

動物用医薬品評価書

ケトプロフェン

2009年10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専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄及び残留）	7
(1) 薬物動態試験（ラット、豚及び牛）	7
(2) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚）	7
(3) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）	7
(4) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）	7
(5) 薬物動態試験（ラット）	7
(6) 薬物動態試験（イヌ）	8
(7) 薬物動態試験（豚）	8
(8) 薬物動態試験（牛）	9
(9) 薬物動態試験（馬）	10
2. 急性毒性試験	11
3. 亜急性毒性試験	11
(1) EMEA の評価書	11
(2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）	11
(3) 5 週間亜急性毒性試験（ラット）	12
(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	12
(5) 5 週間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(6) 3 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(7) 6 週間亜急性毒性試験（ヒヒ）	14
4. 遺伝毒性試験	14
5. 慢性毒性及び発がん性試験	15
(1) EMEA の評価書	15
(2) 105 週間発がん性試験（マウス）	15
(3) 78 週間慢性毒性試験（ラット）	15
(4) 91 週間発がん性試験（ラット）	16
(5) 52 週間慢性毒性試験（ヒヒ）	16

6. 生殖発生毒性試験	17
(1) EMEA の評価書	17
(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット)	17
(3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)	17
(4) 催奇形性試験(マウス)	18
(5) 催奇形性試験(ラット)	18
(6) 催奇形性試験(ウサギ)	18
7. その他	19
(1) 耐容試験	19
(2) 薬理学的作用	19
(3) ヒトにおける知見	19
(4) 微生物学的特性	20
Ⅲ. 食品健康影響評価	20
1. EMEA 及びオーストラリアでの評価について	20
(1) EMEA での評価	20
(2) オーストラリアでの評価	20
2. ADI の設定について	21
3. 食品健康影響評価について	21
・表 3 EMEA、オーストラリア政府提出資料の各種試験における無毒性量等の比較	22
・別紙 1	24
・参照	25

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)
2007年 3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 0305031 号）
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 3月 17日 第 10 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年 5月 15日 第 109 回動物用医薬品専門調査会
2009年 6月 18日 第 290 回食品安全委員会(報告)
2009年 6月 18日 より 2009年 7月 17日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 9月 29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 10月 1日 第 303 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〉

(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

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である「ケトプロフェン」(CAS No. 22071-15-4) について、各種評価書 (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 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、豚、牛及び馬)、急性毒性試験、亜急性毒性試験 (ラット、イヌ及びヒヒ)、遺伝毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス、ラット及びヒヒ)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ) 等である。

試験の結果から、ケトプロフェンには、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった

毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、イヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、種差 10、個体差 10、NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる追加の 10 の安全係数 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

一方、ケトプロフェンの薬理学的活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害における 0.1 mg/kg 体重と考えられた。薬理学的 ADI を設定するに当たっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、薬理学的 ADI は、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

薬理学的 ADI (0.001 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.003 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ADI を設定するに当たっては、0.001 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

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：ケトプロフェン

英名：Ketoprofen

3. 化学名

CAS (No.22071-15-4)

和名：2-3 (3-ベンゾイルフェニル) プロピオン酸

英名：2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid

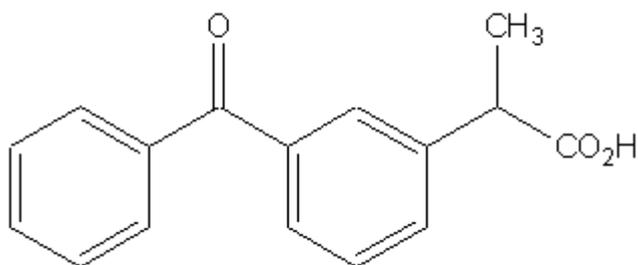
4. 分子式

$C_{16}H_{14}O_3$

5. 分子量

254.28

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2、3、4、5)

ケトプロフェンは、アシルプロピオン酸グループに属する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) である。ラセミ混合物で S(+)体の方が R(-)体より薬理的に活性である。

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。イヌ、ネコの急性炎症及び疼痛の緩和を目的として、経口 (0.25 ~1.0 mg/kg 体重) 又は皮下 (2 mg/kg 体重) 投与で使用される。

国外では、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、解熱剤並びに抗炎症剤として使用されている。

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。

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。

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。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA 評価書、オーストラリア政府資料をもとに、毒性等に関する主な知見を整理したものである。

1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄、残留試験）

（1）薬物動態試験（ラット、豚及び牛）（参照 2、3、4）

ケトプロフェンは、カルボニル基が還元された誘導体である [2-(phenyl 3- α -hydroxybenzoyl) propionic acid]（以下：代謝物 A）に代謝される。代謝物 A は、全ての動物で血漿中に相当量存在するが、ラットでは痕跡量しか検出されない。ケトプロフェンは、タンパク質に強く結合する（牛で 97%）。代謝物 A への還元は、 ^{14}C -ケトプロフェンの豚肝臓のマイクロソーム及び細胞質分画を用いた *in vitro* における代謝試験において認められたが、牛における約 1/2 程度であった。 ^{14}C -ケトプロフェン単回筋肉内投与（3 mg/kg 体重）試験における血漿のデータでは、総放射活性とケトプロフェン及び代謝物 A の総和の間に相関関係が見られた。

（2）薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚）（参照 4）

ケトプロフェン及び代謝物 A の血漿中の薬物動態について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚を用いて試験された。全ての動物で、血漿 T_{\max} は投与 15～30 分後で、 C_{\max} 及び AUC は、ケトプロフェンに比べ代謝物 A の方が低かった。

（3）薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）（参照 4）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにケトプロフェンの単回皮下又は筋肉内投与（3 mg/kg 体重、イヌは 2 mg/kg 体重）により、血漿の薬物動態について調べた。血漿 C_{\max} は、サルが、ウサギの約 2 倍と最も高く、以下ウサギ、ラット、マウス、イヌの順であった。 T_{\max} はほとんどが投与 30 分後であった（ラット及びサルでは 15 分）。主要代謝物 A の血漿 C_{\max} は、ウサギが、サルの約 2 倍と最も高く、以下サル、イヌ、マウス、ラット（検出限界程度を検出）の順で、 T_{\max} はラットの投与 15 分からサルの 2 時間後の範囲であった。血漿中ケトプロフェン濃度は、代謝物 A より高く、3 倍（ウサギ）から 50 倍（ラット）を超える値であった。ケトプロフェンは、一般的に代謝物 A より血漿中に長く残留し、投与 6 時間（サル）から 24 時間（ラットとイヌでの最長時間）後まで検出された。代謝物 A は、投与 30 分間（ラット）から 12 時間後（イヌ）の間で検出された。

