投与時と同じ傾向を示した。（参照 2、7）また、同試験における尿中排泄は、総排泄量（投与後 72 時間までの尿及び糞中の未変化体及び代謝物の排泄量の合計）の 97%を占め、糞中排泄は 3%であった。尿中には、未変化のフロルフェニコールで尿中排泄量の 64%を占めた。投与経路による排泄速度の違いはあるが、本製剤皮下投与時のフロルフェニコールの排泄は単剤の筋肉内投与時と類似していた。（参照 2、7）

フルニキシンメグルミンの単剤をフルニキシンとして 2.0 mg/kg 体重の用量で静脈内投与したときと、本製剤を皮下投与したときの血漿中フルニキシン濃度を表 6 に示した。血漿中濃度は、投与経路は異なっているが、投与 18 及び 24 時間の時点では同等であった。（参照 2、5）牛に ^{14}C 標識フルニキシンメグルミンをフルニキシンとして 2.2 mg/kg 体重の用量で 24 時間間隔、2 回静脈内投与したときの、投与 24 時間後の組織中放射活性濃度は、胆汁（5.73 μg eq/g）、肝臓（0.53 μg eq/g）及び腎臓（0.52 μg eq/g）で高かった。代謝物についての比較はできなかったが、投与 24 時間後の肝臓に高濃度で分布している点で、本製剤皮下投与時の分布は類似していた。（参照 2、8）また、同試験における投与後 72 時間までの尿中排泄は投与放射活性の 47.1%、糞中排泄は 48.1%であった。投与経路による排泄速度の違いはあるが、本製剤の皮下投与時のフルニキシンの排泄は単剤の静脈内投与時と類似していた。（参照 2、8）

以上のことから、配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。

表 5　各製剤投与後における牛血漿中フロルフェニコール濃度（μg/g）

製剤	投与経路及び濃度[a]	投与後時間							
		1	2	3	4	6	12	24	48
本製剤	皮下（20）	0.91	1.20		1.47	1.61	1.21	0.90	0.65
単剤	皮下（20）	1.27		2.01		2.25	1.95	0.92	0.31

a：フロルフェニコールとして（mg/kg 体重）

表 6　各製剤投与後における牛血漿中フルニキシン濃度（μg/g）

製剤	投与経路及び濃度[a]	投与後時間								
		0.5	1	2	4	6	8	12	18	24
本製剤	皮下（2.2）	1.21	1.70	1.88	1.05	0.85	0.66	0.28	0.22	0.11
単剤	静脈内（2.0）	6.94	3.48	2.49	2.52	0.98	0.90	0.62	0.20	0.13

a：フルニキシンとして（mg/kg 体重）

④　配合剤を用いた急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、9 週齢、雌 3 匹/群）を用いて、本製剤の主剤 2 成分を本製剤と同じ比で配合した配合剤[2]のオリブ油懸濁液を、被験動物の死亡状況を確認しながら段階的に単回強制経口投与（段階 1 及び 2：300 mg/kg 体重、段階 3：2,000 mg/kg 体重）[3]し、逐次法による急性毒性試験[4]が実施された。

生死確認、一般状態、体重測定及び剖検の結果を表 7 に示した。

フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミン配合剤のラットへの経口投与時における LD_{50} は 1,000 mg/kg 体重と推定された。（参照 2、9）

表 7　ラットにおけるフロルフェニコール及びフルニキシン配合剤経口投与による急性毒性試験結果

項目	配合剤投与量（mg/kg 体重）		
	300（段階 1）	300（段階 2）	2,000（段階 3）
死亡率[a]	0/3	0/3	2/3
一般状態	異常なし	異常なし	・下痢（全例） ・自発運動低下、蒼白、体温低下（死亡例 2 例） ・下腹部の尿による汚れ（死亡例 1 例）
体重	増加抑制傾向（投与 4～8 日後）	増加抑制傾向（投与 4～8 日後）	・減少（全例）
剖検	異常なし	異常なし	・小腸の赤色化及び盲腸の拡張（死亡例 2 例）

a：供試動物 3 例中の死亡例数

フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンの単剤としての毒性と配合剤とし

[2] 配合比は、重量比でフロルフェニコール及びフルニキシンメグルミン 11：1 の割合である。
[3] 投与量はフロルフェニコールとフルニキシンメグルミンの重量の和で示されている。
[4] 経済協力開発機構（OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン 423（2001 年 12 月 17 日採択）に準拠。

ての毒性を比較検討した。フロルフェニコール又はフルニキシンメグルミンの雌ラットへの経口投与による LD_{50} 値は、それぞれ 2,000 超及び 130（フルニキシンとして 78）mg/kg 体重である。配合剤の LD_{50} 値は概ね 1,000 mg/kg 体重で、フルニキシンメグルミン量で表すと 83（フルニキシンとして 57.2）mg/kg 体重であった。また、フルニキシンの主な毒性として、小腸を主とする消化管障害が知られているが、配合剤の 2,000 mg/kg 体重投与群でみられた下痢、小腸の赤色化、盲腸の拡張等の変化について、申請者は、フルニキシンメグルミンの毒性徴候と同質であり、新たな毒性徴候は認められなかったとしている。以上のことから、配合剤の毒性は、フルニキシンメグルミンによるもので､フロルフェニコールとの配合による毒性の相乗的又は拮抗的影響は認められず、相加的なものと考えられたと申請者は考察している。（参照 2、9）

しかしながら、食品安全委員会は、配合剤の 2,000 mg/kg 体重投与群でみられた下痢や盲腸拡張等の変化は、フロルフェニコールの抗菌作用による可能性があり、配合剤の毒性はフルニキシンメグルミン及びフロルフェニコールの両剤に起因するものと判断した。また、これらの毒性影響は、相乗的又は拮抗的影響ではなく、相加的であると判断した。

（２）添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、溶解剤は、医薬品添加物や化粧品に使用され、欧州医薬品庁（EMEA）において ADI が設定されているが、急速に代謝され排出されることから最大残留値（MRL）は設定されていない。溶剤・防腐剤は、食品添加物や医薬品として使用されており、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において ADI が設定されている。安定剤は、JECFA において Group ADI として ADI を制限しない物質（Not Limited）と評価されている。溶剤は、医薬品添加物として使用され、JECFA において Group ADI が設定されている。

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（牛）①

子牛（ホルスタイン種、体重 65.0～99.0 kg、雄 4 頭/時点）の頸部皮下に本製剤を 0.133 mL/kg 体重の用量（フロルフェニコール 40 mg/kg 体重及びフルニキシン 2.2 mg/kg 体重含有）で単回投与し、残留試験が実施された。投与 1、3、5、10、15、30 及び 45 日後の肝臓、腎臓、筋肉（背最長筋及び投与部位筋肉）、小腸及び脂肪を採取し、組織中のフロルフェニコール濃度を TLC バイオオートグラフィーにより、フルニキシン及びその代謝物（2'-CH_2OH、4'-OH 及び 5-OH）の濃度を HPLC により測定した。

本製剤皮下投与後における各組織中のフロルフェニコール濃度及びフルニキシン濃度をそれぞれ表 8 及び表 9 に示した。

フロルフェニコールの各組織中濃度は、時間経過とともに減少し、投与 45 日後では、投与部位筋肉及び腎臓のそれぞれ 4 例中 1 例で僅かに検出（それぞれ 0.06 μg/g）され

たが、肝臓、筋肉（背最長筋）、小腸及び脂肪では全例で検出限界（0.05 μg/g）未満となった。

各組織中のフルニキシン及び代謝物の濃度は、投与 10 日後では投与部位筋肉にのみフルニキシンが検出され、投与 15 日後以降では検出限界（0.01 μg/g）未満となった。（参照 2、10）

表 8　本製剤皮下投与後における組織中フロルフェニコール濃度（μg/g）

試料 (n=4)	投与後日数（日）						
	1	3	5	10	15	30	45
肝臓	2.07	1.51	1.83	1.85	<0.05～0.74	<0.05～0.14	<0.05
腎臓	2.47	3.80	1.47	0.86	0.39	<0.05～0.16	<0.05～0.06
小腸	0.75	2.49	0.57	0.92	0.37	<0.05～0.17	<0.05
筋肉（背最長筋）	1.52	1.75	0.65	0.28	<0.05～0.14	<0.05～0.17	<0.05
筋肉（投与部位）	2,731	1,642	650	432	55.3	<0.05	<0.05～0.06
脂肪	1.86	1.76	0.72	0.40	0.14	<0.05～0.12	<0.05

表 9　本製剤皮下投与後における組織中フルニキシン濃度（μg/g）

試料 (n=4)	投与後日数（日）				
	1	3	5	10	15
肝臓	0.30	<0.01～0.04	0.01	<0.01	<0.01
腎臓	0.17	<0.01～0.02	<0.01～0.01	<0.01	<0.01
小腸	0.08	0.02	<0.01～0.01	<0.01	<0.01
筋肉（背最長筋）	<0.01～0.05	<0.01	<0.01		
筋肉（投与部位）	11.6[a]	0.23	0.43	0.05	<0.01
脂肪	<0.01	<0.01			

a：4 例の各測定値は 0.36、0.52、1.84 及び 43.5 μg/g、／：分析せず

（2）残留試験（牛）②

子牛（ホルスタイン種、体重 44.9～76.6 kg、雄 4 頭/時点）の頸部皮下に本製剤を 0.133 mL/kg 体重の用量（フロルフェニコール 40 mg/kg 体重及びフルニキシン 2.2 mg/kg 体重含有）で単回投与し、残留試験が実施された。投与 1、3、5、10、15、30 及び 45 日後の肝臓、腎臓、筋肉（背最長筋及び投与部位筋肉）、小腸及び脂肪を採取し、組織中のフロルフェニコール濃度を TLC バイオオートグラフィーにより、フルニキシン及びその代謝物（2'-CH_2OH、4'-OH 及び 5-OH）の濃度を HPLC により測定した。

本製剤皮下投与後における各組織中のフロルフェニコール濃度及びフルニキシン濃度をそれぞれ表 10 及び表 11 に示した。

フロルフェニコールの組織中濃度は時間経過とともに減少し、投与 30 日後では投与

部位筋肉及び小腸のそれぞれ 4 例中 3 例、並びに腎臓及び筋肉（背最長筋）のそれぞれ 4 例中 1 例に検出されたが（0.06～0.13 μg/g）、投与 45 日後では、全組織の全例で検出限界（0.05 μg/g）未満となった。

各組織中のフルニキシン及び代謝物の濃度は、投与 10 日後では投与部位筋肉にのみフルニキシンが検出され、投与 15 日後以降では検出限界（0.01 μg/g）未満となった。（参照 2、11）

表 10　本製剤皮下投与後における組織中フロルフェニコール濃度（μg/g）

試料	投与後日数（日）						
(n=4)	1	3	5	10	15	30	45
肝臓	1.83	1.59	0.47	0.23	<0.05～0.18	<0.05	<0.05
腎臓	7.13	3.30	1.58	0.54	<0.05～0.21	<0.05～0.08	<0.05
小腸	1.82	0.92	0.25	0.26	<0.05～0.19	<0.05～0.13	<0.05
筋肉（背最長筋）	2.07	1.17	0.22	0.14	<0.05～0.17	<0.05～0.10	<0.05
筋肉（投与部位）	96.61	80.75	17.76	5.67	1.42	<0.05～0.09	<0.05
脂肪	0.95	0.84	<0.05～0.26	<0.05～0.14	<0.05～0.08	<0.05	<0.05

表 11　本製剤皮下投与後における組織中フルニキシン濃度（μg/g）

試料	投与後日数				
(n=4)	1	3	5	10	15
肝臓	0.20	<0.01～0.04	<0.01～0.02	<0.01	<0.01
腎臓	<0.01～0.12	<0.01～0.02	<0.01	<0.01	
小腸	<0.01～0.06	<0.01～0.02	<0.01	<0.01	
筋肉（背最長筋）	<0.01～0.02	<0.01	<0.01		
筋肉（投与部位）	<0.01～0.09	0.08[a]	<0.01～0.11	<0.01～0.05	<0.01
脂肪	<0.01～0.04	<0.01～0.03	<0.01	<0.01	

a：4 例の各測定値は 0.03、0.05、0.22 及び 0.01 μg/g、／：分析せず

3．牛に対する安全性

（1）安全性試験（牛）

牛（交雑種、8～12 か月齢、体重 142～251 kg、去勢雄及び雌各 4 頭/群）の頸部皮下に、本製剤を 1 倍量（0.13 mL/kg 体重）、3 倍量（0.40 mL/kg 体重）及び 5 倍量（0.67 mL/kg 体重）の用量で 1 日 1 回、3 日間連続で投与し、安全性試験が実施された。対照群には生理食塩液を投与した。

試験群の設定及び投与による影響を表 12 に示した。

一般状態では、投与部位の反応（腫脹）を除き、投与に起因する異常な変化は認められなかった。3 倍量投与群では摂餌量の減少が、5 倍投与群では飲水及び摂餌量の減少

がみられた。5 倍量投与群で体重の減少傾向がみられた。

尿検査では、5 倍量投与群で比重の増加がみられ、飲水量の減少による二次的影響と考えられた。

血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び糞便検査では、投与に起因する異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、投与部位を除くその他の臓器及び組織では、投与に起因する異常は認められなかった。臓器重量では投与による変化は認められなかった。

