

動物用医薬品評価書

アセトアミノフェン

(第2版)

2011年11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.....	3
○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
○要約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 薬物動態試験.....	6
(1) 薬物動態試験 (ラット、体内分布・静脈内投与).....	6
(2) 薬物動態試験 (ラット、経口投与).....	7
(3) 薬物動態試験 (豚、分布・経口投与).....	8
(4) 薬物動態試験 (豚、分布・混餌投与).....	8
(5) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・混餌投与).....	9
(6) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・経口投与).....	10
(7) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・静脈、経口 (ボーラス)、混餌投与).....	10
(8) 薬物動態試験 (豚、排泄・混餌投与).....	11
(9) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与).....	12
(10) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与).....	12
2. 残留試験.....	14
(1) 残留試験 (豚、経口投与①).....	14
(2) 残留試験 (豚、経口投与②).....	14
(3) 残留試験 (豚、混餌投与①).....	15
(4) 残留試験 (豚、混餌投与②).....	16
3. 急性毒性試験.....	16
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、LD <sub>50</sub> ).....	16
(2) 急性毒性試験 (イヌ、致死量).....	17
4. 亜急性毒性試験.....	17
(1) 19日間亜急性毒性試験 (ラット).....	17
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット).....	18
(3) 13週間亜急性毒性試験 (マウス).....	20

(4) 14 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考データ>	21
(5) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ>	21
5. 慢性毒性/発がん性試験	21
(1) 104 週間発がん性試験 (マウス)	21
(2) 134 週間発がん性試験 (マウス)	22
(3) 104 週間発がん性試験 (ラット)	23
(4) 104 週間発がん性試験 (ラット)	24
6. 生殖発生毒性試験	25
(1) 継続繁殖毒性試験 (マウス)	25
(2) 繁殖毒性試験 (雄ラット)	26
(3) 器官形成期投与試験 (マウス)	27
(4) 器官形成期投与試験 (ラット)	27
(5) 妊娠末期単回投与試験 (ラット) <参考データ>	28
(6) 長期反復投与繁殖試験 (マウス) <参考データ>	28
7. 遺伝毒性試験	28
(1) 遺伝毒性試験の結果一覧	28
(2) EMEA における遺伝毒性の評価	31
8. 一般薬理試験	32
9. ヒトへの影響	33
(1) 経口投与試験	33
(2) 肝毒性及び腎毒性のメカニズム	33
(3) 肝毒性及び腎毒性に関する知見	33
(4) 疫学的知見	34
III. 食品健康影響評価	34
1. 毒性学的影響について	34
(1) 亜急性毒性試験	34
(2) 発がん性試験	35
(3) 生殖発生毒性試験	35
(4) 遺伝毒性試験	35
(5) ヒトにおける影響	36
2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	36
(1) EMEA における評価	36
(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	36
・別紙 1: 検査値等略称	38
・参照	39

## 〈審議の経緯〉

### 第1版関係

- 2009年 1月 30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（厚生労働省発食安第0130001号）、関係資料の接受
- 2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 2月 18日 第107回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 11月 30日 第119回動物用医薬品専門調査会
- 2009年 12月 22日 第120回動物用医薬品専門調査会
- 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（報告）
- 2010年 2月 18日より 3月 19日 国民からのご意見・情報の募集
- 2010年 6月 1日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 6月 3日 第344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

- 2011年 5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（厚生労働省発食安第0428第5号）、関係資料の接受
- 2011年 5月 12日 第381回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 6月 24日 第132回動物用医薬品専門調査会
- 2011年 9月 6日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 9月 8日 第398回食品安全委員会  
（11月24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)	(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常

\* : 2007年2月1日から

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

\*\* : 2007年4月1日から

〈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 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

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 能美 健彦  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
中村 政幸 渡邊 敏明

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
能美 健彦 渡邊 敏明

## 要 約

解熱鎮痛剤である「アセトアミノフェン (CAS No. 103-90-2)」について、各種評価書、動物用医薬品承認申請の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績等は、薬物動態 (ラット及び豚)、残留 (豚)、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット及びイヌ)、亜急性毒性 (マウス及びラット)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス及びラット)、遺伝毒性、一般薬理、ヒトへの影響等に関するものである。

試験の結果から、アセトアミノフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓等に対して認められた。遺伝毒性については、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、高用量では染色体異常を発現させうる物質であるとみなされる。しかし、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。また、残留性を考慮すると、ヒトが食品を通じてアセトアミノフェンに高用量で長期間慢性的に暴露されることはないものと考えられる。また、発がん性については、試験の結果から、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。

各種動物における毒性試験の結果、毒性学的影響が見られた最も低い用量は、104週間発がん性試験 (ラット) で得られた LOAEL 30 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL に安全係数として個体差 10、種差 10、LOAEL を用いること及び十分な慢性毒性試験を欠くことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定された。

ヒトにおける知見について投与の影響が認められた最も低い用量は、ヒト幼児の薬理学的知見に基づく LOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL に安全係数として個体差 10、LOAEL を用いることを考慮した追加の 10 の 100 を適用し、ADI は 0.05 mg/kg 体重/日と設定された。

以上より、各種動物における毒性試験から算出した ADI がヒトにおける知見から算出した ADI と比較して低い値であることから、アセトアミノフェンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

解熱鎮痛剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アセトアミノフェン（別名：パラセタモール）

英名：Acetaminophen（別名：Paracetamol）

### 3. 化学名

CAS (103-90-2)

