

れた。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄で自発運動量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：7 mg/kg 体重/日、雌：8 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 35)

表 13 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄        | 雌                    |
|------------|----------|----------------------|
| 2,500 ppm  | ・後肢握力増加  | ・切迫と殺 (1 例)          |
| 500 ppm 以上 | ・自発運動量増加 | ・驚愕反応増加*<br>・自発運動量増加 |
| 100 ppm    | 毒性所見なし   | 毒性所見なし               |

\*：驚愕反応増加は 2,500 ppm 投与群においては有意差なし。

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 36、53)

表 14 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群           | 雄  | 雌  |
|---------------|--|--|
| 90 mg/kg 体重/日 | ・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎<br>・Hb、MCV 及び MCH 増加、APTT 延長<br>・ALP 及び GGT 増加<br>・肝比重量増加<br>・精巢巨細胞を伴う精上皮の限局性萎縮または変性、前立腺の萎縮 | ・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎<br>・Hb、Ht 及び MCH 増加<br>・ALP 及び GGT 増加<br>・肝比重量増加<br>・死亡 (死因：化膿性気管支肺炎) |
| 30 mg/kg 体重/日 | ・死亡 (死因：不明)  | ・死亡 (死因：間質性肺炎)   |
| 10 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし   | 毒性所見なし   |

#### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 60 匹、対照群 2 群；各群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照)

投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 15 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.2    | 44.0      | 224       |
|                         | 雌 | 3.0    | 60.4      | 314       |

各投与群で認められた毒性所見は表 16、歩行異常に関する症状及び発現時期は表 17、肝細胞腺腫及び癌の発生数は表 18、肝細胞肥大の発生数は表 19 に示されている。

腫瘍性病変において、5,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計数が増加した。

50 ppm 投与群の雄において、肝細胞肥大は対照群 1 と比較して発現頻度が有意に増加したが、対照群 2 と比較した場合には有意差がないこと及び肝臓の比重量の増加が伴わないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大等、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.2 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 37、53）

（発がんメカニズムの検討に関しては[14. (1)]を参照）

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄   | 雌   |
|--------------|---|---|
| 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺傍ろ胞細胞過形成、腎尿管拡張</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 減少</li> <li>・TP、Glob 増加、A/G 比減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大、脾ヘモジデリン沈着、肺水腫</li> <li>・肝細胞腺腫</li> </ul> |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肺充血</li> </ul>   |
| 50 ppm       | 毒性所見なし  | 毒性所見なし  |

表 17 歩行異常に関する症状と発現時期

| 性別       | 雄               |                |                 |                 |                | 雌              |                 |                 |                 |                 |
|----------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|          | 0<br>対照 1       | 50             | 1,000           | 5,000           | 0<br>対照 2      | 0<br>対照 1      | 50              | 1,000           | 5,000           | 0<br>対照 2       |
| 低調な運動量   | 16<br>[295-728] | 8<br>[393-710] | 13<br>[557-713] | 11<br>[283-718] | 4<br>[477-722] | 7<br>[456-729] | 11<br>[421-704] | 11<br>[323-729] | 9<br>[421-728]  | 13<br>[462-729] |
| 脚の不全麻痺   | 6<br>[666-728]  | 3<br>[575-728] | 4<br>[609-722]  | 3<br>[565-728]  | 2<br>[407-722] | 0              | 0               | 1<br>[428-429]  | 4<br>[274-686]  | 0               |
| 脚の全麻痺    | 0               | 1<br>[708-722] | 0               | 0               | 1<br>[708]     | 0              | 0               | 0               | 1<br>[484-485]  | 0               |
| 運動失調     | 4<br>[516-591]  | 3<br>[554-702] | 2<br>[568-660]  | 8<br>[489-715]  | 4<br>[407-722] | 6<br>[464-666] | 9<br>[422-729]  | 8<br>[344-725]  | 11<br>[435-728] | 5<br>[530-729]  |
| 振戦       | 3<br>[646-691]  | 1<br>[714]     | 2<br>[635-646]  | 4<br>[564-663]  | 1<br>[587]     | 2<br>[358-582] | 3<br>[574-680]  | 1<br>[565]      | 3<br>[609-678]  | 0               |
| 間代性痙攣    | 0               | 0              | 0               | 1<br>[630]      | 0              | 0              | 1<br>[715-728]  | 0               | 0               | 0               |
| ヘリコプタリング | /               | /              | /               | /               | /              | 0              | 1<br>[652-708]  | 0               | 1<br>[603-666]  | 2<br>[463-576]  |
| 回転       | /               | /              | /               | /               | /              | 2<br>[421-593] | 5<br>[446-652]  | 3<br>[477-666]  | 2<br>[435-624]  | 1<br>[468]      |
| 平伏       | /               | /              | /               | /               | /              | 3<br>[481-582] | 11<br>[547-725] | 8<br>[349-715]  | 3<br>[548-609]  | 5<br>[468-723]  |
| 頭部の傾斜    | /               | /              | /               | /               | /              | 6<br>[400-729] | 11<br>[441-729] | 10<br>[505-729] | 4<br>[421-708]  | 8<br>[435-729]  |

