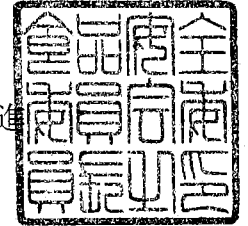




府食第935号
平成25年11月18日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年5月22日付け厚生労働省発食安第0522007号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたベダプロフェ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は別添のとおりです。

記

ベダプロフェンの一日摂取許容量を 0.00013 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

ベダプロフェン

2013年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	4
○要 約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝）試験	7
(1) 薬物動態試験（ヒト）①	7
(2) 薬物動態試験（ヒト）②	7
(3) 薬物動態試験（イヌ）	8
(4) 薬物動態試験（馬）	9
2. 残留試験	10
3. 遺伝毒性試験	10
4. 急性毒性試験	11
5. 亜急性毒性試験	11
(1) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(2) 亜急性毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ）＜参考データ＞	12
6. 慢性毒性及び発がん性試験	12
7. 生殖発生毒性試験	13
(1) 生殖発生毒性試験（ラット）	13
(2) 発生毒性試験（ウサギ）	13
(3) 生殖発生毒性試験（イヌ）	13
(4) 生殖毒性試験（馬）＜参考データ＞	14
(5) 生殖毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ及び馬）＜参考データ＞	14
8. その他	14
(1) 抗原性試験（モルモット）	14
(2) 薬理学的作用	14

(3) 馬における安全性 <参考データ>	14
(4) ヒトにおける知見	15
(5) その他の試験	16
Ⅲ. 食品健康影響評価	16
1. EMEA における評価	16
2. 食品健康影響評価について	16
▪ 表 10 EMEA における各種試験の無毒性量等	18
▪ 別紙 検査値等略称	19
▪ 参照	20

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2007 年 5 月 22 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0522007 号）、関係資料の接受
2007 年 5 月 24 日 第 191 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年 4 月 23 日 第 5 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2013 年 8 月 1 日 第 155 回動物用医薬品専門調査会
2013 年 10 月 7 日 第 490 回食品安全委員会（報告）
2013 年 10 月 8 日 から 2013 年 11 月 6 日まで 国民からの意見・情報の募集
2013 年 11 月 12 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年 11 月 18 日 第 494 回食品安全委員会（報告）
（同日付けで厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2008 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
小泉 直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	本間 清一	村田 容常

*：2009 年 7 月 9 日から

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	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〉

(2009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
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長*)
寺本 昭二 (座長代理**)
石川 さと子 能美 健彦
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
中村 政幸 渡邊 敏明

* : 2009年10月23日から

** : 2009年11月30日から

(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

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年11月11日から

(2013年9月30日まで)

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

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

(2013年10月1日から)

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

* : 2013年10月22日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫 頭金 正博
津田 修治 能美 健彦*
寺本 昭二

* : 2008年4月23日から

要 約

抗炎症薬である「ベダプロフェン」(CAS No. 71109-09-6) について、EMEA 評価書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 (ヒト、イヌ及び馬)、残留 (馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (イヌ)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ及びイヌ)、ヒトにおける知見等の試験成績である。

ベダプロフェンは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。発がん性試験の結果は得られていないが、ベダプロフェンは発がん物質又はその可能性が示唆される薬物群に分類されてはいないことが EMEA から報告されており、現在までのところ発がんの危険性は報告されていない。したがって、食品安全委員会は、追加の安全係数を加えることによってベダプロフェンの ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄における便潜血、血便等、雌における血液生化学的変化 (総タンパク質及びアルブミンの減少) 及び胃幽門部粘膜のびらんであり、NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。本試験でみられた便潜血、血便等の一般状態、赤血球及び白血球パラメータの変化、消化管のびらん、潰瘍等は非ステロイド系抗炎症薬の副作用として報告されている事象と同様であり、これらの有害事象は全て可逆的であった。

食品安全委員会は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において一群当たりの動物数が少ないものの、薬物動態試験から、ヒトにおけるベダプロフェンの経口投与による半減期はイヌよりも短いと認められ、また、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適当と考えた。

以上のことから、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の NOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10 及び追加の 10) を適用し、ADI を 0.00013 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

抗炎症薬

2. 有効成分の一般名

和名：ベダプロフェン

英名：Vedaprofen

3. 化学名

IUPAC

英名：2-(4-cyclohexylnaphthalen-1-yl) propanoic acid

CAS (No. 71109-09-6)

