



府食第940号
平成26年12月11日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 山手 丈至

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

平成26年9月8日付け厚生労働省発食安0908第1号をもって厚生労働省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。

動物用医薬品評価書

ケトプロフェン
(第2版)

2014年12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	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	5
○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	5
○要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況等	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）	8
(1) 薬物動態試験（ラット、経口投与①）	8
(2) 薬物動態試験（ラット、経口投与②）	9
(3) 薬物動態試験（ラット、筋肉内投与及び皮下投与）	11
(4) 薬物動態試験（ラット）	13
(5) 薬物動態試験（ウサギ、経口投与）	13
(6) 薬物動態試験（ラット、豚及び牛）	13
(7) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚）	14
(8) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル）	14
(9) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）	14
(10) 薬物動態試験（イヌ）	14
(11) 薬物動態試験（豚）	14
(12) 薬物動態試験（牛）	16
(13) 薬物動態試験（馬）	18
2. 残留試験	18
(1) 残留試験（豚）	18
3. 遺伝毒性試験	20
4. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験（マウス及びラット）	21
(2) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ）	21

5. 亜急性毒性試験	22
(1) EMEA の評価書 (各種動物)	22
(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(3) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(4) 5 週間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(6) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	25
(7) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与) <参考資料>	25
(8) 5 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
(9) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
(10) 6 週間亜急性毒性試験 (ヒヒ)	27
6. 慢性毒性及び発がん性試験	27
(1) EMEA の評価書 (各種動物)	27
(2) 105 週間発がん性試験 (マウス)	28
(3) 78 週間慢性毒性試験 (ラット)	28
(4) 91 週間発がん性試験 (ラット)	28
(5) 52 週間慢性毒性試験 (ヒヒ)	29
7. 生殖発生毒性試験	29
(1) EMEA の評価書 (各種動物)	29
(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)	29
(3) 器官形成期投与試験 (ラット、筋肉内投与) <参考資料>	30
(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)	31
(5) 発生毒性試験 (マウス)	31
(6) 発生毒性試験 (ラット)	32
(7) 発生毒性試験 (ウサギ)	33
(8) 発生毒性試験 (アカゲザル) <参考資料>	34
8. その他	34
(1) 忍容性試験	34
(2) 薬理学的作用	34
(3) ヒトにおける知見	36
(4) 微生物学的特性	36
III. 食品健康影響評価	37
1. EMEA 及び豪州の評価について	37
(1) EMEA での評価	37
(2) 豪州での評価	37
2. 食品健康影響評価について	37

・表 18 EMEA 及び豪州政府提出資料の各種試験における無毒性量等の比較	39
・別紙 1：代謝物/分解物略称	41
・別紙 2：検査値等略称	42
・参照	43

〈審議の経緯〉

第1版関係：残留基準の設定（2項諮問）

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2007年 3月 5日 厚生労働大臣から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）、関係資料の接受（参照2～5）

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日から7月17日まで 国民からの意見・情報の募集

2009年 9月 29日 動物用医薬品専門調査会座長から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

（同日付で厚生労働大臣に通知）

第2版関係：残留基準の設定（1項諮問）

2014年 9月 8日 厚生労働大臣から残留基準の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0908第1号）、関係資料の接受（参照6～16）

2014年 9月 16日 第530回食品安全委員会（要請事項説明）

2014年 10月 31日 第171回動物用医薬品専門調査会

2012年 12月 11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〉

（2009年6月30日まで）

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2月1日から

**：2007年4月1日から

（2011年1月6日まで）

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

*：2009年7月9日から

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	能美 健彦
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

(2013年10月1日から)

山手 丈至 (座長*)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理*)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

* : 2013年10月22日から

〈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〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	津田 修治	能美 健彦
井上 松久 (座長代理)	寺本 昭二	
今井 俊夫	頭金 正博	

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、各種毒性試験等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態（ラット、ウサギ及び豚）、残留（豚）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（マウス、ラット、イヌ及びサル）及び一般薬理の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、豚、牛及び馬）、残留（豚）、遺伝毒性、急性毒性、亜急性毒性（ラット、イヌ及びヒヒ）、慢性毒性及び発がん性（マウス、ラット及びヒヒ）、生殖発生毒性（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）等の試験成績である。

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最小毒性量（LOAEL）は、イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験及びラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であった。毒性学的一日摂取許容量（ADI）の設定に当たっては、種差 10、個体差 10、無毒性量（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 を 0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

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 を、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

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、ケトプロフェンの ADI を 0.001 mg/kg 体重/日と設定した。

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-ベンゾイルフェニル) プロピオン酸

英名：2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid

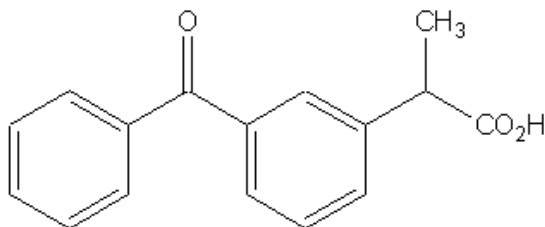
4. 分子式

$C_{16}H_{14}O_3$

5. 分子量

254.28

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

ケトプロフェンは、アリアルプロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。ラセミ混合物であるが、**S (+)**体の方が**R (-)**体より薬理的な活性を有する。

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。イヌ及び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。

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。

国内外で、ヒト用医薬品としても用いられ、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。（参照 1～4）

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に基づく動物用医薬品の製造販売承認の申請（ケトプロフェンを有効成分とする豚の筋肉注射剤）に係る残留基準設定の評価要請がなされている。（参照 6）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA 評価書、豪州政府提出資料、動物用医薬品製造販売承認申請書の添付資料等を基に、毒性等に関する主な知見を整理した。

代謝物/分解産物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

薬物動態試験 [II. 1. (1)~(4)] は、ケトプロフェンのメチル基を ^{14}C で標識したものをを用いて実施された。

1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）

(1) 薬物動態試験（ラット、経口投与①）

ラット（Wistar 系、雄、雌及び妊娠 18 日の雌）を用いた ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回又は反復（21 回）強制経口投与（5 mg/kg 体重/日）による薬物動態試験が実施された。試験群の構成及び試験の種類を表 1 に示した。各試料（血液、組織、胆汁、排泄物等）中放射活性を燃焼-液体シンチレーション計測（LSC）により測定した。（参照 6、7）

表 1 試験群の構成と試験の種類

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重/回)	性別	試験の種類（動物数）
1	単回強制経口	5	雄	吸収、全身オートラジオグラフィ、分布、排泄（胆汁含む）（n=3）
2			雌	吸収、分布、排泄（n=3）
3			妊娠雌	全身オートラジオグラフィ（n=3）
4	21 回強制経口		雄	分布、排泄（n=3）

① 吸収

血中濃度は、雌雄共に単回投与 30 分後に C_{\max} に達し、投与 6 時間後まで雌では緩やかに、雄では一過性の上昇傾向を示したのち減衰し、投与 48 時間後には雌雄共に C_{\max} の約 1.5/100 に減少した。投与 6 時間後以降の $T_{1/2}$ は雄で 6.07 時間、雌で 5.42 時間であった。