（4）薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）（参照 4）

種々の動物種やヒトの肝臓分画を用いた *in vitro* における ^{14}C -ケトプロフェンの還元能力を比較すると、ヒトマイクロソームが最も高い活性を示した。還元能力は、pH6 の方が pH7.4 より高く、マイクロソーム及び細胞質の分画ではマウス、ラット及びサルは同程度で、ウサギ及びイヌでは細胞質の方がより高い活性を示した。

（5）薬物動態試験（ラット）（参照 4）

ラットにおける光学異性体の選択的な薬物動態としては、消化管および全身での R 異性

体から S 異性体への変換であり、大量の胆汁排泄及びそれに続く再吸収が示された。

(6) 薬物動態試験 (イヌ) (参照 4)

イヌにケトプロフェンを経口投与 (約 0.9 mg/kg 体重) し、血漿中の薬物動態について調べた。平均血漿 C_{max} は、ケトプロフェンの方が代謝物 A (ケトン基が還元) より約 5 倍高く、 T_{max} は、ケトプロフェンで投与 30 分後から 1.5 時間後、代謝物 A では、投与 1 から 2 時間後であった。両物質ともに投与 16 時間後まで血漿中に存在したが、投与 24 時間後では検出されなかった。

(7) 薬物動態試験 (豚)

① 放射性ケトプロフェン (参照 3)

a. 豚を用いた ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿 C_{max} は投与 30 分後に、 12.74 ± 2.50 mg eq / L が観察された。24 時間後には、 0.07 ± 0.01 mg eq / L に低下した。その後は痕跡量しか検出されなかった。血漿放射活性の約 84 % は未変化体で、7 % が代謝物 A であった。残る放射活性は、放射活性の 8 % に相当する同定できない極性化合物によるものであった。

b. 豚を用いた ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) によるマスバランス試験が実施された。投与された総放射活性の 72 % は 96 時間以内に尿中に排泄され、その大部分は 24 時間以内に排泄された。糞中には 20 % であった。尿中では、放射活性の約 30 % が代謝物 A、約 12 % が未変化体、約 45 % が極性化合物であった。

c. 豚を用いた ^{14}C -ケトプロフェンの筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) による消失試験が実施された。投与 3 時間後の放射活性濃度は、腎臓 (11.63 mg eq/kg)、肝臓 (3.02 mg eq/kg)、注射部位 (12.40 mg eq/kg)、皮膚+脂肪 (約 1 mg eq/kg) 及び筋肉 (約 0.5 mg eq/kg) であった。投与 24 時間後には、腎臓で 2.07 mg eq/kg、肝臓で 0.24 mg eq/kg に低下していた。他の可食組織では、定量限界に近い濃度であり、筋肉及び皮膚+脂肪で、それぞれ、0.03 及び 0.09 mg eq/kg であった。投与 96 時間後では、 ^{14}C -ケトプロフェンは腎臓 (0.82 mg eq/kg) 及び肝臓 (0.07 mg eq/kg) でのみ検出された。

d. ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験におけるケトプロフェン及び代謝物 A の総残留物に対する比率は、投与 3 時間後の試料でのみ評価できた。ケトプロフェン/総残留物比率は、腎臓 31.5 %、肝臓 0.3 %、脂肪 72 %、注射部位 94 % で、代謝物 A/総残留物比率は、腎臓 29 %、肝臓 78 %、脂肪 10 %、注射部位 3 % であった。

② 非放射性ケトプロフェン (参照 3)

豚を用いたケトプロフェンの単回静脈内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。ケトプロフェンの分布は狭く、定常状態における分布容 (V_{dss}) は低かった (0.17 ± 0.02 L/kg)。平均滞留時間は、 2.32 ± 0.41 時間であった。

(8) 薬物動態試験 (牛)

①放射性ケトプロフェン (参照 2、4)

a. 牛では、筋肉内投与後、速やかに吸収される ($T_{1/2ka}=0.15\sim 0.25$ 時間)。生体内利用率は、85~100%の範囲であった。

b. 牛を用いて ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。総残留量に対するケトプロフェンの割合は、筋肉 56%、脂肪 35%、肝臓 2%及び腎臓 56%であった。注射部位は 85%近かった。

c. 牛を用いて ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重) 試験が実施された。96 時間後の注射部位には痕跡量しか検出されなかった。3 日間の連続投与 (3 mg/kg 体重/日) では、最終投与 24 時間後にケトプロフェン及び代謝物 A は腎臓だけで検出された (ケトプロフェンとして 0.19 ± 0.14 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 A として 0.24 ± 0.17 $\mu\text{g/g}$)。他の組織では、検出限界未満 (ケトプロフェン: 0.025 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 A: 0.05 $\mu\text{g/g}$)、又は定量限界未満 (ケトプロフェン: 0.05 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 A: 0.1 $\mu\text{g/g}$) であった。3 回目の注射部位では、ケトプロフェンのみが検出され、平均濃度は 1.51 ± 1.68 $\mu\text{g/g}$ であった。

d. 子牛 (雄 3 頭、46~52 kg) を用いて ^{14}C -ケトプロフェンの単回筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、右臀部) 試験が実施された。血漿中放射活性は、投与約 1 時間後に最大となり、その後急速に低下し 55 時間後には無視し得るほどになった。ケトプロフェンの血漿 C_{max} は 8.79 ± 1.42 mg/L、 T_{max} は投与約 45 分、代謝物 A の血漿 C_{max} は 3.87 ± 0.71 mg/L、 T_{max} は投与 3 時間であった。投与 28 時間後には、血漿ケトプロフェン及び代謝物 A 濃度は定量限界 (0.05 mg/L) 未満であった。ケトプロフェン及び代謝物 A の $T_{1/2}$ は、それぞれ投与 1.8 及び 2 時間後であった。