和名：*N*(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

英名：*N*(4-Hydroxyphenyl)acetamide

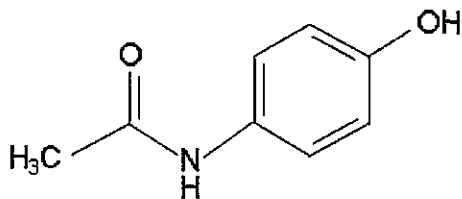
### 4. 分子式

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

### 5. 分子量

151.16

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯（参照 1、2、3）

アセトアミノフェンは 1873 年に合成された非オピオイド系・非ピリン系の中枢性解熱鎮痛薬で、ヒト用医薬品として、1893 年に初めて使用され、日本をはじめ世界中で広く使用されている。動物用医薬品としては 2003 年に EU で豚用の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（1 日間飲水又は飼料に添加）として承認されている。

今回、豚の経口投与剤（5 日間連続飼料に添加）としての承認申請がなされた。

## 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、体内分布・静脈内投与）（参照 4）

ラット（Wistar 系アルビノ、雄、体重 100~150 g）に <sup>131</sup>I-標識アセトアミノフェンを静脈内投与（0.6 g/ラット）し、投与 15、30、60 及び 120 分後に RTLC (Radio Thin Layer

Chromatography) により体内分布を調べた。

<sup>131</sup>I は肺、肝臓、腎臓、脾臓、血液、胃及び脳のある領域で認められた。肺、腎臓、脾臓及び血液の投与 15 分後における放射活性はそれぞれ 1.15、1.02、1.07 及び 2.29 %ID/g<sup>1</sup>であった。また、鎮痛剤の中樞作用からアセトアミノフェンは血液脳関門を通過するものと考えられた。

(2) 薬物動態試験 (ラット、経口投与) (参照 5)

ラット (Wistar 系、49 日齢、雄 6 匹/群) に 2 %アセトアミノフェンシロップを経口投与 (アセトアミノフェンとして 10、50 及び 100 mg/kg 体重) し、経時的に血漿中濃度、組織中濃度及び尿中排泄を HPLC により検討した。

血漿中の濃度推移及び薬物動態パラメータを表 1 及び 2 に示した。いずれの投与群においてもアセトアミノフェンは約 30 分で C<sub>max</sub> を示し、投与 24 時間後には検出されなかった。

表 1 ラットのアセトアミノフェン経口投与後における平均血漿中濃度 (µg/mL)

用量 (mg/kg 体重)	投与後時間					
	5 min	30 min	1 h	2 h	6 h	24 h
10	1.82	1.84	0.65	0.06	0.06	N.D.
50	9.86	17.84	9.44	2.14	0.32	N.D.
100	13.95	33.50	24.36	13.96	1.37	N.D.

N.D.: 検出されず。 定量限界: 0.1 µg/mL n=6

表 2 ラットのアセトアミノフェン経口投与後における薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg 体重)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC (µg · h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	Kel (h <sup>-1</sup> )	T <sub>1/2</sub> (h)
10	2.34	1.97	0.25	0.595	1.16
50	19.68	23.56	0.25	0.712	0.97
100	33.50	75.73	0.50	0.580	1.19

100 mg/kg 体重投与群における組織中濃度を表 3 に示した。組織中濃度について肝臓、腎臓、肺及び脳に高い分布が認められた。

表 3 ラットのアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

組織	投与後時間					
	5 min	30 min	1 h	2 h	6 h	24 h
血漿	13.95	33.50	24.36	13.96	1.37	0.01
脳	3.40	15.21	19.34	7.64	0.75	N.D.

<sup>1</sup> %ID/g : % injection dose/ g organ (組織重量のグラムあたり放射活性の注射投与量の比率)



胸腺	5.96	10.92	6.66	4.79	0.13	N.D.
心臓	4.93	9.49	8.12	3.41	0.05	N.D.
肺	15.33	15.10	15.44	12.86	0.38	N.D.
肝臓	9.92	20.59	13.65	11.22	1.15	N.D.
腎臓	3.92	17.39	16.21	7.44	1.07	N.D.
脾臓	2.56	16.07	13.72	5.66	0.65	N.D.
膵臓	0.69	17.04	3.94	6.82	N.D.	N.D.
胃	226.61	115.23	100.56	4.98	3.64	0.44
小腸	33.35	4.34	26.20	4.37	0.24	N.D.
筋肉	6.70	22.38	7.27	9.38	0.06	N.D.
精巣	0.67	8.56	14.26	7.30	0.60	N.D.

N.D.:検出されず。 定量限界:0.1 µg/g 又は 0.1 µg/mL

n=6

尿中排泄率を表 4 に示した。アセトアミノフェンは主に未変化体、代謝物であるグルクロン酸抱合体 (以下「APAP-G」という。) 及び硫酸抱合体 (以下「APAP-S」という。) として排泄される。いずれの投与群においても APAP-S の排泄率が高い値を示した。

表 4 アセトアミノフェン及びその代謝物の経口投与後 24 時間の累積尿中排泄率

投与量 (mg/kg 体重)	尿中排泄率 (%)			
	アセトアミノフェン	APAP-G	APAP-S	合計
10	3.56	3.76	61.14	68.46
50	4.25	6.39	71.14	81.79
100	5.59	8.06	65.96	78.62

n=6

### (3) 薬物動態試験 (豚、分布・経口投与) (参照 6)

豚 (LWD 種、5 ヶ月齢、去勢雄、3 頭/投与群・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤の水溶液を強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 0 及び 30 mg/kg 体重) し、投与 1 時間後の主要組織中濃度について LC/MS により検討した (定量限界:0.01 µg/g)。

投与 1 時間後の各主要組織中平均濃度 (単位: µg/g) は、腎臓 (10.97) > 血漿 (10.62) > 胆汁 (9.87) > 心臓 (9.65) > 筋肉 (9.30) > 脾臓 (8.91) > 小腸 (8.37) > 肺 (8.25) > 肝臓 (5.37) > 脂肪 (2.48) の順で検出された。なお、対照群は全試料が定量限界未満であった。

