



府 食 第 8 7 号

平成24年1月31日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成23年1月20日付け厚生労働省発食安0120第11号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルニキシンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

# 動物用医薬品評価書

## フルニキシン

(第2版)

2012年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

# 目 次

	頁
○審議の経緯	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
○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、吸収・排泄)	8
(2) 薬物動態試験 (ラット、分布・代謝)	8
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	10
(4) 薬物動態試験 (馬、吸収・排泄)	10
(5) 薬物動態試験 (馬、分布)	11
(6) 薬物動態試験 (牛)	11
(7) 薬物動態試験 (サル)	13
(8) その他の知見	13
2. 残留試験	13
(1) 残留試験 (豚①)	13
(2) 残留試験 (豚②)	17
(3) 残留試験 (乳汁①)	17
(4) 残留試験 (乳汁②)	19
(5) 残留試験 (乳汁③)	19
3. 急性毒性試験	20
4. 亜急性毒性試験	20
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	21
(4) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	22
5. 慢性毒性試験/発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	22
(2) 2年間発がん性試験 (マウス)	23
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	24
6. 生殖発生毒性試験	25
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験・第I節 (ラット)	25

(2) 催奇形性試験・第Ⅱ節 (ラット) .....	25
(3) 周産期及び授乳期投与試験・第Ⅲ節 (ラット) .....	26
(4) 催奇形性試験 (ウサギ) .....	26
7. 遺伝毒性試験 .....	27
8. 一般薬理試験 .....	28
(1) 一般状態及び行動 .....	28
(2) 中枢神経系への作用 .....	28
(3) 自律神経系への作用 .....	28
(4) 呼吸循環器系への作用 .....	28
(5) 末梢神経系への作用 .....	28
(6) その他 .....	28
9. 微生物学的影響に関する特殊試験 .....	29
10. ヒトにおける知見【ヒトにおける NSAIDs の毒性影響】 .....	29
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	30
1. 残留試験について .....	30
2. 毒性学的影響について .....	30
(1) 生殖発生毒性試験 .....	30
(2) 遺伝毒性及び発がん性試験 .....	30
(3) NSAIDs の副作用に関する影響 .....	30
3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について .....	31
(1) 毒性学的影響のエンドポイントについて .....	31
(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について .....	31
・別紙 1 : 代謝物略称、化学名及び構造式 .....	33
・別紙 2 : 検査値等略称 .....	34
・参照 .....	35

## 〈審議の経緯〉

### 第1版関係

- 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 厚生労働大臣より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）
- 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 厚生労働大臣より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 より 12月 1日 国民からのご意見・情報の募集
- 2006年 12月 13日 動物用医薬品専門調査会座長より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 厚生労働大臣より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より食品安全委員会委員長へ報告

### 〈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11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

(2011年9月30日まで)

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

(2011年10月1日から)

三森 国敏 (座長)  
山手 丈至 (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  
寺本 昭二 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 渡邊 敏明  
能美 健彦

## 要 約

解熱鎮痛消炎剤である「フルニキシム (CAS No. 38677-85-9)」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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 (豚及び乳汁)、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。

フルニキシムは、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、*in vivo* のマウスを用いた骨髄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、フルニキシムは、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：フルニキシシ

英名：Flunixin

### 3. 化学名 (参照 2)

CAS (38677-85-9)：フルニキシシ

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)

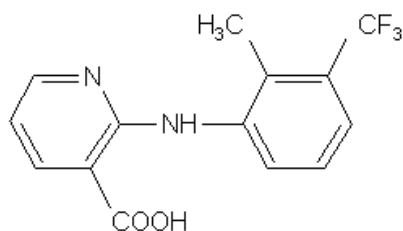
### 4. 分子式 (参照 1)