英名：4-Cyclohexyl- α -methyl-1-naphthaleneacetic acid

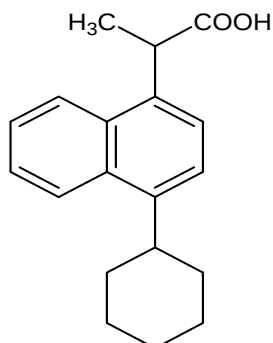
4. 分子式

$C_{19}H_{22}O_2$

5. 分子量

282.38

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

ベダプロフェンは、アリールプロピオン酸誘導体の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) であり、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し炎症惹起物質であるプロスタグランジン (PG) の産生を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を示す。(参照 3～9)

ベダプロフェンは、エナンチオマー¹ (S(+)) 体及び R(-) 体のラセミ混合物であり、*in vitro* では S 体は R 体の約 70 倍の COX 阻害作用を有する。また、ベダプロフェン製剤は、COX-1 に比較して COX-2 をより選択的に (8.75 倍) 阻害する。(参照 3～5)

海外においては、馬の筋・骨格疾患に伴う疼痛又は炎症を治療する目的で、ベダプロフェン塩酸塩のゲル状の経口投与剤 (1 mg/kg 体重を 1 日 2 回) 及び注射剤 (2 mg/kg

¹ 互いに鏡像の関係にある立体異性体のこと。鏡像体ともいう。

体重を静脈内投与) が用いられている。(参照 3～5)

日本において、動物用医薬品又はヒト用医薬品としての承認はない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMA 評価書 (1995 年及び 1996 年) 等を基に、ベダプロフェンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2～11)

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝) 試験

(1) 薬物動態試験 (ヒト) ①

患者 (疾病名不明、5 例) にベダプロフェン (50 mg 錠剤) を単回経口投与 (0 (プラセボ)、1 錠 (50 mg)、2 錠 (100 mg) 又は 4 錠 (200 mg)) し、薬物動態試験が実施された。例数を確保する目的で、休薬期間 (7 日間) の後、無作為に選択した用量を被験者に投与し、同じ試験を繰り返し行った。50 mg (5 例) 及び 100 mg (2 例) の投与 2 時間後 (表 1) 並びに 200 mg (5 例) の経時的な血漿中のベダプロフェン濃度について HPLC を用いて測定した。

200 mg 投与時の薬物動態パラメータを表 2 に示した。全身クリアランスは比較的低かったことから、生物学的利用率は高い可能性が示唆された。みかけの分布容積は 10.7 L と低く、また、この値は他の NSAIDs と同程度であったことから、ベダプロフェンは細胞膜を透過せず細胞外に分布すると考えられた。(参照 6)

表 1 ヒト患者におけるベダプロフェン経口投与 (50 mg 及び 100 mg) 時の投与 2 時間後の血漿中濃度 (µg/mL)

投与量	50 mg 投与					100 mg 投与	
被験者番号	1	2	3	4	5	1	2
血漿中濃度 (µg/mL)	3.61	5.19	4.20	2.96	2.65	5.85	8.86

表 2 ベダプロフェン経口投与 (200 mg) 時の薬物動態パラメータ

C _{max} (µg/mL)	T _{max} (時間)	消失速度定数 (1/時間)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0~12h} (µg·h/mL)	全身クリアランス (mL/分)	みかけの分布容積 (L)
15.5±1.9	2.10±0.94	0.258±0.053	2.82±0.78	78.20±16.90	44.2±9.2	10.70±3.00

数値: 平均値±SD、検出限界: 0.1 µg/mL

(2) 薬物動態試験 (ヒト) ②

一晚絶食した健常者 (12 例) に、ベダプロフェンを単回経口投与 (100 mg (4 例) 又は 200 mg (8 例)) し、単回経口投与時の薬物動態試験を実施した。その後、同被験者に投与 2 日目から 8 日目の朝まで同量を 12 時間間隔で反復経口投与し、反復投与時の薬物動態試験を実施した (計 100 又は 200 mg×14 回)。単回経口投与時及び反復経口投与時の経時的な血漿中のベダプロフェン濃度について HPLC を用いて測定した。

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

単回経口投与時及び反復経口投与時における薬物動態パラメータを表3に示した。100 mg 及び 200 mg 投与群における各薬物動態パラメータは単回経口投与時及び反復経口投与時で同程度であった。単回経口投与時及び反復経口投与時における $T_{\max}$ (約 1.5 時間) 及び $T_{1/2}$ (約 3 時間) は投与量にかかわらず同程度であった。200 mg 投与群の血漿中最高濃度 ($C_{\max}$) 及び薬物濃度曲線下面積 (AUC) は、100 mg 投与群に比較し単回投与時及び反復投与時ともに有意に高かった。(参照 6)

