

府 食 第 6 8 0 号
令和 5 年 11 月 1 日

農林水産大臣
宮下 一郎 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和 4 年 12 月 7 日付け 4 消安第 4726 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ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）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

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られる。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラスロマイシンがマクロライド系抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であるとされていることに留意する必要がある。

別添

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシン及びケトプロフェ
ンを有効成分とする
牛の注射剤（ドラクシン KP）

令和5年（2023年）11月

食品安全委員会

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
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○第 187 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿	3
○要 約.....	4
 I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	 5
1. 主剤.....	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況	5
 II. 安全性に係る知見の概要	 6
1. 人に対する安全性	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤等	11
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛）	12
3. 牛に対する安全性	16
(1) 安全性試験	16
(2) 臨床試験.....	18
 III. 食品健康影響評価.....	 20
〈別紙 1：ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉	21
〈別紙 2：検査値等略称〉	22
〈参照〉	23
 〈別添 1〉 動物用医薬品評価書 ツラスロマイシン（第 4 版）	
〈別添 2〉 動物用医薬品評価書 ケトプロフェン（第 3 版）	

〈審議の経緯〉

2022 年 12 月 7 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（4 消安第 4726 号）、関係資料の接受

2022 年 12 月 13 日 第 882 回食品安全委員会（要請事項説明）

2023 年 3 月 2 日 農林水産省へ追加資料提出依頼

2023 年 3 月 20 日 農林水産省より追加資料の提出

2023 年 4 月 26 日 第 187 回肥料・飼料等専門調査会

2023 年 7 月 31 日 第 265 回動物用医薬品専門調査会

2023 年 9 月 19 日 第 913 回食品安全委員会（報告）

2023 年 9 月 20 日 から 10 月 19 日まで 国民からの意見・情報の募集

2023 年 10 月 25 日 肥料・飼料等専門調査会座長及び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

2023 年 10 月 31 日 第 918 回食品安全委員会（報告）
（11 月 1 日付で農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2021 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）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2023 年 9 月 30 日まで）

青山 博昭（座長*）	桑村 充	内木 綾
石塚 真由美（座長代理*）	島田 章則	中西 剛
青木 博史	島田 美樹	宮田 昌明
稲見 圭子	須永 藤子	山本 昌美
伊吹 裕子	寺岡 宏樹	

*：2021 年 11 月 15 日から

（2023 年 10 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	

*：2023 年 10 月 23 日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2023 年 9 月 30 日まで)

森田 健 (座長*)	荒川 宜親	佐々木 一昭
川本 恵子 (座長代理*)	井上 薫	高橋 研
吉田 敏則 (座長代理*)	今田 千秋	中山 裕之
赤沼 三恵	植田 富貴子	
新井 鐘蔵	小林 健一	

* : 2022 年 4 月 25 日から

(2023 年 10 月 1 日から)

森田 健 (座長)	井上 薫	平田 暁大
川本 恵子 (座長代理)	今井 俊夫	山田 雅巳
吉田 敏則 (座長代理)	植田 富貴子	山中 典子
赤沼 三恵	佐々木 一昭	
新井 鐘蔵	高橋 研	

〈第 187 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)

山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

要 約

ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）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ツラスロマイシン及びケトプロフェンは、それぞれ食品安全委員会において、ADI が 0.015 mg/kg 体重/日及び 0.00065 mg/kg 体重/日と設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合と、単剤のツラスロマイシン製剤又は単剤のケトプロフェン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態並びにラットの急性毒性及び反復投与毒性について比較検討した。薬物動態について、ツラスロマイシンは配合剤と単剤で類似した推移を示した。ケトプロフェンは単剤に比べ配合剤投与で吸収に遅延がみられた。

ラットの急性毒性試験の結果、配合剤の毒性は、主にケトプロフェンによる影響が大きいと考えた。また、本製剤投与による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

亜急性毒性試験の結果、配合剤の 2 週間投与においては、配合によるツラスロマイシン及びケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えた。

本製剤に使用されている添加剤は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤を牛に単回皮下投与した残留試験において、組織中ツラスロマイシン相当濃度について、各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、投与 36 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における最高残留濃度は、肝臓の 1.65 µg(力価)/g であった。注射部位筋肉では投与 36 日後の最高残留濃度は 5.02 µg(力価)/g であった。組織中ケトプロフェン濃度は、筋肉及び腎臓で投与 4 日以降、肝臓及び注射部位筋肉で投与 12 日以降、脂肪で投与 18 日以降、全ての個体で LOQ 未満となった。一方、組織中ケトプロフェン代謝物濃度は投与 4 日以降、全ての測定対象組織における全ての個体で LOQ 未満となった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による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。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラスロマイシンがマクロライド系抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であるとされていることに留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、ツラスロマイシン及びケトプロフェンである。本製剤 1 mL 中にツラスロマイシンが 100 mg(力価)、ケトプロフェンが 120 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

有効菌種は、マンヘミア・ヘモリチカ、パスツレラ・ムルトシダ、ヒストフィルス・ソムニ及びマイコプラズマ・ボビスである。

適応症は、牛（生後 13 か月を超える雌の乳牛（食用に供するために搾乳されなくなったものを除く）を除く）の発熱を伴う細菌性肺炎である。(参照 1)

3. 用法・用量

体重 1 kg 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg(力価)及びケトプロフェンとして 3.0 mg を単回皮下注射する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、緩衝剤、溶剤/安定剤、可溶化剤、安定剤、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

本製剤は、牛の細菌性肺炎治療を目的とした動物用医薬品で、マクロライド系抗菌性物質であるツラスロマイシンに非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）であるケトプロフェンを配合したもので、ツラスロマイシンの抗菌効果にケトプロフェンの解熱効果が付加されている。(参照 2)

ツラスロマイシンは、1990 年代に開発され、2003 年に欧州、2005 年に米国で牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防薬として承認されて以降、オーストラリア、カナダ、アジア諸国等で承認されている。日本においても既にツラスロマイシンを有効成分とする豚及び牛の細菌性肺炎治療を効能効果とした「ドラクシン」、「ドラクシン C」及び「ドラクシン 25」がそれぞれ 2012 年、2016 年及び 2018 年に承認されており、本製剤のツラスロマイシンの用法用量は「ドラクシン」及び「ドラクシン C」と同一である。

ケトプロフェンは、1967 年に開発され、人及び動物の解熱、抗炎症並びに鎮痛薬として使用されている。日本では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」が 2015 年に承認されている。

本製剤は牛の細菌性肺炎の治療を対象に、ツラスロマイシンの抗菌効果にケトプロフェンの解熱効果を付加することによる治療効果の増強（早期の解熱、全身状態

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、本評価書案には名称及び分量を記載していない。

の改善等)を目的として開発され、欧州で2020年に、米国で2021年に承認を取得し、複数の国で販売されている。(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。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 人に対する安全性

(1) 主剤

① ツラスロマイシン

ツラスロマイシンは、マクロライド系抗菌性物質であり、作用機序として細胞のリボゾーム 50S サブユニットに結合することでタンパク合成を阻害し静菌的に作用すると考えられている。ツラスロマイシンは、動物用医薬品として用いられており、人用医薬品として使用はないが、化学構造が類似するアジスロマイシン(15員環)の他、クラリスロマイシン(14員環)及びエリスロマイシン(14員環)等のマクロライド系抗菌性物質は、人用医薬品として用いられている。

食品安全委員会では、ADIを0.015 mg/kg 体重/日と設定している(別添1)。また、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤(ドラクシンC)の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であると評価されている。(参照2、3)

② ケトプロフェン

ケトプロフェンは、アリールプロピオン酸系のNSAIDsで、プロスタグランジン(PG)産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害してPG合成を抑制することで抗炎症、鎮痛及び解熱効果を発現する。ケトプロフェンは国内外で動物用及び人用医薬品に用いられている。

食品安全委員会では、ADIを0.00065 mg/kg 体重/日と設定している(別添2)。(参照2)

③ 薬物動態試験(牛、単回皮下又は筋肉内投与)

牛(ホルスタイン種、8か月齢、雄、投与時体重:174~286 kg、20頭/群)に、ツラスロマイシン単剤(ツラスロマイシン:2.5 mg(力価)/kg 体重)、ケトプロフェン単剤(ケトプロフェン:3.0 mg/kg 体重)又は本製剤(常用量)を右頸部の皮下又は筋肉内に単回投与した。投与群構成を表1に示した。投与後、経時的(投与前及び投与20分~360時間後)に採血し、ツラスロマイシン及びケトプロフェンの血漿中濃度をLC-MS/MSにより測定²して、薬物動態学的パラメータを算出した。試験結果よりツラスロマイシンとケトプロフェンの相互作用を考察した。(参照2、4)

² LOQ: 3 ng/mL (ツラスロマイシン) 及び 10 ng/mL (ケトプロフェン)

結果を表 2 及び表 3 に示した。

血漿中ツラスロマイシン濃度は、本製剤投与においてツラスロマイシン単剤投与と比較して $T_{\max}$ が 2.2 倍高値を示したものの、 $C_{\max}$ 及び AUC は類似した値を示した。

血漿中ケトプロフェン濃度は、本製剤投与においてケトプロフェン単剤皮下投与と比較して $C_{\max}$ は約 0.33 倍低値を、 $T_{\max}$ は 4.8 倍高値を、 $AUC_{0-t(\text{last})}$ は約 1.16 倍高値を示した。血漿中ケトプロフェン濃度推移について、本製剤投与群と単剤皮下投与群とで差が生じた理由を調べるため、線形 2-コンパートメントモデルによる解析を行った。本製剤投与群のモデルの吸収速度定数をケトプロフェン単剤皮下投与の吸収速度定数の値に置き換えた場合、単剤皮下投与時の血漿中ケトプロフェン濃度推移の様相と良好に適合した。このことから、本製剤投与群における血漿中ケトプロフェン濃度の推移の変化の原因は、吸収の遅延によるものと推測された。なお、注射部位に投与薬剤の析出がみられなかったことから、吸収の遅延は薬剤の析出によるものではないことも確認されている。(参照 2)

以上の結果から、ツラスロマイシンとケトプロフェンを配合剤として皮下投与した場合、単剤投与と比較して、ツラスロマイシンは類似した推移を示し、ケトプロフェンは吸収に遅延がみられた。(参照 2)

表 1 牛における本製剤の単回皮下又は筋肉内投与による薬物動態試験の群構成

群	被験物質	有効成分	投与量	投与経路
1	ドラクシン	ツラスロマイシン	2.5 mg(力価)/kg 体重	皮下
2	ケトプロフェン単剤 ^{a, b}	ケトプロフェン	3.0 mg/kg 体重	筋肉内
3	ケトプロフェン単剤 ^a	ケトプロフェン	3.0 mg/kg 体重	皮下
4	本製剤	ツラスロマイシン /ケトプロフェン	2.5 mg(力価)/kg 体重 /3.0 mg/kg 体重	皮下

a : 米国市販製剤

b : 10%注射剤

表 2 牛におけるツラスロマイシン単剤又は本製剤単回皮下投与後の
血漿中ツラスロマイシン濃度の薬物動態学的パラメータ^a

群	投与 経路	$C_{\max}$ (ng(力価) /mL)	$T_{\max}$ (hr)	$AUC_{0-t(\text{last})}$ (ng(力価)・hr/mL)	$AUC_{0-6\text{hr}}$ (ng(力価) ・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1	皮下	590 (466 - 747)	1.4 (0.21 - 2.7)	12,800 (11,200 - 14,700)	1,770 (1,510 - 2,070)	96.8 (91.2 - 103)
4	皮下	413 (327 - 523)	3.1 (1.9 - 4.4)	13,400 (11,900 - 15,000)	1,570 (1,350 - 1,840)	85.1 (81.0 - 89.1)

a : n=20、上段は最小二乗平均、下段 () 内は 90%信頼区間

表 3 牛におけるケトプロフェン単剤又は本製剤の単回筋肉内又は皮下投与後の血漿中ケトプロフェン濃度の薬物動態学的パラメータ^a

群	投与経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t(last)} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
2	筋肉内	8,920 (8,020 - 9,920)	0.38 (0.33 - 0.43)	21,000 (19,800 - 22,200)	2.38 (2.05 - 2.71)
3	皮下	6,310 (5,790 - 6,880)	0.83 (0.63 - 1.0)	22,600 (21,300 - 24,000)	2.72 (2.38 - 3.07)
4	皮下	2,060 (1,730 - 2,460)	4.0 (2.9 - 5.1)	26,200 (24,700 - 27,800)	6.78 (6.02 - 7.53)

a : n=20、上段は最小二乗平均、下段 () 内は 90%信頼区間

④ 配合剤を用いた急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌、8～9 週齢、体重：149～165 g、3 匹/群）に、本製剤を 2,000 又は 300 mg/kg 体重（ツラスロマイシン[mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重]として、183/220 又は 28/33）単回強制経口投与した。本製剤投与群の観察は投与日を含め 14 日間行い、生存例は 15 日目に剖検した。（参照 2）

結果を表 4 に示した。

2,000 mg/kg 体重投与群では 2 匹（投与 6 及び 7 日後）が死亡し、1 匹（投与 7 日後）を安楽死させた。300 mg/kg 体重投与群では 1 匹（投与 8 日後）を安楽死させた。生存例の体重増加量及び剖検所見に異常はみられなかった。

本製剤の LD₅₀ は 300～2,000 mg/kg 体重の間と考えられた。（参照 2、5）

ツラスロマイシン及びケトプロフェンの単剤としての毒性と配合剤としての毒性を比較検討した。

本製剤の LD₅₀ 値は 300～2,000 mg/kg 体重の間で、ツラスロマイシン量で表すと 28～183 mg(力価)/kg 体重、ケトプロフェン量で表すと 33～220 mg/kg 体重となる。ツラスロマイシンを単回経口投与したラット（SD 系）の急性毒性試験では、2000 mg(力価)/kg 体重（ツラスロマイシン A として）で死亡は認められなかった（別添 1）。ケトプロフェンを単回経口投与したラット（Wistar 系）の急性毒性試験では、LD₅₀ は雄で 235 (183～301) mg/kg 体重、雌で 250 (185～338) mg/kg 体重であった。観察された症状は、死亡、鎮静状態、下痢、食欲不振、衰弱、胃壁のびらん、腹水の貯留、肝臓及び脾臓の肥大傾向であった（別添 2）。

以上より、食品安全委員会は、配合剤の毒性は、本製剤を用いたラットの急性毒性試験で得られた主な所見がケトプロフェン単剤投与で認められる消化管に対する毒性影響であったこと及び LD₅₀ の上限がケトプロフェン単独投与と同程度であったことから、主にケトプロフェンによる影響が大きいと考えた。また、本製剤投与による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

表 4 本製剤のラットにおける急性毒性試験成績

投与量 (mg/kg 体重)	観察された症状
2000	死亡：2/3 匹、安楽死：1/3 匹 死亡例 円背位、立毛、蒼白、脱水、消瘦 空腸：ゼラチン様内容物、腹腔：黄色液体貯留 安楽死例 円背位、立毛、蒼白、脱水、消瘦、眼瞼下垂、低体温 十二指腸及び空腸：穿孔、肝臓：大型化、胸腺：小型化、 腹腔：黄色液体貯留、胸腔：透明液体貯留
300① ^a	死亡：0/3、安楽死：1/3 匹 安楽死例 円背位、立毛、眼瞼下垂、非協調運動、消瘦、 蒼白（耳介）、脱水、元気消失 空腸：大型化、黄色巣（多数） 回腸：黄色巣（多数）、褐色硬結節（多数）、黄色内容物 盲腸：黄色巣（多数）、黄色硬結節（多数） 子宮：大型化、胸腺：小型化、消瘦 生存例 円背位、立毛、眼瞼下垂、非協調運動及び消瘦
300②	死亡：0/3 円背位、立毛、蒼白

a:300 mg/kg 体重投与群は、3 匹の群を 2 群設定した。

⑤ 配合剤を用いた 2 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）

ラット（SD 系、8 週齢、投与開始時体重：258～310 g [雄]、183～221 g [雌]、雌雄各 10 匹）に、本製剤を 0.0083、0.0333 又は 0.0667 mL/kg 体重（ツラスロマイシン [mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重]として 0.83/1、3.33/4 又は 6.67/8）の用量で、1 日 1 回、14 日間反復経口投与した。対照群には蒸留水 0.0667 mL/kg 体重を同様に投与した。臨床観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血液学的検査、血液生化学的検査並びに尿検査を行い、投与終了日の翌日に剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。（参照 2）

毒性所見を表 5 に示した。

投与期間を通して死亡例はなかった。

臨床観察、体重、摂餌量、眼科検査、尿検査及び剖検において、本製剤投与に関連した変化はみられなかった。

血液学的検査において 0.0333 mL/kg 体重以上の投与群の雄でみられた好酸球数高値及び 0.0667 mL/kg 体重投与群の雌でみられたフィブリノーゲン高値

並びに血液生化学的検査において 0.0083 mL/kg 体重及び 0.0667 mL/kg 体重投与群の雌でみられた A/G 比の高値、0.0333 mL/kg 体重投与群の雄でみられたコレステロール低値及び雌でみられたカリウム及び無機リンの高値については散発的あるいは軽度の変動であることから本製剤投与との関連はないと考えられた。また、0.0333 mL/kg 体重以上の投与群の雌で総蛋白質及び Glb の低値がみられたが、関連する臨床的及び病理学的所見がみられなかったことから、毒性所見とはみなさなかつた。(参照 2)

上記の他に、0.0667 mL/kg 体重投与群の雄で網状赤血球数の高値がみられたが、雌の同用量群とは異なり、赤血球系パラメータの有意な低値を伴っていなかったことから、本製剤による毒性所見とはみなさなかつた。

臓器重量において、0.0083 mL/kg 体重以上の投与群の雌でみられた腎臓脳比重量の高値、0.0333 mL/kg 体重以上の雌でみられた腎臓絶対及び相対重量の高値、並びに 0.0083 mL/kg 体重及び 0.0333 mL/kg 体重投与群の雌でみられた子宮の絶対、相対及び脳比重量の低値は、用量依存性に乏しく軽度の変動であり、病理組織学的変化も伴わないことから本製剤投与との関連はないと考えられた。

病理組織学的検査において、0.0083 mL/kg 体重投与群の雄、0.0333 mL/kg 体重投与群の雌雄及び 0.0667 mL/kg 体重投与群の雄でみられた脾臓の髓外造血は、有意な脾臓重量の高値や血液学的変化を伴っていないことから毒性所見とはみなさなかつた。(参照 2、6)

食品安全委員会は、0.0667 mL/kg 体重/日投与群の雌で貧血所見及び関連する脾臓の変化(重量増加、髓外造血)がみられたことから、本試験における NOAEL を雄で最高用量である 0.0667 mL/kg 体重/日、雌で 0.0333 mL/kg 体重/日と考えた。

ツラスロマイシン及びケトプロフェンの単剤としての毒性並びに配合剤としての毒性について、ラットを用いた反復投与毒性試験で得られた結果を用いて比較検討した。

ラットを用いたツラスロマイシン単剤の強制経口投与による亜急性毒性試験(1 か月間及び 3 か月間)が実施されている。1 か月間投与した試験では、NOAEL は 50 mg(力価)/kg 体重/日であった。3 か月投与した試験では、試験 22 日目に、雄の 15 mg(力価)/kg 体重/日投与群において AST 及び ALT の高値が認められたことから、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日としている(別添 1)。

ラットを用いたケトプロフェン単剤の経口投与による亜急性毒性試験が複数実施され、腺胃の好酸球性炎、びらん及び潰瘍並びに脾臓・肝臓の腫大、RBC、Hb、Ht の減少、腎臓の組織学的変化等が認められた。最も低い用量で認められた影響は、13 週間亜急性毒性試験の雄でみられた腎乳頭の変性/壊死及び腺胃のびらん/潰瘍であり、NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日であった(別添 2)。

食品安全委員会は、ツラスロマイシンの主な毒性は AST 及び ALT の高値であるが、本製剤を最高用量(ツラスロマイシン相当 6.67 mg/kg)ラットに 2 週間投与しても AST 及び ALT 値の変動はみられなかった。また、本製剤の最高用量(ケトプロフェン相当 8 mg/kg)投与群の雌でみられた炎症や貧血等を示す所見

は、ケトプロフェン単剤を投与した亜急性毒性試験においていずれも認められた所見であった。投与期間が異なるものの、6 か月間 3 mg/kg 体重/日のケトプロフェンを投与した群においてリンパ球百分比減少及び好中球百分比増加がみられている、また、本製剤を用いた試験では 13 週間亜急性毒性試験の雄でみられた腎乳頭の変性/壊死及び腺胃のびらん/潰瘍は認められていない。

以上のことから、配合剤の 2 週間投与においては、配合によるツラスロマイシン及びケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えた。

表 5 製剤のラット 2 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mL/kg 体重)	所見	
	雄	雌
0.0667	毒性所見なし	・ RBC、Hb、Ht 低値 ・ 網状赤血球数高値 ・ MCV 高値、MCHC 低値 ・ 血小板高値 ・ RDW 高値 ・ 好中球、好酸球高値 ・ Alb 低値 ・ 脾臓の髓外造血亢進 ・ 脾臓 絶対/相対/脳比重量高値
0.0333 以下		毒性所見なし

(2) 添加剤等

本製剤の添加剤のうち、緩衝剤は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、食品安全委員会は、動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留しその食品を摂取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と評価している。

溶剤/安定剤は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、EU において MRL は設定不要とされている成分である。

可溶化剤は、動物用医薬品の添加剤として使用されており、EU において MRL は設定不要とされている成分である。

安定剤は、医薬品添加物として使用されており、EU において動物用医薬品の添加物として MRL は設定不要とされている成分である。

pH 調整剤は、いずれも食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFA において ADI は制限しない (not limited) とされている成分である。溶剤 (注射用水) は、食品として摂取される成分である。(参照 7、8、9、10、11、12、13、14、15)

以上のことから、食品安全委員会は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

牛 (8~14 か月齢、投与前日体重：394~492 kg、雌雄各 2 頭/時点) に、本製剤 (常用量) を単回皮下投与した。投与 1、4、7、12、18、24、30 及び 36 日後に雌雄各 2 頭をと殺して、筋肉 (背最長筋)、肝臓、脂肪 (腎周囲)、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉及び腎臓を採取し、各組織中のツラスロマイシン相当濃度³、ケトプロフェン及び代謝物⁴濃度を LC-MS/MS により測定した。(参照 2、16)

結果を表 6~表 8 に示した。

組織中ツラスロマイシン相当濃度について、各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、投与 36 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における最高残留濃度は、肝臓の 1.65 µg(力価)/g であった。注射部位筋肉では投与 36 日後の最高残留濃度は 5.02 µg(力価)/g であった。

組織中ケトプロフェン濃度は、筋肉及び腎臓で投与 4 日以降、肝臓及び注射部位筋肉で投与 12 日以降、脂肪で投与 18 日以降、全ての個体で LOQ 未満となった。一方、組織中ケトプロフェン代謝物濃度は投与 4 日以降、全ての測定対象組織における全ての個体で LOQ 未満となった。(参照 2)

表 6 牛における本製剤 (常用量) 単回皮下投与後の組織中ツラスロマイシン相当濃度^a

投与後 日数	性別	筋肉 [0.3] ^b	肝臓 [5] ^b	腎臓 [3] ^b	脂肪 [0.2] ^b	注射部位筋 肉 [0.3] ^b
1	雄	1.48	4.58	5.90	0.538	39.5
		1.64	4.83	6.96	0.610	133
	雌	1.25	2.95	5.03	0.417	293
		2.05	4.23	7.30	0.652	157
	平均 ^c	1.58	4.08	6.23	0.547	124
4	雄	1.35	5.51	6.74	0.341	12.0
		0.886	5.66	8.21	0.382	16.3
	雌	1.77	8.10	8.90	0.282	15.6
		1.09	3.26	7.75	0.267	20.1
	平均	1.23	5.36	7.86	0.315	15.7
7	雄	0.681	4.89	6.01	0.189	17.1
		0.606	5.69	6.56	0.211	18.9
	雌	0.637	6.55	6.15	0.170	12.3
		0.819	6.05	5.49	0.209	11.0

³ 試料中のツラスロマイシン A 及びその代謝物 (代謝物 M5 及び M7) を、加水分解により M1 に変換、抽出し、ツラスロマイシン相当濃度を換算した。

⁴ ケトプロフェンのケトンのカルボニル基が還元された誘導体

	平均	0.681	5.76	6.04	0.194	14.5
12	雄	0.320	4.34	3.58	0.163	9.04
		0.406	5.24	4.04	0.344	8.40
	雌	0.330	4.29	5.33	0.237	10.9
		0.706	5.38	5.69	0.213	12.4
	平均	0.417	4.79	4.58	0.231	10.1
18	雄	0.181	4.56	2.53	0.0867	10.4
		0.159	4.26	2.56	0.0797	10.8
	雌	0.162	3.19	2.44	0.114	11.8
		0.146	3.60	2.56	0.0937	11.7
	平均	0.162	3.86	2.52	0.0929	11.2
24	雄	0.0832	1.91	1.45	0.0559	5.68
		0.123	3.03	2.13	0.0671	7.29
	雌	0.129	3.00	1.05	<LOQ	4.19
		0.0757	2.84	1.32	<LOQ	10.9
	平均	0.100	2.65	1.44	<LOQ～ 0.0671	6.60
30	雄	0.106	2.91	0.856	<LOQ	7.89
		0.0565	2.59	0.621	<LOQ	8.60
	雌	<LOQ	2.01	0.694	<LOQ	9.36
		<LOQ	2.74	0.993	<LOQ	6.07
	平均	<LOQ～ 0.106	2.54	0.778	<LOQ	7.75
36	雄	<LOQ	1.12	0.309	<LOQ	4.58
		0.966	1.65	1.04	0.0553	5.02
	雌	0.546	1.41	0.298	<LOQ	3.74
		<LOQ	1.27	0.352	<LOQ	2.93
	平均	<LOQ～ 0.966	1.35	0.428	<LOQ～ 0.0553	3.98

a : $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$

b : 日本におけるツラスロマイシンの各組織の MRL (ppm) (参照 17)

c : 雌雄 4 頭の平均値 (LOQ 未満が含まれる場合は範囲を表記)

<LOQ ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) : 定量限界 (筋肉 : 0.05、肝臓 : 0.3、腎臓 : 0.2、脂肪 : 0.05) 未満

表 7 牛における本製剤 (常用量) 単回皮下投与後の組織中ケトプロフェン濃度 ^a

投与後 日数	性別	筋肉 [0.05] ^b	肝臓 [0.05] ^b	腎臓 [0.05] ^b	脂肪 [0.05] ^b	注射部位筋 肉[0.05] ^b
1	雄	<LOQ	<LOQ	0.402	0.0164	19.2
		0.0114	<LOQ	0.783	0.0199	59.5

	雌	0.0252 0.0304	<LOQ 0.0155	0.871 2.79	0.0343 0.0538	285 99.1
	平均 ^c	雄 : <LOQ ~0.0114 雌 : 0.0277	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ~ 0.0155	0.935	0.0279	75.3
4	雄	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ 0.0153	<LOQ 0.106
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	<LOQ 0.293
	平均	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	<LOQ	<LOQ~ 0.0153	<LOQ~ 0.293
7	雄	<LOQ <LOQ	0.0513 <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	0.0144 0.0456
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	0.0649 <LOQ
	平均	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	雄 : <LOQ~ 0.0513 雌 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ~ 0.0649
12	雄	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	- -	0.0188 <LOQ	<LOQ <LOQ
	雌	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	-	<LOQ~ 0.0118	<LOQ
18	雄	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	雌	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	-	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ
24 ^d	雄	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	雌	- -	<LOQ <LOQ	- -	<LOQ <LOQ	<LOQ <LOQ
	平均	-	雄 : <LOQ 雌 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ

a : µg/g

b : 日本におけるケトプロフェンの各組織の MRL (ppm) (参照 18)

c : 雌雄 4 頭の平均値 (LOQ 未満が含まれる場合は範囲を表記)

(筋肉及び肝臓は雌雄で有意差がみられたためそれぞれで平均値を算出した。)

d : 投与 30 及び 36 日後は測定せず

<LOQ (µg/g) : 定量限界 (各組織とも 0.01 µg/g) 未満

- : 未測定

表 8 牛における本製剤 (常用量) 単回皮下投与後の
組織中ケトプロフェン代謝物濃度^a

投与後 日数	性別	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	注射部位筋 肉
1	雄	<LOQ	0.0995	0.158	<LOQ	0.0924
		<LOQ	0.104	0.402	<LOQ	0.278
	雌	0.0103	0.225	0.459	<LOQ	0.772
		0.0123	0.322	1.41	0.0260	0.302
	平均 ^b	雄 : <LOQ	雄 : 0.102	0.450	<LOQ~	0.278
		雌 : 0.0113	雌 : 0.269		0.0260	
4	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	雌	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	平均	雄 : <LOQ	雄 : <LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		雌 : <LOQ	雌 : <LOQ			
7	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	雌	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	平均	雄 : <LOQ	雄 : <LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		雌 : <LOQ	雌 : <LOQ			
12	雄	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	雌	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	平均	雄 : <LOQ	雄 : <LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		雌 : <LOQ	雌 : <LOQ			
18	雄	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	雌	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	平均	-	雄 : <LOQ	-	<LOQ	<LOQ
			雌 : <LOQ			