$C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$

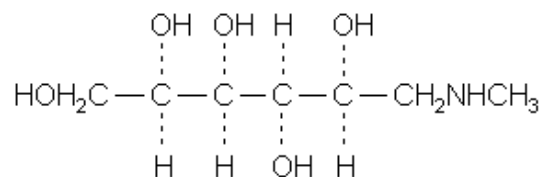
### 5. 分子量 (参照 1)

296.24

### 6. 構造式 (参照 1)



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、フルニキシンの乳における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

### 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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -標識フルニキシン濃度は投与 1 時間後に  $C_{\text{max}}$  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。

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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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 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  $^{14}\text{C}$ -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  $\mu\text{g eq/g}$ 、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 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シで、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<sup>1</sup>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 <sup>14</sup>C-標識フルニキシシを 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シ、5'-ヒドロキシフルニキシシ、2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ (これらの代謝物を以下「4'-OH 体」、「5'-OH 体」、「2'-MeOH 体」という。)、フルニキシシ及び水酸化体の抱合体並びにフルニキシシ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 <sup>14</sup>C-標識フルニキシシ 7 日間強制経口投与後のフルニキシシ及び代謝物の割合 (%)

試料	雌雄	フルニキシシ及び代謝物の割合 (%)					
		フルニキシシ	4'-OH 体	5'-OH 体	2'-MeOH 体	フルニキシシ及び水酸化体の抱合体	フルニキシシメチルエステル
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

<sup>1</sup> 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。

### (3) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 6~8)

イヌ (ビーグル種、5~7 ヶ月齢、雌雄各 5 匹/群) にフルニキシメグルミンが 90 日間強制経口投与 (フルニキシメグルミンとして 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 イヌのフルニキシメグルミン強制経口投与における血漿  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与量* (mg/kg 体重/日)	初回投与後		最終投与後**	
	雄	雌	雄	雌
0.01	0.0340	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

\*: フルニキシメグルミ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)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (時間)	$T_{1/2}$ (時間)
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  $\mu\text{g/mL}$  以下に、皮下投与では、投与 18 時間後に 0.029  $\mu\text{g/mL}$  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  $\mu\text{g/mL}$  であったが 12 時間後には 0.035  $\mu\text{g/mL}$  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 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、血漿  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  ( $\beta$  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  $\mu\text{g/mL}$  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メグルミン量は痕跡程度であった。

表 4 馬のフルニキシ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 <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub>	T <sub>1/2</sub> (β相)
経口	フルニキシシ	3	≤30分	4.04時間
静脈内	として1	—	—	1.6時間

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

馬（軽種、雌6頭）にフルニキシシメグルミンを5日間連続静脈内投与（フルニキシシとして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）にフルニキシシメグルミンを5日間連続静脈内投与（フルニキシシとして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。

(6) 薬物動態試験（牛）（参照12）

牛（フリージアン種、泌乳雌及び雄各3頭）に<sup>14</sup>C-標識フルニキシシメグルミンを1日1回2日間静脈内投与（フルニキシシとして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<sup>14</sup>C-標識フルニキシシメグルミン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 $\alpha$ 相では投与後速やかに低下し、 $\beta$ 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6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6 牛における $^{14}\text{C}$ -標識フルニキシメグルミン2日間静脈内投与後の平均血漿中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )

被験動物	第1回投与後時間 (h)				第2回投与後時間 (h)			
	5分	2時間	3時間	24時間	5分	2時間	3時間	24時間
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及び2回投与9時間後で0.04~0.09  $\mu\text{g eq/mL}$ 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7に示した。

表7 牛における $^{14}\text{C}$ -標識フルニキシメグルミン2日間静脈内投与後の平均乳汁中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )

	第1回投与後時間 (h)					
	9	23	33	47	57	71
乳汁中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )	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（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8 牛における $^{14}\text{C}$ -標識フルニキシメグルミン2日間静脈内投与後の組織中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq/g (mL)}$ )

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  $^{14}\text{C}$ -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。

