

平成24年12月20日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年11月20日付け厚生労働省発食安1120第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアセトアミノフェンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アセトアミノフェン

今般の残留基準の検討については、本剤について動物用医薬品としての製造販売の承認申請がなされたこと及び使用禁止期間の変更について要望書が提出されたことに伴い、薬事法に基づく使用基準の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

- (1) 品目名：アセトアミノフェン[Acetaminophen]
(別名)：パラセタモール[Paracetamol]

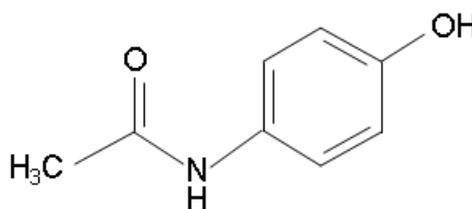
(2) 用途：豚/解熱鎮痛薬

アセトアミノフェンは非ピリン系の中枢性解熱鎮痛薬である。シクロオキシゲナーゼ阻害作用と抗炎症作用を持つが、それらの作用は極めて弱く、消化性潰瘍や腎障害などの副作用も少ない。解熱鎮痛を目的に医療用及び一般用医薬品として広く用いられている。

動物用医薬品としては2003年にEUで豚の細菌性肺炎に伴う発熱に対する解熱鎮痛剤として承認・販売されており、日本でも2011年に豚の経口投与剤として承認されている。

- (3) 化学名：
N-(4-hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)
4-hydroxyacetanilide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₈H₉NO₂
分子量：151.16

(5) 適用方法及び用量

アセトアミノフェンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、使用国、休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく製造販売の承認及び使用基準の改正について意見聴取がなされたものを示している。

対象動物及び使用方法			使用国	休薬期間
豚	15mg/kg を 1 日 2 回、1 日間経口投与	飲水添加剤又は飼料添加剤	日本	1 日
			EU	0 日
	30mg/kg 体重/day を 5 日間経口投与	飼料添加剤	日本	1 日
			EU	1 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象化合物

- ・アセトアミノフェン

②分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンを用いて脱脂した後、液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS)で定量する。

定量限界 0.01 μg/g

(2) 残留試験結果

①飲水添加剤(施設Ⅰ及び施設Ⅱ)

豚を用いたアセトアミノフェン(常用量:30mg/kg 体重/day)の1日2回(15mg/kgを6時間間隔)経口投与試験が実施された。

最終投与後1、2及び3日後に4頭/群の豚がと殺され残留濃度を測定した。結果については表1を参照。

表1 豚に1日2回経口投与した際の食用組織中のアセトアミノフェン濃度(単位: μg/g)

施設区分	投与後日数	頭数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
Ⅰ	1	4	0.02~0.05	<0.01~0.02	0.02~0.06	0.02~0.05	<0.01~0.03
	2	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Ⅱ	1	4	0.03~0.07	<0.01~0.02	0.03~0.19	0.03~0.07	0.02~0.04
	2	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

承認申請に当たり実施された試験

②飼料添加剤（施設Ⅲ及び施設Ⅳ）

豚を用いたアセトアミノフェン(常用量:30mg/kg 体重/day)の5日間連続(15 mg/kgを約7時間間隔で1日2回)経口投与試験が実施された。

施設Ⅲにおいては、最終投与後1、2、3、5及び7日後に、施設Ⅳにおいては、最終投与後1、2、3及び5日後に4頭/群の豚がと殺され残留濃度を測定した。結果については表2を参照。

表2 豚に5日間連続経口投与した際の食用組織中のアセトアミノフェン濃度
(単位: $\mu\text{g/g}$)

施設区分	投与後日数	頭数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
Ⅲ	1	4	0.04~0.07	0.01~0.03	0.03~0.10	0.03~0.05	0.02~0.09
	2	4	<0.01~0.03	<0.01~0.01	<0.01~0.04	0.01~0.03	<0.01~0.03
	3	4	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.02	<0.01~0.02	<0.01~0.03
	5	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Ⅳ	1	4	0.03~0.16	<0.01~0.06	0.03~0.25	0.02~0.24	0.01~0.21
	2	3*	<0.01~0.01	<0.01~0.01	0.01~0.04	0.01~0.02	<0.01~0.02
	3	3*	<0.01~0.01	<0.01	<0.01~0.02	<0.01~0.02	<0.01
	5	3*	<0.01~0.01	<0.01	<0.01~0.03	<0.01~0.01	<0.01