以上の結果より、本製剤の臨床最高適用量である 0.13 mL/kg 体重（フロルフェニコール 40 mg/kg 体重、フルニキシン 2.2 mg/kg 体重）を単回皮下投与する用法では、投与部位における障害性を除き、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。（参照 2、12）

表 12　試験群の設定及び製剤投与による影響

試験群	投与液量（mL/kg 体重）	投与量（mg/kg 体重）		製剤投与による影響
		フロルフェニコール	フルニキシン	
対照	0.67[a]	0	0	なし[b]
1 倍量	0.13	40	2.2	・投与部位の変化（浮腫、線維素の析出、炎症、筋変性）
3 倍量	0.40	120	6.6	・摂餌量減少、投与部位の変化（浮腫、線維素の析出、出血、炎症）
5 倍量	0.67	200	11.0	・体重、摂餌量及び飲水量の減少、尿の比重増加、投与部位の変化（浮腫、線維素の析出、出血、炎症）

a：生理食塩液を投与
b：対照群でも投与部位に出血及び炎症がみられた。

（2）局所反応確認試験（牛）

子牛（ホルスタイン種系、体重 80.5～84.0 kg、雄 3 頭）を用い、本製剤（フロルフェニコール 300 mg/mL、フルニキシンとして 16.5 mg/mL 含有）を 10 mL（1 か所当たりの最高投与量）の用量で右側頸部皮下に投与し、その 15 日後に同量を左側頸部皮下に投与した。投与開始 45 日後まで一般状態及び投与部位の観察を行い、観察期間終了後、投与部位の肉眼的及び病理組織学的検査を行った。

一般状態では、試験期間を通じ投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

投与部位の観察では、投与直後に一過性の疼痛反応がみられ、投与 4 時間後の観察では腫脹がみられた。腫脹は時間経過とともに増大し投与 2 日後以降には縮小したが、その後硬結として投与 24～35 日後まで認められた。

投与部位の肉眼観察では、癒着又は腫瘤が 1 回目投与部位の右側頸部に 3 例中 2 例、2 回目投与部位の左側頸部には全例で認められた。癒着は剥皮が容易であり軽度であった。腫瘤は筋膜上の皮下組織内に限局して認められた。

投与部位の病理組織学的検査では、肉眼的にみられた癒着はいずれも線維性結合組織、線維芽細胞及びリンパ球浸潤反応を主体とした肉芽組織として認められた。投与部位直下筋肉では、皮下組織からの炎症波及像及び肉芽組織等の反応は認められず、投与による影響はみられなかった。（参照 2、13）

（3）臨床試験（牛）

国内の 4 施設において、発熱を伴う細菌性肺炎と診断された子牛（22～148 日齢、平均体重 100 kg、計 134 頭）を用いた臨床試験が実施された。子牛には本製剤又は対照の製剤を表 13 に示す投与経路、液量及び投与回数で投与を行い、投与開始 11 日後までの一般状態を観察して、投与に起因する有害事象の有無を検討した。投与部位の観察は、投与開始後 30 日及び 45 日に実施された。

試験群の構成及び本製剤投与による有害事象に関する観察結果のまとめを表 13 に示した。

本製剤を投与した群（試験群 1 及び 2）では、投与部位における異常所見を除き、副作用を含む有害事象は認められなかった。異常所見は、投与直後に注射液が皮下に貯留することにより生ずる腫脹であり、時間経過とともに軽度の硬結に変化した。硬結の発生率は投与 30 日後より投与 45 日後の方が低く、回復傾向が認められ、臨床上問題となるものではないと考えられた。（参照 2、14）

表 13　試験群の構成及び有害事象に関する観察結果のまとめ

群 （頭数）	製剤及び 投与経路	製剤投与液量 （mL/kg 体重） 及び投与回数	投与量 （mg/kg 体重）	有害事象 （副作用を含む）
試験群 1 （45）	本製剤 （皮下）	0.067 （単回）	フロルフェニコール：20、フルニキシン：1.1	・投与部位（腫脹及び硬結 [a]）を除き有害事象認められず
試験群 2 （45）	本製剤 （皮下）	0.133 （単回）	フロルフェニコール：40、フルニキシン：2.2	・投与部位（腫脹及び硬結 [b]）を除き有害事象認められず
対照群 1 （22）	フロルフェニコール製剤のみ （筋肉内）	0.05 （1 日 1 回、2～3 日間）	フロルフェニコール：10	認められず
対照群 2 （22）	①フロルフェニコール製剤（筋肉内）＋②フルニキシン製剤（静脈内）	①0.05（1 日 1 回、2～3 日間） ②0.04（単回 [c]）	フロルフェニコール：10、フルニキシン：2.0	認められず

a：投与開始後 30 日及び 45 日の硬結発生率はそれぞれ 22/45 例（48.9%）及び 11/45 例（24.4%）
b：投与開始後 30 日及び 45 日の硬結発生率はそれぞれ 26/45 例（57.8%）及び 14/45 例（31.1%）
c：フロルフェニコール製剤の初回投与時のみ、

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるフロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンは、それぞれ動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では食品安全委員会によりフロルフェニコールの ADI として 0.01 mg/kg 体重/日、フルニキシンの ADI として 0.0098 mg/kg 体重/日が設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合と単剤のフロルフェニコール製剤又はフルニキシンメグルミン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態及び急性毒性について比較検討された。本製剤においては配合剤の薬物動態に相互作用は認められなかった。本製剤の毒性はフルニキシンメグルミン及びフロルフェニコールの両方に起因するものであると判断された。

本製剤に使用されている添加剤については、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。

本製剤の臨床用量を牛の頸部皮下に投与した残留試験では、フロルフェニコールが投与 45 日後においても投与部位筋肉及び腎臓で検出（それぞれ 0.06 μg/g）された。フルニキシン及びその代謝物については、投与 10 日後の投与部位筋肉のみにフルニキシンが検出（0.05 μg/g）され、投与 15 日後以降には検出限界（0.01 μg/g）未満となった。

本製剤の牛における安全性試験及び臨床試験では、投与部位にのみ影響（腫脹及び硬結）が認められた。投与部位の硬結は時間経過とともに回復傾向を示し、臨床上の懸念はなく、投与した牛に対する安全性に問題となる影響はないと考えられた。

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。

なお、本製剤の使用に当たっては、フロルフェニコールがチアンフェニコール系合成抗菌剤であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
フロルフェニコール代謝物/分解物	
FFOH	フロルフェニコールアルコール体
$FFNH_2$	フロルフェニコールアミノ体
FFCOOH	フロルフェニコールオキサミン酸体
フルニキシン代謝物/分解物	
5-OH	5-ヒドロキシフルニキシン
4'-OH	4'-ヒドロキシフルニキシン
2'-CH_2OH	2'-ヒドロキシメチルフルニキシン

＜別紙２：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
BRDC	牛呼吸器病症候群
C_{max}	最高濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
EMA（EMEA）	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD_{50}	半数致死量
MRL	最大残留基準値
NSAID	非ステロイド系消炎鎮痛薬
OECD	経済協力開発機構
PG	プロスタグランジン
$T_{1/2}$	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	最高濃度到達時間

＜参照＞

1. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料概要（非公表）
3. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 19 年 8 月 30 日付け府食第 822 号）：別紙　動物用医薬品評価書「フロルフェニコールの食品健康影響評価について」、2007 年 8 月.
4. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 18 年 12 月 14 日付け府食第 1005 号）：別紙　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 12 月：（別添）フルニキシンメグルミンの食品健康影響評価について
5. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 11（非公表）
6. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 16（非公表）
7. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 15（非公表）
8. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 17（非公表）
9. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 6（非公表）
10. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 13（非公表）
11. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 14（非公表）
12. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 7（非公表）
13. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 18（非公表）
14. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書「レスフロール」－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書　添付資料 12（非公表）

別添１

動物用医薬品評価書

フロルフェニコール

（第２版）

２０１５年８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
○　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 ……5
○　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） ……8
（２）薬物動態試験（豚） ……8
（３）薬物動態試験（牛） ……9
２．残留試験 ……10
（１）残留試験（豚） ……10
（２）残留試験（牛） ……11
３．急性毒性試験 ……13
（１）急性毒性試験 ……13
４．亜急性毒性試験 ……13
（１）4 週間亜急性毒性試験（ラット） ……13
（２）13 週間亜急性毒性試験（マウス） ……14
（３）13 週間亜急性毒性試験（ラット） ……14
（４）13 週間亜急性毒性試験（イヌ） ……15
５．慢性毒性及び発がん性試験 ……16
（１）52 週間慢性毒性試験（ラット） ……16
（２）52 週間慢性毒性試験（イヌ） ……17
（３）104 週間発がん性試験（ラット） ……17
（４）2 年間発がん性試験（マウス） ……18
６．繁殖毒性試験及び発生毒性試験 ……18
（１）二世代繁殖試験（ラット） ……18

（２）発生毒性試験（ラット）……19
（３）発生毒性試験（マウス）……19
７．遺伝毒性試験……19
８．一般薬理試験……20
（１）中枢神経系への作用……20
（２）心臓、循環系への作用……20
（３）体性神経系への作用……21
（４）末梢自律神経系への作用……21
（５）血液凝固系に対する作用……21
（６）その他……21
９．微生物学的影響に関する特殊試験……21
（１）ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）……21
（２）臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）……22
１０．ヒトにおける知見について……22
（１）ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響……22
１１．その他……22

III. 食品健康影響評価について……23
１．繁殖毒性及び発生毒性について……23
２．遺伝毒性/発がん性について……23
３．毒性学的影響のエンドポイントについて……23
４．微生物学的影響のエンドポイントについて……23
５．食品健康影響評価……24
＜別紙 1：代謝物略称＞……24
＜別紙 2：検査値等略称＞……25
＜参照＞……26

＜審議の経緯＞

第 1 版関係

2005 年　9 月　13 日　厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価（第 24 条第 1 項関連）について要請（厚生労働省発食安第 0913007 号）、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　7 月　18 日　厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価（第 24 条第 2 項関連）について要請（厚生労働省発食安第 0718021 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）

2007 年　1 月　12 日　厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価（第 24 条第 2 項関連）について要請（厚生労働省発食安第 0112020 号）

2007 年　1 月　15 日　関係書類の接受

2007 年　1 月　18 日　第 174 回食品安全委員会（要請事項説明）

2007 年　3 月　13 日　第 71 回動物用医薬品専門調査会

2007 年　4 月　27 日　第 73 回動物用医薬品専門調査会

2007 年　5 月　30 日　第 75 回動物用医薬品専門調査会

2007 年　6 月　22 日　第 77 回動物用医薬品専門調査会

2007 年　7 月　12 日　第 198 回食品安全委員会（報告）

2007 年　7 月　12 日　から 8 月 10 日まで　国民からの意見・情報の募集

2007 年　8 月　28 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

2007 年　8 月　30 日　第 204 回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣に通知）

第 2 版関係

2015 年　4 月　23 日　厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価（第 24 条第 1 項関連）について要請（厚生労働省発食安 0421 第 1 号）、関係書類の接受

2015 年　4 月　28 日　第 559 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015 年　6 月　26 日　第 104 回肥料・飼料等専門調査会

2015 年　8 月　12 日　肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2015 年　8 月　18 日　第 573 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

第１版関係

（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

第２版関係

（2015 年 6 月 30 日まで）

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

（2015 年 7 月 1 日から）

佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井　克枝
堀口　逸子
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
明石 博臣
江馬　眞
大野 泰雄
菅野　純
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸
寺本 昭二
長尾 美奈子
中村 政幸
林　真
藤田 正一

（2007 年 2 月 13 日まで）

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

（2007 年 9 月 30 日まで）

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

＜食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿＞

第 2 版関係

（2013 年 10 月 1 日から）

津田 修治（座長*）	小林 健一	宮本　 亨
今井 俊夫（座長代理*）	下位 香代子	山田 雅巳
荒川 宜親	髙橋 和彦	山中 典子
池　 康嘉	戸塚 恭一	吉田 敏則
石原 加奈子	中山 裕之	
今田 千秋	細川 正清	
桑形 麻樹子	宮島 敦子	

* : 2013 年 10 月 10 日から

＜第 104 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿＞

唐木 英明

要　約

広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である「フロルフェニコール（Florfenicol）」（CAS No. 73231-34-2）について、食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態試験（牛）及び残留試験（牛）が提出された。

評価に用いた試験成績は薬物動態（ラット、豚、牛）、残留（豚、牛）、急性毒性（ラット、マウス）、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ）、慢性毒性（イヌ、ラット）、発がん性（ラット、マウス）、繁殖毒性及び発生毒性（ラット、マウス）、遺伝毒性並びに微生物学的影響に関する試験成績等である。

遺伝毒性については、*in vitro* の染色体異常試験において一部陽性の所見がみられたが、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験においては全て陰性であったことから、生体にとって問題となる毒性はないと考えられた。また、発がん性は認められなかったことから、一日摂取許容量（ADI）を設定することが可能であると判断した。

