

(案)

動物用医薬品評価書

フルニキシン

(第2版)

2011年2月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

1		
2		
3	○審議の経緯	2
4	○食品安全委員会委員	2
5	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
6	○要 約	4
7		
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
9	1. 用途	5
10	2. 有効成分の一般名	5
11	3. 化学名	5
12	4. 分子式	5
13	5. 分子量	5
14	6. 構造式	5
15	7. 開発の経緯及び使用状況等	5
16		
17	II. 安全性に係る知見の概要	6
18	1. 薬物動態試験	6
19	(1) 薬物動態試験 (ラット、吸収・排泄)	6
20	(2) 薬物動態試験 (ラット、分布・代謝)	6
21	(3) 薬物動態試験 (イヌ)	8
22	(4) 薬物動態試験 (馬、吸収・排泄)	9
23	(5) 薬物動態試験 (馬、分布)	10
24	(6) 薬物動態試験 (牛)	10
25	(7) 薬物動態試験 (サル)	11
26	(8) その他の知見	11
27	2. 残留試験 (追加試験データ)	12
28	(1) 残留試験 (豚①)	12
29	(2) 残留試験 (豚②)	18
30	(3) 残留試験 (乳汁①)	18
31	(4) 残留試験 (乳汁②)	20
32	(5) 残留試験 (乳汁③)	20
33	3. 急性毒性試験	21
34	4. 亜急性毒性試験	22
35	(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
36	(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
37	(3) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
38	(4) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	23

1	5. 慢性毒性試験/発がん性試験	24
2	(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	24
3	(2) 2年間発がん性試験(マウス)	25
4	(3) 2年間発がん性試験(ラット)	26
5	6. 生殖発生毒性試験	26
6	(1) 一世代繁殖毒性試験・第Ⅰ節(ラット)	26
7	(2) 催奇形性試験・第Ⅱ節(ラット)	27
8	(3) 周産期及び授乳期投与試験・第Ⅲ節(ラット)	27
9	(4) 催奇形性試験(ウサギ)	28
10	7. 遺伝毒性試験	29
11	8. 一般薬理試験	30
12	(1) 一般状態及び行動	30
13	(2) 中枢神経系への作用	30
14	(3) 自律神経系への作用	30
15	(4) 呼吸循環器系への作用	30
16	(5) 末梢神経系への作用	30
17	(6) その他	30
18	9. 微生物学的影響に関する特殊試験	31
19	10. ヒトにおける知見	31
20		
21	Ⅲ. 食品健康影響評価	32
22	1. 残留試験について	32
23	2. 毒性学的影響について	32
24	(1) 生殖発生毒性試験	32
25	(2) 遺伝毒性及び発がん性試験	32
26	(3) NSAIDsの副作用に関する影響	33
27	3. 一日摂取許容量(ADI)の設定について	33
28	(1) 毒性学的影響のエンドポイントについて	33
29	(2) 一日摂取許容量(ADI)の設定について	33
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

1 <審議の経緯>

2 第1版関係

3 2004年10月29日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について

4 要請 (16消安第5870号)、関係書類の接受

5 2004年11月4日 第68回食品安全委員会(要請事項説明)

6 2004年11月16日 第20回動物用医薬品専門調査会

7 2005年4月26日 第25回動物用医薬品専門調査会

8 2005年5月13日 第27回動物用医薬品専門調査会

9 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
10 労働省発食安第0913005号)、関係書類の接受

11 2005年9月15日 第111回食品安全委員会(要請事項説明)

12 2006年5月25日 第53回動物用医薬品専門調査会

13 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
14 2項関連)(厚生労働省発食安第0718020号)、関係書類の接
15 受

16 2006年7月20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)

17 2006年10月6日 第60回動物用医薬品専門調査会

18 2006年11月2日 より12月1日 国民からの御意見・情報の募集

19 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
20 へ報告

21 2006年12月14日 第171回食品安全委員会(報告)
22 (同日付け 厚生労働大臣に通知)

23
24 第2版関係

25 2011年1月20日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価につ
26 いて要請(厚生労働省発食安0120第11号)、関係書類の接
27 受

28 2011年1月27日 第364回食品安全委員会(要請事項説明)

29 2011年2月21日 第130回動物用医薬品専門調査会

30
31 <食品安全委員会委員>

32 (2006年6月30日まで)

33 寺田 雅昭 (委員長)
34 寺尾 允男 (委員長代理)
35 小泉 直子
36 坂本 元子
37 中村 靖彦
38 本間 清一
39 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

40
41 (2009年6月30日まで)

42 見上 彪 (委員長)
43 小泉 直子 (委員長代理)
44 長尾 拓
45 野村 一正
46 畑江 敬子
47 廣瀬 雅雄
48 本間 清一

(2011年1月6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
村田 容常

*: 2009年7月9日から

(2011 年 1 月 7 日から)

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

<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 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 林 眞
菅野 純 藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

(2007年2月21日まで)

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

第2版関係

(2010年4月1日から)

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

要 約(審議終了後、作成予定)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

1. 評価対象動物用医薬品の概要（現在の表記・様式に変更）

1. 用途

解熱鎮痛消炎剤

2. 有効成分の一般名（参照1）

和名：フルニキシシ

英名：Flunixin

3. 化学名（参照2）

CAS（38677-85-9）：フルニキシシ

和名：2-[[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-3-ピリジンカルボ
ン酸

英名：2-[[2-Methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-3-pyridinecarboxylic
acid