### (4) 薬物動態試験 (豚、分布・混餌投与) (参照 7)

豚 (LWD 種、幼若、雌雄各 2 頭/時点) に <sup>14</sup>C-標識アセトアミノフェン製剤 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重/日) を 1 日 2 回 (12 時間間隔) 5 日間混餌投与し、最終投与 12、24 及び 72 時間後の主要組織 (筋肉、腎臓、肝臓、脂肪付き皮膚) 中濃度及び尿中排泄について検討された (定量限界範囲: 0.1~0.2 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度の経時的変化及び平均累積尿中排泄率を表 5 及び

6に示した。

表 5 豚の  $^{14}\text{C}$ -標識アセトアミノフェン混餌投与後における平均組織中濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

組織	雌雄	最終投与後時間 (h)		
		12	24	72
筋肉	雌	0.78	定量限界前後	定量限界前後
	雄	0.54	0.10	0.19
腎臓	雌	8.58	2.00	1.10
	雄	6.31	2.50	1.27
肝臓	雌	15.72	9.01	7.13
	雄	12.48	11.17	6.28
脂肪付き皮膚	雌	1.49	0.64	0.56
	雄	1.07	0.86	0.52

定量限界範囲 : 0.1~0.2  $\mu\text{g/g}$

n=2

表 6 アセトアミノフェンの平均累積尿中排泄率

最終投与後 採尿時間	アセトアミノフェン尿中排泄率 (%)	
	雌	雄
0~24 時間	78.1	81.1
24~48 時間	78.5	81.6
48~72 時間	78.6	81.6

n=2

(5) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・混餌投与) (参照 8)

豚 (LW 種、5~6 週齢、去勢雄、3 頭/群) にアセトアミノフェン製剤を混餌投与 (アセトアミノフェンとして 7.5、15 及び 30  $\text{mg/kg}$  体重) し、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6 及び 9 時間後の血漿中濃度について LC/MS により検討した (定量限界: 0.025  $\mu\text{g/mL}$ )。

アセトアミノフェンの平均血漿中濃度の経時的変化及び血漿中薬物動態パラメータを表 7 及び 8 に示した。

表 7 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )

投与量 ( $\text{mg/kg}$ 体重)	投与後時間 (h)								
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9
7.5	<0.025	2.84	3.52	3.51	2.56	2.29	1.47	0.663	0.266
15	<0.025	4.92	7.47*	6.98	7.49	6.04	4.13	2.14	0.959
30	<0.025	8.96	10.5	11.9	11.0	9.27	5.98	3.10	1.24

\* : n=2

定量限界 : 0.025  $\mu\text{g/mL}$

n=3

表 8 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (h · µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
7.5	1.17	3.54	14.2	2.01
15	1.33	7.84	37.9	2.32
30	1.33	13.1	55.8	2.16

n=3

(6) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・経口投与) (参照 9)

豚 (LW 種、6~7 週齢、去勢雄、3 頭/群) にアセトアミノフェン製剤の水溶液を強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 7.5、15 及び 30 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6 及び 9 時間後の血漿中濃度について LC/MS により検討した (定量限界: 0.025 µg/mL)。

アセトアミノフェンの平均血漿中濃度の経時的変化及び血漿中薬物動態パラメータを表 9 及び 10 に示した。

表 9 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均血漿中濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間 (h)								
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9
7.5	<0.025	7.09	6.20	5.56	4.46	2.91	1.72	0.799	0.291
15	<0.025	8.31	11.1	11.4	8.91	6.37	4.28	1.98	0.787
30	<0.025	24.9	20.2	17.3	15.8	11.4	7.85	3.28	1.18

定量限界: 0.025 µg/mL

n=3

表 10 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (h · µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
7.5	0.67	7.25	21.5	1.91
15	1.17	12.7	43.4	1.81
30	0.50	24.9	79.5	1.85

n=3

(7) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・静脈、経口 (ボーラス)、混餌投与) (参照 10)

豚 (LW 種、14 週齢、5 頭(雄 2 頭及び雌 3 頭)) にアセトアミノフェン製剤を静脈内投与 (7.5 mg/kg 体重)、経口投与 (ボーラス、14.4 mg/kg 体重) 及び混餌投与 (15 mg/kg 体重) し、血漿中濃度について HPLC により検討した。採血スケジュールを表 11 に示した。

表 11 採血スケジュール

投与経路	投与後時間
静脈内投与	5、10、15、20、30、45分、1、1.5、2、3、6、9、12、24時間
経口投与(ボーラス)	15、30、45分、1、1.5、2、3、6、9、12、24時間
混餌投与	30分、1、1.5、2、3、6、9、12、24時間

いずれも投与前 (T0) も採血実施。

混餌投与の結果、吸収は遅延し、 $C_{max}$  は経口投与(ボーラス)と比較して低かった。表 12 に各投与方法における平均血漿中薬物動態パラメータを示した。

表 12 豚のアセトアミノフェン投与後における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)
静脈内投与	—	—	16.79	1.25*
経口投与(ボーラス)	1.85	4.41	24.52	2.04
混餌投与	2.4	3.6	25.45	4.76

\* :  $T_{1/2}$  ( $\beta$ 相)

(8) 薬物動態試験(豚、排泄・混餌投与) (参照 11)

豚(LW種、8週齢、去勢雄、3頭)にアセトアミノフェン製剤を混餌投与(アセトアミノフェンとして15 mg/kg体重)し、投与後0~24及び24~48時間の尿及び糞を採取した。採取した尿及び糞中のアセトアミノフェン量をLC/MSにより測定し、代謝物についても検討した。

