

(案)

動物用医薬品評価書

カルプロフェン

2008年7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

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	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	6
(1) 投与試験（ラット、イヌ、馬、牛）	6
(2) 残留試験（牛）	6
(3) 残留試験（馬）	7
2. 急性毒性試験	7
3. 亜急性毒性試験	8
4. 慢性毒性／発がん性試験	8
5. 生殖発生毒性試験	8
6. 遺伝毒性試験	8
(1) 遺伝毒性に関する各種試験	8
7. その他	9
(1) 皮膚感作性試験（モルモット）	9
(2) 皮膚刺激性試験（ウサギ）	9
(3) ヒトにおける知見	9
(4) 微生物学的特性	9
(5) その他	9
III. 食品健康影響評価	10
1. ADIの設定について	10
2. 食品健康影響評価について	10
・表 3	11
・別紙 1	12
・参照	13

〈審議の経緯〉

2007年 2月 5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（厚生労働省発食安第0205008号）
2007年 2月 6日 関係書類の接受
2007年 2月 8日 第177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
2008年 6月 25日 第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長) * : 2007年2月1日から
小泉 直子 (委員長代理) ** : 2007年4月1日から
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
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名簿〉

(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

(2007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
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31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 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

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 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈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〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月23日から)

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

要約

消炎剤である「カルプロフェン」(CAS No. 53716-49-7) について、各種評価書等 (EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験 (ラット、イヌ、馬、牛)、残留試験 (牛、馬)、急性毒性試験 (マウス、ラット)、亜急性毒性試験 (ラット)、慢性毒性/発がん性試験 (マウス、ラット、イヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット)、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、遺伝毒性試験において問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性試験において発がん性が認められていないことから、ADI を設定することが可能であると判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットの 2 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であった。安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用することが適当と判断された。

カルプロフェンの食品健康影響評価については、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01mg/kg 体重/日を ADI として設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

消炎剤

2. 有効成分の一般名

和名：カルプロフェン

英名：Carprofen

3. 化学名

IUPAC

英名：2-(6-chloro-9H-carbazol-2-yl)propanoic acid

CAS (No. 53716-49-7)

英名：6-Chloro- α -methyl-9H-carbazole-2-acetic acid

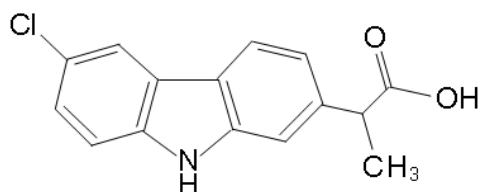
4. 分子式

$C_{15}H_{12}ClNO_2$

5. 分子量

273.71

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等（参照 1~3）

カル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、強力な抗炎症および鎮痛作用を有する。また、カルプロフェンはラセミ混合物であり、D体はL体より薬理活性が強い。

カルプロフェンの作用機序は、プロスタグランジン合成酵素の弱い競合的阻害作用によるプロスタグランジン E₂ と F₂ α の生成抑制であり、ヒト血小板のアラキドン酸-リポキシゲナーゼ酵素活性に対しても弱い阻害作用を示すとされている。

動物用医薬品としての対象動物は牛と馬であり、牛では 1.4 mg/kg 体重/日を単回静脈内あるいは皮下投与し、馬では 0.7 mg/kg 体重/日を 10 日間まで静脈内あるいは経口投与する。

わが国においては、カルプロフェンを用いた動物用医薬品は使用されていな

1 い。

2 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹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(1999 年および 2005 年)を基に、毒性に関する
6 主な知見を整理したものである。(参照 1~3)

7 8 **1. 吸収・分布・代謝・排泄試験**

9 **(1) 投与試験(ラット、イヌ、馬、牛) (参照 1、2)**

10 いずれの動物種においてもカルプロフェンの吸収は速やかであり、馬では経
11 口投与試験で 75-100%という高い生物学的利用率が得られている。また、牛
12 と馬では 99%以上の高い血漿蛋白結合率が確認されている。

