

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

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豚の注射剤(ディニタル)に係る食品健康影響評価(平成26年9月8日付26消安第2586号)については、平成26年10月31日に開催された第171回動物用医薬品専門調査会において審議結果(案)がとりまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. ケトプロフェンを有効成分とする豚の注射剤(ディニタル)に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成26年12月16日(火)開催の食品安全委員会(第542回会合)の翌日の平成26年12月17日(水)から平成27年1月15日(木)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(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
豚の注射剤（ディニタル）

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	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. ヒトに対する安全性	5
2. 豚に対する安全性	5
(1) 残留試験 (豚) ①	5
(2) 残留試験 (豚) ②	6
(3) 豚における安全性試験	7
(4) 豚における臨床試験	7
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	10
・参照	10
〈別添〉(案) 動物用医薬品評価書 ケトプロフェン (第2版)	

〈審議の経緯〉

- 2014年 9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（26 消安第 2586 号）、関係資料の接受
- 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
- 2014年 12月 16日 第 542 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（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 洌子
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〉

（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

要 約

ケトプロフェンを有効成分とする豚の注射剤（ディニタル）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、ヒト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0.001 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ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の臨床用量を投与した残留試験において、筋肉では投与2日後にケトプロフェン及び代謝物Aの濃度が全例で定量限界未満となった。他の組織では代謝物Aの濃度は投与7日後に定量限界未満となったが、ケトプロフェン濃度は投与7日後においても肝臓、腎臓及び小腸から定量限界に近い低濃度が検出された。これらの濃度は時間の経過とともに減衰した。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

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 60 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、豚の細菌性肺炎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 日間筋肉内注射する。また、本製剤投与に際しては適切な抗菌薬を併用する。なお、6 週齢未満の豚には慎重に投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、溶解補助剤、保存剤、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 年にフランスで合成されたアリールプロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であり、炎症のケミカルメディエーターであるプロスタグランジンの生合成を阻害することにより抗炎症作用を示す。解熱及び鎮痛作用もプロスタグランジン生合成阻害に起因すると考えられている。ケトプロフェンは豚において同じ NSAIDs であるフルニキシンよりも強い解熱作用を示すことが報告されており、本製剤の海外における休業期間が他の NSAIDs 製剤と比較して短いことから、豚の肺炎における薬剤としての事故率の低減、出荷日齢の短縮等が期待され、本製剤が開発された。(参照 2)

ケトプロフェンを有効成分とする製剤は、国内外で動物用及びヒト用医薬品として使用されている。日本では、動物用医薬品としてイヌ及びネコ用の消炎剤が承認されているが、畜水産動物を対象とした動物用医薬品は承認されていない。(参照 2、3)

牛、馬及び豚を対象としたケトプロフェンの注射剤は、欧州を始めカナダ、豪州等で広く使用されている。(参照 2)

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

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるケトプロフェンは、ヒト用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0.001 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量 (ADI) が設定されているほか、EMEA で0.005 mg/kg 体重/日、豪州で0.001 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。(参照 4~6)

本製剤の添加剤として用いられている溶解補助剤、保存剤及び pH 調整剤について、溶解補助剤はアミノ酸の一種であり、食品添加物や動物用医薬品、飼料添加物として使用されている。食品安全委員会において、「動物用医薬品及び飼料添加物として使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられる。」と評価されている。保存剤及び pH 調整剤は、食品添加物及び医薬品として使用されており、JECFA において、保存剤については Group ADI として 5 mg/kg 体重/日が、pH 調整剤については Group ADI として ADI を制限しない物質 (Not Limited) と評価されている。(参照 3、7~15)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、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ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 豚に対する安全性

(1) 残留試験 (豚) ①

豚 [交雑種 (LWD)、2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 4 頭/投与群] に本製剤を 1 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 1 に、代謝物 A の濃度を表 2 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 2)

表 1 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 (µg/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 2 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