CAS（6284-40-8）：メグルミン（参考）

和名：1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-D-グルシトール

英名：1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol

CAS（42461-84-7）：フルニキシシメグルミン（参考）

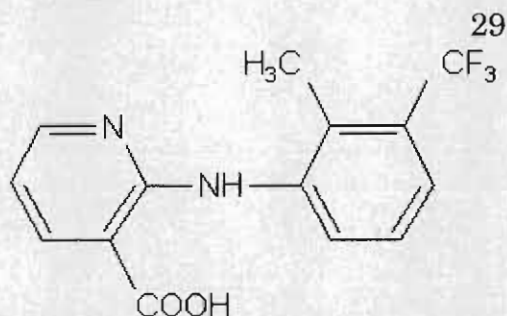
4. 分子式（参照1）

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$

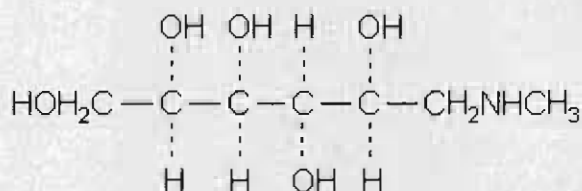
5. 分子量（参照1）

296.24

6. 構造式（参照1）



31



フルニキシシ（Flunixin）

メグルミン（Meglumine）

7. 開発の経緯及び使用状況等

フルニキシシ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、オーストラリア、中南米やアジア諸国を含め 40 ヶ国以上となり、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、フルニキシンの乳における残留基準設定に係る評価が厚生労働省より要請されたものである。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット、吸収・排泄) (参照 3、4)

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 -標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与 (フルニキシニン遊離酸として 10 mg/kg 体重) し、経時的 (投与 1、6、24 及び 48 時間後) に血液及び各組織中濃度が検討された。

血漿中 ^{14}C -標識フルニキシニン濃度は投与 1 時間後に $C_{\max}$ を示し、15.60 $\mu\text{g eq/g}$ であった。その後、投与 24 時間後には 0.09 $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 48 時間後には 0.02 $\mu\text{g eq/g}$ 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。

別の試験ではラット (SD 系、雄 6 匹) に ^{14}C -標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与 (フルニキシニン遊離酸として 10 mg/kg 体重) し、プラスチック製デシケータに入れ、呼気、糞及び尿中の排泄について検討された。

投与後 48 時間に回収された総放射活性は糞から 38.04 %、尿から 34.40 %、呼気から 20.92 %であり、体内には 6.26 %が残存していた。呼気からの回収は血漿中よりも糞中の濃度と相関が高かったことから、腸内細菌によって標識部位の炭素が除去され、腸管から吸収された後、代謝を受けて排出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 -標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与 (フルニキシニン遊離酸として 10 mg/kg 体重) し、投与後 96 時間の排泄を検討した。

投与後 48 時間に回収された総放射活性は糞から 61.09 %、尿から 29.22 %であった。投与後 96 時間では糞から 62.87 %、尿から 29.52 %となった。

(2) 薬物動態試験 (ラット、分布・代謝) (参照 3、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 -標識フルニキシニンメグルミンを筋肉内投与 (フルニキシニン遊離酸として 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（注射部位及び対照部位）、大腸、下垂体、脾臓、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 $\mu\text{g eq/g}$ 、投与 6 時間後に 24.88 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ ）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 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ 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、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。Glusulase¹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 ¹⁴C-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の、5'-ヒドロキシフルニキシンの及び 2'-ヒドロキシメチルフルニキシンの（これら代謝物を以下、「4'-OH 体」、「5'-OH 体」及び「2'-MeOH 体」という。）、並びに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が同定された。内訳は雄の尿中で順に 57.1、1.9、1.2、10.2、15.2、ND、雌の尿中で 50.0、1.7、7.8、10.1、15.6、ND、雄の糞中で 15.0、6.6、4.7、11.6、19.8、ND、雌の糞中で 14.2、8.1、3.6、7.8、26.4、ND、雄の肝臓で 87.1、ND、0.01、ND、ND、0.38、雌の肝臓で 82.3、ND、1.7、0.59、ND、0.05、雄の腎臓で 91.0、ND、1.7、0.38、ND、0.46、雌の腎臓で 69.0、ND、ND、ND、ND、11.3 %であった。各試料中における代謝物の割合を表 1 に示した。

※今回、表を追加しましたので、グレー部分を削除することを検討。

¹ Glusulase : β -グルクロニターゼ及び β -グルクロニドスルファターゼの混合酵素。

1 表 1 ラットに ^{14}C -標識フルニキシンを 7 日間強制経口投与後の未変化対及び各代謝物の割合 (%)

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	19.8	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

2 ND：不検出

3 (3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 6~8)

4 イヌ (ビーグル種、5~7 ヶ月齢、雌雄各 5 匹/群) にフルニキシンメグルミンが
5 90 日間強制経口投与 (フルニキシン遊離酸として 0、0.01、0.05、0.15、0.40、0.60
6 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
7 間、 $C_{\max}$ は用量順に初回投与後の雄で 0.0340、0.151、0.527、1.27 及び 2.20 $\mu\text{g/mL}$ 、
8 雌で 0.0390、0.158、0.497、1.45 及び 2.15 $\mu\text{g/mL}$ 、最終投与後の雄で 0.0295、
9 0.143、0.424、1.20 及び 1.97 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.0331、0.143、0.510、1.39 及び 2.23
10 $\mu\text{g/mL}$ であり、連続投与による蓄積性は認められなかった。

11 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
12 められなかった。

13 ※今回、表を追加しましたので、グレー部分を削除することを検討。

14 表 2 イヌのフルニキシンメグルミン投与 0.5 時間後における血漿中
15 平均フルニキシン濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与量* (mg/kg 体重/日)	初回投与後		最終投与後**	
	雄	雌	雄	雌
0.01	0.034	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

16 *: フルニキシン遊離酸としての投与量

17 **: 90 日間反復投与後

18 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
19 たときの血漿 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 及び $T_{1/2}$ は次表 3 の通りであったと報告されている。

※今回、表を追加しましたので、グレー部分を削除することを検討。

表3 イヌのフルニキシメグルミン投与における血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
経口	2	4.3	0.75	10
皮下		3.0	1	9
静脈内		10.3	3分	

経口投与においては、投与 45 分後に血漿中濃度は C_{max} に到達し、C_{max} は 4.3 μg/mL であった。血漿中濃度は投与後 12 時間までに 0.05 μg/mL 以下に減少し、T_{1/2} は 10 時間であった。皮下投与では、血漿中濃度は投与 1 時間後に C_{max} に到達し、C_{max} は 3.0 μg/mL であった。血漿中濃度は投与 18 時間後に 0.029 μg/mL 以下に減少し、T_{1/2} は 9 時間であった。静脈投与においては、血漿中濃度は 3 分で C_{max} に到達し、C_{max} は 10.3 μg/mL であった。血漿中濃度は投与 12 時間後に 0.035 μg/mL 以下に減少した。これらから計算した生物学的利用能は、経口投与で 97 %、皮下投与で 92 % であった。

