

※タイトルが黄色囲みのものは今般新たに追加した試験又は項目です。
前回（確認部会）からの修正部分はピンクの見え消しとしております。

（案）

動物用医薬品評価書

ベダプロフェン

2013年6月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

1		
2		
3		頁
4	○審議の経緯	3
5	○食品安全委員会委員名簿	3
6	○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
7	○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
8	○要 約	5
9		
10	I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
11	1. 用途	6
12	2. 有効成分の一般名	6
13	3. 化学名	6
14	4. 分子式	6
15	5. 分子量	6
16	6. 構造式	6
17	7. 使用目的及び使用状況等	6
18		
19	II. 安全性に係る知見の概要	7
20	1. 薬物動態（吸収・分布・代謝）試験	7
21	(1) 薬物動態試験（ヒト）①	7
22	(2) 薬物動態試験（ヒト）②	8
23	(3) 薬物動態試験（イヌ及び馬）	9
24	(4) 投与薬物動態試験（馬）	10
25	2. 残留試験	12
26	3. 遺伝毒性試験	12
27	4. 急性毒性試験	13
28	5. 亜急性毒性試験	14
29	(1) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	14
30	(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＞	15
31	6. 慢性毒性及び発がん性試験	15
32	7. 生殖発生毒性試験	16
33	(1) 生殖発生毒性試験（ラット）	16
34	(2) 発生毒性試験（ウサギ）	16
35	(3) 生殖発生毒性試験（イヌ）	16
36	(4) 生殖毒性試験（馬）＜参考データ＞	16
37	(5) 生殖毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ及び馬）＜参考データ＞	17
38	8. その他	17
39	(1) 抗原性試験（モルモット）	17
40	(2) 薬理学的作用	17

1	(3) 馬における安全性 <参考データ>	18
2	(4) ヒトにおける知見	18
3	(5) その他の試験	20
4		
5	Ⅲ. 食品健康影響評価	20
6	1. EMEA における評価	20
7	2. 食品健康影響評価について	20
8		
9	・表 10 EMEA における各種試験の無毒性量等	22
10	・別紙 検査値等略称	23
11	・参照	24
12		
13		

1 <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)
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 6月 21日 第153回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <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

5

6

1 <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

(2010年4月1日から)

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

*: 2009年10月23日から

** : 2009年11月30日から

(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

(2012年7月1日から)

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

2

3

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>

(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

5

6

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

要 約

抗炎症剤である「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 (イヌ、馬及びヒト)、残留 (馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (ラット、イヌ及び馬)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ及び馬)、ヒトにおける知見等の試験成績等である。

[以下、調査会終了後作成]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗炎症薬

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ベダプロフェン

7 英名：Vedaprofen

9 3. 化学名

10 IUPAC

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

12 CAS (No. 71109-09-6)

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

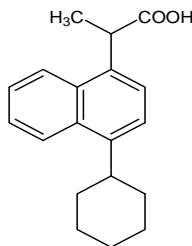
15 4. 分子式

16 $C_{19}H_{22}O_2$

18 5. 分子量

19 282.38

21 6. 構造式



(参照 2) [参照 2 : The Merck Index]

22

23 7. 使用目的及び使用状況等 前回より追記修正しております。

24 ベダプロフェンは、アリアルプロピオン酸に分類される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) [参照 3: EMEA (1) -1 (参考資料 p. 5)] [参照 4: EMEA (2) -1 (参考資料 p. 9)] [参照 5: EMEA Discussion p. 1 (参考資料 p. 13)] [参照 6 : メーカー資料 (Warrington and Turner, 1982/p. 2009)] [参照 7 : 薬理書 (参考資料 p. 27-41)] [参照 8 : 文献 1 (参考資料 p. 43-50)] [参照 9 : 文献 2 (参考資料 p. 51-53)]

