

ケトプロフェン (案)

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ケトプロフェン [Ketoprofen]

(2) 用途：牛、豚、馬/抗炎症薬

アリルプロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であり、プロスタグランジンの合成を阻害することで作用を示す。ラセミ混合物で S(+) 体の方が R(-) 体より薬理活性が強い。

日本では、ケトプロフェンを有効成分とする動物用医薬品は、イヌ及びネコ用の消炎剤として承認されている。

海外では、牛、馬、豚、イヌ及びネコにおける骨、関節及び骨格筋の鎮痛剤、解熱剤及び抗炎症剤として使用されている。

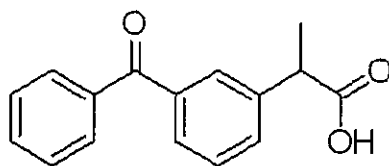
また、国内外でヒト用としても用いられ、腰痛症、変形性関節症等の鎮痛・消炎治療に貼付剤、ゲル剤及び座剤として使用されている。

(3) 化学名

(*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid (IUPAC)

2-(3-benzoylphenyl)propionic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{16}H_{14}O_3$

分子量 : 254.28

(5) 適用方法及び用量

ケト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。

医薬品、対象動物及び使用方法及び休薬期間となっているものについては、今回、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ケトプロフェンを有効成分とする注射剤	豚	1 日量として体重 1kg 当たり 3mg 以下の量を筋肉内に注射すること	食用に供するためにと殺する前 6 日間

【海外】

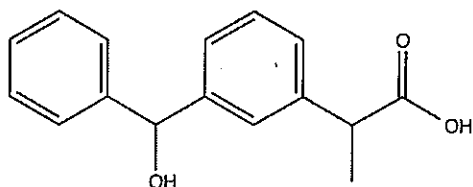
対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	2~3mg/kg 体重/day を静脈又は筋肉投与	EU	1 又は 4 日
		カナダ	1 日
	3mg/kg 体重/day を静脈又は筋肉投与	オーストラリア ニュージーランド	4 日
泌乳牛	2~3mg/kg 体重/day を静脈又は筋肉投与	EU	0 日
		カナダ	
	3mg/kg 体重/day を静脈又は筋肉投与	オーストラリア ニュージーランド	
豚	3mg/kg 体重/day を筋肉投与	EU	4 日
		カナダ	7 日
馬	2~3mg/kg 体重/day を静脈又は筋肉投与	EU	1 又は 4 日
	3mg/kg 体重/day を静脈又は筋肉投与	オーストラリア	24 日
	2mg/kg 体重/day を静脈投与	ニュージーランド	63 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ケトプロフェン
- ・2-(3-(hydroxyl(phenyl)methyl)phenyl)propionic acid
(以下、代謝物 A という)



② 分析法の概要

【国内】

試料にエタノールを加えて均一化後、アセトニトリルで抽出し、抽出液をアセトニトリル飽和 *n*-ヘキサンで脱脂し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)を用いて定量する。

定量限界：ケトプロフェン 0.005 mg/kg
代謝物 A 0.005 mg/kg

【海外】

試料からアセトニトリルで抽出しジクロロメタンに転溶した後、高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

定量限界：ケトプロフェン 0.025 mg/kg
代謝物 A 0.05 mg/kg

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

- ① 子牛(10頭、約3週齢、37~50kg)にケトプロフェンを3日間筋肉内投与(3mg/kg体重/day)し、最終投与4及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるケトプロフェン及び代謝物Aの濃度をHPLC(UV)を用いて測定した。

表1：子牛における各組織中のケトプロフェン濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
10日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

検出限界：0.025 mg/kg

表2：子牛における各組織中の代謝物Aの濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
10日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

検出限界：0.05 mg/kg

- ② 乳牛(8頭、約600kg)にケトプロフェンを3日間筋肉内投与(3mg/kg体重/day)し、乳中のケトプロフェン及び代謝物Aの濃度をHPLC(UV)を用いて測定した。

全ての採取時(最終投与後0~2日)において、ケトプロフェン及び代謝物Aの乳汁中の濃度は検出限界未満であった。

(検出限界：0.025 mg/L、定量限界：0.05mg/L)

承認事項の変更にあたり実施された試験

- ③ 豚(交雑種(LWD)、2~3か月齢、去勢雄及び雌各2頭/投与群)にケトプロフェンを一日1回、3日間筋肉内投与(3mg/kg体重/回)し、最終投与1、2、3、5及

び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるケトプロフェン及び代謝物Aの濃度をLC-MS/MSを用いて測定した。

表3：豚における各組織中のケトプロフェン濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1日	<0.005(4)	<0.005(3), 0.005	0.013±0.003(4)	0.021±0.015(4)	0.013±0.003(4)
2日	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(3), 0.008	<0.005(3), 0.006	<0.005(3), 0.008
3日	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)
5日	-	-	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)