注) [ ]内は観察された最初の日-最後の日。

表 18 肝細胞腺腫及び癌の発生数

| 性別              | 雄         |    |       |       |           | 雌         |    |       |       |           |
|-----------------|-----------|----|-------|-------|-----------|-----------|----|-------|-------|-----------|
|                 | 0<br>対照 1 | 50 | 1,000 | 5,000 | 0<br>対照 2 | 0<br>対照 1 | 50 | 1,000 | 5,000 | 0<br>対照 2 |
| 検査動物数           | 60        | 60 | 60    | 60    | 60        | 60        | 60 | 60    | 60    | 60        |
| 肝細胞腺腫           | 1         | 0  | 0     | 0     | 0         | 1         | 1  | 0     | 6*    | 0         |
| 肝細胞癌            | 2         | 4  | 4     | 2     | 0         | 1         | 1  | 0     | 1     | 0         |
| 肝細胞腺腫<br>+ 肝細胞癌 | 3         | 4  | 4     | 2     | 0         | 2         | 2  | 0     | 7*    | 0         |

Fisher の直接確率法 \* : 対照群 2 と比較して  $p < 0.05$

表 19 肝細胞肥大の発生数

| 性別    | 雄         |                |                  |                  |           | 雌         |                |       |                  |           |
|-------|-----------|----------------|------------------|------------------|-----------|-----------|----------------|-------|------------------|-----------|
|       | 0<br>対照 1 | 50             | 1,000            | 5,000            | 0<br>対照 2 | 0<br>対照 1 | 50             | 1,000 | 5,000            | 0<br>対照 2 |
| 検査動物数 | 60        | 60             | 60               | 60               | 60        | 60        | 60             | 60    | 60               | 58        |
| 肝細胞肥大 | 0         | 6 <sup>a</sup> | 20 <sup>bd</sup> | 38 <sup>bd</sup> | 2         | 5         | 0 <sup>c</sup> | 11    | 36 <sup>bd</sup> | 5         |

Fisher の直接確率法 a : 対照群 1 と比較して  $p < 0.05$ 、b : 対照群 1 と比較して  $p < 0.01$ 、  
c : 対照群 2 と比較して  $p < 0.05$ 、d : 対照群 2 と比較して  $p < 0.01$

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、対照群 2 群 ; 各群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、100 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 20 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 25 ppm | 100 ppm | 300 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 4      | 16      | 49      |
|                         | 雌 | 5      | 20      | 60      |

300 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められた。300 ppm 投与群の雄の肺腺癌に有意差が認められたが、その発生率は 10% で、背景データの範囲内<sup>4</sup>にあることから、投与に起因するとは考えられなかった (表 21 参照)。

<sup>4</sup> : 当該試験機関はすでに閉鎖され、データ入手が不可能であったため、動物供給会社から入手したデータによると、ICR (CD-1) マウス (雄) の肺腺癌の背景データ 26 施設 (一群雄 47 ~ 60 匹、総試験動物数 1,102 匹) では、肺腺癌の総発生数 81 例 (1~16 例/試験)、平均発生率 7.2% (1.7~26.0%/試験) であった。

表 21 肺腺癌の発生数

| 性別           | 雄         |     |     |      |           |
|--------------|-----------|-----|-----|------|-----------|
|              | 0<br>対照 1 | 25  | 100 | 300  | 0<br>対照 2 |
| 投与量<br>(ppm) |           |     |     |      |           |
| 検体数          | 60        | 60  | 60  | 60   | 60        |
| 肺腺癌          | 0         | 2   | 1   | 6*   | 3         |
| 発生率 (%)      | 0.0       | 3.0 | 1.6 | 10.0 | 5.0       |

Fisher の直接確率法 (\* : 対照群 1 と比較して  $p < 0.05$ )

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 16 mg/kg 体重/日、雌 : 20 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38、53)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、1,000 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 50 ppm | 1,000 ppm | 2,000 ppm |     |
|-------------------------|-------------------|--------|-----------|-----------|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄      | 3.4       | 69        | 138 |
|                         |                   | 雌      | 4.2       | 81        | 160 |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄      | 3.2       | 65        | 134 |
|                         |                   | 雌      | 4.0       | 81        | 164 |

