

(4) 器官形成期投与試験 (ラット) (参照 25)

妊娠ラット (SD 系、16~18 匹/群) にアセトアミノフェンを強制経口投与 (0、125 及び 250 mg/kg 体重/日 : 0.5 %メチルセルロース懸濁液) して、体重、胎児及び胎盤に対する影響について検討した。投与は妊娠 8 日から 19 日まで実施し、妊娠 20 日に剖検した。

妊娠ラットの平均体重は、いずれの投与群においても対照群と比べて有意な差は認められなかった。

剖検の結果、125 mg/kg 体重/日投与群において胚/胎児吸収数の増加と胎児体長の短縮が認められたが、250 mg/kg 体重/日投与群では投与の影響は認められなかった。胎児体重及び胎盤重量においては、投与群と対照群に差は認められなかった。胚/胎児吸収数の増加と胎児体長の短縮には用量相関関係がみられなかったことから、125 mg/kg 体重/日投与群でみられた影響は、アセトアミノフェン投与によるものではないと考えられた。

以上より、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参考 1) 妊娠末期単回投与試験 (ラット) (参照 26)

ラット (妊娠 21 日) にアセトアミノフェンを強制経口投与 (0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重) し、胎生期動脈管に対する収縮作用について検討を行った。投与 4 時間後に帝王切開で取り出した胎児を呼吸開始前に直ちに -80 °C のドライアイス・アセトンに投入、凍結し、マイクロームで切り、動脈管内径を計測した。その結果、臨床投与量での動脈管収縮作用は軽度であった。

(参考 2) 長期反復投与繁殖試験 (マウス) (参照 27)

マウス (ABC-A 系、雄 20 匹+雌 30 匹/投与群、131 匹/対照群) にアセトアミノフェンを 50 週間以上混餌投与 (0、0.1、0.5 及び 1 %) し、生殖への影響について検討した。5 世代にわたって試験を継続する予定であったが、各投与群では出生数が減少し、いずれの濃度においても第 1 世代を超えて試験を継続することができなかった。なお、アセトアミノフェンの一日平均摂取量は 0.1、0.5、1 %投与群でそれぞれ 130、615 及び 1,210 mg/kg 体重/日であった。

各投与群においては、平均生存期間が有意に短縮されたほか、出産率及び離乳率の低下が認められた。

7. 遺伝毒性試験 (参照 28~38)

(1) 遺伝毒性試験の結果一覧

アセトアミノフェンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 24 及び 25 にまとめた。

表 24 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	5、50、500、1,000、2,500、 5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 28)
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537、TA1538	0.1、0.5、1、5、10、50 mg/plate (±S9)	陰性 (参照 29)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102	0.5、1、5、10、20 mM (+S9)	陰性 (参照 30)
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出 試験)	ラット肝臓がん細胞	10 mM	陰性 (参照 30)
	チャイニーズハムスター V79 細胞	1、3、10 mM 2 時間処理	陽性 ¹⁾ (参照 31)
DNA 合成阻害 試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5、1 mM 30 分間処理	陽性 (参照 31)
不定期 DNA 合 成試験 (UDS 試験)	マウス肝臓細胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、 10 mM	一部で陽性 ²⁾ (参照 30)
	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.25、0.5、1、2.5、10 mM 2 時間処理	陰性 (参照 31)
	マウス肝臓初代培養細胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、 10 mM (±MC 及び PCB による前処理) 18~19 時間処理	一部で陽性 ³⁾ (参照 32)
	ラット肝臓初代培養細胞	0.5、1、2.5、5、7.5、10 mM (-S9) 18~19 時間処理	陽性 ⁴⁾ (参照 32)
	ハムスター肝臓初代培養細 胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5 mM (-S9) 18~19 時間処理	陰性 ⁵⁾ (参照 32)
	モルモット肝臓初代培養細 胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、 10 mM (-S9) 18~19 時間処理	陰性 ⁶⁾ (参照 32)
姉妹染色分体交 換試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	1、3、10 mM (±マウ ス肝実質細胞共培養) 2 時間処理	陽性 ⁷⁾ (参照 31)
		0、12.5、25、50、100 µg/mL (±ラット肝実質 細胞共培養)	陽性 ⁸⁾ (参照 33)

染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.1、0.316、1、3.16、10 mM (±S9) 処理時間 (処理開始後細胞採取時間；単位一時間)：6 (12)、2 (12)、12 (12)、24 (24)	一部で陽性 ⁹⁾ (参照 34)
		0、25、50、100、200 µg/mL (±ラット肝実質細胞共培養) 24、48 時間処理	陽性 ¹⁰⁾ (参照 33)
小核試験	ラット腎線維芽細胞株 NRK-49F	5、10、20 mM 60 分間処理	一部で陽性 ¹¹⁾ (参照 35)