30 ベダプロフェンは、不斉炭素を含んでいるため (+) 及び (-) の光学異性体 (S(+)
31 体及び R(-) 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
32 生物学的作用及び治療効果に影響しているであり、*in vitro* では S 体は R 体の約 70 倍
33 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
34 をより選択的に (8.75 倍) 阻害する。(参照 3~5) [参照 3 : EMEA (1) -1 (参考資料 p. 5)] [参照 4 :
35 EMEA (2) -1 (参考資料 p. 9)] [参照 5 : EMEA Discussion p. 1, 10 (参考資料 p. 13, 22)]

1 ~~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~~
 2 ~~熱作用を持ち、主な副作用は潰瘍誘発作用である。~~

3 ~~動物用医薬品としては国内での使用はない。海外ではにおいては、馬やイヌの治療~~
 4 ~~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~~
 5 ~~経口投与剤（1 mg/kg 体重を 1 日 2 回）及び注射剤（2 mg/kg 体重を静脈内投与）がに~~
 6 ~~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~~
 7 ~~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~~
 8 ~~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（参照 3～5）~~ [参照 3：
 9 ~~EMA(1) -1(参考資料 p. 5)] [参照 4：EMA(2) -1(参考資料 p. 9)] [参照 5：EMA Discussion p. 1, 11(参考~~
 10 ~~資料 p. 13, 23)]~~

11 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。
 12 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。

14 II. 安全性に係る知見の概要

15 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
 16 毒性に関する主な知見を整理した。（参照 2～11）

17 検査値等略称を別紙に示した。

19 1. 薬物動態（吸収・分布・代謝）試験

20 (1) 薬物動態試験（ヒト）① 新たな知見となります。

21 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
 22 セボ）、1 錠（50 mg）、2 錠（100 mg）又は 4 錠（200 mg））し、体内動態試験が実施され
 23 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
 24 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
 25 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を HPLC
 26 を用いて測定した。

27 200 mg 投与時の体内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
 28 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
 29 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
 30 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） [参照 6：メーカー資料
 31 (Pognat, 1982/p. 1987-2003)]

1 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

1 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
2 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

3
4 表 2 ベダプロフェン経口投与 (200 mg) 時の体内動態パラメータ

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

5 数値: 平均値±SD、検出限界: 0.1 µg/mL

6
7 (2) 薬物動態試験 (ヒト) ② 新たな知見となります。

8 一晩絶食した健常者 (12 例) に、ベダプロフェンを単回経口投与 (100 mg (4 例) 又は
9 200 mg (8 例)) し、単回経口投与時の体内動態試験を実施した。その後、同被験者に投
10 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、反復投与時の体内
11 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
12 時の経時的な血漿中のベダプロフェン濃度を HPLC を用いて測定した。

13 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
14 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
15 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
16 間) 及び T_{1/2} (約 3 時間) は投与量に関わらず同程度であった。200 mg 投与群の血漿
17 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
18 投与時及び反復投与時ともに有意に高かった。(参照 6) [参照 6: メカ資料 (Warrington and
19 Turner, 1982/p. 2005-2073)]

20
21 表 3 健常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
22 薬物動態パラメータ

投与群		C _{max} (µg/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	AUC (µg·h/mL)
100 mg (n=4)	単回	10.53±1.55	1.50±0.54	2.55±0.32	41.65±5.88
	反復	11.03±1.24	1.63±0.8	3.30±0.38	51.23±10.63
200 mg (n=8)	単回	16.24**±1.42	1.63±0.08	2.99±0.25	68.78*±7.39
	反復	18.40*±2.35	1.44±0.18	2.88±0.23	89.05*±10.52

23 平均値±SE、検出限界: 0.1 µg/mL

24 *: 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
25 定。))

26
27 (3) 投与試験 (ヒト)

28 本項目については、薬物動態 [II. 1. (2)] 及び忍容性 [II. 8. (2)] で詳細な記載がありますので、こちらの前
29 回までの記載は削除したいと考えております。

30 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、薬物動態解

析や許容試験がヒトボランティアで実施されている。

投与2時間後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かに行われ、半減期は2〜3時間である。

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良好であった。

（参照 3、4） [参照 3： EMEA(1) -8] [参照 4： EMEA(2) -8]