② 分布

a. 全身オートラジオグラフィ

雄では単回投与 15 分後に肝臓、腎臓、肺、血液及び皮下脂肪に高い分布がみられ、投与 30 分及び 6 時間後も同様の分布パターンを示した。妊娠雌では母体血液及び胎盤に高い分布がみられ、胎児への移行も若干観察された。母体の他の組織の分布パターンは雄とほぼ同様であった。

b. 組織中濃度

単回投与後では、雄の脂肪及び精巣を除き、雌雄共に、いずれの組織も投与 30 分後に最高濃度を示し、以後漸減した。組織中濃度は、雌雄共に投与後短時間では胃で

最も高く、次いで腎臓、腸及び肝臓で高かった。

反復投与後では、各回投与 24 時間後の組織中濃度は、腎臓、肺、脾臓、心臓、膵臓及び腸で反復投与により高くなる傾向がみられたが、第 14 回投与 24 時間後の腎臓を除き、単回投与より有意に高い濃度はみられなかった。最終投与 168 時間後の各組織中濃度は、単回投与後と比べ肝臓で 6.1 倍、腎臓で 6.4 倍、皮下脂肪で 9.3 倍を示したが、肝臓及び腎臓における分布率は 0.05%以下であった。

③ 排泄

単回投与後の尿及び糞中における総排泄率を表 2 に示した。投与後 48 時間で投与放射活性の約 90%が排泄され、投与後 168 時間で排泄はほぼ終了した。

単回投与 168 時間後の尿及び糞中排泄率は、雄で投与放射活性のそれぞれ 42.3%及び 51.3%、雌でそれぞれ 59.5%及び 29.8%であり、雌では雄に比べて糞中排泄が少なく、尿中排泄が多かった。

反復投与後の尿及び糞中における排泄率は、投与回数に比例して最終投与 24 時間後まで直線的に増加し、単回投与後と同様、最終投与後 168 時間で排泄はほぼ終了した。最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与放射活性の 41.9%及び 46.7%であった。

胆汁中排泄率は、単回投与後 6 時間で投与放射活性の 72.1%、投与後 48 時間で 84.2%に達した。投与後 6 時間の胆汁中排泄物を十二指腸内に投与した場合、投与後 48 時間の胆汁中への再排泄率は 69.1%、尿中排泄率が 13.9%であった。

呼気中へはほとんど排泄されなかった。

表 2 ラットにおける ¹⁴C 標識ケトプロフェンの経口投与後の総排泄率 (%)

投与経路	投与後経過時間 (h)					
	0~24		0~48		0~168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	67.3	73.1	87.9	86.4	93.6	89.3

(2) 薬物動態試験 (ラット、経口投与②)

ラット (Wistar 系、雄及び妊娠 20 日の雌) を用いた ¹⁴C 標識ケトプロフェンの経口投与 (5 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。各試料中放射活性を燃焼-LSC により測定、代謝物を薄層クロマトグラフィー (TLC) により分析した。(参照 6、8)

① 胎児内移行

胎児中濃度は、測定した全時点において母体血液及び血漿中濃度より低く、投与 6 時間後までは胎盤中濃度より低かった。羊水中濃度は胎児中濃度より低かった。胎児 1 匹への分布率は低く、投与 2 時間後で投与放射活性の 0.35%であり、投与 24 時間後には 0.03%に減少した。1 腹への分布率は投与 2 時間後で 3.85%、投与 24 時間後には 0.42%であった。

② 胆汁排泄物及び¹⁴C 標識ケトプロフェンの腸管吸収

十二指腸及び大腸を結紮した雄に、¹⁴C 標識ケトプロフェン経口投与 6 時間後の胆汁又は¹⁴C 標識ケトプロフェンを注入し、注入 1 時間後の腸管内容物及び腸管壁の放射活性を測定し、腸管における再吸収を検討した。

胆汁注入後では、小腸及び大腸における吸収率は注入放射活性のそれぞれ 60.0%及び 75.7%であり、腸壁への分布はそれぞれ 16.2%及び 2.9%であった。¹⁴C 標識ケトプロフェン注入後では、腸のいずれの部位でも約 99%が吸収され、腸壁には約 0.7%が残っていた。

③ 血清タンパク結合能

¹⁴C 標識ケトプロフェンを投与した雄の投与 30 分後の血清 (*in vivo*) 又は牛血清アルブミン (*in vitro*) を用いて血清タンパク結合能を検討した。

¹⁴C 標識ケトプロフェン投与血清における結合率は 69.6%であった。牛血清アルブミンにおける結合率には二相性の曲線がみられ、牛血清アルブミンのケトプロフェンに対する結合部位は 2 種類あることが認められた。

④ 代謝

a. 尿及び胆汁中代謝物

¹⁴C 標識ケトプロフェンを投与した雄の投与後 24 時間の尿及び投与後 6 時間の胆汁中の代謝物を分析した。

尿中で約 20 種の代謝物がみられ、ケトプロフェン、M2、M3 及び M5 の 4 種で尿中放射活性の 60%を占めた。脱抱合処理により、ケトプロフェンが 10%増加した。尿中の主要代謝物の M3 及び M5 はケトプロフェンの hydroxy benzoyl 体であった。

胆汁中で 10 数種の代謝物がみられ、ケトプロフェンが胆汁中放射活性の 37.9%を占めた。脱抱合処理により、ケトプロフェンの割合は 77.9%を占めた。

b. 腸管における胆汁排泄物及び¹⁴C 標識ケトプロフェンの代謝

十二指腸を結紮した雄に、¹⁴C 標識ケトプロフェン経口投与後 6 時間の胆汁又は¹⁴C 標識ケトプロフェンを注入し、胆汁注入 2 時間後又は¹⁴C 標識ケトプロフェン注入 15 分後の腸粘膜及び小腸平滑筋の代謝物を分析し、腸管における胆汁排泄物及び¹⁴C 標識ケトプロフェンの代謝を検討した。

胆汁注入後の抱合体の割合は小腸粘膜において 90.3%であったのに対し、小腸平滑筋では 36.6%であり、遊離体の割合が増加した。¹⁴C 標識ケトプロフェン注入後ではいずれの部位においてもケトプロフェンのままであった。

c. 腸内細菌による胆汁排泄物の代謝

ネオマイシン投与又は無投与の雄由来の摘出十二指腸、盲腸及び大腸を結紮し、内部に¹⁴C 標識ケトプロフェン経口投与後 6 時間の胆汁を注入して、その腸管内容物の上清を分析し、腸内細菌による胆汁中排泄物の代謝を検討した。

ネオマイシン無投与及び投与群における加水分解率は、小腸ではそれぞれ 20.5%及

び 19.8%、盲腸ではそれぞれ 88.1%及び 64.2%、大腸では 68.1%及び 47.1%であり、抱合体の加水分解には腸内細菌が関与していると考えられた。

(3) 薬物動態試験（ラット、筋肉内投与及び皮下投与）

ラット（Wistar 系、雄、雌及び妊娠 20 日の雌）を用いた ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回若しくは反復（21 回）筋肉内投与又は単回皮下投与（いずれも 2.5 mg/kg 体重/回）による薬物動態試験が実施された。試験群の構成及び試験の種類を表 3 に示した。各試料中放射活性を燃焼-LSC により測定、代謝物を TLC により分析した。（参照 6、9）

表 3 試験群の構成と試験の種類

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重/回)	性別	試験の種類（動物数）
1	単回筋肉内	2.5	雄	血中濃度、全身オートラジオグラフィー、分布、排泄（胆汁含む）、代謝（n=3）
2			雌	血中濃度、分布、排泄、代謝（n=3）
3			妊娠雌	全身オートラジオグラフィー、分布（n=3）
4	単回皮下		雄	血中濃度、分布、排泄（胆汁含む）、代謝（n=3）
5			雌	血中濃度、分布、排泄、代謝（n=3）
6			21 回筋肉内	雄

① 血中濃度

筋肉内投与では、血中濃度は雌雄共に投与 15 分後に C_{\max} を示し、その後投与 2 時間後までは急速に ($T_{1/2}$: 雄で 1.07 時間、雌で 1.05 時間)、以降は緩やかに消失し [$T_{1/2}$ (投与 6~48 時間後): 雄で 7.46 時間、雌で 9.98 時間]、投与 48 時間後には、 C_{\max} の 2%以下に減少した。