- 1)：5.0 mM 以上で DNA 修復合成を増加し、細胞毒性も認められた。
- 2)：用量依存性の増加が認められた。
- 3)：5 mM を超える濃度で陽性。5 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。MC 及び PCB で前処理したマウスの肝臓初代培養細胞では、不定期 DNA 合成及び肝臓細胞毒性の閾値低下。
- 4)：用量依存性の軽度の増加が認められた。5 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。
- 5)：0.5~1.0 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。
- 6)：5 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。
- 7)：マウス肝細胞との共培養による影響は認められず、10 mM で約 2 倍の増加が認められた。
- 8)：用量依存性の増加が認められた。12.5 µg/mL はラット肝実質細胞との共培養した場合のみ実施。
- 9)：-S9 下でほとんどの処理時間において 1 mM を超える用量で陽性。+S9 下の 1 mM を越える用量で陽性。+S9 下で分裂中期細胞に対し、1 mM を超える用量で陽性。
- 10)：用量依存性の増加が認められた。24 時間処理より 48 時間処理で異常を伴った細胞の出現率が増加。ラット肝実質細胞と共培養を行った時よりも行わなかった時の方が異常を伴った細胞の出現率が増加。
- 11)：10 mM 以上の用量で陽性。

表 25 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
染色体異常試験	マウス、雄、9~12 週齢 5 匹/群	100、200、400、800 mg/kg 体重 単回投与	一部で陽性 ¹⁾ (参照 36)
	マウス、雄、9~12 週齢 5 匹/群	100、200、400 mg/kg 体重/日 3 及び 5 日間 反復投与	一部で陽性 ²⁾ (参照 36)
	ラット胎児	0、500、1,000 mg/kg 体重/日 母動物の交尾 2 週間前から交尾成立 11.5 日後までの 28 日間 経口投与	陽性 ³⁾ (参照 37)

姉妹染色分体交換試験	マウス、雄、9~12週齢 5匹/群	100、200、400、800 mg/kg 体重 単回投与	一部で陽性 ¹⁾ (参照 36)
不定期 DNA 合成試験	健常ヒト、男 3 名、女 8 名 平均 37.7±6.1 才 末梢血リンパ球	1,000 mg×3 回/8 時間 (治療用量) 判定：初回投与 24、72、 168 時間後	一部で陽性 ⁴⁾ (参照 38)
小核試験	健常ヒト、男 3 名、女 8 名 平均 37.7±6.1 才 頬粘膜細胞	1,000 mg×3 回/8 時間 (治療用量) 判定：初回投与 24、72、 168 時間後	一部で陽性 ⁵⁾ (参照 38)

- 1) : 400 mg/kg 体重以上投与群の骨髄 (体細胞) 及び精母細胞 (胚細胞) で陽性。
- 2) : 400 mg/kg 体重/日の 3 及び 5 日間投与群の骨髄 (体細胞) 及び精母細胞 (胚細胞) で陽性。
- 3) : 染色体異常を有する胎児の発生頻度は 500 mg/kg 体重/日のみ有意差あり。
- 4) : 初回投与 24 時間後のみ陽性。
- 5) : 初回投与 72 時間後のみ陽性。

in vitro の細菌を用いた Ames 試験及び不定期 DNA 合成試験 (チャイニーズハムスター-V79 細胞、ハムスター及びモルモット肝臓細胞) では陰性を示したが、げっ歯類動物細胞を用いた DNA 損傷試験 (アルカリ溶出試験)、DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験 (マウス及びラット肝臓細胞)、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験において陽性又は一部で陽性を示した。また、*in vivo* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、小核試験ではいずれも一部で陽性を示した。

in vitro 試験における陽性結果は 0.5 mM 以上と比較的高用量で認められている。一方、*in vivo* の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では 400 mg/kg 体重以上で陽性を示していることから、高用量で処理した場合に、マウス骨髄及び精母細胞に対して顕著な細胞遺伝学的な毒性を示すと考えられた。また、不定期 DNA 合成試験では初回投与 24 時間後のみ、小核試験では初回投与 72 時間後のみに陽性結果が得られているがそれ以外の処理時間では陽性の結果は認められなかった。これらの結果から、アセトアミノフェンが体内に高濃度で長時間暴露することにより DNA 損傷及び染色体異常を誘発することを示唆するものと考えられた。

したがって、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、染色体異常を発現させる物質とみなされる。*in vivo* においても高用量において染色体異常を誘発するが、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。

(2) EMEA における遺伝毒性の評価 (参照 2、69)

一連の Ames 試験で、アセトアミノフェンもその代謝物である *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノイミン (NAPQI) も細菌の遺伝子突然変異を誘発することはなかった。*In vitro* 及び *in vivo* で DNA との共有結合が認められた。DNA 修復に関するアッセイの結果は一貫性が認められなかった。アセトアミノフェンは微小管重合に影響することはなかつ