投与量のほとんどは、投与 96 時間後までに排泄された (尿中 90%、糞中 10%)。尿中放射活性は代謝物 A が 90~93%で、未変化体はわずか 1%であった。他の化合物は、ケトプロフェンのグルクロン酸抱合体エステル (2~4%) とケトプロフェンの 3 位と 4 位の水酸基誘導体 (0.5~2.7%) であった。組織及び器官試料では、対照試料 (検出限界 0.05 mg/L) を上回る放射活性はなかった。注射部位の筋肉では少量の放射活性が検出された ($1.05\sim 12.3$ mg eq/kg)。

e. ^{14}C -ケトプロフェンの牛血漿タンパク質への結合が調べられた。ケトプロフェン及び血漿タンパク質の平衡は迅速で約 40 分で達した。結合物は $0.1\sim 10$ mg/mL の濃度範囲で非平衡メカニズムにより血漿タンパク質に強く結合 (97%) した。

②非放射性ケトプロフェン (参照 4)

a. 子牛 (雄 6 頭、4 週齢、50~63 kg) を用いてケトプロフェンのクロスオーバー投与 (初回は静脈内投与 (3 mg/kg 体重、頸静脈)、2 回目は 1 週間後に筋肉内投与 (3 mg/kg 体重、臀部)) 試験が実施された。静脈内投与では、迅速に消失し、消失 $T_{1/2\beta}$ は 2.7 ± 0.42 時間であった。全身クリアランス ($CL\beta$) は 0.059 ± 0.006 L/kg/時間であった。筋肉内

投与では、 T_{\max} は 0.65 ± 0.14 時間、 C_{\max} は 11.10 ± 1.12 mg/L であった。 $T_{1/2}$ は 2.7 ± 0.19 時間で、速やかに吸収排泄された。生体内利用率は 102.7 ± 7.6 % であった。

b. 子牛（雄1頭、2週齢、44.5 kg）を用いてケトプロフェンの筋肉内投与（3 mg/kg 体重）試験が実施された。血漿ケトプロフェンの C_{\max} 及び T_{\max} は、それぞれ、10.15 mg/L 及び投与 0.53 時間後であった。 $T_{1/2}$ は 2.77 時間で、代謝物 A の $T_{1/2}$ は 3.94 時間であった。24 時間後、投与量の 83.4 % が尿中に排泄された。尿中の代謝物のうち代謝物 A は 94.3 % でケトプロフェンは 5.7 % であった。

c. 子牛（雄6頭、7週齢、67~87 kg）を用いてケトプロフェンの3日間筋肉内投与（3 mg/kg 体重/日）試験が実施された。血漿ケトプロフェンレベルを求めるため1コンパートメントモデルに基づく2つの指数項からなる式を用いて解析した。3日間のケトプロフェン T_{\max} は投与1、0.5及び1時間後であった。代謝物の T_{\max} は、3回の投与それぞれ4、2及び4時間後であった。投与24時間後におけるケトプロフェンの血漿中濃度は、各投与につき検出限界未満であったが、代謝物では、初回投与は 0.15 µg/mL、2回目及び3回目は 0.1 µg/mL 未満であった。ケトプロフェンの $T_{1/2}$ は 2.79 ± 0.33 時間、絶対的生体利用率は 90 ± 4 % であった。相当する AUC 値から計算すると代謝物 A/ケトプロフェン比は 0.43 ± 0.11 であった。

d. 子牛（10頭、約3週齢、37~50 kg）を用いてケトプロフェンの3日間筋肉内投与（3 mg/kg 体重/日）試験が実施された。血漿ケトプロフェン T_{\max} は各投与 0.5~1 時間後、代謝物は 4 時間後であった。投与後 7 時間以降では、血漿代謝物 A 濃度はケトプロフェンを上回った。投与 4 及び 10 日後の組織・器官の全試料では、ケトプロフェン濃度及び代謝物濃度は検出限界（0.025 mg/kg 及び 0.05 mg/kg）未満であった。

e. 乳牛（8頭）を用いたケトプロフェンの3日間筋肉内投与（3 mg/kg 体重/日）試験が実施された。血漿ケトプロフェン $T_{1/2}$ は、3回の投与において 2.55 ± 0.69 時間であった。繰り返し投与の動態は、単回投与から予想されるものであった。代謝物 A 及びケトプロフェンの血漿中濃度の AUC 値の比較から、両者の比は 0.38 ± 0.04 であった。ケトプロフェン及び代謝物 A の乳汁中濃度は、全ての採取時で検出限界（0.025 mg/L）未満であった。

（9）薬物動態試験（馬）（参照2）

① 馬を用いてケトプロフェンの静脈内投与（2.2 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与3時間後、ケトプロフェン及び代謝物 A は血漿中に検出されなかった。尿中では、代謝物 A（単独及び抱合体）の濃度はケトプロフェンより低かった。3-及び4-水酸化ケトプロフェンは、血漿中及び尿中において検出されなかった。

② 馬を用いた残留消失試験は実施されていないが、牛及び馬の基礎的薬物動態学的パラメータの比較からケトプロフェンの馬における組織消失は牛より速やかであると考え

られた。

2. 急性毒性試験 (参照 2、3、4)

単回投与急性毒性試験が経口及び非経口経路についてなされた。マウス、ウサギ及びイヌでは、全ての投与経路（経口、皮下、腹腔内）において、LD₅₀は約 500 mg/kg 体重であった。ラットでは、30～480 mg/kg 体重とかなり変動のある結果であった。他の NSAID で通常観察される臨床症状が報告された。

マウスの経口 LD₅₀は、32 mg/kg 体重(雌雄)、55 mg/kg 体重(雄)、91 mg/kg 体重(雌)、160 mg/kg 体重(雌雄)及び475 mg/kg 体重(新生児)が知られている。

筋肉投与 LD₅₀は、ラットの雄で 69 mg/kg 体重、雌で 75 mg/kg 体重、ウサギの雌雄で 470 mg/kg 体重、イヌの雌雄で 600 mg/kg 体重が報告されている。

