府食第９２９号
平成２３年１１月２４日

農林水産大臣
鹿野　道彦　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２３年４月２８日付け２３消安第７５９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を有効成分とする豚の経口投与剤（ピレキシン１０％）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を有効成分とする豚の経口投与剤（ピレキシン１０％）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

動物用医薬品評価書

アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤（ピレキシン１０％）

２０１１年１１月

食品安全委員会

目　次

頁
〇審議の経緯 ……2
〇食品安全委員会委員名簿 ……2
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……2

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……3
　１．主剤 ……3
　２．効能・効果 ……3
　３．用法・用量 ……3
　４．添加剤等 ……3
　５．開発の経緯 ……3

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 ……3
　１．ヒトに対する安全性 ……3
　２．残留試験 ……4
　（１）残留試験（豚、混餌投与①） ……4
　（２）残留試験（豚、混餌投与②） ……4
　３．豚に対する安全性 ……5
　（１）豚における安全性試験 ……5
　（２）臨床試験 ……5

Ⅲ．食品健康影響評価 ……6

・別紙１：検査値等略称 ……7
・参照 ……8

〈別添〉　　動物用医薬品評価書　アセトアミノフェン（第２版）

〈審議の経緯〉

2011 年　5 月 10 日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（23 消安第 759 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　8 日 第 398 回食品安全委員会（報告）
2011 年　9 月　8 日 から 10 月 7 日 国民からの御意見・情報の募集
2011 年 11 月 22 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
2011 年 11 月 24 日 第 408 回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2011 年 1 月 7 日から）
小泉 直子（委員長）
熊谷 進　（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* ：2011 年 1 月 13 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〉

（2011 年 9 月 30 日まで）		（2011 年 10 月 1 日から）	
三森 国敏（座長）		三森 国敏（座長）	
寺本 昭二（座長代理）		山手 丈至（座長代理）	
石川 さと子	福所 秋雄	石川 さと子	福所 秋雄
石川 整	舞田 正志	石川 整	舞田 正志
小川 久美子	松尾 三郎	小川 久美子	松尾 三郎
寺岡 宏樹	山口 成夫	寺本 昭二	山口 成夫
天間 恭介	山崎 浩史	天間 恭介	山崎 浩史
頭金 正博	山手 丈至	頭金 正博	渡邊 敏明
能美 健彦	渡邊 敏明	能美 健彦	

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．主剤　（参照 1）

主剤はアセトアミノフェンである。本製剤 100 g 中にアセトアミノフェンが 10 g 含まれている。

２．効能・効果　（参照 1）

効能・効果は豚（哺乳豚を除く）の細菌性肺炎における解熱である。

３．用法・用量　（参照 1）

本製剤 300 mg/kg 体重（アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重）を飼料に均一に混じて 5 日間連続経口投与する。適切な抗菌剤とともに使用すること。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっている。

４．添加剤等　（参照 1）

本製剤には、賦形剤が使用されている[1]。

５．開発の経緯　（参照 1~4）

豚の発熱性疾患において、解熱剤として注射剤が使用されてきたが、注射により豚にストレスがかかるほか群単位での発熱の場合には多頭数への投与作業が繁雑となっている。そこで、経口投与が可能である豚用の解熱剤としてアセトアミノフェンを有効成分とする本製剤が開発された。

アセトアミノフェン製剤は、ヒト用医薬品として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．ヒトに対する安全性　（参照 1~4）

本製剤の主剤であるアセトアミノフェンは、ヒト用医薬品として日本をはじめ世界中で広く使用されている。アセトアミノフェンは、EMEA においてADI（0.05 mg/kg体重/日）が設定されており、日本においても、2010 年に食品安全委員会においてADI（0.03 mg/kg体重/日）が設定されている。

本製剤に使用されている賦形剤は、食品として摂取されているものを由来としており、物質の使用状況及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

---

[1] 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

２．残留試験

（１）残留試験（豚、混餌投与①）　（参照 2、5）

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 1 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 1　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。

（２）残留試験（豚、混餌投与②）　（参照 2、6）

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 2 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 2　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．豚に対する安全性

（1）豚における安全性試験　（参照 2、7）

豚（交雑種、雌雄各 3 頭/群）に本製剤を朝・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 0、30 (常用量)、60 (2 倍量)及び 150 mg/kg 体重/日(5 倍量)）し、投与期間及び最終投与後 15 日間にわたり一般状態、体温、体重、摂餌量及び血液生化学的検査について調べた。

その結果、一般状態では、30 mg/kg 体重/日投与群の 1/3 例で採血後に死亡が認められたが、剖検の結果、闘争や採血が原因の心不全と考えられ、投与に関連する影響ではないと考えられた。体温、体重、摂餌量及び血液生化学的検査において有意な変化は認められなかった。