※今回、表を追加しましたので、グレー部分を削除することを検討。

(4) 薬物動態試験（馬、吸収・排泄）（参照 9、10）

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メグルミン製剤の静脈内又は経口（フルニキシメグルミンとして 1 mg/kg 体重）投与における、全血中の C_{max}、T_{max} 及び T_{1/2} は表 4 のとおりであった。それぞれの投与形態について 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、投与後の血中濃度は約 10 μg/mL に達しその後 2 相性の減少を示した。T_{1/2}（β相）は 1.6 時間であった。経口投与では T_{max} は 30 分以内で、C_{max} は約 3 μg/mL、T_{1/2}（β相）は 4.04 時間であった。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 相があるかもしれないと考察されているが、投与 12 時間以降の測定において検出されたフルニキシメグルミン量は痕跡程度であった。

表4 馬のフルニキシ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

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (μg/mL)	T _{max}	T _{1/2} (α相)	T _{1/2} (β相)
経口	フルニキシメグルミン	3	<30 分	1.6 時間	4.04 時間
静脈内	として 1	10	3 分	12 分	1.6 時間

馬（軽種、雌 6 頭）にフルニキシメグルミンを 5 日間連続静脈内投与（フルニキシメグルミンとして 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 C_{max}（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、分布) (参照 10、11)

馬 (軽種、雌 6 頭) にフルニキシメグルミンを 5 日間連続静脈内投与 (フルニキシメグルミンとして 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未満であった。

(6) 薬物動態試験 (牛) (参照 12) (追加試験データ; 参考資料 1)

牛 (フリージアン種、泌乳雌及び雄各 3 頭) に ¹⁴C-標識フルニキシメグルミンを 1 日 1 回 2 日間静脈内投与 (フルニキシメグルミン遊離酸として 2.2 mg/kg 体重) し、薬物動態について検討された。

排泄 (糞及び尿) の総放射活性の合計は、泌乳雌及び雄のいずれも約 90% であった (表 5)。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 5 牛における ¹⁴C-標識フルニキシメグルミン 2 日間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 (%)

n=3

** : ケージ洗浄から得られた回収率 (%)

放射活性の血中濃度は、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、概ね同様の变化を示し、2 回目投与後もほぼ同様の变化であった。第 1 回目投与後の平均血漿中放射活性濃度の変化を表 6 に示した。全血中放射活性濃度については、血漿中の放射活性濃度よりも少し低い値であったが、濃度変動は同じであった。

表 6 牛における ¹⁴C-標識フルニキシメグルミン 2 日間投与後の平均血漿中放射活性濃度 (µg·eq/mL)

被験動物	第 1 回目投与後時間 (h)			
	5 分	2 時間	3 時間	24 時間
泌乳雌	18.24	0.65	1.59	0.06
雄	17.13	0.36	0.76	0.6

n=3

乳汁中放射活性濃度は、投与直後でも低く、第 1 及び 2 回目投与 9 時間後で 0.04~0.09 $\mu\text{g} \cdot \text{eq/mL}$ であった。第 1 回目投与後の乳汁中平均放射活性濃度の経時的な変化を表 7 に示した。

表 7 牛における ^{14}C -標識フルニキシシメグルミン投与後の乳汁平均中放射活性濃度 ($\mu\text{g} \cdot \text{eq/mL}$)

	第 1 回投与後時間 (h)					
	9	23	33	47	57	71
乳汁中放射活性濃度 ($\mu\text{g} \cdot \text{eq/mL}$)	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 8 に示した。他の組織中放射活性濃度は、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 8 牛における ^{14}C -標識フルニキシシメグルミン 2 日間投与後の組織中平均放射活性濃度 ($\mu\text{g} \cdot \text{eq/g(mL)}$)

被験動物	組 織	最終投与後時間 (h)		
		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

(7) 薬物動態試験 (サル) (参照 7、8)

サルにおける ^{14}C -標識フルニキシシメグルミンの単回筋肉内投与 (フルニキシシメグルミン遊離酸として 5.0 mg/kg 体重) では、注射部位からの吸収は速やかで、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。

(8) その他の知見 (参照 5)

フルニキシシメグルミ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の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（追加試験データ）

（1）残留試験（豚①）（参照 13、14）（追加試験データ；参考資料 2、3）

豚（交雑種、約 2 ヶ月齢、去勢雄 3 頭/組織/時点）にフルニキシニ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 mg/kg 体重/日（2 倍量））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 により測定した。

主要組織中のフルニキシン及び代謝産物の残留分析結果を表 9 に示した。

対照群では、フルニキシン及び代謝物は、いずれの組織においても検出限界（0.01 µg/g）未満であった。

フルニキシンは、2 mg/kg 体重/日群では、最終投与 1 日後には血漿、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周囲筋肉で検出されたが、最終投与 21 日後には全例が検出限界未満となった。4 mg/kg 体重/日群では、最終投与 1 日後に血漿、肝臓、腎臓、小腸及び脂肪、注射部位筋肉、注射部位周囲筋肉及び筋肉（背最長筋）で検出されたが、最終投与 21 日後には全例が検出限界未満となった。

5-OH 体は、2 mg/kg 体重/日群では最終投与 1 日後の肝臓及び腎臓、最終投与 14 日後の腎臓で検出された。4 mg/kg 体重/日群では、最終投与 1 日後の肝臓、腎臓及び注射部位筋肉で検出されたのみで、その後は全例が検出限界未満となった。

4'-OH 体は、いずれにおいても全く検出されなかった。

2'-MeOH 体は、4 mg/kg 体重/日群の最終投与 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 9 組織中フルニキシン及び代謝物の平均濃度（µg/g）