尿及び糞中のアセトアミノフェン(未変化体)量を表13に示した。

アセトアミノフェンは糞よりも尿中に多く排泄されていることが示唆され、投与後0~24時間及び24~48時間の糞及び尿中の総投与量に対する未変化体の排泄率はそれぞれ0.7~6.4%及び0.1~0.2%であった。

また、排泄物中の代謝物を同定した結果、尿中ではAPAP-G及びAPAP-Sが共に検出されたが、糞中ではどちらも検出されなかった。

表 13 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における排泄物中の未変化体量(単位:mg)

豚個体 番号	総投与量 (mg)	投与0~24時間			投与24~48時間		
		尿中排泄量	糞中排泄量	尿+糞中 排泄量(%)	尿中排泄量	糞中排泄量	尿+糞中 排泄量(%)
104	195	12.4	0.0569	12.5 (6.4)	0.267	0.0391	0.31 (0.2)
105	186	1.19	0.164	1.35 (0.7)	0.100	0.0354	0.14 (0.1)
110	195	4.91	0.109	5.02 (2.6)	0.239	0.0315	0.27 (0.1)

(9) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与) (参照 12)

豚 (LW 種、14~15 週齢、去勢雄、3 頭) にアセトアミノフェン製剤の水溶液を強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、投与 3、6、12、24 及び 48 時間後に尿を、投与 6、24 及び 48 時間後に糞を採取した。採取した尿及び糞中のアセトアミノフェン及び代謝物量を LC/MS により定量した。

アセトアミノフェン及びその代謝物の平均排泄量を表 14 に示した。

アセトアミノフェン及び代謝物は、投与 3~12 時間後に多く排泄され、投与 12 時間以降の排泄量はわずかであった。分析された代謝物の中では APAP-G の割合が最も多く (平均 50.3%)、次に APAP-S が多く検出され (平均 5.7%)、未変化体は少なかった (平均 4.3% (尿中: 3.6%、糞中: 0.7%))。また、アセトアミノフェン及びその代謝物は大半が尿中に排泄され、糞中への排泄はごくわずかであった。

また、投与量に対する排泄率は平均 60.3% (49.9~77.2%) で個体による排泄率にばらつきが認められた。なお、未知の代謝物を探索したところ、システイン抱合体、メトキシ体及びそれらのグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の存在が示唆された。

表 14 豚のアセトアミノフェン経口投与後におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均排泄量 (mg)

試料	未変化体及び代謝物	投与後時間 (h)					合計
		0~3	3~6 (0~6:糞)	6~12	12~24 (6~24:糞)	24~48	
尿	アセトアミノフェン	0.1 (0.0)	8.1 (1.4)	8.6 (1.5)	1.3 (0.2)	2.8 (0.5)	20.9 (3.6)
	APAP-G	ND	449.8 (36.8)	130.4 (10.7)	34.2 (2.8)	ND	614.4 (50.3)
	APAP-S	ND	38.7 (4.4)	11.5 (1.3)	ND	ND	50.2 (5.7)
糞	アセトアミノフェン	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)		1.5 (0.3)	2.2 (0.4)	3.8 (0.7)
	APAP-G	ND	ND		ND	ND	ND
	APAP-S	ND	ND		ND	ND	ND
合計		0.1 (0.0)	496.6 (42.6)	150.5 (13.4)	37.0 (3.3)	5.0 (0.9)	689.3 (60.3)

( ) 内は投与量に対する排泄率 (%) ND: 検出限界 (検出限界値不明) 以下

n=3

(10) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与) (参照 13)

豚 (Large White Pietrain × LW 種、10 週齢、4 頭(雌雄各 2 頭)) にアセトアミノフェン 20% 経口溶液を単回経口投与 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重) し、血液、糞及び尿中のアセトアミノフェン及び代謝物量について HPLC により検討した。血液及び糞尿の採取スケジュールを表 15 に示した。

表 15 採取スケジュール

試料	投与後時間
採血	30分、1、1.5、2、3、6、9、12、24時間
尿	3、6、9、12、24、36、48時間
糞	6、12、24、36、48、60、72時間

いずれも投与前 (T0) も採取実施。

アセトアミノフェン及びその代謝物の平均排泄量及び血漿中濃度を表 16 及び 17 に示した。なお、糞中の APAP-G は糞便との接触により速やかにアセトアミノフェンに変化するため検討されなかった。

表 16 豚のアセトアミノフェン経口投与後におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均排泄量 (mg)

試料	未変化体及び代謝物	時間 (h)									
		0	0~3	3~6	6~9	9~12	12~24	24~36	36~48	48~60	60~72
尿	アセトアミノフェン	ND	1.87* (0.3)	6.35 (0.9)	2.15* (0.3)	2.47 (0.3)	5.81 (0.8)	3.51 (0.5)	4.62 (0.6)		
	APAP-G	ND	158.95** (22.5)	166.32 (22.8)	71.86* (9.9)	40.92 (5.6)	21.97 (3.0)	3.31 (0.4)	1.15 (0.2)		
	APAP-S	ND	7.18** (1.0)	11.91 (1.6)	3.04* (0.4)	1.73 (0.2)	0.89 (0.1)	0.92** (0.1)	ND		
	システイン抱合体	ND	21.25** (3.0)	35.17 (4.8)	7.30* (1.0)	0.98 (0.1)	4.76 (0.7)	0.49** (0.1)	1.11*** (0.1)		
	メルカプト抱合体	ND	ND	0.10** (0.0)	0.03** (0.0)	0.05** (0.0)	0.45** (0.0)	0.58** (0.1)	0.98** (0.1)		
試料	未変化体及び代謝物	時間 (h)									
		0	0~6	6~12	12~24	24~36	36~48	48~60	60~72		
糞	アセトアミノフェン	ND	0.99 (0.1)	0.79 (0.1)	0.21 (0.0)	0.53 (0.1)	0.14 (0.0)	0.13* (0.0)	ND		
	APAP-S	ND	0.02*** (0.0)	0.03 (0.0)	0.02*** (0.0)	0.04** (0.0)	ND	ND	ND		
	システイン抱合体	ND	14.5*** (2.1)	ND	0.02*** (0.0)	ND	ND	ND	ND		
	メルカプト抱合体	ND	0.14** (0.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND		