以上のように、本製剤を豚に 1 日 2 回 5 日間混餌投与しても、常用量、2 及び 5 倍量群ともに本製剤投与に起因する変化は認められなかった。

（2）臨床試験　（参照 2、8）

2 農場の豚（LWD 種、12～13 週齢、雌雄、68 頭）に本製剤を 5 日間混餌投与（アセトアミノフェンとして 0.75 kg 及びオキシテトラサイクリン 300 g(力価)を飼料 1t に添加したもの）し、臨床試験が実施された。なお、対照群にはオキシテトラサイクリンのみを同添加濃度で同期間投与した。平均摂餌量及び被験薬投与量を表 3 に示す。

その結果、いずれの投与群においても一般状態の異常及び有害事象は認められなかった。

表 3　平均摂餌量及び被験薬投与量

	農場①		農場②	
	試験群	対照群	試験群	対照群
組み入れ頭数*　（頭）	18（26）	16（22）	17（20）	17（20）
1 日摂餌量（kg/頭/日）	1.86	1.80	1.90	1.49
1 日被験薬摂取量（g/頭/日）	13.9	—	14.2	—
試験開始時平均体重（kg）	46.4	46.7	42.5	36.7
体重 1kg あたりの 1 日アセトアミノフェン摂取量（mg/kg 体重/日）	30.1	—	33.6	—

*：（ ）は収容頭数

Ⅲ．食品健康影響評価

本製剤の主剤であるアセトアミノフェンは、国内外でヒト用医薬品として長年にわたり広く使用されてきている。動物用医薬品としては、EU で豚用の製剤が承認されており、EMEA において ADI（0.05 mg/kg 体重/日）が設定されている。

日本では、アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤が承認されており、ADI として 0.03 mg/kg 体重/日が設定されている。今回提出された資料は、別添のとおりアセトアミノフェンの ADI に影響を及ぼすものではないと考えられた。

また、本製剤に使用されている添加剤については、物質の使用状況及び本製剤の投与量を考慮すると本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の残留試験では、最終投与 7 日後には検査した全例においてアセトアミノフェンの残留は定量限界未満に減少した。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈別紙１：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
EMEA	欧州医薬品庁
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析計

〈参照〉

1. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 : ピレキシン 10%（未公表）
2. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料 : 概要（未公表）
3. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS. “PARACETAMOL”, SUMMARY REPORT, 1999
4. 食品安全委員会. 食品健康影響評価の通知について（平成 22 年 6 月 3 日付け 府食第 434 号）：動物用医薬品評価書 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）の食品健康影響評価について, 2010 年
5. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料 : XV. 残留性試験 XV-1. 最終報告書 NZ14 の豚における残留性試験 試験番号 07-166（未公表）
6. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料 : XV. 残留性試験 XV-2. NZ14（PRACETAM）の豚における残留性試験（未公表）
7. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料 : IX. 安全性試験（未公表）
8. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料 : XIV. 臨床試験（未公表）

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
〇審議の経緯 3
〇食品安全委員会委員名簿 3
〇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
〇要　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_{50}） 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

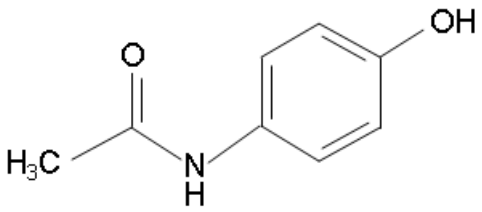
４．分子式

$C_8H_9NO_2$

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 ^{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、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。

^{131}I 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/g[1]であった。また、鎮痛剤の中枢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_{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	0.50	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.

[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	0.60	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	尿中排泄率（%）			
(mg/kg 体重)	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 ^{14}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}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（μg/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 μg/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 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 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　（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 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_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (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

（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_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h・μg/mL)	$T_{1/2}$ (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} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h・μg/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

* : $T_{1/2}$（β 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 6 時間間隔で 2 回投与	筋肉	0.04	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
	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 6 時間間隔で 2 回投与	筋肉	0.05	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
	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_{50}） （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_{50} 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_{50}

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）	
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 日後以降に削痩、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[2]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、死亡例に削痩、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。

[2] 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	・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	・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	・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（$B6C3F_1$、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鉱質沈着（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$_1$、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$_1$、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$_1$、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。

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。

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 23、25、26）

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 29）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 4 つに分類し、各投与群のスコアを算出している（表 30）。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 29　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 30　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） （発生率 (%)）	2.30 （100）	2.56* （100）	2.64* （100）	2.78* （98）
雌	重篤度（スコア） （発生率 (%)）	1.44 （96）	1.58 （98）	1.64 （94）	1.72 （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 投与群での発生頻度は明らかに高いものとはみなされなかったことから、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 27）