マウスを用いたケトプロフェンの 5 日間経口投与 (60、90、133、200、300、450 mg/kg 体重/日) による毒性試験が実施された。投与後 8 日間の観察期間が設けられた。LD₅₀は、5 日間で 180 mg/kg 体重/日 (95 %信頼限界 133～243 mg/kg 体重/日) であった。

ラット (離乳期及び成獣) を用いた 5 日間の投与 (離乳期 : 18、27、40、60、90、135 mg/kg 体重/日、成獣 : 12、18、27、40、60、90 mg/kg 体重/日) による毒性試験が実施された。離乳期ラットの LD₅₀は 170 mg/kg 体重/日 (95 %信頼限界 111～261 mg/kg 体重/日)、成獣ラットの LD₅₀は 13 mg/kg 体重/日 (95 %信頼限界 10～16 mg/kg 体重/日) であった。

3. 亜急性毒性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物) (参照 2、3)

EMEA の評価書では、各種の動物を用いた 9 種類の反復投与試験のうち、1 ヶ月間の試験 3 試験 (ラット混餌 : 6 mg/kg 体重/日、ラット経口 : 2 mg/kg 体重/日、イヌ経口 : 2 mg/kg 体重/日 (この試験では 2 匹しか使われていない)) 及びヒヒで実施された 6 ヶ月間経口投与試験 1 試験 (4.5 mg/kg 体重/日) で NOAEL が設定されたとしている。

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラット (10 匹/群) を用いたケトプロフェンの 4 週間混餌投与 (0、6、12、25、50 mg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日の投与期間は 1 週間未満) による亜急性毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 50 mg/kg 体重/日投与群の 10 例全例が死亡した。死亡前に衰弱、被毛状態不良、腹部膨満、泌尿・生殖部の糞尿による汚れが認められた。

剖検で腹膜炎、小腸の漿膜間癒着及び腹腔に青白い線維状の沈着物が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量及び摂餌量の減少、糞に潜血が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群で小腸の癒着、拡張、淡色化及び肥厚、脾臓の腫大、肝臓の腫大及び淡明化、被膜の肥厚及び肝臓への癒着、腸間膜リンパ節の腫大が認められ、12 mg/kg 体重/日以上

投与群で空腸と回腸のうっ血が認められた。

12 mg/kg 体重/日投与群で空腸と回腸のうっ血が認められたことから、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの 5 週間経口投与 (0、2、6、18 mg/kg 体重/日及び 0、27、36 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

18、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が、6、18、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄と 36 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められた。27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で Hb、Ht 及び RBC の著しい低下と WBC の増加が見られた。

27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓及び副腎重量の増加、前立腺、卵巣及び子宮頸部重量の減少が見られ、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓重量の軽度な増加が見られた。

組織学的検査から、18 mg/kg 体重/日以上投与群で胃粘膜の潰瘍が、27 及び 36 mg/kg 体重/日投与群で臓側腹膜に炎症性変化を伴う小腸潰瘍が認められた。これらの投与量での脾臓への影響は、赤脾髄の WBC 増加、幹細胞と巨核球の増殖及び細網症であった。18 mg/kg 体重/日以上投与群で、腎臓に顆粒又はタンパク性球状体で満たされた皮質又は髄質の拡張尿細管が観察され、36 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に両側の精巣の萎縮及び間細胞の腫大が見られた。

6 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの 3 ヶ月間強制経口投与 (0、6、12、24 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が認められたが、ほとんどが腸の潰瘍及び腹膜炎が原因であった。12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で投与による腹痛の症候及び蒼白が認められ、24 mg/kg 体重/日投与群ではそれらの強さ及び頻度が増大した。12 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 24 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。12 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 24 mg/kg 体重/日投与群において、Hb、Ht 及び RBC の著しい減少を示し、正色素性貧血が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で多核球増加症を伴う白血球増加症が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で肝重量の増加が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾臓及び副腎の重量が増加した。24 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、それぞれ子宮角及び前立腺の重量が減少した。

胃の組織学的検査では、全ての投与群で粘膜下浮腫が、12 mg/kg 体重/日投与群で拡張腺管及び脱分化した腺管が、24 mg/kg 体重/日投与群で絨毛膜硬化症 (sclerosis of the chorion)、6 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で小さな潰瘍が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群で、小腸に潰瘍、筋肉及び漿膜層の炎症、腹膜炎が認められた。脾臓では、全ての投与群で造血が明瞭で、12 mg/kg 体重/日投与群で腫大が、24 mg/kg 体重/日投与群で梗塞が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で精子形成阻害、24 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に遠位尿細管の変形が認められた。

全ての投与群で胃腸管及び脾臓に組織学的変化が存在したため NOAEL は設定できず、LOAEL は、6 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 5 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 4)

イヌを用いたケトプロフェンの 5 週間混餌投与 (0、2、6、18、36 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。18 mg/kg 体重/日投与群で高頻度の嘔吐及び進行性の衰弱、36 mg/kg 体重/日投与群で出血性の下痢、高頻度の嘔吐及び衰弱に伴う運動失調が起きた。病状が認められたイヌは体重も減少した。

18 mg/kg 体重/日以上投与群で、Hb、Ht 及び RBC が減少し、6 mg/kg 体重/日以上投与群で、RBC 及び WBC が増加した。36 mg/kg 体重/日投与群で、血漿ブロムサルファレイン停滞の軽度の増加、18 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄でフィブリノーゲンの軽度の増加、18 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 36 mg/kg 体重/日投与群の雄で沈降速度の軽度の上昇が認められた。

18 mg/kg 体重/日及び 36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓重量の減少、36 mg/kg 体重/日投与群で前立腺重量が減少した。18 mg/kg 体重/日以上投与群で胃の潰瘍、36 mg/kg 体重/日投与群で小腸の潰瘍が認められた。6 mg/kg 体重/日投与群で腸の炎症及びうっ血、18 mg/kg 体重/日投与群で出血、浮腫及びうっ血が認められた。36 mg/kg 体重/日投与群で肝臓に、大型細胞と巨核球の浸潤を伴った炎症反応 (主としてクッパー細胞の変化を伴う類洞白血球増加症) が認められた。36 mg/kg 体重/日投与群の雄では精子形成の阻害、溶解又は萎縮した精細管及び前立腺の萎縮が認められ、18 mg/kg 体重/日以上投与群では腎臓に尿細管の変化が認められた。

