

令和 7 年 7 月 16 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 石塚 真由美

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 7 年 1 月 8 日付け 6 消安第 5643 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

(案)

動物用医薬品評価書

ケトプロフェンを有効成分とする
牛の注射剤（ケトフィス）

令和7年（2025年）7月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
〈審議の経緯〉	2
〈食品安全委員会委員名簿〉	2
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉	2
要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 人に対する安全性	5
(1) 主剤	5
(2) 添加剤等	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（牛）	5
3. 牛に対する安全性	6
(1) 安全性試験	6
(2) 臨床試験	8
III. 食品健康影響評価	9
〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉	10
〈別紙 2：検査値等略称〉	11
〈参照〉	12
〈別添〉動物用医薬品評価書 ケトプロフェン（第4版）	

〈審議の経緯〉

- 2025年 1月 8日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（6消安第5643号）、関係資料の接受
- 2025年 1月 14日 第968回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 3月 24日 第278回動物用医薬品専門調査会
- 2025年 5月 27日 第984回食品安全委員会（報告）
- 2025年 5月 28日 から6月26日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2025年 7月 16日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2024年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江 友孝（委員長代理 第二順位）
頭金 正博（委員長代理 第三順位）
小島 登貴子
杉山 久仁子
松永 和紀

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2024年4月1日から）

- | | | |
|---------------|-------|---------------|
| 石塚 真由美（座長*） | 大山 和俊 | 平塚 真弘 |
| 小川 久美子（座長代理*） | 熊本 隆之 | 内木 綾 |
| 石川 さと子 | 桑村 充 | 中西 剛 |
| 伊吹 裕子 | 齋藤 文代 | 山本 昌美 |
| 笛吹 達史 | 島田 美樹 | *：2024年6月3日から |

要 約

ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、人及び動物用医薬品として国内外で使用されており、食品安全委員会において、ADI が 0.00065 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

ケトプロフェン及び代謝物である M1 を分析対象とし、牛に本製剤の臨床用量を投与した残留試験において、ケトプロフェンは、注射部位を除いて腎臓で最も高く、次いで脂肪、筋肉及び肝臓で比較的高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与 24 時間後以降、肝臓及び腎臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。M1 は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順で高値を示したが、筋肉及び脂肪は最終投与から 24 時間後以降、肝臓及び腎臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。

本製剤の安全性試験では、本製剤の通常投与量における忍容性が示された。臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかったことから、本製剤の牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、ケトプロフェンである。本製剤 1 mL 中にケトプロフェンが 100 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、牛（生後 13 月を超える雌の乳牛（食用に供するための搾乳がされなくなったものを除く）を除く）の呼吸器病における解熱である。(参照 1)

3. 用法・用量

1 日 1 回体重 1 kg 当たりケトプロフェンとして 3 mg を 1～3 日間皮下注射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、可溶化剤、防腐剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

ケトプロフェンは、1967 年にフランスのローヌプーラン社（現サノフィ社）で合成された非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であり、抗炎症、鎮痛及び解熱を効能・効果とする人用及び動物用医薬品として国内外で使用されている。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として、豚の細菌性肺炎における解熱を効能・効果とした注射剤「ディニタル」及び牛の発熱を伴う細菌性肺炎を対象としたケトプロフェンとツラスロマイシンの配合剤「ドラクシン KP」が承認されている。本製剤は、馬の呼吸器病における解熱を効能・効果として開発され、米国で 1990 年に「Ketofen」の製品名で承認を取得し、2021 年に牛の呼吸器病における解熱を効能・効果として承認を取得している。(参照 2)

今般、ゾエティス・ジャパン株式会社より本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

代謝物の略称を別紙 1 に、検査値等略称を別紙 2 に示した。

1. 人に対する安全性

(1) 主剤

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、人用及び動物用医薬品として国内外で使用されている。日本では、2023 年、食品安全委員会において、ADI として 0.00065 mg/kg 体重/日が設定されており、変更はない。(別添)

(2) 添加剤等

本製剤に使用されている溶剤は、「動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方(平成 26 年 10 月 14 日委員会決定)」(以下「考え方」という。)に基づき、動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度と考えられると評価した添加剤である。

pH 調節剤、可溶化剤及び防腐剤は、「考え方」1. (2) 又は 3. (3) ② (イ) に該当する。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。(参照 3、4)

2. 残留試験

(1) 残留試験(牛)

牛(去勢牛及び非妊娠牛、入荷時: 8~14 か月齢、投与開始時 400~500 kg、雌雄各 2 又は 3 頭/群)に、ケトプロフェン注射剤を 3 日間反復皮下投与(ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/日)する残留試験が実施された。最終投与終了時から 12、24、48、72、96 及び 120 時間後に動物をと殺し、採取した腎臓、肝臓、筋肉(背最長筋)、脂肪(腎周囲)、注射部位(中心部、周辺部)についてケトプロフェン及び M1 の組織中濃度を LC-MS/MS で測定(LOQ: 10 µg/kg)した。