( ) 内は投与量に対する排泄率 (%)

n=4

ND : 尿及び糞中濃度が検出限界未満であったため、平均尿及び糞中排泄量は算出できず。

\* : 3例の平均値。

\*\* : 2例の平均値。

\*\*\* : 1例の値。

表 17 豚のアセトアミノフェン経口投与後におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均血漿中濃度 (µg/mL)

未変化体及び代謝物	時間 (h)										
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9	12	24
アセトアミノフェン	ND	30.50	28.85	24.25	19.34	12.88	7.87	2.75	0.92	0.46	ND
APAP-G	ND	25.95	30.60	31.46	30.76	25.24	19.55	9.38	3.68	1.33	0.31*
APAP-S	ND	1.41	2.40	2.19	1.99	2.49	3.08**	ND	ND	ND	ND
システイン抱合体	ND	ND	ND	0.32*	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
メルカプト抱合体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

n=4

ND : 検出限界 (アセトアミノフェン及びAPAP-G : 0.05 µg/mL、その他の代謝物 : 0.1 µg/mL) 未満

\* : 4例のうち3例は検出限界未満のため、1例の値。

\*\* : 4例のうち1例は検出限界未満のため、3例の平均値。

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚、経口投与①) (参照 14)

豚 (LWD 種、約 5 ヶ月齢、去勢雄、12 頭(最終投与 1、2 及び 3 日後の各時点において 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を 6 時間間隔で 2 回、強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、最終投与 1、2 及び 3 日後の主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界 : 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 18 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 1 日後には全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 2 及び 3 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 18 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度① (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	2	3
15 mg/kg 体重	筋肉	0.04	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
6 時間間隔で 2 回投与	肝臓	0.04	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	<0.01	<0.01
	小腸	<0.01~0.03	<0.01	<0.01

定量限界 : 0.01 µg/g

n=4

### (2) 残留試験 (豚、経口投与②) (参照 15)

豚 (LWD 種、約 3 ヶ月齢、去勢雄、12 頭(最終投与 1、2 及び 3 日後の各時点において 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を 6 時間間隔で 2 回、強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、最終投与 1、2 及び 3 日後の主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界 : 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 19 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 1 日後には全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 2 及び 3 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 19 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度② (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	2	3
15 mg/kg 体重	筋肉	0.05	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
6 時間間隔で 2 回投与	肝臓	0.08	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	<0.01	<0.01
	小腸	0.03	<0.01	<0.01

定量限界 : 0.01 µg/g

n=4

(3) 残留試験 (豚、混餌投与①) (参照 16)

豚 (LWD 種、約 3 ヶ月齢、去勢雄、20 頭(最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後の各時点において各 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を朝・夕の 1 日 2 回、5 日間混餌投与 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後に主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界 : 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 20 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 2 日後には検査した全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 5 及び 7 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 20 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均組織中濃度① (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)				
		1	2	3	5	7
30 mg/kg 体重/日  朝・夕 2 回投与	筋肉	0.05	(<0.02)	<0.01*	<0.01	<0.01
	脂肪	0.02	(<0.01)	(<0.01)	<0.01	<0.01
	肝臓	0.06	(<0.03)	(<0.01)	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	0.03	(<0.01)	<0.01	<0.01
	小腸	0.05	(<0.03)	(<0.02)	<0.01	<0.01

定量限界 : 0.01 µg/g

n=4

\* : 4 例すべてが定量限界未満。

( ) : 1 例以上 3 例以下が定量限界未満であったため、定量限界値を 0.01 として平均値を算出し不等号を付けた。



(4) 残留試験 (豚、混餌投与②) (参照 17)

豚 (WLD 種、雌雄、16 頭(最終投与 1、2、3 及び 5 日後の各時点において各 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を朝・夕の 1 日 2 回、5 日間混餌投与 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3 及び 5 日後の主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界 : 0.01 µg/g)。

なお、投与期間中、飼料摂取が良好ではなく、残餌が認められた動物については、被験薬摂取が不十分とみなし、これらの動物のデータについては除外した。そのため、最終投与 1 日後以外は各 3 例のデータを用いて解析を行った。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 21 に示した。

アセトアミノフェンの小腸及び脂肪組織中濃度は、最終投与 3 日後以降は定量限界未満となった。その他の組織においては、最終投与 2 日後までに比較的速やかに減衰するものの、それ以降、最終投与 5 日後まで 0.01~0.03 µg/g が検出された。対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 21 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均組織中濃度② (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)			
		1	2	3	5
30 mg/kg 体重/日 朝・夕 2 回投与	筋肉	0.08	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)
	脂肪	(<0.03)	(<0.01)	<0.01*	<0.01
	肝臓	0.13	0.03	(<0.01)	(<0.02)
	腎臓	0.11	0.02	(<0.01)	(<0.01)
	小腸	0.07	(<0.02)	<0.01	<0.01

定量限界 : 0.01 µg/g

n=4\*

※投与 2、3 及び 5 日後のグループのうち各 1 頭は残餌が認められたため、除外された。

\* : 4 例すべてが定量限界未満。

( ) : 1 例以上 3 例以下が定量限界未満であったため、定量限界値を 0.01 として平均値を算出し不等号を付けた。

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、LD<sub>50</sub>) (参照 1、18~20)