6 mg/kg 体重/日投与群で RBC 及び WBC が増加したこと、腸の炎症及びうっ血が認められたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(6) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 4)

イヌ (ビーグル種) を用いたケトプロフェンの 3 ヶ月間強制経口投与 (0、6、12、24 mg/kg 体重/日を 1~2 回/日、又は、0、3、6 mg/kg 体重/日を 2 回/日) による亜急性毒性試験が実施された。

24 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡した。24 mg/kg 体重/日投与群の残り 1 例と 6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は下痢、変色便 (黒色便) と食欲不振を示した。下痢は、12 mg/kg 体重/日投与群の雌にも認められた。24 mg/kg 体重/日投与群及び 12 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で体重が減少し、6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は食欲不振により一時的に体重が減少した。6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に再生性貧血 (Hb、Ht 及び RBC の低下、網状赤血球の増加) と白血球増加症が認められた。24 mg/kg 体重/日投与群の雄の骨髓検査から赤芽球及び顆粒芽球の活性化を伴う過形成が見られた。24 mg/kg 体重/日投与群の他のイヌでは赤血球容積が軽度に減少した。24 mg/kg 体重/日投与群で、血清タンパク及びアルブミン/グロブリン比の減少、高フィブリン血漿及び沈降速度の上昇が認められた。

24 mg/kg 体重/日投与群で、雄の脾臓重量及び雌の卵巣重量が減少した。全ての投与群

で胃幽門部の潰瘍が認められ、投与量が増えるとともに重症度と頻度が増大した。小腸の潰瘍は、全ての投与群で見られたが一般的でなかった。24 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例ともに幾つかの精細管において異常な精子形成が認められ、12 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に異所性精巣及び発育不全精巣が認められた。直腸温度に関して薬剤による影響はなかった。

全ての投与群で胃腸管の潰瘍が存在したため NOAEL は設定できず、LOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(7) 6 週間亜急性毒性試験 (ヒヒ) (参照 4)

ヒヒを用いたケトプロフェンの 6 週間経口投与 (0、12、24 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。別のグループには 6 mg/kg 体重/日を 4 週間経口投与し、その後 2 週間ごとに 48、96、192 mg/kg 体重/日を投与した。

0、12、24 mg/kg 体重/日投与群では、死亡例も毒性徴候もなく、体重も増加した。192 mg/kg 体重/日投与群で毒性影響が認められた。6 及び 96 mg/kg 体重/日投与群では体重増加が認められたが、48 及び 192 mg/kg 体重/日投与群で体重減少が認められた。192 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量、赤血球パラメータ、血清酵素及びタンパクの軽度の減少、WBC 及び血清尿素の軽度の増加が認められた。96 及び 192 mg/kg 体重/日投与群で尿 pH が軽度に低下し、192 mg/kg 体重/日投与群で尿中に赤血球、血色素及び胆汁塩が検出された。24 mg/kg 体重/日投与群と 48 mg/kg 体重/日以上投与群で便潜血が認められた。

剖検から、6~192 mg/kg 体重/日投与群で幽門洞に潰瘍が、12 及び 24 mg/kg 体重/日投与群で胃に点状の出血又は灰色の病巣が認められた。6~192 mg/kg 体重/日投与群で腎臓に斑点状のうっ血及び出血が見られた。組織学的検査から、6~192 mg/kg 体重/日投与群と 12 mg/kg 体重/日の雄 1 例に胃腸の潰瘍が認められた。全ての投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少を示す動物が認められた。6~192 mg/kg 体重/日投与群で、十二指腸潰瘍、十二指腸腺 (Brunner 腺) の拡張及び腎乳頭の局所的壊死を示す動物が観察された。

全ての投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う粘膜の厚みの減少が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

4. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

表 1 及び 2 のとおり、*in vitro* の Ames 試験、染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験のいずれも陰性であり、ケトプロフェン及び代謝物 A は、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。

表1 *in vitro* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
Ames 試験/ケトプロフェン及び代謝物 A	細菌	—	陰性
染色体異常試験/ケトプロフェン	チャイニーズハムスター卵巣細胞	—	陰性
遺伝子突然変異試験/ケトプロフェン	チャイニーズハムスター卵巣細胞 HGPRT 遺伝子座	—	陰性

表2 *in vivo* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
小核試験/ケトプロフェン及び代謝物 A	マウス骨髄細胞	—	陰性

5. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物) (参照 2、3)

EMEA の評価書では、マウスを用いたケトプロフェンの 105 週間投与 (4、8、16、32 mg/kg 体重/日) 及びラットを用いたケトプロフェンの 91 週間投与 (3、4.5、7 mg/kg 体重/日、続く 13 週間の観察期間) による発がん試験では、いずれの動物にも自然発生的な腫瘍の発生と分布に投与による影響は認められなかったとしている。

(2) 105 週間発がん性試験 (マウス) (参照 4)

マウスを用いたケトプロフェンの 105 週間飲水投与 (0、4、8、16、32 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。

32 mg/kg 体重/日投与群で、死亡率が試験の後半に高くなった。腫瘍の発生率は、対照群と同じであった。32 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腸アミロイド症の増加が認められたが、雌では見られなかった。体重増加に投与による差はなく、胃腸管の潰瘍を含む全ての病理組織学的検査所見は、対照群と投与群で同様な頻度でみられた。

(3) 78 週間慢性毒性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの 78 週間混餌投与 (0、4.5、7.5、12.5 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

12.5 mg/kg 体重/日投与群で、死亡率が増加した。7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で身繕い行動が低下し、12.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められた。7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、網状赤血球の軽度の増加とともに赤血球パラメータの明らかな減少が認められた。12.5 mg/kg 体重/日投与群でわずかに高い WBC が見られた。12.5 mg/kg 体重/日投与群で、血清総タンパク質の減少が認められ、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、便潜血が検出された。全ての投与群で腎臓重量が増加し、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で脾臓重量が増加した。

剖検では、7.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で小腸癒着及び漿膜小結節が、12.5 mg/kg