結果を表 1 及び表 2 に示した。

ケトプロフェンの組織中濃度は、最終投与から 12 時間後において注射部位中心部で最も高く、次いで腎臓、注射部位周辺部、脂肪、筋肉、肝臓の順で高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、肝臓及び注射部位周辺部は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。注射部位中心は雄で最終投与から 120 時間後においても残留がみられたが、雌は 96 時間後以降、LOQ 未満となった。

M1 の組織中濃度は、最終投与から 12 時間後において腎臓で最も高く、次いで肝臓、注射部位中心部、注射部位周辺部、脂肪、筋肉の順で高値を示した。脂肪、筋肉及び注射部位周辺部は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、肝臓及び注射部位中心部は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。(参照 2、5)

表1 牛を用いた残留試験におけるケトプロフェンの組織中濃度 (µg/kg) ^a

投与後時間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	注射部位 ^b	注射部位周囲
12	823	10.3	25.0	37.5	2400 95300	719
24	108	11.9	<LOQ	<LOQ	6990 4210	27.1
48	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	782 50.9	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	101 11.6	<LOQ
96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	31.3 <LOQ	<LOQ
120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	42.0 <LOQ	<LOQ

a : 4頭 (6頭) の最小二乗平均値 (<LOQは5 µg/kgとして算出)

b : 上段は雄、下段は雌の最小二乗平均値 (<LOQは5 µg/kgとして算出)

表2 牛を用いた残留試験におけるM1の組織中濃度 (µg/kg) ^a

投与後時間	腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	注射部位	注射部位周囲
12	754	249	18.5	22.7	180	80.7
24	78.3	13.0	<LOQ	<LOQ	52.7	<LOQ
48	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
72	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
96	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

a : 4頭 (6頭) の最小二乗平均値 (<LOQは5 µg/kgとして算出)

3. 牛に対する安全性

(1) 安全性試験

① 安全性試験 (皮下、反復投与)

牛 (アンガス種、レッドアンガス種並びにヘレフォード種及びアンガス種の交雑種、約5~7か月齢、平均体重: 243.7 kg (雄)、244.9 kg (雌)、雌雄各4頭/群) に、本製剤の通常投与量、3倍量又は5倍量 (ケトプロフェンとして3、9又は15 mg/kg 体重/日) を1日1回、9日間、皮下に反復投与²する安全性試験が実施された。対照群には生理食塩液を投与した。一般状態観察、臨床観察、身体検査、注射部位観察、体重測定、摂餌量測定、摂水量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便潜血検査、剖

² 左・右頸部頭背側、左・右頸部尾背側、左・右頸部尾腹側、左・右頸部頭腹側及び左頸部中央の順で毎回異なる部位に投与

検及び病理組織学的検査³を実施した。(参照 2、6)

試験期間中に死亡はみられなかった。身体検査、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査及び尿検査では、本製剤投与に関連する異常はみられなかった。一般状態観察において、3 倍量以上の投与群で鮮血便がみられた。注射部位の観察では、投与量に相関した腫脹がみられた。剖検では、通常投与量以上の投与群で、第四胃幽門粘膜異常、腎臓皮質に斑状の褪色並びに注射部位の変色、浮腫、質感異常(硬化)及び異常内容物(繊維状物質)がみられた。病理組織学的検査において、第四胃では3 倍量以上の投与群で幽門粘膜の限局性潰瘍(1 頭は腹膜炎を伴う)がみられ、全て中等度で慢性化がみられた。腎臓では全群で尿細管変性/再生性変化とそれに伴う尿細管拡張及び間質線維化/細胞浸潤の発現頻度の増加がみられた。注射部位では通常投与量以上の投与群で、浮腫、フィブリン沈着、混合性炎症(mixed inflammation)、出血、皮下脂肪組織の壊死、骨格筋の変性及び再生化、血管内フィブリン血栓、化膿性炎並びに線維増殖がみられた。血液生化学検査では、本製剤投与に関連した変化として Alb、Ca、ALP 及び TP の低値がみられ、申請者は、第四胃潰瘍に起因すると考察している。

以上の結果から、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤の3 倍量又は5 倍量の9 日間(通常投与期間の3 倍)反復投与では第四胃潰瘍及びそれに起因する腹膜炎並びに腎病変の発現が懸念されたが、通常投与量では、第四胃潰瘍の発現はみられず腎臓の病変は軽微から軽度であり、忍容性は良好であると考えた。(参照 2、6)