各毒性試験の NOAEL の最小値はイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であった。毒性学的一日摂取許容量（ADI）はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。一方、微生物学的影響から導き出された ADI は 0.012 mg/kg 体重/日と設定した。

以上より、フロルフェニコールの食品健康影響評価については、ADI として 0.01 mg/kg 体重/日を設定した。なお、薬剤耐性菌を介した影響については別途考慮する必要があり、これについては検討中である。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

合成抗菌剤

２．有効成分の一般名

和名：フロルフェニコール

英名：Florfenicol （参照 2、3）

３．化学名

CAS（No. 73231-34-2）

英名：2,2-Dichloro-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]ethyl]-acetamide （参照 4）

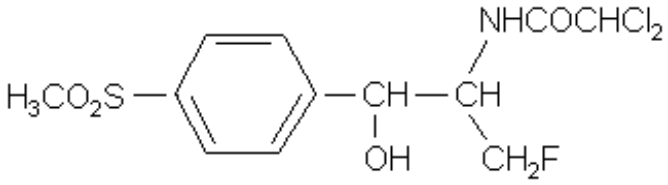
４．分子式

$C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$ （参照 2、3）

５．分子量

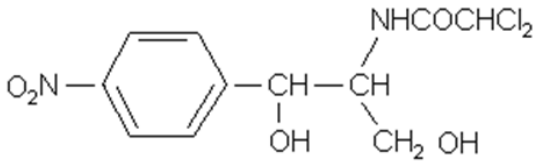
358.2 （参照 2、3）

６．構造式



（参照 2、3）

＜参考＞ クロラムフェニコール（Chloramphenicol）



７．開発の経緯及び使用状況等

フロルフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。効果は一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の 70S リボゾームの 50S サブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、タンパク質合成を阻害する。（参照 5）

フロルフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏といった家畜の他、一部の魚類にも使用されている。米国、EU 諸国においても牛、豚、鶏、羊及び魚類（finfish）に対して使用が認められている。ヒト用医薬品としての使用はない。

今回、フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンを有効成分とする牛（搾乳牛を除く。）の注射剤の承認及びフロルフェニコールを有効成分とする豚の経口投与剤の適用拡大（動物種(牛)の拡大）に伴う残留基準設定に係る評価が厚生労働大臣から要請されたものである。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品承認時申請書資料等をもとに、フロルフェニコールの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 2～43）

代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1．薬物動態試験

（1）薬物動態試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 6 匹）に ^{14}C 標識フロルフェニコール[1]を 7 日間経口投与（65 mg/kg 体重）し、1 及び 6 回目の投与後 24 時間までの尿と糞が採取された。

1 回目投与後 24 時間の尿中に平均して総投与放射活性の約 62.7%（雄：59.2%、雌：66.2%）、糞中に約 16.1%（雄：19.6%、雌：12.6%）が排泄された。6 回目投与後 24 時間では、尿中に平均して総投与放射活性の約 60.4%（雄：52.4%、雌：68.5%）、糞中には約 23.9%（雄：30.4%、雌：17.4%）が排泄された。総投与放射能に対する回収率は低下したが、排泄経路の割合はほぼ同じであった。被験動物は 7 回目投与 2 時間後に安楽死、剖検され組織中の分布が調べられた。血液中より高い放射活性を示した臓器は肝臓と腎臓であった。（参照 6）

さらに上記で採取された、血漿、尿、糞及び肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の代謝物の同定が試みられている。TLC、HPLC により各試料を分離したところ、試料の種類により存在比は異なるものの 5 種類に分離された。（参照 7）尿、糞についてさらに詳細に検討されたところ、これらは未変化体の他、フロルフェニコールアミン（$FFNH_2$）、フロルフェニコールオキサミド酸（FFCOOH）、フロルフェニコールアルコール（FFOH）、モノクロロフロルフェニコールであった。尿中からは未変化体、糞中からは $FFNH_2$[2]が主に検出された。（参照 8）

（2）薬物動態試験（豚）

豚（ランドレース種、3 頭）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）において、T_{max} は 1 時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は約 4.2 μg/mL、$T_{1/2}$ は約 5.2 時間であった。投与 1 及び 8 時間後の組織中分布を調査したところ、1 時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の 2 倍以上を示した。8 時間後ではこれらの濃度は全ての組織で 1/2 程度に低下していた。代謝物の FFCOOH は肝臓、腎臓、胆汁、血漿で認められたが 8 時間後では肝臓、腎臓で 1/2 程度となり、未変化体と同様の挙動を示した。$FFNH_2$ は未変化体の 1/10 未満で、FFOH はほとんど検出されなかった。未変化体及び代謝物を合計し

[1] ベンゼン環の炭素すべてに標識

[2] 抱合体含む

て 24 時間までに投与量の約 57%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。（参照 9）

（３）薬物動態試験（牛）

牛（ホルスタイン種、3 頭）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）において、T_{max} は 1 時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は約 1.6 μg/mL、$T_{1/2}$ は約 18.2 時間であった。投与 2 及び 24 時間後の組織中分布を調査したところ、2 時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の 2 倍以上を示した。24 時間後ではこれらの濃度は 1/2 程度に低下していた。代謝物の FFCOOH は胆汁で高く、肝臓、肺、腎臓、小腸、脂肪、血漿で認められたが 24 時間後では未変化体と同様に減少した。$FFNH_2$ は未変化体の 1/5 程度で、FFOH はさらに微量であった。未変化体及び代謝物を合計して 48 時間までに投与量の約 52%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。（参照 10）

子牛（4 頭/群）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与又は皮下投与（40 mg/kg 体重）において、筋肉内投与時の血清中濃度の C_{max} は 15.1 μg/mL、T_{max} の中央値は 1.0 時間、$T_{1/2}$ は 12.2 時間[3]、AUC（投与から最終測定値まで）は 194 μg・hr/mL、AUC（投与から消失まで）は 213 μg・hr/mL であった。

皮下投与時の血清中濃度の C_{max} は 2.93 μg/mL、T_{max} の中央値は 4.0 時間、$T_{1/2}$ は 79.8 時間[4]、AUC（投与から最終測定値まで）は 101 μg・hr/mL、AUC（投与から消失まで）は 265 μg・hr/mL であった。（参照 11）

子牛（3 頭/群）にフロルフェニコールを単回皮下投与（20 mg/kg 体重）及び反復筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日を 3 日間）した試験が実施されている。試験終了後 14 日間の休薬期間を設け、投与方法を入れ替えて同様に投与を行なった。

単回皮下投与群の血漿中濃度の C_{max} は投与 6 時間後に認められ、投与 24 時間後で 1.0 ppm まで低下した。反復筋肉内投与群の血漿中濃度の C_{max} は 3 日間とも投与 3 時間後に認められ、投与 24 時間後で 1 ppm 以下に低下した。（参照 12）

子牛（ホルスタイン種系、雄 3 頭/群）にフロルフェニコールを単回経口投与（5 又は 10 mg/kg 体重）又は単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

各投与群における薬物動態パラメーターを表 1 に示した。経口投与の 2 群は、いずれも投与 1～2 時間後に最高値を示し、投与 48 時間後には検出限界（0.02 μg/mL）未満となった。

5 mg/kg 体重を経口投与した群における投与後 72 時間の尿及び糞中の各代謝物濃度を測定し、投与量に対する排泄率を表 2 に示した。フロルフェニコール及びその代謝物はほとんどが投与後 24 時間までに尿中に排泄され、尿中排泄の主体はフロルフェニコー

[3] 調和平均。

[4] 調和平均。

ルであった。

10 mg/kg 体重を経口投与した群における投与 2 時間後の組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度を表 3 に示した。（参照 44、45）

表 1　牛におけるフロルフェニコール単回投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C_{max} (μg /mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\sim48}$ (μg･hr/mL)
経口	5	4.1	1.3	4.8	37.0
経口	10	4.8	2.0	3.9	52.4
筋肉内	10	1.5	1.7	28.7	35.8

表 2　牛におけるフロルフェニコール経口投与後 72 時間の
フロルフェニコール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率（%）[a]

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物			計
		FFOH	$FFNH_2$	FFCOOH	
糞	0.4	0.5	0.0	1.0	1.9
尿	70.4	9.3	3.9	5.9	89.6
計	70.8	9.9	3.9	6.9	91.5

a：分析時の添加回収率による補正値

表 3　経口投与 2 時間後の牛組織中のフロルフェニコール
及び代謝物の濃度（μg/mL 又はμg/g）[a]

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物		
		FFOH	$FFNH_2$	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10～0.15	<0.10～0. 51	0.34
肝臓	4.80	<0.10～0.25	0.54	0.47
腎臓	10.37	<0.10～0.17	<0.10～0.16	1.42
肺	4.76	<0.10～0.43	0.29	1.16
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10～0.14
胆汁	7.36	<0.10～0.32	<0.10～0.96	1.75
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25

a：平均値又は測定値の範囲（検出限界(0.10 μg/mL 又はμg/g)未満の測定値を含む場合）

２．残留試験

（１）残留試験（豚）

豚（ランドレース種、3～4 か月齢、15 頭/群）にフロルフェニコールを 5 日間連続して筋肉内投与（10 又は 20 mg/kg 体重/日）し、投与 28 日後までの血漿、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。10 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後の血漿中に定量限界（血漿：0.05 μg/mL、その他：0.05 μg/g）を下回る微量が認められたが、その他の組織は定量限界未満であり、血漿中濃度も投与 7 日後以降定量限界未満であった。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後の血漿及び腎臓中、7 日後の腎臓中では定量限界を下回る微量が認められたが、その他の組織では定量限界未満

であり、14 日後以降は腎臓でも定量限界未満であった。その他の組織は投与 3 日後以降定量限界未満であった。（参照 13）

豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、16 頭/群）にフロルフェニコールを 5 日間連続筋肉内投与（10 又は 20 mg/kg 体重/日）し、投与 21 日後までの血清、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

10 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日後の腎臓で 0.10～0.24 μg/g、注射部位筋肉で 0.10～3.52 μg/g、注射部位周辺部筋肉で 0.24 μg/g が検出された。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日後の血清及び組織中に残留が観察され、特に注射部位筋肉で高濃度（8.21～192.52 μg/g）であった。両投与群とも、投与 3 日後以降には全ての試料で検出限界（血清及び組織：0.05 μg/g）未満となった。（参照 14）

（２）残留試験（牛）

3～4 か月齢の子牛（ホルスタイン種、雌 3 頭/時点/群）及び約 2 か月齢の子牛（ホルスタイン種、雌 3 頭/時点/群）にフロルフェニコールを 3 日間連続して筋肉内投与（10 又は 20 mg/kg 体重/日）し、投与 1、5、10、20 及び 30 日後に血漿、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

3～4 か月齢の子牛において、10 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均 262.06 μg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で 72.44 μg/g、腎臓で 1.30 μg/g、筋肉で 1.19 μg/g、血漿で 0.72 μg/mL、肝臓で 0.34 μg/g であった。小腸では 3 例中 1 例が検出限界（0.05 μg/g）未満、2 例は 0.59 及び 1.03 μg/g であった。脂肪では全例が検出限界未満であった。投与 5 日後では、注射部位筋肉で平均 9.09 μg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で 1.01 μg/g、血漿で 0.13 μg/g、腎臓で 0.05～0.19 μg/g であった。肝臓及び筋肉では 3 例中 1 例が検出限界未満となり、脂肪及び小腸では全例が検出限界未満であった。投与 10 日後では注射部位筋肉の 2 例を除き全て検出限界未満となり、休薬 20 日以降では全試料で検出限界未満となった。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均 1,208.91 μg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で 132.59 μg/g、腎臓で 5.22 μg/g、小腸で 3.00 μg/g、肝臓で 2.47 μg/g、血漿で 2.20 μg/mL、筋肉で 1.23 μg/g、脂肪で 0.64 μg/g であった。投与 5 日後では注射部位筋肉で平均 27.65 μg/g、注射部位周辺部筋肉で 1.26 μg/g となり、腎臓、筋肉、血漿、小腸及び肝臓でも検出されたが、脂肪は検出限界未満であった。投与 10 日後では、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉及び腎臓での各 3 例中 2 例を除き全て検出限界となり、投与後 20 日以降は全試料で検出限界未満となった。（参照 15）

約 2 か月齢の子牛において、10 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均 452.83 μg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で 99.67 μg/g、腎臓で 1.27 μg/g、血漿に 0.45 μg/g、筋肉で 0.43 μg/g、小腸で 0.39 μg/g、肝臓で 0.10～0.43 μg/g であった。脂肪では 3 例中 1 例で 0.10～0.20 μg/g であり、2 例は検出限界（0.05 μg/g）未満であった。投与 5 日後では、注射部位筋肉で平均 5.88 μg/g、注射部位周辺部筋肉の 3 例中 1 例の 0.05～0.10 μg/g を除いて検出限界未満となり、投与 10 日後以降は全試料が検出限界未満となった。20 mg/kg 体重/日投与群で、投与 1 日後の血漿及び組