投与量* (mg/kg 体重)	組織	分析項目	最終投与後日数（日）				
			1	7	14	21	28
2	血漿	未変化体	0.03	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	肝臓	未変化体	0.11	0.04	—	—	
		5-OH 体	0.02	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	腎臓	未変化体	0.10	0.02	0.01	—	—

		5-OH 体	0.01 (2)	—	0.03 — (2)	—	—
		4'-OH 体	—	—	—	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—
	小腸	未変化体	0.02	0.04 — (2)	—	—	
		5-OH 体	—	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	脂肪	未変化体	—	—			
		5-OH 体	—	—			
		4'-OH 体	—	—			
		2'-MeOH 体	—	—			
	注射部位 筋肉	未変化体	11.14	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	注射部位 周辺 筋肉	未変化体	0.05	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	筋肉 (背 最長筋)	未変化体	—	—			
		5-OH 体	—	—			
		4'-OH 体	—	—			
		2'-MeOH 体	—	—			
4	血漿	未変化体	0.04	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01 — (2)	—	—		
	肝臓	未変化体	0.17	0.03	—	—	
		5-OH 体	0.02	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	

		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	腎臓	未変化体	0.15	0.02	0.02	—	—
		5-OH 体	0.01 (2) —	—	—	—	—
		4'-OH 体	—	—	—	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—
	小腸	未変化体	0.03	0.01 — (2)	—	—	
		5-OH 体	—	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	脂肪	未変化体	0.01 — (2)	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	注射部位 筋肉	未変化体	30.02	0.05、0.01 —	—	—	
		5-OH 体	0.01 (2) —	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	注射部 位周辺 筋肉	未変化体	0.02	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	筋肉 (背 最長筋)	未変化体	0.02	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		

- 1 — : 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
- 2 注) 検出限界値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 ヶ月齢、去勢雄 3 頭/組織/時点）にフルニキシシメグルミン製剤を 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与（フルニキシシメとして 0、2（常用量）及び 4 mg/kg 体重/日（2 倍量））し、経時的（最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後）にフルニキシシメ及びその代謝物（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シメ及びその代謝物濃度は、HPLC により測定された。

主要組織中のフルニキシシメ及び代謝産物の残留分析結果を表 10 に示した。

対照群では、フルニキシシメ及び代謝物は、いずれの組織においても検出限界（0.01 µg/g）未満であった。

フルニキシシメは、両投与群において、最終投与 1 日後には血漿、肝臓、腎臓、小腸、脂肪、注射部位筋肉、注射部位周囲筋肉及び筋肉（背最長筋）で検出されたが、最終投与 14 日後には全例が検出限界未満（0.01 µg/g）となった。

5-OH 体は、2 mg/kg 体重/日群では最終投与 1 日後の血漿、肝臓、腎臓及び小腸、最終投与 7 日後の肝臓で検出された。4 mg/kg 体重/日群では、最終投与 1 日後の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたのみで、その後は全例が検出限界未満となった。

4'-OH 体は、いずれにおいても全く検出されなかった。

2'-MeOH 体は、2 mg/kg 体重/日群では最終投与 1 日後の血漿、腎臓及び脂肪、最終投与 7 日後の血漿から検出された。4 mg/kg 体重/日群では、最終投与 1 日後に血漿、腎臓、小腸、脂肪及び筋肉（背最長筋）で検出され、最終投与 7 日後には血漿からのみ検出された。それ以外は全例が検出限界未満（0.01 µg/g）であった。

表 10 組織中フルニキシシメ及び代謝物の平均濃度（µg/g）

投与量* (mg/kg 体重)	組織	分析項目	最終投与後日数（日）				
			1	7	14	21	28
2	血漿	未変化体	0.10	0.01 — (2)	—	—	
		5-OH 体	0.03 — (2)	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	0.01	0.01	—	—	
	肝臓	未変化体	0.22	0.01 (2) —	—	—	
		5-OH 体	0.03	0.07、0.01 —	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	腎臓	未変化体	0.25	—	—		

		5-OH 体	0.19	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01 — (2)	—	—		
		未变化体	0.08	—	—		
	小腸	5-OH 体	0.15、0.03 —	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
		未变化体	— (2) 0.03	—	—		
	脂肪	5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01	—	—		
		未变化体	1.12	—	—		
	注射部位 筋肉	5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
		未变化体	0.04	—	—		
	注射部位 周边 筋肉	5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
		未变化体	0.02、— (2)	—	—		
	筋肉 (背 最長筋)	5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
		未变化体	0.07	—	—	—	
	血漿	5-OH 体	—	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	0.02	0.01	—	—	
		未变化体	0.23	0.01 — (2)	—	—	
	肝臓	未变化体	0.23	0.01 — (2)	—	—	
		未变化体	0.23	0.01 — (2)	—	—	

4		5-OH 体	0.02、0.01 —	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	腎臓	未変化体	0.25	—	—		
		5-OH 体	0.04	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01 — (2)	—	—		
	小腸	未変化体	0.01	—	—		
		5-OH 体	0.04 — (2)	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01	—	—		
	脂肪	未変化体	0.01 (2) —	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01 (2) —	—	—		
	注射部位 筋肉	未変化体	1.53	0.05 — (2)	—	—	
		5-OH 体	—	—	—	—	
		4'-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	
	注射部位 周辺 筋肉	未変化体	0.20	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	筋肉 (背 最長筋)	未変化体	0.01 — (2)	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		4'-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）検出限界値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 15）（追加試験データ；参考資料 4）

豚（交雑種、約 2 ヶ月齢、去勢雄 4 頭/組織/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。

経時的な組織中の平均フルニキシン濃度を表 11 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注射部位筋肉であったが、最終投与 9 日後以降は検出限界（0.010 µg/g）未満となった。

表 11 豚におけるフルニキシンメグルミン製剤投与後の平均組織中フルニキシン濃度（µg/g）

組織	最終投与後日数（日）					
	1	3	5	7	9	15
注射部位 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

検出限界値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 16）（追加試験データ；参考資料 5、6）

泌乳牛（泌乳開始 1 ヶ月後、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/mL）。

その結果を表 12 に示す。2 mg/kg 体重/日群では、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されず、4 mg/kg 体重/日群で、最終投与 12 時間後に 3 例中 2 例に 5-OH 体が検出されたのみであった。最終投与 24 時間後には、フル