② 注射部位忍容性試験

牛(アンガス種並びにアンガス種及びヘレフォード種の交雑種、体重:374~437 kg、雌雄各4 頭/群)に、本製剤(ケトプロフェンとして3 mg/kg 体重/日)を1 日1 回、3 日間反復皮下投与⁴する忍容性試験が実施された。対照群には生理食塩液を投与した。一般状態観察、臨床観察、注射部位観察及び体重測定を行い、投与開始7、14、28 又は42 日後に、各群の雌雄各1 頭を剖検し、全注射部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。(参照 2、7)

一般状態観察、臨床観察及び体重について本製剤投与に関連する変化はみられなかった。注射部位観察では、本製剤投与群において投与翌日から14 日後に腫脹がみられたが、投与21 日後では減少し、投与28 日後には消失した。硬結は投与翌日から長期にわたってみられた。それらに関連して剖検では、皮膚、皮下組織及び表在筋に変色がみられたが、変色部位の数及び体積は経時的に減少した。病理組織学的に軽微から高度の出血、フィブリン沈着、浮腫、血栓、脂肪壊死、混合性炎症(mixed cell inflammation)、肉芽腫性炎又は線維化が観察された。投与28 及び42 日後の所見には回復傾向がみられ、肉眼的変化や所見の体積変化の推移と一致していた。対照群では、注射部位の熱感、硬結又は腫脹は一過性で、剖検時に肉眼的変化はみられず、病理組織学的に観察された炎症性反応は概ね軽微であった。

³ 注射部位については肉眼的変化がみられた個体のみ実施

⁴ 左頸部頭側、右頸部頭側及び左頸部尾側の順で投与

以上の結果、本製剤の皮下投与は動物の一般状態に有害影響を及ぼさず、注射部位の炎症性反応は回復性であることが示されたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤の常用量を3日間反復皮下投与する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照2、7)

(2) 臨床試験

牛の呼吸器病に伴う発熱に対する本製剤の有効性及び安全性を検討するため、米国内4施設において、発熱並びに中等度以上の呼吸促拍及び抑鬱を伴う牛(英国系並びに英国系及びヨーロッパ大陸系の肉用交雑種、約5~8か月齢、体重:136.5~347.5 kg、雌雄、25~26頭/群/施設、総計202頭)を用いて、被験薬群には、本製剤(ケトプロフェンとして3 mg/kg 体重)を、対照薬群には0.9%生理食塩液を頸部皮下に単回投与する臨床試験が実施された。投与6時間後まで一般状態観察及び有害事象観察を行い、投与後6時間に呼吸及び活力のスコアリング⁵並びに直腸温測定を実施した。

対照薬群及び被験薬群とも、一般状態の異常及び有害事象の発現はみられなかったことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤の臨床使用における安全性に問題はないと考えた。(参照2、8)

⁵ 呼吸:0(正常)~3(重度の呼吸促拍)、活力:0(正常)~4(瀕死)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、人及び動物用医薬品として国内外で使用されており、日本では0.00065 mg/kg 体重/日のADIが設定されている。

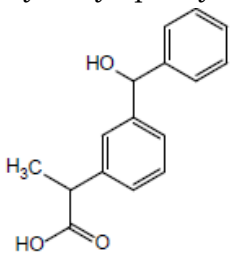
本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

ケトプロフェン及び代謝物であるM1を分析対象とし、牛に本製剤の臨床用量を投与した残留試験において、ケトプロフェンは、注射部位を除いて腎臓で最も高く、次いで脂肪、筋肉及び肝臓で比較的高値を示した。脂肪及び筋肉は最終投与24時間後以降、肝臓及び腎臓は48時間後以降、LOQ未満となった。M1は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順で高値を示したが、筋肉及び脂肪は最終投与から24時間後以降、肝臓及び腎臓は48時間後以降、LOQ未満となった。

本製剤の安全性試験では、本製剤の通常投与量における忍容性が示された。臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかったことから、本製剤の牛に対する安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

〈別紙 1 : 代謝物/分解物略称〉

略称	化学名/構造式
M1	<p>2-(3-(hydroxyl (phenyl) methyl) phenyl) propionic acid</p> 

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake : 許容一日摂取量
Alb	albumin : アルブミン
ALP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
Ca	calcium : カルシウム
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOQ	limit of quantification : 定量限界
TP	total protein : 総タンパク質

〈参照〉

1. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ケトフィス」(非公表)
2. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料の概要「ケトフィス」(非公表)
3. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価の考え方(平成26年10月14日食品安全委員会決定)
4. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果 令和6年12月4日現在
5. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料15-2(非公表)
6. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料9-1(非公表)
7. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料9-2(非公表)
8. ズエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料14-1(非公表)

ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について（案）

1. 実施期間 令和7年5月28日～令和7年6月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 ケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ケトフィス）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。