24 ^c	雄	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	雌	-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
	平均	-	雄：<LOQ	-	<LOQ	<LOQ
		-	雌：<LOQ	-	<LOQ	<LOQ

a：μg/g

b：雌雄 4 頭の平均値（LOQ 未満が含まれる場合は範囲を表記）

（筋肉及び肝臓は雌雄で有意差がみられたためそれぞれで平均値を算出した。）

c：投与 30 及び 36 日後は測定せず

<LOQ（μg/g）：定量限界（各組織とも 0.01 μg/g）未満

-：未測定

3. 牛に対する安全性

（1）安全性試験

① 反復皮下投与試験

牛（アンガス交雑種、6～8 か月齢、体重：239～321 kg、雌雄各 4 頭/群）に、本製剤を 0.025、0.075 又は 0.125 mL/kg 体重（ツラスロマイシン [mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重]として 2.5/3（常用量）、7.5/9（3 倍量）又は 12.5/15（5 倍量）の用量で、皮下に 14 日間隔で 3 回反復投与する安全性試験が実施された。（参照 2、19）

群構成を表 9 に示した。

試験期間中、一般状態観察、身体検査及び注射部位観察、摂餌量、摂水量及び体重測定、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに便潜血検査を行い、初回投与日を 0 日として 32 又は 33 日後に剖検し、病理組織学的検査を実施した。（参照 2、19）

死亡はみられず、一般状態、臨床観察、身体検査、体重、摂餌量、摂水量及び尿検査について、本製剤投与の影響はみられなかった。

注射部位の観察では、腫脹及び硬結は、対照群では雌の 2 例に認められ、投与群では全群の全ての動物に発生し、さらに一部の動物に落屑等がみられたが、いずれの所見にも用量相関性はなかった。

注射部位における病理組織学所見（皮下組織の水腫、フィブリン凝集等）の発現頻度及び程度は投与群間で明らかな差はみられなかった。血液及び血液生化学的検査における投与群にみられた好中球数増加や CK の高値等のパラメータの変動は注射部位の炎症による直接的あるいは二次的な変化と考えられた。5 倍量投与群の雄 1 頭において便潜血陽性が散発的に、そして 3 倍量投与群及び 5 倍量投与群でそれぞれ 2 頭及び 1 頭において第四胃幽門の軽微～軽度の粘膜びらんが認められ、本製剤投与に関連する所見と考えられた。

以上のことから、食品安全委員会は、常用量を皮下に 14 日間隔で 3 回反復投

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)

表 9 牛における本製剤の反復皮下投与試験の群構成

群	投与量 (mL/kg 体重)	投与量 (ツラスロマイシン [mg(力価)/kg 体重]/ケトプロフェン [mg/kg 体重])	投与日 (日)	供試数 (雄/雌)
対照	0.125	生理食塩水のみ	0、14、28	4/4
常用量	0.025	2.5/3	0、14、28	4/4
3 倍量	0.075	7.5/9	0、14、28	4/4
5 倍量	0.125	12.5/15	0、14、28	4/4

② 注射部位忍容性試験

牛（ホルスタイン交雑種、去勢雄、6～9 か月齢、初回投与日の体重：230～296 kg、対照群/投与群：2 頭/5 頭）に、本製剤を 0.025 mL/kg 体重（ツラスロマイシン/ケトプロフェンとして 2.5/3 mg/kg 体重）の用量で、皮下に 7 日間隔で 3 回反復投与（左頸部[L1]、右頸部[R1]及び右後背部[R2]の順でそれぞれ 1 回）した。対照群には生理食塩水を同様に投与した。

一般状態観察、身体検査及び注射部位観察を経時的に行い、3 回目投与の 1 時間後に投与群の 1 頭を、4 日後に対照群及び投与群の残り 4 頭を剖検した。

注射部位[L1]については病理組織学的検査を実施した。(参照 2)

一般状態観察及び身体検査では、対照群及び投与群とも異常はみられなかった。注射部位観察では、投与群において 3 頭に L1 部位の腫脹が、1 頭に R1 部位の腫脹がみられた。剖検では、皮下組織及び表在筋の硬結が L1 部位、R1 部位及び R2 部位でそれぞれ 3 頭、2 頭及び 1 頭で、皮下組織又は表在筋の変色が 5 頭でみられ、皮下組織又は表在筋の変色は全頭の全ての注射部位でみられた。L1 部位の病理組織学的検査では、全頭で皮下及び表在筋の線維化、出血並びに肉芽腫性炎症が、4 頭で壊死及びフィブリン凝集が、軽度から中等度にみられた。対照群では注射部位観察、剖検及び病理組織学的検査とも異常はみられなかった。

なお、本試験では、心臓、腎臓、肝臓等の病理組織学的検査も実施し、心筋、腎皮質（両側）、肝臓門脈域への単核細胞の浸潤が認められたが、腎臓、心臓における変化は対照群でもみられる所見であり、肝臓における変化は一般的な背景病変であることから本製剤の投与による毒性影響ではないと考えた。(参照 2)

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤の常用量を皮下に 7 日間隔で 3 回反復投与した場合、肉眼的及び病理組織学的所見を伴う注射部位反応がみられたが、一般状態及び臨床観察において本製剤に関連すると考えられる所見は認められず、牛に対する安全性に問題はないと考えた。(参照 2)

(2) 臨床試験

① 牛の細菌性肺炎に対する臨床試験

米国の 5 施設から供試された BRD が疑われる牛⁵（肉用種の交雑種、雌雄、5～12 か月齢、体重：149～325 kg）を用いて本製剤の臨床試験が実施された。（参照 2、20）ブロック無作為化多施設試験として 3 群を設定し、治験薬群には本製剤（常用量）を、対照薬群にはドラクシン（ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重）を頸部皮下に単回投与した。対照群には生理食塩水（0.025 mL/kg）のみを同様に投与した。

群構成を表 10 に示した。投与日を 0 日として投与 14 日後までを観察期間として安全性（一般状態観察及び有害事象の発生状況）を評価した。

有害事象の発生状況を表 11 に示した。

投与群において跛行がみられたが、対照及び対照薬群においても同様の所見がみられていること、また、一般的な畜産現場にみられる所見であることから、本製剤投与との因果関係はないと判断された。その他、本製剤投与との関連が疑われる有害事象の発生はみられなかった。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 2、20）

表 10 本製剤の臨床試験（牛）における群構成

群	治験薬及び投与量		供試頭数 ^a
対照	生理食塩水	0.025 mL/kg 体重	273
対照薬	ドラクシン	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重	273
治験薬	ドラクシン KP	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重 +ケトプロフェン 3.0 mg/kg 体重	273

a：3 頭をブロックとして各ブロック内で 1 頭ずつ各群にランダムに割付

表 11 有害事象の発生状況

群	被験薬	症例	症状	転機
対照	生理食塩水	1	跛行	慢性的（試験終了時まで継続）
		2	顎下の浮腫	回復
対照薬	ドラクシン	1	跛行	脱落（試験終了時）
		2	跛行	慢性的（試験終了時まで継続）
		3	跛行	脱落
治験薬	ドラクシン KP	1	鼓脹症	死亡
		2	跛行	慢性的（試験終了時まで継続）
		3	跛行	試験終了時に脱落
		4	跛行	脱落

⁵ 直腸温 40.3℃以上、呼吸スコアが 2 又は 3（中等度～重度の呼吸促拍）、活力スコアが 2 又は 3（中等度～重度の抑鬱）等の選定基準を満たす個体

		5	跛行	脱落
		6	跛行	脱落

② 牛の細菌性肺炎に対する臨床試験

欧州内の 7 施設から供試された BRD が疑われる牛⁶（ホルスタイン種等、雌雄、0.8～10.3 か月齢、体重：39～320 kg）を用いて、本製剤の臨床試験が実施された。（参照 2）

ブロック無作為化多施設試験として 2 群を設定し、治験薬群には本製剤を、対照薬群にはドラクシン（ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重）を頸部皮下に単回投与した。群構成を表 12 に示した。投与日を 0 日として投与 21 日後までを観察期間として、安全性（注射部位反応及び有害事象の発生状況）を評価した。

注射部位反応として腫脹及び疼痛がみられた。腫脹は本製剤投与群及びドラクシン投与群でそれぞれ 43 頭及び 46 頭にみられ、投与 15 日後までにそれぞれ 35 頭及び 43 頭で消失したが、それぞれ 8 頭及び 3 頭では投与 21 日後においても消失がみられなかった。有害事象については、本製剤投与群で軽度の鼓脹症及び四肢骨折による安楽死がそれぞれ 1 頭に発生し、コクシジウム症が発生した 1 施設では本製剤投与群及びドラクシン投与群の数頭に下痢、疝痛、耳炎又は腸炎の発症がみられたが、本製剤との因果関係が疑われる有害事象はみられなかった。

以上の結果から、食品安全委員会は、本製剤を用法・用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。（参照 2、21）

表 12 本製剤の臨床試験（牛）における群構成

群	治験薬及び投与量		供試頭数 ^a
治験薬	ドラクシン KP	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重+ケトプロフェン 3.0 mg/kg 体重	140
対照薬	ドラクシン	ツラスロマイシン 2.5 mg(力価)/kg 体重	140

a：2 頭をブロックとして各ブロック内で 1 頭ずつ各群にランダムに割付

⁶ 直腸温 40.0℃以上、呼吸スコアが 2 又は 3（中等度～重度の呼吸促拍）、活力スコアが 2 又は 3（中等度～重度の抑鬱）等の選定基準を満たす個体

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるツラスロマイシン及びケトプロフェンは、それぞれ食品安全委員会において、ADI が 0.015 mg/kg 体重/日及び 0.00065 mg/kg 体重/日と設定されている。

配合剤である本製剤を用いた場合、単剤のツラスロマイシン製剤又は単剤のケトプロフェン製剤を用いた場合における主剤の薬物動態並びにラットの急性毒性及び反復投与毒性について比較検討した。薬物動態について、ツラスロマイシンは配合剤と単剤で類似した推移を示した。ケトプロフェンは単剤に比べ配合剤投与で吸収に遅延がみられた。

ラットの急性毒性試験の結果、配合剤の毒性は、主にケトプロフェンによる影響が大きいと考えた。また、本製剤投与による新たな毒性徴候の発現はないと考えた。

亜急性毒性試験の結果、配合剤の 2 週間投与においては、配合によるツラスロマイシン及びケトプロフェンの毒性作用の増強はないと考えた。

本製剤に使用されている添加剤は、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人への健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤を牛に単回皮下投与した残留試験において、組織中ツラスロマイシン相当濃度について、各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、投与 36 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における最高残留濃度は、肝臓の 1.65 µg(力価)/g であった。注射部位筋肉では投与 36 日後の最高残留濃度は 5.02 µg(力価)/g であった。組織中ケトプロフェン濃度は、筋肉及び腎臓で投与 4 日以降、肝臓及び注射部位筋肉で投与 12 日以降、脂肪で投与 18 日以降、全ての個体で LOQ 未満となった。一方、組織中ケトプロフェン代謝物濃度は投与 4 日以降、全ての測定対象組織における全ての個体で LOQ 未満となった。

本製剤の安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤投与による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。

なお、本製剤の使用に当たっては、ツラスロマイシンがマクロライド系抗菌性物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は低度であるとされていることに留意する必要がある。

〈別紙 1 : ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉

略称等	化学名等	構造式
M1	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy 3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one	
M5	—	
M7	—	

〈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
AUC	Area Under the concentration-time Curve：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-96hr}	時間 0 から 96 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t(last)}	時間 0 から最終測定時間までの血中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	時間 0 から無限時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BRD	Bovine Respiratory Disease：牛呼吸器病
CK	Creatine Kinase：クレアチンキナーゼ
C _{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
Glb	Globulin：グロブリン
Hb	Hemoglobin：ヘモグロビン値
Ht	Hematocrit：ヘマトクリット値
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
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
LD ₅₀	50% Lethal Dose：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration：平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume：平均赤血球容積
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs：非ステロイド性抗炎症薬
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development：経済協力開発機構
RBC	Red Blood Cells：赤血球（数）
RDW	RBC Distribution Width：赤血球分布幅
T _{1/2}	Elimination Half-Life：消失半減期
T _{max}	Maximum drug concentration time：最高血漿中濃度到達時間
TP	Total Protein：総蛋白量

〈参照〉

1. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 (非公表)
2. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書の概要 「ドラクシン KP」 (非公表)
3. 食品安全委員会 府食第 728 号 平成 27 年 9 月 15 日 食品健康影響評価の結果の通知について 別添 動物医薬品評価書 「ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤 (ドラクシン C)」
4. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 12-1 (非公表)
5. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 6-1 (非公表)
6. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 7-1 (非公表)
7. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 指定添加物リスト (規則別表第 1) 令和 2 年 6 月 18 日改正
8. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会 医薬品添加物の安全性 (非臨床) に係る手引き ―規制情報並びに Q&A― 平成 28 年 10 月 3 日発行
9. EMEA COMMOTTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
10. 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
11. WHO Technical Report Seventeenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
12. 「医薬品添加物規格 2018」の一部改正について 薬生発 0307 第 1 号 令和 4 年 3 月 7 日
13. COMMISSION REGULATION (EU)
14. WHO Technical Report Series Ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
15. EMEA COMMOTTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS
16. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 15-1 (非公表)
17. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 食安発第 1130001 号 平成 18 年 11 月 30 日
18. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について 食安発 0918 第 1 号 平成 27 年 9 月 18 日
19. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 9-1 (非公表)
20. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 14-1 (非公表)
21. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料 14-2 (非公表)

別添

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシン

(第4版)

令和5年（2023年）9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	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	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○要 約	7
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	9
7. 開発の経緯及び使用状況等	9
 II. 安全性に係る知見の概要	 9
1. 薬物動態試験	9
(1) 薬物動態試験（ラット・代謝）	9
(2) 薬物動態試験（イヌ・代謝）	10
(3) 薬物動態試験（牛・吸収）	10
(4) 薬物動態試験（牛・分布）	11
(5) 薬物動態試験（牛・代謝物）	12
(6) 薬物動態試験（牛・排泄）	12
(7) 薬物動態試験（豚・吸収）	12
(8) 薬物動態試験（豚・分布）	13
(9) 薬物動態試験（豚・代謝物）	14
(10) 薬物動態試験（豚・排泄）	15
(11) 薬物動態試験（牛、豚、ラット、イヌ・比較代謝試験）	16
2. 残留試験	19
(1) 残留試験（牛）①	19
(2) 残留試験（牛）②	20
(3) 残留試験（豚）①	20
(4) 残留試験（豚）②	21
3. 遺伝毒性試験	22
4. 急性毒性試験	23
5. 亜急性毒性試験	24
(1) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット）	24
(2) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）	24

(3) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
6. 慢性毒性試験	26
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
7. 発がん性試験	27
8. 生殖発生毒性試験	27
(1) 二世世代繁殖毒性試験 (ラット)	27
(2) 発生毒性試験 (ラット)	27
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	28
9. 微生物学的影響に関する試験	28
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度	28
(2) <i>in vitro</i> gut model における感受性細菌の最小発育阻止濃度 (MIC)	29
(3) ヒト糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討	29
(4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響	30
(5) 豚における <i>in vivo</i> の知見	30
10. その他の特殊試験 (皮膚感作試験)	31
11. 人における知見 (人におけるマクロライド系抗生物質の影響)	32
III. 食品健康影響評価	32
1. 薬物動態及び残留試験について	32
2. 毒性学的影響について	32
(1) 繁殖毒性及び発生毒性について	32
(2) 遺伝毒性/発がん性について	33
(3) 毒性学的 ADI について	33
3. 微生物学的影響について	33
(1) 微生物学的 ADI について	33
4. ADI の設定について	35
5. 食品健康影響評価について	35
〈別紙 1 : ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉	36
〈別紙 2 : 検査値等略称〉	38
〈参照〉	39

〈審議の経緯〉

第1版関係（インポートトレランス申請関係）

2005年	8月	1日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
2005年	8月	4日	第106回食品安全委員会（要請事項説明）
2005年	9月	26日	第35回動物用医薬品専門調査会
2005年	10月	19日	第38回動物用医薬品専門調査会
2005年	11月	9日	第40回動物用医薬品専門調査会
2005年	12月	16日	第42回動物用医薬品専門調査会
2006年	12月	22日	第125回食品安全委員会（報告）
2006年	12月	22日	より2006年1月18日 国民からの意見情報の募集
2006年	2月	24日	第47回動物用医薬品専門調査会
2006年	3月	8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
2006年	3月	9日	第134回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知
2006年	11月	30日	残留基準設定に関する告示を公布

第2版関係（承認申請関係）

2009年	11月	20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1120第2号） 関係書類の接受
2009年	11月	26日	第311回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年	1月	21日	第35回肥料・飼料等専門調査会
2010年	8月	26日	第345回食品安全委員会（報告）
2010年	10月	22日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年	10月	28日	第353回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

第3版関係（承認申請関係）

2015年	3月	10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0310第1号） 関係書類の接受
2015年	3月	17日	第553回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年	5月	27日	第102回肥料・飼料等専門調査会
2015年	7月	30日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年	8月	4日	第572回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）

第4版関係（承認申請関係）

2022年	12月	7日	農林水産大臣より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（4消安第4726号）、
-------	-----	----	--

関係資料の接受

2022 年	12 月	13 日	第 882 回食品安全委員会（要請事項説明）
2023 年	4 月	26 日	第 187 回肥料・飼料等専門調査会 ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の 注射剤（ドラクシンK P）に係る評価要請に伴い、動物用医薬 品ツラスロマイシンについて審議
2023 年	9 月	11 日	第 192 回肥料・飼料等専門調査会
2023 年	9 月	13 日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2023 年	9 月	19 日	第 913 回食品安全委員会（報告） （9 月 20 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 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	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)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 洌子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2009 年 7 月 9 日から *：2011 年 1 月 13 日から *：2012 年 7 月 2 日から

(2015 年 7 月 1 日から)	(2021 年 7 月 1 日から)
佐藤 洋（委員長）	山本茂貴（委員長）
山添 康（委員長代理）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
熊谷 進	川西 徹（委員長代理 第二順位）
吉田 緑	脇 昌子（委員長代理 第三順位）
石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	松永和紀
村田 容常	吉田 充

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005 年 9 月 30 日まで)	(2007 年 2 月 11 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
大野	泰雄		林	真
菅野	純		藤田	正一
嶋田	甚五郎			
鈴木	勝士			
津田	洋幸			

三森	国敏	(座長)		
井上	松久	(座長代理)		
青木	宙		津田	修治
明石	博臣		寺本	昭二
江馬	眞		長尾	美奈子
大野	泰雄		中村	政幸
小川	久美子		林	真
渋谷	淳		藤田	正一
嶋田	甚五郎		吉田	緑
鈴木	勝士			

(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	真
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	真
下位	香代子		山崎	浩史
津田	修治		吉田	緑
寺岡	宏樹			

(2009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
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			

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木	英明	(座長)		
酒井	健夫	(座長代理)		
青木	宙		高橋	和彦
秋葉	征夫		舘田	一博
池	康嘉		津田	修治
今井	俊夫		戸塚	恭一
江馬	眞		細川	正清

(2013年9月30日まで)

唐木	英明	(座長)		
津田	修治	(座長代理)		
青木	宙		高橋	和彦
秋葉	征夫		舘田	一博
池	康嘉		戸塚	恭一
今井	俊夫		細川	正清
江馬	眞		宮島	敦子

(2013年10月1日から)

津田	修治	(座長*)		
今井	俊夫	(座長代理*)		
荒川	宜親		戸塚	恭一
池	康嘉		中山	裕之
石原	加奈子		細川	正清
今田	千秋		宮島	敦子
桑形	麻樹子		宮本	亨

桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葭子
高木 篤也 吉田 敏則

桑形 麻樹子 山中 典子
下位 香代子 吉田 敏則

小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則
* : 2013 年 10 月 10 日から

(2022 年 4 月 1 日から)

森田 健 (座長*)
川本 恵子 吉田 敏則 (座長代理*)
赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之

* : 2022 年 4 月 25 日から

〈第 102 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 187 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

〈第 192 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

要 約

マクロライド系抗生物質である「ツラスロマイシン」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、薬物動態（ラット及びイヌ）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、薬物動態試験（ラット、イヌ、牛及び豚）、残留試験（牛及び豚）、急性毒性試験（ラット及びイヌ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（イヌ）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験においていずれも陰性であること、並びに発がん性試験は行われていないが、亜急性及び慢性毒性のいずれの試験においても前腫瘍性病変又は増殖性病変は認められていないことから、ツラスロマイシンは、遺伝毒性及び発がん性を示さないと考えられ、ADI の設定は可能であると判断された。

各動物種における毒性試験の結果、毒性学的 ADI は、ラットの二世世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験における肝臓重量の減少及び胎児体重の低下に基づく LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、通常用いている安全係数 100 に加え、LOAEL を使用することによる追加の安全係数 10 を考慮し、0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

一方、微生物学的 ADI は、0.036 mg/kg 体重/日と考えられた。

毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の 0.036 mg/kg 体重/日と比較してより低い値であり、微生物学的影響についても十分な安全域を確保していると考えられることから、ADI 設定に当たっては、毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられた。

以上より、ツラスロマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.015 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ツラスロマイシン

英名：Tulathromycin

3. 化学名

ツラスロマイシン A

CAS (217500-96-4)

和名：(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-4-C-[(プロピルアミノ)メチル]- α -L-ribo-ヘキソピラノシル) オキシ]-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,8,10,12,14-ヘキサメチル-11-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-xylo-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン

英名：(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclo-Pentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS (280755-12-6)

和名：(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-4-C-[(プロピルアミノ)メチル]- α -L-ribo-ヘキソピラノシル]オキシ]-2-[(1R,2R)-1,2-ジヒドロキシ-1-メチルブチル]-8-ヒドロキシ-3,6,8,10,12-ペンタメチル-9-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-xylo-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-4-アザシクロトリデカン-13-オン

英名：(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

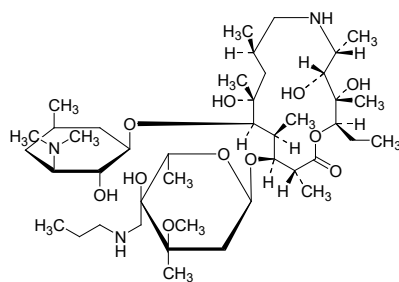
4. 分子式

C₄₁H₇₉N₃O₁₂

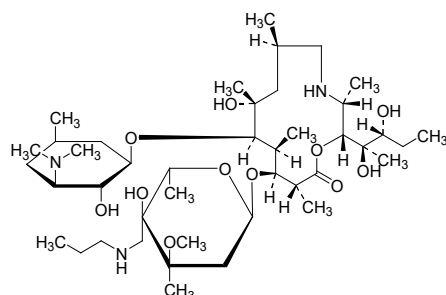
5. 分子量

806.08

6. 構造式



ツラスロマイシン A
CAS 217500-96-4



ツラスロマイシン B
CAS 280755-12-6

7. 開発の経緯及び使用状況等

ツラスロマイシンは半合成のマクロライド系抗生物質で 2 種の構造異性体（ツラスロマイシン A 及びツラスロマイシン B）の平衡混合物である。溶液中で動的に平衡している場合の異性体比は約 9 : 1 とされている。

ツラスロマイシンの作用機序は、他のマクロライド系抗生物質と同様に、細菌細胞のリボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害するものであり、静菌的に作用すると考えられている。

牛及び豚の肺炎の起因菌に対して有効性が認められていることから、牛及び豚の細菌性呼吸器疾患治療及び予防を目的とする動物用医薬品として開発された。

ツラスロマイシンは、ヒト用医薬品としては、国内外とも使用されていない。国内では、ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品として、牛及び豚の細菌性肺炎を適応症とした注射剤が承認されている。EU 及び米国等でも牛及び豚に使用されている。EU 及び米国における用法・用量は、ツラスロマイシンとして 2.5 mg(力価)/kg 体重の用量を牛には皮下、豚には筋肉内への単回投与である。休薬期間は EU では牛 : 49 日、豚 : 33 日、米国では牛 : 18 日、豚 : 5 日である。（参照 1）

ツラスロマイシンは EMA（2002 年 : 当時 EMEA）及び FDA（2005 年）において既に評価されており、それぞれ 0.011 及び 0.015 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量（ADI）が設定されている。EMA では、2015 年に ADI を 0.05 mg/kg 体重/日に変更している。（参照 44）日本においても、2006 年に食品安全委員会において 0.015 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。（参照 45）

今回、ゾエティス・ジャパン株式会社から農林水産省へ、ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）について製造販売承認申請がなされたことに伴い、同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。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

（1）薬物動態試験（ラット・代謝）

ラット（SD 系、体重 162～198 g、雌雄各 3 匹）に ^{14}C 標識ツラスロマイシンを 24 時間間隔で 2 回、強制経口投与（50 mg/kg 体重/日）し、初回投与 24 時間後及び 2 回目投与 5 時間後に尿及び糞便を、2 回目投与 5 時間後のと殺時に肝臓を採取し、

HPLC/MS 及び LSC 法を用いて分析及び総放射活性の測定を行った。

尿、糞便及び肝臓いずれにおいても、主要な残留放射活性は未変化体で検出された。代謝物は M1¹（糞便のみ）、M9 及び M10（糞便及び肝臓のみ）が検出されたが、残留放射活性に占める割合はそれぞれ最大 1.2%（雌、糞便）、3.2%（雄、尿）及び 1.8%（雄、肝臓）でいずれも低かった。

投与量の約 27%が回収され、尿及び糞便からの回収率はそれぞれ 4%及び 95%であった。（参照 51、52）

（２）薬物動態試験（イヌ・代謝）

イヌ（ビーグル種、体重 7.7～9.3 kg、雌雄各 2 匹）に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを 24 時間間隔で 2 回、強制経口投与（15 mg/kg 体重/日）し、初回投与 24 時間後及び 2 回目投与 3 時間後に尿及び糞便を、2 回目投与 3 時間後のと殺時に肝臓及び胆汁を採取し、HPLC/MS 及び LSC 法を用いて分析及び総放射活性の測定を行った。

尿、糞便、肝臓及び胆汁いずれにおいても主要な残留放射活性は未変化体で検出され、代謝物は M1（尿、糞便、胆汁のみ）、M4（糞便のみ）、M5（尿、糞便、肝臓のみ）、M9 及び M10 が検出された。代謝物の残留放射活性に占める割合は、M9 が最大の 3.8%（雄、肝臓）で、その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

投与量の約 25%が回収され、尿及び糞便からの回収率はそれぞれ 19%及び 76%であった。（参照 51、52）

（３）薬物動態試験（牛・吸収）

牛（約 6～8 か月齢、雌及び去勢雄計 42 頭²）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺について、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に各 6 頭から組織を採取した。

血漿中の T_{max} は 0.5～1.8 時間、C_{max} は 0.36～1.3 µg/mL、T_{1/2} は 58～99 時間であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、C_{max} は 4.1 µg/g、T_{1/2} は 184 時間であった。（参照 2）

牛（約 5～6 か月齢、雌及び去勢雄計 18 頭³）にツラスロマイシンを単回皮下（2.5 mg(力価)/kg 体重）及び静脈内投与（2.5 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 144 時間及び 336 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 及び 360 時間後に各 4 頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、C_{max} は 0.41 µg/mL、T_{1/2} は 92 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、C_{max}⁴は 2.0 µg/mL、T_{1/2} は 65 時間であった。

¹ ツラスロマイシンの分解・代謝物略称については別紙 1 に記載

² 無投与対照群 6 頭を含む。

³ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁴ C₀

一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後に皮下投与で 2.4 µg/g、静脈内投与で 2.2 µg/g、投与 360 時間後に皮下投与で 1.2 µg/g、静脈内投与で 0.7 µg/g であった。(参照 3)

牛（約 4～7 週齢、雌雄計 18 頭⁵⁾）にツラスロマイシンを単回皮下（2.5 mg(力価)/kg 体重）及び静脈内投与（2.5 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 168 時間及び 336 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 及び 336 時間後に雌雄各 2 頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.41 µg/mL、 $T_{1/2}$ は 87 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ⁶⁾ は 5.98 µg/mL、 $T_{1/2}$ は 96 時間であった。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後には皮下投与で 1.7 µg/g、静脈内投与で 1.5 µg/g、投与 360 時間後には皮下投与で 0.9 µg/g、静脈内投与で 0.8 µg/g であった。(参照 4)

（4）薬物動態試験（牛・分布）

牛（約 5～7 か月齢、雌及び去勢雄計 26 頭⁷⁾）に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 36 及び 48 日後までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカ⁸⁾を測定した。

組織中濃度は注射部位を除き調査したいずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、投与 36 日後の時点で筋肉、投与 48 日後の時点で脂肪が検出限界未満となった。投与 48 日後の肝臓及び腎臓における残留量は 1.2 及び 0.25 µg eq/g であった。投与 0.5 から 48 日後までの間に摘出した組織中の未変化体と総残留物の比率の平均は肝臓が 0.40、腎臓が 0.62、投与部位が 0.77、筋肉が 0.71、残留マーカと総残留物の比率は肝臓が 0.61、腎臓が 0.78、脂肪が 0.46、筋肉が 0.79 であった。注射部位については投与直後（投与 0.5 日後）の時点では最も高い残留が認められたが、投与 5 日以降は肝臓より低くなり、その後経時的に減少した。(参照 5)

ツラスロマイシンの牛血漿タンパク結合について検討した。10%リン酸緩衝溶液で pH 7.4 に調整した牛の血漿に、¹⁴C 標識ツラスロマイシン（比放射能：1422 kBq/mg）を 0.1、0.5 及び 1 µg（力価）/mL となるように加え試料溶液とし、6 時間、37℃で平衡透析後、総放射活性を LSC 法で測定し、*in vitro* でのタンパク結合率を算出した。