ニキシシン及びその代謝物はいずれも検出されなかった。

表 12 乳汁残留性試験結果 (µg/mL)

投与量* (mg/kg 体重/日)	分析対象物質	投薬前	12 時間後	24 時間後
2	フルニキシシン	<0.03**	<0.03	<0.03
	5-OH 体	<0.03	<0.03	<0.03
	4'-OH 体	<0.03	<0.03	<0.03
	2'-CH ₂ OH 体	<0.03	<0.03	<0.03
4	フルニキシシン	<0.03	<0.03	<0.03
	5-OH 体	<0.03	<0.03、 0.07、0.04	<0.03
	4'-OH 体	<0.03	<0.03	<0.03
	2'-CH ₂ OH 体	<0.03	<0.03	<0.03

*：フルニキシシンとしての投与量 (mg/kg)

**：検出限界未満

同様に、泌乳牛（泌乳開始 9~10 ヶ月後、乳量約 15 kg/日、3 頭/群）にフルニキシ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/mL）。

その結果を表 13 に示す。2 mg/kg 体重/日群では、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シン及びその代謝物はいずれも検出されなかった。4 mg/kg 体重/日群では、最終投与 12 時間後にフルニキシシン及び 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、フルニキシシン及びその代謝物はいずれも検出されなかった。

表 13 乳汁残留性試験結果 (µg/mL)

投与量* (mg/kg 体重/日)		投薬前	12 時間後	24 時間後	36 時間後	48 時間後	60 時間後
2	フルニキシシン	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03		
	5-OH 体	<0.03	<0.03 0.05、0.03	<0.03	<0.03		

4	4'-OH 体	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03		
	2'-CH ₂ OH 体	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03		
	フルニキシ ン	<0.03	<0.03 0.03 (2)	<0.03	<0.03	<0.03 —**** (2)	<0.03 — (2)
	5-OH 体	<0.03	0.09***	<0.03(2) 0.06	<0.03(2) 0.03	<0.03 —(2)	<0.03 —(2)
	4'-OH 体	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03 —(2)	<0.03 —(2)
	2'-CH ₂ OH 体	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03 —(2)	<0.03 —(2)

* : フルニキシシンとしての投与量 (mg/kg)

** : 検出限界未満

*** : 3 例の平均値を示す

**** : 測定せず

() : 各測定値の範囲

(4) 残留試験(乳汁②)(参照 17)(追加試験データ;参考資料 7)

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 ¹⁴C-標識フルニキシシンメグルミンを 3 日間静脈内投与(フルニキシシン遊離酸として 2.2 mg/kg 体重/日)し、乳汁を最終投与後 7 日間採取し、尿及び糞については投与前日及び投与後 8 日間採取が行われた。また、最終投与 9 又は 13 日後には被験牛をと殺して主要組織を採取し、放射活性の残留及び排泄が検討された。

乳汁中の残留消失は速やかで、最終投与直後の連続 3 回の搾乳時における乳汁中放射活性濃度は 3~142 µg·eq/kg であり、1 回目の搾乳時における乳汁では 1 例 142 µg·eq/kg、残りは 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 例を除いて 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。

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

排泄物中の放射活性濃度は 2 頭を用いて測定された。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 18)(追加試験データ;参考資料 8)

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)にフルニキシシンメグルミン製剤を 3 日間静脈内投与(フルニキシシン遊離酸として 2.2 mg/kg 体重/日)し、最終投与 6 日後まで 1 日 2 回搾乳し

た。各搾乳時点における乳汁について、フルニキシンの 5-OH 体の濃度を LC-MS/MS により測定し、残留性について検討された。

投与前に搾乳した乳汁からはフルニキシンの 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実測値及び 5-OH 体の回収率による換算値が 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 体濃度は検出限界未満となった。

3. 急性毒性試験 (参照 19~23)

マウス及びラットを用いて、各投与経路におけるフルニキシシメグルミンの急性毒性について検討した。経口投与による LD₅₀ はマウス (CFL 系) の雄で 327 (197)² mg/kg 体重、雌で 170-234 (102-141) mg/kg 体重³、ラット (CD 系) の雄で 113 (68) mg/kg 体重、雌で 130 (78) mg/kg 体重であった。皮下投与では、マウス (ICR 系) の雄で 379 (229) mg/kg 体重、雌で 256 (154) mg/kg 体重、ラット (SD 系) の雄で 230 (139) mg/kg 体重、雌で 171 (103) mg/kg 体重であった。静脈内投与では、マウス (CF No.1 ; 雌雄各 5 匹合計) で 111 (67) mg/kg 体重、ラット (CD 系) の雄で 90 (54) mg/kg 体重、雌で 92 (55) mg/kg 体重であった。筋肉内投与では、マウス (CF No.1 ; 雌雄各 5 匹合計) で 306 (184) mg/kg 体重、ラット (CD 系 ; 雌雄各 5 匹合計) で 180 (109) mg/kg 体重であった。

各投与経路における LD₅₀ を表 14 に示した。

※今回、表を追加しましたので、グレー部分を削除することを検討。

表 14 マウス及びラットにおけるフルニキシシメグルミンの LD₅₀ (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)	

() はフルニキシシメグルミン遊離酸換算値

* : 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。

² () 内は遊離酸換算値

³ 回帰が有意でなかったため p<0.10 範囲値を記載

4. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 24)

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 (フルニキシン遊離酸として 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 週時点においてのみ 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、注射部位に筋変性、出血、線維増殖及び周囲の細胞増殖が認められ、発生頻度及び範囲は高用量群でより顕著であった。

本試験における NOAEL は 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 25)

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 (フルニキシン遊離酸として 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 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 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/日群で 2 例、3.0 mg/kg 体重/日 群で 20 例、6.0 mg/kg 体重/日群で 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/日群の雌雄で摂餌量減少を伴う増加抑制が認められた。

