アセトアミノフェンの諸外国における評価状況について

【現状】

アセトアミノフェンは 1873 年に合成された非オピオイド系・非ピリン系の中枢性解熱鎮痛薬で、1893 年にヒト用医薬品として初めて使用された。

ヒト用医薬品としては、治療用量で胃に対する刺激及び興奮・眠気などの副作用、依存性等がないことから、日本をはじめ世界中で広く使用されている。動物用医薬品としては 2003 年に EU で豚用の解熱鎮痛剤として承認・販売されているが、日本では未承認である。

1999 年の EMEA Summary Report では、「豚には発熱を伴う疼痛性疾患の治療に 10 %飼料混合剤として 15~30 mg/kg 体重/日の投与量で 3~5 日間連続して投与される。加盟国によっては牛の第一胃発酵異常及びアセトン血症の治療に、また家禽の疼痛性疾患及び発熱の治療にも経口粉末剤を使用されている。これらの動物種に対する治療用量及び投与期間の詳細な情報は得られなかった」、「ヒトでは軽度から中等度の疼痛及び発熱治療に使用されており、通常、成人の経口用量は 0.5 ~1 g (8.3~16.7 mg/kg 体重) を 4~6 時間毎に投与するもので 1 日の最高用量は 4 g (約 66.7 mg/kg 体重) までである」とされている。日本においては、疼痛や解熱・鎮痛などに対して使用され、通常、成人の経口用量は 1 回 0.3~0.5 g を 1 日 0.9~1.5 g までとされている。

【諸外国における評価状況】

当該物質については、1999 年に EMEA において評価が実施され、幼児における薬理作用の LOEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を課して ADI 0.05 mg/kg 体重/日が設定されている。MRL については、「対象動物に対する経口投与後、迅速に吸収され、尿中に排泄されること」、「投与 24 時間後の平均総残留量を基準として、消費者が豚組織から摂取する総残留量は ADI の約 42 % に相当すること」から豚に MRL を設定する必要はないとされている。

その他の国際機関において、アセトアミノフェンの食品健康影響評価は実施されていない。

【EMEA の評価】

ADME、急性、亜急性、発がん性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性の結果から考察を行っている。ADI の設定に用いたのは幼児における薬理作用の LOEL 5 mg/kg 体重/日であり、これに安全係数 100 を課して ADI は 0.05 mg/kg 体重/日と設定している。

<参照>

1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
2 "PARACETAMOL", SUMMARY REPORT, 1999

1 表 1 EMEA の評価状況

試験	内容
急性	<p>マウス：400~900 mg/kg 体重（経口） ラット、ウサギ、モルモット：2,000 mg/kg 体重以上（経口） イヌ：経口致死量 約 500 mg/kg 体重 ネコ：経口致死量 約 50 mg/kg 体重</p> <p>・イヌ、ネコではメトヘモグロビン血症が主な症状、他の動物種では認められなかったが、小児への過剰投与で報告されている。 ・ラットを用いた <i>in vivo</i> の小核試験（4 時間間隔で 500mg/kg 体重を 3 回、あるいは 1,500 mg/kg 体重を 1 回）では骨髄毒性が報告されている。</p>
亜急性	<p>マウス 14 日間：（混餌） 1,000 mg/kg 体重/日まで忍容性あり マウス 13 週間：200、400、800、1,600、3,200、6,400 mg/kg 体重/日（混餌） NOEL：雄 400、雌 800 mg/kg 体重（肝毒性、臓器重量の変化、脂肪） ラット 13 週間：100、200、400、1,600、3,200 mg/kg 体重/日（混餌） NOEL 設定できず（全投与群で肝及び腎重量の増加） ラット：用量設定、投与期間不明 800 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制</p>
慢性毒性	なし
発がん性	<p>マウス：投与量期間の記載なし NOAEL：雄 90、雌 600 mg/kg 体重/日（甲状腺過形成） 過去に実施された高い用量を用いた試験でのみマウスの肝腫瘍ならびにラットの膀胱及び肝臓の新生物が認められたが、同じく高用量を投与したいくつかの試験では陰性結果が報告されている。 米国の National Toxicology Program の枠組みで発がん性のエビデンスなし。</p>
繁殖毒性	<p>ABC-A マウス：130~1,210 mg/kg 体重/日 5 世代混餌試験 NOEL 設定できず（全投与群で親及び児の生存率及び生殖能の低下） Swiss CD1 マウス：357、715、1,430 mg/kg 体重/日 NOEL 設定できず（1,430 で受精率低下、新生児生存率減少、F1 児体重の減少、精子への影響。精子への影響については 357 及び 715 で調査未実施）</p>
胚毒性	<p>ラット 妊娠 8~19 日：0、125、250 mg/kg 体重/日 NOEL 設定できず（125 でのみ胎児吸収、胎児長の短縮。試験が現行基準に準じていない。）</p>
遺伝毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・Ames 試験は陰性 ・In vivo 及び in vitro で DNA との共有結合が認められた ・DNA 修復に関する試験結果は一貫性みられず ・In vitro で姉妹染色分体交換を誘発 ・In vivo 及び in vitro で染色体構造異常 <p>これらの機序は治療用量に付随してみられる血漿中濃度の 3~10 倍の細胞毒性濃度でのみ発生。突然変異誘発性がみられない用量の閾値が存在し、その用量は治療用量を上回る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトにおける in vivo の染色体構造異常誘発性のエビデンスがみられた（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二重盲検試験では染色体構造異常誘発性のエビデンスは

	<p>なかった</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験的研究では高用量で染色体損傷のエビデンスがあった。 <p>ヒトでの染色体構造異常誘発性の試験はあいまいな結果が得られており、ごく最近の試験は陰性であった。</p>
ヒト	<p>小児において十分な解熱作用を得るためには10~15 mg/kg体重を4時間毎に投与する必要がある、5mg/kg体重では不十分であった。別の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。</p> <p>ヒト幼児の薬理学的 LOEL : 5 mg/kg 体重/日</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒトでの致死量は 250~500 mg/kg 体重/日。急性作用は主に、小葉中心性肝細胞壊死及び腎尿細管壊死。 ・治療用量の長期投与が慢性腎疾患に関連することがあり、尿管がんを発生する可能性ありと報告されたが、これ以外の試験では報告されていない。 ・妊娠中の使用と先天性奇形との著しい関連性は報告されていない ・過量投与した小児でメトヘモグロビン血症が報告されている。
ADI	<p>ラットの腎臓及び肝臓に対する長期的な作用及びマウスにおける生殖作用についてNOELを設定できなかったことから、毒性学的なADIは設定できない。</p> <p>幼児における薬理学的なLOELからADIを設定。</p> <p>LOEL 5 mg/kg 体重、安全係数 100、薬理学的なADI 0.05 mg/kg 体重</p>

1

2