表 3 健康者におけるベダプロフェン単回及び反復経口投与
(100 及び 200 mg) 時の薬物動態パラメータ

投与群		$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
100 mg (n=4)	単回	10.53 $\pm$ 1.55	1.50 $\pm$ 0.54	2.55 $\pm$ 0.32	41.65 $\pm$ 5.88
	反復	11.03 $\pm$ 1.24	1.63 $\pm$ 0.8	3.30 $\pm$ 0.38	51.23 $\pm$ 10.63
200 mg (n=8)	単回	16.24** $\pm$ 1.42	1.63 $\pm$ 0.08	2.99 $\pm$ 0.25	68.78* $\pm$ 7.39
	反復	18.40* $\pm$ 2.35	1.44 $\pm$ 0.18	2.88 $\pm$ 0.23	89.05* $\pm$ 10.52

平均値 $\pm$ SE、検出限界: 0.1 $\mu\text{g/mL}$

*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.025$ (100 mg 投与群に対する 200 mg 投与群の比較を行った (Student's t 検定。))

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹) にベダプロフェンの水溶剤又はゲル化剤 (0.5 mg/kg 体重/日) を単回 (静脈内又は経口投与) 又は反復経口投与 (1 日 1 回、14 日間) し、薬物動態試験が実施された。ベダプロフェン及びそのエナンチオマーの血漿中濃度について HPLC を用いて測定した。

単回静脈内及び経口投与時におけるベダプロフェンの薬物動態パラメータを表 4 に示した。単回経口投与時における生物学的利用率は 86 $\pm$ 7% (70~116%) であった。単回静脈内及び経口投与時では、 $T_{1/2}$ 及び AUC は同程度であった。

反復経口投与時の投与 1、7 及び 14 日後における経時的な薬物動態パラメータを表 5 に示した。各薬物動態パラメータは各投与後日数間で同程度であった。

エナンチオマーの血漿中濃度は、R 体が優位であり、S 体に対する R 体の濃度比 (以下「R/S 比」という。) の経時的な変化は、単回経口投与時及び反復経口投与時で単回静脈内投与時と同様であった。

単回静脈内及び経口投与時のタンパク質結合率を測定したところ、約 0.01% が遊離体であった。結合型及び非結合型の R/S 比は大きく異なり、R 体の寄与は非結合型よりも 3.5 倍高かった (表 6)。(参照 10)

表 4 イヌにおけるベダプロフェン単回静脈内及び経口投与
(0.5 mg/kg 体重/日) 時の薬物動態パラメータ

投与経路	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC _{0~∞} (ng · h/mL)	生物学的利用率 (%)
静脈内投与	—	—	16.8 $\pm$ 2.29	9,518 $\pm$ 1,223	—
経口投与	2,739 $\pm$ 277	0.63 $\pm$ 0.14	12.7 $\pm$ 2.1*	7,650 $\pm$ 1,348	86 $\pm$ 7

平均値 $\pm$ SE

n=6

*: 9 例中 2 例では消失半減期は算出できなかった。

表 5 反復経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) 時の薬物動態パラメータ

投与後日数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0~24} (ng・h/mL)	C _{trough} (ng/mL)
1 日	2,713±1,108	0.47±0.13	9,282±1,829	131±33
7 日	2,805±492	0.59±0.29	8,655±2,502	102±41
14 日	2,390±279	0.47±0.12	6,816±839	80±20.2

平均値±SE

表 6 単回静脈内及び経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) 時の投与 60 分後における
タンパク質結合型及び非結合型の R/S 比

静脈内投与		経口投与	
結合型	非結合型	結合型	非結合型
1.76±0.172	0.495±0.048	1.57±0.11	0.446±0.032

(4) 薬物動態試験 (馬)

① 吸収

馬においてベダプロフェンは、経口投与後速やかに吸収され、吸収率は 80～90%であった。

馬にベダプロフェンを単回 (2 mg/kg 体重) 及び反復経口投与 (初回 2 mg/kg 体重、次いで 1 mg/kg 体重を 12 時間間隔で 14 日間投与) したときの T_{max} は投与 2 時間以内であり、C_{max} は 5 µg/mL (単回投与) 及び 2.5 µg/mL (反復投与) であった。

