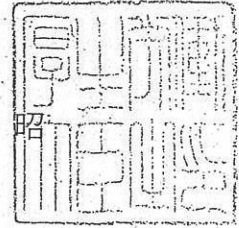


厚生労働省発食安0628第10号
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

アセトアミノフェン

平成22年9月9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22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第10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、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、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、以下の報告をと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1873年に合成された塩基性非ステロイド性抗炎症薬(塩基性NSAID)である。他のNSAIDと比べて消化性潰瘍や腎障害などの副作用が少ないという特徴を持つことから、解熱鎮痛を目的に医療用および一般用医薬品として広く用いられている。シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用は比較的弱く、したがって抗炎症作用は弱い。

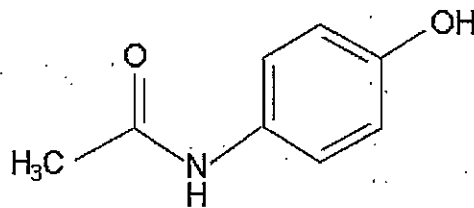
動物用医薬品としては2003年にEUで豚の細菌性肺炎に伴う発熱に対する解熱鎮痛剤として承認・販売されているが、日本では未承認である。

(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
豚	15mg/kg 体重/を1日2回経口投与	日本	3日
		EU	0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。

(2) 残留試験結果 (単位：μg/g)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	
豚	15mg/kg 体重/を1日2回経口投与	3日	筋肉	<LOQ	定量限界 0.01
			脂肪	<LOQ	
			肝臓	<LOQ	
			腎臓	<LOQ	
			小腸	<LOQ	

3. 許容一日摂取量 (ADI) 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/日 (発がん性は認められなかった)

(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

毒性学的 ADI : 0.03mg/kg 体重/日

4. 諸外国における状況等

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いない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国においても基準値は設定されていない。

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。

動物体内における代謝物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、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

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、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（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.02
幼小児（1～6歳）	0.05
妊婦	0.02
高齢者（65歳以上）*	0.02

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(別紙1)

アセトアミノフェン

食品名	基準値 (案) ppm
豚の筋肉	0.01
豚の脂肪	0.01
豚の肝臓	0.01
豚の腎臓	0.01
豚の食用部分*1、*2	0.01

*1：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*2：食用部分については、小腸の値を参照した。

(別紙2)

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

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*5 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.01	0.36*2	0.23*2	0.40*2	0.36*2
豚の脂肪	0.01				
豚の肝臓	0.01	0.00	0.00	0.00*4	0.00
豚の腎臓	0.01	0.00	0*3	0.00*4	0.00
豚の食用部分*1、	0.01	0.00	0.00	0.00*4	0.00
計		0.36	0.23	0.41	0.36
ADI 比 (%)		0.02	0.05	0.02	0.02

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

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、小腸の値を参照した。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(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22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成22年 7月30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]

- | | |
|---------|-----------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 生方 公子 | 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 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 |
| 山添 康 | 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教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 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 |

(○：部会長)

(答申案)

アセトアミノフェン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.01
豚の脂肪	0.01
豚の肝臓	0.01
豚の腎臓	0.01
豚の食用部分*	0.01

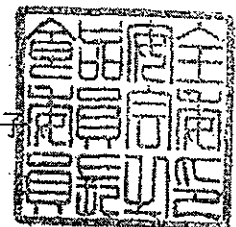
*：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第433号
平成22年6月3日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年1月30日付け厚生労働省発食安0130001号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアセトアミノフェン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

アセトアミノフェンの一日摂取許容量を0.03 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

アセトアミノフェン

2010年6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	3
○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・血漿中濃度・混餌投与)	8
(5) 薬物動態試験 (豚・血漿中濃度・経口投与)	9
(6) 薬物動態試験 (豚・排泄・混餌投与)	10
(7) 薬物動態試験 (豚・排泄・経口投与)	10
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (豚・経口投与①)	11
(2) 残留試験 (豚・経口投与②)	12
3. 急性毒性試験	12
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、LD ₅₀)	12
(2) 急性毒性試験 (イヌ・致死量)	13
4. 亜急性毒性試験	13
(1) 19日間亜急性毒性試験 (ラット)	13
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	14
(3) 13週間亜急性毒性試験 (マウス)	16
(参考1) 14日間亜急性毒性試験 (マウス)	17
(参考2) 14日間亜急性毒性試験 (ラット)	17
5. 慢性毒性/発がん性試験	17
(1) 104週間発がん性試験 (マウス)	17

(2) 134週間発がん性試験 (マウス)	18
(3) 104週間発がん性試験 (ラット)	19
(4) 104週間発がん性試験 (ラット)	20
6. 生殖発生毒性試験	21
(1) 継続繁殖毒性試験 (マウス)	21
(2) 繁殖毒性試験 (雄ラット)	22
(3) 器官形成期投与試験 (マウス)	23
(4) 器官形成期投与試験 (ラット)	24
(参考1) 妊娠末期単回投与試験 (ラット)	24
(参考2) 長期反復投与繁殖試験 (マウス)	24
7. 遺伝毒性試験	24
(1) 遺伝毒性試験の結果一覧	24
(2) EMEAにおける遺伝毒性の評価	27
8. 一般薬理試験	28
9. ヒトへの影響	29
(1) 経口投与試験	29
(2) 肝・腎臓毒性のメカニズム	29
(3) 肝毒性及び腎毒性に関する知見	30
(4) 疫学的知見	30
III. 食品健康影響評価	31
1. 毒性学的影響について	31
(1) 亜急性毒性試験	31
(2) 発がん性試験	31
(3) 生殖発生毒性試験	31
(4) 遺伝毒性試験	32
(5) ヒトにおける影響	32
2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	33
(1) EMEAにおける評価	33
(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	33
3. 食品健康影響評価について	33
▪ 別紙 1: 検査値等略称	34
▪ 参照	35

〈審議の経緯〉

- 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）、関係書類の接受
- 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 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 6月 1日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 6月 3日 第334回食品安全委員会（報告）
（同日付け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

（2009年7月1日から）

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

〈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 文至
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る物質であるとみなされる。しかし、低用量では解毒代謝などの機構により、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曝露することはないものと考えられる。また、発がん性試験においては、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

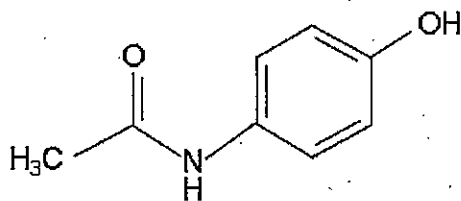
4. 分子式

$C_8H_9NO_2$

5. 分子量

151.16

6. 構造式



7. 開発の経緯 (参照 1、2)

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、1893 年にヒト用医薬品として初めて使用された。

ヒト用医薬品としては、治療用量で胃に対する刺激及び興奮・眠気などの副作用、依存性等がないことから、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・販売されているが、日本では未承認である。

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 3)

ラット (Wistar 系アルビノ、雄、100~150 g) に ^{131}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、経時的 (投与 15、30、60 及び 120 分後) に剖検し、RTLC