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 群の雄で Hb の低値が認められた。6.0 mg/kg 体重/日 群の雌雄で好中球の増加、雌で Ht の低値、雄で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 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 群の雌 2 例、6.0 mg/kg 体重/日 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 群のラットでは腸管の穿孔及び癒着を含む腹膜炎、消瘦、脾臓の浮腫、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/

1 日 群の少数例に注射部位の出血が認められた。

2 病理組織学的検査では、注射部位に線維増殖及び筋細胞壊死が全投与群において
3 認められた。3.0 mg/kg 体重/日 群の 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日 群の 6 例で、穿
4 孔性の重度の腸又は胃の潰瘍又はびらんが認められた。6.0 mg/kg 体重/日 群の 6
5 例で腸間膜リンパ節の浮腫が認められた。

6 本試験における NOAEL はフルニキシン遊離酸として 1.5 mg/kg 体重/日と考え
7 られた。

8 9 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 6)

10 イヌ (ビーグル種、5~7 ヶ月齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたフルニキシンメグル
11 ミンの強制経口投与 (フルニキシン遊離酸として 0、0.01、0.05、0.15、0.40 及び
12 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
13 以下のとおりであった。

14 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
15 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、
16 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
17 温、呼吸数、心拍数、血圧及び網膜電 (位) 図に投与に起因した異常は認められな
18 かった。

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

21 22 (4) 13 週間亜急性毒性試験 (サル) (参照 26)

23 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
24 グルミンの筋肉内投与 (フルニキシン遊離酸として 0、5、15、45 及び 60 mg/kg
25 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
26 りであった。

27 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
28 れた。15 mg/kg 体重/日以上投与 群で注射部位の局所反応が用量相関的に認められ
29 たが、5 mg/kg 体重/日 群の反応は 1 例に肉眼的に硬結が認められたのみで、これ
30 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
31 められた。45 及び 60 mg/kg 体重/日 群の各 3 例に投与 40 日後から筋量低下、削
32 瘦及びグルーミングの停止が認められた。投与群では潜血便が 5 mg/kg 体重/日 群
33 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
34 重/日 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、
35 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。

36 体重及び摂餌量では、45 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少を伴う体重増
37 加抑制が認められた。

38 血液学的検査では、45 mg/kg 体重/日 群の雌で Ht、45 mg/kg 体重/日 群の雄及
39 び 60 mg/kg 体重/日群の雌雄で Hb の低値が認められた。また、統計学的に有意で
40 はないが 45 mg/kg 体重/日以上投与群で RBC の低値が認められた。

血液生化学的検査では、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP の低値、45 mg/kg 体重/日以上投与群で総タンパク質及びアルブミンの減少が認められた。

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、全ての投与群で注射部位の局所反応が認められ、60 mg/kg 体重/日 群の 1 例で消化管の潰瘍が認められた他に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 は得られず、LOAEL がフルニキシン遊離酸として 5 mg/kg 体重/日と考えられた。

5. 慢性毒性試験/発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット) (参照 27)

ラット (CD 系(SD)、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 (フルニキシン遊離酸として 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⁴) 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⁵で、高用量群の 16/22 例 (雄 10 例及び雌 6 例) には腹膜炎又は消化管の潰瘍が認められた。

一般状態では、高用量群で泌尿器の汚れ、運動失調、振戦、蒼白化、呼吸困難、活動低下、消瘦、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、高用量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、高用量群の雄で低下が認められた。高用量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。

糞便中の潜血の検出率は、投与 28 及び 40 週の時点では高用量群の雄で統計学的に有意な高頻度であった。投与 52 週の時点では中用量群の雄及び高用量群の雌雄で有意となった。

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。

血液学的検査では、高用量群で Hb、Ht、MCH の低下、PLT 及び白血球 (好中球) の増加が認められた。

血液生化学的検査では、高用量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、脾臓について中用量の雄で絶対重量、高用量の雌雄で絶対及び比重量の増加が認められた。

⁴ 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整。

⁵ 対照群の 7 例、低用量群の 4 例、高用量群の 2 例は採血時の事故で死亡。

剖検では、高用量群で腹腔の膿瘍、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、盲腸）では癒着、潰瘍、肥厚、粘膜や漿膜の脱色等も見られた。また、肝臓の癒着や腹膜炎、脾臓の癒着又は肥大が認められ、リンパ節（腸間膜、胃、盲腸、結腸及び／又は膵十二指腸）の肥大や嚢胞及び体の蒼白化が認められた。中用量群の雄でも空腸の癒着、脾臓の腫大、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、中用量群の雄及び高用量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、脾臓及び骨髓の造血亢進、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や脾臓、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 はフルニキシン遊離酸として 0.98 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 2年間発がん性試験（マウス）（参照 28）

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⁶）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。

試験期間中、投与群の雌雄で一過性の死亡例の高値が認められたが、試験終了時には雌雄とも対照群と同等であった。

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、高用量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、高用量群の雌で赤血球数、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、高用量群で、脾臓の肥大、腹腔又は骨盤腔の変化（内臓の癒着、腹膜炎、膿瘍もしくは潰瘍）の発生率の上昇が認められた。また、胃の潰瘍が中用量以上の投与群（2/121 及び 4/120 例）で、回腸の穿孔が高用量群の雄の 1 例で認められた。

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、高用量群の雄の合計潰瘍数、雌の腺胃と合計潰瘍数は他の群と比較して有意に高かった。中用量群の剖検で 2 例に潰瘍が認められたとされているが、病理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、腸間膜リンパ節における造血が認められ

⁶ 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整。

た。

本試験において観察された項目における NOAEL はフルニキシシメグルミンとして 1.8 mg/kg 体重/日であり、遊離酸換算すると 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 29）

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シメグルミンの筋肉内（投与 1~4 週：フルニキシシメグルミン遊離酸として 0、1、及び 4 mg/kg 体重/日）及び混餌投与（投与 5~104 週：フルニキシシメグルミン遊離酸として 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、投与およそ 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、投与 1~5 週時に泌尿器周囲の被毛の汚れが認められ、前肢に瘡蓋、炎症、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、およそ 3 ヶ月後には消失した。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およそ 15 週、雌で投与およそ 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、回腸で認められた。 4 mg/kg 体重/日以上投与群で腸間膜リンパ節の腫大もしくは浮腫が認められた。また、 8 mg/kg 体重/日 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、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、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病変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

