

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

(案)

動物用医薬品評価書

ベダプロフェン

2008年4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
確認評価部会

# 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- $\alpha$ -methyl-1-naphthaleneacetic acid

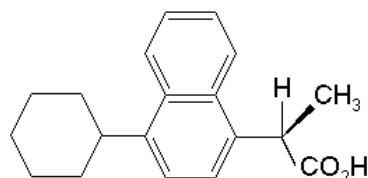
## 4. 分子式

$C_{19}H_{22}O_2$

## 5. 分子量

282.38

## 6. 構造式



## 7. 使用目的及び使用状況等

ベダプロフェンは、アシルプロピオン酸に分類される非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）で、不斉炭素を含んでいるため（+）と（-）の光学異性体のラセミ混合物となっている。これらの光学異性体がベダプロフェンの生物学的作用及び治療効果に影響している。

ベダプロフェンは、プロスタグランジンの合成阻害により、抗炎症性、鎮痛作用、解熱作用を持ち、主な副作用は潰瘍誘発作用である。

動物用医薬品としては国内での使用はない。海外では、馬やイヌの治療に用いられている。

対象動物である馬において、ベダプロフェンの経口投与（初回 2 mg/kg 体重、以降 1 mg/kg 体重を 12 時間毎に 14 日間）は、抗炎症作用及び筋骨格障害、外傷や軟部組織障害に関連した痛みを軽減することが示唆されている。（EMEA

1 (2)1)

2 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。

## 3 4 **II. 安全性に係る知見の概要**

5 本評価書は、EMEA レポート(1995 年、1996 年)を基に、毒性に関する主な知  
6 見を整理したものである。(参照 1、2)

### 7 8 **1. 吸収・分布・代謝・排泄試験**

#### 9 **(1)投与試験** (参照 1、2 : EMEA(1)2、EMEA (2)2)

10 ゲル処方による単回及び反復経口投与において、ベダプロフェンの吸収は速  
11 やかで、投与後 2 時間以内に血漿中濃度は最高に達している。また、生物学的  
12 利用率は 80-90%であった。

13 ベダプロフェンは血漿中タンパクと高い割合で結合している (99%以上)。血  
14 漿中の排出半減期は 350-500 分である。

15 反復投与におけるベダプロフェンの動態解析では、投与開始後、速やかに定  
16 常状態に達しており、蓄積は見られなかった。また、1-2 mg/kg 体重/日の投与  
17 量の範囲では、用量相関性が見られた。

18 ベダプロフェンの第 1 相生体内変換は、ベンゼン環ではなく、主にシクロヘ  
19 キサン環で起こっている。血漿中では主に未変化体として存在し、続いて代謝  
20 物VII (一水酸化物誘導体) となっている。尿中では未変化体はほとんど存在せ  
21 ず、主に代謝物VIIが認められている。

22 投与量のほぼ 70%が尿中から排出され、糞中から 10-14%が排出される。

23 すべての代謝物の トロンボキサン B2 合成阻害 活性は、ベダプロフェン活性の  
24 5-40%であった。 ~~これはトロンボキサン B2 合成阻害によるものと判断される。~~  
25 最も高い割合を示す代謝物VIIの活性はベダプロフェンの トロンボキサン B2 合  
26 成阻害 活性の 5%以下である。

#### 27 28 **(2)投与試験(ヒト)** (参照 1、2 : EMEA(1)8、EMEA (2)8)

29 ベダプロフェンは当初、ヒト用医薬品として開発されたものであるため、薬  
30 物動態解析や許容試験が健常ヒトボランティアで実施されている。

31 投与後 2 時間以内で血漿中濃度は最高に達するが、血漿中からの排出は速や  
32 かに行われ、半減期は 2-3 時間である。

33 ベダプロフェンの反復経口 (100 及び 200 mg) 投与では、血漿中への蓄積は  
34 みられず、特に高用量における上腹部の不快感を除けば、全体的には認容性は  
35 良好であった。

### 36 37 **2. 急性毒性試験** (参照 1、2 : EMEA(1)3、EMEA (2)3)

38 マウス及びラットの経口投与における LD<sub>50</sub> は、マウスで 401-519 mg/kg 体

---

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残留基準値

1 重、ラットでは 222-317 mg/kg 体重であった。

3 **3. 亜急性毒性試験**（参照 1、2：EMEA(1)4、EMEA (2)4)

4 ベダプロフェンの反復投与毒性試験及び認容性試験（13 週：ラット、13 週：  
5 小型豚、13 週：イヌ、3 週：ウサギ、4-21 日：イヌ）において、他の NSAID  
6 と同様、主な毒性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、  
7 腹膜炎）。その他の毒性は、体重及び摂餌量の減少、再生性の低色素性貧血、白  
8 血球増加症、生化学的パラメーターへの影響、脾臓、胸腺、肝臓及び腎臓に対  
9 する影響が見られている。これらの影響は、ベダプロフェンの薬理学活性（プ  
10 ロスタグランジンの合成阻害）によるものと考えられる。

11 イヌの経口投与による 13 週間亜急性毒性試験から、本試験における NOAEL  
12 は 0.125 mg/kg 体重/日であると考えられた。

14 **4. 慢性毒性/発がん性試験**（参照 1、2：EMEA(1)7、EMEA (2)7)

