

ケトプロフェン (CAS no. 22071-15-4)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
－	－	－	○	－	－	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ケトプロフェンの内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験の報告において、プロスタグランジン合成抑制作用を示すこと、試験管内試験の報告において、抗アンドロゲン作用を示すことが示唆された。

(1) 生態影響

- Bereketoglu ら(2020)によって、ケトプロフェン(CAS 22071-15-4、Sigma-Aldrich、98%) 100、1,000、10,000、50,000μg/L(設定濃度)に受精後 120 時間ばく露したゼブラフィッシュ胚への影響が検討されている。その結果として、50,000μg/L のばく露区で孵化率の低値が認められた。

また、ケトプロフェン(CAS 22071-15-4、Sigma-Aldrich、98%) 100μg/L(設定濃度)に受精後 20 日目から 6 日間ばく露したゼブラフィッシュへの影響が検討されている。その結果として、プロスタグランジン合成系遺伝子 *ptgs1* mRNA 相対発現量、プロスタグランジン合成系遺伝子 (*ptgs2a*、*ptgs2b*) mRNA 相対発現量、雌性(female-biased)遺伝子 *zp2*、*vtg2*、*foxl2*、*wnt4*) mRNA 相対発現量の低値が認められた。なお、プロスタグランジン合成系遺伝子 *ptgds* mRNA 相対発現量、薬物代謝関連遺伝子(*cyo1a1*、*ahrla1*、*Sult1st1*、*Sult4a1*、*ugt1a1*) mRNA 相対発現量、アポトーシス関連遺伝子(*p21*、*casp8*、*mt-co2*) mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：プロスタグランジン合成抑制→エストロゲン低下→female-biased 遺伝子 (*zp2*、*vtg2*、*foxl2*、*wnt4*) の発現低下

なお、本試験結果の解釈にあたっては、試験生物の学名が示されていない点に注意を要すると判断された。

(2) 抗アンドロゲン作用

- Ezechiáš ら(2016)によって、ケトプロフェン(Sigma-Aldrich、98%) 0.33～65.54μM(=83.9～16,700μg/L)の濃度に 2.5 時間ばく露(テストステロン 4.16μg/L(=14.4nM)共存下)した酵母(アンドロゲン受容体を発現)によるレポータージーンアッセイ(アンドロゲン応答配列をもつレポーター遺伝子導入細胞を用いたルシフェラーゼ発現誘導)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 6.76μM(=1,720μg/L)の濃度でルシフェラーゼ発現誘導の阻害が認められた。

参考文献

- Bereketoglu C, Pradhan A and Olsson PE (2020) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cause male-biased sex differentiation in zebrafish. *Aquatic Toxicology*, 223, 105476.
- Daminet S, Croubels S, Duchateau L, Debunne A, van Geffen C, Hoybergs Y, van Bree H and de Rick A (2003) Influence of acetylsalicylic acid and ketoprofen on canine thyroid function tests. *Veterinary Journal*, 166 (3), 224-232.
- Ezechiáš M, Janochová J, Filipová A, Křesinová Z and Cajthaml T (2016) Widely used pharmaceuticals present in the environment revealed as *in vitro* antagonists for human estrogen and androgen receptors. *Chemosphere*, 152, 284-291.
- Lim CF, Bai Y, Topliss DJ, Barlow JW and Stockigt JR (1988) Drug and fatty acid effects on serum thyroid hormone binding. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 67 (4), 682-688.
- Mennillo E, Arukwe A, Monni G, Meucci V, Intorre L and Pretti C (2018) Ecotoxicological properties of ketoprofen and the S (+)-enantiomer (dexketoprofen): Bioassays in freshwater model species and biomarkers in fish PLHC-1 cell line. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 37 (1), 201-212.
- Sutherland MA, Mellor DJ, Stafford KJ, Gregory NG, Bruce RA and Ward RN (2002) Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen, or adrenocorticotrophic hormone prior to dehorning. *Research in Veterinary Science*, 73 (2), 115-123.
- Ting ST, Earley B and Crowe MA (2003) Effect of repeated ketoprofen administration during surgical castration of bulls on cortisol, immunological function, feed intake, growth, and behavior. *Journal of Animal Science*, 81 (5), 1253-1264.
- Yokota H, Eguchi S, Hasegawa S, Okada K, Yamamoto F, Sunagawa A, Tanaka M, Yamamoto R and Nakano E (2016) Assessment of *in vitro* antiovarian activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and comparison with *in vivo* reproductive toxicities of medaka (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology*, 31 (12), 1710-1719.

(令和5年度第1回化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料1-2より抜粋)