結果を表 1 に示した。添加したツラスロマイシン濃度 0.1～1 µg(力価)/mL において、その血漿タンパク結合率は 32～39 %であり、ツラスロマイシン濃度が変動してもその結合率に変化はみられなかった。(参照 46、47)

⁵⁾ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁶⁾ C_0

⁷⁾ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

⁸⁾ 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカとしている。

表 1 ツラスロマイシンの *in vitro* での血漿タンパク結合率

ツラスロマイシン濃度 (μg(力価)/mL)	タンパク結合率 (%)
0.1	32 ± 4
0.5	39 ± 1
1	38 ± 2

算術平均値 ± 標準偏差

(5) 薬物動態試験（牛・代謝物）

薬物動態試験（牛・分布・排泄）で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を実施した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、筋肉、肝臓で約 66 %、腎臓で約 77 %、脂肪では約 36 %を占めた。主要代謝物はツラスロマイシンの脱クラディノース環体 (M1) であったが、その残留放射活性に占める割合は最大で糞中の約 8.76 %であった。胆汁中で認められたツラスロマイシンの脱プロピル体 (M5 : 約 16.3 %) を除き、その他の代謝物の割合はいずれも低かった。(参照 6)

(6) 薬物動態試験（牛・排泄）

牛（約 5～7 か月齢、雌及び去勢雄計 10 頭⁹⁾）に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 1～4、14、24、35 及び 47 日¹⁰⁾に尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。

排泄物中の総放射活性はいずれも投与 24 時間以内にピークとなった。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 24.1 %、糞から約 23.7 %、合計約 47.8 %が排泄され、投与後 35 日では尿と糞を併せて約 62.8 %、投与後 47 日では約 68.7 %が排泄された。(参照 7)

(7) 薬物動態試験（豚・吸収）

豚（約 2～3 か月齢、雌雄各 21 頭¹¹⁾）にツラスロマイシンを単回筋肉内投与（2.5 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に雌雄各 3 頭から組織を採取した。血漿及び肺試料は LC-MS/MS により分析した。

血漿中 T_{max} は 0.5 時間¹²⁾、C_{max} は 0.58 μg/mL、T_{1/2} は 91 時間¹³⁾であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、C_{max} は 3.47 μg/g、T_{1/2} は 142 時間であった。(参照 8)

豚（約 2～3 か月齢、雌雄各 11 頭¹⁴⁾）にツラスロマイシンを単回筋肉内（2.5 mg(力価)/kg 体重）及び静脈内投与（2.5 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態について検討した。

⁹⁾ 無投与対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

¹⁰⁾ 投与群は 35 日までは 8 頭、47 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取

¹¹⁾ 無投与対照群 3 頭を含む。

¹²⁾ 2 つの外れ値（投与 4 時間後及び投与 12 時間後）を除外して算定

¹³⁾ 試料採取期間が最も長い投与群から算定

¹⁴⁾ 無投与対照群各 1 頭を含む。

血漿については、各投与群で最長投与 168 時間後及び 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 時間後に雌雄各 2 頭、360 時間後に雌雄各 3 頭から組織を採取した。血漿及び肺試料は LC-MS/MS により分析した。

筋肉内投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.616 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (試料採取期間が 360 時間の群) は 75.6 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ¹⁵ は 9.68 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (試料採取期間が 360 時間の群) は 67.5 時間であった。一方、肺組織中の濃度は投与 168 時間後に筋肉内投与で 1.38 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 1.44 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に筋肉内投与で 0.78 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.77 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 9)

豚 (雑種、体重 36.0 kg、計 14 頭 : 投与群各 6 頭、対照群 2 頭) にツラスロマイシンを単回強制経口 (2.5 mg/kg 体重) 及び筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 168 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、168 時間後に組織を採取した。

筋肉内投与時の血漿中 T_{max} は 0.917 時間、 C_{max} は 0.711 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 61.5 時間、AUC は 14.0 $\mu\text{g/h/mL}$ であった。経口投与時の各パラメータは暴露量が低く、変動も大きいため測定できなかったとされているが、測定した血漿試料中濃度の比較からは経口吸収率は 10 % 以下と推定された。一方、肺組織中濃度は投与 168 時間後に筋肉内投与で 1.58 $\mu\text{g/g}$ であり、経口投与では 3 例 (3/6) から検出され 0.13 $\mu\text{g/g}$ ¹⁶ であった。(参照 10)

豚 (交雑種、体重 36.0 kg、計 6 頭 : 投与群 4 頭、対照群 2 頭) に、ツラスロマイシンを単回強制経口投与 (2.5 mg/kg 体重) し、最長投与 336 時間後までの尿及び糞を採取した。また、投与 336 時間後には最も高濃度の残留が想定されている肺について組織を採取した。

尿中の排泄は投与後 24 時間までの分画が最も高く平均濃度は 0.45 $\mu\text{g/mL}$ であり、糞中の排泄は投与 24~48 時間までの分画が最も高く平均濃度は 68.7 $\mu\text{g/g}$ であった。尿及び糞中からの未変化体回収率は約 30~50 % であった。肺組織中の濃度は投与 336 時間後では 2 例 (2/4) から検出され、0.09 $\mu\text{g/g}$ ¹⁷ であった。(参照 10)

(8) 薬物動態試験 (豚・分布)

豚 (約 2~3 か月齢、雌及び去勢雄計 18 頭¹⁸) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、最長投与 36 日後までの筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカー¹⁹を測定した。

組織中濃度は注射部位を除き調査したいずれの時点においても腎臓で最も高く、次い

¹⁵ C_0

¹⁶ 3 頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

¹⁷ 2 頭の定量下限値以下の値を 0 として計算。

¹⁸ 無投与対照群 2 頭を含む。

¹⁹ 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカーとしている。

で肝臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であったが、いずれの場合も経時的に減少した。皮膚/脂肪及び筋肉については投与 36 日後の時点で検出限界未満となったが、腎臓及び肝臓ではそれぞれ未変化体が 0.255 及び 0.210 µg/g 残留していた（表 2）。（参照 11）

表 2 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均各組織中濃度 n=4 (µg/g±標準偏差)

組織	残留物	投与後時間（日）			
		4	12	24	36
肝臓	未変化体	2.47±0.32	1.18±0.23	0.583±0.104	0.210±0.064
	残留マーカ－ ^a	2.54±0.25	1.32±0.24	0.538±0.069	0.192±0.060
	総放射活性 ^a	2.85±0.42	1.39±0.23	0.565±0.101	0.196±0.056
腎臓	未変化体	6.80±0.65	2.6±0.99	0.84±0.18	0.255±0.078
	残留マーカ－ ^a	5.34±0.64	2.03±0.70	0.698±0.134	0.220±0.068
	総放射活性 ^a	6.61±0.55	2.50±0.84	0.793±0.160	0.266±0.077
筋肉	未変化体	0.620±0.054	0.135±0.027	0.0464±0.0120	0.0176±0.0048
	残留マーカ－ ^a	0.557±0.037	0.115±0.293	0.0436±0.0121	0.0116±0.0044
	総放射活性 ^a	0.613±0.039	0.124±0.026	0.058±0.006	<LLOQ
注射部位	未変化体	4.86±0.52	2.40±0.74	1.44±0.21	0.814±0.425
	残留マーカ－ ^a	4.14±0.58	2.14±0.64	1.30±0.18	0.680±0.370
	総放射活性 ^a	4.73±0.69	2.44±0.61	1.40±0.31	0.76±0.41
皮膚/脂肪	未変化体	0.0991±0.0318	0.0282±0.0168	0.0121±0.0048	0.0206±0.0240
	残留マーカ－ ^a	0.182±0.041	0.0437±0.0249	0.0125±0.0074	0.0042 ^b ±0.0020
	総放射活性 ^a	0.478±0.058	0.178±0.041	0.100±0.000 ^c	<LLOQ

残留マーカ－：2N HCl による組織の酸消化により生成される共通フラグメント

LOQ：定量下限値（12 cpm）

a：濃度はツラスロマイシン当量

b：検出限界下限値未満の 1 例は除外して平均値を算定

c：定量限界下限値未満の 2 例は除外して平均値を算定

肝臓及び腎臓において残留マーカ－と未変化体の消失は平行する消失曲線を示した。各組織における主要残留物は未変化体であった。未変化体と総残留物の比率は、肝臓 0.96、腎臓 1.02、筋肉 0.96、皮膚/脂肪 0.18、残留マーカ－と総残留物の比率は肝臓 0.94、腎臓 0.83、筋肉 0.86、皮膚/脂肪 0.28 であった。

（9）薬物動態試験（豚・代謝物）

薬物動態試験（豚・分布・排泄）で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物を同定した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、60～95 %を占めた。その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

皮膚/脂肪では、デソサミン N-オキシド（M10）と同定された代謝物が、残留放射活

性の 19.7 %を占めたが、皮膚/脂肪における残留放射活性は試験期間の全時点で他のいずれの組織よりはるかに低かった。皮膚/脂肪以外のすべての組織で総放射活性の 6.2 %を超える代謝物はなかった。(参照 12)

(10) 薬物動態試験 (豚・排泄)

豚 (約 3 か月齢、雌及び去勢雄、計 18 頭²⁰⁾) に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1～5 及び 12、23、35 日²¹⁾の尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。排泄物中の放射活性は尿中で投与 24 時間以内、糞中で投与 3 日以内にピークを示した。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 27.5 %、糞から約 43.5 %、合計で約 71.0 %が排泄され、投与 35 日までに尿と糞を併せ約 95.8 %以上が排泄された。(参照 13)

各薬物動態試験の結果を表 3～5 にまとめた。

表 3 牛及び豚のツラスロマイシン投与における血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (h)
牛	皮 下	2.5	0.5～1.8	0.36～1.3	58～99
			0.25	0.41	92
			0.25	0.41	87
	静脈内		投与直後	2.0	65
			投与直後	5.98	96
豚	経 口		測定不可。吸収率は 10 %以下と推定		
	筋肉内		0.5	0.58	91
			0.25	0.616	75.6
			0.917	0.711	61.5
	静脈内		投与直後	9.68	67.5

表 4 牛及び豚のツラスロマイシン投与における肺組織中濃度 (µg(力価)/g)

動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与後時間 (h)	
			168	360
牛	皮下	2.5	2.4	1.2
			1.7	0.9
	静脈内		2.2	0.7
			1.5	0.8
豚	経口		0.13 ^a	
	筋肉内		1.58	
			1.38	0.78
	静脈内		1.44	0.77

a : 3/6 例から検出された

²⁰⁾ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

²¹⁾ 投与群は 23 日までは 8 頭、35 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取

表5 牛及び豚の ^{14}C 標識ツラスロマイシン投与における放射活性排泄率 (%)

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試料	投与後時間（日）		
				5	35	47
牛	皮下	2.5	尿	24.1	62.8	68.7
			糞	23.7		
豚	筋肉内		尿	27.5	95.8	
			糞	43.5		

(11) 薬物動態試験 (牛、豚、ラット、イヌ・比較代謝試験)

II.1 (1)ラット、(2)イヌ、(5)牛、(9)豚と同一の試験である。

牛、豚、ラット及びイヌに ^{14}C 標識ツラスロマイシンを投与 (牛は皮下、豚は筋肉内、ラット及びイヌは経口投与) し、尿、糞便、肝臓及び胆汁中の総放射活性を測定した。

各試験の試験方法を表6に示した。また、結果を表7～10に示した。

牛では3つの種特異的な代謝物 (M2、M3、M6) がみられ、M2は肝臓、尿、糞便でそれぞれ2.34、0.17、0.12%、M3は肝臓、尿、胆汁でそれぞれ4.08、1.40、3.74%であった。M6は胆汁 (9.00%) 及び糞便 (0.13%) でみられた。各動物種においてツラスロマイシンの代謝物に差異はみられず、糞便、肝臓及び胆汁中には主に未変化体が検出され、全ての代謝物において、残留放射活性に占める割合は、牛胆汁中におけるM5 (16.3%) を除き、10%以下であった。(参照51、53)

表6 牛、豚、ラット、イヌの薬物動態試験の試験方法

	牛	豚	ラット	イヌ
投与経路	皮下	筋肉内	経口	経口
投与量 (mg/kg 体重/日)	2.5	2.5	50	15
投与回数	単回投与	単回投与	24時間間隔で 2回投与	24時間間隔で 2回投与
代謝物濃度測定に用いた検体の採材時期	尿・糞便：試験0日目 胆汁：試験0.5日目 肝臓：試験5日目	尿：試験0日目 糞便：試験1日目 肝臓・胆汁：試験4日目	尿・糞便：初回投与24時間後 肝臓：2回目投与5時間後	糞便：初回投与24時間後 尿・肝臓・胆汁：2回目投与3時間後

表 7 各動物種における ^{14}C 標識ツラスロマイシン投与後の尿中代謝物濃度及び割合

	動物種					
	牛	豚	ラット		イヌ	
			雄	雌	雄	雌
総残留濃度(ppm)	36.225	16.90	8.226	32.10	179.6	327.9
抽出固相法(%)	95.4	90.9	91.6	82.3	93.2	87.0
HPLC 法(%)	99.0	114	92.3	110	110	121
ツラスロマイシン A(%)	82.5	76.5	84.8	90.2	82.1	82.1
ツラスロマイシン B(%)	10.8	18.20	11.9	9.8	12.0	10.5
代謝物(%)						
M1	0.57	ND	ND	ND	0.1	ND
M2	0.17	ND	ND	ND	ND	ND
M3	1.40	ND	ND	ND	ND	ND
M4	ND	1.80	MS	MS	MS	MS
M5	1.86	MS	MS	MS	1.3	0.7
M6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M8	ND	ND	MS	ND	MS	MS
M9	ND	0.25	3.2	0.9	2.5	1.1
M10	ND	1.30	MS	MS	1.5	1.0

M1～M10：別表 1 参照

n=牛：4、豚：雌雄各 2、ラット：雌雄各 3、イヌ：雌雄各 2

ND: <LOD

MS: <LOD(質量分析において検出あり)

表 8 各動物種における ^{14}C 標識ツラスロマイシン投与後の糞便中代謝物濃度及び割合

	動物種					
	牛	豚	ラット		イヌ	
			雄	雌	雄	雌
総残留濃度(ppm)	6.066	12.65	413.3	226.8	154.3	212.3
抽出固相法(%)	96.0	79.0	82.0	80.7	94.0	85.4
HPLC 法(%)	74.3	119.0	96.0	84.4	79.7	84.1
ツラスロマイシン A (%)	50.5	83.6	88.2	85.3	85.6	85.9
ツラスロマイシン B (%)	4.84	8.36	9.6	11.5	10.1	10.5
代謝物(%)M1	8.76	0.53	0.8	1.2	MS	0.5
M2	0.12	ND	ND	ND	ND	ND
M3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M4	ND	MS	ND	MS	MS	0.8
M5	1.57	0.44	MS	MS	1.6	0.9
M6	0.13	ND	ND	ND	ND	ND
M7	0.49	ND	ND	ND	ND	ND
M8	ND	MS	MS	MS	MS	MS
M9	ND	0.29	0.4	0.7	2.6	1.0
M10	0.18	1.02	1.0	1.3	MS	0.5

M1～M10：別紙 1 参照

n=牛：4、豚：雌雄各 2、ラット：雌雄各 3、イヌ：雌雄各 2

ND: <LOD、MS: <LOD(質量分析において検出あり)

表 9 各動物種における ^{14}C 標識ツラスロマイシン投与後の肝臓中代謝物濃度及び割合

	動物種					
	牛	豚	ラット		イヌ	
			雄	雌	雄	雌
総残留濃度(ppm)	11.06	3.12	4.270	5.203	10.28	6.369
抽出固相法(%)	109.5	88.0	71.3	92.2	89.1	107
HPLC 法(%)	85.4	103	83.6	98.2	94.0	95.7
ツラスロマイシン A (%)	64.0	86.4	86.0	81.1	86.1	84.4
ツラスロマイシン B (%)	1.9	7.06	4.3	3.2	2.9	1.9
代謝物(%)						
M1	1.78	MS	ND	ND	ND	ND
M2	2.34	ND	ND	ND	ND	ND
M3	4.08	ND	ND	ND	ND	ND
M4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M5	8.03	MS	MS	MS	1.1	1.5
M6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
M7	0.25	ND	ND	ND	ND	ND
M8	ND	ND	MS	ND	ND	MS
M9	2.16	0.21	2.6	2.2	3.8	0.9
M10	0.13	1.23	1.8	MS	1.8	1.8

M1～M10：別紙 1 参照

n=牛：4、豚：雌雄各 2、ラット：雌雄各 3、イヌ：雌雄各 2

ND: <LOD、MS: <LOD(質量分析において検出あり)

表 10 各動物種における ^{14}C 標識ツラスロマイシン投与後の胆汁中代謝物濃度及び割合

	動物種			
	牛	豚	イヌ	
			雄	雌
総残留濃度(ppm)	6.675	2.36	198.7	309.8
抽出固相法(%)	95.7	74.8	87.2	94.8
HPLC 法(%)	96.3	114	104	95.1
ツラスロマイシン A(%)	47.0	72.0	89.9	92.8
ツラスロマイシン B(%)	4.65	5.85	6.5	3.8
代謝物(%)				
M1	ND	0.70	0.4	0.60
M2	ND	ND	ND	ND
M3	3.74	ND	ND	ND
M4	ND	ND	ND	ND
M5	16.3	0.47	MS	MS
M6	9.00	ND	ND	ND
M7	1.19	ND	MS	ND
M8	ND	MS	ND	ND
M9	ND	3.00	0.5	0.4
M10	ND	1.96	0.9	MS

M1～M10：別紙1参照

n=牛：4、豚：雌雄各2、イヌ：雌雄各2

ND：<LOD、MS：<LOD(質量分析において検出あり)

2. 残留試験

(1) 残留試験(牛)①

牛(ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4～8か月齢、体重151～197 kg、雌雄各2頭/時点)にツラスロマイシンを単回皮下投与(2.5 mg/kg 体重)し、投与4、10、18、26、36及び46日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MSを用いて分析し、生成される共通フラグメント(残留マーカー)の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表11に示した。投与4日後では、最も高い残留濃度は肝臓(6.40 µg/g)で認められ、次いで腎臓(5.15 µg/g)及び注射部位周辺筋肉(1.35 µg/g)であった。注射部位に関する組織を除く各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照46、48、49)

表11 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度^a n=4 (µg/g)

試料	投与後時間(日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	6.40	6.23	4.45	2.19	1.50	1.21
腎臓	5.15	3.97	1.43	<0.03～ 1.02	0.33	0.21
小腸	0.91	0.59	0.31	<0.03～ 0.19	0.06	<0.03～ 0.05
筋肉	0.56	0.27	0.08	<0.03～ 0.05	<0.03	<0.03
脂肪	0.41	0.21	0.11	<0.03～ 0.15	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.03
注射部位筋肉 ^b	1.25	0.50	1.67	<0.03～ 0.17	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.16
注射部位周辺筋肉 ^c	1.35	0.72	0.93	<0.03～ 0.31	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.23
注射部位 500 g 相当 ^d	1.20	0.63	1.04	<0.03～ 0.21	<0.03～ 0.05	0.08

^a：組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界：0.03 µg/g

^b：注射針刺入位置を中心に100～104 g 採取

^c：注射部位筋肉採取後の周辺部筋肉を400～404 g 採取

^d：注射針刺入位置を中心に採取した筋肉500 gに相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をそれぞれ均一化した後に1:4の比率で混合して調整

(2) 残留試験 (牛) ②

牛 (ホルスタイン種去勢雄及び交雑種雌、4～8 か月齢、体重 151～194 kg、去勢雄及び雌各 2 頭/時点) にツラスロマイシンを単回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中ツラスロマイシン濃度を測定した。組織試料は、酸処理を用い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカ) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。

結果を表 12 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓 (7.78 µg/g) で認められ、次いで腎臓 (7.12 µg/g) 及び注射部位周辺筋肉 (1.21 µg/g) であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。(参照 46、49、50)

表 12 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度^a n=4 (µg/g)

試料	投与後時間 (日)					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	7.78	6.37	4.10	2.53	1.65	1.01
腎臓	7.12	3.40	1.93	0.78	0.51	0.34
小腸	1.13	0.73	0.52	0.19	0.15	0.08
筋肉	0.90	0.32	0.12	0.04	<0.03	<0.03
脂肪	0.30	0.24	0.21	0.08	<0.03～ 0.18	<0.03
注射部位筋肉 ^b	1.01	0.73	0.37	0.34	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.48
注射部位周辺筋肉 ^c	1.21	0.50	0.28	0.22	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.09
注射部位 500 g 相当 ^d	0.91	0.53	0.29	0.21	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.14

^a : 組織中濃度の平均値を示した。定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均値を算出せず範囲で示した。

定量限界 : 0.03 µg/g

^b : 注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

^c : 注射部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

^d : 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をそれぞれ均一化した後に 1:4 の比率で混合して調整

(3) 残留試験 (豚) ①

豚 (LWD 系、3～4 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群、去勢雄及び雌各 1 頭/対照群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群 : 無投与) し、経時的 (投与 2、5、10、15 及び 20 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MSを用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカ) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相

当濃度を算出した。結果を表13に示した。

表 13 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=4 (μg/g)

組織	投与後時間 (日)					
	対照 (n=1)	2	5	10	15	20
筋 肉	<0.03	1.14	0.70	0.27	0.16	0.09
脂 肪	<0.03	0.54	0.37	0.24	0.15	0.07
肝 臓	<0.03	2.21	2.39	1.95	1.15	0.91
腎 臓	<0.03	8.64	3.78	3.27	2.10	1.31
小 腸	<0.03	0.81	0.67	0.55	0.36	0.27
注射部位筋肉 ^a	<0.03	31.25	13.74	10.40	6.63	5.38
注射部位周辺筋肉 ^b	<0.03	5.41	1.74	1.35	0.95	0.36
注射部位 500 g 相当 ^c	<0.03	8.91	4.46	2.76	1.89	1.63

定量限界 : 0.03 μg/g

a : 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取。

b : 注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400~404 g 採取。

c : 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製

投与 2 日後では、最も高い残留濃度は注射部位筋肉 (31.25 μg/g) で認められ、次いで注射部位 500 g 相当 (8.91 μg/g)、腎臓 (8.64 μg/g)、注射部位周辺筋肉 (5.41 μg/g) 及び肝臓 (2.21 μg/g) であった。各組織中残留は、時間の経過に伴い減少し、投与 20 日後には全て投与 2 日後の 50 %以下にまで減少した。筋肉、脂肪及び小腸における濃度は、投与 5 日後には 0.7 μg/g 以下であった。(参照 14)

(4) 残留試験 (豚) ②

豚 (3~4 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群 : 無投与) し、経時的 (投与 5、12、18、25 及び 36 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 14 に示した。

表 14 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=6 (μg/g±標準偏差)

組織	投与後時間 (日)					
	対照	5	12	18	25	36
肝 臓	<LLOQ	1.7±0.3	0.96±0.13	0.73±0.17	0.28±0.04	0.15±0.04
注射部位 ^a	<LLOQ	2.3±0.3	1.5±0.6	1.1±0.3	0.5±0.4	0.6±0.2
腎 臓	<LLOQ	2.9±0.5	1.2±0.2	0.8±0.3	0.31±0.07	0.17±0.06
筋 肉	<LLOQ ^b	0.44±0.15	0.095±0.015	0.07±0.04	0.035±0.019	0.018±0.007

皮膚/脂肪	<LLOQ ^b	0.23±0.06	0.11±0.05	0.06±0.03	0.02±0.009	0.015±0.008
-------	--------------------	-----------	-----------	-----------	------------	-------------

LLOQ：定量下限値（組織分取検体の量と処理した抽出物分取検体の量に依存した。）

a：筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取

b：一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーションの可能性が考えられた。

投与 5 日後では、最も高い残留濃度は腎臓（2.9 µg/g）で認められ、次いで注射部位（2.3 µg/g）及び肝臓（1.7 µg/g）で認められた。各組織中残留は時間の経過に伴い減少し、投与 5 日後に高濃度に認められた腎臓、注射部位及び肝臓では、投与 36 日後には約 30 %以下にまで減少した。筋肉及び皮膚/脂肪における濃度は、投与 5 日後には 0.5 µg/g 未満であった。注射部位を含む全ての組織において、投与 36 日後には ppb レベルにまで減少した。（参照 15）

3. 遺伝毒性試験

ツラスロマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 15 にまとめた。（参照 26～30）

表 15 ツラスロマイシンの遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA98、TA100、	0.02, 0.1, 0.5, 2.0, 5.0, 10, 50 µg(力価)/plate (−S9)	陰性 ^b
			0.02, 0.1, 0.5, 2.0, 5.0, 10, 50 µg(力価)/plate (+S9)	陰性 ^c
		<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5.0, 15 µg(力価)/plate (−S9)	陰性 ^d
			0.15, 0.5, 1.5, 5.0, 15, 50 µg(力価)/plate (+S9)	陰性 ^e
	染色体異常試験 ^a	ヒト末梢血リンパ球	608, 812, 1,084, 1,450, 1,810 µg(力価)/mL (−S9; 3hr+21hr)	陰性 ^f
			1,450, 1,810, 2,260, 2,820, 3,520 µg(力価)/mL (+S9; 3hr+21hr)	陰性 ^g
			198, 248, 608, 1,084 µg(力価)/mL (−S9; 24 hr)	陰性 ^h
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 (Hprt 遺伝子)	500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 µg(力価)/mL (−S9; 5 hr+7 days)	陰性 ⁱ
			500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 5,000 µg(力価)/mL (+S9; 5 hr+7 days)	陰性 ^j
			5,000, 6,000 µg(力価)/mL (+S9; 5 hr+7 days)	陰性 ^j
		L5178Y マウスリンパ	100, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300 µg(力価)/mL (−S9)	陰性 ^k

		腫細胞 (Tk 遺伝子)	300, 325, 350, 400, 425, 450, 475, 500 µg(力価)/mL (−S9)	陰性 ^l
			400, 500, 600, 700, 800, 900, 950, 1,000 µg(力価)/mL (+S9)	陰性 ^m
<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	ラット骨髓細胞	500, 1,000, 2,000 mg(力価)/kg 体重/日, 3 日間強制経口投与、最終投与 24 時間後に骨髓細胞採取	陰性

±S9 : 代謝活性系存在下又は非存在下

a : ツラスロマイシン A を投与。用量もツラスロマイシン A としての用量。

b 2 µg(力価)/plate(TA1535)、5 µg(力価)/plate(TA1537、TA98、TA100)、10 µg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。

c 5 µg(力価)/plate(TA1535、TA100)、10 µg(力価)/plate(TA1537、TA98)、50 µg(力価)/plate(E. coli) 以上の用量で菌の生育阻害が認められた。

d 5 µg(力価)/plate(TA1535、TA1537、TA98、TA100)、15 µg(力価)/plate(E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。

e 5 µg(力価)/plate(TA1535、TA100)、15 µg(力価)/plate(TA1537、TA98、E. coli)以上の用量で菌の生育阻害が認められた。

f 1,810 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 50 %に低下した。

g 3,520 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 56 %に低下した。

h 1,084 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 66 %に低下した。

i 2,000 µg(力価)/mL 以上では細胞毒性が認められた。

j いずれの用量においても細胞毒性は認められなかった。

k 300 µg(力価)/mL では溶媒対照と比較して細胞生存率が 50 %に低下した。

l 425 µg(力価)/mL 以上では溶媒対照と比較して細胞生存率の著しい低下が認められた。

m 800 µg(力価)/mL 以上では溶媒対照と比較して細胞生存率の著しい低下が認められた。

上記のように、*in vitro* 試験においては復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験のいずれも代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示し、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験でも陰性であった。

以上のように、*in vitro* 及び *in vivo* の複数の試験でいずれも陰性であることから、食品安全委員会はツラスロマイシンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4. 急性毒性試験

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹/群) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシン A の経口投与では 2,000 mg(力価)/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかった。ツラスロマイシンの静脈内投与では 10 mg(力価)/kg 体重²²では単回投与で死亡は認められなかったが、30 mg(力価)/kg 体重²²では全例が死亡した。(参照 16)

²² ツラスロマイシン A としての用量

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群²³）を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシンの経口投与では 1,000 mg(力価)/kg 体重²⁴まで、静脈内投与では 30 mg(力価)/kg 体重²³までの単回投与で死亡は認められなかった。（参照 17）

5. 亜急性毒性試験

（1）1 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたツラスロマイシンの強制経口投与（10、50 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日²⁵）による 1 か月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群で単球及び好酸球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群の雄で AST 及び ALT の高値が認められた。

臓器重量では、200 mg(力価)/kg 体重/日²⁴群の雄で肝臓比重量の低値が認められた。

尿検査、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 18）

（2）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたツラスロマイシンの強制経口投与（0、5、15 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日）による 3 か月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、15 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で AST 及び ALT の高値、100 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で AST 及び ALT、雌でコハク酸脱水素酵素（SDH）の高値、雄で総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの低値が認められた。

尿検査、眼検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日群について 8 種類の肝チトクロム P450 系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 19）

²³ 30 mg/kg 体重の静脈投与については 1 頭

²⁴ ツラスロマイシン A としての用量

²⁵ ツラスロマイシン A としての用量

また、本試験の衛星群²⁶を用いて、肺組織中のツラスロマイシン濃度を測定した。肺組織中のツラスロマイシン濃度は高投与量でより高値が認められた。経時的には投与開始 30 日後までの増加率が高く、その後試験終了時までの増加は緩やかであった。