マウス、ラット及びモルモットにアセトアミノフェンを単回経口投与し、アセトアミノフェンの急性毒性について検討した。一般症状として呼吸数低下、自発運動量低下及び体温低下が各動物種に共通して認められた。

各動物の LD<sub>50</sub> を表 22 に示した。

表 22 アセトアミノフェンの経口投与における LD<sub>50</sub>

動物種	条件等	体重 (g)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
			雄	雌
マウス (HLA 系)	絶食	17~30	467 (348~626)	
	非絶食		850 (720~1,002)	

マウス (Swiss系)		20~24	1,212 (851~1,727)	945 (622~1,435)
ラット (HLA系)	絶食	95~180	3,700 (3,189~4,292)	
ラット (SD系)	1~3日齢		420±23	
	成獣		2,404±95	
		180~200	>4,000	>4,000
モルモット	絶食	180~310	2,620	

## (2) 急性毒性試験 (イヌ、致死量) (参照 21)

イヌ (ビーグル種、雄、3週齢(幼若イヌ)・7~8ヶ月齢(成熟イヌ) : 各2匹/群) にアセトアミノフェンを単回強制経口投与 (幼若イヌ : 0、150、300 及び 600 mg/kg 体重、成熟イヌ : 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) し、アセトアミノフェンの急性毒性について検討した。

幼若イヌにおいて、死亡例は認められなかったが、600 mg/kg 体重投与群 1例に一過性の振戦、口腔粘膜の潮紅が認められた。600 mg/kg 体重投与群の全例に投与翌日の摂餌量の減少が認められたものの、体重に影響はなかった。病理組織学的所見として肝臓の髄外造血の低下が用量相関的に認められたが、血液学的検査では異常はなかった。

成熟イヌでは、2,000 mg/kg 体重投与群の全例が投与翌日までに死亡し、1,000 mg/kg 体重以下投与群では死亡例は認められなかった。死亡例では体温低下、心拍数増加、自発運動低下等が認められた。500 mg/kg 体重以上投与群の生存例でも類似した一般状態の変化が認められたほか、1,000 mg/kg 体重投与群では横臥及び腹臥がみられた。500 mg/kg 体重以上投与群では、投与7日後の血液生化学的検査で T.Bil 及び ALT の高値が散見され、病理組織学的検査では 1,000 mg/kg 体重投与群で肝臓中心静脈領域における褐色色素貪食マクロファージを伴う線維化が認められた。500 mg/kg 体重以上投与群では一過性の溶血性貧血が認められ、病理組織学的に脾臓のうっ血及び髄外造血亢進が用量相関的に認められた。

以上より、アセトアミノフェン単回経口投与におけるイヌの概略の致死量は、幼若動物で 600 mg/kg 体重以上、成熟動物で 1,000 mg/kg 体重と 2,000 mg/kg 体重の間にあると考えられた (表 23)。

表 23 イヌのアセトアミノフェン経口投与における概略の致死量 (mg/kg 体重)

動物種	齢	体重 (kg)	投与量 (mg/kg 体重)	概略の致死量
イヌ (ビーグル種雄)	3週	0.76~0.96	150、300、600	>600
	7~8ヶ月	9.0~10.9	500、1,000、2,000	1,000~2,000

## 4. 亜急性毒性試験

### (1) 19日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 22)

幼若ラット (Wistar系、3日齢、雌雄各10匹/群) を用いたアセトアミノフェンの強制経口投与 (0、20、80 及び 320 mg/kg 体重/日) による19日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

320 mg/kg 体重/日投与群の雌1例で投与7日後に呼吸緩徐が発現し、翌日に自発運動

の抑制が認められたため切迫剖検した。また、同群の雄 1 例で投与 9 日後以降に消瘦、皮温低下及び呼吸緩徐が認められ、投与 13 日後に死亡した。その他に死亡例は認められなかった。また、その他の動物に投与に起因する一般状態への影響は認められなかった。

眼科学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

体重では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に増加抑制が認められた。

尿検査では、320 mg/kg 体重/日投与群の切迫剖検例及び死亡例にタンパク質、ビリルビン及び潜血が認められた。

血液学的検査では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌に PLT の高値が認められた。

血液生化学的検査では、320 mg/kg 体重/日投与群の雄に Glu の低値、T.Chol、PL 及び T.Bil の高値、雌に T.Chol、TG 及び PL の高値が認められた。

臓器重量では、80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において肝臓の比重量<sup>2</sup>が高値を示した。また、320 mg/kg 体重/日投与群の雄において脾臓及び胸腺の絶対重量の低値、雌において脾臓の絶対及び比重量の低値が認められた。

剖検では、320 mg/kg 体重/日投与群の切迫剖検例に腺胃粘膜の出血斑、肝臓の退色斑、死亡例に消瘦、肝臓の出血斑、肺の退縮不全及び赤色斑が認められた。

病理組織学的検査では、切迫剖検例において肝臓の小葉中心性/中間帯脂肪変性及び巣状壊死、切迫剖検例及び死亡例において細胞壊死の前段階と推測される肝類洞内の細胞破片及び肝細胞核の空胞化が認められた。また、死亡例において回腸上皮細胞の空胞化等も認められた。生存例では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓及び髄外造血の減少傾向が観察され、雄では軽度の肝細胞肥大 (1/9 例)、軽度又は中等度の小葉中心性脂肪変性 (2/4 例)、副腎皮質束状帯細胞の脂肪滴の増加傾向あるいは軽度の胸腺萎縮 (1/9 例) が認められた。80 mg/kg 体重/日投与群の雌 (1/10 例) 及び 320 mg/kg 体重/日投与群の雄雌 (2/9 例、4/9 例) においては、空胞化した回腸上皮細胞の増加が認められた。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量の高値が認められたが、病理組織学的な所見は認められていないことから投与による影響とは考えられなかった。また、同群で認められた回腸上皮細胞の空胞化については、雌 1 例のみであることから、投与による影響とは考えられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 23)