#### (8) その他の知見 (参照 5)

フルニキシシ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シ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 13、14)

豚 (交雑種、約 2 ヶ月齢、去勢雄 3 頭/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) にフルニキシシ及びその代謝物 (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  $\mu\text{g/g}$ )。

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シ及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 9 に示した。

フルニキシシ及び 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 豚におけるフルニキシシメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシシ及び代謝物の平均組織中濃度 (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	フルニキシシ	0.03	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	肝臓	フルニキシシ	0.11	0.04	—	—	/
		5-OH 体	0.02	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	腎臓	フルニキシシ	0.10	0.02	0.01	—	—
		5-OH 体	0.01 (2)、—	—	0.03、— (2)	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—
	小腸	フルニキシシ	0.02	0.01、— (2)	—	—	/
		5-OH 体	—	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	脂肪	フルニキシシ	—	—	/	/	/
		5-OH 体	—	—	/	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	/	/	/
	投与部位 筋肉	フルニキシシ	11.14	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
	投与部位 周辺筋肉	フルニキシシ	0.05	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	/	/
筋肉 (背最 長筋)	フルニキシシ	—	—	/	/	/	
	5-OH 体	—	—	/	/	/	
	2'-MeOH 体	—	—	/	/	/	
4	血漿	フルニキシシ	0.04	—	—	/	/
		5-OH 体	—	—	—	/	/
		2'-MeOH 体	0.01、— (2)	—	—	/	/
	肝臓	フルニキシシ	0.17	0.03	—	—	/
		5-OH 体	0.02	—	—	—	/
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	/
	腎臓	フルニキシシ	0.15	0.02	0.02	—	—
		5-OH 体	0.01 (2)、—	—	—	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—



	小腸	フルニキシシ	0.03	0.01、－ (2)	－	－	
		5-OH 体	－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	脂肪	フルニキシシ	0.01、－ (2)	－	－	－	
		5-OH 体	－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	投与部位 筋肉	フルニキシシ	30.02	0.05、0.01、－	－	－	
		5-OH 体	0.01 (2)、－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	投与部位 周辺筋肉	フルニキシシ	0.02	－	－	－	
		5-OH 体	－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	
	筋肉 (背最 長筋)	フルニキシシ	0.02	－	－	－	
		5-OH 体	－	－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	

－：検出限界 (0.01 µg/g) 未満 \*：フルニキシシとしての投与量 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 ヶ月齢、去勢雄 3 頭/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) にフルニキシシ及びその代謝物 (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シ及び代謝物 (5-OH 体及び 2'-MeOH 体) の残留分析結果を表 10 に示した。

フルニキシシ、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 10 豚におけるフルニキシシメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシシ及び代謝物の平均組織中濃度 (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	血清	フルニキシシ	0.10	0.01、－ (2)	－	－	
		5-OH 体	0.03、－ (2)	－	－	－	
		2'-MeOH 体	0.01	0.01	－	－	
	肝臓	フルニキシシ	0.22	0.01 (2)、－	－	－	
		5-OH 体	0.03	0.07、0.01、－	－	－	
		2'-MeOH 体	－	－	－	－	

	腎臓	フルニキシシ	0.25	—	—		
		5-OH 体	0.19	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01、— (2)	—	—		
	小腸	フルニキシシ	0.08	—	—		
		5-OH 体	0.15、0.03、—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	脂肪	フルニキシシ	— (2)、0.03	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01	—	—		
	投与部位 筋肉	フルニキシシ	1.12	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	投与部位 周辺 筋肉	フルニキシシ	0.04	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
筋肉 (背 最長筋)	フルニキシシ	0.02、— (2)	—	—			
	5-OH 体	—	—	—			
	2'-MeOH 体	—	—	—			
4	血清	フルニキシシ	0.07	—	—	—	
		5-OH 体	—	—	—	—	
		2'-MeOH 体	0.02	0.01	—	—	
	肝臓	フルニキシシ	0.23	0.01、— (2)	—	—	—
		5-OH 体	0.02、0.01、—	—	—	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—
	腎臓	フルニキシシ	0.25	—	—		
		5-OH 体	0.04	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01、— (2)	—	—		
	小腸	フルニキシシ	0.01	—	—		
		5-OH 体	0.04、— (2)	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01	—	—		
	脂肪	フルニキシシ	0.01 (2)、—	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.01 (2)、—	—	—		
	投与部位 筋肉	フルニキシシ	1.53	0.05、— (2)	—	—	—
		5-OH 体	—	—	—	—	—
		2'-MeOH 体	—	—	—	—	—