15 慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていない。

16 EMEA で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  
17 いとしている。

19 **5. 生殖発生毒性試験**（参照 1、2：EMEA(1)6、EMEA (2)6)

20 ベダプロフェンの~~投与による影響を調べるため、繁殖毒性試験、生殖毒性試~~  
21 ~~験、胎児毒性試験、及び催奇形性を調べるための試験~~（ラット、ウサギ、イヌ  
22 及び馬）が実施されている。これらの試験で認められた毒性は、母体毒性（~~と~~  
23 ~~も~~て体重、摂餌量及び排糞量の減少、脾腫、腸間膜リンパ節肥大）だけであ  
24 りが認められており、本試験におけるNOAEL は 5 mg/kg 体重/日であると考え  
25 られた。

26 EMEA では 2 世代繁殖毒性試験は行われていないが、ベダプロフェンは対象  
27 動物の痛みを軽減するため不定期的にしか使用されざるもので、上記の試験で  
28 繁殖への影響や胎児毒性・催奇形性が認められなかったことからはなく、2 世代  
29 繁殖毒性試験は不可欠では必要ないと考えられる。また、化学的に類似のも非  
30 ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）は生殖に影響しないと判断されている。

31 ベダプロフェンは、分娩時に重要な働きをする PFG<sub>2</sub> の活性や合成を阻害す  
32 るため、分娩直前の投薬は休止することとされている。

34 **6. 遺伝毒性試験**

35 **(1) 遺伝毒性に関する各種試験**（参照 1、2：EMEA(1)7、EMEA (2)7)

36 表 1 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
遺伝子突然変異試験	バクテリア、哺乳類細胞	—	陰性
染色体異常試験	哺乳類細胞	—	陰性

表 2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	—	—	陰性

上記のように *in vitro*、*in vivo* で試験が実施されたが、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特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## 7. その他

### (1) 馬における安全性 (参照 1、2 : EMEA(1)5、EMEA (2)5)

馬における認容性試験は行われていない。

妊娠雌馬の生殖毒性試験 (予定臨床用量の 2 倍量、最大投与期間) において副作用は見られなかった。

### (2) 抗原性試験(モルモット) (参照 1、2 : EMEA(1)3、EMEA (2)3)

モルモット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。

### (3) ヒトにおける知見 (参照 1、2 : EMEA(1)9、EMEA (2)9)

ヒトボランティアにおける 4 つの臨床試験が行われている。ベダプロフェンは薬効量において認容性が低く、無効量でも副作用が見られた (NOAEL 50 mg/人)。しかし、被験者の数が足りないこと、データの質が不十分な試験であることから、ADI の設定に使用することはできないと考えられた。

## III. 食品健康影響評価

### 1. 毒性学的 ADI の設定について ~~(EMEA (2)7)~~

ベダプロフェンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、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おらず、生体にとって 特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることからはないものと考えられている。 ~~また、その他の毒性試験においても疑わしい兆候が見られていないことから、慢性毒性/発がん性試験が実施されていなくても、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。~~

#### (案の 1)

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標はイヌの 13 週間亜急性毒性試験で NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。 ~~EMEA では、この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 1.25 µg/kg 体重/日と設定している。~~

1 ADIについては、このNOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000（種差  
2 10、個体差 10、慢性毒性/発がん性試験を欠いていることによる追加の 10）を  
3 適用するのが適切と考えられ、0.00013 mg/ kg 体重/日と設定された。

4 **(案の 2)**

5 亜急性毒性試験については、用量段階及び毒性指標の記載はなく、ADI 設定の  
6 根拠となる NOAEL の判断は困難と考えられた。また、生殖発生毒性試験では、  
7 2 世代繁殖試験が行われておらず、データも不十分と考えられた。

8 このことから、ADI 設定の根拠となる適切な NOAEL が判断できず、ADI は  
9 設定できないと考えられた。

10  
11 **2. 食品健康影響評価について**

12 **(案の 1)**

13 以上より、ベダプロフェンの食品健康影響評価については、ADI として次  
14 の値を採用することが適切と考えられる。

15  
16 べだプロフェン 0.00013mg /kg 体重/日

17  
18 **(案の 2)**

19 以上より、ベダプロフェンの食品健康影響評価については、ADI 設定の根  
20 拠となる適切な NOAEL 又は LOAEL が判断できず、ADI は設定できないと考  
21 えられた。

22  
23 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  
24 することとする。

1

表 3 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
			EMEA
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	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、白血球増加症、生化学的パラメーターへの影響、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓に対する影響<投与量不明>
豚	13 週間 亜急性毒性試験	—	
ラット ウサギ イヌ 馬	繁殖 <u>毒性、試験</u> 生殖 <u>毒性、試験</u> 胎児毒性、 <u>試験</u> 催奇形性 <u>に関する試験</u>	—	5  母体毒性：体重、摂食量及び排 <u>糞</u> 量の減少、脾腫及び腸間膜リンパ節肥大<投与量不明>
毒性学的 ADI			0.00125 mg/kg 体重/日 NOEL : 0.125 mg/kg 体重/日 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 13 週間亜急性毒性試験
ADI			0.00125 mg/kg 体重/日

2

1

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量



1 <参照>

2 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERRINARY PRODUCTS VEDAPROFEN  
3 SUMMARY REPORT(1), 1995

4 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERRINARY PRODUCTS VEDAPROFEN  
5 SUMMARY REPORT(2), 1996

6

7