13 ラットおよびイヌでは、カルプロフェンは抱合および酸化により代謝される。
14 牛では緩やかな代謝を示し、肝臓、腎臓および脂肪中には主に未変化体が検
15 出されている。馬においても代謝経路として抱合と酸化の関与が提唱されて
16 おり、主要代謝物はカルプロフェンのグルクロン酸エステルである。

17 イヌ、牛および馬を用いた薬物動態試験では、カルプロフェンの分布は少量
18 で、全身クリアランスは緩やかであった。イヌでは、ラセミ混合物投与後の
19 薬物動態パラメータは各異性体を単独投与した時と類似していた。

20 馬と牛では、血漿中の消失速度は遅かった。馬における筋肉内投与後の消失
21 半減期は 23.7-43.3 時間、ポニーでは 25.7-32.3 時間であり、他の NSAID 類
22 に比べて有意な延長が認められた。牛についても同様で、消失半減期は
23 44.5-64.6 時間と延長が認められた。以上のように、カルプロフェンの消失半
24 減期は、動物用医薬品として使用されている他の NSAID 類の報告に比べて長
25 かった。牛では薬物動態に加齢の影響が認められ、4-7 週齢の牛ではさらに 6
26 週齢を経た牛に比べて消失半減期は約 2 倍長く、全身クリアランスは約 1/2
27 となった。

28 イヌ、ラットおよび牛では、胆汁分泌後に主として糞中排泄されるが、馬に
29 おける主要排泄経路は尿中であった。

30 31 **(2) 残留試験(牛) (参照 1~3)**

32 子牛(4 頭)に標識カルプロフェン(標識部位不明、以下同様)を皮下(1.4
33 mg/kg 体重)投与したときの組織中濃度を測定した。筋肉、脂肪、肝臓、腎
34 臓中濃度は投与 3 日後でそれぞれ 500、1,580、1,350、1,740 µg/kg、8 日後
35 にはそれぞれ 180、730、650、780 µg/kg まで低下した。投与部位の濃度は、
36 投与 8 日及び 14 日後で各々 1,700 及び 720 µg/kg であった。総放射活性のうち未変化体の占める割合は、肝臓で約 70%、腎臓及び筋肉で約 80%、脂肪では約 90%であった。残りの代謝物はカルプロフェンの抱合体あるいはヒドロ

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 キシ誘導体であった。成牛では、屠殺時における組織中の総放射活性および
2 未変化体の割合は共に子牛に比べて低く（およそ半分）、投与 8 日後の未変化
3 体の割合は総残留量の 48-80%であった。

4
5 泌乳牛（8 頭、泌乳初期及び末期：各 4 頭）に ^{14}C -標識カルプロフェンを皮
6 下投与したときの乳汁中濃度を測定した。乳汁サンプルは投与後 7 日間の間、
7 12 時間間隔で 1 日 2 回全例から採取した。乳汁中の総放射活性は極めて低値
8 であった。最大平均濃度（ $23.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、個々の最大値： $31.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）は投与 36
9 時間後に検出され、投与 168 時間後には $5.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ に低下した。HPLC（検出
10 限界： $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）による分析では、いずれのサンプル及び測定ポイントにお
11 いても放射活性は検出されなかった。Radio-HPLC 及び LC-MS/MS による分
12 析では、投与 36 及び 96 時間後のサンプルに総放射活性の 66%の割合で未変
13 化体が、二次代謝物としてアシルグルクロニド抱合体が検出された。

14
15 泌乳牛（32 頭：20 頭/1 群、12 頭/2 群、高、中、低泌乳牛：各 11、12、9
16 頭）にカルプロフェンを単回皮下あるいは静脈内（ $1.4 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日）投与
17 したときの乳汁中濃度を測定した。なお、1 群は静脈内投与、2 群には皮下投
18 与を行った。乳汁は投与 96 時間後まで 12 時間間隔で 1 日 2 回全例から採取
19 し、HPLC（検出限界： $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）による分析を行った。

20 皮下投与群では、最大平均濃度はいずれの測定ポイントでも検出されず、
21 唯一検出されたサンプルの最大値は $26.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ （投与 72 時間後）であった。

22 静脈内投与群の放射活性はわずかに高値を示し、最大平均濃度（ $25.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）
23 は投与 12 時間後に検出され、その後は検出限界以下となった。投与 12 時間
24 後に分析した 8/20 サンプルからは放射活性が検出され、最高濃度は 49.6
25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。いずれのサンプルも投与 72 時間以降には検出限界以下とな
26 った。

27 28 (3) 残留試験(馬) (参照 2)

29 馬に標識カルプロフェンを静脈内（ $0.7 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重）投与したときの組織中
30 濃度を測定した。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中濃度は投与 6 時間後でそれぞ
31 れ 180、340、3,420、4,620 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、96 時間後では肝臓及び腎臓でそれぞれ
32 270、460 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉及び脂肪では約 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。投与 6 時間後の総
33 放射活性のうち未変化体の占める割合は肝臓で 37 %、腎臓では 27 %であ
34 った。

35 36 2. 急性毒性試験 (参照 1、2)

37 カルプロフェンを単回投与した際の毒性は低く、マウス及びラットの経口
38 投与における LD_{50} はそれぞれ 282、149 mg/kg 体重であった。

3. 亜急性毒性試験² (参照 1、2)

ラットを用いた経口 (投与量不明) 投与における 6 ヶ月間の亜急性毒性試験では、5 mg/kg まで死亡例は認められず、明らかな毒性所見も認められなかった。なお、死亡例は 10 mg/kg 以上投与群で認められた。本試験における NOAEL は、5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

4. 慢性毒性/発がん性試験³ (参照 1、2)

マウスを用いた経口投与における 80 週間の発がん性試験では、発がん性は認められなかった。

ラットを用いた混餌 (0、1、3、10 mg/kg 体重/日) 投与における 2 年間の慢性毒性試験では、3 mg/kg 体重/日投与群で小腸の潰瘍形成あるいは潰瘍の腸穿孔による腹膜炎が認められた。10 mg/kg 体重/日投与群では死亡例、腸潰瘍及び腹膜炎の増加が認められた。なお、発がん性は認められなかった。本試験における NOAEL は、1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

イヌを用いた経口 (2、7 mg/kg 体重/日) 投与における 1 年間までの慢性毒性試験では死亡例は認められず、剖検及び病理組織学的検査で変化は認められなかった。本試験における NOAEL は、7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

5. 生殖発生毒性試験 (参照 1、2、及び追加資料 1～5)

ラットを用いた経口投与による交配前及び妊娠期、授乳期投与試験、胎児器官形成期投与試験及び周産期及び授乳期投与試験 (投与量: 0、2～20 mg/kg 体重/日)、マウスを用いた胎児器官形成期投与試験 (投与量: 0、10、20、40 mg/kg 体重/日)、ウサギを用いた胎児器官形成期投与試験 (投与量: 0、2、6、20 mg/kg 体重/日) が実施されたが、カルプロフェンに生殖毒性及び催奇形性は認められなかった。EMEA ではこれらの試験における最も低い NOAEL は、ラットの交配前及び妊娠期、授乳期投与試験、及び周産期及び授乳期投与試験における NOAEL の 2 mg/kg 体重/日であるとしている。

6. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験 (参照 1、2)

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

² ラット及びイヌの反復経口投与試験は GLP 対応ではないが、十分評価に足りうる内容であると考えられた。

³ 同上。

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	骨髄細胞	—	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。このことからカルプロフェンは問題となる遺伝毒性はなかった。
(EMA (1)-(2))

7. その他

(1) 皮膚感作性試験(モルモット) (参照 1、2)

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、感作性は認められなかった。

(2) 皮膚刺激性試験(ウサギ) (参照 1、2)

ウサギを用いた皮膚刺激性試験では、刺激性は認められなかった。

(3) ヒトにおける知見 (参照 1、2)

現在、ヒト用医薬品としての販売はなされていないが、ヒトでは、カルプロフェンは 150-600 mg/日の用量で既に 10 年以上の臨床使用歴があった。また、臨床試験期間中も良好な耐用性を示し、主な副作用は一過性かつ軽度な胃腸の不快感あるいは痛み、嘔吐であった。副作用の発生率はアスピリンや他の NSAID での報告と類似していた。

また、ヒトの薬理作用に関する NOEL や代謝物についての情報は得られていない。

(4) 微生物学的特性 (参照 1、2)

残留物の微生物学的特性に関する情報はないが、NSAID 類では微生物学的な危険要因についての報告例はない。

(5) その他 (参照 1~3)

ラット及びマウスを用いたスクリーニング試験では、経口最小有効用量は 1 mg/kg 体重/日と報告されている。イヌでは、カルプロフェンをラセミ混合物 (4 mg/kg) として、あるいは S(+) と R(-) 体 (各 2 mg/kg) を単独投与した際に、血液からのトロンボキサン B₂、あるいは炎症滲出液中のプロスタグランジン E₂、12-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid の産生を抑制しなかったことから、シクロオキシゲナーゼ阻害を介する従来の NSAID とは異なる作用である可能性が示唆されている。EMA において、カルプロフェンの経口投与による薬理的 NOEL は明確にされておらず、代謝物の薬理活性についても不明である。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. ADI の設定について

カルプロフェンについては、遺伝毒性試験において問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性試験において発がん性が認められていないことから、ADI を設定することが可能であると判断された。

EMEA において、ヒトでは薬理作用に関する NOEL 及び代謝物についての情報は得られていないことから、実験動物による毒性試験の結果をもとに ADI を設定することが妥当と考えられた。毒性試験において、最も低い NOAEL はラットの 2 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であった。EMEA の評価と同様にこの知見から ADI を設定するにあたっては、安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが妥当と判断された。

2. 食品健康影響評価について

以上より、カルプロフェ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妥当と考えられる。

カルプロフェン 0.01 mg /kg 体重/日

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
ラット	6ヶ月日間 亜急性毒性試験	—	5 10 mg 以上で死亡例
マウス	80週間 発がん性試験	—	発がん性なし
ラット	2年間 慢性毒性/発がん性 試験	0, 1, 3, 10	1 3 mg で小腸の潰瘍形成・腹膜炎 10 mg で死亡例、腸潰瘍・腹膜炎 発がん性なし
イヌ	1年間 慢性毒性試験	2, 7	7 明らかな影響なし
ラット、マ ウス、ウサ ギ	FDA3節試験 (生殖発生毒性)	2~40	2
毒性学的 ADI			0.01 mg/kg 体重/日 NOEL : 1 mg/kg 体重/日 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラット 2年間慢性毒性試験
ADI			0.01 mg/kg 体重/日

1

＜別紙 1 検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量

2

- 1 <参照>
2 1 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; CARPROFEN
3 SUMMARY REPORT (1)
4 2 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ; CARPROFEN
5 SUMMARY REPORT (2)
6 3 COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE;
7 CARPROFEN SUMMARY REPORT (3)
8 4 Reproduction Studies of Ro 20-5720 and Indomethacin in Rats Phase I –
9 Study of Fertility and General Reproductive Performance
10 5 Reproduction Phase II Study of Ro 20-5720(Carprofen) in Rats
11 6 Embryotoxicity Study in Mice with Oral Administration of Ro 20-5720
12 (Carprofen) Phase II – Teratological Study
13 7 Reproduction Studies of Ro 20-5720 and Indomethacin in Rabbits Phase II –
14 Teratological Study
15 8 Reproduction Studies of Ro 20-5720 and Indomethacin in Rats Phase III –
16 Perinatal and Postnatal Study
17
18