	投与部位 周辺 筋肉	フルニキシシ	0.20	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	—	—	—		
	筋肉 (背 最長筋)	フルニキシシ	0.01、— (2)	—	—		
		5-OH 体	—	—	—		
		2'-MeOH 体	0.02、— (2)	—	—		

— : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満 \* : フルニキシシとしての投与量 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 15)

豚 (交雑種、約 2 ヶ月齢、去勢雄 4 頭/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) にフルニキシシの組織中残留が検討された。なお、組織中のフルニキシシ濃度は、HPLC により測定された (検出限界 : 0.010 µg/g)。

結果を表 11 に示した。

最も高濃度のフルニキシシ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 11 豚におけるフルニキシシメグルミン製剤筋肉内投与後のフルニキシシ平均組織中濃度 (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 16)

泌乳牛 (ホルスタイン種、泌乳開始 1 ヶ月後、乳量約 27 kg/日、3 頭/群) にフルニキシシメグルミン製剤を 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) にフルニキシシ及びその代謝物 (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シ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/日群では、最終投与 12 時間後にフルニキシシ及びその代謝物は検出限界未満となり、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 (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、フルニキシシ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 ヶ月後、乳量約 15 kg/日、3 頭/群) にフルニキシシメグルミン製剤を 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 12 に示した。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/日群では、最終投与 12 時間後にフルニキシシ及び 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、フルニキシシ及びその代謝物はいずれも検出限界未満であった。

表 12 泌乳牛におけるフルニキシシメグルミン静脈内投与後のフルニキシシ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	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	—	—	—	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	フルニキシシ	—、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

\* : フルニキシシとしての投与量 (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。

n=3

#### (4) 残留試験 (乳汁②) (参照 17)

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  $^{14}\text{C}$ -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  $2.2 \text{ mg/kg}$  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  $3\sim 142 \mu\text{g eq/kg}$  であり、1 回目の搾乳における乳汁では 1 例が  $142 \mu\text{g eq/kg}$ 、残りの 7 例は  $71 \mu\text{g eq/kg}$  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  $5 \mu\text{g eq/kg}$  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  $0.01\sim 0.02\%$  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  $0.043\sim 0.224 \mu\text{g eq/g}$ 、腎臓  $0.033\sim 0.126 \mu\text{g eq/g}$ 、筋肉  $0.001\sim 0.003 \mu\text{g eq/g}$ 、脂肪  $0\sim 0.012 \mu\text{g eq/g}$  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、 $0.077\sim 138 \mu\text{g eq/g}$  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、 $0.062\sim 43 \mu\text{g eq/g}$  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)

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  $2.2 \text{ mg/kg}$  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、24/25 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。

### 3. 急性毒性試験 (参照 19~23)

マウス及びラットの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試験の結果を表 13 に示した。

表 13 マウス及びラットにおけるフルニキシシメグルミンの LD<sub>50</sub> (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 24)

ラット (CD 系、7 週齢、雌雄各 20 匹/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、投与部位に筋変性、出血、線維増殖及び細胞増殖が認められ、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 はフルニキシシとして 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 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シメグルミンの筋肉内投与 (フルニキシシとして 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/日群の雌雄で低値が認められた。