織中濃度は注射部位筋肉で平均1,178.46 μg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で254.42 μg/g、腎臓で4.05 μg/g、肝臓で1.36 μg/g、血漿で1.33 μg/g、筋肉で1.03 μg/g、小腸で0.90 μg/g、脂肪で0.10～0.40 μg/gであった。投与5日後には、注射部位筋肉で平均926.52 μg/g、注射部位周辺部筋肉で533.71 μg/g、血漿で0.10～0.34 μg/g、腎臓で0.10～0.29 μg/gであった。肝臓、筋肉及び小腸では3例中1例が検出限界未満となり、脂肪は全例検出限界未満となった。投与10日後では、注射部位筋肉（3例中2例）及び注射部位周辺部筋肉（3例中1例）を除いて検出限界未満となり、投与20日後以降は全試料が検出限界未満となった。（参照16）

約2～4か月齢の子牛（ホルスタイン種、雄3頭/時点/群）及び4～8か月齢の牛（ホルスタイン種、雄3頭/時点/群）にフロルフェニコールを単回皮下投与（20又は40 mg/kg体重）し、投与1、5、30、40及び50日後に血漿、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位直下筋肉、注射部位直下の周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

約2～4か月齢の牛において、投与1日後の血漿及び組織中濃度は、20及び40 mg/kg体重投与群の注射部位直下筋肉でそれぞれ平均41.44及び17.61 μg/g、次いで周辺部位筋肉で5.60及び6.29 μg/g、腎臓で1.64及び2.26 μg/g、血漿で1.42及び1.50 μg/g、肝臓で1.18及び1.25 μg/g、筋肉で1.12及び1.16 μg/g、小腸で0.43及び0.75 μg/g、脂肪で0.18及び0.15 μg/gであった。その後、両投与群において、投与5日後に脂肪中濃度が検出限界（0.05 μg/g）未満となり、投与30日後以降には全試料が検出限界未満となった。（参照17）

4～8か月齢の牛において、投与1日後の血漿及び組織中濃度は、20及び40 mg/kg体重投与群の注射部位直下筋肉でそれぞれ平均592及び679 μg/g、次いで周辺部位筋肉で143及び26 μg/g、腎臓で2.1及び2.6 μg/g、筋肉で0.78及び1.9 μg/g、肝臓で0.79及び1.3 μg/g、血漿で0.71及び1.2 μg/g、小腸で0.60及び0.95 μg/g、脂肪で0.22及び1.0 μg/gであり、投与5日後においても全試料が検出された。投与30日後では、20 mg/kg体重投与群で筋肉（3例中2例）、脂肪及び血漿（各3例中1例）で、40 mg/kg体重投与群で血漿及び小腸（各3例中2例）、投与部位直下筋肉及び筋肉（各3例中1例）を除いて検出限界（0.05 μg/g）未満となり、投与40日後以降には、両投与群とも全試料が検出限界未満となった。（参照18）

子牛（ホルスタイン種、1～2か月齢、4頭/時点）を用い、同様の試験設定で2試験の残留試験を実施した。牛にフロルフェニコールを5日間経口投与（10 mg/kg体重/日、代用乳に混和して朝の給餌時に投与）し、最終投与1、2、3及び4日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中のフロルフェニコール濃度を測定した。

試験1及び試験2の結果を表4に示した。

試験1では、最終投与1日後に、肝臓及び筋肉で4例中2例、腎臓及び小腸では4例中3例にフロルフェニコールが検出され、検出濃度は0.05～0.39 μg/gであった。脂肪では全例で検出限界（0.05 μg/g）未満であった。最終投与2日後では、肝臓、腎臓、筋肉及び小腸のそれぞれ4例中1例に検出（0.07～0.11 μg/g）され、最終投与3及び4日後には、分析した全例で検出限界未満となった。（参照44、46）

試験 2 では、最終投与 1 日後に肝臓及び小腸で 4 例中 3 例、腎臓及び筋肉では全例にフロルフェニコールが検出され、検出濃度は 0.07～0.53 μg/g であった。脂肪では全例で検出限界（0.05 μg/g）未満であった。最終投与 2 及び 3 日後には、全例で検出限界未満となった。（参照 44、47）

表 4　牛における 5 日間経口投与後の組織中残留濃度（μg/g）

試験	組織 (n=4)	最終投与後時間（日）			
		1	2	3	4
1	肝臓	<0.05～0.19	<0.05～0.07	<0.05	<0.05
	腎臓	<0.05～0.39	<0.05～0.07	<0.05	<0.05
	小腸	<0.05～0.19	<0.05～0.11	<0.05	<0.05
	筋肉	<0.05～0.38	<0.05～0.07	<0.05	<0.05
	脂肪	<0.05	<0.05	／	／
2	肝臓	<0.05～0.18	<0.05	<0.05	／
	腎臓	0.16～0.53（0.31）	<0.05	<0.05	／
	小腸	<0.05～0.14	<0.05	<0.05	／
	筋肉	0.07～0.09（0.08）	<0.05	<0.05	／
	脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	／

（ ）：平均値、／：分析せず

3．急性毒性試験

（1）急性毒性試験

ICR マウスに対する 2,000 mg/kg 体重までの経口投与及び 3,000 mg/kg 体重までの腹腔内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。（参照 19）

SD ラットに対する 2,000 mg/kg 体重までの経口投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。腹腔内投与による LD_{50} は雌で 1,865 mg/kg 体重、雄で 2,047 mg/kg 体重であった。（参照 20）

4．亜急性毒性試験

（1）4 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた強制経口投与（0、20、65 又は 200 mg/kg 体重/日）による 4 週間の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。

一般状態では全投与群に腹部膨満、軟便が認められた。これらは腸内細菌への影響に伴う二次的影響と考えられた。

体重変化では、200 mg/kg 体重/日投与群で増体重の低値が認められた。摂餌量では 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で低値が認められた。

血液学的検査では 65 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で MCV、MCH の高値、200 mg/kg 体重/日投与群で RBC の低値が認められた。雌では 200 mg/kg 体重/日投与群で MCV、MCH の高値、RBC の低値のほか、Hb、Ht の低値が認められた。65 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で好中球の低値とリンパ球の低値傾向による総 WBC の低値が認められ、このうち好中球については全投与群で低値を示した。雌では全投与群で好中球の低値が

認められた。

血液生化学的検査では、いくつかのパラメーターで変動が認められたが雌雄で相関はみられなかった。

尿検査では、特に被験物質投与に起因する異常は認められなかった。

臓器重量では、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の相対及び絶対重量、雌で顎下腺、心臓の相対及び絶対重量の低値が認められた。雌では更に 65 mg/kg 体重/日以上投与群で肺の相対及び絶対重量の低値を示した。

剖検では、全投与群で盲腸の拡張、200 mg/kg 体重/日投与群で精巣の萎縮、軟化が認められた。

病理組織学的検査では、全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で回腸、盲腸、結腸の拡張、胸骨髄の細胞密度の低下、精細管の萎縮が認められた。65 mg/kg 体重/日以上投与群の肺で認められた肺重量の変化は、対応する組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

これらの所見のうち盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、いずれも毒性影響ではないものと考えられた。

本試験における NOAEL は求められなかった。（参照 21）

（２）13 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた強制経口投与（0、10、50、200 又は 400 mg/kg 体重/日）による 13 週間の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、体重、摂餌量、摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査については実施されていない。

臓器重量では、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量、雌で相対及び絶対重量の増加が認められた。

剖検では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

病理組織学的検査は、対照群と 400 mg/kg 体重/日投与群についてのみ実施されているが、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった。（参照 22）

（３）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 20 匹/群）を用いた強制経口投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日）による 13 週間の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。なお、各群半数については 13 週間の投薬後 4 週間無処置で飼育し、回復性が確認されている。

一般状態、摂餌量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

体重では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加量の低値が認められ、雄の 7 週、雌の 8 週以降では体重も低値を示した。

摂水量については 100 mg/kg 体重/日投与群の雄でわずかに高値であった。

血液学的検査では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH、MCV の高値、RBC、Hb の低値が認められ、Hb を除き回復期間後も同様の傾向が認められた。

血液生化学的検査では、雄の全投与群と雌の 30 mg/kg 体重/日以上投与群で A/G 比の高値を伴う TP の低値が認められた。

尿検査、眼検査に異常は認められなかった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の絶対及び相対重量の減少が認められた。

剖検では投与期間又は回復期間によらず、100 mg/kg 体重/日投与群で精巣の小型化と軟化が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群で盲腸の拡張が認められ、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群でも散見された。盲腸の拡張は休薬により回復した。

病理組織学的検査は、精巣と顎下リンパ節を除き対照群と 100 mg/kg 体重/日投与群についてのみ実施されている。投与期間又は回復期間によらず、100 mg/kg 体重/日投与群の全例で精子形成が停止した高度な精細管の萎縮が両側性に認められた。30 mg/kg 体重/日投与群では精巣に変化は認められなかったものの、精巣上体管内の脱落精上皮細胞の増加が認められた。この脱落細胞の増加は有意ではないが、10 mg/kg 体重/日投与群の回復期間においても認められた。全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮の頻度上昇が認められた。

これらの所見のうち盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、いずれも毒性影響ではないものと考えられた。

本試験における NOAEL は求められなかった。（参照 23）

（４）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、約 4 か月半齢、雌雄各 4 匹/群）を用いたゼラチンカプセル経口投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日）による 13 週間の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、体重、摂餌量については特に異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞検査、眼検査は 6 週及び 12 週時点で実施されている。

血液学的検査では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC の低値、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb の低値傾向が認められ、12 週時点では対照群と比較して有意となった。100 mg/kg 体重/日投与群で WBC の減少が、雄では 6 及び 12 週、雌では 12 週時点で認められた。好中球数の減少は、雄の全投与群、雌では 100 mg/kg 体重/日投与群で認められた。骨髄検査では投与に関連した異常は 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例を除き認められなかった。この雄 1 例では血液学的検査で好中球減少症が認められた。また、骨髄検査で骨髄の低形成部が散見され、赤芽球系細胞の減少による骨髄球／赤芽球比の増加が確認された。しかし、同個体の顆粒球系細胞に異常は認められず、骨髄巨核球数も十分みられた。血液生化学的検査では、12 週の 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、100 mg/kg 体重/日投与群の 6 週の雌及び 12 週の雌で T.Cho の高値が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の値は背景対照の上限であった。尿検査に異常は認められず、糞便中に潜血は認められなかった。

臓器重量では、全投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の高値、100 mg/kg 体重/日投与群で精巣及び前立腺重量の低値が認められた。

剖検では特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、全投与群で小葉中間帯の肝細胞肥大とグリコーゲン野の拡大、小脳顆粒層及び脊髄の灰白質に空胞化が認められ、その頻度は 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で有意に増加した。100 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の精細管萎縮、腎臓の尿細管拡張が認められた。

本試験における NOAEL は決定できなかった。（参照 24）

イヌ（ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 匹/群）を用いたゼラチンカプセル経口投与（0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日）による 13 週間の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。なお、対照群及び 12 mg/kg 体重/日投与群についてはさらに 2 匹ずつに並行して投与し、投与期間終了後 4 週間の回復期間を設定し、休薬による回復状況が観察された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼検査については特に異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、特に異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。（参照 25）

５．慢性毒性及び発がん性試験

（１）52 週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 20 匹/群）を用いた強制経口投与（0、3、12 又は 48 mg/kg 体重/日）による 52 週間慢性毒性試験[5]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、48 mg/kg 体重/日投与群の雌で頭部や胴体の被毛の汚れが高頻度で認められた。

体重では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。ただし、雄の体重増加量の減少の程度は逆転していた。また、12 mg/kg 体重/日投与群の雌でも体重増加量の減少傾向が認められたが有意差はなかった。

摂餌量及び摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査は 12、25、38 及び 50 週に実施されている。12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では全ての検査時に RBC の低値、MCH 及び MCV の高値が認められた。3 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌では検査時期によって異なる結果が得られ、あいまいであった。

血液生化学的検査については、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で TP の低値が認められた。これは、A/G 比の高値を伴っていた。

[5] 104 週の発がん性/慢性毒性試験の中間処置群

尿検査では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

眼検査では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣重量の減少、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓重量の高値が認められた。

剖検では、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣の小型化及び／又は軟化が認められた。

病理組織学的検査では、48 mg/kg 体重/日以上投与群で精細管の萎縮、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体管内に脱落精上皮細胞の増加が認められた[6]。

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。（参照 26）

（２）52 週間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたゼラチンカプセル経口投与（0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日）による 52 週間の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。

一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査については特に異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成が認められ、3 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例にも軽度な同様の所見が認められた。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀であるが、抗生物質の長期又は高用量投与などで報告されていることから、3 mg/kg 体重/日投与群で観察された軽度な同病変についても投与との関連性が示唆された。また、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞のグリコーゲン変性が認められた。

本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。（参照 27）

（３）104 週間発がん性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 50 匹/群）を用いた強制経口投与（0、3、12 又は 48 mg/kg 体重/日）による 104 週間の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。

一般状態では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で頭部や胴体の被毛の汚れの頻度の増加が認められた。

体重では、48 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。

摂餌量及び摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査は 26、52、78 及び 104 週に実施されている。赤血球と白血球に関連したいくつかのパラメーターに影響が認められ、48 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH、MCV の高値、雌で MCH 及び MCV の高値並びに RBC の低値が認められた。白血球については総 WBC 及び好中球の低値が用量相関性はないものの全投与群の雌雄で散発的に認められた。