皮下投与では、血中濃度は雌雄共に筋肉内投与と同様、投与 15 分後に C_{\max} を示し、投与 2 時間後までは急速に減少した ($T_{1/2}$: 雄で 0.72 時間、雌で 2.24 時間)。投与 6 時間後に再び上昇し、以降減少して ($T_{1/2}$: 雄で 7.83 時間、雌で 6.54 時間) 投与 48 時間後には C_{\max} の 2.5%以下になった。

筋肉内及び皮下投与後の血中濃度は、[II. 1. (1)] の経口投与後と比較して、全測定時点において投与量に対する比率より低い値を呈した。

② 分布

a. 全身オートラジオグラフィー

雄では、筋肉内投与 5 分後に投与部位近辺の結合組織及び血液に最も高い分布が、次いで肺、肝臓及び腎臓皮質に高い分布がみられた。投与 15 分後には上部小腸内容物に高い分布がみられた。投与 6 時間後には血中濃度が肝臓と同じ濃度に減少し、腎臓では皮質で低くなり皮髄境界部に高い分布がみられた。

b. 組織中濃度

単回筋肉内投与後ではいずれの組織中濃度も投与 15 分後に最高値を示し、以後漸減した。雌雄共に腎臓中濃度が最も高く、血漿、肝臓及び小腸が高濃度を示し、中枢神経系は低かった。単回皮下投与でも筋肉内投与とほぼ同様の分布を示した。

反復筋肉内投与後では、第 7、14 回及び最終投与 24 時間後ではほぼ同程度であり、最終投与 24 時間後の組織中濃度は腎臓が最も高く、第 1 回投与後の濃度の約 2.5 倍を示した。最終投与 168 時間後の腎臓中濃度は、第 1 回投与 24 時間後の 5.5 倍であったが、分布率は投与放射活性の 0.02%以下であった。

③ 胎児内移行

全身オートラジオグラフィーの結果から、筋肉内投与 5 分後では、卵巣及び子宮への分布は母体の肝臓と同様であったが、胎盤は子宮より低かった。胎児では肝臓及び血液に高く分布し、眼球及び中枢神経系には母体と同様に分布はみられず、他は胎盤より低かった。投与 6 時間後に胎児の筋肉への分布が高くなり、胎盤と同程度となった。投与 48 時間後には子宮に低い分布がみられたが、胎児、胎盤及び卵巣には認められず、投与 96 時間後には母体の腎臓以外に分布はみられなかった。

胎児中濃度は、全測定時点において母体血漿中濃度より有意に低く、羊水中濃度は胎児中濃度より低かった。胎児への分布率は、投与 6 時間後に投与放射活性の 0.19%/匹、投与 24 時間後に 0.05%/匹に減少した。

④ 排泄

単回筋肉内又は皮下投与後の尿及び糞中への総排泄率を表 4 に示した。単回筋肉内投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は、雄で投与放射活性のそれぞれ 56.7%及び 37.3%、雌でそれぞれ 70.1%及び 23.4%であり、雌の尿中排泄率が高かった。皮下投与でもほぼ同様の結果が得られた。

反復筋肉内投与後の尿及び糞中における排泄率は、投与回数に比例し第 21 回（最終）投与 24 時間後まで直線的に増加し、単回投与後と同様、最終投与 168 時間後に排泄はほぼ終了した。最終投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は投与放射活性のそれぞれ 51.4%及び 44.6%であった。

雄における筋肉内及び皮下投与後の胆汁中排泄率を表 5 に示した。胆汁排泄率は両投与経路で同様のパターンを示し、皮下投与の方がやや高い傾向であった。

表 4 ラットにおける ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回筋肉内及び皮下投与後の総排泄率 (%)

投与経路	投与後経過時間 (h)					
	0~24		0~48		0~168	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
筋肉内	73.6	83.6	89.6	91.9	94.0	93.5
皮下	63.5	76.5	86.9	87.6	92.0	90.7

表 5 ラットにおける ^{14}C 標識ケトプロフェンの筋肉内及び皮下投与後の胆汁中排泄率 (%)

投与経路	投与後経過時間 (h)		
	0~4	0~6	0~48
筋肉内	82.7	84.6	85.4
皮下	84.3	88.8	91.5

⑤ 代謝

筋肉内投与 1 時間後の血漿中にはケトプロフェンが 90%以上みられた。

筋肉内投与後 24 時間の尿中には、ケトプロフェンが最も多くみられ (25.6%)、他の主要代謝物である M2、M3 及び M5 と合わせて尿中放射活性の約 60%を占めた。脱抱合処理によりケトプロフェンの抱合体が約 18%みられた。

(4) 薬物動態試験 (ラット)

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、消化管及び全身での 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。(参照 4)

(5) 薬物動態試験 (ウサギ、経口投与)

ウサギ (品種不明、体重 2.5 kg、雄) を用いた ^{14}C 標識ケトプロフェンの単回強制経口投与 (5 mg/kg 体重/日) による薬物動態試験が実施された。各試料 (血液及び排泄物) 中放射活性を燃焼-LSC により測定した。

血中濃度は投与 2 時間後に C_{\max} に達し、以後減少し、投与 48 時間後には C_{\max} の約 1/100 以下となった。投与 2~12 時間後の $T_{1/2}$ は 2.28 時間であった。

尿及び糞中排泄率を表 6 に示した。投与量の大部分が尿中に排泄された。(参照 6、7)

また、投与後 24 時間の尿を TLC で分析した結果、20 数種の代謝物が認められ、主にケトプロフェン及び M2 であった。(参照 6、8)

表 6 ウサギにおける ^{14}C 標識ケトプロフェンの経口投与後の尿及び糞中排泄率 (%)

投与経路	投与後経過時間 (h)					
	0~12		0~24		0~120	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞
経口	84.5	0.5	90.3	0.6	92.3	1.2

(6) 薬物動態試験 (ラット、豚及び牛)

ケトプロフェンは、ケトンのカルボニル基が還元された誘導体である [2-(3-(hydroxyl (phenyl)methyl)phenyl) propionic acid] (以下「代謝物 A」という。) 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 標識ケトプロフェンの豚肝臓のミ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。¹⁴C 標識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みられた。(参照 2~4)

(7) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚)

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。(参照 4)

(8) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル)

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 分後からサルの 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 時間後 (サル) から 24 時間後 (ラットとイヌでの最長時間) まで検出された。代謝物 A は、投与 30 分後 (ラット) から 12 時間後 (イヌ) までの間で検出された。(参照 4)

(9) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト)

種々の動物種やヒトの肝臓分画を用いた *in vitro* における ¹⁴C 標識ケトプロフェンの還元能力を比較すると、ヒトミクロソームが最も高い活性を示した。還元能力は、pH 6の方が pH 7.4 より高く、ミ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。(参照 4)

(10) 薬物動態試験 (イヌ)

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。(参照 4)

(11) 薬物動態試験 (豚)

① 放射性ケトプロフェン

a. 豚を用いた ¹⁴C 標識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、 $12.74 \pm 2.50 \mu\text{g eq/mL}$ が観察された。24 時間後には、 $0.07 \pm 0.01 \mu\text{g eq/mL}$ 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。(参照 3)