体重/日投与群の雌で回腸壁の肥厚が認められた。7.5 mg/kg 体重/日投与群の雌と 12.5 mg/kg 体重/日投与群で、隣接する腸間膜の慢性的炎症を伴う回腸の潰瘍が認められた。全ての投与量で、腸間膜リンパ節の腫大、うっ血、浮腫及び嚢胞性変性が認められた。全投与量で認められた腎皮質の癒痕化及び菲薄化は、尿細管の膨脹、間質性線維症、炎症性の細胞浸潤、皮質髄質の尿細管消失及び乳頭尿細管の変性を含む腎臓の組織学的変化を伴っていた。腫瘍のタイプと発生率は対照群と同様であった。

全ての投与群で腎重量が増加したこと、腸間膜リンパ節及び腎臓に組織学的変化が認められたことから、NOAELは設定できず、LOAELは4.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 91 週間発がん性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの91週間混餌投与(0、3、4.5、7 mg/kg 体重/日)による発がん性試験が実施された。投与期間終了後、13週間の観察期間が設けられた。

投与群の死亡率は、対照群に比べ投与期間中及び投与後ともに増加した。7 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全投与群の雌で飼育ゲージの糞板に赤い染みが頻繁に見られた。78週から終了まで、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重減少が、4.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。

剖検では、7 mg/kg 体重/日投与群の雌で小腸の腫瘤、結節、腫大及び癒着が高頻度に認められた。全ての投与群で腎臓の乳頭歪曲、皮質癒痕化、腫大、出血又はうっ血、嚢胞性/浮腫性の腸間膜リンパ節が高頻度に見られた。組織学的検査から、全ての投与群で小腸に、肉芽組織の形成を伴う局所的潰瘍及び壊死が認められ、ある動物では、潰瘍や壊死を覆うような液体で満たされた薄壁の嚢胞が認められた動物もあった。全ての投与群で、腎乳頭壊死の頻度の増大及び糸球体腎炎の重症化が認められた。全ての投与群の雌及び7 mg/kg 体重/日投与群の雄で腸間膜リンパ節及び腎リンパ節の嚢胞性腫大が増加した。対照群及び投与群における腫瘍発生は同様であった。

(5) 52 週間慢性毒性試験 (ヒヒ) (参照 4)

ヒヒを用いたケトプロフェンの52週間強制経口投与(0、4.5、9、27 mg/kg 体重/日)による慢性毒性試験が実施された。

死亡例及び投与による臨床徴候は認められなかった。27 mg/kg 体重/日投与群の雄及び9 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。26週の間と殺時に9 mg/kg 体重/日以上投与群で幽門洞に浅いび爛が、全ての投与群で十二指腸近縁に粘膜のうっ血が数例で認められた。27 mg/kg 体重/日投与群において、病理学的検査で幽門部粘膜に小さな壊死領域、わずかな炎症、又は小さなうっ血巣が認められた。52週の最終と殺において、全群の胃腸において表層上皮の欠損を伴う小さな陥没及びうっ血が認められ、投与群でその発生率が増加した。死亡率、臨床症状、眼検査、摂餌量、飲水量、便潜血、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量に関して投与に影響は認められなかった。

全ての投与群で十二指腸近縁の粘膜のうっ血及び胃腸において表層上皮の損失を伴う小さな陥没及びうっ血が認められたことからNOAELは設定できず、LOAELは4.5mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 生殖発生毒性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物) (参照 2、3)

EMEA の評価書では、生殖発生毒性試験について次のように評価している。ラットを用いた繁殖試験で、ケトプロフェンの雌雄の繁殖能に対する影響から NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。ラット及びマウスの経口投与で胚・胎児毒性や催奇形性は認められなかった。しかしながら、ラットでは 9 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性が認められた。ウサギでは、経口投与の母体毒性は 3 mg/kg 体重/日以上で認められた。胎児毒性の NOAEL は、2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット) (参照 4)

雌ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6、9 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。

被験物質は、交配前 2 週間、無処置の雄との交配期間 (1~6 日) 及び妊娠初期の 2 週間連続投与された。6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群は、3 時間間隔で分割して投与した。

9 mg/kg 体重/日投与群では、6 例が死亡し、2 例でケトプロフェン投与による胃腸管の症状 (胃腸管の出血及び穿孔性潰瘍) が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で、平均着床数及び生存胎児数が減少したが、その他の繁殖指標に変化はなかった。対照群及び投与群の交配前の投与期間における体重増加は同程度であった。

6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で着床数と生存胎児数が減少したことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

雄ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6、9 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。雄に 67 日間投与後、無処置の雌と 6 日間交配した。6 及び 9 mg/kg 体重/日投与群は、3 時間間隔で分割して投与した。

6 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 9 mg/kg 体重/日投与群の 6 例が死亡し、9 mg/kg 体重/日投与群の 4 例でケトプロフェンによる胃腸管の症状 (胃腸管の出血および穿孔性潰瘍) が認められた。9 mg/kg 体重/日投与群で、投与 6 週まで、体重増加抑制が認められたが、その後回復した。雄の繁殖能力に投与による影響は認められなかった。

6 mg/kg 体重/日での死亡から NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いた妊娠 15 日から分娩後 21 日までのケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6、9 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験が実施された。

9 mg/kg 体重/日投与群で死亡率が増加し、早期死亡例ではケトプロフェンによる胃腸管障害が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群において、妊娠 20 日に体重増加抑制が認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で分娩遅延及び不完全分娩が認められ、全産児の死亡が対照群 1 例と 6 mg/kg 体重/日投与群 3 例に認められた。6 mg/kg 体重/日以上投与群で新生児の死亡率が増加し、9 mg/kg 体重/日投与群で分娩後 21 日の体重が減少した。新生児に奇形は見られなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制及び分娩遅延/不完全分娩から、母動物の

NOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。6 mg/kg 体重/日投与群での産児数減少及び新生児の死亡率増加から、胎児及び生後の児に対する毒性のNOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 催奇形性試験 (マウス) (参照 4)

マウスを用いた妊娠5～15日のケトプロフェン強制経口投与(0、3、6、12 mg/kg 体重/日、6及び12 mg/kg 体重/日は分割して投与)による催奇形性試験が実施された。