---

[6] 3 mg/kg 投与群でも対照群に比べて、精細管萎縮の発現頻度に増加が認められる。

血液生化学的検査は実施されていない。

剖検では、雄の 12 mg/kg 体重/日以上投与群の肝臓で白色巣又は白色斑の発生頻度の増加、48 mg/kg 体重/日投与群で小型及び／又は軟化した精巣の発生頻度の増加が認められた。

病理組織学的検査では、12 mg/kg 体重/日以上投与群で両側性の精細管の萎縮、精巣上体細管内の脱落精上皮細胞の増加、48 mg/kg 体重/日投与群で両側性の精子形成欠如が認められた[7]。

肝臓における変異肝細胞巣の発生頻度の増加が 48 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

精巣間細胞腫の頻度の増加が 48 mg/kg 体重/日投与群で認められ、同様の変化が 3 mg/kg 体重/日投与群でも認められたが、用量相関性がなく、背景病変の発生率との差はごくわずかであることから、発がん性を示すものではないと考えられた。

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。（参照 28）

（４）2 年間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌雄各 50 匹/群）を用いた強制経口投与（0、20、100 又は 200 mg/kg 体重/日）による 2 年間の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、体重、摂餌量、飲水量及び血液学的検査に差は認められなかった。

血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量については報告されていない。

剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群で両側性の精巣胚上皮細胞の変性が認められ、精巣上体の精子数減少又は無精子を伴っていた。

発がん性については 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で対照群と比較して肝細胞がんの頻度が増加したが、出現頻度自体は背景対照の範囲内であり、対照群における発生率が例外的に低かった（50 例中 0 例）ことに起因する偶発的なものと判断された。これ以外には発がん性を疑わせる所見は認められず、マウスに発がん性は認められなかった。（参照 29）

６．繁殖毒性試験及び発生毒性試験

繁殖毒性試験及び発生毒性試験については以下の試験が行われた。なお、ウサギを用いた発生毒性に関する予備試験が実施されたが、0.5 mg の低用量投与においても腸内細菌叢への影響によるものと考えられる摂食量や体重の減少などの母体毒性が認められた。このことからウサギを用いた発生毒性試験は実施できなかった。

（１）二世代繁殖試験（ラット）

SD ラットを用いた強制経口投与（0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日）による二世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F_0 世代では、雌雄各 28 匹/群にフロルフェニコールの PEG400 溶液を交配開始前 10 週から 2 回の繁殖（F_{1a}、F_{1b}）期間中（交配・妊娠・授乳期間中）を通じて投与した。

---

[7] 有意差は認められないものの、3 mg/kg 体重/日投与群でも対照群に比べて精巣に対する影響（精細管萎縮、精子形成欠如）の増加が認められている。

F_{1a}は離乳後に剖検に供され、F_{1b}動物は雌雄各 24 匹/群を選抜し、各投与量の被験物質を生後 25 日から 2 回の繁殖（F_{2a}、F_{2b}）期間中を通して投与した。

12 mg/kg 体重/日投与群で雄 F_0及び F_1の精巣上体重量が有意に低かった。

12 mg/kg 体重/日投与群で F_{2b}の生後 4～21 日の生存率の低値が見られた。

母動物及び児動物に対する NOAEL は、いずれも 3 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 30）

（２）発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌 17～24 匹/群）の妊娠 6～17 日に強制経口投与（0、4、12 又は 40 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施されている。母動物は妊娠 20 日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、胎児重量、胎児の外表及び骨格所見等について検討した。

妊娠ラットについては、12 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の低下、飲水量の増加がみられた。

胎児については、40 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重は低値を示した。胎児の奇形及び変異の発現率に投与群と対照群との間に差は認められなかった。

母動物に対する NOAEL は 4 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 12 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。（参照 31）

（３）発生毒性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌 29～30 匹/群）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（0、1、3 又は 60 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施されている。母動物は妊娠 17.5 日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、胎児重量、胎児の外表・内臓及び骨格所見等について検討した。

妊娠マウス及び胎児において投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

母動物及び胎児に対する NOAEL は、いずれも 60 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。（参照 32）

７．遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 5 及び 6 にまとめた。

表 5　*in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験（UDS 試験）（参照 33）	ラット初代培養肝細胞	10、25、50、100、250、500、1,000、2,500 μg/mL	陰性 [a]
前進突然変異試験(Tk)（参照 34）	L5178Y マウスリンパ腫細胞	125、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/mL（-S9）	陰性 [b]
		125、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/mL（+S9）	用量依存性及び再現性なし [c]
		62.5、125、250、500、1,000、1,500、2,000 mg/mL（+S9）	陰性 [d]

染色体異常試験 （参照 35）	CHO 培養細胞 （CHO-10 B4）	313、625、1,250、2,500 μg/mL （+S9；6h）	陽性[e] （2,500 μg/mL）
		62.5、125、625、1,250 μg/mL（-S9；24h）	陰性[f]

a：5,000 μg/mL では細胞致死。
b：全用量で中程度から高度の細胞毒性（成長率約 14～38%）。2,000 μg/mL 以上では一部溶解せず。
c：125、1,000、2,000 μg/mL で変異の出現率が増加したが、用量依存性、再現性なし。2,000 μg/mL 以上では一部溶解せず。
d：2,000 μg/mL では完全には溶解せず。500 μg/mL 以上で用量相関的な生育阻害が認められた。（500 μg/mL で 35%、2,000 μg/mL で 69%）
e：2,500 μg/mL で細胞毒性。1,250 μg/mL 以上で一部溶解せず。
f：625 μg/mL 以上で細胞毒性。1,250 μg/mL 以上で一部溶解せず。

表 6　*in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験 （参照 36）	マウス骨髄	500、1,667、5,000 mg/kg 単回経口	陰性
		500、1,667、5,000 mg/kg 5 日間 強制経口	陰性
小核試験（参照 37）	マウス骨髄	5,000 mg/kg、単回経口	陰性

上記のように、*in vitro* の CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験において、＋S9 の条件下で細胞毒性の認められる用量でのみ陽性所見が認められたので、この陽性所見は細胞毒性に起因する非特異的な影響と考えられる。*in vivo* の骨髄染色体異常試験、小核試験はいずれも陰性であった。これらのことから、フロルフェニコールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられる。

８．一般薬理試験

（１）中枢神経系への作用

一般行動（マウス；Irwin 法）では、100 mg/kg 体重以上の腹腔内投与で一過性の自発運動の低下、300 mg/kg 体重以上では反応性の低下、3,000 mg/kg 体重では非特異的な全身抑制による鎮静状態がみられ（特に異常は認められず）、一部の動物が死亡した。急性脳波（ウサギ；電極測定）については 1,000 mg/kg 体重の腹腔内投与、体温（ウサギ）については 1,000 mg/kg 体重までの皮下投与において影響は認められなかった。（参照 38）

（２）心臓、循環系への作用

ウレタン麻酔されたウサギに腹腔内投与した時の呼吸数、血圧、心拍数が測定されている。呼吸数については 300 mg/kg 体重では影響は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重では減少傾向を示した。血圧については 300 mg/kg 体重では 60 分まで下降傾向、1,000 mg/kg 体重では 180 分まで下降が認められた。心拍数については 1,000 mg/kg 体重で減少が認められた。（参照 38）

（３）体性神経系への作用

前脛骨筋収縮（ウレタン麻酔ウサギ；直接・関節電気刺激）では 1,000 mg/kg 体重までの腹腔内投与において影響は認められなかった。（参照 38）

（４）末梢自律神経系への作用

ウサギの摘出回腸を用いた自動運動（10^{-4} g/mL まで）、モルモット摘出回腸を用いた単独及びアセチルコリン、ヒスタミン、塩化カリウムによる収縮への影響（10^{-4} g/mL まで）、モルモットの摘出精管を用いたノルエピネフリン、塩化カリウムによる収縮への影響（10^{-4} g/mL まで）には影響を与えなかった。

小腸輸送能（マウス；炭末輸送）では 3,000 mg/kg 体重、ウサギの子宮運動（バルーン挿入による圧変化測定）、ウサギの瞳孔測定では 1,000 mg/kg 体重までの皮下投与で影響は認められなかった。

なお、ウサギの瞳孔測定に用いられた動物のうち 300 mg で 1 例、1,000 mg で 2 例がその後 14 日までの間に死亡した。（参照 38）

（５）血液凝固系に対する作用

ウサギ血液の凝固（傾斜法）、ウサギ血液の溶血性（肉眼比色）では 5×10^{-4} g/mL の濃度までのフロルフェニコールの影響を受けなかった。（参照 38）

（６）その他

その他、尿所見（ラット；尿量、pH、糖、潜血、タンパク質、ケトン体、浸透圧、Na^+、K^+、Cl^-測定）が 3,000 mg/kg 体重までの皮下投与で検討され、用量相関性は定かでなかったが、1,000 mg/kg 体重の投与で K^+の減少が認められ、有意差はないが Na^+の増加傾向が認められた。その他のパラメーターには投与による影響は認められなかった。（参照 38）

９．微生物学的影響に関する特殊試験

（１）ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）

ヒトの腸内細菌叢の構成する細菌種のうち、*Bifidobacterium* spp.、*Bacteroides fragilis*、*Escherichia coli*、*Eubacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Streptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Proteus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.について各 10 菌株を用いて測定されたフロルフェニコールに対する（幾何平均）MIC_{50} は 0.36（*Fusobacterium* spp.）～11.9（*Proteus* spp.）μg/mL であった。（参照 39）

菌名	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MIC 幾何平均（μg/mL）
E. coli（aerob.）	5.9	12.5	8.6
E. coli（anaerob.）	4.7	12.5	7.0
Bifidobacterium spp.	1.7	4.6	2.8
B. fragilis	2.3	3.8	2.8
Eubacterium spp.	1.06	3.1	1.5

Clostridium spp.	2.1	3.6	2.3
Streptococcus spp.	4.0	4.0	4.0
Fusobacterium spp.	0.36	0.78	0.5
Lactobacillus spp.	0.8	1.5	1.2
Proteus spp.	11.9	25.1	17.1
Peptostreptococcus spp.	0.39	0.75	0.6

（２）臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）

平成 18 年度食品安全確保総合調査動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト臨床分離株等に対するフロルフェニコールの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。（参照 40）

菌名	株数	MIC（μg/mL）	
		MIC_{50}	範囲
E. coli	30	4	4-8
Enterococcus spp.	30	4	4
Bacteroides spp.	30	2	1- 4
Fusobacterium spp.	20	0.25	0.12-1
Bifidobacterium spp.	30	2	0.5-4
Eubacterium spp.	20	4	2-4
Clostridium spp.	30	8	4-16
Peptococcus spp./*Peptostreptococcus* spp.	30	1	0.5-2
Prevotella spp.	20	1	0.5-1
Lactobacillus spp.	30	4	2-16
Propionibacterium spp.	30	1	1

調査された菌種のうち、最も低い MIC_{50} が報告されているのは *Fusobacterium* spp. の 0.25 μg/mL であった。

１０．ヒトにおける知見について

（１）ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響

フロルフェニコールのヒト臨床における使用歴はないが、類縁物質のクロラムフェニコールでは再生不良性貧血が重篤な副作用として指摘されており、生化学的メカニズムは解明されていないもののニトロ基が関与するとされている。フロルフェニコールはニトロ基を有しておらず、毒性試験における骨髄像も再生不良性貧血を示唆する所見は得られていない。（参照 41～42）

１１．その他

フロルフェニコールは、FDA 及び EMEA において評価され、一日摂取許容量（ADI）が設定されている。

急性、亜急性・慢性（ラット 13、52 週、イヌ 13 週、52 週）、発がん性（マウス、ラット 2 年）、二世代繁殖試験（ラット）、催奇形性試験（ラット）、遺伝毒性試験（*in vitro*；

前進突然変異（マウスリンフォーマ）、染色体異常（CHO）、UDS（ラット初代肝細胞）、*in vivo*；染色体異常（マウス骨髄）、小核（マウス骨髄）が検討されている。遺伝毒性・発がん性ともないとされ、毒性学的 ADI として 10 μg/kg 体重/日（FDA：ラット二世代繁殖試験の NOAEL 1 mg/kg 体重に安全係数 100、EMEA：イヌ 52 週慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100）が設定されている。微生物学的影響については、EMEA は *Fusobacterium* の MIC_{50} の 0.36 μg/mL に CVMP の算定式を適用して、3 μg/kg 体重/日の微生物学的 ADI を設定している。なお、FDA では評価実施当時 25 μg/kg 体重/日以下のものについては微生物学的影響を考慮していない。（参照 5、36）

III．食品健康影響評価について

１．繁殖毒性及び発生毒性について

繁殖毒性及び発生毒性については、ラットの二世代繁殖試験、ラット、マウスの発生毒性試験が実施されている。ラットの二世代繁殖試験において 12 mg/kg 体重/日の投与量で雄に精巣上体重量の低値と F_{2b} 児に生存率の低値が認められ、母動物及び児動物に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。また、ラット、マウス共に催奇形性は認められなかった。

