

分科会 文書配布による報告品目（動物用医薬品関係）

- ・ カルプロフェン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・ 1

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

厚生労働省発食安0422第3号
平成22年4月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

カルプロフェン

平成24年3月6日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年4月22日付け厚生労働省発食安0422第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくカルプロフェンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

カルプロフェン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：カルプロフェン [Carprofen]

(2) 用途：消炎剤

アリ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、強力な抗炎症及び鎮痛作用を有する。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 E_2 と $F_2\alpha$ 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考えられている。

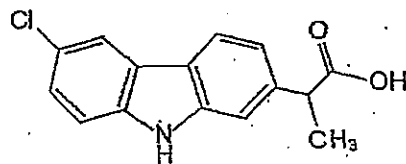
国内においては、イヌを対象動物とする動物用医薬品として承認されており、家畜への適用はない。海外においては、牛及び馬を対象動物とする動物用医薬品として承認されている。

(3) 化学名：

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

6-chloro- α -methyl-9H-carbazole-2-acetic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{12}ClNO_2$
分子量	273.71

(5) 適用方法及び用量

カルプロフェンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

使用国	対象動物	使用方法	休薬期間
EU	牛	1.4mg/kg 体重を単回静脈又は皮下注射	21日
	泌乳牛	1.4mg/kg 体重を単回静脈又は皮下注射	0日
ニュー ジーラ ンド	牛	1.4mg/kg 体重を単回静脈又は皮下注射	28日
	泌乳牛	1.4mg/kg 体重を単回静脈又は皮下注射	0日
	馬	0.7mg/kg 体重を単回静脈注射	30日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象化合物

・カルプロフェン(グルクロン酸抱合体を含む。)

②分析法の概要

試料に内部標準物質としてフルビプロフェンを加え、酢酸ブチルで抽出する。水酸化ナトリウム溶液で抽出した後、塩酸酸性としてジエチルエーテルに転溶し、カラムスイッチングシステム付き高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

(2) 残留試験結果

(単位:ppm)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	定量限界
牛	[¹⁴ C]-カルプロフェンを1.4mg/kg 体重を単回皮下注射	14日	筋肉	0.07±0.06	0.010
			脂肪	0.39±0.51	0.025
			肝臓	0.19±0.17	0.010
			腎臓	0.33±0.35	0.010

3. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたカルプロフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量: 1 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 2年間

安全係数: 100

ADI: 0.01 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EU及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

カルプロフェン（グルクロン酸抱合体を含む。）とする。

なお、EUにおいても、カルプロフェン及びグルクロン酸抱合体が規制対象物質とされている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までカルプロフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	3.9
幼小児（1～6歳）	6.0
妊婦	3.6
高齢者（65歳以上）	3.8

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

カルプロフェン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	NZ ppm
牛の筋肉	0.5	0.5	0.5	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.5	0.5	0.5
牛の脂肪	1	1	1	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		1	1	1
牛の肝臓	1	1	1	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		1	1	1
牛の腎臓	1	1	1	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		1	1	1
牛の食用部分*	1	1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		1		

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*：食用部分については、肝臓又は腎臓の値を参照した。

(別紙2)

カルプロフェンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.5	19.7*	9.3*	18.9*	19.7*
牛の脂肪	1				
牛の肝臓	1	0.1	0.1	0.1	0.1
牛の腎臓	1	0.4	0.2	0.8	0.4
牛の食用部分	1	0.4	0.1	0.3	0.4
計		20.7	9.5	20.1	20.7
ADI 比 (%)		3.9	6.0	3.6	3.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示
平成19年 2月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年 6月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 4月22日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 5月11日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成24年 2月21日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

カルプロフェン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
牛の脂肪	1
牛の肝臓	1
牛の腎臓	1
牛の食用部分 ^{注)}	1

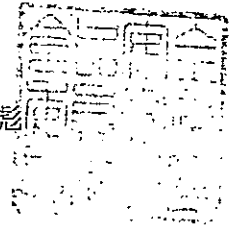
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

※今回基準値を設定するカルプロフェンには、グルクロン酸抱合体が含まれる。

府食第614号
平成21年6月25日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205008号をもって貴省から当委員会に意見を求められたカル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