(3) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、15 及び 50 mg(力価)/kg 体重/日²⁷) による 1 か月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の 3 例で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、眼検査、尿検査及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の雄で ALT 及び AST の上昇、雌で AST の上昇が認められ、雄では総タンパク質及びグロブリンの軽度の低値が認められた。

臓器重量では、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の雌で腎臓の絶対及び比重量に高値が認められた。

血圧では、50 mg(力価)/kg 体重/日²⁶群の雄で低下がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日²⁶と考えられた。(参照 20)

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5.7、17.0 及び 56.7 mg(力価)/kg 体重/日) による 3 か月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の 1 例が誤投与により死亡した他に死亡例は認められなかった。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧及び心電図に投与に起因する影響は認められなかった。

眼検査では 17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄各 1 例で、限局性で片側性の小さな銀色点が複数、網膜の壁紙 (タペタム) 結合部付近に認められたが、この所見に対応する病理組織学的異常は認められなかった。また、この変化は対照群を含め、他の投与群では認められなかった。

²⁶ 予備的に本試験群と並行して同様に被験物質投与された群

²⁷ ツラスロマイシン A としての用量

血液学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌 1 例で AST、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で ALT 及び AST の上昇が認められた。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因する影響は認められなかった。投与終了後、9 種類の肝チトクロム P450 系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、高用量群でより高かった。

以上より、本試験における NOAEL は 5.7 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 21)

6. 慢性毒性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、2、5 及び 25 mg(力価)/kg 体重/日) による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に、死亡例は認められなかった。

一般状態では、投与群で散発的な流涎が認められたが、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群でわずかに頻度が高く、特に雌で顕著であった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図、眼検査、血液学的検査及び尿検査に、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査は投与 12、31、85、176、273 及び 357 日後に行われており、25 mg(力価)/kg 体重/日群の雌で ALT 及び AST の上昇が認められた。雄においては AST が投与 85 日後以降に上昇傾向を示し、投与 176 日後で有意であった。

臓器重量では、25 mg(力価)/kg 体重/日群で精巣の絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で認められた散発的な流涎をもとに、本試験における NOEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。しかしながら、この影響の程度はごくわずかで、統計学的には検証できていない。また、頻度に差はあるが対照群を含めて認められており、被験物質投与に用いられた媒体の pH が弱酸性であることの影響があるものと思われる。さらには、関連した病変、特に消化管に病変は認められておらず、慢性毒性影響の評価指標としては適切でないと考えられる。このため、本試験で毒性影響と認められる指標は血液生化学的検査におけるいくつかのパラメータの変化で、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。(参照 22)

なお、25 mg(力価)/kg 体重/日群の初回投与及び 1 年間の投与終了後 24 時間の AUC の比較では、1 年間の投与終了時で 6 倍程度高い値が認められ、長期投与による蓄積が認められたが、2 mg(力価)/kg 体重/日群では初回及び 1 年間の投与終了後の血漿中濃度はともに低く、蓄積は確認されなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、投与量順に 0.75、4.02 及び 321 µg(力価)/g で高投与量群でより高かったが、先の

3 か月間亜急性毒性試験の知見と比較してさらなる蓄積は認められなかった。

7. 発がん性試験

発がん性試験については実施されていない。

8. 生殖発生毒性試験

(1) 二世世代繁殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系）を用いたツラスロマイシンの強制経口投与（0、15、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日）による二世世代繁殖毒性試験を実施した。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施した。

F₀ 世代では、雌雄各 30 匹/群に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠、ほ育期間を通じ、F₁ 離乳後の剖検時まで投与した。F₁ 世代は離乳時に雌雄各 30 匹/群を交配のため選抜した。F₁ 動物には F₀ と同様に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠及びほ育期間を通じ、F₂ 離乳後の剖検時まで投与した。F₂ 児動物は離乳時に剖検した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。体重増加抑制が、F₀ 及び F₁ 世代の 100 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で散発的に認められ、雌では F₁ 世代の 50 mg(力価)/kg 体重/日群で妊娠 0～4 日、100 mg(力価)/kg 体重/日群で妊娠 0～20 日に認められた。摂餌量は、F₀ 及び F₁ 世代の 100 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で散発的に低下が認められた。血液生化学的検査は F₀ 世代の投与 9 及び 18 週で実施されたが、総タンパク質の低値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 9 及び 18 週、AST の高値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 18 週並びに BUN の低値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 9 週、雌の投与 18 週及び全投与群の雄の投与 18 週で認められた。肝臓の絶対及び比重量の減少が F₀ 世代の全投与群の雌雄にみられ、F₁ 世代においても肝臓の比重量が全投与群の雄と 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌で減少した。病理組織学的検査では、肝臓を含め検査したいずれの臓器にも異常は認められなかった。

繁殖に関する影響のパラメータ（受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率及び発情周期）には、F₀ 及び F₁ とともに投与の影響は認められなかった。

F₁ 及び F₂ 新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率及び性成熟までの日数に投与の影響は認められなかった。離乳時の F₁ 及び F₂ 児の剖検及び臓器重量に被験物質の投与に起因する影響は認められなかった。

本試験における親動物の一般毒性についての LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、生殖発生毒性に対する NOAEL は本試験における最高用量である 100 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 23）

(2) 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、22 匹/群）を用いたツラスロマイシンの強制経口投与（0、15、100 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日）による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 17 日まで行い、妊娠 20 日に帝王切

開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

母動物に死亡は認められず、一般状態でも投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、体重減少はみられなかったが、妊娠 6～9 及び 9～12 日の摂餌量の減少が認められた。

試験実施機関の背景データの範囲内の変化ではあったが、100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、総吸収胚率、着床後胚死亡率の有意な増加及び一腹当たり生存胎児率の有意な低下が認められた。15 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で雌雄の胎児体重の有意な低下がみられた。黄体数、着床前胚死亡数、着床数及び性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験の母動物に対する NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対する LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。(参照 24)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、22 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、15 及び 50 mg(力価)/kg 体重/日) による発生毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 20 日まで行い、妊娠 29 日に帝王切開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。50 mg(力価)/kg 体重/日群で、体重減少はみられなかったが、妊娠 7～10 日の摂餌量の減少が認められた。

生存胎児数、早期/後期吸収胚数、着床数、黄体数、胎児体重及び胎盤重量に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は本試験における最高用量である 50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。(参照 25)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度

ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、*Escherichia coli*、*Proteus mirabilis*、*Enterococcus* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Eubacterium lentum* それぞれ 10 菌株について測定されたツラスロマイシンに対する MIC は表 16 のとおりであった。(参照 31)

表 16 MIC の要約

菌種	菌株数	1/100 接種濃度 (10^{4-7} CFU/spot)		標準接種濃度 (10^{6-9} CFU/spot)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	10	2	4	4	4
<i>Proteus mirabilis</i>	10	>128	>128	>128	>128
<i>Enterococcus</i> spp.	10	1	4	2	8
<i>Lactobacillus</i> spp.	10	4	128	4	128
<i>Bacteroides</i> spp.	10	64	>128	64	>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	10	2	4	2	4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10	16	128	32	>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	0.5	8	1	16
<i>Clostridium</i> spp.	10	16	32	32	32
<i>Eubacterium lentum</i>	10	16	>128	32	>128

調査された範囲では *Bifidobacterium* spp. が最も感受性が高い細菌種であり、その 10^{6-9} CFU/spot における MIC₅₀ 値は 1 µg/mL であった。

(2) *in vitro* gut model における感受性細菌の最小発育阻止濃度 (MIC)

2~20 µg/mL のツラスロマイシンを Cooked meat 培地に加え、適当な塩濃度、約 pH 2 の条件下でペプシン処理し、さらに約 pH 7 に調整し、胆汁酸塩及びパンクレアチン処理することにより、ヒト消化管内の食物の通過をシミュレートした溶液に、*Bifidobacterium* 及び *Fusobacterium* (それぞれ 2 菌株) を約 10^{5-6} CFU/mL で加え、約 35 °C で 18 時間培養したときの菌の生存状態を検討した。この擬似消化管溶液中においては、20 µg/mL までのツラスロマイシンは細菌の増殖に影響を与えなかった。(参照 32、33)

(3) ヒト糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討

ヒト 6 名 (男女各 3 名) から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl₂ に 1/150~1/5 で希釈して滅菌した溶液に、25 ppm の ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 1/150 希釈では約 88% であったが濃度とともに減少し、1/5 希釈では 47 % に低下した。1/5 希釈における吸着係数 K_d は 8.5 と計算された。(参照 34)

また、別の試験において、健常男性 4 名から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl₂ で 1/10 に希釈して滅菌した溶液に、¹⁴C 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。この試験においてはさらに 20 及び 37 °C における結合活性の差についても検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 20 °C で約 37~43 %²⁸ で K_d=17、37 °C で 24~28 % で K_d=32 とされた。

この条件では、ツラスロマイシンはヒトの体温に近い 37 °C でヒト糞便溶液に対しより高い結合活性を示した。(参照 35)

²⁸ 添加 4、20 及び 24 時間時点の 3 点の値。

(4) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響

マイクロタイターブロス法 (0.031~128 µg/mL のツラスロマイシンを含み、約 pH 7.1 又は 7.4 及び約 pH 6.5 に調整された培養培地並びに 3 %糞便懸濁培地を 96 穴マイクロタイタープレートに満たし、 5×10^5 CFU/mL 菌液を各穴に添加し培養) により、種々の濃度のツラスロマイシンを含んだ培地及び糞便懸濁培地で 3 種 (*E. coli*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium*; 各 4 菌株) の細菌を培養し、MIC を測定した。さらに各プレート穴中の培養液を寒天培地に移植し、寒天培地上にコロニーが得られなかった元のタイタープレートに添加されていたツラスロマイシン濃度を増殖阻止濃度 (CPG) とした。CPG はタイタープレートにおける培養による静菌的な作用によって増殖が認められなかった場合でも、抗菌剤を含まない寒天培地における培養によって発育することが想定され、MIC よりも高い値となると考えられる。

全ての菌で培地培養後の CPG よりも糞便懸濁培地培養後の CPG が高い値を示し、糞便懸濁培地では抗菌活性が低下することが示唆された。特に、先の MIC₅₀ 検討試験において最も感受性の高かった *Bifidobacterium* については MIC が 0.5、0.5、2、8 であった 4 菌株が使用されたが、培地培養後の CPG に対する糞便懸濁培地培養後の CPG は平均値で約 2~6 倍、個別の比較では 2~16 倍高い値を示し、糞便に対する結合により抗菌活性が低下することが示唆された。

また、*Bifidobacterium* の pH については 7 よりも 6.5 において、*in vitro* の MIC が 4 倍程度の活性低下を示した (表 17)。(参照 36)

Fusobacterium については 10 菌株について pH の影響が検討されたが、MIC₅₀ は 2 (pH 7) から 8 (pH 6.6) に変化し、4 倍の低下が認められた。(参照 37)

マクロライド系抗生物質は非イオン型の時に細菌細胞によく取り込まれることが知られており、一般にアルカリ性で抗菌作用が増強される。逆に酸性側の pH においては抗菌作用が低下することが知られており、ツラスロマイシンは NH 基を 2 つ有するため、この傾向が強いと推定されている。

表 17

	<i>Escherichia coli</i>		<i>Enterococcus</i>		<i>Bifidobacterium</i>	
	平均	範囲	平均	範囲	平均	範囲
MIC (pH7.1 or 7.4)	5	4~8	6	4~8	4.3	≤0.031~16
MIC (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	16.3	0.062~64
培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	68	8~>128	14	4~32	7.0	0.125~16
培地 CPG (pH6.5)	128	128~>128	128	128~>128	18.3	0.125~64
糞便懸濁培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	128	128~128	128	128~>128	40.5	2~>128
糞便懸濁培地 CPG (pH6.5)	128	>128	128	>128	40.0	8~>128

平均 CPG の算出に際しては>128 は 128 として扱われた

(5) 豚における *in vivo* の知見

Salmonella enterica serovar Typhimurium (ST) で豚を攻撃後、10 又は 15 mg/kg

体重のツラスロマイシンを単回筋肉内投与し、投与後 28 日までの糞を採取した。本試験の ST 株の MIC は 1.56 µg/mL であったが、各投与群とも対照群との間で糞中のサルモネラ排出量に影響は認められなかった。(参照 38)

投与後 3 日間の豚の糞中のツラスロマイシン濃度は、2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与において 10~70 µg/g であることが確認されており、ツラスロマイシンは豚の消化管内では著しく抗菌活性が低下することが示唆された。(参照 13)

これらのように、*in vitro* の試験において、ツラスロマイシンは糞便等への吸着が示唆され、実際 *in vitro* の抗菌活性は糞便等の存在下では低下した。pH についても、特性上、生体内の pH 条件下では *in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が低下する可能性が高いと思われる。さらに、豚の試験において、攻撃試験時の *Salmonella* 排泄に *in vitro* で求められた MIC の数十倍と推定される濃度のツラスロマイシン存在下でも影響は認められておらず、*in vitro* において示された種々の要因による抗菌活性低下は *in vivo* においても認められることが示唆された。

10. その他の特殊試験（皮膚感作試験）

モルモット（10 匹）にプロピレングリコールに溶解した 5 % のツラスロマイシン、プロピレングリコール溶解 5 % ツラスロマイシンとフロイント完全アジュバントのエマルジョン及びフロイント完全アジュバントのみをそれぞれ皮下接種し、1 週間後にプロピレングリコールで湿らせたツラスロマイシンを、投与部位をカバーするようにパッチで 1 日間局所投与した。さらに 2 週間後にプロピレングリコールで湿らせたツラスロマイシン、もしくはプロピレングリコールのみで投与部位とは別の部位を攻撃した。最終攻撃 24 及び 48 時間後の評価時点で、9/10 例で陽性反応が認められ、ツラスロマイシンはモルモットにおいて接触感作性物質であることが示唆された。(参照 39)

このモルモットの皮膚で認められたアレルギー反応は細胞性免疫に関するものであるが、食物アレルギーで主として問題となるのは液性免疫で、特にアナフィラキシー等の重篤な障害をもたらす I 型アレルギーとは性質が異なっている。

経口投与におけるアレルギーについては、動物における種々の経口投与の毒性試験の知見が報告されているが、特にアレルギー様反応は認められていない。ただし、一般に動物におけるアレルギー反応の知見をそのままヒトに外挿することは難しいと考えられている。一方、マクロライド系抗生物質については、ヒト臨床における比較的長い使用歴がある。臨床におけるアレルギー様の副作用として、エリスロマイシンの例では発疹、掻痒、じんましん、血管浮腫等が知られているが、その頻度はまれであると報告されている。さらに、マクロライド系抗生物質間の比較では 15 員環のマクロライド系抗生物質はエリスロマイシンよりもアレルギー様副作用の発生頻度はまれであると報告されている。アレルギーの惹起は用量依存的であると考えられるが、臨床使用と比較して食品を介した暴露量は著しく少ないことが想定され、食品を介して生体にとって問題となるアレルギー反応が生じる可能性は無視できる程度であると考えられる。

1 1. 人における知見（人におけるマクロライド系抗生物質の影響）

ツラスロマイシンのヒト臨床における使用歴はないが、マクロライド系の抗生物質は古くからヒト臨床において利用されている。

マクロライド系の抗生物質による重篤な副作用はまれにしか起こらないとされているが、エリスロマイシンでは胆汁うっ滞性肝炎があるとされ、初期の特徴は悪心、嘔吐、腹痛とされている。その他、経口及び静脈内投与で特に高用量の場合には腹痛、悪心、嘔吐及び下痢を呈することがあるとされる。エリスロマイシンについては米国 NTP においてマウスを用いた発がん性試験が実施されているが、発がん性は認められなかったとされている。

また、ツラスロマイシンと同じ 15 員環マクロライドであるアジスロマイシンの臨床試験及び市販後の副作用調査で頻度が高かったのは血液検査値（特に肝酵素）の変動及び消化管への影響（下痢、軟便等）であった。（参照 40～43）

III. 食品健康影響評価

1. 薬物動態及び残留試験について

ツラスロマイシンの対象動物における血漿中半減期は 58～99 時間と比較的緩やかな減少を示し、イヌの 1 年間慢性毒性試験においては 25 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与終了時に投与開始時と比較して AUC の高値が認められ、5 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与開始時との比較は出来なかったが AUC の上昇が示唆された。しかし、2 mg(力価)/kg 体重/日の投与では投与開始時及び投与終了時の血漿中濃度は共に低く、低用量の投与では 1 年間の長期投与においても蓄積は認められなかった。また報告された試験の多くで、肺において残留が認められているが、報告された各種の毒性試験において、肺に対する毒性所見は認められなかった。

2. 毒性学的影響について

（1）繁殖毒性及び発生毒性について

生殖発生毒性についてはラットを用いた二世世代繁殖毒性試験及びラット、ウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。二世世代繁殖毒性試験（0、15、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日）においては、受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率、発情周期等の生殖に関する指標や、新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率、性成熟までの日数等の発生に関する指標のいずれにも被験物質の投与による影響は認められなかった。一方、一般毒性については、肝臓の絶対及び比重量の減少が F₀雌雄の全投与群で認められ、F₁でも雄の全投与群で比重量の減少が認められたため、NOAEL が得られなかったと判断され、LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性についてはラット（0、15、100 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日）及びウサギ（0、5、15 及び 50 mg(力価)/kg 体重/日）ともに認められなかったが、ラットにおいて 15 mg(力価)/kg 体重/日の用量において雌雄の胎児体重に低値が認められたため、NOAEL は得られなかったと判断され、LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(2) 遺伝毒性/発がん性について

発がん性試験については実施されていない。

ツラスロマイシンは *in vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験 (CHO/Hprt、L5178Y/Tk) 及び *in vivo* の小核試験 (ラット骨髓細胞) のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、亜急性及び慢性毒性のいずれの試験においても前腫瘍性病変又は増殖性病変は認められていない。さらに、マクロライド系の抗生物質については比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、副作用として腫瘍の発生は知られておらず、代表的な薬剤であるエリスロマイシンの発がん性試験では発がん性は認められていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても ADI の設定は可能であると判断された。

(3) 毒性学的 ADI について

ツラスロマイシンについては、遺伝毒性及び発がん性を示さ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と考えられた。亜急性又は慢性毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 1 年間慢性毒性試験における血液生化学的検査のいくつかのパラメータの変化で、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。

一方、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験において、それぞれ肝臓重量の減少及び胎児体重の低下が最低用量群で認められたため、NOAEL が設定できず、いずれも LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日であった。

イヌの 1 年間慢性毒性試験における NOAEL 5 mg(力価)/kg 体重/日から ADI を設定する場合、安全係数 100 を適用し、0.05 mg/kg 体重/日となる。一方、ラットの二世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験の LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日から ADI を設定する場合は、通常用いている安全係数 100 に加え、LOAEL を使用することによる追加の安全係数 10 を考慮し、0.015 mg/kg 体重/日と設定される。最も長期の慢性毒性試験で NOAEL が得られているが、これとは質的に異なる生殖発生毒性試験で毒性影響が認められ、こちらがより感度の高い指標となることから、毒性学的影響から導かれる ADI は 0.015 mg/kg 体重/日を採用するのが適当と判断された。

3. 微生物学的影響について

(1) 微生物学的 ADI について

ツラスロマイシンは、次のような *in vitro* における糞便等への結合、糞便結合状態における抗菌活性の低下、pH の変化による抗菌活性の低下について、それぞれ試験が計画・実施された。また、これらの影響が *in vivo* においても認められる可能性について豚における試験結果を用いて考察された。

- ①肉培地をペプシン及びパンクレアチン処理した溶液では 20 µg/mL までのツラスロマイシンは *Bifidobacterium* 及び *Fusobacterium* の増殖を妨げなかった。
- ②糞便とツラスロマイシンを混合した場合、可溶分画のツラスロマイシン量は 20 °C で 50 %未満に低下した。37 °C では 30%未満に低下した。
- ③糞便とツラスロマイシンを混合した場合、混合しないものと比較して CPG は 2~16

倍の高値を示した。

④pH が 7.0 から 6.5 に低下すると、抗菌活性が 1/4 程度に低下した。

⑤豚において、*in vitro* の MIC が 1.56 µg/mL のサルモネラが、少なくとも数十 µg/g を超えるツラスロマイシンを含むと考えられる糞便中で影響を受けなかった。

これらのように、少なくとも *in vitro* の試験において、食物や糞便等との共存によりツラスロマイシンの抗菌活性が低下すること、その理由の一つと考えられる糞便とツラスロマイシンの結合が複数の試験で確認され、さらに pH の変化によっても抗菌活性が低下することが確認された。生体内の条件下では、食物や糞便との結合による遊離体の減少が考えられ、さらにマクロライド系抗生物質、特にツラスロマイシンは構造上生体内の pH で抗菌力が低下することから、結合しなかった遊離体についても抗菌力の減弱が推定され、*in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が著しく低下する可能性が高いと考えられた。さらに、豚の試験において、*in vitro* で求められた MIC より数十倍程度高い濃度のツラスロマイシンが消化管中に存在していても、サルモネラを指標とした微生物学的影響は認められず、*in vitro* で認められた諸条件による抗菌活性低下の現象は、*in vivo* においても認められることが示唆された。

微生物学的影響について VICH ガイドライン 36 (R2) では、対象物質に抗菌活性が認められるか、その物質が結腸内に入るか、結腸内に入る場合微生物学的活性が残っているか、を検討することとし、これらが認められない場合はこれ以上の評価を行う必要はないとしている。ツラスロマイシンの場合、*in vitro* の糞便との共存培養や豚の腸管において抗菌活性が低下することが確認されているが、提出されたデータからは結腸内における抗菌活性消失の確認はできないと考えられ、微生物学的影響そのものを無視することはできないとされた。(参照 54) このことから、ツラスロマイシンについては、微生物学的 ADI を検討することが必要と判断された。

なお、抗菌活性の低下に関する知見を定量的に評価することはできないものの、ヒト腸管内では *in vitro* の条件と比較して、控えめにみても 1/10 程度に抗菌活性が低下するものと考えられた。

ツラスロマイシンの微生物学的影響について利用可能な知見は、*in vitro* の MIC₅₀ のみであった。*Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus* 等の偏性嫌気性菌、*Enterococcus*、*E. coli*、*Lactobacillus*、*Proteus* の通性嫌気性菌、それぞれ 10 菌株を用いて MIC₅₀ が求められた。この結果から、MIC_{calc} に 0.00389 mg/mL、結腸内容物に 500 mL/日、微生物が利用可能な経口用量の分画に 90% (吸収率から推定)、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の計算式を用いて微生物学的 ADI を算出した。

$$\begin{aligned}\text{ADI (mg/kg 体重/日)} &= \frac{0.00389 \text{ (mg/mL)} \times 500 \text{ (mL/日)}}{0.9 \times 60 \text{ (kg)}} \\ &= 0.036\end{aligned}$$

4. ADI の設定について

毒性学的 ADI は、ラットの二世世代繁殖毒性試験及び発生毒性試験において得られた LOAEL 15 mg(力価)/kg 体重/日に、通常用いている安全係数 100 に加え、さらに追加の安全係数 10 を考慮した 0.015 mg/kg 体重/日と考えられた。

一方、微生物学的 ADI は、0.036 mg/kg 体重/日と考えられた。

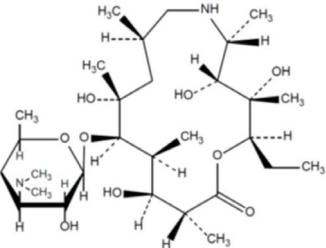
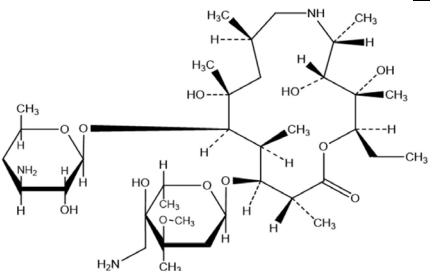
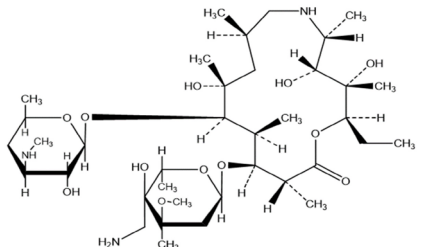
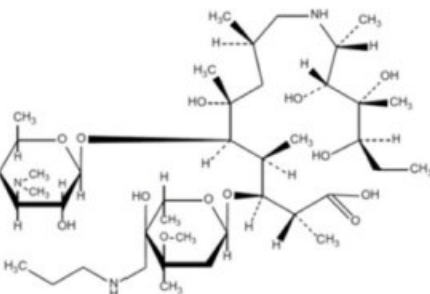
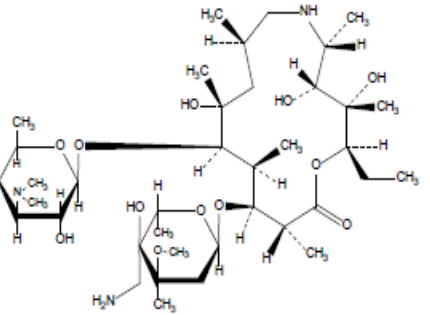
毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日は、微生物学的 ADI の 0.036 mg/kg 体重/日と比較してより低い値であり、微生物学的影響についても十分な安全域を確保していると考えられることから、ADI 設定に当たっては、毒性学的 ADI の 0.015 mg/kg 体重/日を採用することが適当と考えられた。

5. 食品健康影響評価について

以上より、ツラスロマイシ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。

ツラスロマイシン 0.015 mg/kg 体重/日

〈別紙 1：ツラスロマイシンの代謝物/分解物等略称〉

略称等	化学名等	構造式
M1	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy 3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one	
M2	—	
M3	—	
M4	2-[[[(2R,4R,5R,6S,7S,8R)-8-carboxy-7-[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]-α-L-ribohexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-2,4,6-trimethyl-5-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]nonyl]amino]-1,2,6,7-tetradeoxy-D-manno-heptitol	
M5	—	

M6	—	
M7	—	
M8	—	
M9	—	
M10	—	

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	Acceptable Daily Intake: 一日摂取許容量
ALT	Alanine Aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the blood concentration time Curve: 血漿中薬物濃度曲線下面積
BUN	Blood Urea Nitrogen: 血液尿素窒素
CHO	Chinese Hamster Ovary: チャイニーズハムスター卵巣由来
C _{max}	Maximum plasma concentration: 最高血（漿）中濃度
EM(E)A	European Medicines (Evaluation) Agency: 欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration: 米国食品医薬品庁
JECFA	The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	Liquid Chromatograph - Mass Spectrometry: 液体クロマトグラフィータンデム質量分析計
LSC	Liquid Scintillation Counter: 液体シンチレーションカウンター
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level: 最小毒性量
LOD	Limit of Detection: 検出限界
MIC	Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level: 無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level: 無作用量
NTP	National Toxicology Program: 米国国家毒性プログラム
T _{max}	Time-to-Maximum: 最高血（漿）中濃度到達時間
T _{1/2}	Elimination Half-Life: 消失半減期
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization: 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 1(未公表)
2. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 44；[Study # 1530N-60-00-359](未公表)
3. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 45；[Study # 1530N-60-00-363](未公表)
4. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 46；[Study # 1530N-60-00-362](未公表)
5. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 48；[Study # 1535N-60-99-294](未公表)
6. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 47；[Study # 1576N-60-00-209](未公表)
7. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 39；[Study # 1535N-60-99-296](未公表)
8. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 39；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚におけるツラスロマイシンの血漿中および肺組織中薬物動態(未公表)
9. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 40；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚におけるツラスロマイシンの生物学的利用能(未公表)
10. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 51；[Study # 1521E-60-01-194](未公表)
11. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 41；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ ツラスロマイシンの残留消長試験(未公表)
12. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 42；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ ツラスロマイシンの組織中代謝分析試験(未公表)
13. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 43；吸収、分布、代謝、排泄に関する資料 豚における C¹⁴ ツラスロマイシンの組織および排泄物の代謝分析試験(未公表)
14. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 45；残留試験に関する資料 PC-5145 の豚における国内残留試験(未公表)
15. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 46；残留試験に関する資料 CP-472,295(e)の豚における海外残留試験(未公表)
16. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 16；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 のラットにおける単回経口および静脈内投与毒性試験(未公表)
17. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 17；毒

- 性および安全性に関する資料 CP-472,295 のビーグル犬における単回経口および静脈内投与毒性試験(未公表)
18. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 18；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 の Sprague-Dawley 系ラットにおける 1 か月間経口毒性試験(未公表)
 19. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 20；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)の Sprague-Dawley 系ラットにおける 3 か月間経口毒性試験(未公表)
 20. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 19；毒性および安全性に関する資料 ビーグル犬における CP-472,295 の 1 か月間経口毒性試験(未公表)
 21. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 21；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のビーグル犬における 3 か月間経口毒性試験(未公表)
 22. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 22；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のビーグル犬における 1 年間経口毒性試験(未公表)
 23. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 25；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のラットにおける経口（強制）投与二世代生殖毒性試験(未公表)
 24. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 23；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のラットの催奇形性試験(未公表)
 25. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 24；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)のウサギの催奇形性試験(未公表)
 26. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 26；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 の細菌を用いた復帰突然変異試験(未公表)
 27. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 27；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 のヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験(未公表)
 28. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 28；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e) マウスリンパ腫 L5178YTK+/- 細胞を用いた前進突然変異試験(未公表)
 29. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 29；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295(e)の CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験(未公表)
 30. ファイザー株式会社.動物用医薬品製造販売承認申請書 ドラクシン：添付資料 30；毒性および安全性に関する資料 CP-472,295 のラット骨髄細胞を用いた小核試験(未公表)
 31. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 30 [Study # 1671N-03-00-217](未公表)

32. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 32； [Study # 1671N-03-01-231](未公表)
33. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 33； [Study # 1671N-03-01-240](未公表)
34. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 34； [Study # 1A72N-60-00-203](未公表)
35. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 35； [Study # 53056/54866](未公表)
36. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 36； [Study # 1671N-03-01-226](未公表)
37. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 37； [Study # 1671N-03-01-232](未公表)
38. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 38； [Study # 98-RJY-002] (未公表)
39. ファイザー株式会社.国外で使用される動物用医薬品に係わる残留基準値設定の要請書 ツラスロマイシン：添付資料 19； [Study # 00-1507-24](未公表)
40. William 2001；抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版；廣川書店
41. 梅崎倫也 他(2005)；Azithromycin の使用成績調査. 日本化学療法学会雑誌：2005, 53(5), 313-325
42. 青木宏二 他(2005)；小児を対象とした azithromycin の市販後調査. 日本化学療法学会雑誌：2005, 53(6), 371-383
43. 青木宏二 他(2005)；成人を対象とした azithromycin の市販後調査. 日本化学療法学会雑誌：2005, 53(7), 421-430
44. EMA：European public MRL assessment report (EPMAR), Tulathromycin (modification of the microbiological ADI and MRLs in bovine and porcine species), 2015
45. 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18年3月9日付府食第182号)
46. ゴエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要 (非公表)
47. ゴエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 12-3：牛、豚、犬及びラット血漿における CP-472,295 (e)の蛋白結合 (未公表)
48. ゴエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-1：PC-5145 の牛における残留試験 (未公表)
49. ゴエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-3：PC-5145 の牛における残留試験～牛の臓器・組織中ツラスロマイシン分析法の確立試験～ (未公表)
50. ゴエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン C 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料 15-2：PC-5145 の牛における組織中残留試験 (未公表)

51. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン KP 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要（非公表）
52. ゾエティス・ジャパン株式会社：ドラクシン KP 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. ドラクシン KP. ゾエティス・ジャパン株式会社 2022, 添付資料 12-4 ; [Study #1576N-60-00-211](未公表)
53. ゾエティス・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. ドラクシン KP. ゾエティス・ジャパン株式会社 2022, 添付資料 12-4 ; [VMSM Report # CM-01-01, 2001](未公表)
54. VICH GL36(R2): Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI1

別添

動物用医薬品評価書

ケトプロフェン

(第3版)

令和5年（2023年）11月

食品安全委員会

目 次

	頁
〈審議の経緯〉	4
〈食品安全委員会委員名簿〉	5
〈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〉	6
〈第 262 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉	6
〈第 264 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉	6
要 約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況等	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）	10
(1) 薬物動態試験（豚）	10
(2) 薬物動態試験（牛）	11
(3) 薬物動態試験（牛、皮下投与）	13
(4) 薬物動態試験（ラット、経口投与①）	18
(5) 薬物動態試験（ラット、経口投与②）	20
(6) 薬物動態試験（ラット、筋肉内投与及び皮下投与）	21
(7) 薬物動態試験（ラット）	23
(8) 薬物動態試験（ラット、経口投与③）	24
(9) 薬物動態試験（ラット、経口投与④）	24
(10) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑤）〈参考資料〉	24
(11) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑥）	24
(12) 薬物動態試験（ラット、混餌投与）	25
(13) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑦）	26
(14) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑧）	27
(15) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑨）	28
(16) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑩）	30
(17) 薬物動態試験（ウサギ、経口投与）	31
(18) 薬物動態試験（ラット、豚及び牛）	31

(19) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及び豚)	32
(20) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、皮下投与及び筋肉内投与)	32
(21) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト)	32
(22) 薬物動態試験 (イヌ、経口投与)	32
(23) 薬物動態試験 (イヌ、静脈内投与及び経口投与)	32
(24) 薬物動態試験 (サル、静脈内投与及び経口投与)	33
(25) 薬物動態試験 (サル、経口投与)	33
(26) 薬物動態試験 (馬、静脈内投与)	35
(27) 肝ミクロソーム代謝試験 (ラット、牛)	36
2. 残留試験	38
(1) 残留試験 (牛)	38
(2) 残留試験 (豚)	39
3. 遺伝毒性試験	41
4. 急性毒性試験	43
(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)	43
(2) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)	43
5. 亜急性毒性試験	44
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	44
(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	44
(3) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)	45
(4) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)	46
(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)	47
(6) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	47
(7) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	48
(8) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与) <参考資料>	49
(9) 5週間亜急性毒性試験 (イヌ)	49
(10) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	50
(11) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	50
(12) 6週間亜急性毒性試験 (ヒヒ)	51
6. 慢性毒性及び発がん性試験	52
(1) 105週間発がん性試験 (マウス)	52
(2) 78週間慢性毒性試験 (ラット)	52
(3) 91週間発がん性試験 (ラット)	53
(4) 104週間発がん性試験 (ラット)	53
(5) 52週間慢性毒性試験 (ヒヒ) <参考資料>	54
7. 生殖発生毒性試験	55
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット)	55
(2) 周産期投与試験 (ラット)	56
(3) 周産期 (分娩期休薬) 投与試験 (ラット)	57

(4) 2世代繁殖試験（ラット）	58
(5) 器官形成期投与試験（ラット、筋肉内投与）＜参考資料＞	60
(6) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）	61
(7) 発生毒性試験（マウス）	61
(8) 発生毒性試験（ラット）	62
(9) 発生毒性試験（ラット）	63
(10) 発生毒性試験（ウサギ）	64
(11) 発生毒性試験（アカゲザル）　＜参考資料＞	65
8. その他	65
(1) 忍容性試験	65
(2) 薬理学的作用	65
(3) ヒトにおける知見	67
(4) 微生物学的特性	67
III. 国際機関等における評価	68
1. EMA の評価（1995 年、1996 年及び 2020 年）	68
2. FDA の評価（2021 年）	68
3. APVMA の評価（2001 年）	68
IV. 用量反応評価（BMD 法の適用）	70
V. 食品健康影響評価	73
〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉	83
〈別紙 2：検査値等略称〉	84
〈参照〉	86

〈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
- 2014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
- 2014年 12月 16日 第542回食品安全委員会（報告）
（2015年1月27日付で厚生労働大臣に通知）

第3版関係：承認申請

- 2022年 12月 7日 農林水産大臣より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（4消安第4726号）、関係資料の接受
- 2022年 12月 13日 第882回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 4月 21日 第262回動物用医薬品専門調査会
ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシンK P）に係る評価要請に伴い、動物用医薬品ケトプロフェンについて審議
- 2023年 6月 16日 第264回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 7月 31日 第265回動物用医薬品専門調査会
- 2023年 9月 19日 第913回食品安全委員会（報告）
- 2023年 9月 20日 から 10月 19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2023年 10月 25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

2023 年 10 月 31 日 第 918 回食品安全委員会（報告）
（11 月 1 日付で厚生労働大臣に通知）

〈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

（2021 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）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

〈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）
井上 松久（座長代理）
青木 宙
今井 俊夫
今田 由美子
江馬 眞

小川 久美子
下位 香代子
津田 修治
寺岡 宏樹
寺本 昭二
頭金 正博

戸塚 恭一
中村 政幸
能美 健彦
山崎 浩史
吉田 緑

（2015 年 9 月 30 日まで）

山手 丈至（座長*）
小川 久美子（座長代理*）
青木 博史
青山 博昭
石川 さと子
石川 整

須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦
舞田 正志
松尾 三郎

山崎 浩史
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

川治 聡子

宮田 昌明

* : 2013 年 10 月 22 日から

(2023 年 9 月 30 日まで)

青山 博昭 (座長*)

桑村 充

内木 綾

石塚 真由美 (座長代理*)

島田 章則

中西 剛

青木 博史

島田 美樹

宮田 昌明

稲見 圭子

須永 藤子

山本 昌美

伊吹 裕子

寺岡 宏樹

* : 2021 年 11 月 15 日から

(2023 年 10 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

* : 2023 年 10 月 23 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

〈第 262 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

広瀬 明彦 (一般財団法人化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所技術顧問)

〈第 264 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

広瀬 明彦 (一般財団法人化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所技術顧問)

要 約

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 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 (牛、ラット、イヌ及びサル)、肝ミクロソーム代謝試験 (牛及びラット)、残留 (牛)、遺伝毒性、亜急性毒性 (ラット、サル及びヒヒ)、生殖発生毒性 (ラット) の試験成績及び国際機関等における評価書が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (牛、豚、馬、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル)、残留 (牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性、亜急性毒性 (ラット、イヌ、サル及びヒヒ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス及びラット)、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。

ケトプロフェンを牛に投与した薬物動態試験の結果、速やかにケトプロフェンは吸収され、尿中に主に排泄された。また、総放射性残留物 (TRR) は脂肪を除いた全ての組織で経時的に減少を示し、いずれの臓器でも最終投与 10 時間後には総投与放射能 (TAR) の 1%未満となった。

ケトプロフェンを牛に投与した代謝試験の結果、可食部組織中で最も多くみられた化合物はケトプロフェンと M1 であり、残留試験の結果、ケトプロフェン及び M1 は注射部位を除く可食部組織中から 48 時間後には LOQ 未満となった。また、ラット及び牛の肝ミクロソームを用いたケトプロフェンの *in vitro* 比較代謝試験の結果、ラットと牛共にケトプロフェンに加えて 4 種の同じ代謝物が生成された。このことから、人が食する可能性がある牛のケトプロフェン代謝物は、各種毒性試験においてラットにケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物と同様であることが示唆された。

各種毒性試験結果から、ケトプロフェン投与による主な毒性所見は、胃腸管の炎症性変化及びびらん/潰瘍、腎乳頭壊死並びに妊娠期間延長であった。また、発がん性、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、ラットを用いた二世代繁殖毒性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であった。NOAEL を得ることができないことから、従来の NOAEL を用いる方法に代わりうる BMD 法を適用し、BMDL₁₀ である 0.065 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI 設定の POD とすることとした。

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 の安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.00065 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。同様に安全係数 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。

毒性学的 ADI (0.00065 mg/kg 体重/日) は、薬理学的 ADI (0.001 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 0.00065 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

IUPAC

2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid

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

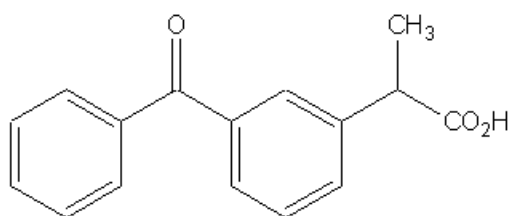
4. 分子式

$C_{16}H_{14}O_3$

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、アリー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 (-)体より薬理学的な活性を有する。

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、豚の細菌性肺炎における解熱を効能効果とした注射剤の他、イヌ及びネコ用の消炎剤が承認されている。

海外では、牛、馬、豚、イヌ及びネコにおける骨、関節及び骨格筋等の鎮痛剤、解熱剤及び抗炎症剤として使用されている。

国内外で、人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、ゲル剤及び坐剤として使用されている。（参照 1～4）

第3版改訂に際して、ゾエティス・ジャパン株式会社から農林水産省へ、ツラスロマイシン及びケトプロフェンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン KP）について製

造販売承認申請がなされたことに伴い、同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。

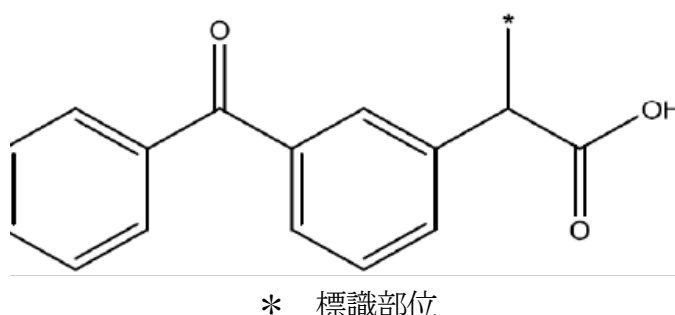
II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、欧州医薬品庁（EMA）評価書¹、豪州政府提出資料、米国食品医薬品庁（FDA）評価書、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/分解物の略称及び推定構造式を別紙 1 に、検査値等略称を別紙 2 に示した。

薬物動態試験 [II. 1. (3) ～ (6)、(26)] は、ケトプロフェンのメチル基を ¹⁴C で標識したもの（以下、「¹⁴C-ケトプロフェン」という。標識位置は図 1 を参照。）を用いて実施された。

図 1 「¹⁴C-ケトプロフェン」の標識位置



1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）

(1) 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 ± 2.50 µg eq/mL が観察された。24 時間後には、0.07 ± 0.01 µg 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% はケトプロフェンで、7% が M1 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 ¹⁴C 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 M1、約 12% がケトプロフェン、約 45% が極性化合物であった。（参照 3）
- c. 豚を用いた ¹⁴C 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 µg eq/g）、肝臓（3.02 µg eq/g）、投与部位（12.40 µg eq/g）、皮膚＋脂肪（約 1 µg eq/g）及び筋肉（約 0.5 µg eq/g）であった。投与 24 時間後には、腎臓で 2.07 µg eq/g、肝臓で 0.24 µg eq/g に低下していた。他の可食組織では、定量限界（LOQ）に近い濃度であり、筋肉及び皮膚＋脂肪

¹ EMEA 評価書（1995 年及び 1996 年）及び EMA 評価書（2020 年）

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 M1 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、M1/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) (LOQ : 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 1 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 1 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} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	MRT (h)	V_d (L/kg)	CL (L/kg $\cdot$ 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	

(2) 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 ($T_{1/2 \text{ ka}}=0.15 \sim 0.25$ 時間)。バイオアベイラビリティは、85 $\sim$ 100%の範囲であった。(参照 2、4)

- b. 牛を用いて ^{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 ^{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 M1 は腎臓のみから検出された (ケトプロフェンとして $0.19 \pm 0.14 \mu\text{g/g}$ 、M1 として $0.24 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$)。他の組織では、検出限界 (LOD) (ケトプロフェン : $0.025 \mu\text{g/g}$ 、M1 : $0.05 \mu\text{g/g}$) 未満、又は LOQ (ケトプロフェン : $0.05 \mu\text{g/g}$ 、M1 : $0.1 \mu\text{g/g}$) 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 $1.51 \pm 1.68 \mu\text{g/g}$ であった。(参照 2、4)

- d. 子牛 (雄 3 頭、46~52 kg) を用いて ^{14}C 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 $8.79 \pm 1.42 \mu\text{g eq/mL}$ 、 $T_{\max}$ は投与約 45 分後、M1 の血漿 $C_{\max}$ は $3.87 \pm 0.71 \mu\text{g eq/mL}$ 、 $T_{\max}$ 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 M1 濃度は LOQ ($0.05 \mu\text{g eq/mL}$) 未満であった。ケトプロフェン及び M1 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 M1 が 90~93% で、ケトプロフェンは僅か 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 (LOD $0.05 \mu\text{g eq/mL}$) 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 ($1.05 \sim 12.3 \mu\text{g eq/mL}$)。 (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 $0.1 \sim 10 \text{ mg/mL}$ 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_{β}) は $0.059 \pm 0.006 \text{ L/kg/時間}$ であった。筋肉内投与では、 $T_{\max}$ は 0.65 ± 0.14 時間後、 $C_{\max}$ は $11.10 \pm 1.12 \mu\text{g/mL}$ 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、M1 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 M1 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 LOD 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 M1/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 7 時間後以降では、血漿 M1 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 LOD (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。M1 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 M1 の乳汁中濃度は、全ての採取時で LOD (0.025 $\mu\text{g/mL}$) 未満であった。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (牛、皮下投与)

牛 (シンメンタール種、アバディンアンガス種、リムーザン種、シャロレー種又はレイング種、7~16 か月齢、投与時体重: 250~400 kg、雌雄、3 頭/群) に、 $[^{14}\text{C}]$ -ケトプロフェン (7.37 $\mu\text{Ci/mg}$ 、純度: 99.3%) を頸部皮下に 3 日間反復投与 (3 mg/kg 体重/日) した。初回投与から 24 時間間隔で投与 9 日後までの尿及び糞を 3 頭から採取²し、最終投与終了後、各時点 (最終投与 10、24、48、72³、96、168、240、336 及び 432 時間後) で 3 頭をと殺して、肝臓、腎臓、心臓、肺、胆汁、筋肉 (腰部)、腎周囲脂肪、小腸、注射部位及び注射部位周囲を採取し、各排泄物の放射能及び各組織中のケトプロフェン及び M1 の濃度を液体シンチレーションカウンター (LSC) 及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) で測定 (LOQ: 10 $\mu\text{g/kg}$) した。

² 初回投与から 9 日後については尿/糞の他、ケージ水洗時にプールした洗浄液も測定試料とした。

³ 最終投与 72 時間後の採取試料は室温に約 18 時間放置されたのち凍結保存された。

① 分布及び排泄

表 2～表 5 に示した。

投与期間中の尿中%TAR は一日あたり約 30%を示し、以降は 1%未満に減少したが、初回投与 9 日後までの%TAR は 92.7%であった。糞は尿と比較して低値を示し、投与期間中は 2～3%、初回投与 9 日後までの%TAR は 10.1%であった。ケトプロフェンは投与後速やかに尿中に排泄されることから、主要排泄経路であることが示された。

TRR は、脂肪を除く全ての組織で最終投与から 432 時間後まで経時的減少を示した。放射能は、投与 10 時間後において、注射部位を除いて胆汁で最も高く、次いで腎臓、肝臓、小腸及び肺の順に高く検出され、筋肉は全時点において最も低値であった。

ケトプロフェンは、最終投与 10 時間後では測定試料組織のいずれでも LOQ を超える残留がみられたが、肝臓及び筋肉（腰部）では 24 時間後、腎周囲脂肪では 48 時間後、腎臓及び注射部位では 168 時間後に全ての測定試料が LOQ 未満となった。M1 は、最終投与 10 時間後では測定試料組織のいずれでも LOQ を超える残留がみられたが、筋肉（腰部）では 24 時間後、腎周囲脂肪及び肺では 48 時間後、肝臓では 72 時間後、注射部位では 96 時間後、腎臓では 168 時間後に全ての測定試料で LOQ 未満となった。

全般的に各臓器の%TAR は低く、いずれも最終投与 10 時間後では 1%未満、48 時間後では 0.01%未満となった。

表 2 牛を用いた^[14C]-ケトプロフェンの 3 日間反復皮下投与における排泄物中の放射能^a

初回投与後日数	放射能濃度 (μg・eq/kg)		%TAR			
	尿	糞	尿	糞	ケージ洗浄液	合計
1	208326	7905	29.143	3.069	-	32.212
2	177249	6452	30.377	2.463	-	32.840
3	133548	6148	32.067	2.332	-	34.399
4	3198	1039	0.765	0.368	-	1.133
5	561	410	0.120	0.138	-	0.258
6	331	220	0.066	0.097	-	0.163
7	284	213	0.060	0.094	-	0.154
8	293	163	0.055	0.069	-	0.124
9	253	2268	0.047	1.514	0.331	1.898
計			92.700	10.144	0.331	103.175

a : 3 頭 (雄/雌 : 1/2 頭) の平均値

表 3 牛を用いた^[14C]-ケトプロフェンの 3 日間反復皮下投与における組織中 TRR (μg・eq/kg) ^a

投与終了 後時間	肝臓	腎臓	筋肉	腎周 囲脂 肪	心臓	肺	小腸	胆汁	注射部 位	注射部位 (周囲)

10	762	3323	67	270	208	379	357	6078	47658	10412
24	159	767	10	49	33	104	62	726	2226	339
48	71	132	3	54	10	53	22	67	177	25
72	62	91	3	16	7	34	15	49	238	15
96	64	75	2	17	9	22	10	17	177	14
168	44	56	2	25	5	12	6	7	168	6
240	26	31	2	56	4	13	6	7	70	22
336	25	35	1	18	5	10	5	3	66	3
432	17	20	2	10	3	6	3	3	56	13

a : 3 頭 (雄/雌 : 2/1 頭又は 1/2 頭) の平均値

表 4 牛を用いた[¹⁴C]-ケトプロフェンの 3 日間反復皮下投与における
ケトプロフェン及び M1 の組織中濃度^a

対象組織	投与終了後時間	TRR ($\mu\text{g} \cdot \text{eq/kg}$)	ケトプロフェン ($\mu\text{g/kg}$)	M1 ($\mu\text{g/kg}$)
肝臓	10	762	38.4	274
	24	159	<LOQ	37.8
	48	70.5	<LOQ	10.9
	72 ^c	62.1	<LOQ	<LOQ
腎臓	10	3323	2087	1230
	24	767	215	671
	48	132	31.4	22.5
	72 ^c	91.4	10.8 ^b	12.7 ^b
	96	74.5	11.2 ^b	10.0 ^b
	168	56.4	<LOQ	<LOQ
筋肉	10	66.9	34.7	17.0
	24	10.0	<LOQ	<LOQ
脂肪	10	270	144	60.5
	24	49.3	11.5 ^b	12.1 ^b
	48	53.6	<LOQ	<LOQ
注射部位	10	47658	46500	73.6
	24	2226	1520	27.3
	48	177	28.9	17.0 ^b
	72 ^c	238	16.4 ^b	10.3 ^b
	96	177	10.6 ^b	<LOQ
	168	168	<LOQ	<LOQ
肺	10	379	224	95.3
	24	104	69.3	18.8
	48	52.5	40.9	<LOQ

- a : 3頭（雄雌：2/1頭又は1/2頭）の平均値（但し投与72時間後の肝臓及び脂肪の値は参考値）
b : <LOQ の個体値は10 µg/kg として平均値を算出
c : 最終投与72時間後の採取試料は室温に約18時間放置されたのち凍結保存されており、次の②代謝内で実施された検証実験で肝臓及び脂肪中のケトプロフェンは室温で不安定であることが示唆されているため参考値とした。

表5 牛を用いた¹⁴C]-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与における
放射能回収率（%TAR）^a

投与終了 後時間	肝臓	腎臓	心臓	肺	小腸	注射部位	注射部位 (周囲)
10	0.101	0.075	0.011	0.027	0.057	0.945	0.113
24	0.019	0.017	0.002	0.007	0.011	0.043	0.004
48	0.009	0.003	0.000	0.003	0.004	0.004	0.000
72	0.008	0.002	0.000	0.002	0.002	0.005	0.000
96	0.009	0.002	0.000	0.002	0.002	0.003	0.000
168	0.006	0.001	0.000	0.001	0.001	0.003	0.000
240	0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000
336	0.003	0.001	0.000	0.001	0.001	0.001	0.000
432	0.003	0.000	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000

a : 3頭（雄雌：2/1頭又は1/2頭）の平均値

② 代謝

採取した各試料組織を用いて、代謝物プロファイリングを実施した。残留放射能が低下していたため、500 dpm/g を超える試料について分析を行った。酸性溶液で抽出後、さらに固相抽出及びクリーンアップ処理を行い、HPLC による分画後の各フラクションの放射能を TopCount⁴で検出した。また、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉については溶媒抽出後の固体物（PES）を水酸化ナトリウムで消化処理抽出した試料（以下「抽出試料」という。）についても同様に分析を行った。

可食部組織中⁵に 10%TRR を超えて残留が認められたケトプロフェン及び代謝物について、結果を表6に示した。

表6 牛を用いた¹⁴C]-ケトプロフェンの3日間反復皮下投与における各試料中（可食部組織）の残留放射能（%TRR）
（10%TRR を超えた化合物の結果のみ抜粋）

試料	ケトプロフェン /代謝物	最終投与後時間（時間）						
		10	24	48	72	96	168	240
肝臓	ケトプロフェン	2.18	-	12.6	5.38	16.9		
	M1	39.3	45.4	42.9	52.3	-		
	M6	2.65						

⁴ TopCount NXTTM HTS : マイクロプレートシンチレーション・ルミネッセンスカウンター

⁵ 排泄物（糞、尿、胆汁）及び肺については記載割愛。

	M6	25.1	27.5	27.1	25.8	-		
	M7	4.44	14.1	-	5.66	-		
	M9	10.0	5.72	12.9	-	37.5		
	未同定①	0.886	2.78	-	11.3	7.58		
	未同定②	0.837	4.17	-	-	12.1		
肝臓 (抽出)	ケトプロフェン			7.23	11.8	20.7	18.4	
	M1			20.5	31.8	27.9	49.2	
	M8			38.6	28.9	37.6	25.6	
	M10			-	13.6	-	-	
	未同定③			12.0	-	-	-	
	未同定④			-	13.7	-	-	
脂肪	ケトプロフェン	58.7	21.7					
	M1	30.0	50.9					
腎臓	ケトプロフェン	55.5	28.0	48.4	42.0	49.2		
	M1	30.4	48.0	28.4	36.5	36.4		
	M6	2.28	4.79	0.874	2.10	-		
	M6	6.81	13.2	6.78	4.50	1.47		
腎臓 (抽出)	ケトプロフェン				36.2	35.5		
	M1				18.8	8.66		
	未同定⑤				11.6	2.21		
筋肉	ケトプロフェン	29.7						
	M1	57.7						
注射部位 周辺 筋肉	ケトプロフェン	86.6	68.1	34.1				
	M1	3.07	3.35	54.9				
注射部位 筋肉	ケトプロフェン	90.7	73.8	46.9	18.7	17.4	8.64	51.9
	M1	0.186	0.903	7.92	14.8	5.45	-	16.9
	M9	0.251	0.957	-	6.03	-	-	11.6
	M10	0.0400	0.380	1.86	2.07	10.2	7.33	2.17
	M10	0.719	10.1	12.1	20.0	6.10	10.7	5.80
	M11	0.0255	-	3.05	1.93	11.0	4.32	2.17
	M12	0.0183	0.155	6.98	20.1	12.7	1.57	-
注射部位 筋肉 (抽出)	ケトプロフェン					29.5	48.8	63.0

10%TRR を超えて残留が認められた化合物は以下のとおり。

- ① 肝臓: ケトプロフェン (13~17%TRR)、M1 (39~52%TRR)、M6 (25~28%TRR)、M7 (14%TRR)、M9 (10~38%TRR) 及び未同定物質 2 種がみられた。抽出試料では、ケトプロフェン (12~21%TRR)、M1 (20~49%TRR)、M8 (26~39%TRR) M10 (14%TRR) 及び未同定物質 2 種がみられた。
- ② 腎臓: ケトプロフェン (28~56%TRR)、M1 (28~48%TRR) 及び M6 (13%TRR)。抽出試料では、ケトプロフェン (19%TRR)、M1 (36%TRR) 及び未同定物質 1 種がみられた。
- ③ 筋肉 (腰部): ケトプロフェン (58%TRR) 及び M1 (30%TRR) がみられた。
- ④ 注射部位筋肉: ケトプロフェン (9~91%TRR)、M1 (15~17%TRR)、M9 (12%TRR)、M10 (10%TRR)、M11 (10~20%TRR)、M12 (11%TRR) 及び M13 (13~20%TRR) がみられた。抽出試料ではケトプロフェンのみ検出され 30~63%TRR を示した。
- ⑤ 注射部位周囲筋肉: 10%TRR 以上の化合物として、ケトプロフェン (最終投与 10~48 時間後で 34~87%TRR) 及び M1 (最終投与 48 時間後で 55%TRR) がみられた。
- ⑥ 脂肪: ケトプロフェン (22~59%TRR) 及び M1 (30~51%TRR) がみられた。

以上の結果から、可食部組織中で最も多くみられた化合物はケトプロフェン及び M1 であり、主要代謝物であると考えられた。

その他、10%TRR を超える代謝物として、M6、M7、M8、M9、M10、M11、M12、M13 及び未同定の代謝物が認められた。ただし、M11、M12、M13 は注射部位筋肉でのみ 10%TRR を超えて認められ、M10 は注射部位筋肉に加え、投与 72 時間後の肝臓の抽出試料でのみ認められた。M6、M7、M8、M9 及び未同定代謝物は、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉のいずれかで認められ、人が最も多く食する筋肉 (注射部位を除く) 及び脂肪に関しては、ケトプロフェンと M1 しか残留が認められなかった。

(4) 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^[14C]-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 7 に示した。各試料 (血液、組織、胆汁、排泄物等) 中放射活性を LSC により測定した。(参照 6、7)

表 7 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ー、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ー（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ー

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、脾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 8 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 8 ラットにおける¹⁴C]-ケトプロフェンの経口投与後の総排泄率 (%)

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

(5) 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]-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 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]-ケトプロフェン経口投与 6 時間後の胆汁又は¹⁴C]-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]-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]-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]-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]-ケトプロフェンを投与した雄の投与 24 時間後の尿及び投与 6 時間後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]-ケトプロフェンの代謝

十二指腸を結紮した雄に、[¹⁴C]-ケトプロフェン経口投与 6 時間後の胆汁又は[¹⁴C]-ケトプロフェンを注入し、胆汁注入 2 時間後又は[¹⁴C]-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]-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]-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 6 時間後の胆汁を注入して、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。

(6) 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[¹⁴C]-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 9 に示した。各試料中放射活性を LSC により測定、代謝物を TLC により分析した。（参照 6、9）