定量限界：0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：測定せず

表4：豚における各組織中の代謝物Aの濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1日	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(2), 0.006, 0.008	<0.005(2), 0.005, 0.018	<0.005(4)
2日	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)
3日	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)
5日	-	-	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)

定量限界：0.005 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-：測定せず

承認事項の変更にあたり実施された試験

- ④ 豚（交雑種（LWD）、2～3か月齢、去勢雄及び雌各2頭/投与群）にケトプロフェンを一日1回、3日間筋肉内投与（3mg/kg 体重/回）し、最終投与1、2、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるケトプロフェンの濃度をLC-MS/MSを用いて測定した。

表5：豚における各組織中のケトプロフェン濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1日	<0.005(2), 0.005, 0.011	<0.005, 0.008(2), 0.015	0.015±0.001(4)	0.068±0.049(4)	0.023±0.013(4)
2日	<0.005(4)	<0.005(3), 0.007	0.011±0.002(4)	0.026±0.017(4)	0.013±0.003(4)
3日	<0.005(4)	<0.005(4)	0.018±0.002(4)	0.014±0.004(4)	0.012±0.003(4)
5日	-	<0.005(4)	0.018±0.002(4)	<0.005, 0.009 0.014, 0.020	0.014±0.003(4)
7日	-	-	0.008±0.003(4)	<0.005(2), 0.006, 0.007	<0.005(3), 0.007

定量限界：0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：測定せず。

表6：豚における各組織中の代謝物Aの濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1日	<0.005(4)	<0.005(4)	0.019±0.009(4)	0.029±0.019(4)	<0.005(4)
2日	<0.005(4)	<0.005(4)	0.010±0.005(4)	0.020±0.017(4)	<0.005(4)
3日	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005, 0.010; 0.015(2)	<0.005(4)
5日	-	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(2), 0.008, 0.013	<0.005(4)
7日	-	-	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)

定量限界：0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：測定せず。

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1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会委員長あて意見を求めたケト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。

① 毒性学的ADIについて

最小毒性量：3 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 3ヶ月間

最小毒性量：3 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 6ヶ月間

安全係数：1000

ADI：0.003 mg/kg 体重/day

② 薬理学的ADIについて

無毒性量：0.1 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 経口投与

(期間) 単回

安全係数：100

ADI : 0.001mg/kg 体重/day

③ ADI の設定について

薬理的 ADI は、毒性学的 ADI に比べ低い値であることから、ケトプロフェンの ADI は 0.001mg/kg 体重/day と設定することが適当と判断した。

4. 諸外国における状況等

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いない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリア及びカナダにおいて残留基準が設定されている。

なお、EU においては、本剤が定期的に使用されるものではなく、また短時間で無毒化され排出されること等から基準値を設定する必要が無いものとして取り扱われている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ケトプロフェンとする。

ウシ及び豚で代謝物 A の分析が行われているが、親化合物と同程度又は速やかに組織から排出されること、また、代謝物 A の薬理学的作用は未変化体の 1/10 ~ 1/100 とされていることから、ケトプロフェンのみを規制対象とすることとした。

なお、カナダ及びオーストラリアにおいてもケトプロフェンのみを規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の 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 ^{注)} /ADI (%)
一般 (1 歳以上)	16.6
幼小児 (1~6 歳)	65.5
妊婦	21.6
高齢者 (65 歳以上)	13.1

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.05	0.05			0.05;オーストラリア	<0.025*
豚の筋肉	0.01		申			<0.005
牛の脂肪	0.05	0.05				<0.025*
豚の脂肪	0.01		申			<0.005
牛の肝臓	0.05	0.05				<0.025*
豚の肝臓	0.03		申			0.018±0.002(n=4)
牛の腎臓	0.05	0.05			0.05;オーストラリア	<0.025*
豚の腎臓	0.05		申			<0.005, 0.009, 0.014, 0.020
牛の食用部分	0.05	0.05			0.05;オーストラリア	<0.025*
豚の食用部分	0.05		申			(豚の腎臓参照)
乳	0.03	0.05			0.05;オーストラリア	<0.025*

「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

*：検出限界

ケトプロフェンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

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	0.05	0.8*	0.5*	1.0*	0.5*
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉	0.01	0.4	0.3	0.4	0.3
豚の脂肪	0.01				
豚の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.03	7.9	10.0	10.9	6.5
計		9.2	10.8	12.7	7.3
ADI 比 (%)		16.6	65.5	21.6	13.1

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

*: 筋肉又は脂肪の基準値×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	暫定基準告示
平成19年3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10月1日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに通知
平成22年12月23日	残留基準告示
平成26年9月8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26年12月16日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに通知
平成27年3月31日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年4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・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
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教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

ケトプロフェン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	0.05 0.01
牛の脂肪 豚の脂肪	0.05 0.01
牛の肝臓 豚の肝臓	0.05 0.03
牛の腎臓 豚の腎臓	0.05 0.05
牛の食用部分 ^{注)} 豚の食用部分	0.05 0.05
乳	0.03

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。