*: 施設Ⅳにおける投与後2、3及び5日のグループのうち各1頭は試験中に本剤添加飼料の残餌が認められたため、データから除外した。

(3) 残留最大許容濃度の上限

「薬事法関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知)に基づき、直線回帰分析を用いて各残留試験の投与後1日目における残留最大許容濃度の上限(片側での99%上側許容限界に対する95%上側信頼限界)を算出した。分析対象の消失が極めて速やかで、直線回帰分析が適用できなかったデータについては投与後1日目における残留濃度(対数)の平均値に標準偏差の3倍を加算した値を算出した。結果については表3を参照。

表3 投与後1日目における残留最大許容濃度の上限(単位: $\mu\text{g/g}$)

施設区分	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
I	0.117*	0.034*	0.139*	0.117*	0.073*
II	0.133*	0.034*	0.693*	0.132*	0.073*
III	0.103*	0.098*	0.3633	0.1772	0.387
IV	0.528*	0.232*	1.876	1.647*	1.740*

*: 直線回帰分析が適用できなかったため、残留濃度(対数)の平均値に標準偏差の3倍を加算した値を算出した

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアセトアミノフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

最小毒性量：30mg/kg 体重/day
（動物種） ラット
（投与方法） 混餌投与
（試験の種類） 発がん性試験
（期間） 104 週間
安全係数：1000
ADI：0.03mg/kg 体重/day

発がん性試験において F344 系ラットに単核細胞性白血病が認められているが、本病変はこの系統のラットに特異的に高い発生率を示すと考えられるため、この試験結果をヒトへ外挿することは適切でないこと及びその他の試験では発がん性は認められていないことから、アセトアミノフェンの ADI を設定することは可能であると考えられた。

アセトアミノフェンは、遺伝子突然変異は起こさないが、高用量では染色体異常を発現させる物質であると考えられる。一方、低用量では解毒代謝等の機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。なお、EU においては基準値設定不要という規制となっている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アセトアミノフェンとする。

動物体内において、アセトアミノフェンはグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体又はグルタチオン抱合体に代謝され、それらは速やかに体内から排出されることから、アセトアミノフェンを規制対象物質とすることとした。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアセトアミノフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量（理論最大 1 日摂取量(TMDI)）の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価

は別紙 2 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	1.4
幼小児 (1~6 歳)	3.0
妊婦	1.5
高齢者 (65 歳以上)	1.4

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

アセトアミノフェン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値現行 ppm	最大残留許容濃度の 上限 ppm
豚の筋肉	0.6	0.01	0.528
豚の脂肪	0.3	0.01	0.232
豚の肝臓	2	0.01	1.876
豚の腎臓	2	0.01	1.647
豚の食用部分	2	0.01	1.740

(別紙2)

アセトアミノフェンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.6	21.5	13.8	24.1	21.5
豚の脂肪	0.3				
豚の肝臓	2	0.3	0.1	0.3	0.3
豚の腎臓	2	0.1	0.0	0.1	0.1
豚の食用部分	2	0.8	0.5	0.8	0.8
計		22.7	14.4	25.3	22.7
ADI 比 (%)		1.4	3.0	1.5	1.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*1: 筋肉又は脂肪で高い方の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成21年	1月30日	農林水産大臣から製造販売の承認及び使用基準の設定に係る意見の聴取 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年	6月3日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年	2月16日	残留基準告示
平成23年	4月28日	農林水産大臣から製造販売の承認及び使用基準の設定に係る意見の聴取 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年	9月8日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成24年	3月12日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の変更について意見聴取
平成24年11月20日		薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成24年11月27日		薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井	里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野	泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎	博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤	貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤	清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋	美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山	敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野	育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田	りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井	俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内	明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田	克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成	浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵	英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授