- b. 豚を用いた ^{14}C 標識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。(参照 3)
- c. 豚を用いた ^{14}C 標識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 $\mu\text{g eq/g}$)、肝臓 (3.02 $\mu\text{g eq/g}$)、投与部位 (12.40 $\mu\text{g eq/g}$)、皮膚+脂肪 (約 1 $\mu\text{g eq/g}$) 及び筋肉 (約 0.5 $\mu\text{g eq/g}$) であった。投与 24 時間後には、腎臓で 2.07 $\mu\text{g eq/g}$ 、肝臓で 0.24 $\mu\text{g eq/g}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$ であった。投与 96 時間後では、 ^{14}C 標識ケトプロフェンは腎臓 (0.82 $\mu\text{g eq/g}$) 及び肝臓 (0.07 $\mu\text{g eq/g}$) でのみ検出された。(参照 3)
- d. ^{14}C 標識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%、投与部位 94% で、代謝物 A/総残留物比率は、腎臓 29%、肝臓 78%、脂肪 10%、投与部位 3%であった。(参照 3)

② 非放射性ケトプロフェン

- a. 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 \pm 0.02 L/kg)。平均滞留時間 (MRT) は、2.32 \pm 0.41 時間であった。(参照 3)
- b. 豚 (ランドレース種、雌雄各 3 頭) を用いたケトプロフェン製剤の単回経口、筋肉内又は静脈内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重) による薬物動態試験 (クロスオーバー試験) が実施された。経時的に血漿中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (定量限界 : 0.025 $\mu\text{g/mL}$) により測定した。
各投与経路における薬物動態パラメータを表 7 に示した。経口及び筋肉内投与におけるケトプロフェンのバイオアベイラビリティは高かった。(参照 6)

表 7 豚におけるケトプロフェン製剤の薬物動態パラメータ

投与経路	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	MRT (h)	Vd (L/kg)	CL (L/kg·h)	バイオア ベイラビ リティ (%)
経口 (液剤)	1.00	10.57	2.98	40.66	5.63	0.28	0.064	83.64
経口 (散剤)	1.72	5.36	2.99	36.06	5.41	0.27	0.064	75.61
筋肉内	0.75	12.93	1.93	46.21	3.14	0.17	0.064	95.92
静脈内			1.98	47.84	2.36	0.18	0.064	

(12) 薬物動態試験 (牛)

① 放射性ケトプロフェン

- a. 牛では、筋肉内投与後、速やかに吸収される (T_{1/2} ka=0.15~0.25 時間)。バイオアベイラビリティは、85~100%の範囲であった。(参照 2、4)
- b. 牛を用いて ¹⁴C 標識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。投与部位は 85%近かった。(参照 2、4)
- c. 牛を用いて ¹⁴C 標識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 時間後の投与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 は腎臓のみから検出された (ケトプロフェンとして 0.19±0.14 µg/g、代謝物 A として 0.24±0.17 µg/g)。他の組織では、検出限界 (ケトプロフェン: 0.025 µg/g、代謝物 A: 0.05 µg/g) 未満、又は定量限界 (ケトプロフェン: 0.05 µg/g、代謝物 A: 0.1 µg/g) 未満であった。3 回目の投与部位では、ケトプロフェンのみが検出され、平均濃度は 1.51±1.68 µg/g であった。(参照 2、4)
- d. 子牛 (雄 3 頭、46~52 kg) を用いて ¹⁴C 標識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 µg eq/mL、T_{max} は投与約 45 分後、代謝物 A の血漿 C_{max} は 3.87±0.71 µg eq/mL、T_{max} は投与 3 時間後であった。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 µg eq/mL) 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、未変化体は僅か 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 µg eq/mL) を上回る放射活性はなかった。投与部位の筋肉では少量の放射活性が検出された (1.05~12.3 µg eq/mL)。(参照 2、4)

- e. ^{14}C 標識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 0.1~10 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。(参照 2、4)

② 非放射性ケトプロフェン

- 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 時間後、 C_{\max} は 11.10 ± 1.12 $\mu\text{g/mL}$ 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。バイオアベイラビリティは $102.7 \pm 7.6\%$ であった。(参照 4)
- 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 $\mu\text{g/mL}$ 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。(参照 4)
- 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二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 $\mu\text{g/mL}$ 、2 回目及び 3 回目は 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 未満であった。ケトプロフェンの $T_{1/2}$ は 2.79 ± 0.33 時間、絶対的バイオアベイラビリティは $90 \pm 4\%$ 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。(参照 4)
- 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 及び 0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。(参照 4)
- 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($0.025 \mu\text{g/mL}$)未満であった。(参照4)

(13) 薬物動態試験 (馬)

- ① 馬を用いた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。(参照2)
- ② 馬を用いた残留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。(参照2)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚)

- a. 豚 [交雑種 (LWD)、2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/投与群] にケトプロフェン製剤を一日1回、3日間筋肉内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与1、2、3、5及び7日後のケトプロフェン及び代謝物Aの組織中濃度を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) (定量限界: $0.005 \mu\text{g/g}$) により測定した。

各組織中のケトプロフェン濃度を表8に、代謝物Aの濃度を表9に示した。ケトプロフェンは投与部位筋肉で最終投与3日後まで、肝臓、腎臓及び小腸では最終投与2日後まで検出され、以降はいずれの組織も定量限界未満となった。代謝物Aは、肝臓、腎臓及び投与部位筋肉で最終投与1日後のみ検出された。(参照6)

表8 豚における3日間筋肉内投与後の各組織中ケトプロフェン濃度① ($\mu\text{g/g}$)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	0.010~0.016	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	/
腎臓	0.012~0.043	<0.005~0.006	<0.005	<0.005	/
小腸	0.010~0.017	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	/
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	0.007~1.316	<0.005~0.056	<0.005~0.015	<0.005	<0.005
投与部位 周辺筋肉	<0.005~0.049	<0.005	<0.005	/	/
脂肪	<0.005~0.005	<0.005	<0.005	/	/

/ : 測定せず

表 9 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中の代謝物 A 濃度① (µg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005	/
腎臓	<0.005~0.018	<0.005	<0.005	<0.005	/
小腸	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	<0.005~0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与部位 周辺筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
脂肪	<0.005	<0.005	<0.005	/	/

/ : 測定せず

- b. 豚 [交雑種 (LWD)、2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/投与群] にケトプロフェン製剤を一日 1 回、3 日間筋肉内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後のケトプロフェン及び代謝物 A の組織中濃度を LC/MS/MS (定量限界 : 0.005 µg/g) により測定した。

各組織中のケトプロフェン濃度を表 10 に、代謝物 A の濃度を表 11 に示した。ケトプロフェンは、投与部位筋肉で最終投与 5 日後まで、肝臓、腎臓及び小腸では最終投与 7 日後まで検出された。代謝物 A は、投与部位筋肉で最終投与 1 日後まで、肝臓では最終投与 2 日後まで、腎臓では最終投与 5 日後まで検出されたほかは定量限界未満であった。(参照 6)

表 10 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中ケトプロフェン濃度② (µg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	0.013~0.016	0.009~0.013	0.016~0.020	0.015~0.020	0.005~0.011
腎臓	0.023~0.138	0.011~0.050	0.010~0.020	<0.005~0.020	<0.005~0.007
小腸	0.015~0.042	0.010~0.017	0.009~0.016	0.010~0.018	<0.005~0.007
筋肉	<0.005~0.011	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	0.019~1.564	0.007~0.015	<0.005~0.009	<0.005~0.006	<0.005
投与部位 周辺筋肉	0.011~0.050	<0.005~0.006	<0.005	<0.005	/
脂肪	<0.005~0.015	<0.005~0.007	<0.005	<0.005	/

/ : 測定せず

表 11 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中の代謝物 A 濃度② (µg/g)

試料 (n=4)	最終投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	0.011~0.032	0.006~0.018	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	0.013~0.056	0.007~0.044	<0.005~0.015	<0.005~0.013	<0.005

小腸	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	/	/
投与部位 筋肉	<0.005~0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与部位 周辺筋肉	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/
脂肪	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/