反復経口投与では蓄積はみられず、速やかに定常状態に達した。吸収及び C_{max} は食餌により低下した。食餌時の生物学的利用率は、食餌 2 時間前 (空腹時) に対し、50～60% であった (投与量不明)。(参照 3～5)

ベダプロフェンの静脈内投与 (投与量不明) による血中の濃度変化は二相性となり、T_{1/2} は 6.39±5.15 時間で、平均滞留時間 (MRT : mean residence time) は 2.49±2.31 時間であった。静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) による血漿中濃度変化の第二相における T_{max} は、投与後 8～24 時間、T_{1/2} は 16 時間であったことから、腸肝循環していることが示唆された。(参照 5)

② 分布

NSAIDs の他剤と同様に、ベダプロフェンは血漿中タンパク質との結合率が高く、血漿中濃度が 0.15～11 µg/mL の範囲では、血漿中タンパク質結合率は 99%以上であった。

血漿中及び滲出液中 R 体の濃度は、薬理活性がより高い S 体より多かった。血漿中では S 体は R 体より滞留時間が短い、滲出液中では同程度であった。ベダプロフェンのタンパク結合性はエナンチオ選択性が高かった。(参照 3～5)

③ 代謝

ベダプロフェンの第一相における代謝は、ベンゼン環でなく、主にシクロヘキサン環で起こっていた。血漿中では主要代謝物は未変化体ベダプロフェンで、次いで代謝物 VII (モノ水酸化体) であった。尿中では主要代謝物は代謝物 VII で、未変化体ベダプロフェ

ンはほとんどみられなかった。

尿中排泄率は投与量の約 70%で、糞中排泄率は 10～14%であった。全ての代謝物のトロンボキサン B₂ 合成阻害活性は、ベダプロフェンの 5～40%であり、主要代謝物である代謝物Ⅶの活性はベダプロフェンの 5%以下であった。(参照 3、4)

血漿中及び尿中の主要代謝物は、モノ水酸化体（代謝物Ⅶ又は D）であり、投与量の 9～13%を占めた。モノ水酸化体はエーテル及びグルクロン酸エステルに変換され、一部は抱合体として検出された。(参照 5)

④ 排泄

ベダプロフェンの推奨用量の経口投与による尿中の未変化体ベダプロフェン及び第一相の代謝物は、投与 72 時間後には尿中に認められなかった。投与量の 95%は投与 10 時間以内に排泄された。(参照 5)

2. 残留試験

馬（2～10 才齢、体重 180～360 kg、雌雄各 2 頭/群）にベダプロフェン（ゲル化剤）を、臨床用量（初回 2 mg/kg 体重、以降 1 mg/kg 体重）で 1 日 2 回 14 日間経口投与し、最終投与 4、8 及び 12 日後の可食組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）中のベダプロフェン濃度について HPLC を用いて測定した。

結果を表 7 に示した。筋肉及び脂肪中のベダプロフェン濃度は、定量限界（50 及び 20 µg/kg）未満であった。

ベダプロフェンの代謝物は、筋肉及び脂肪の抽出物中には検出されなかった。肝臓及び腎臓の抽出物中では微量の代謝物が検出され、最終投与 4 日後の肝臓 4 例中 2 例を除き定量限界（20 µg ベダプロフェン相当量/kg）以下であった。代謝物が認められた 2 例の肝臓では、モノ水酸化体（代謝物Ⅶ及びⅧi）が検出され、その残留量はそれぞれ 40 及び 50 µg ベダプロフェン相当量/kg であった。(参照 3～6)

表 7 馬におけるベダプロフェン経口投与後の各組織中ベダプロフェン濃度（µg/kg）

各組織	最終投与後日数		
	4	8	12
肝臓	112±61	44±24	24±5*
腎臓	1,918±1,239	488±441	265±200
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ

平均値±SD、LOQ: 定量限界値（筋肉: 50 µg/kg、脂肪: 20 µg/kg）

*: 定量限界値未満の検体を 20 µg/kg として算出。

3. 遺伝毒性試験

ベダプロフェンの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 8 及び 9 に示した。(参照 3～6)

表 8 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
遺伝子突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537、TA1535	0、33、100、333 µg/plate (±S9) *	陰性 (参照 6)
染色体異常試験	ヒト培養末梢リンパ球	10~100 µg/mL (−S9) * 100~333 µg/mL (+S9) *	陰性 (参照 6)
遺伝子前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (HRRT 座位)	10~75 µg/mL (−S9) * 33~200 µg/mL (+S9) *	陰性 (参照 6)