(2) 残留試験 (豚) ②

豚 [交雑種 (LWD)、2~3 か月齢、去勢雄 11 頭及び雌 10 頭、4 頭/投与群、1 頭/無投与対照群] に本製剤を 3 回筋肉内投与 (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 3 に、代謝物 A の濃度を表 4 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 2)

表 3 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 4 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) 豚における安全性試験

豚 [交雑種 (LW)、16~17 週齢、雌雄各 4 頭/群] に本製剤を 3 又は 9 日間筋肉内投与 (0、3 又は 9 mg/kg 体重/日) し、安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態の観察、体重、摂餌量及び飲水量の測定を行った。また、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

各試験群の設定及び投与方法並びに投与の影響を表 5 にまとめた。

全投与群において、腺胃部にごく軽度のびらん及びび又は潰瘍といった NSAIDs の作用を示唆する消化管病変がみられ、3 倍量投与群でより顕著であった。常用量群では体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的検査における変化等に問題となる影響はみられなかったことから、3 mg/kg 体重/日を 3 日間の用法における忍容性は良好であると考えられた。(参照 2)

表 5 試験群の設定及び投与方法並びに投与の影響

群	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与期間 (日)	投与の影響
常用量	3	3	・摂餌量の有意な減少 (3 日目) ・食道及び胃腺部のごく軽度のびらん及びび又は潰瘍
3 倍量	9	3	・摂餌量の有意な減少 (2 及び 3 日目) を伴う体重増加抑制傾向 ・食道及び胃腺部のびらん又は潰瘍
常用量/3 倍期間	3	9	・食道及び胃腺部のびらん又は潰瘍
対照	生理食塩液	3 又は 9	影響なし

(4) 豚における臨床試験

2 施設の発熱を伴う細菌性肺炎に罹患した豚 (交雑種、去勢雄及び雌、計 120 頭) を用いて、本製剤を 1 日 1 回 1~3 日間筋肉内投与 (ケトプロフェンとして 3 mg/kg 体重/日) し、臨床試験が実施された。

その結果、本製剤投与後に発熱を伴う細菌性肺炎に起因した臨床症状以外の変化は観察されず、副作用を含め有害事象は認められなかった。(参照 2)

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、ヒト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0.001 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ヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の臨床用量を投与した残留試験において、筋肉では投与2日後にケトプロフェン及び代謝物Aの濃度が全例で定量限界未満となった。他の組織では代謝物Aの濃度は投与7日後に定量限界未満となったが、ケトプロフェン濃度は投与7日後においても肝臓、腎臓及び小腸から定量限界に近い低濃度が検出された。これらの濃度は時間の経過とともに減衰した。また、本製剤の安全性試験及び臨床試験においても安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉

略称	化学名
代謝物 A	2-(3-(hydroxy(phenyl)methyl)phenyl) propionic acid

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
EMEA	欧州医薬品審査庁
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

〈参照〉

1. 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（非公表）
2. 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）
3. 動物用医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
4. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 21 年 10 月 1 日付府食第 927 号）別添 動物用医薬品評価書「ケトプロフェン」、2009 年
5. EMEA: “Ketoprofen”, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 1995
6. Australian Government Department of Health: ADI LIST, June 2014
7. 丸善総合食品辞典. 五十嵐脩、小林彰夫、田村真八郎編. 丸善株式会社. 1998 年
8. 既存添加物名簿（平成 8 年厚生省告示第 120 号）
9. 厚生労働省. 食品添加物公定書、第 8 版、2007 年
10. 飼料添加物を定める件（昭和 51 年 7 月 24 日農林省告示第 750 号）
11. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」（年月日記載せず）²
12. 食品衛生法施行規則（昭和 23 年 7 月 13 日厚生省令第 23 号）別表 1（指定添加物リスト）
13. 第 16 改正日本薬局方, 2011 年
14. JECFA: Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Food Additives Series No. 48, 2001
15. JECFA: Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No. 5, 1974

² 参照から本製剤の添加剤が特定されることから、通知年月日を記載しなかった。