ラット (F344/N 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの 13 週間混餌投与 (0、800、1,600、3,200、6,200、12,500 及び 25,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、試験終了後に生存していた全ラットについて剖検を行い、病理組織学的検査は、対照群及び 25,000 ppm 投与群雌雄では全臓器について、他の群では肝臓をはじめとする標的臓器について実施した。

死亡は、投与第 7 週までには、25,000 ppm 投与群の雌雄各 2 例で認められた。

投与期間の前半に 25,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少に伴う体重減少が認められたが、25,000 ppm の被験物質を含んだ餌の嗜好性が悪いことに起因すると考えられた。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という。以下同じ。

12,500 ppm 投与群の雌雄でも体重の増加抑制が認められた。

一般状態では、12,500 ppm 以上投与群の雌雄で体格が小型で、暗黄色の尿が認められた。

臓器重量では、12,500 ppm 以上投与群でいくつかの臓器の絶対重量の減少が認められた (表 24)。また、25,000 ppm 投与群のほぼ全臓器及び 12,500 ppm 投与群のいくつかの臓器の比重量の有意な増加が認められた (表 25)。これは栄養摂取低下が実質臓器より筋骨格系及び体脂肪に大きな影響を及ぼしたためであると考えられた。この中で投与に起因すると考えられるのは、800 ppm 以上投与群の雌雄でみられた肝臓及び腎臓の比重量の増加であり、体重の低値が原因とは考えられなかった。

表 24 ラットのアセトアミノフェン投与における臓器の絶対重量

投与群 (ppm)	有意な絶対重量減少が認められた臓器
25,000	肝臓 (雄)、肺 (雄)、脳 (雌)、胸腺 (雄)
12,500 以上	心臓 (雌雄)、脳 (雄)、右精巣 (雄)
3,200 以上	胸腺 (雌のみ)

表 25 ラットのアセトアミノフェン投与における臓器の比重量

用量 (ppm)	有意な比重量増加が認められた臓器
25,000	心臓 (雌雄)、肺 (雄)、右精巣 (雄、減少) 胸腺 (雌)
12,500 以上	脳 (雌雄)
1,600 以上	肺 (雌)
800 以上	肝臓 (雌雄)、右腎臓 (雌雄)

剖検及び病理組織学的検査では、アセトアミノフェン投与に起因する病変が肝臓、腎臓、リンパ節、生殖器及び胸腺で認められた影響を下記にまとめた (表 26)。

表 26 ラットのアセトアミノフェン投与における主要毒性病変

用量 (ppm)	雄	雌
25,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (2 例)</li> <li>・肝細胞壊死</li> <li>・高度尿細管再生</li> <li>・尿細管円柱</li> <li>・尿細管上皮壊死</li> <li>・精巣萎縮</li> <li>・胸腺及びリンパ節のリンパ球減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (2 例)</li> <li>・肝細胞壊死</li> <li>・肝慢性活動性炎症</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・高度尿細管再生</li> <li>・尿細管円柱</li> <li>・子宮及び卵巣の萎縮</li> <li>・胸腺及びリンパ節のリンパ球減少</li> </ul>
12,500 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝慢性活動性炎症</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	

25,000 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 2 例では、重度の肝細胞壊死が広範に観察され、これら 3 例は試験終了前に死亡した。軽度の肝細胞壊死が散見された 25,000 ppm 投与群の雄 1 例は試験終了前に死亡したが雌 3 例は試験終了時まで生存した。

25,000 ppm 投与群の雌雄及び 12,500 ppm 投与群の雄では、軽度から中等度の肝慢性活動性炎症を伴う壊死性肝硬変が認められ、肝細胞壊死の二次的影響と考えられた。これらの病変は投与による影響と考えられた。

25,000 ppm 投与群の雌雄では、投与による腎臓への影響がみられた。わずかな尿細管再生が全投与群の雄数例、大部分の投与群及び対照群の少数の雌で認められたが、25,000 ppm 投与群の影響が認められた雌雄の約半数では、病変の程度が著しく高度であり、さらに、雄 1 例及び雌 2 例では尿細管円柱が認められ、雄 1 例では尿細管上皮の壊死が認められた。同群に観察されたこれらの変化は明らかに増悪化していたことから、投与によるものと考えられた。

25,000 ppm 投与群の全例、6,200 及び 12,500 ppm 投与群の各 1 例の雄で精巣萎縮がみられた。大半の重症例では、胚上皮がほぼ完全に消失し、精巣上体では完全な無精子状態であった。6,200 及び 12,500 ppm 投与群で観察された精巣の変化は、有意ではなかった。また、25,000 ppm 投与群の雌では、子宮及び卵巣の萎縮の発生数増加が有意に認められた。

胸腺及びリンパ節のリンパ球のわずかな減少が 25,000 ppm 投与群の雌雄に認められたが、重度の体重減少の二次的な影響と考えられた。

本試験では、全投与群について全臓器の病理組織学的検査が行われていないため、NOAEL 及び LOAEL は求められなかった。

### (3) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 23)

マウス (B6C3F<sub>1</sub>, 7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの 13 週間混餌投与 (0, 800, 1,600, 3,200, 6,200, 12,500 及び 25,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、全被験動物を剖検に供し、病理組織学的検査については対照群、25,000 ppm 投与群雌雄及び 3,200 ppm 投与群雄 1 例の全臓器について、他の群では肝臓をはじめとする標的臓器について実施した。

死亡が投与群の雌雄で散見されたが、用量相関性が認められなかったことから投与によるものとは考えられなかった。

12,500 ppm 以上投与群の雌雄において、投与第 1 週から摂餌量減少に伴う体重減少が認められ、投与第 2 週以降摂餌量及び体重のいずれも増加したが、最終体重は 12,500 ppm 以上投与群の雌雄で有意に減少していた。これは被験物質を含んだ餌の嗜好性が低いことに起因すると考えられた。

一般状態では、投与に関係する所見は 25,000 ppm 投与群での暗色尿のみであった。

臓器重量では、25,000 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対重量の低下、脳及び精巣の比重量の増加が、雌雄で心臓の絶対重量の低下が見られ、12,500 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対重量の低下、脳及び心臓の比重量の増加、さらに 6,200 ppm 以上投与群の雌で腎臓の比重量の増加が見られた。

病理組織学的検査では、6,200 ppm 以上投与群の雄及び 12,500 ppm 以上投与群の雌

で肝臓の病理組織的病巣が認められた。投与第1週以内に死亡したマウスでは小葉全体に肝細胞凝固壊死が認められた。投与終了時まで生存していた動物では小葉中心性肝細胞腫大が認められた。腫大した肝細胞は大量の微細顆粒状好酸性細胞質を有していた。また、多くのマウスでは、門脈域あるいは肝臓被膜下に、淡黄褐色の色素又は微細な鉄質沈着（石灰沈着）を伴う大型細胞も見られた。雄の6,200 ppm、雌の12,500 ppm以上に観察されたこれらの所見は、投与に関連した変化であると考えられた。

本試験では、全投与群について全臓器の病理組織学的検査が行われていないため、NOAEL及びLOAELは求められなかった。

#### (4) 14日間亜急性毒性試験（マウス）〈参考データ〉（参照23）

マウス（B6C3F<sub>1</sub>、8~9週齢、雌雄各5匹/群）を用いたアセトアミノフェンの14日間混餌投与（0、250、500、1,000、2,000及び4,000 ppm）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

死亡は、対照群を含む全群において認められなかった。

摂餌量は、全投与群は対照群に比べて増加した。

体重は、全投与群の雌雄において試験期間中、対照群との違いは認められなかった。

剖検では、投与に起因する影響は見られなかった。また、病理組織学的検査は実施されなかった。

#### (5) 14日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考データ〉（参照23）

ラット（F344/N系、7~8週齢、雌雄各5匹/群）を用いたアセトアミノフェンの14日間混餌投与（0、800、1,600、3,100、6,200及び12,500 ppm）による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。死亡は、対照群を含む全群において認められなかった。

12,500 ppm投与群の雌雄の摂餌量は、対照群に比べて少なかった。

体重は、12,500 ppm投与群の雄では対照群と比べて20%の割合で低かった。

剖検では、投与に起因する影響はみられなかった。また、病理組織学的検査は実施されなかった。

### 5. 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

#### (1) 104週間発がん性試験（マウス）（参照23）

マウス（B6C3F<sub>1</sub>、8~9週齢、雌雄各60匹/群）を用いたアセトアミノフェンの104週間混餌投与（0、600、3,000及び6,000 ppm）による発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。十分な血液学的及び血液生化学的検査は実施されていない。なお、アセトアミノフェンの一日平均摂取量は、600、3,000及び6,000 ppm投与群において、それぞれ雄で90、450及び1,000 mg/kg体重/日、雌で110、600及び1,200 mg/kg体重/日であった。

死亡率及び摂餌量に投与に起因する影響は認められなかった。

体重は、試験期間中 6,000 ppm 投与群の雌雄において対照群よりも低く、わずかに増加抑制が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、甲状腺濾胞細胞過形成が各投与群の雌雄で用量依存的に増加し、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で有意な増加がみられた (表 27)。甲状腺濾胞細胞腫瘍が投与群の雌雄の数匹で認められたが、有意差及び用量相関性はなく、雄では対照群にも見られた。

表 27 マウスにおける甲状腺濾胞細胞過形成の発生率 (%)

投与量	0 ppm	600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
雄	0 (0/49)	12 (6/49)	24** (12/50)	30** (15/50)
雌	4 (2/48)	16 (8/50)	22* (11/50)	50** (25/50)

( ) 内は発生動物数 / 検査動物数

\* : p<0.01, \*\* : p<0.001

腎尿細管過形成が 600 ppm 投与群の雄 1 例、6,000 ppm 投与群の雄 2 例に認められた。また、腎尿細管腺腫が 600 ppm 投与群の雄 1 例及び 6,000 ppm 投与群の雄 1 例で認められた。雌では、腎尿細管の過形成も腫瘍も認められなかった。腎尿細管腺腫はマウスでは稀な腫瘍ではあるが、有意差及び用量相関性がなく、過形成病変もわずかであること並びに本試験において腎臓に被験物質投与による腎毒性を示す病変が認められなかったことから、本試験で認められた腎尿細管腺腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において発がん性は認められなかった。

## (2) 134 週間発がん性試験 (マウス) (参照 24)

マウス (B6C3F<sub>1</sub>、8~9 週齢、雌雄各 50~55 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの混餌投与 (0、0.3 及び 0.6 %) による 134 週間発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、アセトアミノフェンの総摂取量から算出した一日平均摂取量は、参考値として 0.3 及び 0.6 % 投与群において、それぞれ雄で 463 及び 927 mg/kg 体重/日、雌で 363 及び 725 mg/kg 体重/日であった。(表 28)

表 28 アセトアミノフェンの総摂取量から算出した一日平均摂取量 (参考値)

投与群	総摂取量 (g/kg 体重)	一日平均摂取量 (mg/kg 体重/日)
0.6 % 雌	675	725
0.6 % 雄	863	927
0.3 % 雌	—	363 *
0.3 % 雄	—	463 *

— : データなし。

\* : 0.6 % の値から算出した値。