２．遺伝毒性/発がん性について

遺伝毒性については、*in vitro* の染色体異常試験において陽性の所見が認められたが、これは細胞毒性に起因すると考えられた。また、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験においてはいずれも陰性であった。以上のことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性試験については、ラットを用いた 104 週間発がん試験及びマウスを用いた 2 年間発がん試験が実施された。いずれも発がん性を示唆する所見は認められなかった。

３．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、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験において 3 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められた胆嚢上皮の嚢胞性過形成であった。本試験においては 12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成が認められ、3 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭にも軽度な同様の所見が認められた。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀であるが、抗生物質の長期又は高用量投与などで報告されていることから、3 mg/kg 体重/日投与群で観察された軽度な同病変についても投与との関連性があると判断された。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

４．微生物学的影響のエンドポイントについて

微生物学的影響については現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC_{50} のみであり、国際的コンセンサスが得られている手法として、MICcalc*[1] に 0.0013 μg/mL、結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分画に 40%、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合は下記の通りとなる。

$$\text{ADI（mg/kg 体重/日）} = \frac{0.0013\ (\text{mg/mL}) \times 220(\text{g})}{0.4^{*2} \times 60\ (\text{kg})} = 0.012\ \text{mg/kg 体重/日}$$

*1：MICcalc；薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限値

*2：VICH ガイドラインでは、結腸内微生物が利用する用量分画を 1－尿中に排泄された（経口投与量の）分画として計算できる。ヒトのデータが好ましいが、なければ反すう動物以外のデータが要求される。ラットにおける経口投与試験で、約 60%が尿中に排泄された知見をもとに推定した。

５．食品健康影響評価

フロルフェニコールについては、生体にとって問題となる遺伝毒性及び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。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を考慮し、毒性学的データからは ADI 0.01 mg/kg 体重/日と設定される。一方、微生物学的影響から導かれた ADI は 0.012 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的データから導かれる ADI（0.01 mg/kg 体重/日）と微生物学的データから導かれる ADI（0.012 mg/kg 体重/日）を比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、フロルフェニコールの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

以上より、フロルフェニコール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。

フロルフェニコール　0.01 mg/kg 体重/日

ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

＜別紙１：代謝物略称＞

略称等	化学名
$FFNH_2$	フロルフェニコールアミン（アミノ体）
FFCOOH	フロルフェニコールオキサミド酸（オキサミン酸体）
FFOH	フロルフェニコールアルコール（アルコール体）

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AUC	薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C_{max}	最高血（漿）中濃度
CVMP	欧州医薬品庁動物用医薬品委員会
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
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PEG	ポリエチレングリコール
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T.Cho	総コレステロール
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
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力
WBC	白血球数

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. ナガセ医薬品株式会社. 物理的、科学的試験に関する資料（非公表）
3. ナガセ医薬品株式会社. 物理化学的性状、規格及び検査方法（非公表）
4. The Merck Index, 14th Edition, 2006
5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, FLORFENICOL, Summary Report (1), 公表年不明
6. ナガセ医薬品株式会社. A Study of the Absorption, Distribution and Excretion of Total Radioactivity Following Multiple Oral Administration of [^{14}C]-Sch 25298 to Rats. (IRI Report No.4553)（非公表）
7. ナガセ医薬品株式会社. Profiling of radioactivity in tissues and excreta from rats following multiple oral administration of ^{14}C-Sch25298 to Rats. (IRI Report No.4533 addendum 1)（非公表）
8. ナガセ医薬品株式会社. Distribution, metabolism and excretion of 14C-Sch25298 in Rats following seven consecutive oral dose. (Study Notebook No 26495)（非公表）
9. ナガセ医薬品株式会社. 豚にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄. （非公表）
10. ナガセ医薬品株式会社. 牛にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄. （非公表）
11. ナガセ医薬品株式会社. Florfenicol pharmacokinetics studies in cattle (Report number A-27558). (STUDY NO.2220E-61-V95-273-01)（非公表）
12. ナガセ医薬品株式会社. Florfenicol Plasma Concentration Analysis Report (Schering-Plough Research Institute Study Number: 02193). (SPAH Study Number:E02-041-01)（非公表）
13. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の豚における残留性試験（試験番号 G-92-4）.（非公表）
14. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の豚における残留性試験（試験番号 92-005）.（非公表）
15. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の牛における残留性試験（試験番号 TK920131, 京動研 813 号）.（非公表）
16. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の牛における残留性試験（試験番号 92-162R）.（非公表）
17. ナガセ医薬品株式会社. TSA-011 の牛における残留試験（試験番号 TK030029,京動研 2094 号）.（非公表）
18. ナガセ医薬品株式会社. TSA-011 の牛における残留試験（試験番号 03-124）.（非公表）
19. ナガセ医薬品株式会社. フロルフェニコールのマウスを用いた経口及び腹腔内投与による急性毒性試験（試験番号 87-146,147）.（非公表）
20. ナガセ医薬品株式会社. フロルフェニコールのラットを用いた経口及び腹腔内投与に

よる急性毒性試験（試験番号 87-144,155）.（非公表）
21. ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 4 week Oral Toxicity Study in Rats (IRI Report No. 3911).（非公表）
22. ナガセ医薬品株式会社. 13 week Oral dose range finding in Mice (IRI Report No.5092).（非公表）
23. ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 13 week Oral Toxicity Study in Rats with 4 week Recovery Priod (IRI Report No.5111).（非公表）
24. ナガセ医薬品株式会社. 13 week oral toxicity study in Dogs (IRI Report No.5149).（非公表）
25. ナガセ医薬品株式会社. 13 week oral toxicity study in Dogs with a 4 week recovery Period (IRI Report No.7062).（非公表）
26. ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Toxicity Study in Rats with 52 week Interim Kill: Results from the 52 week Kill Rats (IRI Report No.5793).（非公表）
27. ナガセ医薬品株式会社. 52 week Oral Toxicity in Dogs (IRI Report No.7455).（非公表）
28. ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Chronic Toxicity Study in Rats with 52 week Interim Kill: Results from the 104 week Kill Rats (IRI report No.7357).（非公表）
29. ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Carcinogenicity Study in Mice (IRI Report No.7375).（非公表）
30. ナガセ医薬品株式会社. Two Generations Reproduction Study in Rats (IRI Report No.7086).（非公表）
31. ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 Teratogenicity Study in Rats (IRI Report No.5277).（非公表）
32. ナガセ医薬品株式会社. SCH 25298 Teratogenicity Study in MICE: A Retest with Lower Doses (IRI Report No. 7381).（非公表）
33. ナガセ医薬品株式会社. Evalution of SCH-25298 in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay Final Report. (LBI PROJECT NO.20991)（非公表）
34. ナガセ医薬品株式会社. Mutagenicity Evaluation of SCH 25298 in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay Final Report. (LBI PROJECT NO.20989)（非公表）
35. ナガセ医薬品株式会社. Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells in vitro. (IRI Report No.4703)（非公表）
36. FDA: NADA Number: 141-063
37. ナガセ医薬品株式会社. Micronucleus test in bone marrow of CD-1 Mice. (IRI Report No.4738)（非公表）
38. ナガセ医薬品株式会社. フロルフェニコールの一般薬理試験　最終報告　（試験番号 87-139）.（非公表）
39. ナガセ医薬品株式会社. Antibacterial Activity of FLORFENICOL Against Human

Gut Microflora (Report Number: A-26701).（非公表）
40. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査.
41. JECFA: CHLORAMPHENICOL. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series No. 53, 2005.
42. グットマン・ギルマン　薬理書　第 10 版；廣川書店（2003）
43. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用の手引き、協和企画（2004）
44. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社：フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料概要（非公表）
45. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社：フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 吸排－1（非公表）
46. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社：フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 残留性－1（非公表）
47. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社.：フロロコール 2% 液動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 残留性－2（非公表）

別添２

動物用医薬品評価書

フルニキシン

（第４版）

２０１５年８月

食品安全委員会

目　次

頁
〇審議の経緯 ……3
〇食品安全委員会委員名簿 ……4
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……5
〇要約 ……7

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……8
１．用途 ……8
２．有効成分の一般名 ……8
３．化学名 ……8
４．分子式 ……8
５．分子量 ……8
６．構造式 ……8
７．開発の経緯及び使用状況等 ……8

ⅠⅠ．安全性に係る知見の概要 ……10
１．薬物動態試験 ……10
（１）薬物動態試験（ラット、吸収・排泄） ……10
（２）薬物動態試験（ラット、分布・代謝） ……10
（３）薬物動態試験（イヌ） ……12
（４）薬物動態試験（馬、吸収・排泄） ……12
（５）薬物動態試験（馬、血中濃度） ……13
（６）薬物動態試験（馬、分布） ……14
（７）薬物動態試験（牛） ……14
（８）薬物動態試験（サル） ……16
（９）その他の知見 ……16
２．残留試験 ……16
（１）残留試験（豚①） ……16
（２）残留試験（豚②） ……19
（３）残留試験（乳汁①） ……20
（４）残留試験（乳汁②） ……21
（５）残留試験（乳汁③） ……22
（６）残留試験（馬①） ……22
（７）残留試験（馬②） ……23
３．急性毒性試験 ……23
４．亜急性毒性試験 ……24
（１）4 週間亜急性毒性試験（ラット） ……24
（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット） ……24

（３）13 週間亜急性毒性試験（イヌ） ……25
（４）13 週間亜急性毒性試験（サル） ……25
５．慢性毒性試験及び発がん性試験……26
（１）1 年間慢性毒性試験（ラット） ……26
（２）2 年間発がん性試験（マウス） ……27
（３）2 年間発がん性試験（ラット） ……28
６．生殖発生毒性試験……28
（１）妊娠前及び妊娠初期投与試験・第 I 節（ラット） ……29
（２）催奇形性試験・第 II 節（ラット）……29
（３）周産期及び授乳期投与試験・第 III 節（ラット） ……29
（４）催奇形性試験（ウサギ）……30
７．遺伝毒性試験……30
８．一般薬理試験……31
（１）一般状態及び行動……31
（２）中枢神経系への作用……31
（３）自律神経系への作用……32
（４）呼吸循環器系への作用……32
（５）末梢神経系への作用……32
（６）その他……32
９．微生物学的影響に関する特殊試験……32
１０．ヒトにおける知見【ヒトにおける NSAIDs の毒性影響】 ……32

III．食品健康影響評価 ……34
１．残留試験について……34
２．毒性学的影響について……34
（１）生殖発生毒性試験……34
（２）遺伝毒性及び発がん性試験……34
（３）NSAIDs の副作用に関する影響 ……34
３．一日摂取許容量（ADI）の設定について……35
（１）毒性学的影響のエンドポイントについて ……35
（２）ADI の設定について ……35

・別紙 1：代謝物略称、化学名及び構造式 ……36
・別紙 2：検査値等略称……37
・参照 ……38

＜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）

第 4 版関係

2015 年　4 月　23 日　厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価（第 24 条第 1 項関連）について要請（厚生労働省発食安 0421 第 2 号）、関係書類の接受
2015 年　4 月　28 日　第 559 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　6 月　18 日　第 180 回動物用医薬品専門調査会
2015 年　8 月　12 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
2015 年　8 月　18 日　第 573 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（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

（2015 年 6 月 30 日まで）
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

（2015 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井 克枝

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

（2007年2月11日まで）

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

第2版関係

（2011年9月30日まで）

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

（2012年6月30日まで）

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

第3版関係

（2013年9月30日まで）

山手 丈至（座長*）	頭金 正博	山崎 浩史

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

* ：2012 年 8 月 22 日から

** ：2012 年 10 月 1 日から

第 4 版関係

（2013 年 10 月 1 日から）

山手 丈至（座長）	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子（座長代理）	辻　尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川　整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

要　約

解熱鎮痛消炎剤である「フルニキシン」（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（牛）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。

フルニキシンは、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、フルニキシンは、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：フルニキシン

英名：Flunixin

３．化学名　（参照 2）

CAS（38677-85-9）：フルニキシン

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）：フルニキシンメグルミン（参考）

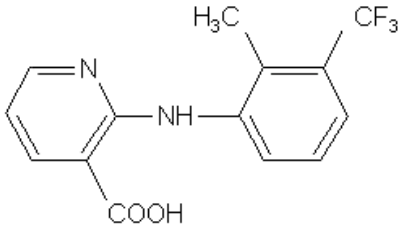
４．分子式　（参照 1）

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$

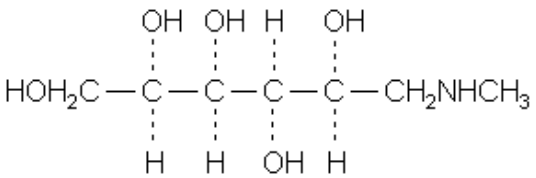
５．分子量　（参照 1）

296.24

６．構造式　（参照 1）



フルニキシン（Flunixin）



メグルミン（Meglumine）

７．開発の経緯及び使用状況等　（参照 3、43）

フルニキシン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、豪州、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、フルニキシンメグルミンを有効成分とする牛（搾乳牛を除く。）の注射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

