

資料 2-2-3

府食第1005号
平成18年12月14日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913005号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718020号をもって貴省から当委員会に対して求められたフルニキシンメグルミン及びフルニキシン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をまとめたものは別紙のとおりです。

記

フルニキシンの1日摂取許容量を0.0098mg/kg体重/日と設定する。

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

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. パナミンについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る食品健康影響評価について	3

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	4
(1) 急性毒性試験	4
(2) 亜急性毒性試験	4
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	6
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	8
(5) 遺伝毒性試験	9
(6) 一般薬理試験	10
(7) ヒトにおける知見	11
3. 食品健康影響評価について	12
4. 参考文献	15

〈審議の経緯〉

平成16年10月29日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成16年11月4日	第68回食品安全委員会(要請事項説明)
平成16年11月16日	第20回動物用医薬品専門調査会
平成17年4月26日	第25回動物用医薬品専門調査会
平成17年5月13日	第27回動物用医薬品専門調査会
平成17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、関係書類の接受
平成17年9月15日	第111回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年5月25日	第53回動物用医薬品専門調査会
平成18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、関係書類の接受(24条2項関連)
平成18年7月20日	第153回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年10月6日	第60回動物用医薬品専門調査会
平成18年11月2日	第166回食品安全委員会(報告)
平成18年11月2日	
平成18年12月1日	国民からの意見情報の募集
平成18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会へ報告
平成18年12月14日	第171回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

H18.7.1から

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17.9.30まで

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	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	眞
藤田	正一

H17.10.1から

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	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	眞
藤田	正一
吉田	緑

フルニキシメグルミンを有効成分とする製造用原体(バナミン)及び馬の消炎鎮痛剤(バナミン注射液5%)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. バナミンについて^{(1),(2)}

バナミン(原体)及びバナミン注射液については、平成7年12月19日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はフルニキシメグルミンである。通常可溶化のためフルニキシメグルミンとして使用されている。

②効能・効果

効能・効果は馬の運動器疾患に伴う炎症および疼痛の緩和、痙攣時の鎮痛である。

③用法・用量

5日間を限度として馬体重1kgあたりフルニキシメグルミンとして1.0mgを静脈内に投与する。休薬期間は2日である。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

フルニキシメグルミンは上記の通り国内では馬の鎮痛剤として使用されているが、諸外国では豚、牛あるいは馬に対して使用され、FDAでは0.72 μ g/kg体重/日⁽³⁾、EMAでは6 μ g/kg体重/日^{(4), (5), (6), (7), (8)}のADIが設定されている。JECFAにおける評価は行われていない。日本においては暫定基準¹が設定されているが詳細な毒性の評価は実施されていない。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁹⁾

調査期間中のMedline、Embase、Japicdoc等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁹⁾

馬に対する安全性について、調査期間中に671頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった馬に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

しかしながら、本製剤が馬の静脈内に投与されること、日本において詳細な毒性の評価は実施されていないことから、フルニキシメグルミンのADI設定について別添の通り評価を実施した。

フルニキシメグルミ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。

フルニキシメグルミン 0.0098mg/kg体重/日

¹平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた基準

<参考文献>

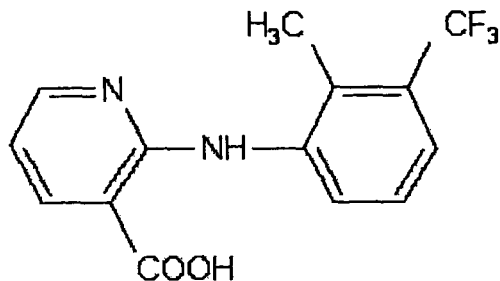
- (1) パナミン 再審査申請書(未公表)
- (2) パナミン注射液5% 再審査申請書(未公表)
- (3) 21CFR Parts 556.286 Flunixin meglumine
- (4) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(1) ;EMEA
- (5) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(2) ;EMEA
- (6) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(3) ;EMEA
- (7) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(4) ;EMEA
- (8) FLUNIXIN SUMMARY REPORT(5) ;EMEA
- (9) パナミン再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

(別添)