たが、*in vitro*において姉妹染色分体交換を誘発したほか、*in vitro*及び*in vivo*のいずれにおいても染色体構造異常を誘発した。これらの作用機序は十分に解明されていないが、反応性中間代謝物によって肝毒性及び腎毒性が誘発される機序と同様と思われる。これらの作用は、治療用量における血漿中濃度となる3~10倍の細胞毒性を示す濃度でのみ発生すると思われ、突然変異誘発性が認められず、かつ治療用量範囲を上回る閾値用量が存在することを示している。いくつかの試験で、ヒトにおける*in vivo*で染色体構造異常が誘発されることが示されている。しかし、これらの試験の方法論及び解釈には批判があり、最近、実施された多数の被験者によるよく管理された二重盲検試験では、染色体構造異常誘発性は認められなかった。生殖細胞DNAに対するアセトアミノフェンの作用に関して信頼できる報告はないが、細胞毒性を示す高用量を投与した場合を除いて、このような染色体異常が発生するのではないかと考える理由はない。

実験的研究では高用量で染色体を損傷することが示されているが、ヒトでの染色体構造異常誘発性に関する試験については、最近の試験では陰性の結果が得られており、あいまいな試験結果となっている。

EMEAでは、総合的には、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を誘発しないが、染色体異常誘発に関しては、*in vivo*においても高用量で誘発する場合があるとしている。しかし、アセトアミノフェンの染色体異常誘発作用には閾値があると考えられるため、細胞毒性を示さない低用量では遺伝毒性を示さないと結論している。

8. 一般薬理試験 (参照 11、39)

アセトアミノフェンの一般薬理試験が各種実施されており、結果を表26に示した。中枢神経の自発運動低下、睡眠時間増強等、いずれも高用量投与で影響が認められた。

表26 アセトアミノフェンの一般薬理試験結果

作用	検査項目又は試験の種類	動物種	投与経路 投与量	試験結果 (投与量の単位省略)
解熱 (参照 39)	直腸温	ウサギ	直腸内 50~400 mg/匹	50~400 : 誘発された発熱の抑制 400 : わずかに体温低下
鎮痛 (参照 39)	酢酸ストレッチング法	マウス (dd系)	経口 180~311 mg/kg 体重	180~311 : 苦悶反応抑制 ED ₅₀ : 255
	Randall-Selitto 法	ラット (Wistar系)	経口 200~800 mg/kg 体重	200~800 : 炎症足の疼痛閾値上昇
抗炎症 (参照 39)	Carrageenin 足趾浮腫法	ラット (Wistar系)	経口 100~1,000 mg/kg 体重	100 : 変化なし 200~1,000 : 炎症による浮腫抑制
中枢神経系 (参照 39)	行動観察	マウス (dd-Y系)	経口 100~800 mg	100 : 変化なし 300 : 軽度の自発運動低下、鎮静 1~2 時間後回復 600、800 : 鎮静、うずくまり、 呼吸数の減少、立毛

				3~4 時間後回復
	睡眠時間増強作用	マウス (dd-Y 系)	経口 100~500 mg/kg 体重	100: 変化なし 300、500: 睡眠時間延長
	自発運動に対する作用	マウス (dd-Y 系)	経口 100~600 mg/kg 体重	100~600: 用量依存的な自発運動量 減少
血液系 (参照 39)	溶血作用	ウサギ血球	0.5、1、2% 溶液	0.5、1: 溶血作用なし 2: 軽度溶血
循環器系 (参照 11)	冠血流量	ネコ摘出心臓	2 mg	2: 拍動の強度又は心拍数を顕著に 変化させることなく、冠血流量を中 等度増加

9. ヒトへの影響 (参照 2、40~68)

(1) 経口投与試験

小児患者 (1.5~8 歳、26 人) にパラセタモール液剤を経口投与 (5、10、20 mg/kg 体重) し、平均血中濃度及び体温変化について調べた。

平均血中濃度及び体温変化の結果から、パラセタモールの投与量が増えるに従って血中濃度は高くなり、同時に体温降下作用は増強され、より長い時間維持された。5 mg/kg 体重投与群の体温降下作用は統計学的に有意なものではなかったが、10 mg/kg 体重以上投与群では有意な体温降下が認められ、特に 20 mg/kg 体重では強く認められた。よって、5 mg/kg 体重の用量を投与しても解熱剤としての作用は持たないと考えられた。

一方、EMEA の評価においては、小児に対する投与試験では十分な解熱作用を得るためにアセトアミノフェン 10~15 mg/kg 体重の用量を 4 時間毎に投与する必要があるが、5 mg/kg 体重の経口投与では解熱作用は不十分であったほか、別試験では小児に対する 5 mg/kg 体重の用量は解熱剤としてプラセボと同様に効果がなかった。しかし、いくつかの国における臨床用量について考慮し、5 mg/kg 体重の用量が特定の病状におけるヒト幼児の推奨用量とされていること等から総合的に判断した結果、5 mg/kg 体重の用量で影響があることを否定できないことから、ヒトの幼児における薬理学的な LOEL は 5 mg/kg 体重と結論している。

(2) 肝・腎臓毒性のメカニズム

アセトアミノフェンの肝毒性が起こるメカニズムは、次のとおりである。

アセトアミノフェンは原則的にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝されるが、マイナーな代謝経路のチトクロム P-450 による酸化で、中間代謝物の求電子性の高い化合物 NAPQI が生成される。治療用量では、この中間代謝物は急速にグルタチオンにより抱合されて無毒化される。しかし、大量に服用した場合には抱合代謝されなかった NAPQI が肝細胞タンパク質及び DNA と共有結合するため、肝臓壊死を生じる。また、腎臓では腎尿細管のタンパク質と結合して、腎毒性を生じる。

毒性用量では、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合の飽和が生じ、結果的に増大した酸化

代謝の中間代謝物 NAPQI がグルタチオンの枯渇とこの中間代謝物の蓄積を導き毒性を示す。

(3) 肝毒性及び腎毒性に関する知見

アセトアミノフェンのヒトにおける経口常用量は 325~1,000 mg (直腸では 650 mg) /ヒトで、総 1 日量は 4 g/ヒト (66.7 mg/kg 体重/日³) を超えてはならないとされ、小児において 1 回用量は 40~480 mg/ヒトで、24 時間以内に 5 回以上投与してはならないとされている。アセトアミノフェンは推奨される治療用量において良好な忍容性を示し、慢性関節炎患者に最高推奨用量 (4 g/ヒト/日 (66.7 mg/kg 体重/日)) では、ほとんど問題が認められず、同様に関節炎患者に対し 2 年間経口投与 (9.3 g/ヒト/日 (155 mg/kg 体重/日)) した場合も胃腸障害、発疹等の軽度の一過性の副作用が 18% の被験者に認められたのみであった。また、発熱外来小児患者に 12 mg/kg 体重を単回投与しても、非ステロイド抗炎症薬で問題とされる急性消化管出血や急性腎不全等は観察されなかった。

アセトアミノフェンの急性過量投与による最も重篤な有害作用は肝毒性 (肝臓壊死) で、小児で 140 mg/kg 体重以上、成人で 7.5 g/ヒト (125mg/kg 体重/日) 以上の急速な摂取により著しい一過性の肝毒性が生じる可能性があると報告されている。肝硬変やアルコール性肝炎等慢性肝疾患を有する場合には、忍容性が低下する場合があるが、絶食等の他の要因の関与も示唆されている。また、米国腎財団における専門家会議の結果、単剤で非常に高用量のアセトアミノフェンを常用 (500 mg~1 g/kg 体重/日を数週間~数ヶ月) することで腎毒性 (腎尿細管壊死) が生じることがあるとされた。一方で、健康女性に最高推奨用量のアセトアミノフェン (4 g/ヒト/日 (66.7 mg/kg 体重/日)) を 3 日間投与した試験でも、少なくとも 1 年以上毎日 1 g/ヒト/日 (16.7 mg/kg 体重/日) を投与した場合 (累積摂取量: 2~30 kg) でも腎機能への影響は認められなかった。

以上より、アセトアミノフェンはヒトに対し忍容性が高く (慢性肝疾患患者では忍容性が低下する場合有り)、肝毒性は急性過量投与により、腎毒性は非常に高用量の常用により生じると考えられる。一過性の肝毒性が生じる量 (7.5 g/ヒト以上/日 (125mg/kg 体重/日)) を毒性量と考えると LOAEL が 125 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 疫学的知見

アセトアミノフェンの継続的な服用と各種悪性腫瘍との関連性に関する症例対照研究や前向きコホート研究による多数の国外における疫学的知見が報告されている。

血液系の悪性腫瘍については、リンパ腫 (ホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含む。)、多発性骨髄腫、急性白血病について、アセトアミノフェンの服用によるオッズ比の増加が認められている。

また、固形癌については、食道癌、腎癌及び肺癌では、アセトアミノフェンの服用がリスクの増加に関連性があるとの報告と関連性は認められないとの報告とが混在している。肝癌では、有意ではないが増加傾向が見られたと報告されている。一方、子宮内膜癌及び膀胱癌に対しては、アセトアミノフェンの影響は認められなかったと報告され

³ ヒト体重 60kg としての換算値。以下同じ。

ている。卵巣癌及び乳癌では、リスクの抑制又は抑制傾向を認めたとの報告と関連性は認められないとの報告がある。さらに、前立腺癌及び多形性膠芽腫ではリスクの抑制と関連するとの報告がある。これらの疫学的知見については、種々のバイアスや交絡因子等の影響を考慮する必要があることから更なる詳細な研究が必要である。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験及びラットを用いた 19 日間、13 週間亜急性毒性試験が実施されている。これらの試験の中で最も低い投与量で認められた毒性影響は、19 日間亜急性毒性試験（幼若ラット）における肝臓の比重量の高値、肝細胞肥大及び回腸上皮細胞の空胞化等であり、当該試験の NOAEL は 80 mg/kg 体重/日であった。

(2) 発がん性試験

発がん性試験については、マウスを用いた 104 週間、134 週間発がん性試験及びラットを用いた 104 週間発がん性試験 2 試験が実施されている。マウスを用いた試験では、発がん性は認められなかった。ラットを用いた 2 試験のうち、1 試験では対照群及び投与群に種々の腫瘍が認められたが用量相関性のある発生頻度の増加はなく、発がん性は認められなかった。ラットを用いたもう一方の試験である NTP レポートの発がん性試験データでは、雄では発がん性は認められていないが、慢性腎症の重篤度の有意な増加が認められた。雌については、6,000 ppm (320 mg/kg 体重/日：最高用量) 投与群のみで単核細胞性白血病の発生率の有意な増加が確認されているが、背景データの範囲の上限に比べて明らかに高いものではなかったことから、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。

さらに、F344 系ラットにおいて単核細胞性白血病が加齢により高率で発症が認められることが公表文献等で報告されている。したがって、発がん性試験の雌の最高投与群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認め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た。

これらの試験の中から認められた最も低い用量の毒性影響は、慢性腎症の重篤度の有意な増加であり、LOAEL は 30 mg/kg 体重/日である。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、マウスを用いた継続繁殖毒性試験、雄ラットを用いた繁殖毒性試験、ラット及びマウスの器官形成期投与試験が実施された。

継続繁殖毒性試験では、P 親動物の平均出産回数の減少及び F₁ 動物の体重増加抑制等が認められた。雄ラットを用いた繁殖毒性試験では繁殖能に阻害作用が認められたが休

薬によって回復が可能であった。また、ラット及びマウスを用いた器官形成期投与試験では、いずれも催奇形性は認められなかった。

これらの試験の中で最も低い NOAEL はマウスを用いた器官形成期投与試験における母動物及び児動物に対する 100 mg/kg 体重/日であった。

(4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* の Ames 試験、DNA 損傷試験（アルカリ溶出試験）、DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験（UDS 試験）、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験、*in vivo* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験及び小核試験が実施された。

そのうち、*in vitro* の DNA 損傷試験（アルカリ溶出試験）、DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験（マウス及びラット肝臓細胞）、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験において陽性又は一部で陽性を示した。また、*in vivo* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験及び小核試験では、いずれも一部陽性を示した。これらの結果から、アセトアミノフェンは体内に高濃度で長時間暴露することにより、DNA 損傷及び染色体異常を誘発することを示唆するものと考えられた。

EMA の評価では、遺伝毒性試験における陽性の結果は、治療用量の 3～10 倍の細胞毒性を示す濃度のみで発生し、治療用量を上回る閾値が存在することが示唆されている。総合的には、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を誘発せず、高用量において染色体異常誘発作用を示す場合があるが、細胞毒性を示さない低用量では遺伝毒性を示さないと結論づけられている。

これらのことから、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、染色体異常を発現させる物質とみなされる。*in vivo* においても高用量において染色体異常を誘発するが、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。

(5) ヒトにおける影響

アセトアミノフェンはヒト用医薬品としての長い使用歴があり、国内では解熱鎮痛剤として販売されている。また、アセトアミノフェンは主に肝臓及び腎臓に毒性影響があることが知られており、これらの毒性のメカニズムについては既に解明されている。アセトアミノフェンは、ヒトの体内でグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受けて速やかに代謝、排泄され、一部は薬物代謝酵素 P450 によるアセトアミノフェンの酸化経路によって高い活性を有する中間代謝物の NAPQI が生成されるが、臨床用量の場合、グルタチオン抱合されて無毒化される。大量に服用した場合、抱合されなかったこの NAPQI は肝細胞タンパク質等と結合するため、肝臓壊死が生じる。また、腎臓においては、この代謝物が腎尿細管のタンパク質と結合し、腎毒性を生じることが知られている。しかしながら、薬物動態における代謝、排泄、残留試験の結果を考慮すると、食用に供される動物に対して投与されたアセトアミノフェンがヒトへの肝及び腎毒性を発現させるほど高濃度で長期間、食用動物の臓器及び組織中に残留するとは考えられない。

また、疫学的知見では、アセトアミノフェン服用と悪性腫瘍との関連性について報告

されているが、これらの知見については、種々のバイアス等の影響を考慮する必要があることから、更なる詳細な研究が必要である。

2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

(1) EMEA における評価

EMEA では、ヒトの幼児における薬理学的知見に基づく LOEL 5 mg/kg 体重に、安全係数として、この LOEL が成人の最低治療用量に非常に近いことに考慮して、100 を適用し、ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定している。

ラットにおける腎臓及び肝臓への慢性影響並びにマウスにおける生殖に対する影響における NOAEL が特定できなかったため、毒性学的 ADI は算出できなかったとしている。

(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

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生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、アセトアミノフェンの残留性を考慮すると、高濃度に畜産物中に残留する可能性は小さく、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することはないものと考えられる。

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。

各種動物における毒性試験の結果からは、最も低い用量で毒性学的影響がみられたのは、ラットの 104 週間発がん性試験における慢性腎症の重篤度の有意な増加であり、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 0.03mg/kg 体重/日と設定された。

一方、ヒトにおける知見からは、EMEA から報告されているヒト幼児の薬理学的知見に基づく LOAEL 5 mg/kg 体重が得られており、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。

以上のことから、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 に比較して低い値であるため、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。

3. 食品健康影響評価について

以上より、アセトアミノフェンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

アセトアミノフェン 0.03 mg /kg 体重/日

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
Glu	グルコース
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
Kel	消失速度定数
LC/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
PLT	血小板数
PL	リン脂質
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

<参照>

- 1 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:概要
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. "PARACETAMOL", SUMMARY REPORT, 1999
- 3 Fatma Yurt Lambrecht, Kubra, Yeliz Yildirim, Cigdem Acar. Labeling of Acetaminophen with I-131 and Biodistribution in Rats, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2006, 54(2), p.245-247
- 4 川崎 良彦, 立田 和宏, 鈴木 泰, 鈴木 幸雄. 幼若動物におけるアセトアミノフェンシロップの体内動態, 薬物動態, 1994, 9(4), p.482-498
- 5 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 12-4 ME4613 の豚における分析試験
- 6 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 12-1 豚用アセトアミノフェン製剤の血中濃度測定 (混餌投与)
- 7 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 12-2 豚用アセトアミノフェン製剤の血中濃度測定 (水溶液強制経口投与)
- 8 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 12-5 豚用アセトアミノフェン製剤の排泄試験
- 9 明治製菓株式会社. 表題:豚用アセトアミノフェン製剤の排せつ試験—代謝物についての検討—:最終報告書
- 10 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 15-1 ME4613 の豚における残留性試験 (I)
- 11 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 15-2 ME4613 の豚における残留性試験 (II)
- 12 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 6-1
GALE C.BOXILL, CLINTON B. NASH, and ALLAN G. WHEELER. Comparative Pharmacological and Toxicological Evaluation of N-Acetyl-*p*-Aminophenol, Salicylamide, and Acetylsalicylic Acid, Scientific Edition, 1958, p.479-487
- 13 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 6-2
Edwin I. Goldenthal. A Compilation of LD50 Values in Newborn and adult Animals, Toxicology and Applied Pharmacology 18, 1971, P.185-207
- 14 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 6-3
J. guasch, M.Grau, J.L.Montero and A.Felipe. Pharmaco-Toxicological Effects of Acetaminophen in Rodents. Battery of Test to Screen Potential Analgesic Acetaminophen Derivatives. Meth find Exp Clin Pharmacol, 1990, 12(2), p.141-148
- 15 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 6-4

- 秋江靖樹, 石山芳則, 松井裕, 志熊廣夫, 仲澤政雄, 小野葵, 長瀬守治. アセトアミノフェンの毒性試験 (第1報) 幼若及び成熟ビーグルにおける単回経口投与毒性試験. 医薬品研究, 1993, 24(4), p.602-614
- 16 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 7-1
秋江靖樹, 藤岡繁, 石山芳則, 志熊廣夫, 仲澤政雄, 小野葵, 長瀬守治. アセトアミノフェンの毒性試験 (第2報) 幼若ラットにおける 19 日間反復経口投与毒性試験. 医薬品研究, 1993, 24(6), p.615-626
- 17 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価に係る補足資料 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤 (アレンジャー10、アレンジャー30) : 資料番号 33
- 18 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 7-4
Hiroyuki Amo, Mutsushi Matsuyama. Subchronic and Chronic Effects of Feeding of Large Amounts of Acetaminophen in B6C3F1 Mice, Japanese Journal of Hygiene, 1985, 40(2), p.567-574
- 19 Ward JM, Reynolds CW. Large Granular Lymphocyte leukemia. A Heterogeneous Lymphocytic Leukemia in F344 Rats. The American journal of pathology. 111(1), April, 1-10 (1983)
- 20 Ishmael J, Dugard PH. A review of perchloroethylene and rat mononuclear cell leukemia. Regulatory Toxicology and Pharmacology 45(2), July, 178-184 (2006)
- 21 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-12
Kogo Hiraga, Takashi Fujii. Carcinogenicity Testing of Acetaminophen in F344 Rats, Japanese journal of cancer research, 1985, 76, p.79-85
- 22 Jerry R. Reel, A. Davis Lawton, James C. Lamb IV. Reproductive Toxicity Evaluation of Acetaminophen in Swiss CD-1 Mice Using a Continuous Breeding protocol. Fundamental and Applied Toxicology 18, 233-239 (1992)
- 23 W.D. Ratnasooriya, J.R.A.C. Jayakody. Long-term administration of large doses of paracetamol impairs the reproductive competence of male rats. Asian Journal of Andrology 2000 Dec.; 2 (4) 247-255
- 24 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価に係る補足資料 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤 (アレンジャー10、アレンジャー30) : 資料番号 31
- 25 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-4
M.L. Jasiewicz, J.C. Richardson. Absence of mutagenic activity of benorylate, paracetamol and aspirin in the salmonella/mammalian microsome test, Mutation Research, 1987, 190, p.95-100
- 26 胎児循環とプロスタグランディン. 小児科の進歩. (診断と治療社) 2巻, 95-101 (1983)
- 27 Harold N. Wright. Chronic Toxicity Studies of Analgesic and Antipyretic Drugs and Congeners. Toxicology and Applied Pharmacology 11, 280-292 (1967)

- 28 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-3
James W.Oldham, Robert F. Preston, John D. Paulson. Mutagenicity Testing of Selected Analgesics in Ames *Salmonella* Strains, *Journal of Applied Toxicology*, 1986, 6(4), p.237-243
- 29 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-4
M.L. Jasiewicz, J.C.Richardson. Absence of mutagenic activity of benorylate, paracetamol and aspirin in the salmonella/mammalian microsome test, *Mutation Research*, 1987, 190, p.95-100
- 30 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-5
Erik Dybing, John A. Holme, W. Perry Gordon, Erik J. Soderlund, David C. Dahlin, Sidney D. Nelson. Genotoxicity studies with paracetamol, *Mutation Research*, 1984, 138, p.21-32
- 31 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-6
Jan K. Hongslo, Terje Christensen, Gunnar Brunborg, Christine Bjornstad, Jorn A. Holme. Genotoxic effects of paracetamol in V79 Chinese hamster cells, *Mutation research*, 1988, 204, p.333-341
- 32 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-8
Jorn A. Holme, Erik Soderlund. Species differences in cytotoxic and genotoxic effects of phenacetin and paracetamol in primary monolayer cultures of hepatocytes, *Mutation Research*, 1986, 164, p.167-175
- 33 島根 義雄. チャイニーズ・ハムスター肺由来V79細胞に対するアセトアミノフェンの突然変異誘発, *歯学*, 1985,72(5), p.1175-1187
- 34 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-7
Lutz Muller, Peter Kasper, Stephan Madle. Further investigations on the clastogenicity of paracetamol and acetylsalicylic acid in vitro, *Mutation Research*, 1991, 263, p.83-92
- 35 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-10
Timothy L. Dunn, Robert A. Gardiner, Gregory J. Seymour, Martin F. Lavin. Genotoxicity of analgesic compounds assessed by an *in vitro* micronucleus assay, *Mutation Research*, 1987, 189, p.299-306
- 36 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-9
Ayman A. Farghaly. Mutagenic Evaluation of Paracetamol in Somatic and Germ

- Cells of Mice, *Cytologia*, 2003, 68(2), p.133-139
- 37 鶴崎 孝男, 渡辺 徹一, 山本 正治. ラット胎児に及ぼす解熱鎮痛薬 (アスピリン, アセトアミノフェン) の生殖生理学的及び細胞遺伝学的影響, *日本衛生学雑誌*, 1982, 37(5), p.787-796
- 38 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 8-11
J.Topinka, R.J. Sram, G. Sirinjan, J. Kocisova, B.Binkova, I. Fojtikova. Mutagenicity studies on Paracetamol in Human volunteers II. Unsheduled DNA synthesis and micronucleus test, *Mutation Research*, 1989, 227, p.147-152
- 39 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料:添付資料 11-1
松原一誠, 久保信治. Acetaminophen の薬理学的検索 下熱鎮痛効果ならびに一般薬理作用について, 1979, *現代の診療*, 21 巻 6 号 6, p.215-223
- 40 A. Windorfer, C. Vogel. Untersuchungen über Serumkonzentrationen und Temperaturverlauf nach einer neuen oral applizierbaren flüssigen Paracetamolzubereitung, *Klinische Padiatrie*, 1976, 188, p.430-434
- 41 グッドマン・ギルマン 薬理書 (上) 薬物治療の基礎と臨床 第 10 版. 廣川書店., 896-899 (1967)
- 42 Becker N, Fortuny J, Alvaro T, Nieters A, Maynadié M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Boffetta P, Cocco PL, de Sanjose S. Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study (EPILYMPH). *Journal of cancer research and clinical oncology* 135(8), August, 1099-1107(2009)
- 43 Moysich KB, Bonner MR, Beehler GP, Marshall JR, Menezes RJ, Baker JA, Weiss JR, Chanan-Khan A. Regular analgesic use and risk of multiple myeloma. *Leukemia Research* 31(4), April, 547-51(2007)
- 44 Joli R. Weiss, Julie A. Baker, Maria R. Baer, Ravi J. Menezes, Susan Nowell, Kirsten B. Moysich. Opposing effects of aspirin and acetaminophen use on risk of adult acute leukemia. *Leukemia Research* 30(2), February, 164-169(2006)
- 45 Julie A. Baker, Joli R. Weiss, Myron S. Czuczman, Ravi J. Menezes, Christine B. Ambrosone & Kirsten B. Moysich. Regular use of aspirin or acetaminophen and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes and Control* 16(3), April, 301-308(2005)
- 46 Ikuko Kato, Karen L Koenig, Roy E Shore, Mark S Baptiste, *et al*. Use of anti-inflammatory and non-narcotic analgesic drugs and risk of non-Hodgkin's lymphoma(NHL)(United State). *Canser Causes & Control*. 13(10), December, 965-974(2002)
- 47 Ellen T. Chang, Tongzhang Zheng, Edward g. Weir, Michael Borowitz, Risa B. Mann, Donna Spiegelman, Nancy E. Mueller. Aspirin and the Risk of Hodgkin's Lymphoma in a Population-Based Case-Control Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), February 18, 305-315(2004)

- 48 Pinheiro SP, Tworoger SS, Cramer DW, Rosner BA, Hankinson SE. Use of nonsteroidal antiinflammatory agents and incidence of ovarian cancer in 2 large prospective cohorts. *American Journal of Epidemiology*, 169(11), January 1, 1378-1387(2009)
- 49 Lacey JV Jr, Sherman ME, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Medication use and risk of ovarian carcinoma: a prospective study. *International Journal of cancer*, 108(2), January 10, 281-286(2004)
- 50 Meier CR, Schmitz S, Jick H. Association between acetaminophen or nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of developing ovarian, breast, or colon cancer. *Pharmacotherapy*. 22(3), March, 303-309 (2002)
- 51 Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Coogan PF, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, Shapiro S. A case-control study of analgesic use and ovarian cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 9(9), September, 933-937 (2000)
- 52 Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, Natarajan N, Menezes RJ, Swede H. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 10(8), August, 903-906 (2001)
- 53 Friis S, Nielsen GL, Mellekjaer L, McLaughlin JK, Thulstrup AM, Blot WJ, Lipworth L, Vilstrup H, Olsen JH. Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. *International Journal of cancer*, 97(1), January 1, 96-101(2002)
- 54 Sadeghi S, Bain CJ, Pandeya N, Webb PM, Green AC, Whiteman DC; Australian Cancer Study. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 17(5), May, 1169-1178(2008)
- 55 Viswanathan AN, Feskanich D, Schernhammer ES, Hankinson SE. Aspirin, NSAID, and acetaminophen use and the risk of endometrial cancer. *Cancer Research*, 68(7), April 1, 2507-2513(2008)
- 56 Moysich KB, Baker JA, Rodabaugh KJ, Vilella JA. Regular analgesic use and risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 14(12), December, 2923-2928 (2005)
- 57 Gill JK, Maskarinec G, Wilkens LR, Pike MC, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology*. 166(10), November 15, 1150-1158 (2007)
- 58 Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer*. January 30;6:27 (2006)
- 59 Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduced risk of human lung cancer by selective cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of a case control study. *International Journal of Biological Sciences*. 3(5), June 13, 328-334 (2007)

- 60 Kwan ML, Habel LA, Slattery ML, Caan B. NSAIDs and breast cancer recurrence in a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 18(6), August, 613-620 (2007)
- 61 Genkinger JM, De Vivo I, Stampfer MJ, Giovannucci E, Michaud DS. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of bladder cancer in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer*. 120(10), May 15, 2221-2225 (2007)
- 62 Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology*. 12(6), November, 690-694 (2001)
- 63 Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *British Journal of Cancer*. 82(7), April, 1364-1369 (2000)
- 64 Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. 81(3), October, 542-548 (1999)
- 65 Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Zauber A, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes Control*. 9(1), January, 83-88 (1998)
- 66 McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Mellemgard A, Schlehofer B, Niwa S. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *International Journal of Cancer*. 60(3), January 27, 345-349 (1995)
- 67 García Rodríguez LA, González-Pérez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 13(4), April, 649-653 (2004)
- 68 Sivak-Sears NR, Schwartzbaum JA, Miike R, Moghadassi M, Wrensch M. Case-control study of use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and glioblastoma multiforme. *American Journal of Epidemiology*. 159(12), June 15, 1131-1139 (2004)
- 69 K.Bergman, L.Muller, S.Weberg Teigen. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re)view, *Mutation Research*, 349, 263-288 (1996)