母動物に死亡はなく、投与されたマウスは全て妊娠21日までに出産した。対照群と投与群の間では、体重増加、胎児毒性(1腹あたりの吸収胚数及び産児数)、子宮内発育(出生時児体重)及び生後の成長(出生から30日までの死亡数と児体重)に差はなかった。30日齢において奇形は認められなかった。

母体毒性と胎児毒性のNOAELは、本試験の最高用量である12 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 催奇形性試験 (ラット) (参照 4)

ラットを用いたケトプロフェンの妊娠5～15日間強制経口投与(0、3、6、9 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。6及び9 mg/kg 体重/日投与群は分割して投与した。

9 mg/kg 体重/日投与群の雌7匹が小腸潰瘍及び腹膜炎で死亡した。母動物に体重増加抑制は認められず、胎児毒性(1腹あたりの吸収胚数と生存胎児数)、子宮内発育(生存胎児体重)に差はなかった。

母動物のNOAELは、9 mg/kg 体重/日投与群で死亡がみられたことから6 mg/kg 体重/日と考えられ、胎児毒性のNOAELは本試験の最高用量である9 mg/kg 体重/日と考えられた。

(6) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 4)

ウサギを用いたケトプロフェンの妊娠6～16日間強制経口投与(0、3、6、12 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。6及び12 mg/kg 体重/日投与群は分割して投与した。

12 mg/kg 体重/日投与群の2例が、潰瘍及び腹膜炎により死亡した。12 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重減少が認められたが、その後回復した。6 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚数が増加した。生存胎児の体重は、対照群及び投与群で同程度であり、投与に起因する内臓及び骨格異常は認められなかった。

母動物のNOAELは12 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び体重減少から6 mg/kg 体重/日、胎児毒性のNOAELは6 mg/kg 体重/日以上投与群での吸収胚数の増加から3 mg/kg 体重/日と考えられた。

ウサギを用いたケトプロフェンの妊娠6～16日間カプセル投与(0、2、4 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。

4 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、死亡及び吸収胎児

数が増加したことから、生存胎児数及び1腹あたりの平均生存胎児数が減少した。

母動物のNOAELは、4 mg/kg 体重/日投与群での体重増加抑制及び摂餌量の減少から2 mg/kg 体重/日と考えられた。胎児毒性のNOAELは、4 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び吸収胎児数の増加から2 mg/kg 体重/日と考えられた。

ウサギを用いたケトプロフェンの妊娠6～16日間強制経口投与(0、3、6、12 mg/kg 体重/日)による催奇形性試験が実施された。3 mg/kg 体重/日投与群の1例及び6 mg/kg 体重/日投与群の3例が死亡又は瀕死のためと殺した。

6 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与期間中、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。剖検により、3、6及び12 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ、2、3及び3例に円形の胃のび爛(特に胃底部)が見られ、6 mg/kg 体重/日投与群の2例では小腸の潰瘍が認められた。12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胎数が増加し、平均生存胎児数が有意に減少した。

全ての投与群で胃のび爛が認められたことから母動物のNOAELは設定できなかった。12 mg/kg 体重/日投与群で吸収胎数が増加し、平均生存胎児数が減少したことから、胎児毒性のNOAELは6 mg/kg 体重/日と考えられた。

以上のことから、本調査会としては、母動物のNOAELは、3 mg/kg 体重/日投与群で胃のび爛が認められたことから2 mg/kg 体重/日、胎児毒性のNOAELは4 mg/kg 体重/日投与群での死亡及び吸収胎児数の増加から3 mg/kg 体重/日と考えられた。

7. その他

(1) 耐容試験 (参照2)

牛及び馬にケトプロフェンを静脈内及び筋肉内投与した。推奨用量の5倍まで、治療に使われる2～3倍までの長期間投与において耐容性は良好であった。

(2) 薬理学的作用 (参照2、3、4)

代謝物Aの薬理学的作用は未変化体の1/10～1/100であった。

ケトプロフェンは、種々の動物を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 実験から抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗ブラジキニン活性とプロスタグランジン合成阻害活性が示されてきた。ウサギの単回経口投与による血小板凝集阻害から、NOAEL 0.1 mg/kg 体重が設定され、これが薬理学的作用の鋭敏な指標と考えられた。

(3) ヒトにおける知見 (参照2、3、4)

ヒトでは、100 mg/ヒトの用量で眠気及び目まいが8.7%の患者に観察された(プラセボでは5.7%)。ケトプロフェン6.25 mg/ヒトの単回経口投与は軽度の鎮痛効果を示した。

ヒトにおけるケトプロフェンの血漿半減期は短く(1.5～3時間)、6.25 mg/ヒトの経口投与後の薬理学的に効果のある期間は限られているため(4時間)、軽度の薬理学的効果を

誘導する投与量の半量に相当する薬理学的 NOAEL 3 mg/ヒト/日がヒトのデータから外挿することができる。

ヒトの臨床安全性試験では、上部腸管の不快感を除き、投与量の増加に関連する有害作用は認められず、また患者の年齢と有害反応には関連はなかった。有害作用はケトプロフェンの投与期間と関係しなかったため、反復投与によるケトプロフェンの蓄積もないと考えられた。

(4) 微生物学的特性

微生物学的特性に関する知見は得られなかった。

III. 食品健康影響評価

1. EMEA 及びオーストラリアの評価について

(1) EMEA での評価 (参照 2、3)

EMEA では毒性学的 ADI として、ウサギでの催奇形性試験の結果に基づく NOAEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、0.020 mg/kg 体重/日 (1.2 mg/ヒト/日) と設定している。

また、ケトプロフェンのヒトにおける血漿半減期は短く (1.5~3 時間)、経口投与後 (6.25 mg/成人) の薬理学的に効果のある期間は限られているため (4 時間)、軽度の薬理学的効果を誘導する投与量の半量に相当する 3 mg/ヒト/日を薬理学的 NOAEL としてヒトのデータから外挿することができるとしている。したがって、安全係数 10 を適用し、薬理学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日 (0.3 mg/ヒト/日) と設定している。

(2) オーストラリアでの評価 (参照 4)