表 9 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	分布、排泄（n=3）

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. (4)] 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 10 に示した。単回筋肉内投与 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 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 11 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 10 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 11 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 24 時間後の尿中には、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。

(7) 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)

(8) 薬物動態試験（ラット、経口投与③）

ラット（系統及び性別不明）を用いたケトプロフェンの単回経口投与（0.5 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。投与 96 時間後まで血液を経時的に採取し、ケトプロフェンの異性体（R 体及び S 体）の血漿中濃度を測定した。

ケトプロフェン投与後の R 体及び S 体の平均 $C_{\max}$ は、それぞれ 691 ng/mL 及び 1110 ng/mL、 $T_{\max}$ はいずれも投与後 20 分未満であった。消失相 $T_{1/2}$ は、R 体で 1.37 時間、S 体で 12.6 時間、 $AUC_{0-t(\text{last})}$ は、それぞれ 768 ng·h/mL 及び 9900 ng·h/mL であった。 $AUC_{0-\infty}$ の値から、S 体のばく露量はケトプロフェンの総ばく露量の約 93% に達することが示された。（参照 19）

(9) 薬物動態試験（ラット、経口投与④）

ラット（系統不明、雌雄各 3～6 匹/群）に、ケトプロフェン（ラセミ体：12 mg/kg 体重/日、R 体：6 mg/kg 体重/日、S 体：6 mg/kg 体重/日）又は M1（1.2 又は 12 mg/kg 体重/日）を 28 日間反復経口投与する薬物動態試験が実施された。

ラセミ体投与では、 AUC_{0-24} において血漿中の優占異性体は S 体で、雌雄とも投与 1 日後及び 15 日後でそれぞれ 92% 及び 96% を示した。R 体投与でも優占異性体は S 体で、雌雄とも投与 1 日後で 83%、27 日後では 93% 以上を示した。S 体投与では、投与 15 日後における R 体は雌雄それぞれ 0.15%、0.18% であり、S 体から R 体への変換はみられなかった。限定的データであるが、M1 投与では、投与 1 日後には 1.2 mg/kg 体重/日投与で 40～50%、12 mg/kg 体重/日投与で 30～40% がケトプロフェンのアキラル体に変換された。

以上の結果から、ラットでは R 体から S 体への変換が高率に起こることが示唆された。（参照 19）

(10) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑤）＜参考資料＞⁶

ラット（系統及び性別不明、2 匹/群）を用いてケトプロフェンの腸肝循環が検討された。対照群、開腹群及び処置（胆管フィステル）群それぞれのラットに、³H 標識ケトプロフェン（270 µCi/mmol）を単回経口投与（1 mg/kg 体重）し、投与 0.5、1、3、6、12 及び 24 時間後に血液を採取して、ケトプロフェンの血漿中濃度を測定した。

対照群及び開腹群では、ケトプロフェン濃度はピークに達した後、緩やかに低下したが、処置群では急速に低下した。投与 12 時間後の血漿中消失速度は対照群及び処置群とも同程度であった。ラットにおける血漿中ケトプロフェン濃度の薬物動態特性には腸肝循環の関与が示唆された。（参照 19）

(11) 薬物動態試験（ラット、経口投与⑥）⁷

ラット（SD 系、6～7 週齢、雌雄各 3 匹/時点）にケトプロフェン（純度：99.7%）を

⁶ 匹数が少なく、系統と性別が不明であることから参考資料とした。

⁷ 本試験は、13 週間反復投与毒性試験（ラット、強制経口投与）の並行試験として実施された。

13 週間反復経口投与（ケトプロフェンとして 0.05、0.1、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。投与初日、42 及び 91 日の投与前、投与 1、2、6 及び 24 時間後に採血を行い、ケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ: 1 ng/mL) した。

結果を表 12 に示した。

ケトプロフェンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t(\text{last})}$ は雌雄とも用量比例性がうかがわれた。全般的に血漿中濃度は雌で高く、投与 42 及び 91 日の $AUC_{0-t(\text{last})}$ は雄と比較して 1.4～2.2 倍を示した。雌雄とも $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t(\text{last})}$ は投与期間に伴って増加し、 $AUC_{0-t(\text{last})}$ は投与初日と比較して投与 91 日において雄で 243～319%、雌で 326～538% の増加がみられた。M1 は全測定時点で低値を示しケトプロフェン濃度の 1/20 未満であり、雌は雄よりも低値を示し、0.1 mg/kg 体重/日以下の投与群の雌では概ね LOQ 未満であった。(参照 20)

表 12 ラットを用いた 13 週間反復経口投与におけるケトプロフェンの薬物動態学的パラメータ^a

時点 (投与 日)	投与量 (mg/kg/ 日)	$C_{\max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-t(\text{last})}$ (ng · hr/mL)		$T_{\max}$ (hours)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.05	64.6	85	893	933	1.0	2.0
	0.1	167	152	1800	1890	1.0	2.0
	0.5	628	879	10500	9720	6.0	1.0
	1.0	1110	1490	15100	22000	1.0	2.0
42	0.05	161	260	2240	3370	1.0	2.0
	0.1	291	531	4420	6360	1.0	1.0
	0.5	1490	2350	21000	29700	1.0	1.0
	1.0	2440	4320	37200	54300	1.0	1.0
91	0.05	243	410	2850	5020	1.0	1.0
	0.1	380	694	4520	9870	1.0	1.0
	0.5	1950	3630	25900	36600	1.0	1.0
	1.0	2910	6900	36700	71700	1.0	1.0

a : 3 匹の平均値

(12) 薬物動態試験（ラット、混餌投与）⁸

ラット (SD 系、約 5 週齢、雌雄各 3～5 匹/群) を用いたケトプロフェン (純度: 99.8%) の 104 週間混餌投与 (ケトプロフェンとして 0、1.5、3.0 又は 6.0 mg/kg 体重/日相当) による発がん試験において、投与開始から 7、28 日後及び試験終了前 (投与 103 週) に採血⁹を行い、ケトプロフェンの血漿中濃度を HPLC で測定 (LOQ: 0.5 µg/mL) した。

結果を表 13 に示した。

⁸ 本試験は、104 週間発がん性試験（ラット、混餌投与）の並行試験として実施された。

⁹ 午前 10 時（照明暗期終了 2 時間後）頃に実施

全ての測定試料でケトプロフェンが定量可能であり吸収とばく露が確認された。投与開始後 7 日及び 28 日の血漿中濃度は群内ではほぼ同等であったが、投与 103 週ではばらつきがみられた。ケトプロフェンの血漿中濃度は雌雄とも投与量の増加に伴って増加した。(参照 21)

表 13 ラットを用いた 104 週間混餌投与における
ケトプロフェンの血漿中濃度 (µg/mL) ^a

投与開始後	測定個 体数	投与量 (mg/kg 体重/日相当)					
		1.5		3		6	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
7 日	3	0.9	1.1	2.2	2.5	4.3	3.9
		1.0	1.3	2.0	0.7	4.6	5.5
		1.1	0.9	2.5	4.3	4.0	5.1
28 日	3	1.2	3.4	2.9	3.4	6.4	6.1
		1.7	1.4	3.1	2.1	6.7	6.2
		1.5	1.9	2.4	3.5	3.8	4.5
103 週 ^a	5	1.0	2.9	1.9	4.8	2.3	
		0.9	1.2	2.8	7.3	3.0	
		1.8	1.8	0.9	1.4	4.0	
		1.8	2.2	2.1	6.4	2.2	
		1.1	1.1	1.8	4.6	2.8	

^a : 6 mg/kg 体重/日投与群の雌は投与期間短縮 (87 週で全生存例を剖検) のため測定試料無し

(13) 薬物動態試験 (ラット、経口投与^⑦) ¹⁰

ラット (SD 系、雌 5 匹/群) に、ケトプロフェン (純度 : 99.7%) を妊娠 14 日から授乳 6 日まで 1 日 1 回、反復経口投与 (0.05、0.1、0.3、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日) し、妊娠 17 日の投与前、投与 1 及び 2 時間後に採血を行って、ケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度を LC-MS/MS で測定 (LOQ : 1 ng/mL) した。

結果を表 14 及び表 15 に示した。

ケトプロフェン濃度は投与量比例的に増加した。M1 の濃度にはばらつきがみられ、ケトプロフェンとの濃度比 (M1/ケトプロフェン) は、おおよそ 0.2% (1/502) ~1.5% (1/65) であった。(参照 22)

¹⁰ 本試験は周産期投与試験の部分試験として実施された。

表 14 ラットを用いた周産期投与におけるケトプロフェンの血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与前	投与後時間	
		1	2
0.05	54.3	229	218
0.1	86.6	490	428
0.3	311	1600	1530
0.5	471	2500	2220
1.0	941	4170	3510

a : 5 匹の平均値

表 15 ラットを用いた周産期投与における M1 の血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与前	投与後時間	
		1	2
0.05	<LOQ	1.08~2.46	1.11~2.35
0.1	<LOQ~1.24	2.8~4.33	1.17~3.94
0.3	<LOQ~1.47	5.96~20.3	5.33~21.2
0.5	<LOQ~1.79	9.14~22.9	11.7~19.3
1.0	<LOQ~4.11	11.9~81.5	6.97~49.8

a : 測定値の範囲 (n=5)

(14) 薬物動態試験 (ラット、経口投与⑧) ¹¹

ラット (SD 系、15 週齢、雌 5 匹/群) に、ケトプロフェン (純度 : 99.7%) を妊娠 10 日から授乳 6 日 (但し妊娠 17 日から授乳 1 日まで休薬) まで、又は妊娠 11 日から授乳 6 日 (但し妊娠 18 日~授乳 1 日まで休薬) まで、1 日 1 回、反復経口投与 (0、0.1、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) した。妊娠 10 日から投与した群は妊娠 16 日、妊娠 11 日から投与した群は妊娠 17 日の投与前、投与 1 及び 2 時間後に採血し、ケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ : 1 ng/mL) した。

結果を表 16 及び表 17 に示した。

妊娠 16 日及び 17 日とも、ケトプロフェン血漿中濃度は投与量比例的に増加し、投与 2 時間後は 1 時間後と比較して低値を示した。M1 の濃度にはばらつきがみられ、ケトプロフェンとの濃度比 (M1/ケトプロフェン) はおよそ 0.1% (1/696) ~1.5% (1/66) であった。(参照 23)

¹¹ 本試験は周産期投与 (出産期休薬) 試験の部分試験として実施された。

表 16 ラットを用いた周産期（出産期休薬）投与におけるケトプロフェンの
血漿中濃度（ng/mL）^a

	投与量（mg/kg 体重/日）	投与前	投与後時間	
			1	2
妊娠 16 日	0.1	108	567	488
	0.5	483	2440	2200
	1	877	4320	3890
	2	1990	9780	8360
妊娠 17 日	0.1	113	572	548
	0.5	497	2460	2390
	1	984	4770	4480
	2	1650	8560	7160

a：5 匹の平均値

表 17 ラットを用いた周産期（出産期休薬）投与における M1 の
血漿中濃度（ng/mL）^a

	投与量 （mg/kg 体重/日）	投与前	投与後時間	
			1	2
妊娠 16 日	0.1	<LOQ	2.24～5.07	1.36～3.36
	0.5	<LOQ～1.17	12.6～25.8	7.77～22.6
	1	<LOQ～3.83	18.5～58.2	15.4～49.3
	2	3.33～7.15	39.2～114	25.0～126
妊娠 17 日	0.1	<LOQ	2.07～5.47	1.52～6.10
	0.5	<LOQ～1.47	13.1～32.5	16.2～26.8
	1	<LOQ～5.63	24.8～66.8	29.4～48.3
	2	4.40～8.14	55.0～150	40.5～130

a：測定値の範囲（n=5）

（15）薬物動態試験（ラット、経口投与⑨）¹²

ラット（SD 系、7 週齢、F₀ 世代：雌雄各 25 匹/群、F₁ 世代：雌雄各 25 匹）を用いたケトプロフェン（純度：99.7%）の強制経口投与（0、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg 体重/日）による 2 世代繁殖試験の親動物（F₀ 及び F₁ 世代）及び児動物（F₁）について薬物動態試験が実施された。F₀ 及び F₁ 世代とも、雄は交配前から交配期間中及び交配終了後の計画剖検前まで（F₀：128～134 日間、F₁：128～145 日間）、雌は交配前から交配期間、妊娠中及び 21 日間の児動物哺育期間（但し妊娠 18 日～哺育第 1 日は休薬）終了後の計画剖検前まで（F₀：121～134 日間、F₁：121～143 日間）投与した。F₀ 世代は投与開始後 65 日、F₁ 世代は出生後 90 日（交配同居前）に、雌雄各 5 匹/群から投与 0.5、6 及び 24 時間後に採血を行い、児動物（F₁）は出生後 4 日に 5 腹/群から選抜した雌雄

¹² 本試験は 2 世代繁殖試験の部分試験として実施された。

各 2 匹/腹について採血¹³を行って、ケトプロフェンの血漿中濃度を LC/MS/MS で測定 (LOQ : 1 ng/mL) した。

結果を表 18～表 20 に示した。

F₀ 及び F₁ 世代とも雌雄の C_{max} 及び AUC_{0-t(last)} は概ね用量比例的に増加し、雌の C_{max} は雄よりも高値を示した。出生児のケトプロフェン濃度は低値であるが用量依存的な増加がみられ、胎盤及び授乳を介したばく露が示唆された。

表 18 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物 (F₀) における
ケトプロフェンの薬物動態学的パラメーター (投与 65 日) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t(last)} (ng · h/mL)		T _{max} (hours)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.1	296	435	3770	5330	0.5	0.5
0.3	644	1090	10100	11900	2.7	1.6
1	2800	3400	30100	39700	0.5	0.5
3	6940	10400	79500	134000	0.5	1.6

a : 5 匹の平均値

表 19 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物 (F₁) における
ケトプロフェンの薬物動態学的パラメーター (出生後 90 日) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-t(last)} (ng · h/mL)		T _{max} (hours)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.1	283	366	2860	3910	0.5	0.5
0.3	1090	1600	10500	16600	0.5	1.6
1	3760	4250	35100	46100	0.5	0.5
3	6800	9150	73000	126000	0.5	2.7

a : 5 匹の平均値

表 20 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の児動物 (F₁ (出生後 4 日)) における
ケトプロフェンの血漿中濃度 (ng/mL) ^a

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
0.1	2.00	0.676
0.3	2.09	2.65
1	8.97	12.8
3	12.8	15.8

a : 5 試料の平均値 (<LOQ は 0 として算出した)

¹³ 心臓採血し、性別毎に 2 匹の血液をプールして 1 測定試料とした。

(16) 薬物動態試験（ラット、経口投与¹⁴）

妊娠ラット（SD 系、13 週齢(交配時)、6 匹/群）を用いたケトプロフェンの薬物動態試験が実施された。ケトプロフェン（純度：99.7%）を妊娠 6～20 日に 1 日 1 回、反復経口投与（0.3、1、4 又は 12 mg/kg 体重/日）した。妊娠 19 日の投与 0.5、1、2、6 及び 24 時間後と妊娠 20 日の投与 2 時間後に採血し、さらに妊娠 20 日の採血後速やかに剖検し胎児から採血¹⁵を行って、ケトプロフェン（LOQ：0.5 ng/mL）及び M1（LOQ：1 ng/mL）の血漿中濃度を LC/MS/MS で測定した。結果を表 21 及び表 22 に示した。

12 mg/kg 体重/日投与群は妊娠 10～11 日に全て死亡又は状態悪化により安楽死させたため測定試料は採取されなかった。

母動物では、ケトプロフェン及び M1 とも、 $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は概ね投与量比例的に増加した。 $T_{\max}$ はケトプロフェンで投与後 0.5～1 時間、M1 は投与後 0.5～6 時間であった。M1 のばく露量はいずれの投与量においても AUC 比で 1%未満であった。

胎児のケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度は概ね投与量比例的に増加し、いずれの投与量においてもケトプロフェンは母動物の約 1/2、M1 は母動物とほぼ同等の濃度を示し、M1 とケトプロフェンとの濃度比は 2%未満であった。（参照 25）

表 21 ラットを用いた発生毒性試験の母動物（妊娠 19 日）における
ケトプロフェン及び M1 の薬物動態学的パラメーター^a

測定対象	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)		
		0.3	1	4
ケトプロフェン	$C_{\max}$ (ng/mL)	1630	5630	17100
	AUC_{last} (ng h/mL)	15700	55900	194000
	$T_{\max}$	0.58	0.58	0.50
M1	$C_{\max}$ (ng/mL)	11.0	35.9	128
	AUC_{last} (ng h/mL)	56.1	286	1070
	$T_{\max}$	2.0	0.92	0.75
	AUC 比 (%)	0.33	0.51	0.55

a：6 匹の平均値（但し 4 mg/kg 体重/日投与群は 2 匹が不妊動物のため 4 匹の平均値）

¹⁴ 本試験は発生毒性試験の並行試験として実施された。

¹⁵ 生存胎児の臍静脈から採血し、1 腹ごとにプールして測定試料とした。

表 22 ラットを用いた発生毒性試験の投与 2 時間後の母動物（妊娠 20 日）
及び胎児におけるケトプロフェン及び M1 の血漿中濃度（ng/mL）^a

測定対象		投与量（mg/kg 体重/日）		
		0.3	1	4
ケトプロフェン	母動物	1430	4530	13900
	胎児	681	2260	8180
	濃度比（母動物/胎児）	2.1	2.0	1.7
M1	母動物	11.4	35.7	115
	胎児	10.4	35.8	145
	胎児における濃度比 （M1/ケトプロフェン）（%）	1.5	1.6	1.7
	濃度比（母動物/胎児）	1.1	0.98	0.77

a：6 匹又は 6 試料の平均値（但し 4 mg/kg 体重/日投与群は 2 匹が不妊動物のため 4 匹の平均値）

（17）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 ¹⁴C 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 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 23 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 23 ウサギにおける ¹⁴C 標識ケトプロフェンの経口投与後の
尿及び糞中排泄率（%）

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

（18）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 M1 に代謝される。M1 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%）。M1 への還元は、¹⁴C 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 M1 の総和の間に相関関係がみられた。（参照 2～4）

(19) 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M1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 M1の方が低かった。（参照 4）

(20) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル、皮下投与及び筋肉内投与）

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 M1 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（LOD 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、M1 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 M1 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。M1 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）

(21) 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 ^{14}C 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）

(22) 薬物動態試験（イヌ、経口投与）

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 M1（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、M1 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）

(23) 薬物動態試験（イヌ、静脈内投与及び経口投与）

イヌ（雑種、2～7 歳、体重：18～36 kg、雌雄計 4 匹）に、ケトプロフェン（ラセミ体）を単回急速静脈内投与（ケトプロフェンとして 0.27、0.57 又は 1.10 mg/kg 体重相当）又は単回経口投与（ケトプロフェンとして 0.27～0.48 mg/kg 体重相当）する薬物動態試験が実施された。静脈内投与は 3 用量クロスオーバー試験デザインで実施し、各投与量のウォッシュアウト期間として少なくとも 1 週間を設定した。各投与後、経時的に採血（静脈内投与は投与 0.02～7 時間後まで、経口投与は投与 0.25～24 時間後までのいずれも 17 時点）を行い、ケトプロフェンの血漿中濃度を HPLC で測定し、薬物動態パ

ラメーターを算出した。

静脈内投与では、各投与量ともケトプロフェン血漿中濃度の経時的変化において複数のピークが観察された。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は概ね投与量比例的に増加し、投与量 1 mg/kg 体重でノーマライズした $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ や各薬物動態パラメーターについて投与量間で統計学的有意差はみられなかった。

経口投与では、ケトプロフェン血漿中濃度は投与 0.50～0.75 時間で $C_{\max}$ に達した後、複数のピークを示し経時的に漸減した。投与量 1 mg/kg 体重でノーマライズした $AUC_{0-\infty}$ には、静脈内投与との統計学的有意差はみられず、高いバイオアベイラビリティが示された。

血漿中濃度の経時的推移において、静脈内及び経口投与とも複数のピークが観察されたことから、イヌにおけるケトプロフェンの薬物動態に腸肝循環が関与する可能性が示唆された。(参照 42)

(2 4) 薬物動態試験 (サル、静脈内投与及び経口投与)

サルを用いたケトプロフェンの単回静脈内投与 (1 mg/kg 体重) 及び単回経口投与 (3 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

静脈内投与における全身 CL は 169 mL/kg/時間、 V_{dss} は 166 mL/g、消失相 $T_{1/2}$ は 5.76 時間であった。経口投与では、 $T_{\max}$ は投与 19 分後、 $C_{\max}$ は 24 µg/mL、消失相 $T_{1/2}$ は 5.23 時間であり、静脈内投与とほぼ同様の排泄プロファイルを示し、 $AUC_{0-t(\text{last})}$ に基づくバイオアベイラビリティは 99.7% を示した。また、M1 のばく露量 ($AUC_{0-\infty}$) は静脈内及び経口投与ともケトプロフェンの約 12% であった。(参照 19)

(2 5) 薬物動態試験 (サル、経口投与)¹⁶

サル (カニクイザル、27～31 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にケトプロフェン (純度: 99.3%) を 13 週間反復経口投与 (ケトプロフェンとして 3、9 又は 27 mg/kg 体重/日) する薬物動態試験が実施された。投与初日、28、42 及び 91 日の投与前、投与 0.5、1、2、6 及び 24 時間後に採血を行い、ケトプロフェン、R 体、S 体及び M1 の血漿中濃度を LC/MS/MS (LOQ : 1 ng/mL) で測定した。

結果を表 24～表 25 に示した。

ケトプロフェン (ラセミ体、R 体、S 体) 及び M1 とも顕著な性差はみられなかった。ケトプロフェンについて、3 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.5 時間後に $C_{\max}$ を示し、R 体が 35%、S 体が 65% を占めた。9 又は 27 mg/kg 体重/日投与群において、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-t(\text{last})}$ は投与量比例を上回る増加がみられたが、蓄積性はほとんど又は全く見られなかった。

M1 の $AUC_{0-t(\text{last})}$ は 3 mg/kg 体重/日投与群の投与初日においてケトプロフェンの約 15% を示した。 $AUC_{0-t(\text{last})}$ はケトプロフェンと同様に投与量比例を上回る増加がみられたが、 $C_{\max}$ の増加率はケトプロフェンより低かった。M1 はケトプロフェンより高い蓄積性を示し、M1 とケトプロフェンの $AUC_{0-t(\text{last})}$ の比は、投与初日から投与 91 日で増加

¹⁶ 本試験は 13 週間反復投与毒性試験 (サル、強制経口投与) の部分試験として実施された。

した。

S 体の $AUC_{0-t(last)}$ は R 体より 2.06~2.79 倍高かった。また、S 体の最終的な $T_{1/2}$ は R 体より長く、R 体から S 体への変換によるものと考えられた。(参照 26)

表 24 サルを用いた 13 週間反復経口投与におけるケトプロフェンの
薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)					
		3		9		27	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	C_{max} (ng/mL)	5970	7130	16600	23600	61000	119000
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	11200	9660	32700	45300	172000	216000
	T_{max} (hour)	0.50	0.50	0.50	0.63	0.50	0.63
	$t_{1/2}$ (hour)	3.72	4.22	3.37	3.66	3.65	2.68
28	C_{max} (ng/mL)	10700	10500	53800	44500	162000	170000
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	10000	10300	64300	52200	260000	274000
	T_{max} (hour)	0.53	0.54	0.50	0.50	0.50	0.50
42	C_{max} (ng/mL)	6540	8520	35000	27700	72200	104000
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	10700	10900	47100	52500	197000	165000
	T_{max} (hour)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.63	0.63
91	C_{max} (ng/mL)	6230	7200	36100	31100	85300	89700
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	11300	8670	52100	55900	199000	183000
	T_{max} (hour)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50

a : 4 匹の平均値

表 25 サルを用いた 13 週間反復経口投与における M1 の
薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)					
		3		9		27	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	C_{max} (ng/mL)	564	745	1260	2290	4750	6200
	$AUC_{0-t(last)}$ (ng·h/mL)	1570	1590	4800	6750	21400	20900
	T_{max} (hour)	0.50	0.63	0.50	0.75	0.88	0.88
	$T_{1/2}$ (hour)	3.41	3.99	3.95	4.24	4.62	3.11
28	C_{max} (ng/mL)	1120	1350	4980	4640	14000	14600

	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	2250	2470	12500	12000	51600	54000
	T _{max} (hour)	0.53	0.54	0.63	0.75	1.3	1.3
42	C _{max} (ng/mL)	759	900	2660	3110	6650	8140
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	2400	2090	6800	10300	30100	26700
	T _{max} (hour)	0.50	0.63	0.50	0.88	0.88	0.75
91	C _{max} (ng/mL)	996	1130	3520	4290	9340	8620
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	2720	2490	10700	14400	35900	33200
	T _{max} (hour)	0.75	0.63	0.50	0.88	0.88	0.88

a : 4 匹の平均値

表 26 サルを用いた 13 週間反復経口投与におけるケトプロフェンエナンチオマー
(R 体及び S 体) の薬物動態学的パラメーター^a

時点 (投与 日)	パラメーター	投与量 (mg/kg 体重/日)					
		3		9		27	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	C _{max} (ng/mL)	2170 3940	2530 4950	4560 9570	6680 12000	24600 32900	37300 50600
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	3320 7520	2720 6970	8850 22300	11100 28600	51500 102000	57700 124000
	T _{max} (hour)	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.63 0.75	0.5 0.63	0.63 0.75
	T _{1/2} (hours)	2.85 4.05	2.61 4.39	2.97 3.62	3.36 3.82	3.36 3.98	2.56 2.97
91	C _{max} (ng/mL)	2120 4040	2280 4970	10400 19500	9450 16600	29300 44000	28500 45500
	AUC _{0-t(last)} (ng·h/mL)	3110 7740	2170 6080	12400 32800	12900 37500	50600 128000	42500 120000
	T _{max} (hours)	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5	0.5 0.5

a : 4 匹の平均値 (上段は R 体、下段は S 体)

(26) 薬物動態試験 (馬、静脈内投与)

- 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 M1 は血漿中に検出されなかった。尿中では、M1 (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ー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)

(27) 肝ミクロソーム代謝試験 (ラット、牛)

ラット及び牛の肝ミクロソーム¹⁷を用いて、ケトプロフェンの *in vitro* 代謝試験が実施された。¹⁴C 標識ケトプロフェン (568 μ Ci/mL、純度：99.6%) をラット肝ミクロソームでは 2 及び 5 μ M、牛肝ミクロソームでは 5 μ M の濃度で 0 及び 1 時間、1 又は 2 mg/mL のミクロソーム蛋白濃度、37°C の条件下でインキュベートした。また、ラット肝ミクロソームについて ¹⁴C 標識ケトプロフェン濃度 5 μ M、ミクロソーム蛋白濃度 1 mg/mL で 0、0.25、0.5、1 及び 2 時間インキュベートし、タイムコースを検討した。さらにラット及び牛肝ミクロソームについて補酵素 UDPGA 存在下で、¹⁴C 標識ケトプロフェン濃度 5 μ M、ミクロソーム蛋白濃度 1 mg/mL で 0 及び 1 時間インキュベートし、グルクロナイド生成を検討した。各反応液中の放射能測定及び代謝物分析は LSC 及びラジオ LC/MS で実施した。

検出された代謝物の放射能分布を表 27～表 30 に示した。

2 及び 5 μ M のケトプロフェンは 1 又は 2 mg/mL のラット肝ミクロソーム内で安定しており、1 又は 2 時間のインキュベート後のケトプロフェン放射能は 93.6～94.8% を示した。ラット肝ミクロソームでは 1 又は 2 時間のインキュベートにより 4 種の代謝物が確認された。

1 又は 2 時間のインキュベート後のケトプロフェンの放射能は、ラット肝ミクロソームで 93.6～94.8%、牛肝ミクロソームではターンオーバーがやや高く 82.9 又は 75.8% を示した。ケトプロフェンの他、ラット及び牛肝ミクロソームとも、4 種の代謝物が検出され、主要代謝物である M1 の放射能はラット肝ミクロソームで 1.1～1.26%、牛肝ミクロソームで 13.8 又は 20.9% を示した。両ミクロソームとも、M6、M7 及び M9 の放射能は 1% 未満であった。UDPGA 存在下では、1 時間のインキュベート終了時にケトプロフェンの放射能はラット及び牛肝ミクロソームにおいてそれぞれ 89.3 及び 91.5% を示した。主要代謝物は、牛肝ミクロソームでは M1 (3.5%)、ラット肝ミクロソームでは M14 (7.2%、M7 との共溶出) であった。両ミクロソームとも M6、M7、M9 の放射能は 1.5% 未満で、M9 は、速やかに生成され、UDPGA 存在下では UDPGA 非存在下と比較して高い放射能レベルを示したが、インキュベート時間の経過にともなって減少した。

以上の結果から、ラット及び牛肝ミクロソームにおいて、ケトプロフェンに加えて、4 種の代謝物が生成され、主要代謝物として牛肝ミクロソームでは M1、ラット肝ミクロソームでは M1 及び M14 が生成されることが示された。牛とラットにおいて同じ代謝物が生成されることから、人が食する可能性がある牛のケトプロフェン代謝物は、各種毒性試験においてラットにケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物

¹⁷ 雌雄合わせて 10 匹以上をプールした SD ラット肝ミクロソーム及び雌雄あわせて 3 頭をプールした牛肝ミクロソームを使用

と同様であることが示唆された。(参照 19、29)