/ : 測定せず

3. 遺伝毒性試験

表 12 及び 13 のとおり、ケトプロフェン及び代謝物 A の遺伝毒性試験が実施された。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL 細胞) を用いたケトプロフェンの染色体異常試験において、染色体異常誘発性が疑陽性であったが、*in vivo* の小核試験 2 試験において陰性であったことから、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と考えられた。(参照 2、3、6)

表 12 *in vitro* 試験

試験/対象物質	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験/ ケトプロフェン及び代謝物 A	細菌	—	陰性
復帰突然変異試験/ ケトプロフェン	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	313~5,000 µg/plate (±S9)	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 由来細胞 (CHO 細胞)	—	陰性
	CHL 細胞	<短時間処理法> 0.636~2.543 mg/mL (— S9) 0.318~2.543 mg/mL (+ S9) <連続処理法> 0.15~0.75 mg/mL (24 時 間) 0.05~0.65 mg/mL (48 時 間)	疑陽性 ^a
遺伝子突然変異試験/ ケトプロフェン	CHO 細胞 HGPRT 遺伝子座	—	陰性

— : 詳細不明

a : S9 存在下の短時間処理法で異常細胞出現頻度¹が 5%以上 10%未満であったため、疑陽性と判定された。

¹ 判定基準 : 陰性—5%未満、疑陽性—5%以上 10%未満、陽性—10%以上

表 13 *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
小核試験/ ケトプロフェン	マウス骨髄細胞	75、150、300 mg/kg 体重、 単回腹腔内投与（投与 24 及び 48 時間後）	陰性

—：詳細不明

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス及びラット）

マウス（dd 系）及びラット（Wistar 系）を用いたケトプロフェンの経口、腹腔内又は皮下投与による急性毒性試験の結果を表 14 に示した。

表 14 マウス及びラットにおけるケトプロフェン単回投与による LD₅₀（mg/kg 体重）

投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	700 (583~840)	560 (427~734)	235 (183~301)	250 (185~338)
腹腔内	475 (365~618)	430 (344~538)	155 (122~197)	80 (54~118)
皮下	650 (585~722)	600 (560~642)	175 (138~222)	162 (129~204)

() は 95%信頼区間を示す

ケトプロフェンの単回経口投与により、マウス及びラットでは次のような毒性徴候がみられた。

マウスでは、投与 7 日後までに 200 mg/kg 体重以上の投与で経日的な死亡数の増加がみられた。1,000 mg/kg 体重超の投与では、投与 30 分後より鎮静及び軽度の歩行障害が観察された。剖検の結果、400 mg/kg 体重以上の投与で胃壁のびらん又は潰瘍、腸管弛緩、腹水の貯留、肝臓及び脾臓の肥大傾向がみられた。

ラットでは、150 mg/kg 体重以上の投与で下痢、食欲不振及び衰弱が、400 mg/kg 体重以上の投与で鎮静状態が観察された。1,000 mg/kg 体重以上の投与では、24 時間以内に死亡例がみられ、それ以下の投与量では経日的に死亡数の増加がみられた。剖検では、300 mg/kg 体重以上の投与で、胃壁のびらん、腹水の貯留、肝臓及び脾臓の肥大傾向がみられた。（参照 6、10）

(2) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ）

経口及び非経口経路による単回投与急性毒性試験が実施された。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 NSAIDs で通常観察される臨床症状が報告された。（参照 2~4）

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。

筋肉内投与 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。(参照 2~4)

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 又は 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。(参照 2~4)

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 又は 135 mg/kg 体重/日、成獣: 12、18、27、40、60 又は 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。(参照 2~4)

5. 亜急性毒性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物)

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 か月間の試験 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 か月間経口投与試験 1 試験 (4.5 mg/kg 体重/日) で無毒性量 (NOAEL) が設定されたとしている。(参照 2、3)

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

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 又は 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。(参照 4)

(3) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたケトプロフェンの 30 日間経口投与 (0、5、10、25 又は 50 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 15 に示した。

投与期間中に 25 mg/kg 体重/日投与群の雄 6 例及び雌 3 例並びに 50 mg/kg 体重/日投与群の全例が死亡した。死亡例はいずれも下痢、食欲不振を伴い、体重減少が顕著となり衰弱死した。剖検では、腸管弛緩、腹腔内臓器の癒着、腹水貯留等がみられた。

体重では、雌雄共に 10 mg/kg 体重以上投与群で有意な増加抑制がみられ、最終体重は低値を示した。摂餌量及び飲水量の減少は 25 mg/kg 体重/日以上投与群でみられ、25 mg/kg 体重/日投与群では投与中期から、50 mg/kg 体重/日投与群では投与初期からみられた。

血液学的検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb の減少及び好中球百分比の増加が、雌で Ht の減少がみられ、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でリンパ球百分比の減少がみられた。

血液生化学的検査では、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T.Bil の増加がみられたが、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与の影響ではあるが毒性学的意義は低いと判断した。10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で TP の減少が、25 mg/kg 体重/日投与群の雄で A/G 比及び Glu の減少が、雌で A/G 比及び ALT の増加がみられた。

臓器重量では、25 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺及び卵巣の絶対及び相対重量の減少がみられた。このほか、25 mg/kg 体重/日投与群の雄の脳、下垂体、心臓、肝臓及び精巣並びに雌の心臓及び腎臓に絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、体重減少に伴う変化と考えられた。

剖検では、5 mg/kg 体重/日投与群で腸間膜リンパ節の肥大及び胃壁の軽度のびらんがみられ、25 mg/kg 体重/日投与群で胃壁のびらんのほか、腹腔内臓器癒着、腸間膜リンパ節の肥大等がみられた。

試験終了時の病理組織学的検査では、剖検で認めた胃壁のびらんなどは明らかな変化として捉えられなかった。(参照 6、10)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で最終体重の低値、雌で血液生化学的所見の変化がみられたことから、本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。

表 15 ラットを用いた 30 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (6/10 例) ・Hb 減少及び好中球百分比増加 ・A/G 比及び Glu の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (3/10 例) ・Ht 及び Hb 減少並びに好中球百分比増加 ・A/G 比及び ALT 増加 ・胸腺及び卵巣の絶対及び相対重量減少
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・最終体重低値 	<ul style="list-style-type: none"> ・最終体重低値 ・リンパ球百分比減少 ・TP の減少
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)

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若しくは18 mg/kg 体重/日又は0、27若しくは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の増加がみられた。

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みられ、18 mg/kg 体重/日投与群の雌で脾臓重量の軽度な増加がみられた。

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髓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みられた。

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。(参照4)

(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラットを用いたケトプロフェンの3か月間強制経口投与(0、6、12又は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例で精子形成障害、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を設定することはできず、最小毒性量(LOAEL)は6 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照4)

(6) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、4 週齢、雌雄 15 匹/群) を用いたケトプロフェンの 6 か月間経口投与 (0、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 16 に示した。

投与期間中に 6 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例並びに 9 mg/kg 体重/日投与群の雄 10 例及び雌 3 例が死亡した。死亡例は、いずれも非特異的な全身性の症状を示し、剖検所見では胃の膨満、腸管弛緩、リンパ節肥大等が観察された。

最終体重、摂餌量及び飲水量に、群間の差はみられなかった。

血液学的検査では、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で WBC の増加が、雌で Ht の減少が、9 mg/kg 体重/日投与群の雌で Hb の減少がみられた。3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 6 mg/kg 体重/日投与群の雌で白血球の百分比に変化がみられた。

血液生化学的検査では、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で TP の減少がみられた。

剖検では、投与の影響はみられなかった。

臓器重量では、6 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の減少が、9 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、全群で肺の炎症性変化がみられたが、対照群に死亡がみられないことから、投与により衰弱した結果肺症状が強く現れたものと考えられた。(参照 6、10)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、3 mg/kg 体重/日投与群の雄で白血球百分比の変化等が、6 mg/kg 体重/日投与群の雌で白血球百分比の変化、Ht の減少等がみられていることから、雄では NOAEL を設定することはできず、LOAEL を 3 mg/kg 体重/日、雌では NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。

