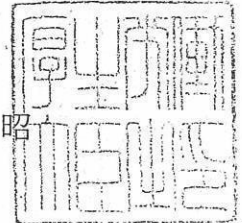


厚生労働省発食安0527第6号
平成22年5月27日

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1.1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

ケトプロフェン

平成22年7月2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

食品衛生分科会規程第8条第3項に規定する農薬・動物用
医薬品部会における決定事項の報告について

平成22年5月27日付け厚生労働省発食安0527第6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項の規定に基づくケト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るとともに、下記のとおり議決し、食品衛生分科会規程第8条第1項の規定により当部会の議決をもって食品衛生分科会の議決としたので、同条第3項の規定に基づき報告する。

記

ケトプロフェンについては、別紙のとおり食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定することが適当である。

(別添)

ケトプロフェン

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。

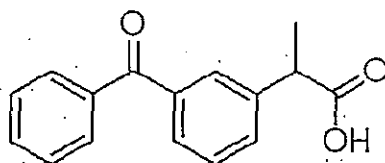
また、国内外でヒト用としても用いられ、腰痛症、変形性関節症等の鎮痛・消炎治療に貼付剤、ゲル剤及び座剤として使用されている。

(3) 化学名：

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

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

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₆H₁₄O₃

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。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	2~3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	EU	1又は4日
	3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	カナダ	1日
		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/日を静脈又は筋肉投与	EU	0日
	3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	カナダ	
		オーストラリア ニュージーランド	
豚	3mg/kg 体重/日を筋肉投与	EU	4日
		カナダ	7日
馬	2~3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	EU	1又は4日
	3mg/kg 体重/日を静脈又は筋肉投与	オーストラリア	24日
	2mg/kg 体重/日を静脈投与	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 分析対象化合物：ケトプロフェン

② 分析法の概要

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で定量する。

(2) 残留試験結果 (単位：μg/g(ml))

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	
牛	3mg/kg 体重/日を 3日間連続筋肉投与	4日	筋肉	<LOD	検出限界 0.025 定量限界 0.05
			脂肪	<LOD	
			肝臓	<LOD	
			腎臓	<LOD	
泌乳牛	3mg/kg 体重/日を 3日間連続筋肉投与	0, 12時間	乳	<LOD	

3. 許容一日摂取量 (ADI) 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。

無毒性量：0.1mg/kg 体重/日

(動物種) ウサギ

(投与方法) 経口投与

(期間) 単回

安全係数：100

薬理的 ADI : 0.001mg/kg 体重/日

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

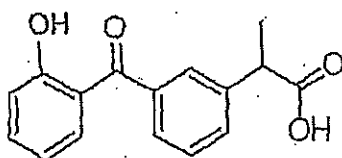
ケトプロフェンとする。

オーストラリアにおいて、2-(phenyl 3-alpha-hydroxybenzoyl)propionic acid (以下、代謝物 A という) に代謝されるケトプロフェンは、投与量のほとんどがケトプロフェンから代謝物 A となり、体内から短時間で排出されることから、ケトプロフェンのみを規制対象とするとされていることを踏まえ、残留の規制対象はケトプロフェンのみとすることとした。

なお、カナダにおいてもケトプロフェンのみを規制対象としている。

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。

<代謝物A>



(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、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 (理論最大摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	15.3
幼小児 (1~6 歳)	65.4
妊婦	18.3
高齢者 (65 歳以上) *	15.1

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙 2 のとおりである。

(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)

ケトプロフェン

食品名	基準値(案)	基準値現行	豪州	カナダ
	ppm	ppm	ppm	ppm
牛の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.25
牛の脂肪	0.05	0.05		
牛の肝臓	0.05	0.05	0.05	
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.8
牛の食用部分*1、*2	0.05	0.05	0.05	
豚の筋肉				0.1
豚の腎臓				0.05
乳	0.05	0.05	0.05	0.05

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。

*1: 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。

*2: 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)

ケト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*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0*2	0.5*2	0.9*2	1.0*2
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0*3	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分*1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		8.2	10.3	10.2	8.2
ADI 比 (%)		15.3	65.4	18.3	15.1

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

*1: 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い、肝臓又は腎臓の値を参照した。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(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19年3月8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)
平成21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
平成21年5月15日	第109回動物用医薬品専門調査会
平成21年6月18日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成21年10月1日	第303回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成22年5月27日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年6月4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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
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
山添 康	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教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
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)

ケトプロフェン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
牛の食用部分*	0.05
乳	0.05

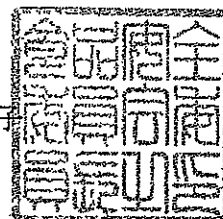
*：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第927号
平成21年10月1日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305031号をもって貴省から当委員会に意見を求められたケト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

ケトプロフェンの一日摂取許容量を0.001 mg/kg 体重/日とする。

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

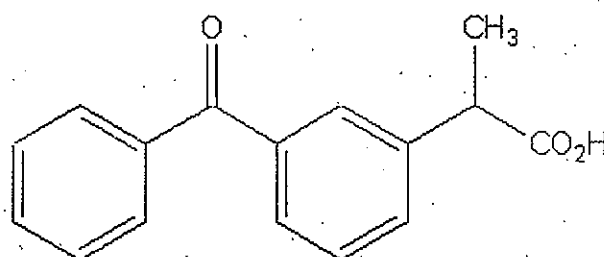
4. 分子式

$C_{16}H_{14}O_3$

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、アリ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 ($0.5\sim 2.7\%$) 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