摂餌量では、6.0 mg/kg 体重/日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、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/日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/日群の 1 例及び 6.0 mg/kg 体重/日群の 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 6）

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 26)

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メグルミンの筋肉内投与 (フルニキシメとして 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/日群の各 3 例に投与 40 日後から筋量低下、消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/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 (SD) 系、6 週齢、雌雄各 30 匹/群) を用いたフルニキシメグルミンの混餌投与 (フルニキシメとして 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<sup>2)</sup>) 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<sup>3)</sup>で、高用量群の 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、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。

<sup>2)</sup> 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整。

<sup>3)</sup> 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。



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 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、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。

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、回腸及び盲腸）では癒着、潰瘍、肥厚、粘膜や漿膜の脱色等も認められた。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／又は臍十二指腸）の腫大や嚢胞、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、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 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<sup>4</sup>）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。

<sup>4</sup> 投与量は各週の体重及び摂餌量により調整。

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、高用量群で、脾臓の腫大、腹腔又は骨盤腔の変化（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、胃の潰瘍が中用量以上の投与群（2/120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、雌の腺胃及び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、脾臓及び腸間膜リンパ節における造血が認められた。

本試験において観察された項目におけるNOAELはフルニキシメグルミンとして1.8 mg/kg体重/日であり、フルニキシメグルミンに換算すると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メグルミンの筋肉内（投与1~4週：フルニキシメグルミンとして0、1、2及び4 mg/kg体重/日）及び混餌投与（投与5~104週：フルニキシメグルミンとして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、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、約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、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 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 31)

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 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、被毛粗剛といった所見が単独又は複数で、2 mg/kg 体重/日群の数例に、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。平均着床数には投与の影響は見られなかった。

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。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 33)

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト種、14~15 匹/投与群、16 匹/対照群) を用いたフルニキシ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 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本試験の最高用量であるフルニキシンとして 12 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 7. 遺伝毒性試験 (参照 34~36)

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 14 及び表 15 にまとめた。

表 14 *in vitro* 試験

試験	対象	用量 <sup>1)</sup>	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) <sup>2)</sup>	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) <sup>3)</sup>	陰性
		31.25、62.5、125、250、500 µg/mL (-S9 ; 48hr) <sup>4)</sup>	陰性
		62.5、125、250、500、1,000 µg/mL (±S9 ; 6hr+18hr) <sup>5)</sup>	陽性 ≥500 µg/mL (-S9) ≥250 µg/mL (+S9)

1) フルニキシ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 15 *in vivo* 試験

試験	対象	用量 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	陰性

1) フルニキシ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 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  $1 \times 10^{-4}$  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  $5 \times 10^{-6}$  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  $1 \times 10^{-6}$  g/mL で 10~20 %、 $2 \times 10^{-5}$  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、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 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。フルニキシムについては、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<sub>2</sub> 及び PGH<sub>2</sub>) 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 (PGI<sub>2</sub>)<sup>5</sup> 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 (TxA<sub>2</sub>)<sup>6</sup> 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、

<sup>5</sup> 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。

<sup>6</sup> 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。

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。

### 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<sub>1</sub> 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、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* 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<sub>2</sub> の合成を抑制する一方で、血小板の COX-1 による TxA<sub>2</sub> 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 0.6 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) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

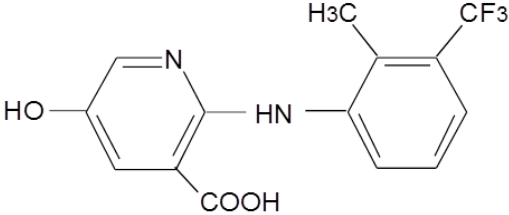
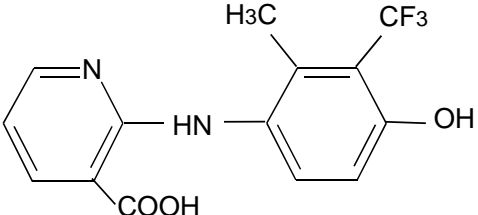
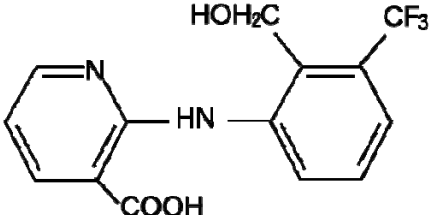
フルニキシンの場合は、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