一方、オーストラリア政府提出資料では、次のように評価している。毒性試験で見られたケトプロフェンの毒性症状は薬理活性の結果である。ウサギの催奇形性試験における 2 mg/kg 体重/日が、毒性試験における NOAEL の最小値であるが、ケトプロフェンの関与する毒性はイヌの亜急性試験やラットの急性試験の最低用量で認められた。催奇形性試験における投与期間及び毒性影響の調査範囲は一般的な毒性試験で認められる毒性影響の範囲を決定するには不十分である。したがって、ケトプロフェンの毒性影響に関して総合的な NOAEL を得ることはできないと考えられる。

さらに、薬理学的作用は明らかな毒性影響を引き起こす投与量よりも低い投与量で生じると考えられるため、ケトプロフェンについての NOAEL を決定するためにはより適切と考えられる。ウサギにおける血小板凝集阻害から、ケトプロフェンの薬理学的 NOAEL は、0.1 mg/kg 体重と考えられた。このエンドポイントは、プロスタグランジン合成阻害に関するものであり、薬剤の薬理学的作用の尺度となりうることから、安全係数は 100 が適切であると考えられた。したがって、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定された。この ADI は、ラット及びイヌの毒性試験における LOAEL に対し安全域が 3,000 あり、ウサギの胎児毒性に関する NOAEL に対しては 2,000 の安全域がある。

2. ADIの設定について

ケトプロフェンについては、遺伝毒性試験では、*in vitro* 及び *in vivo* の試験でいずれも陰性であり、マウス及びラットを用いた発がん性試験においても発がん性が認められていない。したがって、ケトプロフェンは、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性学的試験において得られた最も低い LOAEL は、イヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であった。この知見から毒性学的 ADI を設定するに当たって、種差 10、個体差 10、NOAEL ではなく LOAEL を用いることによる追加の 10 の安全係数 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

一方、ケトプロフェンの薬理学的活性から導き出された NOAEL は、ウサギにおける血小板凝集阻害における 0.1 mg/kg 体重と考えられた。この知見から薬理学的 ADI を設定するに当たって、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、薬理学的 ADI は、0.001 mg/kg 体重/日と考えられた。

薬理学的 ADI (0.001 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.003 mg/kg 体重/日) に比べ低い値であることから、ADI を設定するに当たっては、0.001 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

3. 食品健康影響評価について

以上より、ケト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適当と考えられる。

ケトプロフェン 0.001 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該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、オーストラリア政府提出資料の各種試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	オーストラリア政府資料
マウス	105 週間発がん性試験	0、4、8、16、32	発がん性無し	16 アミロイド症の発生増加及び死亡率増加
	催奇形性試験	経口	催奇形性無し	
	催奇形性試験	0、3、6、12		母動物：12 児動物：12
ラット	1 ヶ月間亜急性毒性試験	混餌	6	
	1 ヶ月間亜急性毒性試験	経口	2	
	4 週間亜急性毒性試験	0、6、12、25、50		6 空腸と回腸のうっ血
	5 週間亜急性毒性試験	0、2、6、18、27、36		2 雄で体重増加抑制
	3 ヶ月間亜急性毒性試験	0、6、12、24		設定できず。 全投与群で胃腸管及び脾臓に組織学的変化
	78 週間慢性毒性試験	0、4.5、7.5、12.5		設定できず。 全投与群で腸間膜リンパ節及び腎臓の組織学的変化、腎重量の増加
	91 週間発がん性試験 (続く13週間の観察期間)	0、3、4.5、7	発がん性無し	設定できず。 全投与群で死亡率の増加、小腸及び腎臓の組織学的変化
	繁殖試験	経口	3	
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、3、6、9		3 着床数と生存胎児数の減少
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、3、6、9		3 死亡
	周産期及び授乳期投与試験	0、3、6、9		母動物：3 体重増加抑制及び分娩遅延/不完全分娩 胎児及び生後の児：3 産児数減少及び新生児の死亡率の増加
	催奇形性試験	0、3、6、9		母動物：6 死亡率 児動物：9
	ウサギ	催奇形性試験	経口	母動物：設定できず 胎児：2
催奇形性試験		0、3、6、12		母動物：6 死亡及び体重減少 胎児：3 胚吸収数の増加

	催奇形性試験	0、2、4		母動物：2 体重増加抑制及び摂餌量の減少 胎児：2 死亡及び吸収胎児数の増加
	催奇形性試験	0、3、6、12		母動物：設定できず 全投与群で胃のび爛 胎児：6 平均生存胎児数の減少
	薬理的試験	経口		0.1 血小板凝集阻害
イヌ	1ヶ月間亜急性毒性試験	経口	2	
	5週間亜急性毒性試験	0、2、6、18、36		2 RBC及びWBCの増加、 腸の炎症及びうっ血
	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、6、12、24 0、3、6		設定できず。 全投与群で胃腸管の潰瘍
ヒヒ	6週間亜急性毒性試験	0、12、24		設定できず。 全投与群で、線維症及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う 粘膜の厚みの減少
	6ヶ月間亜急性毒性試験	経口	4.5	
	52週間慢性毒性試験	0、4.5、9、27		設定できず。 全投与群で、十二指腸粘膜 及び胃腸でのうっ血
ヒト	薬理的試験	6.25 mg/ヒト	3 mg/ヒト/日 軽度の鎮痛効果	
毒性学的 ADI			ADI : 0.02	設定できず
毒性学的 ADI 設定根拠資料			催奇形性試験 (ウサギ) 2 SF=100	
薬理的 ADI			0.005	0.001
薬理的 ADI 設定根拠資料			薬理的試験 (ヒト) 0.05 (3 mg/ヒト/日) SF=10	薬理的試験 (ウサギ) 0.1 SF=100

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	1日摂取許容量
AUC	薬物濃度時間曲線下面積
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
WBC	白血球数

<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;
KETOPROFEN SUMMARY REPORT ,1995
- 3 EMEA,COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS;
KETOPROFEN(extension to pigs) SUMMARY REPORT ,1996
- 4 オーストラリア政府提示資料
 - ① National Registration Authority (NRA, Australia) For Agricultural & Veterinary Chemicals, CHEMICAL RESIDUES SECTION EVALUATION REPORT, 2001
 - ② Ketoprofen
- 5 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp