

(Radio Thin Layer Chromatography) により体内分布を調べた。

¹³¹I は肺、肝臓、腎臓、膵臓、血液、胃及び脳のある領域で認められた。肺、腎臓、膵臓及び血液の投与 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/g¹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 4)

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、100 mg /kg 体重) し、経時的に血漿中濃度、組織内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_{max} 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 _{max} (µg/mL)	AUC (µg · h/mL)	T _{max} (h)	Kel (h ⁻¹)	T _{1/2} (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	0.5	0.580	1.19

組織内濃度を表 3 に示した。組織内濃度は肝臓、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内濃度 (µg/g 又は mL)

	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.

¹ %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	0.6	N.D.

*: ラット 6 匹の合計値

n=6

N.D.: 検出されず。定量限界: 0.1 µg/g

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 5)

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 時間後における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・血漿中濃度・混餌投与) (参照 6)

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 mg/kg 体重) し、経時的 (投与 0.5、1、1.5、

2、3、4、6及び9時間後)に血漿中濃度についてHPLC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5及び6に示した。

表5 豚のアセトアミノフェン混餌投与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	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 µg/mL

n=3

表6 豚のアセトアミノフェン混餌投与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 _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (h · µg/mL)	T _{1/2} (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

(5) 薬物動態試験 (豚・血漿中濃度・経口投与) (参照7)

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、経時的 (投与0.5、1、1.5、2、3、4、6及び9時間後) に血漿中濃度についてHPLC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7及び8に示した。

表7 豚のアセトアミノフェン経口投与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8 豚のアセトアミノフェン経口投与における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与量	T _{max}	C _{max}	AUC _{0-∞}	T _{1/2}

(mg/kg 体重)	(h)	($\mu\text{g/mL}$)	(h · $\mu\text{g/mL}$)	(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

(6) 薬物動態試験 (豚・排泄・混餌投与) (参照 8)

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 24 及び 48 時間後に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量 (未変化体) を表 9 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 0.1~0.5% 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 9 アセトアミノフェンの混餌投与における豚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)	0.3	0.0391	0.3 (0.2)
105	186	1.19	0.164	1.35 (0.7)	0.1	0.035	0.14 (0.1)
110	195	4.19	0.109	4.3 (2.2)	0.96	0.032	0.99 (0.5)

(7) 薬物動態試験 (豚・排泄・経口投与) (参照 9)

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 HPLC 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 10 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 時間後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

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は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 10 豚のアセトアミノフェン経口投与におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均排泄量

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)	6~12	12~24 (6~12)	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 (mg)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚・経口投与①) (参照 10)

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、経時的 (最終投与 1、2 及び 3 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 11 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 11 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	最終投与後時間 (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 11)

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、経時的 (最終投与 1、2 及び 3 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 12 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、対照群は全試料が定量限界未満であった。

表 12 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	最終投与後時間 (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. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、LD₅₀) (参照 1、12~14)

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 LD₅₀ を表 13 に示した。

表 13 アセトアミノフェンの経口投与における LD₅₀

動物種	条件等	体重 (g)	LD ₅₀ (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)	
	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 15)

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髓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、自発運動低下などが認められた。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髓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14)。

表14 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 16)

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つ

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、320mg/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 (1/4 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 (1/4 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 17)

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。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 15)。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 16)。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 15 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 16 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 17)。

表 17 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"> ・ 死亡 (2 例) ・ 肝細胞壊死 ・ 高度尿細管再生 ・ 尿細管円柱 ・ 尿細管上皮壊死 ・ 精巣萎縮 ・ 胸腺及びリンパ節のリンパ球減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (2 例) ・ 肝細胞壊死 ・ 肝慢性活動性炎症 ・ 肝細胞肥大 ・ 高度尿細管再生 ・ 尿細管円柱 ・ 子宮及び卵巣の萎縮 ・ 胸腺及びリンパ節のリンパ球減少
12,500 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝慢性活動性炎症 ・ 肝細胞肥大 	

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後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 投与群の全て、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 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 17)

マウス (B6C3F₁, 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 匹の全臓器について、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。

死亡が雌雄の投与群で散見されたが、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、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²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

² 体重比重量を比重量という。以下同じ。

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、淡黄褐色の色素または微細な鈣質沈着（石灰沈着）を伴う大型細胞も見られた。雄の6,200ppm、雌の12,500ppm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。

(参考1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）（参照17）

マウス（B6C3F₁、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4,000ppm）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。

(参考2) 14日間亜急性毒性試験（ラット）（参照17）

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12,500ppm）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。

12,500ppm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、12,500ppm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17）

マウス（B6C3F₁、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6,000ppm）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・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6,000ppm投与群において、それぞれ雄で90、450及び1,000mg/kg体重/日、雌で110、600及び1,200mg/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、雌雄の 3,000 ppm 以上投与群で有意な増加がみられた (表 18)。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 18 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 18)

マウス (B6C3F₁、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 19)

死亡率は、対照群を含む各群に相違は認められなかった。

摂餌量は、投与群及び対照群に投与に起因する影響は認められなかった。

表 19 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

体重は、投与群の雄において試験期間中の後期 2/3 の期間において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、対照群を含む各群に造血組織 (骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節)、肺、肝臓、下垂体、消化管、子宮、卵巣、乳腺、副腎及び皮膚に腫瘍が認められたが、発生率に差異は認められなかった。

本試験において発がん性は認められなかった。

(3) 104 週間発がん性試験 (ラット) (参照 17、19、20)

ラット (F344/N 系、7~8 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。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 30、150 及び 300 mg/kg 体重/日、雌で 35、160 及び 320 mg/kg 体重/日であった。なお、投与 15 ヶ月後に各群雌雄各 10 匹を無作為に選択して中間評価に供した。十分な血液学的検査及び血液生化学的検査は実施されていない。

死亡率、一般状態、体重及び摂餌量は、対照群と投与群に相違は認められず、投与に起因する影響は認められなかった。

投与 15 ヶ月後において、発がん性及び被験物質投与に起因する毒性所見は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、造血系、腎臓及び上皮小体において投与に起因すると考えられる所見が認められた。

造血系では、雌ラットの対照群及び投与群に単核細胞性白血病の発生が認められ、6,000 ppm 投与群では対照群に比べて有意に増加した (表 20) が、投与群の雄ではわずかに減少した。

腎臓では、慢性腎症の発生率が雌雄共に対照群を含む全投与群において高発生率 (86~100 %) であった。また、重篤度については重度を 4 つに分類し、各投与群のスコアを算出している (表 21)。600 ppm 以上の投与群の雄で、慢性腎症の発生頻度の増加はないが、重篤度の有意な増加が認められた。なお、雌では慢性腎症の有意な増悪化又は増加は認められなかった。腎尿細管上皮の過形成については投与群の雄で対照群に比べてやや高い頻度で発生した。

上皮小体で見られた過形成は、両側の広範性の腺拡張が特徴的で、雄ラットに用量依存的に発現が認められた（対照群：0/42例、600 ppm 投与群：4/45例、3,000 ppm 投与群：6/46例、6,000 ppm 投与群：8/45例）。また、上皮小体過形成は、3,000 及び 6,000 ppm 投与群の各 1 例を除き重篤な腎症が生じたラットで発現し、投与群雄において上皮小体過形成の発現増加が見られたことから、慢性腎症の重篤度増大による二次的変化と考えられた。

本試験において、600 ppm (30 mg/kg 体重/日) 投与群の雄では、慢性腎症の重篤度の有意な増加が認められたことから、LOAEL は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 20 雌ラットにおける単核細胞性白血病の発生率 (%)

	検査室 背景データ	NTP 背景データ	0 ppm	600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
発生率 (%)	16.5 (6-28)	20.8 (6-40)	18	34	30	48*

* : $p < 0.05$

表 21 ラットの慢性腎症の重篤度及び発生率の比較

	慢性腎症	0 ppm	600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
雄	重篤度 (スコア)	2.30	2.56*	2.64*	2.78*
	(発生率 (%))	(100)	(100)	(100)	(98)
雌	重篤度 (スコア)	1.44	1.58	1.64	1.72
	(発生率 (%))	(96)	(98)	(94)	(86)

* : $p < 0.05$

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌において単核細胞性白血病が有意に増加し、背景データの中央値よりも上回っていたことから、雌において発がん性の可能性が示唆されたが、背景データの範囲の上限と比べて、6,000 ppm 群での発生頻度は明らかに高いものとはみなせなかったことから、NTP では雌の F344 系ラットにおけるアセトアミノフェンの発がん性について、“equivocal evidence (あいまいな証拠)” と結論づけている。一方、雄では発がん性は認められなかった。

さらに、単核細胞性白血病が F344 系ラットにおいて、加齢により高率に発生することが公表文献等で報告されていることから、本試験で認められた単核細胞性白血病は、F344 系ラットに系統特異的に発生したものと考えられ、また、他動物種のマウスの発がん性試験では白血病の発生頻度における増加は投与群に見られていないことから、ヒトにおける発がん性の評価に外挿することは適切ではないと考えられる。

(4) 104 週間発がん性試験 (ラット) (参照 21)

ラット (F344 系、5 週齢、雌雄各 50 匹/群) にアセトアミノフェンを 104 週間混餌投

与 (雄: 0, 0.45 及び 0.9 %, 雌: 0, 0.65 及び 1.3 %) し、投与 130 週後まで観察した。試験終了後、死亡例も含め全例について剖検し、病理組織学的検査を実施した。なお、アセトアミノフェンの一日平均摂取量は、低用量及び高用量群において、それぞれ雄で 195.4 及び 402.1 mg/kg 体重/日、雌で 335.7 及び 688.0 mg/kg 体重/日であった。

死亡率は、対照群と投与群に相違は認められなかった。

一般状態における腫瘍の発生状況において対照群と投与群に相違は認められなかった。体重は、低用量群の雌を除いて試験当初又は試験期間を通じて増加抑制が認められたが、徐々に回復し、投与 104 週後の対照群に対する投与群の比重量は 93.1~102.3 % であった。

摂取量は、一部の期間を除き、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、対照群及び投与群に種々の腫瘍が認められたが、アセトアミノフェン投与による用量相関性のある発生頻度の増加はなかった。

本試験において発がん性は認められなかった。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 継続繁殖毒性試験 (マウス) (参照 22)

マウス (Swiss CD-1 系、11 週齢、雌雄各 20 匹/投与群、雌雄各 40 匹/対照群) にアセトアミノフェンを混餌投与 (0, 0.25, 0.5 及び 1.0 %: 表 22) し、繁殖毒性について検討した。

表 22 マウスに投与したアセトアミノフェンの混餌濃度及び換算投与量

混餌濃度 (%)	0	0.25	0.5	1.0
(ppm)	0	2,500	5,000	10,000
換算投与量 (mg/kg 体重/日)	0	357	715	1,430

投与は、交配開始前 1 週間、雌雄 1 対 1 同居交配期間 14 週間及び同居交配終了後 3 週間の合計 18 週間にわたって行い、一般状態、摂取量及び体重を調べた。各雌雄の組について出産回数、出産時の生存児数、生存率、性比及び体重を調べ、児はと殺した。最終産児 (通常 4 又は 5 産目) については哺育し、生後 28 日に離乳した後に親動物 (P) をと殺した。離乳児は F₁ 世代の親動物として被験物質の投与を継続し、74±10 日齢に達した時点で 1 週間交配して繁殖毒性について検討を行った。F₂ 児出産後にすべての動物をと殺し、1.0 % 投与群及び対照群の F₁ 親動物 (109±10 日齢) については、臓器重量の測定、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査に供した。

P 及び F₁ 世代の親動物の生殖能に対するアセトアミノフェンの影響を表 23 に示した。

P 親動物では、試験期間中 4 例 (0.25 % 投与群の雌雄各 1 例、0.5 及び 1.0 % 投与群の雌各 1 例) が死亡したが、投与に起因するものではないと考えられた。妊娠率に投与による影響は認められなかったが、平均出産回数は 1.0 % 投与群で有意に減少した。この減少は、5 産に至らなかった組が 19 組中 6 組発生したことによるものであり、5 産目が得られた組については、平均生存児数の減少が認められた (正常では 11 又は 12 例に対し 9 例)。生存児率、性比及び児体重については、投与による影響は認められなかった。

F₁親動物では、離乳時（生後 28 日）及び交配時（生後 74±10 日）の体重が離乳時の 0.25%投与群の雄を除いた全投与群において対照群より有意に低かった。繁殖能については、交尾率、妊娠率、平均生存児数及び生存児率に投与の影響はみられなかったが、1.0%投与群では、生存 F₂児体重が対照群に比較して有意に減少した。