(3) 薬物動態試験（イヌ及び馬） 新たな知見となります。

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（~~静脈内投与：水溶剤（sterile aqueous solution）及び経口投与：ゲル化剤 0.5 mg/kg 体重/日~~）を単回（静脈内若しくは経口投与）又は反復経口投与（~~0.5 mg/kg 体重/日 1 日 1 回、14 日間~~）し、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の濃度について 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） [参照 10： 文献 3（参考資料 p. 67-76）]

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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	生物学的利用率 (%)
静脈内投与	—	—	16.8 ± 2.29	9,518 ± 1,223	—
経口投与	2,739 ± 277	0.63 ± 0.14	12.7 ± 2.1*	7,650 ± 1,348	86 ± 7

平均値 ± 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 ± 1108	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) 時の投与後 60 分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) 投与薬物動態試験 (馬) 新たな知見を追記しています。 前回までの網掛け部分の記載については①以降の記載に含まれるため削除したいと考えております。

~~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、生物学的利用率は 80~90%であった。~~

~~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)。血漿中の排出半減期は 350~500 分である。~~

~~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/日の投与量の範囲では、用量相関性が見られた。~~

~~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ず、主に代謝物 VII が認められている。~~

~~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。~~

~~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 5~40%であった。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 合成阻害活性の 5%以下である。(参照 3、4) [参照 3 : EMEA (1) -2] [参照 4 : EMEA (2) -2]~~

① 吸収 新たな知見を追記しています。

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) した時の 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) [参照 3 : EMEA (1) -2 (参考資料 p. 5)] [参照 4 : EMEA (2) -2 (参考資料 p. 9)] [参照 5 : EMEA Discussion p. 5~6 (参考資料 p. 17-18)]

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、腸管循環していることが示唆された。(参照 5) [参照 5 : EMEA Discussion P. 6 (参考資料 p. 18)]

② 分布 **新たな知見を追記しています。**

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) [参照 3 : EMEA (1) -2(参考資料 p. 5)][参照 4 : EMEA (2) -2(参考資料 p. 9)][参照 5 : EMEA Discussion P. 6(参考資料 p. 18)]

③ 代謝 **前回より追記修正しております。**

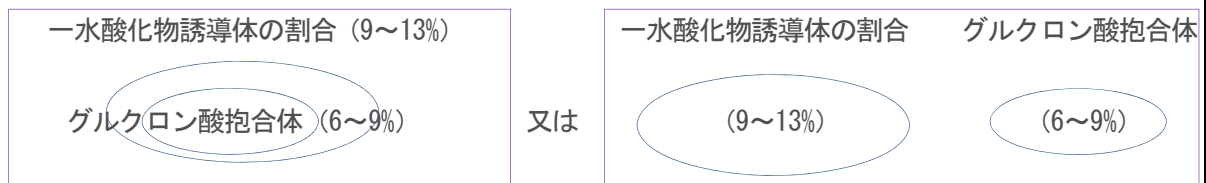
ベダプロフェンの第一相における代謝生体内変換は、ベンゼン環ではなく、主にシクロヘキサン環で起こっている。血漿中では主要代謝物には未変化体ベダプロフェンとして存在し、続いて次いで代謝物 VII (一水酸化物誘導体) となっている。尿中では主要代謝物は代謝物 VII で、未変化体ベダプロフェンはほとんどみられなかった存在せず、主に代謝物 VII が認められている。

尿中排泄率は、投与量のほぼ約 70% で尿中から排出され、糞中から排泄率は 10～14% が排出されるであった。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 5%～40% であり、最も高い割合を示す主要代謝物の代謝物 VII の活性はベダプロフェンのトロンボキサン B₂ 合成阻害活性の 5% 以下であった。(参照 3、4) [参照 3 : EMEA (1) -2(参考資料 p. 5)][参照 4 : EMEA (2) -2(参考資料 p. 9)]

血漿中及び尿中の主要代謝物は、一水酸化物誘導体 (代謝物 VII 及び D) であり、投与量の 9～13% を占めた。これらの代謝物はエーテル及びグルクロン酸エステルに生体内変換され、投与量の 6～9% を占めた。(参照 5) [参照 5 : EMEA Discussion P. 6(参考資料 p. 18)]

[事務局より]

上記の波線部分については、一水酸化物誘導体の割合 (投与量の 9～13%) にエーテル及びグルクロン酸エステルに生体内変換した割合 (投与量の 6～9%) が含まれるのか、又は、一水酸化物誘導体の割合 (投与量の 9～13%) とは別にエーテル及びグルクロン酸エステルに生体内変換した割合 (投与量の 6～9%) が求められているのかが、原文(参照 5 : EMEA Discussion P. 6)から分かりませんでしたので、原文をそのまま訳したものとなっております。訳について、ご確認をお願いいたします。



【専門委員コメント】

- ・ further 6 - 9 % と記載されているので、VII の 9 - 13%に加えて、生成したと推測します。
- ・ 図の左の○と推察します。
- ・ 代謝物 D の構造式は？

④ 排泄 新たな知見を追記しています。

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) [参照 5 : EMEA Discussion P.6(参考資料 p. 18)]

2. 残留試験 新たな知見となります。

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を 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、一水酸化代謝物 (代謝物 VII 及び VIII) 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) [参照 3 : EMEA(1) -11(参考資料 p. 6)][参照 4 : EMEA(2) -11(参考資料 p. 10)][参照 5 : EMEA Discussion p. 8(参考資料 p. 20)][参照 6 : メカ資料(94R/0382, Hoei jmakers, /p. 1-18)]

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 前回より追記修正しております。また、新たな知見を追記 (メカ部分) していません。

-(1) 遺伝毒性に関する各種試験

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) [参照 3: EMEA(1) -7(参考資料 p. 6)][参照 4: EMEA(2) -7(参考資料 p. 10)][参照 5: EMEA Discussion, p. 7(参考資料 p. 19)][参照 6 : メカ資料(Micronucleus Test, 1981/p. 1842-1850)][参照 6 : メカ資料(Ing E. J. v. d Waart, 1991/p. 1852-1882)][参照 6 : メカ資料(Ing E. J. v. d Waart, 1992/p. 1884-1920)][参照 6 : メカ資料(Ing E. J. v. d Waart, 1992/p. 1922-1948)]

1 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	細菌、哺乳類細胞	—	陰性 (参照 3、4)
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537、TA1535	0、33、100、333、1000、3333 μg/plate (±S9) *	陰性 (参照 6)
染色体異常試験	哺乳類細胞	—	陰性 (参照 3、4)
染色体異常試験	ヒト培養末梢リンパ球	10~237 μg/mL (-S9) * 33~421 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)

2 *: ラット肝臓由来

3
4 表 9 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	—	—	陰性 (参照 3、4)
	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)
染色体異常試験	不明	~333 μg/plate**	陰性 (参照 5)

5 *: 雌雄各 5 匹群

6 **: 最高用量で染色体異常が非統計学的に有意に増加した。

7
8 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
9 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。

10 [事務局より]

ベダプロフェンについては、発がん性試験のデータがありません。最長の試験期間は、イヌを用いた 90 日間の亜急性毒性試験になります。

後程、慢性毒性及び発がん性試験の項目[II. 6.]でもご検討いただきますが、遺伝毒性試験の結果及び追加の安全係数を用いることで ADI 設定することが可能かどうか、ご検討いただけますようお願いいたします。

なお、当初記載しておりました EMEA の試験データ (網掛け部分) については、投与量等が不明であることから削除としたいと考えております。

11
12 4. 急性毒性試験

13 マウス及びラットのへの経口投与におけるよる LD₅₀ は、マウスで 401~519 mg/kg
14 体重、ラットへの経口投与による LD₅₀ 等は 222~317 mg/kg 体重であった。(参照 3、4)

15 [参照 3 : EMEA (1) -3(参考資料 p. 5)][参照 4 : EMEA (2) -3(参考資料 p. 9)]

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) 新たな知見となります。

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、12 週及び投与終了 6 週後)、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、有棘赤血球数及び過多染色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。0.5 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) 及びプロトロンビン時間 (PT) の減少短縮傾向がみられたが、値の変動域が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/日投与群の雌及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に胃前庭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班がみられた。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剖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/日以上投与群の雌雄に胃前庭部粘膜のびらんが、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に胃前庭部粘膜の潰瘍が、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の病巣、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/日を投与した回復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。

著者らは本試験における NOAEL を 0.125 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 6) [参照 6: メカ資料 (J. Kamerman et. al., 1993/p. 1253-1258)]

1

[事務局より]

上記試験では、統計処理に関する記載がなく、また用いた動物数が少ないこと（一群雌雄各3匹）から、統計学的処理がなされていないと考えられます。別紙に各投与群において観察された所見をまとめております。投与の影響と考えられる所見についてご確認をお願いいたします。

また、事務局案では、本試験のNOAELをベダプロフェンのADIの根拠としておりますが、ADIの根拠に用いることへのご審議をお願いいたします。（なお、EMAも次の試験にありますとおり、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験のNO(A)ELを設定し、このNO(A)ELをもとにADIを設定しています。）

2

3 (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（要検討）＞

4 前回より追記修正しております。

5 ベダプロフェンの反復投与毒性試験及び認容性忍容性試験（ラット（13週間）：ラッ
6 ト、ウサギ（3週間）、13週：小型豚、13週：イヌ（4～21日間及び13週間）、3週：ウ
7 サギ、4～21日：イヌ及びミニブタ（13週間））において、他のNSAIDと同様、主な毒
8 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、腹膜炎）。その他
9 の毒性作用としては、体重及び摂餌量の減少、再生性の低色素性貧血、白血球増加多症、
10 生化学的パラメータへの影響、脾臓、胸腺、肝臓及び腎臓に対する影響が見みられてい
11 る。これらの影響は、ベダプロフェンの薬理学活性（プロスタグランジンPGの合成阻
12 害）によるものと考えられる。

13 EMEAでは、イヌの経口投与による13週間亜急性毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日投与
14 群でみられた胃腸病変の結果から、本経口試験におけるNOAELをは0.125 mg/kg 体重
15 /日としているであると考えられた。（参照3、4）[参照3：EMA(1) -4(参考資料p.5)][参照4：
16 EMA(2) -4(参考資料p.9)][参照5：EMA Discussion p.7(参考資料p.19)]

17

[事務局より]

EMAの評価書には、それぞれの試験設定に関する情報（投与量、例数及び性別）の記載がありません。そのため事務局といたしまして、＜参考データ＞とする案で結論等の修正しております。本記載の取扱いについて、御意見いただければと思います。

18

19 6. 慢性毒性及び発がん性試験 前回より追記修正しております。

20 慢性毒性試験、及び発がん性試験は実施されていない。

21 EMEAで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
22 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
23 見はみられていないことから、EMAにおける評価では、慢性毒性及び発がん性試験は
24 必要ではないと判断されている。（参照3～5）[参照3：EMA(1) -7(参考資料p.6)][参照4：
25 EMA(2) -7(参考資料p.10)][参照5：EMA Discussion p.7(参考資料p.19)]

26

[事務局より]

EMAの評価書には、毒性試験結果から変異原性及び発がん性を疑う知見は得られていないと記載されて
います。現在得られている毒性試験データのうち、最長試験期間はイヌを用いた90日間の亜急性毒性
試験であることから、現在得られている毒性試験の結果のみから発がん性を判断するのは困難であると
考えられます。しかし、遺伝毒性試験の項目でも記載しましたように、安全係数に追加の係数をかける
ことでADI設定することが可能であると判断することについて、ご検討いただけますようお願いいたし
ます。