カルプロフェンの一日摂取許容量を0.01 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

カルプロフェン

2009年6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	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) 薬物動態試験（ラット、イヌ、馬及び牛）	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. 慢性毒性及び発がん性試験	8
5. 生殖発生毒性試験	8
6. 遺伝毒性試験	8
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	10
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〉

2005年 11月29日 暫定基準告示(参照1)
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
2008年 7月16日 第96回動物用医薬品専門調査会
2009年 1月 8日 第268回食品安全委員会(報告)
2009年 1月 8日 より2009年2月6日 国民からのご意見・情報の募集
2009年 6月23日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009年 6月25日 第291回食品安全委員会(報告)
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2007年2月1日から)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄*
本間 清一

*: 2007年4月1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〉

(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		能美 健彦	
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 眞	(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 眞	(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		

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、薬物動態試験 (ラット、イヌ、馬及び牛)、残留試験 (牛及び馬)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット)、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、カルプロフェンは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。ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

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 0.01 mg/kg 体重/日を設定した。

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-9*H*-carbazol-2-yl)propanoic acid

CAS (No. 53716-49-7)

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

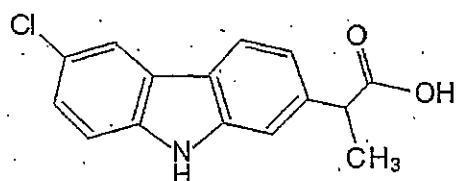
4. 分子式

$C_{15}H_{12}ClNO_2$

5. 分子量

273.71

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2~4)

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、強力な抗炎症及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 E_2 と $F_2\alpha$ 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。

わが国においては、カルプロフェンを含有する動物用医薬品は、イヌを対象動物として承認されている。

海外では、動物用医薬品としての対象動物は牛及び馬であり、牛では 1.4 mg/kg 体重を単回静脈内又は皮下投与し、馬では 0.7 mg/kg 体重/日を 10 日

間まで静脈内又は経口投与する。

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。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート等をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照 2~9)

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 薬物動態試験 (ラット、イヌ、馬及び牛) (参照 2、3)

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、牛と馬では 99% 以上の高い血漿タンパク結合率が確認されている。

ラット及びイヌでは、カルプロフェンは抱合及び酸化により代謝される。牛では緩やかな代謝を示し、肝臓、腎臓及び脂肪中には主に未変化体が検出されている。馬においても代謝経路として抱合及び酸化の関与が提唱されており、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。

イヌ、牛及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。

馬及び牛では、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 $T_{1/2}$ は 23.7~43.3 時間、ポニーでは 25.7~32.3 時間であり、他の NSAID 類に比べて有意な延長が認められた。牛についても同様に、 $T_{1/2}$ は 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 $T_{1/2}$ 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 週齢を経た牛に比べて $T_{1/2}$ は約 2 倍長く、全身クリアランスは約 1/2 となった。

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

(2) 残留試験 (牛) (参照 2~4)

子牛 (4 頭) に標識カルプロフェン (標識部位不明、以下同様) を皮下投与 (1.4 mg/kg 体重) したときの組織中濃度を測定した。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓中濃度は投与 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、投与 8 日及び 14 日後でそれぞれ 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又はヒドロキシ誘導体であった。成牛では、と殺時における組織中の総放射活性及び未

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

変化体の割合はともに子牛に比べて低く（およそ半分）、投与 8 日後の未変化体の割合は総残留量の 48～80 %であった。

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、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 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 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いても定量限界（25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）未満であった。Radio-HPLC 及び LC-MS/MS による分析では、投与 36 及び 96 時間後のサンプルに総残留量の 66%の割合で未変化体が、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。

泌乳牛（32 頭：皮下投与 12 頭、静脈内投与 20 頭、高、中、低泌乳牛：各 11、12、9 頭）にカルプロフェンを皮下又は静脈内投与（1.4 mg/kg 体重/日）したときの乳汁中濃度を測定した。乳汁は投与 96 時間後まで 12 時間間隔で 1 日 2 回全例から採取し、HPLC（定量限界：25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）による分析を行った。

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、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。