*: ラット肝臓由来

表 9 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	SD ラット*、骨髓細胞	0、10、125 mg/kg 体重 (強制経口投与 (orally by oesophageal intubation))、24 時間間隔で 2 回投与	陰性 (参照 6)

*: 雌雄各 5 匹/群

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ベダプロフェンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

マウスへの経口投与による LD₅₀ は 401~519 mg/kg 体重、ラットへの経口投与による LD₅₀ は 222~317 mg/kg 体重であった。(参照 3、4)

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄、週齢不明、各 3 匹/群) にベダプロフェン (ゲル化剤) を 1 日 1 回 90 日間経口投与 (0、0.0625、0.125、0.5、1.5 又は 2.5 mg/kg 体重/日) し、反復投与毒性試験を実施した。一般状態の観察、体重 (各週)、摂餌量 (各週)、摂水量 (1、6 及び 12 週) の測定、血液学的、血液生化学的及び尿検査 (1、2、4、8 及び 12 週)、剖検並びに病理組織学的検査を行った。また、ベダプロフェンによる有害事象が可逆性の変化であるかどうかを検討するため、13 週間投与後に 6 週間の回復群 (1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 2 匹/群) を設定した。

一般状態では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に便潜血、黒色便、軟便、血便又は水様便がみられた。1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に口腔粘膜の蒼白がみられた。

血液学的検査では、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に赤血球のパラメータに対する影響 (ヘモグロビン値 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均血色素量 (MCH) の減少、網状赤血球数、正赤芽球数、有棘赤血球数及び多染性赤血球数の増加並びに赤血球大小不同) が認められた。1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に、

総白血球数 (WBC)、好塩基球数、桿状核球数、好中球数及び単球数の増加並びにリンパ球数の減少が認められた。0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 又はプロトロンビン時間 (PT) の短縮傾向がみられたが、対照群の雄での APTT の短縮がみられており、値の変動域も正常範囲内であったため、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学変化として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に総タンパク質 (TP) 及びアルブミン (Alb) の減少が認められた。

剖検所見として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に胃幽門部粘膜表面の褐色又は赤色の圧迫巣がみられた。1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に結腸及び直腸の粘膜表面の赤色斑がみられた。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に食道粘膜表面の圧迫痕及び肺断面の嚢胞様変性を伴った結節がみられた。

病理組織学的所見として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に胃幽門部粘膜のびらんが、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に胃幽門部粘膜の潰瘍が、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に広範囲な粘膜下組織の浮腫及び出血を伴う胃炎がみられた。1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に粘膜下組織の浮腫、出血、血管障害及び好酸球の集簇を伴う結腸炎がみられた。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に食道粘膜表面のびらん及び顆粒球を含む上皮内小胞、気管支拡張及びそれに伴う肺気腫が、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に腎乳頭壊死がみられた。

1.5 mg/kg 体重/日投与群においてみられた全ての有害事象は、投与終了 6 週間以内に正常範囲内に回復したことから、ベダプロフェンのイヌにおける毒性は、可逆的な毒性であった。(参照 6)

以上のことから、本試験における NOAEL を 0.125 mg/kg 体重/日と設定した。

(2) 亜急性毒性試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ) <参考データ>

ベダプロフェンの反復投与毒性試験及び忍容性試験 (ラット (13 週間)、ウサギ (3 週間)、イヌ (4~21 週間及び 13 週間) 及びミニブタ (13 週間)) において、他の NSAIDs と同様に、主な毒性作用として胃腸に対する影響が認められた (胃及び消化管の潰瘍及び腹膜炎)。その他の毒性作用としては、体重及び摂餌量の減少、再生性低色素性貧血、白血球増多症、生化学的パラメータへの影響並びに脾臓、胸腺、肝臓及び腎臓に対する影響がみられている。これらの影響について、EMEA は、ベダプロフェンの薬理活性 (PG の合成阻害) によるものと考えられると評価している。

EMEA では、イヌの 13 週間亜急性毒性試験の 0.5 mg/kg 体重/日投与群でみられた胃腸病変の結果から経口試験における NOEL を 0.125 mg/kg 体重/日としている。(参照 3、4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

ベダプロフェンは発がん性があるものとして知られている薬物群に分類されていない。また、変異原性及び現在得られている毒性試験結果から発がん性を疑う所見はみられていないことから、EMEA における評価では、慢性毒性及び発がん性試験は必要では