27

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖発生毒性試験 (ラット) 新たな知見となります。

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) [参照 6: メカ資料 (S. J. Barton, 1993/p. 1486~1621)]

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) 新たな知見となります。

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。

生存胎児の骨格及び内臓の異常 (奇形及び変異) の発生率に投与による影響はみられなかった。(参照 6) [参照 6: メカ資料 (S. J. Barton, 1993/p. 1763~1840)]

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) 新たな知見となります。

イヌ (雌 4 頭/群) にベダプロフェンを妊娠 4~5 週間 (妊娠中期) 又は妊娠 6~7 週間 (妊娠後期) の 2 週間に経口投与 (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) [参照 6: メカ資料 (G. Vonk Noordegraaf, 1994/p. 1400-1423)]

(4) 生殖毒性試験 (馬) <参考データ> 新たな知見となります。

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) [参照6: メカ資料(G. Duchamp, 2000/p. 1427-1486)]

(5) 生殖毒性試験(ラット、ウサギ、イヌ及び馬) <参考データ(要検討)> 前回
より追記修正しております。

ベダプロフェンの繁殖毒性、~~生殖毒性~~、~~胎児毒性~~及び催奇形性を調べるための試験(ラット、ウサギ、イヌ及び馬)が実施されている。

EMEAでは、胎児毒性は認められなかったとしており、これらの試験で認められた毒性は結果でみられた母体毒性(体重、摂餌量及び排糞便量の減少、脾腫)並びに腸間膜リンパ節肥大)だけでありから、母動物に対するNOAELを5 mg/kg 体重/日としているであると考えられた。

また、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動物の痛みを軽減するため不定期的にしかの使用されずは一時的であり、また、上記の得られている生殖発生毒性試験での結果からは、繁殖への影響や、胎児毒性・又は催奇形性は認められなかったことから、及び2世代繁殖毒性試験は不可欠ではないと考えられる。また、化学的に類似の非ステロイド系抗炎症薬(他のNSAIDs)は生殖に影響しないことが判断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、分娩時に重要な働きをする必要なPGF_{2α}の活性や合成を阻害作用を有するため、分娩直前の投与は休止すること禁止されている。(参照3~5) [参照3: EMEA(1) -6(参考資料 p. 5-6)] [参照4: EMEA(2) -6(参考資料 p. 10)] [参照5: EMEA Discussion p. 7(参考資料 p. 19)]

[事務局より]

EMEAの評価書には、それぞれの試験設定に関する情報(投与量、例数及び性別)の記載がありません。そのため事務局といたしまして、<参考データ>とする案で結論等の修正しております。本記載の取扱いについて、御意見いただければと思います。

8. その他

(1) 抗原性試験(モルモット) 前回より追記修正しております。

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3~5) [参照3: EMEA(1) -3(参考資料 p. 5)] [参照4: EMEA(2) -3(参考資料 p. 9)] [参照5: EMEA Discussion p. 8(参考資料 p. 20)] [参照6: メカ資料(G. Rispat, et al, 1981/p. 1952-1985)]

(2) 薬理学的作用 新たな知見となります。

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、再生不良性貧血(regenerative

1 hypochromic anaemia)、白血球増多症 (leucocytosis)、生化学的異常、脾臓、胸腺、
 2 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。
 3 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
 4 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) [参照 5 : EMEA
 5 Discussion p. 7, 14(参考資料 p. 19, 26)]
 6

【天間専門委員コメント】再生不良性貧血 (regenerative hypochromic anaemia) について：
 直訳すると「再生性低色素性貧血」となりますが、これは正式名称になりますでしょうか？
 ご確認願います。

7
 8 (3) 馬における安全性 <参考データ> 新たな知見を追記しています。 前回までの網
 9 掛け部分の記載については削除したいと考えております。

10 ~~馬における認容性試験は行われていない。~~

11 ~~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~~
 12 ~~見られなかった。(参照 3、4) [参照 3 : EMEA(1) -5][参照 4 : EMEA(2) -5]~~