本評価書では、動物用医薬品承認申請書資料等をもとに、フルニキシンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～47）

代謝物/分解物略称、化学名及び構造式並びに検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

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 標識フルニキシン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 μg eq/g であった。その後、投与 24 時間後には 0.09 μg eq/g、投与 48 時間後には 0.02 μg eq/g となった。全血中濃度は血漿中濃度より低く、赤血球中への浸透は少ないと考えられた。

ラット（SD 系、雄 6 匹）に 3 位のカルボキシル基の炭素を標識した ^{14}C 標識フルニキシン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 標識フルニキシン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 標識フルニキシン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、膵臓、副睾丸脂肪、肺、心臓、骨髄、下部腹腔脂肪、胃、精巣、胸腺、副腎、脾臓、甲状腺、脳及び眼球の各組織中の残留量、並びに小腸、大腸及び胃内容物の放射活性を測定した。投与 6 時間後までの放射活性濃度は小腸が最も高く、投与 1 時間後に 41.00 μg eq/g、投与 6 時間後に 24.88 μg eq/g であり、それ以降急速に低下した。大腸の放射活性濃度は投与 6 時間後に最大（17.32 μg eq/g）となり、その後低下した。これらはそれぞれの内容物の活性の消長と一致していた。投与 48 時間

後では全ての臓器で 0.4 μg eq/g 未満となった。この時点で最も高い放射活性濃度を示したのは肝臓で 0.31 μg eq/g であった。

血漿及び腎臓における放射活性物質は TLC により 3 種に分離された。大部分は未変化体であるフルニキシンで、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。Glusulase[1]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 ^{14}C 標識フルニキシンを 7 日間強制経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、尿、糞、肝臓及び腎臓中の代謝物が同定された。放射活性は尿中に 33～40%、糞中に 39～40%が排泄された。尿又は糞中の未変化体、代謝物として 4'-ヒドロキシフルニキシン、5-ヒドロキシフルニキシン、2'-ヒドロキシメチルフルニキシン（これらの代謝物を以下「4'-OH 体」、「5-OH 体」、「2'-MeOH 体」という。）、フルニキシン及び水酸化体の抱合体並びにフルニキシンメチルエステルが同定された。

各試料中における代謝物の割合を表 1 に示した。

表 1　ラットにおける ^{14}C 標識フルニキシン 7 日間強制経口投与後の
フルニキシン及び代謝物の割合（%）

試料	雌雄	フルニキシン及び代謝物の割合（%）					
		フルニキシン	4'-OH 体	5-OH 体	2'-MeOH 体	フルニキシン及び水酸化体の抱合体	フルニキシンメチルエステル
尿	雄	57.1	1.9	1.2	10.2	15.2	ND
	雌	50.0	1.7	7.8	10.1	15.6	ND
糞	雄	15.0	6.6	4.7	11.6	19.4	ND
	雌	14.2	8.1	3.6	7.8	26.4	ND
肝臓	雄	87.1	ND	0.01	ND	ND	0.38
	雌	82.3	ND	1.7	0.59	ND	0.05
腎臓	雄	91.0	ND	1.7	0.38	ND	0.46
	雌	69.0	ND	ND	ND	ND	11.3

ND：不検出　　n=3

[1] Glusulase：β-グルクロニダーゼ及び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）にフルニキシンメグルミンが 90 日間強制経口投与（フルニキシンとして 0、0.01、0.05、0.15、0.40 及び 0.60 mg/kg 体重/日）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　イヌのフルニキシンメグルミン強制経口投与における血漿 C_{max}（μg/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

イヌにフルニキシン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　イヌのフルニキシンメグルミン投与における血漿中薬物動態パラメーター

投与経路	投与量（mg/kg 体重）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（hr）	$T_{1/2}$（hr）
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 μg/mL 以下に、皮下投与では、投与 18 時間後に 0.029 μg/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 μg/mL であったが 12 時間後には 0.035 μg/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ンメグルミンの静脈内又は経口（フルニキシンとして 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 μg/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ン量は痕跡程度であった。

表 4　馬のフルニキシン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ー

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (min)	$T_{1/2}$（β相） (hr)
経　口	フルニキシン として 1	3	≦30	4.04
静脈内		－	－	1.6

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

（５）薬物動態試験（馬、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）のフルニキシン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、血漿中フルニキシン濃度が HPLC により測定された。

薬物動態パラメーターを表 5 に示した。フルニキシン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ー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ー①

剤形	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}48}$ (μg･hr/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）のフルニキシンメグルミン製剤を単回強制経口投与（フルニキシンとして 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、血漿中フルニキシン濃度が LC/MS/MS により測定された。

薬物動態パラメーターを表 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ー②

剤形	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}48}$ (ng･hr/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）にフルニキシンメグルミンを 5 日間連続静脈内投与（フルニキシンとして 2.2 mg/kg 体重/日）し、最終投与 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度が検討された。両時点において、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸のいずれの組織においても検出限界（0.05 μg/g）未満であった。

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

（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 ^{14}C 標識フルニキシンメグルミンを 1 日 1 回 2 日間静脈内投与（フルニキシンとして 2.2 mg/kg 体重/日）し、薬物動態について検討された。

排泄物（尿及び糞）中の総放射活性回収率の合計は、泌乳雌及び雄のいずれも約 90%であった（表 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 ^{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（μg eq/mL）

被験動物	第 1 回投与後時間（hr）				第 2 回投与後時間（hr）			
	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 μg eq/mL であった。第 1 回投与後の平均乳汁中放射活性濃度の経時的な変化を表 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（μg eq/mL）

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

*：2 頭の平均値　　n=3

組織中の放射活性濃度は、肝臓、腎臓、胆汁及び血漿で高かった。最終投与後の経時的な組織中の放射活性濃度を表 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（μg eq/g (mL)）

被験動物	組織	最終投与後時間（hr）		
		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

牛（ホルスタイン種、雄 3 頭）におけるフルニキシンメグルミンの単回静脈内投与（フルニキシンとして 2.0 mg/kg 体重）後の薬物動態パラメーターは表 11 のとおりであった。（参照 47）

表 11　牛におけるフルニキシン単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

投与量	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}48}$ (μg･hr/mL)
2.0 mg/kg 体重	6.94	0.5	4.4	24.2

（８）薬物動態試験（サル）　（参照 8、9）

サルにおける ^{14}C 標識フルニキシンメグルミンの単回筋肉内投与（フルニキシンとして 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）

フルニキシン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ン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）にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与［フルニキシンとして 0、2（常用量）及び 4（2 倍量）mg/kg 体重/日］し、経時的（最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後）にフルニキシン及びその代謝物（5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体）の組織中残留が検討された。なお、組織中のフルニキシン及びその代謝物濃度は、HPLC により測定された（検出限界 : 0.01 μg/g）。

4'-OH 体は、いずれにおいても全く検出されなかった。

主要組織中のフルニキシン及び代謝物（5-OH 体及び 2'-MeOH 体）の残留分析結果を表 12 に示した。

フルニキシン及び 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 12　豚におけるフルニキシンメグルミン製剤筋肉内投与後の
フルニキシン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	血漿	フルニキシン	0.03	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	－	－	－		
	肝臓	フルニキシン	0.11	0.04	－	－	
		5-OH 体	0.02	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	腎臓	フルニキシン	0.10	0.02	0.01	－	－
		5-OH 体	0.01 (2)、－	－	0.03、－(2)	－	－
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	－

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

−：検出限界（0.01 μg/g）未満、*：フルニキシンとしての投与量　　n=3

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

同様に、豚（LWD 系、約 2 か月齢、去勢雄 3 頭/時点）にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与（フルニキシンとして 0、2（常用量）及び 4（2 倍量）mg/kg 体重/日）し、経時的（最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後）にフルニキシン及びその代謝物（5-OH 体、4'-OH 体及び 2'-MeOH 体）の組織中残留が検討された。なお、組織中のフルニキシン及びその代謝物濃度は、HPLC により測定された（検出限界：0.01 μg/g）。

4'-OH 体は、いずれにおいても全く検出されなかった。

主要組織中のフルニキシン及び代謝物（5-OH 体及び 2'-MeOH 体）の残留分析結果を表 13 に示した。

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

表 13　豚におけるフルニキシンメグルミン製剤筋肉内投与後の
フルニキシン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	フルニキシン	0.10	0.01、－(2)	－	－	
		5-OH 体	0.03、－(2)	－	－	－	
		2'-MeOH 体	0.01	0.01	－	－	
	肝臓	フルニキシン	0.22	0.01 (2)、－	－	－	
		5-OH 体	0.03	0.07、0.01、－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	腎臓	フルニキシン	0.25	－	－		
		5-OH 体	0.19	－	－		
		2'-MeOH 体	0.01、－(2)	－	－		
	小腸	フルニキシン	0.08	－	－		
		5-OH 体	0.15、0.03、－	－	－		
		2'-MeOH 体	－	－	－		
	脂肪	フルニキシン	－(2)、0.03	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	0.01	－	－		
	投与部位筋肉	フルニキシン	1.12	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	－	－	－		
	投与部位周辺筋肉	フルニキシン	0.04	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	－	－	－		
	筋肉（背最長筋）	フルニキシン	0.02、－(2)	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	－	－	－		

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
4	血清	フルニキシン	0.07	－	－	－	
		5-OH 体	－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	0.02	0.01	－	－	
	肝臓	フルニキシン	0.23	0.01、－(2)	－	－	
		5-OH 体	0.02、 0.01、－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	腎臓	フルニキシン	0.25	－	－		
		5-OH 体	0.04	－	－		
		2'-MeOH 体	0.01、－(2)	－	－		
	小腸	フルニキシン	0.01	－	－		
		5-OH 体	0.04、－(2)	－	－		
		2'-MeOH 体	0.01	－	－		
	脂肪	フルニキシン	0.01 (2)、－	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	0.01 (2)、－	－	－		
	投与部位筋肉	フルニキシン	1.53	0.05、－(2)	－	－	
		5-OH 体	－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	投与部位周辺筋肉	フルニキシン	0.20	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	－	－	－		
	筋肉（背最長筋）	フルニキシン	0.01、－(2)	－	－		
		5-OH 体	－	－	－		
		2'-MeOH 体	0.02、－(2)	－	－		

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

（２）残留試験（豚②）　（参照 16）

豚（交雑種、約 2 か月齢、去勢雄 4 頭/時点）にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与（フルニキシンとして 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 14 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 14　豚におけるフルニキシン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　　n=4
注）検出限界未満を含み平均値を求められないものは、測定値及び（　）内に例数を記載

（3）残留試験（乳汁①）　（参照 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）にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与（フルニキシンとして 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）にフルニキシンメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与（フルニキシンとして 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 15 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、フルニキシン及びその代謝物はいずれも検出限界未満であった。

表 15　泌乳牛におけるフルニキシンメグルミン静脈内投与後の
フルニキ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（hr）				
		12	24	36	48	60
2	フルニキシン	－	－	－	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 ^{14}C 標識フルニキシンメグルミンを 3 日間静脈内投与（フルニキシンとして 2.2 mg/kg 体重/日）し、放射活性の残留及び排泄が検討された。乳汁を初回投与前日から初回投与 8 又は 12 日後まで 1 日 2 回採取し、尿及び糞については、初回投与前日から初回投与 8 日後まで 24 時間ごとに 2 頭の牛から採取した。また、初回投与 9 又は 13 日後には被験牛をと殺して主要組織を採取した。

乳汁中の残留消失は速やかで、最終投与後の最初の 3 回の搾乳における乳汁中放射活性濃度は 3～142 μg eq/kg であり、1 回目の搾乳における乳汁では 1 例が 142 μg eq/kg、残りの 7 例は 71 μg eq/kg 以下であった。最終投与後 4 回目の搾乳時までに前出の 1 例を除いた 7 例は 5 μg eq/kg 以下となった。各搾乳時点における乳汁中の残留量の総投与量に対する割合は 0.01～0.02%であった。

最終投与後の最初の 3 回の搾乳における各乳汁中のフルニキシン及び代謝物について HPLC を用いて分析した。乳汁中の総残留に対する 5-OH 体の平均割合は、それぞれ 46%、17%及び 22%、フルニキシンの平均割合はそれぞれ 18%、20%及び 22%であった。

また、初回投与 9 及び 13 日後における組織中の放射活性濃度は、肝臓 0.043～0.224 μg eq/g、腎臓 0.033～0.126 μg eq/g、筋肉 0.001～0.003 μg eq/g、脂肪 0～0.012 μg eq/g であった。

24 時間ごとに 2 頭の牛から採取した尿中の放射活性濃度は、0.077～138 μg eq/g で、尿中排泄量の総投与量に対する割合は 22.22%及び 69.09%であった。糞中の放射活性濃度は、0.062～43 μg eq/g で、糞中排泄量の総投与量に対する割合は 58.58%及び 50.94%であった。

（５）残留試験（乳汁③）　（参照 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 μg/g）。

フルニキシンについては、結果を表 16 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 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 16　馬におけるフルニキシン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
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)
筋肉	<0.004(2)、0.008	<0.004(3)	<0.004(3)	<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 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）を LC/S/MS を用いて測定した（定量限界：0.004 μg/g）。