静脈内投与群の乳汁残留はわずかに高値を示し、最大平均濃度（25.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は投与 12 時間後に検出され、その後は定量限界未満となった。投与 12 時間後に 20 例中 8 例からカルプロフェンが検出され、最高濃度は 49.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。いずれのサンプルも投与 72 時間以降には定量限界未満となった。

（3）残留試験（馬）（参照 3）

馬に標識カルプロフェンを静脈内（0.7 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、肝臓及び腎臓中濃度は投与 6 時間後でそれぞれ 180、340、3,420 及び 4,620 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、96 時間後では肝臓及び腎臓でそれぞれ 270 及び 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 % であった。

2. 急性毒性試験（参照 2、3）

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

3. 亜急性毒性試験 (参照 2、3)

ラットを用いた経口投与 (投与量不明) における 6 ヶ月間の亜急性毒性試験では、5 mg/kg 体重/日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 体重/日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/日であった。

4. 慢性毒性及び発がん性試験 (参照 2、3)

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投与 (0、1、3、10 mg/kg 体重/日) における 2 年間の慢性毒性/発がん性試験では、3 mg/kg 体重/日投与群で小腸の潰瘍形成又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/日であった。

イヌを用いた経口投与 (2、7 mg/kg 体重/日) 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/日であった。

5. 生殖発生毒性試験 (参照 2、3、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。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」並びに「周産期及び授乳期投与試験」における NOAEL の 2 mg/kg 体重/日であった。

6. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

表 1、2 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いものと考えられた。

表 1 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA1535、TA1537	25、250、500、750、 1,250、2,500 µg/plate (±S9)	陰性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	10、50、100、500 µg/plate (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺細胞 (V79/HPRT)	20、62.5、125、250 µg/mL (+S9) 1、10、50、125 µg/mL (-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	75、150、300 µg/mL (28.5h)	陰性

表 2 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	10、100、250 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

7. その他

(1) 皮膚感作性試験 (モルモット) (参照 2、3)

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 2、3)

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 2、3)

現在、カルプロフェンはヒト用医薬品としての販売はなされていないが、海外では、過去に 150~600 mg/日の用量で 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容性を示し、主な副作用は一過性かつ軽度な胃腸の不快感又は痛み、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 NOAEL 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 2、3)

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 2~4)

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、又は 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、又は炎症滲出液中のプロスタグランジン E₂ 及び 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。EMEA において、カルプロフェンの経口投与による薬理学的 NOAEL 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。

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 の評価においては、ヒトでは薬理作用に関する NOAEL 及び代謝物の薬理活性についての情報が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されている。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。ADI を設定するに当たっては、EMEA の評価と同様に、この知見から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

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3 EMEAにおける各種試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	6ヶ月間 亜急性毒性試験	—	5 10 mg/kg 体重/日以上で死亡例
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/kg 体重/日で小腸の潰瘍形成・ 腹膜炎 10 mg/kg 体重/日で死亡例、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	生殖発生毒性試験	2~40	2
毒性学的 ADI			0.01 mg/kg 体重/日 NOAEL : 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/発がん性試験
ADI			0.01 mg/kg 体重/日

<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/質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
NSAID	非ステロイド系抗炎症薬
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期

<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 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
“CARPROFEN” , SUMMARY REPORT (1), 1995
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
“CARPROFEN” , SUMMARY REPORT (2), 1999
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE. “CARPROFEN” , SUMMARY REPORT (3) , 2004
- 5 ファイザー株式会社,カルプロフェンの残留基準設定に関する資料
添付資料 1, Reproduction Studies of Ro 20-5720 and Indomethacin in Rats
Phase I – Study of Fertility and General Reproductive Performance
添付資料 2, Reproduction Phase II Study of Ro 20-5720(Carprofen) in Rats
添付資料 3, Embryotoxicity Study in Mice with Oral Administration of Ro 20-5720(Carprofen) Phase II – Teratological Study
添付資料 4, Reproduction Studies of Ro 20-5720 and Indomethacin in Rabbits Phase II – Teratological Study
添付資料 5, Reproduction Studies of Ro 20-5720 and Indomethacin in Rats Phase III – Perinatal and Postnatal Study ; 社内資料