13
 14 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認容性試験の結果から、
 15 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
 16 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。

17 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
 18 mg/kg 体重を 1 日 2 回) 投与による認容性は高かったが、3 倍から 5 倍量では抑うつ
 19 (depression) 又は摂餌量の低下 (anorexia) がみられ、5 倍量では敗血症 (septicaemia)
 20 又は毒血症 (toxaemia) による死亡例がみられた。(参照 5) [参照 5 : EMEA Discussion p. 11
 21 ~14(参考資料 p. 23-26)]
 22

23 (4) ヒトにおける知見

24 ① 単回経口投与 <参考データ (要検討)> 前回より追記修正しております。

25 ヒトボランティアにおける四つの臨床試験 (第 I 相試験) が行われている。ベダプロ
 26 フェンは薬効量において認容性認容性が低く、無効量でも副作用がみられた (NOEL
 27 50 mg/ヒト)。しかし、被験者の数が足りないこと、データの質結果の信頼性が不十分
 28 な試験であることから、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
 29 は考えられた判断した。(参照 3、4) [参照 3 : EMEA(1) -9(参考資料 p. 6)][参照 4 : EMEA(2) -9(参
 30 考資料 p. 10)]
 31

[事務局より]
 本報告については EMEA では被験者数及び信頼性の観点から ADI の設定に使用できないとあります。(以
 下の②の試験と同様の試験と考えられますが、確認はできませんでした。)
 本記載の取扱いについて、御意見いただければと思います。

32
 33 ② 単回経口投与 新たな知見となります。

34 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
 35 重盲検法により認容性が調べられた。対照薬投与 24 時間前と 24 時間後に臨床症状、心

1 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。

2 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つ
3 た。(参照 6) [参照 6 : メカ資料(P. E. Fournier, 1981/p. 2075-2091)]

4
5 **③ 単回経口投与** **新たな知見となります。**

6 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)
7 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。

8 50 及び 100 mg 投与群では忍容性は良好であつた。200 mg で観察された頭痛及び無
9 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
10 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。

11 (参照 6) [参照 6 : メカ資料(Fournier, 1983/p. 2105)]

12
13 **④ 単回及び反復経口投与** **新たな知見となります。**

14 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。

15 200 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
16 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つた。

17 100 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
18 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
19 意に上昇したが、正常の範囲内であつた。尿検査では、投与による影響はみられなかつ
20 た。肝毒性及び腎毒性は認められなかつた。(参照 6) [参照 6 : メカ資料(Warrington and
21 Turner, 1981/p. 2005-2073)]

22
23 **⑤ 7 日間反復経口投与 (ヒト)** **新たな知見となります。**

24 関節炎患者²(24 例)にベダプロフェン(100 mg 又は 200 mg を 1 日 3 回(0(プラセ
25 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
26 た。

27 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
28 群(両投与群ともに 11 例中 7 例)で高かつた。副作用として、胃痛、吐き気、食欲不
29 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)
30 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
31 判断された。(参照 6) [参照 6 : メカ資料(Turner, 1983/p. 2106-2110)]

32
33 **⑥ 14 日間反復経口投与 (ヒト)** **新たな知見となります。**

34 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
35 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
36 調べられた。

37 300 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

² 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

1 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、
 2 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)
 3 [参照 6 : メーカー資料(Turner, 1983/p. 2111-2124)]

4 [事務局より]
 上記の臨床治験報告[Ⅱ. 8. (4)①~⑥]から、健常者及び関節炎又はリュウマチ患者において、ベダプロフェン 50 mg/ヒトの用量は薬効及び副作用が認められないと考えられます。NOAEL という表現は使えないと思いますが、1 kg 体重当たりの用量 (50 mg/60 kg 体重 (= 0.83 mg/kg 体重)) は概ね NOAEL と捉えることができるのではないのでしょうか。
 まとめとして、このことについて記載した方が良いかどうか、ご検討いただけますようお願いいたします。

5
 6 (5) その他の試験 新たな知見となります。

7 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、神
 8 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
 9 EMEA では判断した。(参照 5) [参照 5 : EMEA Discussion p. 8(参考資料 p. 20)]

10
 11 III. 食品健康影響評価

12 1. EMEA における評価 新たに追記しています。

13 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
 14 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)
 15 [参照 3 : EMEA (1) -10(参考資料 p. 6)][参照 4 : EMEA (2) -10(参考資料 p. 10)]

16
 17 2. 食品健康影響評価について 前回より追記修正しております。

18 -(案の1)-

19 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
 20 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。ベダプロフェンのは
 21 慢性毒性/発がん性試験はの実施さ結果は得られていないが、発がん性物質又はその可能
 22 性があるものとして知られている示唆される薬物群に分類されておらず、はいないこと
 23 が EMEA から報告されており、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考
 24 えられることまた現在までの発がん性の危険性は報告されていない。したがって、食品
 25 安全委員会動物用医薬品専門調査会は、追加の安全係数を加えることによってベダプロ
 26 フェンの ADI を設定することが可能であると判断した。

27 ベダプロフェンの各種毒性試験においての結果から、最も用量の低いところで投与の
 28 影響が認められたと考えられる指標最も用量の低かった試験はイヌのを用いた 13 週間
 29 90 日間亜急性毒性試験であり、NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。本試験にお
 30 いて認められた有害事象は、消化管のびらん、潰瘍、赤血球及び白血球パラメータの変
 31 化であり、NSAIDs の副作用として報告されている事象と同様であった。また、これら
 32 の有害事象はすべて可逆的であったことから、ベダプロフェンの毒性は薬理作用の延長
 33 による可能性が示唆された。(参照 5、8、11) [参照 5 : EMEA Discussion p. 1(参考資料 p. 13)][参
 34 照 8 : 文献 1(参考資料 p. 43-50)][参照 11 : 文献 4(参考資料 p. 77-87)]

35 ベダプロフェンの ADI の設定については、この NOAEL—0.125 mg/kg 体重/日に安
 36 全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによ

1 る追加の 10) を適用するのが適切と考えられし、0.00013 mg/kg 体重/日とされたす
2 ことが適切であると考えられた。

3 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 として次の値を採用
4 することが適切と考えられる。

5
6
7

ベダプロフェン _____ mg /kg 体重/日

~~—(案の2)—~~

~~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、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。~~

~~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 は設定でき
ないと考えられた。~~

~~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えられた。~~

8
9
10
11

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。

【専門委員コメント】

非常に限定的な試験を元に、ADI を設定することが躊躇されます。
これまでの決め方と整合性は取れますでしょうか？
JECFA でもまだ評価されておらず、元々はヒト用の薬として開発されたにもかかわらず、安全マージン
の関係か、実用されていないようです。最低でも 6 ヶ月の試験は必要に思われますが、如何でしょうか？

12
13
14
15

1 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) 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	13 週間亜急性毒性試験	—	
豚	13 週間亜急性毒性試験	—	
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

2

3

1 <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
CMC	カルボキシメチルセルロース
<u>COX</u>	<u>シクロオキシゲナーゼ</u>
EMEA	欧州医薬品審査庁
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
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
<u>PG</u>	<u>プロスタグランジン</u>
PT	プロトロンビン時間
TP	総タンパク質
WBC	（総）白血球数

2

3

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
28
29
30

<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 [The Merck Index]
3. EMEA: Vedaprofen: Committee for Veterinary Products, Summary Report (1), 1995 [EMEA(1)]
4. EMEA: Vedaprofen: Committee for Veterinary Products, Summary Report (2), 1996 [EMEA(2)]
5. EMEA: Science Discussion for the approval of Quadrisol, 2009 [EMEA Discussion]
6. 株式会社インターベット. ベダプロフェン資料 (未公表) [メカ資料]
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 [薬理書]
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 [文献 1]
9. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiernemann 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 [文献 2]
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 [文献 3]
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 [文献 4]