ないと判断された。(参照 3～5)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、雌 48 匹/群) の妊娠 6～18 日にベダプロフェンを経口投与 (0、5、15 又は 35 mg/kg 体重/日) し、生殖発生毒性試験が実施された。35 mg/kg 体重/日投与群では授乳中期に母毒性が認められたため、投与量を 25 mg/kg 体重/日に変更した。妊娠 20 日に各投与群の一部 (20 匹以上/群) の胎児について、内臓及び骨格の異常の有無を調べた。残りの母動物を分娩させ、授乳期間中もベダプロフェンを投与した。

母動物では、妊娠期間中の体重増加量、摂餌量及び平均妊娠期間に影響はみられなかった。15 mg/kg 体重/日以上投与群で、授乳期間中の体重増加量及び摂餌量の低下がみられた。

胎児では、投与による影響は認められなかった。同腹児数及び生存率に影響はみられなかった。

児動物では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の低下がみられた。(参照 6)

本試験における母動物及び児動物に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 35 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (NZW 種、雌 16 匹/群) の妊娠 6～18 日にベダプロフェン懸濁液 (溶媒: カルボキシメチルセルロース (CMC)) を経口投与 (0、5、15 又は 40 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 29 日に胎児の内臓及び骨格異常並びに変異を調べた。

母動物では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加量、摂餌量及び糞便量の低下がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群で、初期胚死亡数の増加及び流産 (1 例) がみられた。初期胚の死亡は一般に投与期間中に母動物の体重が顕著に減少した個体にみられたことから、母体毒性による二次的な変化の可能性が示唆された。

生存胎児の内臓の異常 (奇形及び変異) の発生率及び骨化に投与による影響はみられなかった。(参照 6)

本試験における母動物に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験 (イヌ)

イヌ (雌 4 頭/群) にベダプロフェンを妊娠 4～5 週 (妊娠中期) 又は妊娠 6～7 週 (妊娠後期) の 2 週間経口投与 (1 mg/kg 体重/日 (臨床用量の 2 倍)) し、生殖発生毒性試験が実施された。

母動物の一般状態、妊娠期間、生存胎児数及び胎児に投与による影響はみられなかった。(参照 6)

(4) 生殖毒性試験（馬）＜参考データ＞

馬（雌 4 頭/群）にベダプロフェン（ゲル化剤）を 1 日 2 回（2 mg/kg 体重/回（臨床用量の 2 倍）、妊娠早期（2～3 か月）、中期（4～6 か月）及び後期（9～11 か月）に 1～13 日間経口投与し、生殖毒性試験が実施された。

平均妊娠日数、出産時の心拍数、呼吸数、体温、出産から立ち上がりまでの時間及び出産から最初のほ乳までの時間に投与による影響はみられなかった。（参照 6）

(5) 生殖毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ及び馬）＜参考データ＞

ベダプロフェンの生殖毒性、胎児毒性及び催奇形性試験（ラット、ウサギ、イヌ及び馬）が実施された。

EMEA では、胎児毒性は認められなかったとしておりこれらの試験結果でみられた母体毒性（体重、摂餌量及び糞便量の減少、脾腫並びに腸間膜リンパ節肥大）から、母動物に対する NOEL を 5 mg/kg 体重/日としている。

また、2 世代生殖毒性試験は行われていない。ベダプロフェンの使用は一時的であり、また、得られている生殖発生毒性試験の結果からは、繁殖への影響、胎児毒性又は催奇形性は認められなかったこと、及び他の NSAIDs は生殖に影響しないことが報告されていることから、2 世代生殖毒性試験は必須ではないとしている。

ベダプロフェンは分娩時に必要な PGF_{2α} の合成阻害作用を有するため、分娩直前の投与は禁止されている。（参照 3～5）

8. その他

(1) 抗原性試験（モルモット）

モルモット（Dunkin-Hartley 系）に対するベダプロフェンの腹腔内及び表皮投与ではアレルギー作用は認められなかった。（参照 3～6）

(2) 薬理学的作用

異なる数種の動物における反復投与毒性試験及び忍容性試験結果から得られたベダプロフェンの主な毒性は、他の NSAIDs と同様に、消化管毒性（潰瘍及び腹膜炎）であった。その他の毒性として、体重及び摂餌量の減少、再生性低色素性貧血（regenerative hypochromic anaemia）、白血球増多症（leucocytosis）、生化学的異常、脾臓、胸腺、肝臓及び腎臓に対する影響がみられたが、これらの有害事象は可逆的な変化であった。以上から、ベダプロフェンの毒性試験においてみられた有害事象は、薬理作用の機序である COX の阻害による PG 産生抑制に起因すると考えられた。（参照 5）

