

## フルニキシンの諸外国における評価状況について

## 【現状】

フルニキシンは、非ステロイド性抗炎症剤であり、解熱作用を有する非麻酔性鎮痛剤である。作用機序は、アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼの阻害によるもので、プロスタグランジン類、特にプロスタグランジン  $F_{2b}$  の生合成を抑制するものである。

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

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

国内では、ADI 及び MRL の設定は実施されていない。

## 【諸外国における評価状況】

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

一方、EMA においては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の結果から、6 µg/kg 体重/日の ADI が設定されている。オーストラリアでも、評価の詳細は不明であるが、6 µg/kg 体重/日の ADI が設定されている。なお、JECFA での評価は実施されていない。

【FDA の評価】<sup>1)</sup>

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

安全係数として通常の 100 に 5 を加味した根拠は、0.36 mg/kgbw においても、投与に関連する効果が認められていることであるとしている。

【EMA の評価】<sup>2)3)</sup>

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

## 【オーストラリアの評価】

評価の詳細は不明。しかし、ADI の設定は、NOAEL 0.6 mg/kgbw に安全係数 100 を加味し、ADI 6 µg/kgbw/day(フルニキシンとして) と設定している。

## 【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

表. 1 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMA	オーストラリア	JECFA
試験	2 年間発がん性試験	90 日間亜急性毒性試験		/
対象	ラット	イヌ		
NOAEL	LOEL:0.36 mg/kgbw	0.6 mg/kgbw	0.6 mg/kgbw	
安全係数	500	100	100	
ADI	0.72 µg/kgbw/day	6 µg/kgbw/day	6 µg/kgbw/day	

表. 2 FDA, EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA
急性		マウス:>170 mg/kgbw(経口) ラット:>113 mg/kgbw(経口)
亜急性 (4 週間)		ラット: 1, 2, 4 mg/kgbw(筋注) NOAEL: 2 mg/kgbw イヌ: 1, 2, 4 mg/kgbw(筋注) NOAEL: 設定できず サル: 3, 10, 30 mg/kgbw(筋注) NOAEL: 30 mg/kgbw
亜急性 (6 週間)		ラット: 2, 4, 8, 16 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 2 mg/kgbw
亜急性 (90 日)	ラット: 1.5, 3, 6 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 3 mg/kgbw	ラット: 1.5, 3, 6 mg/kgbw(経口) NOEL: 3 mg/kgbw ラット: 1.5, 3, 6 mg/kgbw(筋注) NOEL: 1.5 mg/kgbw イヌ: 0.01, 0.05, 0.15, 0.4, 0.6 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 0.6 mg/kgbw(as free acid)
	サル: 5, 15, 45, 60 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 45 mg/kgbw/day(as free acid)	サル: 5, 15, 45, 60 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 5 mg/kgbw/day(as free acid)
慢性 (1 年)	ラット: 1.0, 2.0, 6.0 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 1.0 mg/kgbw(as free acid)	ラット: 1.0, 2.0, 6.0 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 1.0 mg/kgbw(as free acid)
発がん性 (約2年)	ラット: 0.36, 1.2, 3.6 free acid mg/kgbw(経口) LOAEL: 0.36 mg/kgbw (102 week) 発がん性は認められず	
	マウス: 0.36, 1.2, 3.6 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 0.36 mg/kgbw (97 week) 発がん性は認められず	
催奇形性	ラット: 1.5, 3.0, 6.0 free acid mg/kgbw(経口) NOAEL: 3.0 mg/kgbw(母体・胎児毒性) (催奇形性は認められず。)	ラット: 1.5, 3.0, 6.0 mg/kgbw(経口) NOAEL: 3.0 mg/kgbw(母体・胎児毒性) (催奇形性は認められず。)
		ラット: 3, 5, 7 mg/kgbw(筋注) NOAEL: 3 mg/kgbw (催奇形性は認められず。)
		ラット: 2, 4, 6 mg/kgbw(筋注) NOAEL: 2 mg/kgbw (催奇形性は認められず。)
		ラット: 2, 4, 6 mg/kgbw(経口) NOAEL: > 6 mg/kgbw (催奇形性は認められず。)
		ウサギ: 3, 9, 15 mg/kgbw(経口) NOAEL: 9 mg/kgbw (催奇形性は認められず。)
		ウサギ: 3, 9, 15 mg/kgbw(経口) NOAEL: 3 mg/kgbw (催奇形性は認められず。)
		ウサギ: 3, 6, 12 mg/kgbw(筋注) (催奇形性は認められず。)
ADI	根拠試験: ラットでの 2 年間発がん性試験 LOAEL: 0.36 mg free acid/kgbw/day SF: 500 ADI: 0.72 µg/kgbw/day (as free acid)	根拠試験: イヌでの 90 日間亜急性毒性試験 NOAEL: 0.6 mg free acid/kgbw/day SF: 100 ADI: 6 µg/kgbw/day (as free acid)

【参考資料】

- 1) FDA: Freedom of Information Summary, SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION NADA 141-479, 1998.
- 2) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUNIXIN, SUMMARY REPORT(1), 1999.
- 3) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUNIXIN, SUMMARY REPORT(2), 2000