表 16 ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
9 mg/kg 体重/日	・死亡 (10/15 例)	・死亡 (3/15 例) ・Hb 減少 ・好中球百分比及び好酸球百分比増加 ・腎臓の絶対及び相対重量増加
6 mg/kg 体重/日以上	・死亡 (8/15 例) ・WBC 増加 ・肝臓の絶対及び相対重量の減少 (6 mg/kg 体重/日のみ)	・Ht 減少及びリンパ球百分比減少 ・TP 減少
3 mg/kg 体重/日以上	・リンパ球百分比減少及び好中球百分比増加	3 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

(7) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与) <参考資料²⁾>

イヌ (ビーグル種、11 か月齢、雌雄各 2 匹/群) を用いたケトプロフェンナトリウム

²⁾ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

塩の4週間筋肉内投与(0、1、3又は9 mg/kg 体重/日、6日/週投与)による亜急性毒性試験が実施された。9 mg/kg 体重/日投与群では投与量を二つに分割して投与した。

その結果、9 mg/kg 体重/日投与群及び対照群で投与直後から数分間に投与部位の一過性の振戦がみられたのみであった。(参照6、11)

(8) 5週間亜急性毒性試験(イヌ)

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又は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及び36 mg/kg 体重/日投与群で脾臓重量が、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が、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が、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が増加したこと並びに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。(参照4)

(9) 3か月間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ(ビーグル種)を用いたケトプロフェンの3か月間強制経口投与(0、6、12若しくは24 mg/kg 体重/日を1~2回/日、又は0、3若しくは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/日投与群の残り及び6 mg/kg 体重/日投与群の1例は下痢、変色便(黒色便)及び食欲不振を示した。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)及び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では赤芽球及び顆粒芽球の活性化を伴う過形成がみられた。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A/G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、全投与群でみ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。

全投与群で胃腸管の潰瘍が存在したため NOAEL を設定することはできず、LOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(10) 6 週間亜急性毒性試験 (ヒヒ)

ヒヒを用いたケトプロフェンの 6 週間経口投与 (0, 12 又は 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 又は 192 mg/kg 体重/日を投与した。

12 及び 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みられた。病理組織学的検査から、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。全投与群で、胃腸に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 を設定することはできず、LOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物)

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 又は 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 又は 7 mg/kg 体重/日、続く 13 週間の観察期間) による発がん性試験で、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。(参照 2, 3)

(2) 105 週間発がん性試験 (マウス)

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 又は 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、雌ではみられなかった。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。(参照 4)

(3) 78 週間慢性毒性試験 (ラット)

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 又は 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/日以上投与群で毛づくろい行動が低下し、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/日投与群で僅かに高い WBC がみられた。12.5 mg/kg 体重/日投与群で、血清 TP 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/日投与群の雌及び 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。全投与群で、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。全投与群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。

全投与群で腎臓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 を設定することはできず、LOAEL は 4.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(4) 91 週間発がん性試験 (ラット)

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 又は 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みられた。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瘍、結節、腫大及び癒着が高頻度に認められた。全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みられた。病理組織学的検査から、全投与群で小腸

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。全投与群で、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。(参照 4)

(5) 52 週間慢性毒性試験 (ヒヒ)

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 又は 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 週の間中検査時に9 mg/kg 体重/日以上投与群で幽門洞に浅いびらんが、全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、僅かな炎症、又は小さなうっ血巣が認められた。52 週の最終検査時において、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の影響は認められなかった。

全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 を設定することはできず、LOAEL は 4.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

7. 生殖発生毒性試験

(1) EMEA の評価書 (各種動物)

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。ラット及びマウスへの経口投与で胚・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。(参照 2、3)

(2) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)

① 経口投与試験

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 又は 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/日投与群では投与量を分割して 3 時間間隔で投与した。

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。(参照 4)

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 又は 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/日投与群では投与量を分割して 3 時間間隔で投与した。

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(胃腸管の出血及び穿孔性潰瘍)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/日投与群で死亡がみられたことから、NOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

② 筋肉内投与試験<参考資料³>

ラット (SD 系、6 週齢の雄及び 12 週齢の雌、雌雄各 22~23 匹/群) を用いたケトプロフェンナトリウム塩の筋肉内投与 (0、1、3 又は 6 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。被験物質を生理食塩水に溶解し、雄には交配前 10 週間 (6 日/週)、雌には交配前 2 週から妊娠 7 日まで、それぞれ投与した。

親動物の一般状態、体重、交尾及び妊娠の成立並びに着床数及び黄体数に、投与の影響はみられなかった。全ての投与群で、胎児死亡率が用量相関的かつ有意に増加した。投与群の胎児には軽度の骨化遅延が観察され、6 mg/kg 体重/日投与群では雄生存胎児の体重が有意な低値を示した。しかし、これらの変化と投与量との間に一定の関連は認められず、各群の胎児体重はいずれも背景データの正常範囲内にあったことから、生存胎児の発育に影響はないと考えられた。また、催奇形性も認められなかった。(参照 6、12)

(3) 器官形成期投与試験 (ラット、筋肉内投与) <参考資料⁴>

ラット (SD 系、雌 20~23 匹/群) を用いたケトプロフェンナトリウム塩の筋肉内投与 (0、1、3、6 又は 9 mg/kg 体重/日) による器官形成期投与試験が実施された。被験物質を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで母動物に投与し、その一部 (各群 20~23 匹) を妊娠 20 日に帝王切開して胎児を奇形学的に検査した。残りの母動物 (各群 10 匹) は自然分娩させ、生後 4 週までの哺育状態と児の発育を観察した。また、離乳児の一部 (雌雄各 1 匹/腹) を育成して 12 週齢時に交配し、F₁ 世代の生殖能力について検討した。

9 mg/kg 体重/日投与群で 21 例中 12 例が、6 mg/kg 体重/日投与群で 33 例中 1 例が死亡した。着床数及び胚死亡率に群間の差はみられず、投与群では胎児の発育が対照群より僅かに促進される傾向がみられた。催奇形性は認められなかった。また、生後観察の

³ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

⁴ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

結果、投与群と対照群に差はみられず、次世代の生殖能力についても影響はみられなかった。(参照 6、13)

(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

① 経口投与試験

ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与 (0、3、6 又は 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。被験物質の投与期間は、妊娠 15 日から分娩後 21 日までであった。

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。新生児に奇形はみられなかった。

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。(参照 4)

② 筋肉内投与試験 <参考資料⁵>

ラット (SD 系、雌 22~24 匹/群) を用いたケトプロフェンナトリウム塩の筋肉内投与 (0、1、3 又は 6 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。被験物質の投与期間は、妊娠 17 日から離乳前日 (分娩後 4 週) までであった。

6 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制傾向がみられた。投与群で腸管の障害及び内臓の癒着に起因すると推測される分娩遅延や母動物の難産死がみられ、分娩時の衰弱に起因する哺育不良によると思われる出生児及び哺育児の死亡が散見された。分娩時の衰弱が比較的軽度であった母動物の哺育行動や児の発育に影響はみられなかった。次世代の生殖能力試験では 1 及び 3 mg/kg 体重/日投与群で産児数が有意に減少したが、それらの値はいずれも背景データの範囲内であったことから、その影響は小さいと考えられた。(参照 6、14)

(5) 発生毒性試験 (マウス)

マウスを用いたケトプロフェン強制経口投与 (0、3、6 又は 12 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は妊娠 5~15 日であり、6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して投与した。

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

⁵ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

った。30日齢時に観察した児動物に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。(参照4)