表 27 ^{14}C 標識ケトプロフェン ($2\ \mu\text{M}$) をラット肝ミクロソームで
インキュベート後に検出された代謝物の放射能分布 (%)

代謝物	ミクロソーム蛋白濃度及びインキュベート時間			
	1 mg/mL		2 mg/mL	
	0	1	0	1
ケトプロフェン	95.46	94.24	94.87	93.58
M1	NQ	1.11	NQ	1.26
M6	NQ	0.55	NQ	0.71
M7	NQ	0.30	NQ	0.25
M9	0.28	0.08	0.11	NQ
総回収放射能	102	97.9	97.0	96.2

NQ : 測定閾値 (ピーク値 10 cpm) 未満

表 28 ^{14}C 標識ケトプロフェン ($5\ \mu\text{M}$) をラット肝ミクロソームで
インキュベート後に検出された代謝物の経時的放射能分布 (%)

代謝物	ミクロソーム蛋白濃度及びインキュベート時間						
	1 mg/mL					2 mg/mL	
	0	0.25	0.5	1	2	0	1
ケトプロフェン	96.58	96.459	96.41	95.22	94.76	96.09	93.71
M1	NQ	0.24	0.61	0.84	1.25	NQ	1.25
M6	NQ	0.23	0.38	0.49	0.86	0.09	0.58
M7	NQ	0.16	0.19	0.32	0.37	NQ	0.19
M9	0.25	0.12	0.12	0.07	NQ	0.22	NQ
総回収放射能	98.2	102	97.4	96.1	94.1	101	97.1

NQ : 測定閾値 (ピーク値 10 cpm) 未満

表 29 ^{14}C 標識ケトプロフェン ($5\ \mu\text{M}$) を牛肝ミクロソームで
インキュベート後に検出された代謝物の放射能分布 (%)

代謝物	ミクロソーム蛋白濃度及びインキュベート時間			
	1 mg/mL		2 mg/mL	
	0	1	0	1
ケトプロフェン	96.00	82.91	94.75	75.79
M1	0.99	13.82	1.61	20.91
M6	0.05	0.08	NQ	NQ
M7	0.13	0.40	NQ	0.49
M9	0.12	NQ	0.25	NQ
総回収放射能	99.1	98.2	98.0	97.2

NQ : 測定閾値 (ピーク値 10 cpm) 未満

表 30 ^{14}C 標識ケトプロフェン ($5\ \mu\text{M}$) を UDPGA 存在下のラット又は牛肝ミクロソームでインキュベート後に検出された代謝物の放射能分布 (%)

代謝物	動物種及びインキュベート時間			
	ラット		牛	
	0	1	0	1
ケトプロフェン	93.68	89.34	93.53	91.45
M1	NQ	NQ	0.38	3.46
M6	NQ	0.06	NQ	0.18
M7	NQ	7.15 (M14) ^a	NQ	0.35
M9	0.40	0.08	1.29	NQ
総回収放射能	89.4	89.6	89.8	90.8

NQ : 測定閾値 (ピーク値 10 cpm) 未満

a : M7 と M14 は放射能プロファイル上混在しているが、MS 強度から M14 が放射能の大部分を占めていると推定された (正確な分布は不明)。

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 $\mu\text{g/kg}$) した。

結果を表 31 及び表 32 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 30)

表 31 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 32 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)

(2) 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/群) にケトプロフェン製剤を 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 M1 の組織中濃度を液 LC/MS/MS (LOQ : 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 33 に、M1 の濃度を表 34 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 LOQ 未満となった。M1 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 33 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 34 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中の M1 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/群）にケトプロフェン製剤を 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 M1 の組織中濃度を LC/MS/MS（LOQ : 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 35 に、M1 の濃度を表 36 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。M1 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 LOQ 未満であった。

（参照 6）

表 35 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 36 豚における 3 日間筋肉内投与後の各組織中の M1 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 37 及び表 38 のとおり、ケトプロフェン及び M1 の遺伝毒性試験が実施された。

ケトプロフェンは、CHL 細胞を用いた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* のマウス及びラット小核試験において陰性であったことから、ケトプロフェンは、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。M1 は *in vitro* 及び *in vivo* とも遺伝毒性はみられなかった。(参照 2、3、6、31、32、33、34)

表 37 *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 M1	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
復帰突然変異試験/ケ トプロフェン	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 ^a 、TA100、TA1535、 TA1537, TA1538 ^a	125～1,000 µg/plate (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 /M1	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 ^b 、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5～5,000 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
	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 CHO 細胞	150～650 µg/mL (±S9) ^c	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 ^d
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
小核試験/M1	ヒト末梢血リンパ球	13.6、165、2,000 µg/mL (–S9、3 時間処理) 13.6、80.7、235 µg/mL (–S9、24 時間処理) 200、1,397、2,000 µg/mL (+S9、3 時間処理)	陰性

—：詳細不明

a：1000 µg/plate (+S9)で成育阻害

b：5000 µg/plate (–S9)で成育阻害

c：4 時間処理

d：S9 存在下の短時間処理法で異常細胞出現頻度¹⁸が 5%以上 10%未満であったため、疑陽性と判定された。¹⁸ 判定基準：陰性—5%未満、疑陽性—5%以上 10%未満、陽性—10%以上

表 38 *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M1	マウス骨髓細胞	—	陰性
小核試験/ ケトプロフェン	マウス骨髓細胞	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
	ラット末梢血網状赤血球	10、20、40 mg/kg 体重/日、2 日間反復経口投与	判定不可 ^a
	ラット骨髓細胞	2.5、5、10 mg/kg 体重/日、単 回経口投与	陰性

—：詳細不明

a：過量投与に起因する胃腸管障害による反応性の造血亢進のため

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 39 に示した。

表 39 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）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）

（2）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、9 週齢、雌雄各 5 匹/群）を用いたケトプロフェン（純度：99.7%）の 28 日間強制経口投与（0¹⁹、2、4 又は 8 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実

¹⁹ 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液）

施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、機能観察総合評価（FOB）、自発運動量観察、血液学（凝固系を含む）及び血液生化学検査、尿検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 40 に示した。

死亡はみられず、一般状態、FOB 及び自発運動量観察において被験物質投与の影響はみられなかった。尿検査で雄にみられた尿 pH の低値と被験物質投与との関連は不明であるが、変動は背景値の範囲であり毒性学的に重要ではないと判断した。4 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄でみられた腎臓相対重量の高値は、統計学的に有意であるため被験物質投与に関連する変化であるが変動は背景値の範囲であり、腎障害を示唆する臨床病理学的な変化もみられなかったことから毒性学的に重要ではないと判断した。全投与群の雌でみられた体重増加抑制及び摂餌量減少は、統計学的に有意ではなかったことから毒性学的に重要ではないと判断した。8 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌でみられた網状赤血球数高値は統計学的に有意ではあるが、背景値の範囲であり毒性学的に重要ではないと判断した。また、腎尿細管上皮肥大は尿細管の変性、壊死又は炎症がみられないことから、有害影響ではないと考えた。（参照 37）

食品安全委員会は、2 mg/kg 体重/日以上の雌雄で腺胃部に好酸球性炎がみられたことから、最小毒性量（LOAEL）を 2 mg/kg 体重/日と判断した。

表 40 ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
8	胃（腺胃部）：潰瘍 胃（無腺部）：空胞変性	フィブリノーゲン高値 T-Chol 高値 回腸：腫瘍（剖検） 回腸：潰瘍
4	胃（腺胃部）：びらん	胃（腺胃部）：びらん及び潰瘍
2 以上	胃（腺胃部）：好酸球性炎	胃（腺胃部）：好酸球性炎

（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 41 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 41 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	・ 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	・ 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	・ 最終体重低値	・ 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、LOAEL は 6 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

(6) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、投与開始時 6～7 週齢、体重：175～284 g（雄）、145～222 g（雌）、雌雄各 10 匹/群）を用いたケトプロフェン（純度：99.7%）の 13 週間強制経口投与（ケトプロフェンとして 0²⁰、0.05、0.1、0.5 又は 1 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。また、追加で雌雄各 5 匹/群に溶媒のみ又はケトプロフェン 1 mg/kg 体重/

²⁰ 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液）

日を 13 週間強制経口投与し、4 週間休薬することで回復性の検討に供した。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血液学（凝固系を含む）及び血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 42 に示した。

被験物質投与に関連した死亡はみられず、一般状態、眼科検査、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、臓器重量及び剖検において被験物質投与の影響はみられなかった。1 mg/kg 体重/日投与群の休薬後の動物では、腎乳頭の変性/壊死を除いて腎臓及び腺胃に所見はみられなかった。

食品安全委員会は、腎乳頭の変性/壊死及び腺胃のびらん/潰瘍が 0.5 mg/kg 体重/日以上雄でみられたことから、NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日と判断した。

表 42 ラットを用いた 13 週間反復経口投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1	腎乳頭：変性/壊死 腎皮質：尿細管変性壊死	腎乳頭：変性/壊死 胃（腺胃部）：びらん/潰瘍
0.5	腎乳頭：変性/壊死 胃（腺胃部）：びらん/潰瘍	毒性影響なし
0.1	毒性影響なし	

（7）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 43 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 43 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

(8) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、筋肉内投与) <参考資料²¹⁾>

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)

(9) 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/

²¹⁾ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

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）

（10）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巢重量が減少した。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發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）

（11）13 週間亜急性毒性試験（サル）

サル（カニクイザル、投与開始時 27～31 か月齢、体重：2.0～2.7 kg（雄）、2.0～2.5 kg（雌）、雌雄各 4 匹/群）を用いたケトプロフェン（純度：99.3%）の 13 週間強制経口投与（0²²、3、9 又は 27 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血圧及び心電図検査、血液学（凝固系を含む）及び血液生化学検査、尿検査（生化学を含む）、便潜血検査、剖検、臓器重量測定並びに病理組織学的検査を実施した。

²² 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液）

死亡例はみられなかった。体重、摂餌量、眼科検査、血圧、心電図、血液生化学検査、尿検査、便潜血検査、臓器重量及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する有害影響はみられなかった。(参照 26)

食品安全委員会は、嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加が 9 mg/kg 体重/日以上での雌でみられたことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と判断した。

表 44 サルを用いた 13 週間反復経口投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
27	嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加 フィブリノーゲン高値	嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加 フィブリノーゲン高値
9	毒性影響なし	嘔吐及び嘔吐物の発現頻度増加
3		毒性影響なし

(12) 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) 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。発がん性はみられなかった。（参照 4）

(2) 78 週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（CD 系、雌雄各 35 匹（高用量群のみ 50 匹）/群）を用いたケトプロフェンの 78 週間混餌投与（ケトプロフェンとして 0、4.5、7.5 又は 12.5 mg/kg 体重/日相当）による慢性毒性試験が実施された。一般状態観察、眼科検査、尿検査、便潜血検査、血液学的検査及び血液生化学検査を行い、投与開始から 26 週間後に各群 10 匹、78 週間後に全生存個体を剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 45 に示した。

体重、摂餌量、摂水量及び飼料効率、眼科検査、血液生化学検査並びに腫瘍性病変の種類及び発生頻度について被験物質投与の影響はみられなかった。

食品安全委員会は、4.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎臓に肉眼的及び組織学的変化（腎皮質菲薄化を伴う瘢痕形成、腎乳頭部尿細管の変性、尿細管拡張、間質線維化等）がみられたことから、LOAEL を 4.5 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はみられなかった。（参照 4、38）

表 45 ラットを用いた 78 週間混餌投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
12.5	死亡率増加 尿中赤血球増加 WBC 及び好中球数高値 小腸漿膜小結節 回腸：潰瘍	死亡率増加 尿中赤血球増加 WBC 及び好中球数高値 腎臓腫大（片側） 腎臓：乳頭壊死及び乳頭部間質線維化（乳頭部変形と短縮を伴う）
7.5 以上	便潜血陽性 赤血球パラメーター ^a 低値 網状赤血球の軽度の高値 腎臓腫大（両側） 腎臓：乳頭部間質線維化（乳頭部変形	毛づくろい行動減少 ^c 便潜血陽性 赤血球パラメーター ^a 低値 網状赤血球の軽度の高値 脾臓絶対及び相対重量高値

	と短縮を伴う) ^b 、尿細管消失、絶対及び相対重量の高値	小腸癒着、小腸漿膜小結節 腸間膜リンパ節腫大 腎臓：尿細管変性(乳頭部)、尿細管消失、尿細管拡張、間質線維化及び細胞浸潤 回腸：潰瘍
4.5 以上	腎皮質菲薄化を伴う癒痕形成 腸間膜リンパ節腫大 ^d 腎臓：尿細管変性 ^e (乳頭部)、尿細管拡張、間質線維化及び細胞浸潤	腎臓絶対及び相対重量の高値 腎皮質菲薄化を伴う癒痕形成

a : RBC、Hb 及び PCV

b : 7.5 mg/kg 体重/日群のみ

c : 投与開始後 26～51 週まで

d : 4.5 及び 12.5 mg/kg 体重/日投与群

e : 4.5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群

(3) 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)

(4) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (SD 系、約 5 週齢、雌雄各 100 匹/対照群、雌雄各 50 匹/投与群) を用いたケトプロフェンの 104 週間混餌投与 (ケトプロフェンとして 0、1.5、3.0 又は 6.0 mg/kg 体重/日相当) による発がん試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、眼科検査、血液学的検査、剖検並びに病理組織学的検査を実施した。

毒性所見を表 46 に示した。

6.0 mg/kg 体重/日投与群の雌は死亡数増加のため、投与 81 週で投与を中断し、基礎飼料に変更した後、投与 87 週で全生存個体 (生存率 : 26%) を剖検した。摂餌量、飼料効率 (投与開始後 13 週間まで)、眼科検査及び腫瘍性病変の発現頻度に被験物質投与の

影響はみられなかった。途中死亡及び安楽死に至る状態悪化の原因はケトプロフェン投与に関連すると考えられる腎病変（進行性糸球体腎症、腎盂腎炎、腎出血を除く）と判断した。

食品安全委員会は、1.5 mg/kg 体重/日以上 の投与群の雌雄で腎乳頭壊死等がみられたことから、LOAEL を 1.5 mg/kg 体重/日 と判断した。発がん性はみられなかった。

表 46 ラットを用いた 104 週間発がん性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
6.0	体重増加抑制傾向 腎臓：進行性糸球体腎症（重症度増加） 腺胃：びらん/潰瘍、壊死 腸間膜リンパ節：リンパ球減少 腰部リンパ節：洞拡張	生存率低下 白血球数高値 ^a 、好中球数高値 ^a 副腎：皮質細胞空胞化 肝臓：小葉中心性肝細胞空胞化（発現頻度増加） 結腸：腔拡張
3.0 以上	腸間膜リンパ節：洞拡張 腎周囲リンパ節：嚢胞性リンパ節萎縮 前立腺の小型化（剖検） 膀胱炎、前立腺炎 精巣動脈周囲炎及び精細管萎縮	体重増加抑制又は抑制傾向 好中球数高値 ^b 腺胃：びらん/潰瘍、腹膜炎 腸間膜リンパ節：リンパ球減少 副腎：髓質過形成 副甲状腺：過形成 胸腺：退縮
1.5 以上	着色尿 ^c 腎臓：腫大、退色及び皮質瘢痕（剖検） 精巣の小型化及び/又は軟化（剖検） 腎臓：腎乳頭壊死	着色尿 ^c 腎臓：腫大、退色及び皮質瘢痕（剖検） 腎臓：腎乳頭壊死、進行性糸球体腎症（発現頻度及び重症度増加） 胸骨/大腿骨：腎性骨異常栄養症

a：投与 76 週時

b：投与 38 週時

c：赤色/褐色尿（ヘム色素）

（5）52 週間慢性毒性試験（ヒヒ）＜参考資料²³＞

ヒヒ（1.5～2.5 歳、雌雄各 6 匹²⁴/群）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。

被験物質投与に関連する死亡及び臨床症状の発現はみられなかった。摂餌量、摂水量、

²³ 寄生虫が認められたため参考資料とした

²⁴ 各群 2 匹は投与 26 週間後に途中剖検

眼科検査、血液学的検査、血液生化学的検査、便潜血検査、尿検査及び臓器重量では、被験物質投与の影響はみられなかった。27 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与初期に体重減少又は体重増加抑制がみられた。病理組織学的検査では、投与 26 週時の途中剖検例において、27 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で幽門部粘膜に軽微な炎症反応を伴った小壊死領域が、雌 1 例で粘膜の小うっ血巣がみられ、投与 52 週の最終剖検例では、胃、小腸又は大腸における粘膜固有層細胞浸潤、リンパ組織明瞭化、粘膜下組織及び筋層の限局性壊死又は慢性炎症（しばしば寄生虫像と好酸球集簇を伴う）、うっ血並びに表層上皮欠損巣（しばしばうっ血及び/又は単核細胞と好酸球の浸潤を伴う）又は小潰瘍巣が、対照群を含む全投与群で観察され、一部の所見には消化管内寄生虫の関与が示唆された。（参照 39）

7. 生殖発生毒性試験

（1）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²⁵>

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

²⁵ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

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）

（2）周産期投与試験（ラット）

ラット（SD 系、体重(妊娠 0 日)：215～270 g、25 匹/群）を用いた周産期投与試験が実施された。ケトプロフェン（純度：99.7%）を妊娠 14 日から授乳 6 日まで 1 日 1 回、反復経口投与（0²⁶、0.05、0.1、0.3、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日）した。母動物は、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、自然分娩させて出産、出生児及び哺育状態を観察した。出生児は生死確認、一般状態観察、体重測定及び性別確認を行い、出生後 4 日に 1 腹あたり 8 匹（可能な限り雌雄各 4 匹）に調整し、出生 7 日後まで観察した。全生存母動物は授乳 7 日目に剖検に供した。

結果を表 47 に示した。

母動物では、1.0 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹が四肢蒼白、体躯冷感及び難産を示し、それぞれ出産 0 日及び授乳 1 日目に安楽死され、いずれも剖検で子宮内に胎児遺残がみられた。0.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は授乳 4 日目までに全出生児が死亡したため安楽死された。0.05 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が四肢蒼白及び難産を示し、出産途中（授乳 1 日目）に死亡したが、中間用量群（0.1～0.5 mg/kg 体重/日）で死亡の発現がなかったことから、被験物質投与とは無関係と判断した。妊娠及び授乳期間中の体重、体重増加量及び摂餌量に被験物質投与の影響はみられず、授乳 7 日目の計画剖検で被験物質投与に関連する異常や着床痕数（全着床痕及び胚死亡数²⁷）の変動はみられなかった。産児数、生存同腹児数、出生後の生存率及び性比に被験物質投与の影響はみられなかった。1.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた産児数及び生存同腹児数の低値については、背景値の範囲内であり、被験物質投与とは無関係と判断した。

児動物では一般状態及び体重（出生 1、4 及び 7 日後）に被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

食品安全委員会は、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の延長がみられたことから、母動物の分娩に関する NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。また、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で出生児生存率の低値がみられたことから、出生児の NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。

²⁶ 溶媒（1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween®80 逆浸透水溶液）

²⁷ 着床痕数から出生児数を引いたものを指す。以降 7.（2）から（4）において同様。

表 47 ラットを用いた周産期投与試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	児動物 (出生児)
1	安楽死例 (2 匹) ^a 安楽死例：四肢蒼白、体躯冷感及び難産	出生児生存率低値 (出生 0～1 日)
0.5 以上	妊娠期間延長	
0.3 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

a：出産日及び出産翌日にそれぞれ 1 匹

(3) 周産期 (分娩期休薬) 投与試験 (ラット)

ラット (SD 系、体重(妊娠 0 日)：219～276 g、10 匹/群) を用いた周産期投与試験が実施された。ケトプロフェン (純度：99.7%) を妊娠 10 日から授乳 6 日 (但し妊娠 17 日から授乳 1 日まで休薬) まで、又は妊娠 11 日から授乳 6 日 (但し妊娠 18 日～授乳 1 日まで休薬) まで、1 日 1 回、反復経口投与 (0²⁸、0.1、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) した。母動物は、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、自然分娩させて出産、出生児及び哺育状態を観察した。出生児は生死確認、一般状態観察、体重測定及び性別確認を行い、出生後 4 日に 1 腹あたり 8 匹 (可能な限り雌雄各 4 匹) に調整し、出生 7 日後まで観察した。全生存母動物は授乳 7 日目に剖検に供した。

結果を表 48 に示した。

母動物では、妊娠 11～17 日/授乳 2～6 日投与では体重及び摂餌量への影響はみられなかった。妊娠 10～16 日投与/授乳 2～6 日及び妊娠 11～17 日/授乳 2～6 日投与とも、死亡はみられず、一般状態、妊娠期間、出産、剖検所見及び着床痕数 (全着床痕及び胚死亡数) に被験物質投与の影響はみられなかった。妊娠 11～17 日/授乳 2～6 日投与において 0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠期間の有意な延長は対照群における背景値を下回る妊娠期間の短縮によるものと判断した。妊娠 10～16 日/授乳 2～6 日投与の 2 mg/kg 体重投与群と妊娠 11～17 日/授乳 2～6 日投与の 0.1 及び 1 mg/kg 体重/日投与群でみられた着床痕数の低値は統計学的有意差がなく、着床は被験物質投与開始前の事象であることから被験物質投与とは無関係と判断した。

妊娠 10～16 日/授乳 2～6 日投与及び妊娠 11～17 日/授乳 2～6 日投与とも、産児数、生存同腹児数、性比、出生後生存率 (生後 0 日、0～1 日、1～4 日、0～4 日及び 4～7 日まで) に被験物質投与の影響はみられなかった。

児動物では、死亡数、一般状態、体重、体重増加量に被験物質投与の影響はみられなかった。妊娠 10～16 日/授乳 2～6 日投与の 2 mg/kg 体重/日投与群と妊娠 11～17 日/授乳 2～6 日投与の 1 mg/kg 体重/日投与群でみられた産児数の低値は着床数の低値に起因するもので被験物質投与とは無関係と判断した。

食品安全委員会は、妊娠 10～16 日/授乳 6 日投与の 2 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制、体重減少及び摂餌量低値がみられたことから、母動物の一般毒性の

²⁸ 溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液)

NOAELを1 mg/kg 体重/日、分娩及び出生児では毒性影響がみられなかったことから、分娩及び出生児のNOAELは最高投与量の2 mg/kg 体重/日と判断した。

表 48 ラットを用いた周産期投与（分娩期休薬）試験における毒性所見

投 与 量 (mg/kg 体重/日)	母動物		児動物	
	GD 10～16/LD2～6	GD 11～17/LD2～6	GD 10～16/ LD2～6	GD 11～17/ LD2～6
2	体重増加抑制（GD 10～17） 体重減少（LD 2～3） 摂餌量低値（GD 10～17）	毒性影響なし	毒性影響なし	毒性影響なし
1 以下	毒性影響なし			

GD : Gestation day (妊娠日)

LD : Lactation day (授乳日)

（４）２世代繁殖試験（ラット）

ラット（SD 系、7 週齢、F₀ 世代：雌雄各 25 匹/群、F₁ 世代：雌雄各 25 匹）を用いたケトプロフェン（純度：99.7%）の強制経口投与（0、0.1、0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg 体重/日）による、2 世代繁殖試験が実施された。F₀ 及び F₁ とも、交配前 70 日間投与した。また、雄は交配期間中から計画剖検前まで（F₀：128～134 日間、F₁：128～145 日間）、雌は交配期間、妊娠中及び 21 日間の児動物哺育期間（但し妊娠 18 日～哺育第 1 日は休薬）終了後の計画剖検前まで（F₀：121～134 日間、F₁：121～143 日間）投与した。各世代の母動物は生死確認、一般状態観察、体重及び摂餌量測定並びに繁殖行動観察を行い、自然分娩させた。出生児（F₁ 及び F₂）は離乳まで生死確認、一般状態観察、体重測定及び性別確認を行うとともに、出生 4 日後に可能な限り雌雄各 4 匹/腹に調整し、さらに、分娩 21 日後の離乳時に可能な限り雌雄各 1 匹/腹を選抜し、継代用動物（F₁）を雌雄各 25 匹/群とした。出生 4 日後に間引かれた個体は体重測定を行い、F₂ の 1 匹/性/腹のみ剖検を行った。離乳後、各世代の親動物、選抜されなかった児動物（F₁）及び F₂ は剖検に供し、さらに各世代の親動物については、血液学検査、血液生化学検査及び尿検査を行い、雄は精子検査を行った。また、選抜されなかった児動物（F₁）の 1 匹/性/腹については臓器重量を測定した。

毒性所見を表 49 に示した。

F₀（親動物）では、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で被験物質投与に関連すると考えられる死亡が 5 例又は安楽死が 1 例、被験物質投与との関連はないと考えられる死亡が 1 例みられた。0.1 及び 0.3 mg/kg 体重/日投与群の雌でそれぞれ 2 例死亡又は安楽死がみられたが、被験物質投与との関連はないと判断された。一般状態、体重、摂餌量、飼料効率、血液生化学検査、尿検査及び精子検査（精子数、精子産生率、運動性及び形態）で投与に起因する毒性影響はみられなかった。3.0 mg/kg 体重/日投与群でみられた母動物の妊娠後期及び哺育期 1～4 日の体重増加抑制は、胎児数低値等の影響と判断された。

親動物としての F₁ では被験物質投与に関連すると考えられる死亡（又は安楽死）はみ

られず、一般状態、体重、摂餌量、飼料効率、尿検査、精子検査（精子数、精子産生率、運動性及び形態）及び剖検で投与に起因する毒性影響はみられなかった。

児動物（F₁ 及び F₂）では、投与に起因する毒性影響は見られなかった。具体的には、性比、出生後の一般状態及び生存率（出生直後から出生 21 日後まで）、死亡数（F₁ 世代選抜時（F₁）及び出生 0～21 日（F₂）まで）、臓器重量並びに剖検（母動物死亡による安楽死個体含む）において投与に起因する毒性影響はみられなかった。また、F₁ の出生児の発育観察において、包皮分離又は膈開口の遅延はみられなかった。F₁ の 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄、F₁ の 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び F₂ の 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でみられた体重高値並びに F₁ の 3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた出生 1～4 日後の体重増加促進は妊娠期間延長に起因するものと判断された。

食品安全委員会は、親動物（F₁）では 0.1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎乳頭壊死がみられたことから、親動物の一般毒性の LOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日と判断した。母動物では 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間延長（F₀ 及び F₁）が、着床痕数低値（F₀）がみられたことから繁殖性の NOAEL を 0.3 mg/kg 体重/日と判断した。児動物（F₁ 及び F₂）に毒性影響はみられなかったことから NOAEL は最高投与量である 3.0 mg/kg 体重/日と判断した。

表 49 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の親動物における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	F ₀		F ₁	
	雄	雌	雄	雌
3.0	腎臓絶対重量高値 空腸（漿膜）：腹膜炎 腺胃（粘膜下織）：好酸球性炎 腎臓：慢性進行性腎症 ^d 交尾率及び受胎率の低値	死亡又は安楽死 ^a 排糞減少、円背位及び消瘦 ^b 赤血球パラメーター低値 ^c 、網状赤血球数高値、赤血球容積分布幅高値 白血球数、好中球数、好酸球数及び血小板数の高値 APTT 低値 脾臓腫大 脾臓絶対及び相対重量高値 腎臓絶対及び相対重量高値 胃、十二指腸、盲腸及び結腸の漿膜：腹膜炎 腺胃、十二指腸、空腸及	MCV 及び MCH の高値 TP 及び Glb の低値 腎臓：慢性間質性腎炎 ^d 受胎率低値	RBC 低値、MCV 及び MCH の高値 GLB 低値 腎臓絶対及び相対重量の高値 腎臓：慢性間質性腎炎 ^d 受胎率低値

		び盲腸：好酸球性炎（粘膜下織） 腺胃又は空腸回腸：びらん/潰瘍 肝臓：髓外造血増加脾臓：髓外造血増加 交尾率及び受胎率の低値 産児数低値 生存同腹児数の低値 胚死亡数高値		
1.0 以上	腎臓相対重量高値 腺胃：びらん/潰瘍 腎臓：乳頭壊死	腎臓：乳頭壊死 妊娠期間延長 着床痕数低値	腎臓相対重量高値 腺胃：好酸球性炎	妊娠期間延長
0.3 以上	毒性影響なし ^f	毒性影響なし ^f	腎臓絶対重量高値 ^e	
0.1 以上			腎臓：乳頭壊死	腺胃：好酸球性炎 ^g 腎臓：乳頭壊死

GD : Gestation day、LD : Lactation day

a : 6 匹に腹膜炎が確認された。

b : 安楽死動物のみ

c : RBC、Ht 及び Hgb

d : 発現頻度及び重症度の増加

e : 1.0 mg/kg 体重/日群は除く

f : 0.3 mg/kg 体重/日群以下

g : 0.3 mg/kg 体重/日群は除く

（５）器官形成期投与試験（ラット、筋肉内投与）＜参考資料²⁹＞

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）

²⁹ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

(6) 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³⁰⁾>

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にあったことから、その影響は小さいと考えられた。(参照 6、14)

(7) 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)

³⁰⁾ 筋肉内投与試験のため参考資料とした。

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ばく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。

（8）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³¹ばく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。

(9) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、13 週齢 (交配時)、雌 25 匹/群) を用いたケトプロフェン (純度: 99.7%) の強制経口投与 (0³¹、0.3、1、4 又は 12 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。ケトプロフェン懸濁液を妊娠 6~19 日まで 1 日 1 回、反復経口投与した。母動物は、一般状態観察、体重及び摂餌量測定を行い、妊娠 20 日に剖検及び帝王切開を実施して、胎児の外表、内臓及び骨格検査を行った。ただし、胎児に関しては、最高投与量である 12 mg/kg 体重/日について各種検査は実施していない。