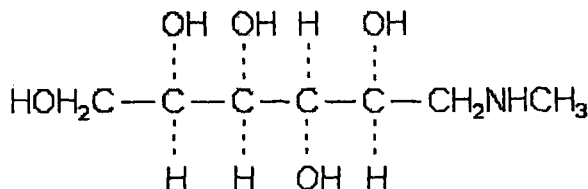
フルニキシメグルミンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1)物質名⁽¹⁾



フルニキシ(Flunixin)



メグルミン(Meglumine)

分子式 : $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2 \cdot C_7H_{17}NO_5$

分子量 : 491.46 (メグルミン塩)

常温における性状 : 白色結晶

融点 : 134~140°C

溶解度 : 271g/L(20°C, H₂O)^a

分配比 : 0.91(クロロホルム/水)、2.98(酢酸エチル/水)、2.26(オクタノール/水)

(2) 効能・効果⁽²⁾

フルニキ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。国内ではウマの炎症、疼痛、疝痛の緩和・鎮痛の目的で1日1回フルニキシとして1.0mg/kg 体重を静脈内投与して使用される。休業期間は2日である。

米国で1977年にウマ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ヶ国以上で使用されている。国内の承認は現在ウマのみであるが、諸外国ではウシ、ブタについても広く使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収・排泄

【ラットにおける筋肉内投与試験】^{(3),(4)}

雄SDラットに3位のカルボキシル基の炭素を標識した¹⁴C-標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与(10mg/kg 体重^b)し、1、6、24、48時間後の血液及び各組織中濃度が検討されている。

血漿中薬剤濃度は投与1時間後に最高値を示し、そのときの濃度は15.60µg-eq/gであった。その後24時間後には0.09µg-eq/g、48時間後には0.02µg-eq/gとなった。血液中濃度は血漿中より低く、赤血球中への

^a 飽和溶液のpHは8.29に上昇。

^b フルニキシ遊離後としての投与量

浸透は少ないと考えられた。48 時間までに回収された総放射能活性は糞から 38.04%、尿から 34.40%、呼吸から 20.92%であり、体内には 6.26%が残存していた。呼吸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ている。⁽³⁾

雄 SD ラット 5 匹に 3'位のトリフルオロメチル基の炭素を標識した¹⁴C-標識フルニキシメグルミンを筋肉内投与(10mg/kg 体重^c)し、96 時間後までの排泄が検討されている。

投与後 48 時間までに回収された総放射能活性は糞から 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。⁽⁴⁾

【ウマにおける投与試験】^{(5),(6)}

サラブレッド及びスタンダードブレッドを用いたフルニキシメグルミンの 1mg/kg 体重の静脈内あるいは経口投与における、全血中の C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は次の通りであった。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 μ g/mL に達しその後二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 μ g/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、第三相があるかもしれないと考察されているが、12 時間以降の測定において検出されたフルニキシメ量は痕跡程度であった。⁽⁵⁾

雌軽種馬 6 頭にフルニキシメとして 2.2mg/kg 体重/日を 5 日間連続注射し、最終投与後 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24, 48 時間後の血漿を採取して濃度変化を調査した。いずれも投与後 1 時間の時点で最高値(5.0-12 μ g/g)を示し、その後減少して 24 時間後には全ての個体で検出限界以下となった。⁽⁶⁾

【イヌにおける投与試験】^{(7),(8),(9)}

ビーグル犬(雌雄各 5 頭/群)に 0, 0.01, 0.05, 0.15, 0.40, 0.60mg/kg 体重/日^dの用量で 90 日間胃管栄養投与した。初回及び最終投与後とも、 T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は用量順に初回投与後の雄で 0.0340, 0.151, 0.527, 1.27, 2.20、雌で 0.0390, 0.158, 0.497, 1.45, 2.15、最終投与後の雄で 0.0295, 0.143, 0.424, 1.20, 1.97、雌で 0.0331, 0.143, 0.510, 1.39, 2.23 であり、連続投与による蓄積性は認められなかった。⁽⁷⁾

イヌにフルニキシメグルミン 2mg/kg 体重を静注、皮下及び経口で投与したときの C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は次の通りであったと報告されている。

経口投与においては投与 45 分後に T_{max} に到達し、 C_{max} は 4.3 μ g/mL であった。血漿中濃度は 12 時間までに 0.05 μ g/mL 以下に減少し、 $T_{1/2}$ は 10 時間であった。皮下投与では 1 時間以内に T_{max} に到達し、 C_{max} は 3.0 μ g/mL であった。血漿中濃度は 18 時間までに 0.029 μ g/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 3 分で T_{max} に到達し、 C_{max} は 10.3 μ g/mL であった。血漿中濃度は 12 時間までに 0.035 μ g/mL 以下に減少した。これらから計算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。⁽⁸⁾
⁽⁹⁾

^c フルニキシメ遊離酸としての投与量

^d 遊離酸換算値

【サルにおける投与試験】^{(8),(9)}

サルにおける¹⁴C-標識フルニキシメグルミン 5.0mg/kg 体重(遊離酸)の筋肉内投与において、T_{max}は24分以内であった。排泄は糞中に33-37%、尿中に63-68%であった。

【その他の知見】⁽¹⁰⁾

フルニキシンは血漿たん白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)代謝

【ラットにおける体内分布】^{(3),(10)}

雄SDラット24匹に3位のカルボキシル基の炭素を標識した¹⁴C-標識フルニキシン 10mg/kg を筋肉内注射し、1、6、24、48時間後にそれぞれ6匹を用いて小腸、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、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、眼球の各組織の残留量及び小腸、大腸、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は小腸が最も高く、投与1時間の時点 41.00µg-eq/g、6時間の時点では24.88µg-eq/gであった。小腸の放射活性はそれ以降は急速に低下した。大腸の放射活性は投与6時間後に最大(17.32µg-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。48時間後の時点では全ての臓器で0.4µg-eq/g未満となった。この時点で最も高い放射活性を示したのは肝臓で0.31µg-eq/gであった。

血漿と腎臓における放射活性物質はTLCで3種に分離した。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R_f値を持つスポットがごくわずかに認められた。血漿と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で5種に分離した。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、投与後1時間の時点で小腸に未変化体及び抱合体が認められ、その後大腸、糞へと移行した。この間に大腸及び糞便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。

(3)

SDラット(雌雄各3匹)に¹⁴C-標識フルニキシン 10mg/kg を7日間胃管投与における、尿、糞、肝臓及び腎臓中の代謝物が同定されている。排泄は尿中に33-40%、糞中に39-40%であった。代謝物は未変化体、4'-水酸化体、5'-水酸化体、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、19.4、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。⁽¹⁰⁾

【ウマにおける体内分布】^{(6),(11)}

雌軽種馬 6頭にフルニキシンとして 2.2mg/kg 体重/日を 5日間連続注射し、最終投与後 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度を検討した。筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸のいずれの組織においても検出限界以下であった。⁽⁶⁾

同様に雌軽種馬 6頭にフルニキシンとして 2.2mg/kg 体重/日を 5日間連続注射し、最終投与後 2 及び 7 日後に 3 頭ずつを用いて組織中濃度を検討した。筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸のいずれの組織においても検出限界以下であった。⁽¹¹⁾

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験^{(12),(13),(14),(15),(16)}

経口投与による LD₅₀ はマウス(CFL)の雄で 327(197)^e mg/kg 体重、雌で 170-234(102-141)mg/kg 体重^f、ラット(CD)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)の雄で 379(229)mg/kg 体重、雌で 256(154)mg/kg 体重、ラット(SD)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)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 ; 雌雄各 5 匹合計)で 180(109)mg/kg 体重であった。

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)亜急性毒性試験

【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】⁽¹⁷⁾

CD ラット (雌雄各 20 匹/群)を用いた筋肉内(0、1、2、4mg/kg 体重/日^g)投与における 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通りであった。各群 10 匹は 14 日の時点で中間剖検に供された。投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量に特に被験物質の投与に起因した影響は認められなかった。

血液学的検査では、2 週及び 4 週時に血液を採取して実施したが、4mg 投与群の雌の 2 週時点で 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)、剖検では、特に被験物質の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、細胞増殖が認められ、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 2 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】⁽¹⁸⁾

CD ラット (雌雄各 20 匹/群)を用いた筋肉内(0、1.5、3.0、6.0mg/kg 体重/日^h)投与における 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通りであった。

一般的な臨床症状観察では、3.0mg 以上の投与群で跛行が認められた。また、1.5mg 投与群で 2 匹、3.0mg

^e 0 内は遊離酸換算値

^f 回帰が有意でなかったため p<0.10 範囲値を記載

^g 遊離酸換算値

^h 遊離酸換算値