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。

摂餌量は、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 28）

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 %）し、繁殖毒性について検討した。各混餌濃度におけるアセトアミノフェンの換算投与量を表 31 に示した。

表 31　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、摂餌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 F_1 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。F_2 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 F_1 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 F_1 世代の親動物の繁殖能に対するアセトアミノフェンの影響を表 32 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。

F_1 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 F_2 児体重が対照群に比較して有意に減少した。

表 32　アセトアミノフェンの繁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）	出生時：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
		離乳時：28 日齢	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*
		交配時：74±10.0 日齢	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、F_1 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 29）

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、繁殖能の検討、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等、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及び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 30）

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、摂餌量及び飲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。

（4）器官形成期投与試験（ラット） （参照 31）

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。

（5）妊娠末期単回投与試験（ラット） ＜参考データ＞ （参照 32）

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 ℃のドライアイス・アセトンに投入、凍結し、ミクロトームで切り、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。

（6）長期反復投与繁殖試験（マウス） ＜参考データ＞ （参照 33）

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 及び 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 34~44）

（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* 及び *in vivo* 試験の結果を表 33 及び 34 にまとめた。

表 33 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	5、50、500、1,000、2,500、5,000 μg/plate （±S9）	陰性（参照 34）
	S. typhimurium TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	0.1、0.5、1、5、10、50 mg/plate （±S9）	陰性（参照 35）
	S. typhimurium TA98、TA100、TA102	0.5、1、5、10、20 mM （＋S9）	陰性（参照 36）

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 36）
	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 37）
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 37）
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 36）
	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 37）
	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 38）
	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 38）
	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 38）
	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 38）
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 37）
		0、12.5、25、50、100 μg/mL（±ラット肝実質細胞共培養）	陽性 8) （参照 39）
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－時間）：6（6）、2（12）、12（12）、24（24）	一部で陽性 9) （参照 40）
		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 39）
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 41）

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)：マウス肝実質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 34　*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 42）
	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 42）
	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 43）
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 42）
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 44）
小核試験	健常ヒト、男 3 名、女 8 名 平均 37.7±6.1 才 類粘膜細胞	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 44）

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う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。

（２）EMEA における遺伝毒性の評価　（参照 2、75）

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-ベンゾキノンイミン（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ったが、*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 18、45）

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 35 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 35　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 45）	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 45）	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：苦もん反応抑制 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 45）	Carrageenin 足蹠浮腫法	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 45）	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 45）	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 18）	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、46~74）

（１）経口投与試験

小児患者（1.5~8 歳、26 人）にアセトアミノフェン液剤を経口投与（5、10 及び 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、アセトアミノフェン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り、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/日と結論している。

（２）肝毒性及び腎毒性のメカニズム

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、肝細胞壊死を生じる。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

[3] ヒト体重 60 kg としての換算値。以下同じ。

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(肝細胞壊死)で、小児で 140 mg/kg 体重以上、成人で 7.5 g/ヒト（125 mg/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、健常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(125 mg/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 F_1 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。

EMEA 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う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。

（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、肝細胞壊死が生じる。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/日に、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

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。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され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 0.03 mg/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/日が得られており、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 は 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。

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
C_{max}	最高濃度
ED_{50}	50%有効量
EMEA	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
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（未公表）
2. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. “PARACETAMOL”, SUMMARY REPORT, 1999
3. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料：概要（未公表）
4. Fatma Yurt Lambrechit, Kubra, Yeliz Yildirim. Cigdem Acar. Labeling of Acetaminophen with I-131 and Biodistribution in Rats. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2006; 54(2), p.245-247
5. 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
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 12-4 ME4613 の豚における分析試験（未公表）
7. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料：XII. 吸収等試験 XII-3. CHRYSALIS「Large White Pig（大型白色ブタ）」に経口（混餌）投与した ^{14}C 標識パラセタモールの総残留量の評価 試験報告書, 1998（未公表）
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 12-1 豚用アセトアミノフェン製剤の血中濃度測定（混餌投与）（未公表）
9. 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）（未公表）
10. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料：XII. 吸収等試験 XII-1. DUMAS J. -2002- パラセタモールの豚における薬物動態試験（未公表）
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 12-5 豚用アセトアミノフェン製剤の排泄試験（未公表）
12. 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（未公表）
13. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料：XII. 吸収等試験 XII-2. PHATOPHY 社 SOGEVAL Laboratories 社製パラセタモール 20%経口溶液をブタに経口投与したときのパラセタモールの代謝に関する試験 最終報告書, 2001（未公表）
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 15-1 ME4613 の豚における残留性試験（Ⅰ）（未公表）
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 15-2 ME4613 の豚における残留性試験（Ⅱ）（未公表）
16. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料：XV. 残留性試験 XV-1. 最終報告書 NZ14 の豚における残留性試験 試験番号 07-166（未公表）

17. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシン 10% 添付資料 : XV. 残留性試験 XV-2. NZ14（PRACETAM）の豚における残留性試験（未公表）
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 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
19. 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, 1971; 18, p.185-207
20. 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
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 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
22. 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
23. 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（未公表）
24. 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
25. Ward JM, Reynolds CW. Large Granular Lymphocyte leukemia. A Heterogeneous Lymphocytic Leukemia in F344 Rats. The American journal of pathology, 1983 April; 111(1), 1-10
26. Ishmael J, Dugard PH. A review of perchloroethylene and rat mononuclear cell leukemia. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006 July; 45(2), 178-184
27. 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

28. 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, 1992; 18, 233-239
29. 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
30. 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
小川秀一, 荒川永太郎, 室伏朝夫, 山田秀雄, 伊藤治朗. NB-6 の生殖試験－マウス経口投与における胎仔の器官形成期投与試験－
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 8-1
W C Lubawy and R J Burriss Garrett. Effects of aspirin and acetaminophen on fetal and placental growth in rat. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977; Vol.66, No.1, p.111
32. 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, 1983; 2 巻, 95-101
33. Harold N Wright. Chronic Toxicity Studies of Analgesic and Antipyretic Drugs and Congeners. Toxicology and Applied Pharmacology, 1967; 11, 280-292
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 8-3
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
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 8-4
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
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 8-5
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
37. 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
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 8-8
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

39. 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
40. 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
41. 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 Seymor, Martin F Lavin. Genotoxicity of analgesic compounds assessed by an *in vitro* micronucleus assay. Mutation Research, 1987; 189, p.299-306
42. 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
43. 鶴崎孝男, 渡辺厳一, 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
44. 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. Unscheduled DNA synthesis and micronucleus test. Mutation Research, 1989; 227, p.147-152
45. 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, 現代の診療, 1979; 21 巻 6 号 6, p.215-223
46. A Windorfer, C Vogel .Untersuchungen über Serumkonzentrationen und Temperaturverlauf nach einer neuen oral applizierbaren flüssigen Paracetamolzubereitung. Klinische Padiatrie, 1976, 188, p.430-434
47. 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, 1967; 896-899
48. 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, 2009 August; 135(8), 1099-1107
49. 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, 2007 April; 31(4), 547-51
50. 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, 2006 February; 30(2), 164-169
51. 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, 2005 April; 16(3), 301-308
52. 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, 2002 December; 13(10), 965-974
53. 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, 2004 February 18; 96(4), 305-315
54. 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, 2009 January 1; 169(11), 1378-1387
55. 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, 2004 January 10; 108(2), 281-286
56. Meier CR, Schmitz S, Jick H. Association between acetaminophen or nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of developing ovarian, breast, or colon cancer. Pharmacotherapy, 2002 March; 22(3), 303-309
57. 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, 2000 September; 9(9), 933-937
58. 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, 2001 August; 10(8), 903-906
59. Friis S, Nielsen GL, Mellemkjaer 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, 2002 January 1; 97(1), 96-101
60. 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, 2008 May; 17(5), 1169-1178
61. Viswanathan AN, Feskanich D, Schernhammer ES, Hankinson SE. Aspirin, NSAID, and acetaminophen use and the risk of endometrial cancer. Cancer Research, 2008 April 1; 68(7), 2507-2513
62. Moysich KB, Baker JA, Rodabaugh KJ, Villella JA. Regular analgesic use and risk

of endometrial cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2005 December; 14(12), 2923-2928
63. 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, 2007 November 15; 166(10), 1150-1158
64. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. BMC Cancer, 2006 January 30; 6, 27
65. 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, 2007 June 13; 3(5), 328-334
66. Kwan ML, Habel LA, Slattery ML, Caan B. NSAIDs and breast cancer recurrence in a prospective cohort study. Cancer Causes Control, 2007 August; 18(6), 613-620
67. 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, 2007 May 15; 120(10), 2221-2225
68. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. Epidemiology, 2001 November; 12(6), 690-694
69. Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. British Journal of Cancer, 2000 April; 82(7), 1364-1369
70. 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, 1999 October; 81(3), 542-548
71. 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, 1998 January; 9(1), 83-88
72. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Mellemgaard A, Schlehofer B, Niwa S. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. International Journal of Cancer, 1995 January 27; 60(3), 345-349
73. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2004 April; 13(4), 649-653
74. 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, 2004 June 15; 159(12), 1131-1139
75. K Bergman, L.Muller, S Weberg Teigen. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re)view. Mutation Research, 1996; 349, 263-288