(3) 馬における安全性 ＜参考データ＞

馬におけるベダプロフェンの単回及び反復投与による数例の忍容性試験の結果から、治療用量の安全域は狭いことが示唆された。ベダプロフェンの経口投与により、NSAIDs に共通の有害事象である口腔粘膜の浸食及び消化管の潰瘍が認められた。

馬の臨床試験において、推奨用量又は 2 倍量（初回投与量 2 mg/kg 体重、その後 1 mg/kg 体重を 1 日 2 回）投与による忍容性は高かったが、3 倍から 5 倍量では抑うつ

(depression) 又は摂餌量の低下 (anorexia) がみられ、5 倍量では敗血症 (septicaemia) 又は毒血症 (toxaemia) による死亡例がみられた。(参照 5)

(4) ヒトにおける知見

① 単回経口投与 <参考データ>

ヒトにおける臨床試験 (第 I 相試験) が行われている。ベダプロフェンは薬効量において忍容性が低く、無効量でも副作用がみられた。しかし、被験者の数が足りないこと、結果の信頼性が不十分であることから、本試験の結果を ADI の設定に使用することはできないと EMEA は判断した。(参照 3、4)

② 単回経口投与

健常者 (男性、5 例) にベダプロフェンを単回経口投与 (50 mg 及び対照薬) し、二重盲検法により忍容性が調べられた。対照薬投与 24 時間前及び 24 時間後に臨床症状、心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び血便の有無が調べられた。

1 例に持続的な軽度のタンパク尿がみられたが、全ての被験者で忍容性は良好であった。(参照 6)

③ 単回経口投与

健常者 (5 例) にベダプロフェンを単回経口投与 (0 (プラセボ)、50、100 又は 200 mg) し、二重盲検法を用いたクロスオーバー試験により忍容性が調べられた。

50 及び 100 mg 投与群では忍容性は良好であった。200 mg で観察された頭痛及び無力症の副作用の発生頻度はプラセボ投与群と同程度であり、投与による影響ではないと考えられた。100 及び 200 mg 投与群の投与 24 時間後に血漿中尿酸値の低下がみられた。(参照 6)

④ 単回及び反復経口投与

薬物動態試験 [II. 1. (2)] において反復経口投与による忍容性が調べられた。

200 mg 投与群に NSAIDs に一般的な副作用である上腹部の不快感がみられた。100 及び 200 mg 投与群ともに投与 7 日間における忍容性は良好であった。

100 及び 200 mg 投与群において、血漿中尿酸値の減少、腎臓の尿素クリアランスの上昇がみられた。200 mg 投与群で Hb 及び RBC の低下がみられた。血中尿素濃度は有意に上昇したが、正常の範囲内であった。尿検査では、投与による影響はみられなかった。肝毒性及び腎毒性は認められなかった。(参照 6)

⑤ 7 日間反復経口投与 (ヒト)

関節炎患者³ (24 例) にベダプロフェン (100 又は 200 mg を 1 日 3 回 (0 (プラセボ)、300 又は 600 mg/日)) を 7 日間経口投与し、二重盲検法により忍容性が調べられた。

³ 強直性脊椎関節炎 (spondylarthritis ankylosante、ankylosing spondylitis)、変形性股関節炎 (coxarthrose、coxarthrosis)、変形性膝関節炎 (gonarthrosis、gonarthrosis)、多発性関節炎 (polyarthritits、polyarthritits) の患者

副作用の発現頻度は、プラセボ投与群（11 例中 2 例）と比較し、ベダプロフェン投与群（両投与群ともに 11 例中 7 例）で高かった。副作用として、胃痛、吐き気、食欲不振、下痢及び胃前庭部潰瘍（300 及び 600 mg/日投与群の各 1 例、内視鏡により確認）が報告された。14 例中 6 例の試験は不耐性により中止されたことから、忍容性は低いと判断された。（参照 6）

⑥ 14 日間反復経口投与（ヒト）

多発性関節リュウマチ患者（20 例）にベダプロフェン（0（プラセボ）、50 及び 100 mg を 1 日 3 回（150 及び 300 mg/日））を 14 日間経口投与し、二重盲検法により忍容性が調べられた。