マウス(ICR系、90日齢以上、20匹/投与群及び20匹/対照群)を用いたケトプロフェンの強制経口投与(0、3又は10 mg/kg 体重/日)による発生毒性試験が実施された。被験物質を母動物に妊娠7日から13日まで投与し、妊娠18日に帝王切開を実施して胎児を検査した。また、同じ投与条件下で、妊娠マウス(6匹/群)にケトプロフェンを投与し、妊娠18日以降個別に飼育して自然分娩させ、児動物の生後発達を3週間にわたって観察した。

着床数、胚死亡数及び胎児体重に差は認められなかった。外表検査及び骨格検査では投与による影響はみられなかった。(参照6、15)

児動物の生後発達を観察した試験では、各群における産児数及び出生児体重に差は認められなかったものの、離乳時において3 mg/kg 体重/日投与群では対照群より高い離乳率を示し、同投与群の雄児動物及び全投与群の雌児動物に体重低下がみられた。体重低下は、離乳時における1腹当たりの児の平均体重が小さいものが3及び6 mg/kg 体重/日投与群に存在したためであった。また、3 mg/kg 体重/日投与群に曲尾と鎖肛を合併した1例がみられた以外、全例の外形及び行動は正常であった。生後21日の剖検で、各種臓器の形態的異常はみられなかった。(参照6、15)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与の影響がみられなかったことから、これら2試験における母動物及び胎児に対するNOAELを最高用量である10 mg/kg 体重/日と設定した。離乳時における投与群の児動物の体重低下については、投与群では児の離乳率が対照群の値を上回っていたことから類推すると低体重児が離乳まで生存したために生じた偶発的な差と考えられ、胎生期のケトプロフェンの暴露による児動物への影響は無視し得るものと判断した。催奇形性は認められなかった。

(6) 発生毒性試験(ラット)

ラットを用いたケトプロフェンの強制経口投与(0、3、6又は9 mg/kg 体重/日)による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は妊娠5~15日であり、6及び9 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して投与した。

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。(参照4)

ラット(SD系、90日齢以上、20又は21匹/群)を用いたケトプロフェンの強制経口投与(0、1又は3 mg/kg 体重/日)による発生毒性試験が実施された。被験物質を妊娠9日から15日まで投与し、妊娠20日に帝王切開を実施して胎児を検査した。また、同

じ投与条件下で、妊娠ラット（5 匹/投与群、7 匹/対照群）にケトプロフェンを投与し、妊娠 20 日以降個別に飼育して自然分娩させ、児動物の生後発達を 4 週間にわたって観察した。

着床数、胚死亡数及び胎児体重に差は認められなかった。外表検査及び骨格検査では投与による影響はみられなかった。（参照 6、15）

生後観察を実施した試験では、産児数に差は認められず、出生児体重は両投与群で増加した。離乳時において、投与群では対照群に比べ同等以上の離乳率を示した。3 mg/kg 体重/日投与群の雌児動物に体重低下がみられたがバラツキが大きく、雄児動物では対照群の値をやや上回っていた。児の外形及び行動は全て正常であった。生後 4 週の剖検では、対照群の 1 例に右側の腎水腫が観察されたのみであった。（参照 6、15）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、投与の影響がみられなかったことから、これら 2 試験における母動物に対する NOAEL を最高用量である 3 mg/kg 体重/日と設定した。離乳時における 3 mg/kg 体重/日投与群の雌児動物の体重低下については、個体差が大きく、雄児動物の平均体重はむしろ対照群の値を上回っていたことから、偶発的な変動と考えられ、胎生期のケトプロフェンの暴露による児動物への影響は無視し得るものと判断した。催奇形性は認められなかった。

（7）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギを用いたケトプロフェン強制経口投与（0、3、6 又は 12 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は妊娠 6～16 日であり、6 及び 12 mg/kg 体重/日投与群では投与量を分割して投与した。

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。（参照 4）

ウサギを用いたケトプロフェンのカプセル経口投与（0、2 又は 4 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は、妊娠 6～16 日であった。

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。（参照 4）

ウサギを用いたケトプロフェンの強制経口投与（0、3、6 又は 12 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与期間は、妊娠 6～16 日であった。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安

楽死処置した。

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 例に円形の胃のびらん（特に胃底部）がみられ、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/日投与群で吸収胚数が有意に増加し、平均生存胎児数が有意に減少した。

全投与群で胃のびらん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/日投与群で吸収胚数が増加し、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。（参照 4）

ウサギを用いた発生毒性試験 3 試験の結果から、食品安全委員会は、母動物の NOAEL を 3 mg/kg 体重/日投与群で胃のびらんが認められたことから 2 mg/kg 体重/日、胎児毒性の NOAEL を 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/日と考えた。

（8）発生毒性試験（アカゲザル） <参考資料⁶>

アカゲザル（2 頭/対照群、3 頭/投与群）を用いたケトプロフェンの胃カテーテルによる経口投与（0、30 又は 150 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。胃カテーテルを用いて妊娠 23 日から 35 日まで被験物質を投与し、妊娠 59～61 日に摘出した胎児を奇形学的に検査した。

母動物の一般状態には、投与後沈うつ症状が観察された程度で、特記すべき変化は認められなかった。体重に群間の差は認められなかった。150 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 30 日、31 日及び 45 日に出血し、その後流産した。同群の別の 1 頭においても、妊娠 32 日及び 36 日に多量の出血がみられたが流産には至らず、帝王切開後の観察では胎盤の部分的剥離及び壊死が認められた。

胎児の体重及び体長は、流産した 1 頭を除く 7 頭において、投与群と対照群との間に差は認められなかった。胎児の形態学的所見では、外形及び骨格の異常は全く認められなかった。（参照 16）

8. その他

（1）忍容性試験

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忍容性は良好であった。（参照 2）

（2）薬理学的作用

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。（参照 2～4）

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、

⁶ 試験に用いられた頭数が少ないことから、参考資料とした。

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。(参照 2~4)

一般薬理作用について、表 17 にまとめた。(参照 6、17)

表 17 ケトプロフェンの一般薬理作用

影響	検査項目又は試験の種類	動物種(匹数)	投与経路	投与量(mg/kg 体重)	試験結果(投与量の単位省略)
中枢神経系	自発運動(Animex で測定)	マウス(雄 5 匹/群)	経口	10、20	10: 運動数減少 20: 顕著な抑制
	Rotarod 試験	マウス(雄 10 匹/群)	経口	5、10、20	10: 1 例のみ落下 20: 3 例落下
	Barbiturate の睡眠作用に及ぼす影響	マウス(雌雄各 10 匹/群)	経口	5、10、20	20: 雄で僅かに睡眠持続時間が延長
		マウス(雌 20 匹/群)	腹腔内	5、10、20	10~20: 5 分以上の正向反射消失例数が著明ではないが僅かに増加
	抗けいれん作用	マウス(雄 10 匹/群)	経口	10~30	抗けいれん作用なし
	脳波	ネコ(雄)	静脈内	5、10、15	変化なし
呼吸器循環器系	静脈内投与の影響	麻醉ウサギ	静脈内	~100	30: 呼吸数やや増加 50: 呼吸数増加、呼吸流量減少 75: 血圧血流量が僅かに低下、呼吸数増加後減少 100: 血圧血流量変化著明、呼吸が一過性の停止後順次回復
	Catecholamine 及び Acetylcholine の血圧反応に及ぼす影響	麻醉ウサギ	静脈内	50	影響なし
	心電図	ウサギ	静脈内	50	影響なし
	摘出心房運動	モルモット心房	添加	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし
	摘出耳殻血管灌流試験	ウサギ耳殻血管	添加	10^{-4} 、 10^{-3} 、 5×10^{-3} 、 10^{-2} (g/mL)	10^{-2} : 血管拡張の傾向
	摘出気管筋に対する影響	モルモット気管	添加	$\sim 10^{-5}$ (g/mL)	影響なし
泌尿	尿量・尿中電解質量	ラット(4 匹/群) × 2	経口	10	尿量減少、それに比例して尿中 Na 及び Cl 量の減少
生殖	摘出子宮運動	非妊娠ラット子宮	添加	10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし

影響器	検査項目又は試験の種類	動物種(匹数)	投与経路	投与量(mg/kg 体重)	試験結果(投与量の単位省略)
器	摘出輸精管収縮	ラット 輸精管	添加	~10 ⁻⁴ (g/mL)	影響なし
消化管	腸管内炭末輸送	マウス (10 匹/群)	経口	10、20	影響なし
	摘出腸管運動	モルモット 回腸	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ (g/mL)	影響なし
	瞬膜収縮に及ぼす影響	麻酔ネコ	静脈内	5、10、20	影響なし
	摘出横隔膜収縮	ラット 横隔膜	添加	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻³ : 筋収縮の振幅が順次減少し、収縮を停止
その他	血液凝固(カルシウム再加凝固時間・プロトロンビン時間)	ウサギ (5 匹/群)	腹腔内	10	影響なし
	血糖値	ウサギ (5 匹/群)	腹腔内	10	影響なし
	局所刺激作用	ウサギ	皮内及び 眼瞼嚢内	~5×10 ⁻² (g/mL)	5×10 ⁻² : 投与部位に軽度の発赤のみ

(3) ヒトにおける知見

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。(参照 2~4)

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)、軽度の薬理的効果を誘導する投与量の半量に相当する薬理的 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。(参照 2~4)

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。(参照 2~4)

(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 及び豪州の評価について

(1) EMEA での評価

EMEA では毒性学的一日摂取許容量 (ADI) として、ウサギでの発生毒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中濃度の半減期は短く (1.5~3 時間)、経口投与後 (6.25 mg/成人) の薬理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、薬理的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日 (0.3 mg/ヒト/日) と設定している。(参照 2、3)

(2) 豪州での評価

豪州政府提出資料では、次のように評価している。毒性試験でみ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。ウサギの発生毒性試験における 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。発生毒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、薬理的な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、薬剤の薬理的な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 倍あり、ウサギの胎児毒性に関する NOAEL に対しては安全域が 2,000 倍ある。

(参照 4)

2. 食品健康影響評価について

ケトプロフェンについては、CHL 細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、染色体異常誘発性が疑陽性であったが、*in vivo* の小核試験 2 試験において陰性であり、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 か月間亜急性毒性試験及びラットを用いた 6 か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 を 0.003 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

一方、ケトプロフェンの薬理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、薬理的 ADI を 0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

薬理的 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、ケトプロフェンの ADI を 0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断した。

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

表 18 EMEA 及び豪州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	豪州政府提出資料
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
	発生毒性試験	経口	催奇形性無し	
	発生毒性試験	0、3、6、12		母動物：12 児動物：12
ラット	1 か月間亜急性毒性試験	混餌	6	
	1 か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 か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
	発生毒性試験	0、3、6、9		母動物：6 死亡率 児動物：9
	ウサギ	発生毒性試験	経口	母動物：設定できず 胎児：2
発生毒性試験		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
発生毒性試験		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

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	豪州政府提出資料
	発生毒性試験	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 か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 か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 か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			発生毒性試験 (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 : 代謝物/分解物略称〉

略称	化学名
代謝物 A	2-(3-(hydroxyl (phenyl)methyl)phenyl) propionic acid
M2	未同定代謝物
M3	ケトプロフェンの 3-hydroxy benzoyl 体
M5	ケトプロフェンの 4-hydroxy benzoyl 体

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	血 (漿) 中最高濃度
CL	クリアランス
EMEA	欧州医薬品審査庁
Glu	全血血糖値
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NSAID(s)	非ステロイド性抗炎症薬
RBC	赤血球数
SF	安全係数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
Vd(ss)	分布容
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、厚生労働省告示第 499 号）
2. EMEA: “KETOPROFEN”. Committee for Veterinary Medicinal Products Summary Report, 1995
3. EMEA: “KETOPROFEN (extension to pigs)”. Committee for Veterinary Medicinal Products Summary Report, 1996
4. 豪州政府提出資料：
 - 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
6. 共立製薬株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請書ディジタル：添付資料（非公表）
7. 北川晴雄、横島徹熹、南保俊雄、須賀和男、高木秀幸、本多高ら：Ketoprofen の生体内運命（第 1 報） ^{14}C -Ketoprofen 経口投与時の吸収、分布および排泄について。医薬品研究, 1974; 5(4) : 433~443 （参考資料 11）
8. 北川晴雄、南保俊雄、大藪新太郎、江角凱夫、横島徹熹、南川伝憲ら：Ketoprofen の生体内運命（第 2 報） ^{14}C -Ketoprofen 経口投与時の胎盤通過性、血清たん白結合及び代謝について。医薬品研究, 1975; 6(3): 277~286 （参考資料 12）
9. 北川晴雄、南保俊雄、高市松夫、三次孝一、横島徹熹、川本紘輔ら：Ketoprofen の生体内運命（第 3 報） ^{14}C -Ketoprofen の筋肉内、皮下投与時の吸収、分布、代謝および排泄について。医薬品研究, 1977; 8(3): 329~340 （参考資料 13）
10. 藤村一、鶴見介登、平松保造、田村洋平、島沢司、佐藤博：Ketoprofen (19583) の毒性試験。応用薬理, 1974; 8(9): 1285~1304 （参考資料 3）
11. 伊藤隆太、渡辺光年、富沢茂善、金子和世、堀博昭、川本紘輔ら：新抗炎症薬 Ketoprofen ナトリウム塩のイヌ 1 カ月亜急性毒性及び大腿二頭筋注射部位局所刺激性。東邦医学会雑誌, 1978; 25(2): 353~365 （参考資料 4）
12. 江崎孝三郎、大塩恵子、坂元みわ子：Ketoprofen-Na (19583 RP-Na) の筋肉内投与がラットの生殖に及ぼす影響—I. 妊娠前および妊娠初期投与試験—。実中研・前臨床研究報, 1977; 3(2): 97~102 （参考資料 7）
13. 江崎孝三郎、大塩恵子、坂元みわ子：Ketoprofen-Na (19583 RP-Na) の筋肉内投与がラットの生殖に及ぼす影響—II. 胎仔の器官形成期投与試験—。実中研・前臨床研究報, 1977; 3(2): 103~110 （参考資料 8）
14. 江崎孝三郎、大塩恵子、坂元みわ子：Ketoprofen-Na (19583 RP-Na) の筋肉内投与がラットの生殖に及ぼす影響—III. 周産期および授乳期投与試験—。実中研・前臨床研究報, 1977; 3(2): 111~115 （参考資料 9）
15. 江崎孝三郎、塚田今紀江、泉山綱子、大塩恵子：Ketoprofen (19583 RP) 経口投与がマウスおよびラットの胎仔に及ぼす影響。実中研・前臨床研究報, 1975; 1(2): 91~100 （参考資料 5）

16. 谷岡功邦、小泉均、緒方孝康、江崎孝三郎：アカゲザル胎児に及ぼす Ketoprofen (19583 RP) の影響. 実中研・前臨床研究報, 1975; 1(1): 67～73
17. 藤村一、鶴見介登、平松保造、呉晃一郎、中野万正、渋谷具久：Ketoprofen (19583 RP) の薬理学的研究 第二報 一般薬理作用. 日本薬理学雑誌, 1974; 70(6): 801～818
(参考資料 10)