表 23 アセトアミノフェンの生殖能に対する毒性影響

パラメータ			混餌濃度 (%)				
			0	0.25	0.5	1.0	
P	妊娠組数/総組数		40/40	18/18	19/19	19/19	
	1 組当たり出産回数		4.83±0.11	4.94±0.13	4.84±0.09	4.68±0.11*	
	1 腹当たり生存児数		11.53±0.33	12.00±0.57	10.99±0.65	10.52±0.38	
	生存児率		98±1	99±0	99±0	98±1	
	生存児体重 (g)		1.61±0.01	1.63±0.02	1.68±0.04	1.60±0.02	
F ₁	出生後体重 (g)	0 日齢	雄	1.64±0.03	1.68±0.04	1.69±0.04	1.68±0.07
			雌	1.59±0.03	1.61±0.03	1.63±0.04	1.61±0.06
	28 日齢	離乳時	雄	17.25±0.49	15.95±0.54	14.38±0.56*	11.37±0.61*
			雌	15.46±0.43	13.88±0.50*	13.62±0.45*	11.08±0.55*
	74±10.0 日齢	交配時	雄	35.39±0.74	33.38±0.44*	32.49±0.51*	28.92±0.43*
			雌	29.04±0.70	26.04±0.56*	26.28±0.54*	24.23±0.34*
	膣栓を有する雌/全同居雌		18/19	19/20	20/20	19/20	
	妊娠数/膣栓雌数		16/18	19/19	20/20	18/19	
	1 腹当たり生存児数		11.63±0.60	10.26±0.34	11.95±0.48	10.22±0.57	
	生存児率		99±1	97±2	100±0	99±1	
生存児体重 (g)		1.53±0.03	1.52±0.03	1.54±0.02	1.39±0.02**		

* : $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

臓器重量については、雄では被験物質投与の影響は認められなかったが、1.0%投与群の雌で肝臓及び脳の比重量に有意な増加、下垂体比重量に有意な減少が認められた。

精子検査では、精巣上体尾部精子の運動精子率及び濃度に投与の影響は認められなかったが、1.0%投与群で形態異常精子率に有意な増加が認められた。

生殖器官の病理組織学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、F₁動物の体重に有意な増加抑制が認められたことから、LOAELは0.25% (357 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

(2) 繁殖毒性試験 (雄ラット) (参照 23)

ラット (交雑アルビノ、雄) にアセトアミノフェンを 30 日間強制経口投与 (0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日:1%メチルセルロース懸濁液) し、繁殖能、肝機能検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査を行った。

試験期間中、投与に起因する死亡例は認められず、体重や摂餌量、飲水量に影響は認められなかった。

投与期間終了後に行った交尾行動の観察では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で乗駕回数や挿入回数の有意な減少など、性行動に対する影響が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、初回投与 2 時間後においても同様の影響が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄を、発情前期の無処置雌と交配した結果では、交尾率に投与の影響は認められなかったが、膣垢中精子に有意な数の減少と運動性の低下が認められ、受胎率が低下した。また、着床前胚死亡率の有意な増加と平均着床数の有意な減少も認められたが、着床後の胚死亡率には影響は見られなかった。これらの繁殖能に対する影響は、投与終了後 30 日で回復した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群について実施した肝機能検査では、ALT に投与の影響は見られなかったが、AST に有意な上昇が認められた。剖検では投与に起因する変化は認められなかったが、臓器重量では、精巣比重量に有意な減少が認められた。病理組織学的検査では、肝臓に軽度の炎症性細胞の肝門脈浸潤と肝小葉肥大が認められた。精細管の腔内には、アポトーシスを起こしたパキテン期精母細胞や前期精子細胞が多数認められた。

以上の結果から、アセトアミノフェンは 500 mg/kg 体重/日以上の用量で雄ラットの繁殖能に阻害作用が認められるが、休薬によって回復が可能であると考えられた。

(3) 器官形成期投与試験 (マウス) (参照 24)

妊娠マウス (SLC-ICR 系、10 週齢、21 匹/群) にアセトアミノフェンを強制経口投与 (0、100、300 及び 900 mg/kg 体重/日) し、母動物及び胎児に対する影響について検討した。投与は妊娠 6 日から 15 日に実施し、各群 14 匹は妊娠 18 日に帝王切開して胎児の検査を行った。残り 7 匹は自然分娩させ、分娩 21 日後に剖検して分娩率 (分娩児数/着床痕数) 及び妊娠期間等について調べた。また、児動物に及ぼす影響についても生後 6 週間観察した。

母動物については、300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の増加抑制が認められたが、一般状態、摂餌量及び摂水量に投与の影響は認められなかった。また、分娩率及び妊娠期間にも影響は認められなかった。

胎児については、着床数、胚/胎児死亡率、生存児体重、胎盤重量及び性比に有意な差は見られなかった。また、外表及び内臓には投与に起因する異常は認められなかったが、300 mg/kg 体重/日以上投与群で中節骨に有意な骨化遅延が認められた。

生後の児動物については、性比、生後 4 日死亡率、離乳時生存率、離乳後生存率に被験物質投与の影響は見られなかった。体重増加量、身体発育、性成熟及び行動観察 (情動行動、運動機能、学習能力) の結果でも、投与による影響は認められなかったが、900 mg/kg 体重/日投与群において雌の肝臓重量に有意な減少が認められた。

以上より、本試験において 300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制、妊娠末期胎児に骨化遅延が認められたことから、マウスの母動物及び児動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。