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切と考えられる。

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	<p>5-ヒドロキシフルニキシシ</p> 
4'-OH 体	<p>4'-ヒドロキシフルニキシシ</p> 
2'-Me OH 体	<p>2'-ヒドロキシメチルフルニキシシ</p> 

〈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
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
C <sub>max</sub>	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)
HPLC	液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	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 <sub>2</sub>	プロスタサイクリン
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Rf 値	Relative to Front Value
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高血 (漿) 中濃度到達時間
TxA <sub>2</sub>	トロンボキサン

## 〈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% : フルニキシシ・メグルミンの物理的・化学的性質に関する資料  
(未公表)
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 バナミン  
バナミン注射液 5% :  $^{14}\text{C}$ -Sch14714NMG をラットに筋肉内投与した後の  
 $^{14}\text{C}$ -Sch14714 の組織分布、代謝、排泄 (未公表)
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% :  $^{14}\text{C}$ -flunixinNMG をラットに筋肉内投与した後の  $^{14}\text{C}$ -flunixin  
の吸収、排泄及び代謝 (未公表)
5. FDA : Freedom of Information Summary, NADA 101-479, 1998
6. 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 (未公表)
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 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 (未公表)
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% : A-81 の馬における残留試験 (I) (未公表)
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 (II) (未公表)
12. 株式会社インターベット. Metabolism and pharmacokinetics of  $^{14}\text{C}$  SCH 14714  
NMG in lactating cow and male steer following intravenous administration of  
2.2mg/kg/day for two consecutive days (Study No.A20176) (未公表)
13. 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: フルニキシシ 資料番号: 残留-1 残留性試験-1 (未公表)
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: フルニキシシ 資料番号: 残留-2 残留性試験-2 (未公表)
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: フルニキシシ 豚の使用禁止期間の改正に関する要望書の資料 (未公表)
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: フルニキシシ 輸入承認申請書 添付資料概要 乳汁残留試験 (未公表)
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  $^{14}\text{C}$ -Flunixin  
meglumin (Study No.98493) (未公表)

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)  
(未公表)
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 バナミン  
バナミン注射液 5% : フルニキシシ・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 (未公表)
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% : フルニキシシ・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 (未公表)
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% : 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 (未公表)
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% : 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 (未公表)
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% : 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 (未公表)
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% : SCH14714NMG のラットを用いた 4 週間の亜急性毒性試験 (未公表)
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% : フルニキシシ・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 (未公表)
26. 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) (未公表)
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 : Twelve-month oral (diet) toxicity study of SCH14714 NMG (flunixin meglumine) in rats (P-5760) (未公表)
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 : 24-month oncogenicity study of SCH14714 NMG in mice (P-5403)  
(未公表)
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 : Two-year oncogenicity study of sch 14714 NMG in rats (P-4787)  
(未公表)
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 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) (未公表)
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II節試験) (未公表)
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III節試験) (未公表)
  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) (未公表)
  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% : フルニキシン・メグルミンの細菌を用いた復帰変異試験  
(未公表)
  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・メグルミンの哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験 (未公表)
  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・メグルミンのマウスを用いる小核試験 (未公表)
  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・メグルミンの一般薬理試験 (未公表)
  38. Susanne Fries and Tilo Grosser : The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. Hematology (AM Soc Hematol Educ Program) , 2005 ; 445-51.
  39. 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
  40. 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
  41. 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