300 mg/日投与群では、早期に副作用が発現（10 例中 5 例）し、そのうち 4 例は試験を中止した。副作用として、胃痛、吐き気、嘔吐、鼓腸、頭痛及びめまいが報告され、試験を中止した 1 例には内視鏡検査により潰瘍（部位の記載なし）がみられた。（参照 6）

（5）その他の試験

ベダプロフェンは免疫反応、神経系に対する作用を有さないため、免疫毒性試験及び神経毒性試験を必要としないと EMEA では判断した。また、微生物試験も必要としないと EMEA では判断した。（参照 5）

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. EMEA における評価

EMEA は、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験の NOEL である 0.125 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ベダプロフェンの ADI を 1.25 µg/kg 体重/日と設定した。（参照 3、4）

2. 食品健康影響評価について

ベダプロフェンの遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったことから、ベダプロフェンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。発がん性試験の結果は得られていないが、ベダプロフェンは発がん物質又はその可能性が示唆される薬物群に分類されてはいないことが EMEA から報告されており、現在までのところ発がんの危険性は報告されていない。したがって、食品安全委員会は、追加の安全係数を加えることによってベダプロフェンの ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄における便潜血、血便等、雌における血液生化学的变化（TP 及び Alb の減少）及び胃幽門部粘膜のびらんであり、NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。本試験でみられた便潜血、血便等の一般状態、赤血球及び白血球パラメータの変化、消化管のびらん、潰瘍等は NSAIDs の副作用として報告されている事象と同様であり、これらの有害事象は全て可逆的であった。（参照 5、8、11）

食品安全委員会は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において一群当たりの動物数が少ないものの、薬物動態試験【Ⅱ.1.(1)、(2) 及び (3)】から、ヒトにおけるベダプ

ロフェンの経口投与による半減期はイヌよりも短いと認められ、また、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適当と考えた。

以上のことから、ベダプロフェンの ADI の設定にあたっては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の NOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として 1,000（種差 10、個体差 10 及び追加の 10）を適用し、0.00013 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

ベダプロフェン 0.00013 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 10 EMEA における各種試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
イヌ	4～21 日間亜急性毒性試験	—	0.125 (イヌ 13 週間亜急性毒性試験)
ラット ウサギ イヌ ミニブタ	13 週間亜急性毒性試験	—	胃腸に対する毒性影響 (胃及び消化管の潰瘍、腹膜炎)、体重及び摂餌量の減少、再生性の低色素性貧血、白血球増多症、生化学的パラメータへの影響、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓に対する影響 (投与量不明)
ラット ウサギ イヌ 馬	繁殖毒性、生殖毒性、胎児毒性及び催奇形性に関する試験	—	5 母体毒性: 体重、摂食量及び糞便量の減少、脾腫及び腸間膜リンパ節肥大 (投与量不明)
ADI			0.00125 mg/kg 体重/日 NOEL: 0.125 mg/kg 体重/日 SF: 100
ADI 設定根拠資料			イヌ 13 週間亜急性毒性試験

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
COX	シクロオキシゲナーゼ
C _{trough}	定常状態最低血中濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積（PCV）]
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
NSAID (s)	非ステロイド系抗炎症薬
PG	プロスタグランジン
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	（総）白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Ed., 2006
3. EMEA: Vedaprofen: Committee for Veterinary Products, Summary Report (1), 1995
4. EMEA: Vedaprofen: Committee for Veterinary Products, Summary Report (2), 1996
5. EMEA: Science Discussion for the approval of Quadrisol, 2009
6. 株式会社インターベット. ベダプロフェン資料（未公表）
7. JW Tracy, LT Webster, Jr.: 第 42 章 蠕虫症の化学療法に用いられる薬物. グッドマン・ギルマン薬理書－薬物治療の基礎と臨床－, 上巻, 第 10 版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001 年
8. Khwanjai V, Chuthatep S, Durongphongtorn S, Yibchok-Anun S: Evaluating the effect of 14-day oral vedaprofen and tolfenamic acid treatment on renal function, hematological and biochemical profiles in healthy cats. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2012; 35(1): 13-18
9. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR: Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1993; 90(24):11693-11697
10. Hoeijmakers M, Coert A, Helden H, Horspool LJ: The pharmacokinetics of vedaprofen and its enantiomers in dogs after single and multiple dosing. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 2005 Jun; 28(3): 305-312
11. K Takeuchi, S Kato, A Tanaka: Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandin E and EP receptor subtypes. Nihon Yakurigaku Zasshi (Folia pharmacologica Japonica), 2001; 117 (4): 274-282