フルニキシンについては、結果を表 17 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 17　馬におけるフルニキシン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ンメグルミンの急性毒性試験の結果を表 18 に示した。

表 18　マウス及びラットにおけるフルニキシンメグルミンの LD_{50}（mg/kg 体重）

動物種	系統	投与経路	雄	雌
マウス	CFL	経口	327（197）	170～234*（102～141）

	ICR	皮下	379（229）	256（154）
	CF No.1	静脈内	111（67）	
	CF No.1	筋肉内	306（184）	
ラット	CD	経口	113（68）	130（78）
	SD	皮下	230（139）	171（103）
	CD	静脈内	90（54）	92（55）
	CD	筋肉内	180（109）	

（ ）はフルニキシン換算値　　*：回帰が有意でなかったため p<0.10 範囲値を記載

中毒症状として間代性痙攣、立毛、腹部膨満等が観察され、剖検では生存個体、死亡個体とも消化管粘膜の潰瘍、臓器の癒着が認められた。

4．亜急性毒性試験

（1）4 週間亜急性毒性試験（ラット）　（参照 25）

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

投与期間中に死亡は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量に、投与に起因した影響は認められなかった。

血液学的検査が投与 2 及び 4 週に血液を採取して実施されたが、4 mg/kg 体重/日群の雌で投与 2 週時においてのみ 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ンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシンとして 0、1.5、3.0 及び 6.0 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中、対照群の雄 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 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、平均部分プロトロンビン時間の短縮が認められた。

血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因した影響は認められなかった。

臓器重量では、6.0 mg/kg 体重/日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、削痩、膵臓の浮腫、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ンメグルミンの強制経口投与（フルニキシンとして 0、0.01、0.05、0.15、0.40 及び 0.60 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験期間中に死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞中の潜血、眼検査（間接検眼鏡）、心電図、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査、さらに投与前並びに投与 5 及び 12 週に測定された体温、呼吸数、心拍数、血圧並びに網膜電（位）図に投与に起因した異常は認められなかった。

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

（4）13 週間亜急性毒性試験（サル）　（参照 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ンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシンとして 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、削痩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ンメグルミンの混餌投与（フルニキシンとして 0、1、2 及び 6 ppm：雄；0、0.98、1.98 及び 5.98、雌；0、0.98、1.99 及び 6.05 mg/kg 体重/日[2]）による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

試験中に死亡又は安楽死処分された動物数は用量順に 13、7、3 及び 22 例[3]で、6 ppm 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、6 ppm 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、削痩、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、6 ppm 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、6 ppm 投与群の雄で低下が認められた。6 ppm 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 6 ppm 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 2 ppm 投与群の雄及び 6 ppm 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。

---

[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、1 ppm 投与群の 4 例、6 ppm 投与群の 2 例は採血時の事故で死亡

血液学的検査では、6 ppm 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、6 ppm 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 2 ppm 投与群の雄で絶対重量、6 ppm 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、6 ppm 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／又は膵十二指腸）の腫大や嚢胞、及び体の蒼白化が認められた。2 ppm 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、2 ppm 投与群の雄及び 6 ppm 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。

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。

[4] 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整

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ンメグルミンの筋肉内（投与 1～4 週：フルニキシンとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日）及び混餌投与（投与 5～104 週：フルニキシンとして 0、2、4 及び 8 mg/kg 体重/日）による 2 年間発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、投与約 16～24 週から試験終了時まで高用量群で対照群と比較して高い死亡率が認められた。

一般状態では、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ンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシンとして 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日）による妊娠前及び妊娠初期投与試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、雄には交配前 63 日から交配期間中を通じて、雌には交配前 14 日から妊娠 14 日又は分娩後 21 日まで行った。

試験期間中に親動物に死亡例は認められなかった。

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

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

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

（2）催奇形性試験・第 II 節（ラット）　（参照 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（フルニキシンとして 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 6 mg/kg 体重/日投与群の 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ンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシンとして 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日）による周産期及び授乳期投与試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 14 日から分娩後 21 日まで行い、児動物は分娩後 21 日に剖検した。

母動物では、試験期間中に 4 mg/kg 体重/日投与群の 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/日投与群で増加抑制が認められ、平均体重が低値を示した。平均着床数には投与の影響はみられなかった。

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ンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシンとして 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 19 及び表 20 にまとめた。

表 19　*in vitro* 試験

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

1）フルニキシンメグルミンとしての用量。
2）*E. coli* を除き 5,000 μg/plate では 菌の生育阻害が認められた。
3）500 μg/mL の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。
4）250 μg/mL 以上の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。
5）1,000 μg/mL の用量では細胞毒性のため分裂中期像が認められなかった。

表 20　*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。フルニキシンについては、細菌及び真菌に対する MIC は 32～256 μg/mL であったとする報告があり、ほとんど抗菌活性を示さないと考えられる。

１０．ヒトにおける知見【ヒトにおける NSAIDs の毒性影響】　（参照 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。この他、ヒト臨床上の副作用として、血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延及び腎機能の変化が報告されている。

この消化管の潰瘍形成を抑制するため、「COX-1 が多くの組織で恒常的に発現しているのに対し、COX-2 は炎症が発生した際にサイトカインや炎症メディエーターにより誘導されるため、COX-2 の選択的阻害薬では炎症抑制効果はそのままに COX-1 の阻害による消化管の副作用の低減が期待される。」という、いわゆる「COX-2 仮説」に基づき、様々な COX-2 阻害薬が開発・実用化された。しかしながら、実際には COX を「恒常型」と「誘導型」に二分する仮説は単純化しすぎであり、「恒常型」とされた COX-1 は炎症部位でもある程度誘導されること、「誘導型」とされた COX-2 は炎症部位で誘導されるだけでなく、脊髄、脳、肝臓等の特定の部位では恒常的に発現していること、また、生理学的状況の変化によって血管内皮で誘導されることが明らかにされている。

最近になって、複数の無作為化比較試験で、ある種の COX-2 阻害剤を服用した患者でわずかではあるものの心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加することが指摘され、FDA 及び EMEA はいくつかのヒト用 COX-2 選択阻害薬の承認を取り消している。古くから知られる NSAIDs であるジクロフェナクは COX-1 及び COX-2 を共に強力に阻害するように、伝統的 NSAIDs と COX-2 選択阻害薬に明確な区分があるわけではなく、選択型は COX-1 と比較して COX-2 の阻害の程度が高く、従来型はその逆又は非選択的という傾向があるにすぎない。また、COX-2 選択薬で得られているような十分な無作為化比較試験の知見がないため、NSAIDs によるリスク全般については明確でないとされている。一方、心筋梗塞や脳卒中のリスクが増加する原因については、現時点ではなお仮説の域を出ないものの、COX-2 選択阻害薬がその選択性のために血管系における COX-2 によるプロスタサイクリン（プロスタグランジン I_2、PGI_2）[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 A_2（TXA_2）[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。

[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。

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 F_1 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。繁殖に関しての影響は妊娠期間の延長であるが、これはプロスタグランジンの生合成阻害という薬理作用に関連するものと考えられ、この影響については、1 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。また、ラット及びウサギともに催奇形性は認められていない。

（２）遺伝毒性及び発がん性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 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 PGI_2 の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 による TXA_2 の合成抑制の程度は弱いため、血小板凝集作用のバランスが崩れ、結果としてリスクを上昇させるというメカニズムが提唱されており、心筋梗塞や脳卒中のリスクと COX-2 の選択性との関連性が指摘されている。

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

なお、上記で指摘された心筋梗塞や脳卒中のリスク上昇は、いずれも臨床用量を長期間服用した時に統計学的に認められる知見である。信頼できる NOAEL に適切な安全係数を用いて設定された ADI に基づいて管理される限りにおいて、このような高用量の長期の慢性的暴露は起こり得ないと考えられる。

３．一日摂取許容量（ADI）の設定について

（１）毒性学的影響のエンドポイントについて

報告された各種の毒性試験において、被験物質投与の影響が認められたもののうち、最も低い NOAEL は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の消化管影響で 0.98 mg/kg 体重/日であった。同じ消化管影響はマウス及びラットを用いた 2 年間発がん性試験でも認められており、前者は 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL、後者は 2 mg/kg 体重/日の LOAEL が得られている。イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験で NOAEL 0.60 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）ADI の設定について

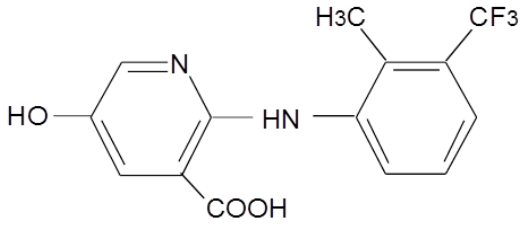
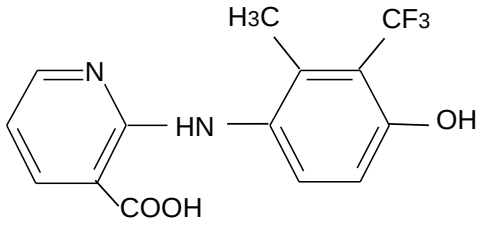
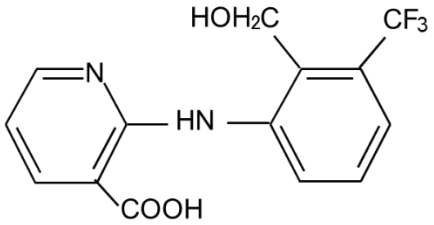
フルニキシンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

各種毒性試験において、被験物質投与の影響が認められたもののうち最も低い NOAEL は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の消化管影響に基づく 0.98 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた 2 年間発がん性試験では最低投与量の 2 mg/kg 体重/日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、フルニキシンの ADI を設定するに当たってはラットの 1 年間慢性毒性試験の消化管影響の NOAEL 0.98 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 を適用すれば十分と判断され、ADI は 0.0098 mg/kg 体重/日と設定された。

以上より、フルニキシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

フルニキシン　0.0098 mg/kg 体重/日

＜別紙１：代謝物略称、化学名及び構造式＞

略称	化学名及び構造式
5-OH 体	5-ヒドロキシフルニキシン 
4'-OH 体	4'-ヒドロキシフルニキシン 
2'-MeOH 体	2'-ヒドロキシメチルフルニキシン 

＜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%：フルニキシン・メグルミンの物理的化学的性質に関する資料（非公表）
2. The Merck Index. Fourteenth edition, 2006
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%（非公表）
4. 大日本製薬株式会社. 動物用医薬品輸入承認申請書及び添付資料　バナミン　バナミン注射液 5%：^{14}C-Sch14714NMG をラットに筋肉内投与した後の ^{14}C-Sch14714 の組織分布、代謝、排泄（非公表）
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%：^{14}C-flunixinNMG をラットに筋肉内投与した後の ^{14}C-flunixin の吸収、排泄及び代謝（非公表）
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（非公表）
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（非公表）
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）（非公表）
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）（非公表）
13. 株式会社インターベット. Metabolism and pharmacokinetics of ^{14}C SCH 14714 NMG in lactating cow and male steer following intravenous administration of 2.2mg/kg/day for two consective days (Study No.A20176)（非公表）
14. 株式会社インターベット. 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: フルニキシン　資料番号：残留－1　残留性試験－1（非公表）
15. 株式会社インターベット. 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: フルニキシン　資料番号：残留－2　残留性試験－2（非公表）
16. 株式会社インターベット. 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: フルニキシン　豚の使用禁止期間の改正に関する要望書の資料（非公表）
17. 株式会社インターベット. 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: フルニキシン　輸入承認申請書　添付資料概要　乳汁残留試験（非公表）

18. 株式会社インターベット. SCH14714（Flunixin NMG）: A milk total residue depletion study in dairy cattle following IVadministration of ^{14}C-Flunixin meglumin (Study No.98493)（非公表）
19. 株式会社インターベット. SCH14714：A final residue depletion study of SCH14714 (Flunixin)-NMG in bovine milk following IV administration. (Study No.99093)（非公表）
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%：フルニキシン・メグルミンのラットを用いた皮下投与による急性毒性試験（非公表）
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%：フルニキシン・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（非公表）
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 のラット（経口及び静脈内投与）およびマウス（経口投与）における急性毒性試験（非公表）
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%：ラット（筋肉内投与）およびマウス（筋肉内投与および静脈内投与）を用いた SCH14714NMG の急性毒性試験（非公表）
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%のラットを用いた静脈内投与による急性毒性試験（非公表）
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 のラットを用いた 4 週間の亜急性毒性試験（非公表）
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%：フルニキシン・メグルミンのラットを用いた筋肉内投与による 13 週間の慢性毒性試験（非公表）
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)（非公表）
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)（非公表）
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)（非公表）
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)（非公表）
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）（非公表）

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）（非公表）
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）（非公表）
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）（非公表）
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（非公表）
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（非公表）
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（非公表）
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（非公表）
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（非公表）
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）（非公表）
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)（非公表）
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：フルニキシンメグルミン製剤の馬における残留試験 (II)（非公表）

47. ナガセ医薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書　レスフロール-食品安全委員会用資料-　添付資料：TSA-016 の牛における吸収排泄及び体内分布試験（非公表）