二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) 一世代繁殖毒性試験・第 I 節（ラット）（参照 30）

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シメグルミンの筋肉内投与（フルニキシシメグルミン遊離酸として 0、1、2 及び 4 mg/kg 体重/日、対照群にはリン酸緩衝液（溶媒）を投与）による繁殖毒性試験にお

いて認められた毒性所見は以下のとおりであった。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、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、妊娠率及び雄の交配行動に異常は認められなかった。2 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の延長が認められた。

児では、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フルニキシシン遊離酸として最高投与量である 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 31）

妊娠ラット（CD 系、13~15 週齢、25 匹/投与群、30 匹/対照群）を用いたフルニキシシンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシシン遊離酸として 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日、対照群にはリン酸緩衝液（溶媒）を投与）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/日群の 1 例が死亡し、この個体は腹膜炎と胃潰瘍を起こしていた。体重、妊娠率、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、平均同腹子数、子宮内の胎児分布、性比、体重及び胎児の 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シン遊離酸として 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 32）

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シンメグルミンの筋肉内投与（フルニキシシン遊離酸として 0、2、4 及び 6 mg/kg 体重/日、対照群にはリン酸緩衝液（溶媒）を投与）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 群の 9 例及び 6 mg/kg 体重/日 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、被毛粗造といった所見が単独あるいは複数で、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 群で増加抑制が認められ、平均体重が低値を示した。

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 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 群の平均同腹子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 群で高かったが、4 mg/kg 体重/日 群では対照群と差はなかった。また、6 mg/kg 体重/日 群の体重は低値を示した。4 mg/kg 体重/日 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。平均着床数及び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遊離酸として 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 33)

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイ種、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 (フルニキシン遊離酸として 0、3.0、6.0 及び 12.0 mg/kg 体重/日、対照群にはリン酸緩衝液 (溶媒) を投与) 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、一般状態、体重、妊娠率、着床数、胚吸収数及び胚吸収が認められた母ウサギの割合に異常は認められなかった。

児動物では、平均同腹子数、同腹子総平均体重、子宮内の胎児分布、性比及び胎児の 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 mg/kg 体重/日 群の 1 例に舌の突出、3 mg/kg 体重/日 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フルニキシン遊離酸として 12 mg/kg 体重/日と考えられた。

7. 遺伝毒性試験 (参照 34~36)

フルニキシメグルミンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	78 ~ 5,000 µg/plate (±S9) 1)	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) 2)	陰性
		31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL (-S9 ; 48hr) 3)	陰性
		62.5, 125, 250, 500, 1,000 µg/mL (±S9 ; 6hr+18hr) 4)	陽性 ≥ 500 µg/mL (- S9) ≥ 250 µg/mL (+S9)

1) *E. coli* を除き 5,000 µg/plate では 菌の生育阻害が認められた。

2) 500 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。

3) 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。

4) 1,000 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。

上記のように、*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 試験

試験系	試験対象	フルニキシメ用量	結果
小核試験	マウス骨髓細胞	18.75, 37.5, 75, 150, 300 mg/kg 体重、単回腹腔 内投与 5)	陰性

5) 300 mg/kg 体重では全てのマウスが死亡した。

上記のとおり、*in vivo* 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色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ような遺伝毒性はないものと考えられる。

8. 一般薬理試験 (参照 37)

(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 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 体重の投与で一過的な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的に認められた。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 38～41)

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。その他、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 (PGI₂)⁷ 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 (TxA₂)

⁷ 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。

8の合成抑制の程度は弱い⁸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 NSAIDs⁸ 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。

III. 食品健康影響評価

1. 残留試験について

フルニキシンの乳汁中の残留試験において、代謝物の 5-OH 体が未変化体よりも残留濃度が高く、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

フルニキシニンメグルミンの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 節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験（第 I 節）については最長 F₁ 児の離乳まで行われており、一世代繁殖試験と同等であると考えられる。繁殖に関する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フルニキシニン遊離酸として 2 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

フルニキシニンメグルミンの遺伝毒性については、*in vitro* の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* のマウスを用いた骨髄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* のマウスを用いた骨髄小核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と考えられた。

また発がん性については、マウスにおける 2 年間の発がん性試験及びラットにおける 2 年間の慢性毒性のいずれにおいても発がん性は認められなかった。

⁸ 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。

1 (3) NSAIDs の副作用に関する影響

2 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
3 いられている一方で、副作用として胃または腸管の潰瘍形成、その他に血小板機能
4 障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されている。さらに
5 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
6 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
7 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
8 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
9 プロスタサイクリン (PGI₂) の合成抑制する一方で、血小板の COX-1 によるトロ
10 ンボキサン (TxA₂) 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
11 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
12 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。

13 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、
14 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、
15 ヒトにおいても同様の作用を示すものと推測される。

16 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
17 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
18 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
19 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。

21 3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

22 (1) 毒性学的影響のエンドポイントについて

23 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
24 ち、フルニキシン遊離酸として最も低い NOAEL が得られたのは、ラット 1 年間慢
25 性毒性試験の消化管影響で 0.98 mg/kg 体重/日であった。同じ消化管影響はラット
26 及びマウスの 2 年間発がん性試験でも認められており、前者は 2 mg/kg 体重/日の
27 LOAEL、後者は 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。イヌの 13 週間亜
28 急性毒性試験で NOAEL 0.6 mg/kg 体重/日 が得られているが、これはこの試験にお
29 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
30 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
31 ト临床上で NSAIDs の主要な副作用として指摘されており、ラット及びマウスで
32 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
33 であると考えられる。