結果を表 50 に示した。

母動物では、4 mg/kg 体重/日以下の投与群では死亡及び被験物質投与に関連する症状の発現はみられず、体重及び体重増加量、摂餌量、剖検並びに妊娠子宮重量に影響はみられなかった。また、帝王切開及び子宮内状況の観察において、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、性比及び胎児体重に影響はみられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において 4 mg/kg 体重/日以下の投与群では被験物質投与に関連する異常はみられなかった。

食品安全委員会は、12 mg/kg 体重/日投与群で被験物質投与に関連すると考えられる死亡、一般状態の悪化及び剖検所見がみられたことから、母動物の一般毒性に関する NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と判断した。4 mg/kg 体重/日以下の投与群では、胚・胎児の生存及び成長、胎児の外表並びに内臓及び骨格検査において毒性影響がみられなかったことから、胚・胎児発生の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は 4 mg/kg 体重/日までみられなかった。

³¹ 溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース[CMC] 0.5% Tween[®]80 逆浸透水溶液)

表 50 ラットを用いた発生毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
12 ^a	死亡 (2 匹) ^b 又は安楽死 (1 匹) ^c 蒼白及び皮温冷感、鼻周囲赤色物 体重減少、摂餌量低値 胃腸管膨満、腸管癒着、パイエル板又は脂肪 の変色 (黄色)、子宮内暗赤色物、胸腺浮腫、 腎臓白色部、肝臓及び下垂体の退色、脾臓腫 大	
4 以下	毒性影響なし	毒性影響なし

a : 一般状態悪化により、妊娠 6～10 日に全生存個体を安楽死

b : 妊娠 10 日

c : 妊娠 9 日

(10) 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。

（1 1）発生毒性試験（アカゲザル） <参考資料³²>

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 例を除く 7 例において、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

M1 の薬理学的作用はケトプロフェンの 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、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、

³² 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。

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 51 にまとめた。(参照 6、17)

表 51 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
泌尿生殖	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
	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	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	$\sim 10^{-4}$ (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
その他	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
	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	$\sim 5 \times 10^{-2}$ (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/人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/人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/人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/人/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. 国際機関等における評価

1. EMA の評価 (1995 年、1996 年及び 2020 年)

1995 年、EMEA は毒性学的 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/人/日) と設定した。一方、ヒトにおけるケトプロフェンの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) の薬理学的に効果のある期間は限られているため (4 時間)、ヒトのデータから、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/人/日を薬理学的 NOAEL として外挿し、これに安全係数 10 を適用して、薬理学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日 (0.3 mg/人/日) と設定した。(参照 2、3)

2020 年、EMA は既報のヒト臨床試験及びラットの薬物動態データに基づいて、種差及び個体差の外挿に用いるデフォルトの UF 100 ($=10$ [種差] $\times 10$ [個体差]) における薬物動態学的サブファクターについては補正が可能として、前述の薬理学的 NOAEL に補正後の個体差 UF 7.58 ($=2.4$ [薬物動態学的サブファクター] $\times 3.16$ [薬力学的サブファクター]) を適用し、新たな薬理学的 ADI として 0.007 mg/kg 体重/日 (0.42 mg/人/日) を設定した。また、毒性学的 ADI は、ラット 2 世代繁殖試験でみられた腎乳頭壊死の BMDL₅ の推定値 0.04 mg/kg 体重/日を POD として、これに、補正した種差及び個体差についての薬物動態学的サブファクター (0.4 [種差] 及び 2.4 [個体差]) に基づいた化学物質特異的調整係数 (CSAFs) 7.6 ($0.4 \times 2.5 \times 2.4 \times 3.16$) をデフォルトの UF 100 に代えて適用し、ADI を 0.005 mg/kg 体重/日とした。これは新たに設定した薬理学的 ADI より低く、それ以前に設定されていた薬理学的 ADI と等しい。(参照 40)

2. FDA の評価 (2021 年)

FDA は、ラット 2 世代繁殖試験において最低用量から発現した腎乳頭壊死について BMD 分析を行い、5%を BMR として BMDL₅ の推定値 0.04 mg/kg 体重/日を POD とした。さらにラット及びヒトの薬物動態データを用いた線形回帰モデルに基づいて種差の薬物動態学的 SF をデフォルトの 4 から 0.4 に、末期腎臓病患者にケトプロフェン S 体を 50 mg (3 回/日、8 日間) 投与した際の AUC は、健常人の単回投与における AUC の 2.4 倍と推定されたとの報告を踏まえて個体差の薬物動態学的 SF をデフォルトの 3.16 から 2.4 に補正した。これらにそれぞれデフォルトの薬力学的 SF (2.5 [種差] 及び 3.16 [個体差]) を乗じた種差の補正 UF 1 ($=2.5 \times 0.4$) 及び個体差の補正 SF 7.6 ($=3.16 \times 2.4$) に基づいた化学物質特異的調整係数 (CSAFs) 7.6 (1×7.6) をデフォルトの SF 100 に代えて POD の 0.04 mg/kg 体重/日に適用し、毒性学的 ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 19)

3. APVMA の評価 (2001 年)

APVMA は、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においても認められており、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ことから、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た。

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 を決定するためのエンドポイントとしてより適切と考えた。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た。したがって、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定した。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)

IV. 用量反応評価 (BMD 法³³の適用)

最も低い投与量でみられた毒性影響は、[II. 7. (4)]ラットを用いた2世代繁殖毒性試験におけるF₁世代の雌雄の親動物にみられた腎乳頭壊死であり、LOAELは0.1 mg/kg 体重/日と判断された。

ADI設定のためのPODの導出については、NOAELを得ることができないこと、BMD法は動物試験で得られた全ての用量データを数理モデルに当てはめモデル化することで、低用量領域における反応レベルを推定できるなど、従来のNOAELを用いる方法に変わり得る評価手法であることを踏まえ、このラットを用いた2世代繁殖毒性試験を解析の対象としBMD法を適用して検討を行うこととした。

(1) 影響指標の選択

本評価では、最も低い投与量でみられたF₁世代の雌雄の親動物にみられた腎乳頭壊死の全グレードを毒性所見とし、それらを二値データとして解析した。

(2) BMR の設定

食品安全委員会の食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針〔動物試験で得られた用量反応データへの適用〕(2019年)では、通常の動物試験から得られる統計学的精度に加え、化学物質間又はエンドポイント間における比較及びNOAELを用いた毒性評価との連続性も考慮し、BMRとして過剰リスク10%を用いたBMD関連指標は基本的に算出することとしている。本評価においては、モデリングに供する用量反応データの試験動物数を踏まえ、用量反応データの毒性学的意義及び特性を考慮し、BMRは過剰リスク10%に設定することとした。

(3) BMD関連指標の算出

BMD 法によるBMD及びBMDLの算出は、RIVM web application PROAST (version 70.1) を使用した。PROASTはEFSAの 統計解析プラットフォームで採用されているBMDモデリング法であり、数多くの使用実績がある。two.stage、Log.Logist、Weibull、Log.Prob、Gamma、Exponential及びHill の各モデルについて、モデル平均化を用いた用量反応モデリングを行った。

計算条件：

【ブートストラップ法の反復回数】 1,000

【許容する最小AICとの差】 3

【モデル平均化】 実施する

³³ 化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発生の頻度又は量との関係(用量反応関係)に、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウンドに比して一定の変化(Benchmark Response: BMR)をもたらす用量(Benchmark Dose: BMD)及びその信頼区間の下限値である Benchmark Dose Lower confidence limit: BMDLを算出し、それをリスク評価におけるPOD(Point of Departure)として役立てる方法。(参照 41)

(4) 用量反応モデリング結果評価

「発現機序の本質を捉えた」数理モデルの生物学的根拠は不明であることから、個別数理モデルの用量反応モデリング結果について用量反応データへの適合度等を評価した結果を勘案し、各モデル結果を加重平均したモデル平均化の結果を優先した。

再計算やブートストラップの反復回数を変更して試算を実施した結果、BMD関連指標が算出できないなどの影響は確認されず、安定した用量反応モデリング結果が得られている。なお、BMD法における用量反応モデリング及び結果の評価における具体的な手順について（2022年）の別紙に記載されている、BMD等を算出するソフトウェア（BMDMA、BMDs、BBMD）及びベイズ統計学に基づく最新のソフトウェア（R4EU:Bayesian BMD、ToxicR）を用いて試算した結果、各ソフトウェア結果と全ソフトウェアの結果の平均値との比率は、0.75～1.2の範囲に収まっており、ソフトウェア間においても算出されるBMD関連指標に大きな違いはないと考えられた。

(5) PODの決定

データを解析した結果、雌雄のデータに異質性が確認されたことから、感受性の高い雌のみのデータを用いて用量反応モデリングを行ったBMDL₁₀：0.065 mg/kg 体重/日をPODとして選定した。

各用量群のF₁世代の雌における試験動物数及び反応を示した動物数を表 52に示す。また、モデル平均化における用量反応曲線を図2、F₁世代の雌の腎乳頭壊死について、全てのモデルにおけるBMDL₁₀等の算出結果を表53に示す。

表 52 各用量群の F₁ 世代の雌における試験動物数及び反応を示した動物数

投与量 (mg/kg 体重/日)		0	0.1	0.3	1.0	3.0
試験動物数		25	25	25	22	22
Glade	1	0	3	3	14	9
	2	0	0	0	3	10
	3	0	0	0	0	1
	計	0	3	3	17	20

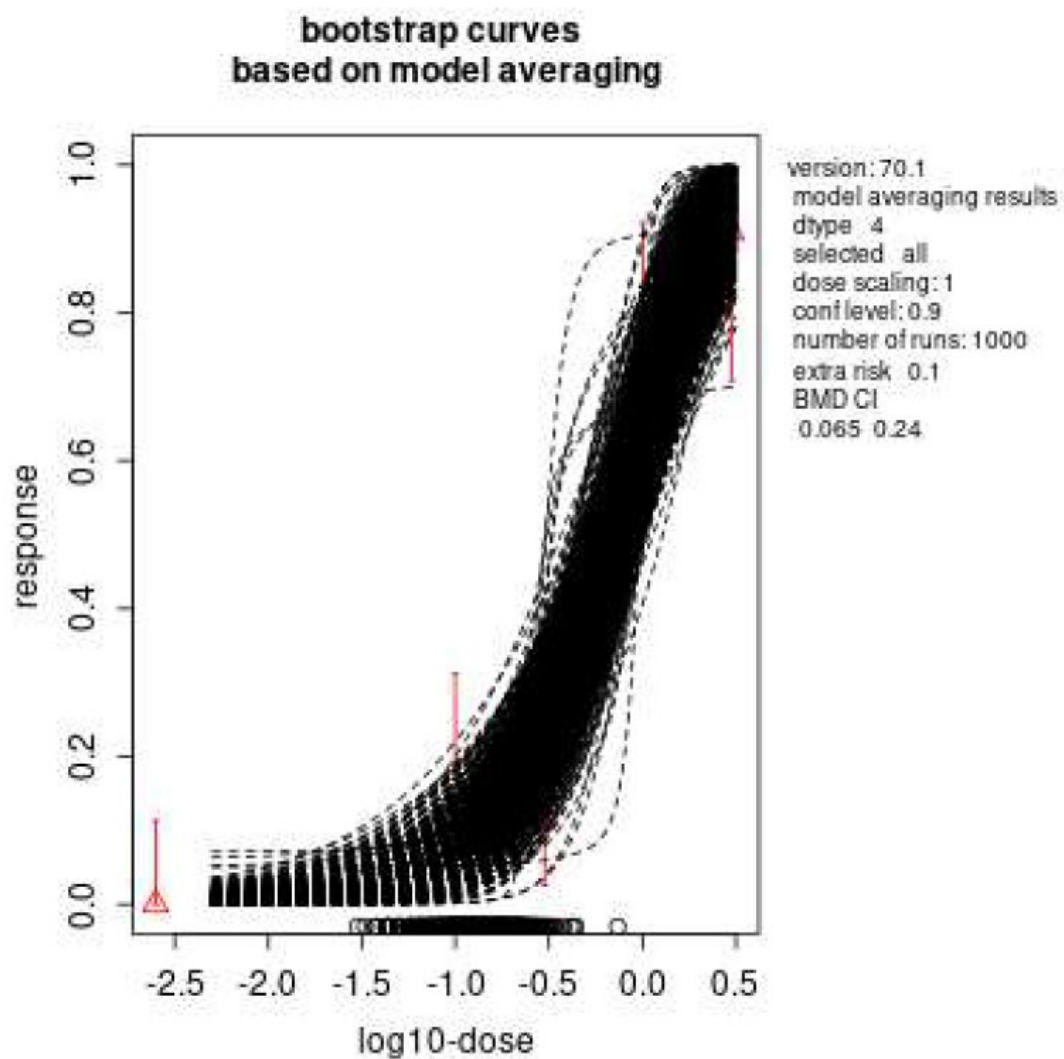


図2 モデル平均化の用量反応曲線

表 53 用量反応モデリング結果における指標等

Model	AIC	BMDL	BMDU	BMD	Weights for Model Averaging ^a
two.stage	85.40	0.0827	0.148	0.110	0.1268
log.logist	84.64	0.0792	0.360	0.148	0.1854
Weibull	85.40	0.0499	0.198	0.111	0.1268
log.prob	85.56	0.0770	0.360	0.137	0.1170
gamma	85.38	0.0455	0.208	0.116	0.1281
LVM: Expon. m3-	84.96	0.0522	0.212	0.127	0.1580
LVM: Hill m3-	84.96	0.0524	0.213	0.127	0.1580
Model Average	-	0.0653	0.240	-	-

a : 重み付けに用いた指標 : AIC

V. 食品健康影響評価

抗炎症薬であるケトプロフェンについて、食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C 標識ケトプロフェンを牛に単回筋肉内投与した薬物動態試験の結果、ケトプロフェンは速やかに吸収され、バイオアベイラビリティは 85～100%であった。尿中で投与 9 日後までの%TAR は 92.7%を示し、主要な排泄経路であることが示された。^[14C]標識ケトプロフェンを牛に反復皮下投与した薬物動態試験の結果、TRR は脂肪を除いて全ての組織で経時的に減少を示し、投与 10 時間後には、注射部位を除き、胆汁、腎臓、肝臓、小腸、肺の順で高値を示した。各臓器の%TAR は低く、いずれも最終投与 10 時間後では 1%未満となった。

^[14C]標識ケトプロフェンを牛に反復皮下投与した代謝試験の結果、可食部組織中で最も多くみられた化合物はケトプロフェンと M1 であり、10%TRR を超えて認められたその他の代謝物は、肝臓で未同定化合物を含む 7 種、腎臓で 1 種であった。

ケトプロフェン及び M1 を測定対象とした牛の残留試験において、ケトプロフェンの残留は、注射部位を除いて腎臓で最も高く、次いで脂肪、筋肉、肝臓の順で高値を示したが、脂肪及び筋肉は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、肝臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。M1 の残留は腎臓で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順で高値を示したが、脂肪及び筋肉は最終投与から 24 時間後以降、腎臓、及び肝臓は 48 時間後以降、LOQ 未満となった。

ラット及び牛の肝ミクロソームを用いたケトプロフェンの *in vitro* 比較代謝試験の結果、ラットと牛のいずれもケトプロフェンに加えて 4 種の代謝物が生成された。人が食する可能性がある牛のケトプロフェン代謝物は、各種毒性試験においてラットにケトプロフェンを投与した際に体内で生成される代謝物と同様であることが示唆された。

^[14C]標識ケトプロフェンをラットに経口投与した薬物動態試験の結果、ケトプロフェンが速やかに吸収され、肝臓、腎臓、肺、血液及び皮下脂肪に比較的高い分布を示した後、大部分が糞尿中に排泄（投与後 48 時間で約 90%TAR）されることが示された。また、ラットにケトプロフェン（ラセミ体、R 体又は S 体）を経口投与した薬物動態試験において、血漿中 AUC は S 体が優占し、生体内における異性体変換（R 体から S 体）が示唆された。その他、ラットでは、ケトプロフェンの血漿中濃度における腸肝循環の関与、胎児及び乳汁移行性が示された。

各種遺伝毒性試験の結果、ケトプロフェンは、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* のマウス及びラット小核試験において陰性であり、生体内で問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。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。M1 は復帰突然変異試験並びに *in vitro* 及び *in vivo* の小核試験で陰性が確認されており遺伝毒性はないと考えた。

各種毒性試験の結果、ケトプロフェンの主な毒性所見は、胃腸管の炎症性変化又はびらん/潰瘍（ラット、イヌ及びヒヒ）、腎臓の乳頭壊死（ラット）及び妊娠期間延長（ラット）であった。

マウス及びラットの発がん性試験では発がん性はみられなかった。

マウス、ラット及びウサギの発生毒性試験では催奇形性はみられなかった。

最も低い投与量で認められた毒性影響は、ケトプロフェンのラットを用いた2世代繁殖毒性試験におけるF₁世代の雌雄の親動物にみられた腎乳頭壊死であり、LOAELは0.1 mg/kg 体重/日と判断された。食品安全委員会は、NOAELを得ることができないこと及びBMD法は従来のNOAELを用いる方法に変わり得る評価手法であることを踏まえ、このラットを用いた2世代繁殖毒性試験を解析の対象としBMD法を適用してPODの検討を行うこととした。検討の結果、ケトプロフェンの経口投与による2世代繁殖毒性試験における、F₁世代の雌の親動物にみられた腎乳頭壊死のBMDL₁₀である0.065 mg/kg 体重/日を毒性学的ADI設定のPODとすることとした。

食品安全委員会は、BMDL₁₀に、種間及び個体間の差異を考慮し、安全係数 100 を適用し、毒性学的ADIを0.00065 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。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を0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

毒性学的ADI (0.00065 mg/kg 体重/日) は、薬理学的ADI (0.001 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0.00065 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 0.00065 mg/kg 体重/日

表 54 各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
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	発がん性無し
	発生毒性試験	経口	催奇形無し			催奇形性無し 12
	発生毒性試験	0、3、6、12			母動物及び児動物：12	催奇形性無し 母体毒性と胎児毒性： 12 毒性影響なし
	発生毒性試験	0、3、10				催奇形性無し 母動物及び胎児・児動物： 10 毒性影響なし
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	6 空腸と回腸のうっ血

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	28 日間反復経口 投与試験	0、2、4、8		2 (LOAEL) 雄：腎肥大、胃好酸球性 炎 雌：体重増加抑制 雌雄：腎絶対及び相対重 量増加		2 (LOAEL) 胃（腺胃部）：好酸球性 炎
	30 日間亜急性毒 性試験	0、5、10、 25、50				5 雌雄：最終体重低値 雌：血液生化学的所見の 変化
	5 週間亜急性毒性 試験	0、2、6、 18、27、36			2 雄：体重増加抑制	2 雄：体重増加抑制
	3 か月間亜急性毒 性試験	0、6、12、24			6 (LOAEL) 胃腸管及び脾臓の組織学 的变化	6 (LOAEL) 胃腸管及び脾臓に組織学 的变化
	13 週間反復投与 試験	0、0.05、 0.1、0.5、1		0.1 雄：腎乳頭壊死、腺胃の びらん/潰瘍		0.1 雄：腎乳頭変性/壊死、 腺胃のびらん/潰瘍
	6 か月亜急性毒性 試験	0、3、6、9				雄：3 (LOAEL) 白血球百分比変化等 雌：3 白血球百分比変化、Ht 減少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	78 週間慢性毒性試験	0、4.5、7.5、12.5		4.5 (LOAEL) 腎皮質腫大及び不整、腎重量増加、腎乳頭変性	4.5 (LOAEL) 腸間膜リンパ節及び腎臓の組織学的変化、腎重量増加	4.5 (LOAEL) 雌雄：腎臓の肉眼的及び組織学的変化
	91 週間発がん性試験 (投与後 13 週間の観察期間)	0、3、4.5、7	発がん性無し		3 (LOAEL) 死亡率の増加、小腸及び腎臓の組織学的変化	(結論なし)
	104 週間発がん性試験	0、1.5、3.0、6.0		1.5 (LOAEL) 腎臓、副腎、胃、リンパ節、精巣、前立腺及び精巣上体の肉眼的及び組織学的所見		1.5 (LOAEL) 雌雄：腎乳頭壊死等
	繁殖試験	経口	3			
	2 世代繁殖試験 (妊娠 18 日～哺育 1 日は休薬)	0、0.1、0.3、1.0、3.0	母動物：0.04 (BMDL ₅) 胃及び腎臓の病変 繁殖：0.3 妊娠期間延長	母動物：0.1 (LOAEL) 0.04 (BMDL ₅) 腎乳頭壊死 繁殖：0.3 妊娠期間延長		母動物：0.1 (LOAEL) 0.065 (BMDL ₁₀) 腎乳頭壊死 繁殖：0.3 妊娠期間延長、着床痕数低値 児動物：3.0
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、3、6、9			受胎能：3 着床数と生存胎児数の減少	3 着床数と生存胎児数が減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	雄授胎能試験	0、3、6、9			一般毒性：3 死亡 授胎能：9	3 死亡
	周産期投与試験	0、0.05、 0.1、0.3、 0.5、1.0		母動物：0.3 妊娠期間延長、産児数低 値 出生児：0.1 出生児生存率低値		分娩：0.3 妊娠期間延長 出生児：0.3 出生児生存率低値
	周産期投与試験 (分娩期休薬)	0、0.1、0.5、 1、2		母動物：0.5 摂餌量低値、妊娠期間延 長 発育：0.5 着床痕数及び出生児数低 値、雄出生児体重高値、 雌雄出生児体重増加抑制		母動物：1 体重増加抑制、体重減 少、摂餌量低値 分娩：2 毒性影響なし 出生児：2 毒性影響なし
	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 胎児及び新生児：3 産児数減少及び新生児死 亡率増加	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

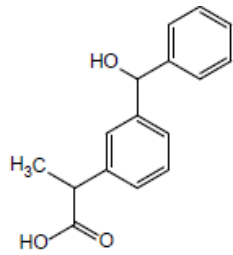
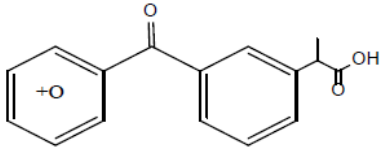
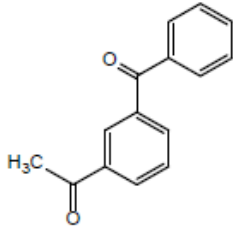
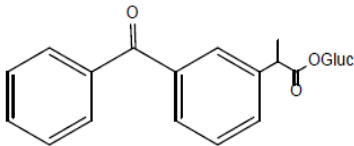
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、3、6、9			母動物：6 死亡 胎児：9	母動物：6 死亡 胎児：9 毒性影響なし
	発生毒性試験	0、1、3				催奇形性なし 母動物及び胎児・児動物： 3 毒性影響なし
	発生毒性試験	0、0.3、1、 4、12	母動物及び胚・胎児：4 母動物毒性	母動物：1 胎盤癒着、腎腫大、肝腫 大 胚・胎児：4		母動物：4 死亡、一般状態悪化、剖 検所見 胚・胎児：4 毒性影響なし 催奇形性なし（4 mg/kg 体重/日まで）
ウサギ	発生毒性試験	経口	母動物：2 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 胚・胎児：3 吸収胚数増加	母動物：6 死亡及び体重減少 胎児：3 吸収胚数増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、2、4			母動物：2 体重増加抑制及び摂餌量減少 胚・胎児：2 死亡及び吸収胎児数増加	母動物：2 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：2 死亡及び吸収胎児数増加
	発生毒性試験	0、3、6、12			母動物：3(LOAEL) 胃のびらん 胚・胎児：6 平均生存胎児数減少	母動物：3(LOAEL) 胃のびらん 胎児：6 平均生存胎児数減少
	薬理学的試験	経口			0.1 血小板凝集阻害	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	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			3 (LOAEL) 胃腸管の潰瘍	3 (LOAEL) 胃腸管の潰瘍
	13 週間	不明	3 (LOAEL) 胃潰瘍			
サル	13 週間反復経口投与	0、3、9、27		27 毒性影響無し		3 雌で嘔吐及び嘔吐 b 津の 発現頻度増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
ヒ ヒ	6 週間亜急性毒性 試験	0、12、24 6、48、96、 192			6 (LOAEL) 胃腸：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 (LOAEL) 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			
	1 年慢性毒性試験	経口	9			
サル 及び ヒ	不明		3 嘔吐及び嘔吐物発生頻度 増加			
ヒ ト	薬理学的試験	6.25 mg/人	3 mg/人/日 軽度の鎮痛効果			3 mg/人/日 軽度の鎮痛効果
毒性学的 ADI			ADI : 0.005	ADI : 0.005		ADI : 0.00065
毒性学的 ADI 設定根拠資料			2 世代繁殖試験 (ラッ ト) BMDL ₅ : 0.04 SF=7.6	2 世代繁殖試験 (ラッ ト) BMDL ₅ : 0.04 SF=7.6		2 世代繁殖試験 (ラッ ト) BMDL ₁₀ : 0.065 SF=100
薬理学的 ADI			ADI : 0.007		ADI : 0.001	ADI : 0.001

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)			
			EMEA	FDA	APVMA	食品安全委員会
薬理学的 ADI 設定根拠資料			ヒト薬理（鎮痛）効果 NOAEL：0.05（3 mg/ 人/日） SF=7.58		薬理学的試験（ウサギ） NOAEL：0.1 SF=100	薬理学的試験（ウサギ） NOAEL：0.1 SF=100

〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉

略称	構造式/化学名
M1	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
M6	ベンゼン環の一部が酸化された代謝物 
M7	
M8	未同定代謝物
M9	3-Acetylbenzophenone 
M10	未同定代謝物/分解物
M11	未同定代謝物/分解物 (ケトプロフェンの二量体)
M12	未同定代謝物/分解物
M13	未同定代謝物/分解物
M14	グルクロン酸抱合体 

〈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
A/G 比	albumin/globulin ratio：アルブミン/グロブリン比
ALT	alanine aminotransferase：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)]
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time：活性化部分トロンボプラスチン時間
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority：オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	area under the concentration-time curve：血（漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
BMD	Benchmark dose：一定の BMR をもたらすばく露量
BMDL	Benchmark Dose Lower Confidence Limit：BMD の信頼区間の下限值（信頼下限値）
BMR	Benchmark response：用量反応曲線におけるバックグラウンド反応からの反応量の変化
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}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
CL	clearance：クリアランス
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004 年に EMEA から改称）
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004 年に EMA に改称）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
Glb	globulin：グロブリン
Glu	glucose：全血血糖値
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン（血色素）量
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
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
LOAEL	lowest observed adverse effect level：最小毒性量
LOD	Limit of detection：検出限界
LOQ	limit of quantification：定量限界

LSC	liquid scintillation counter : 液体シンチレーションカウンター
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MRT	mean residence time : 平均滞留時間
NOAEL	no observable adverse effect level : 無毒性量
NOEL	no observable effect level : 無作用量
NSAID(s)	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug : 非ステロイド性抗炎症薬
PCV	Packed cell volume : 血中血球容積
POD	Point of departure : 出発点
RBC	Red blood cell : 赤血球数
SF	safety factor : 安全係数
TAR	total administered radioactivity : 総投与放射能
$T_{1/2}$	half life : 消失半減期
T.Bil	total bilirubin : 総ビリルビン
T-Chol	total cholesterol : 総コレステロール
TLC	thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
T_{max}	maximum drug concentration time : 最高血（漿）中濃度到達時間
TP	total protein : 総タンパク質
TRR	total radioactive residues : 総放射性残留物
UDPGA	UdP-グルクロン酸
UF	uncertainty factor : 不確実係数
Vd(ss)	volume of distribution (at steady state) : 定常状態における分布容
WBC	white blood cell : 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ニタル：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)
 18. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 添付資料概要 (非公表)
 19. FDA, Freedom of Information Summary, NADA 140-269 KETFEN® Date of Approval: May 25, 2021
 20. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 1 (非公表)
 21. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 2 (非公表)
 22. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 3 (非公表)
 23. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 4 (非公表)
 24. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 5 (非公表)
 25. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 6 (非公表)
 26. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 7 (非公表)
 27. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 8 (非公表)
 28. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 9 (非公表)
 29. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 10 (非公表)
 30. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 11 (非公表)
 31. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 12 (非公表)
 32. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 13 (非公表)
 33. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 14 (非公表)
 34. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 15 (非公表)
 35. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 16 (非公表)
 36. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 17 (非公表)
 37. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 18 (非公表)
 38. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 19 (非公表)
 39. 動物用医薬品製造販売承認申請書 「ドラクシン KP」 追加資料 20 (非公表)
 40. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR) Ketoprofen (Bovine, Porcine and *Equidae*)
 41. 食品安全委員会：食品の安全性に関する用語集 (第6版)
(<https://www.fsc.go.jp/yougoshu.data/yougoshu.pdf>)
(2023年5月30日時点)
 42. Possibility of enterohepatic recycling of ketoprofen in dogs, Gladys E. Granero *, Gordon L. Amidon Department of Pharmaceutical Science, University of

Michigan, College of Pharmacy, Ann Arbor, MI 48109-1065, USA,
International Journal of Pharmaceutics 349 (2008) 166–171