35 (2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

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

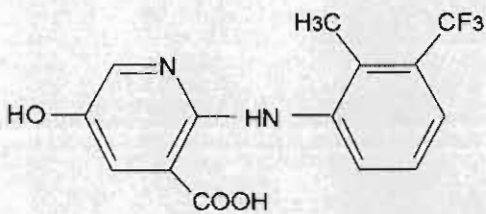
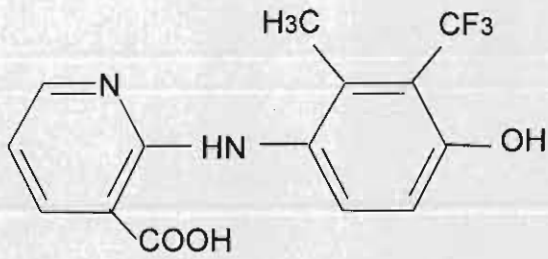
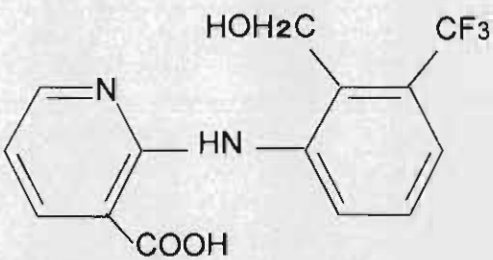
38 毒性学的影響について、被験物質投与の影響が認められたもののうち、最も低い
39 NOAEL が得られたのは、ラットの 1 年間慢性毒性試験の消化管影響でフルニキシ

1 ン遊離酸として 0.98 mg/kg 体重/日であった。ラットの 2 年間発がん性試験では最
2 低投与量の 2 mg/kg 体重/日投与群でも消化管潰瘍が認められているが、この潰瘍
3 の所見は 1 年間慢性毒性試験でも同じ 2 mg/kg 体重/日の投与で認められており、
4 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、マウスの 2 年
5 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フルニキシン遊離
6 酸として 1.08 mg/kg 体重/日の NOAEL が得られている。消化管潰瘍は NSAIDs
7 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
8 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
9 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
10 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
11 された。

12
13 以上より、フルニキシンメグルミンの食品健康影響評価については、フルニキシ
14 ンの ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

15
16 フルニキシン 0.0098 mg/kg 体重/日
17
18
19
20
21

1 <別紙1：代謝物>

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

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

1
2
3

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
c AMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
Cmax	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
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)
HPLC	液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD50	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数

$T_{1/2}$	消失半減期
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
Tmax	最高血(漿)中濃度到達時間

1

＜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 パナミン注射液５％：フルニキシンの物理的・化学的性質に関する資料
2. The MERCK INDEX FOURTEENTH EDITION
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 パナミン注射液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
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 パナミン注射液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
5. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 101-479
6. 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 パナミン注射液５％ 補足資料 : SCH14714NMG(Flunixin meglumine) : A 90-day oral(gavage) toxicity study in dogs
7. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUNIXIN, SUMMARY REPORT(1), 1999.
8. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUNIXIN, SUMMARY REPORT(2), 2000.
9. 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 パナミン注射液５％：ウマにおける非ステロイド系抗炎症薬の薬理
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 パナミン注射液５％：A-81 の馬における残留試験(Ⅰ) (承認申請書：残留性に関する資料)
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 パナミン注射液５％：A-81 の馬における残留試験(Ⅱ) (承認申請書：残留性に関する資料)
12. 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 consecutive days (Study No.A20176) (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
13. ナガセ医薬品株式会社 輸入承認申請書 添付資料概要 フォーベット５０注射液：TSA-002 の豚における残留性試験 (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
14. ナガセ医薬品株式会社 輸入承認申請書 添付資料概要 フォーベット５０注射液：TSA-002 の豚における残留性試験 (その２) (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
15. ナガセ医薬品株式会社 輸入承認申請書 添付資料概要 フォーベット５０注射液：豚の使用禁止期間の改正に関する要望書の資料 (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
16. ナガセ医薬品株式会社 輸入承認申請書 添付資料概要 フォーベット５０注射液：乳汁残留試験 (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
17. 株式会社インターベット SCH14714 (Flunixin NMG) : A milk total residue depletion study in dairy cattle following IV administration of ^{14}C -Flunixin meglumine (Study No.98493) (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
18. 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) (シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社提供)
19. 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 パナミン注射液５％：フ

- 1 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
- 2 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 パナミン注射液 5% : フ
- 3 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
- 4 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 パナミン注射液 5% :
- 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
- 6 験
- 7 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 パナミン注射液 5% : ラ
- 8 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
- 9 性毒性試験
- 10 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 パナミン注射液 5% : バ
- 11 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
- 12 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 パナミン注射液 5% :
- 13 SCH14714NMG のラットを用いた 4 週間の亜急性毒性試験
- 14 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 パナミン注射液 5% : フ
- 15 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
- 16 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 パナミン注射液 5% 補
- 17 足資料 : Subacute intramuscular toxicity in monkeys (P4454)
- 18 27. 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 パナミン注射液 5% 補
- 19 足資料 : Twelve-month oral (diet) toxicity study of SCH14714 NMG (flunixin meglumine) in rats
- 20 (P-5760)
- 21 28. 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 パナミン注射液 5% 補
- 22 足資料 : 24-month oncogenicity study of SCH14714 NMG in mice (P-5403)
- 23 29. 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 パナミン注射液 5% 補
- 24 足資料 : Two-year oncogenicity study of sch 14714 NMG in rats (P-4787)
- 25 30. 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 パナミン注射液 5% :
- 26 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)
- 27 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 パナミン注射液 5% :
- 28 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)
- 29 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 パナミン注射液 5% :
- 30 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)
- 31 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 パナミン注射液 5% :
- 32 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)
- 33 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 パナミン注射液 5% : フ
- 34 ルニキシン・メグルミンの細菌を用いた復帰変異試験
- 35 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 パナミン注射液 5% : フ
- 36 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
- 37 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 パナミン注射液 5% : フ
- 38 ルニキシン・メグルミンのマウスを用いる小核試験
- 39 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 パナミン注射液 5% : フ

ルニキシン・メグルミンの一般薬理試験

38. Susanne Fries and Tilo Grosser (2005); The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. Hematology. (AM Soc Hematol Educ Program):2005,445-51.
39. Tilo Grosser, et al. (2006); Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest:2006,116(1),4-15
40. Brideau C, et al.(2001); In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. Am J Vet Res.: 2001,62(11),1755-60
41. Riendeau D, et al.(1997); 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