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

メタアルデヒド投与とは無関係と考えられる死亡が 2,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌 3 例 [死因 : 敗血性塞栓 (1 例)、不明 (2 例)]、1,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄 1 例 (死因 : リンパ肉腫)、50 ppm 投与群の P 雄 1 例 (死因 : 給餌器障害による頭部感染症及び肩部破症が発生したためと殺)、P 雌 2 例 [死因 : 事故 (1 例)、不明 (1 例)]、F<sub>1</sub> 雌 2 例 [死因 : 敗血性塞栓 (1 例)、リンパ肉腫が発生したためと殺 (1 例)] が認められた。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄 (F<sub>1</sub>) で肝比重量増加及び雌 (P) で後肢麻痺等が認められ、児動物では 2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 1,000 ppm (P 雄 : 69 mg/kg 体重/日、P 雌 : 81 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 65 mg/kg 体重/

日、F<sub>1</sub>雌：81 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で本試験の最高用量 2,000 ppm、雌で 1,000 ppm (F<sub>1</sub>雄：138 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：81 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雄：134 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雌：81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 39、53、58)

表 23 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

|     | 投与群             | 親：P、児：F <sub>1</sub> |  | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |         |
|-----|-----------------|----------------------|--|------------------------------------|---------|
|     |                 | 雄                    | 雌  | 雄                                  | 雌       |
| 親動物 | 2,000 ppm       | 毒性所見なし               | ・後肢麻痺<br>・脊椎骨折/脱臼<br>・脊髓出血/壊死<br>・膀胱拡張/臌満/出血 | ・肝比重量増加                            | ・肝比重量増加 |
|     | 1,000 ppm<br>以下 |                      | 毒性所見なし                                       | 毒性所見なし                             | 毒性所見なし  |
| 児動物 | 2,000 ppm       | 毒性所見なし               | ・体重増加抑制                                      | 毒性所見なし                             | ・体重増加抑制 |
|     | 1,000 ppm<br>以下 |                      | 毒性所見なし                                       |                                    | 毒性所見なし  |

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、25、50、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物の 150 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (6 例)、体重増加抑制、摂餌量の減少、腎盂拡張、水腎症及び脊椎傍出血が認められた。

胎児において投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

本試験において、母動物の 150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 40、53)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、10、40 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、予備試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与

群において、検体投与によると考えられる母動物の死亡例が認められており、80 mg/kg 体重/日は最大耐量であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

### 13. 遺伝毒性試験

細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 24 に示されており、すべて陰性であったことから、メタアルデヒドに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 42~47)

表 24 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験              | 対象        | 処理濃度・投与量   | 結果   |    |
|-----------------|-----------|--|--|----|
| <i>in vitro</i> | DNA 修復試験  | <i>Escherichia coli</i> [WP2、WP67 ( <i>uvrA</i> , <i>polA</i> )、CM871 ( <i>uvrA</i> , <i>recA</i> , <i>lexA</i> ) 株] | 100~10,000 µg/7 <sup>°</sup> イヌ (+/-S9)  | 陰性 |
|                 | 復帰突然変異試験① | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)  | ①0.26~160 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9)<br>②4~32 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9) | 陰性 |
|                 | 復帰突然変異試験② | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> 株)                | ①50~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9)  | 陰性 |
|                 | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)   | 20~200 µg/mL (-S9)<br>20~167 µg/mL (+S9)                                       | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験   | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)  | 20~200 µg/mL (-S9)<br>20~167 µg/mL (+S9)                                       | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験      | BKW マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)   | 25、50、100 mg/kg 体重 (単回経口投与)  | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### 14. その他の試験

#### (1) ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験

Fischer ラット (一群雄各 15 匹 : イニシエーション処置群、各 9 匹 : 非イニシエーション処置群) を用い、中期肝発がん性試験が実施された。イニシエーターとして *N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) を単回腹腔内投与(200

mg/kg 体重) した 2 週間後にメタアルデヒドを混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与した。陽性対照としてフェノバルビタール (PB) を 5,000 ppm で混餌投与した。DEN を処置しなかった群 (非イニシエーション処置群) にはメタアルデヒドを混餌 (原体: 0 または 5,000 ppm) 投与した。いずれも混餌投与期間は 6 週間とした。

表 25 ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験の検体摂取量

| 投与群                     | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 15      | 73        | 355       |

試験期間中に 1 例の死亡がみられたが、肝部分切除に起因する衰弱であり、検体投与に関連した死亡例はなかった。

1,000 ppm 投与群に体重増加がみられた。

DEN によるイニシエーション処理をしたメタアルデヒドのすべての投与群及び PB 投与群、非イニシエーション処理のメタアルデヒドの 5,000 ppm 投与群において、肝比重量の増加がみられた。

混餌投与開始から 3 週間後にすべての生存動物について、3 つの肝葉から採取した 4~5 mm の厚さの切片を採取し、胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢の定量的解析が行われた。GST-P 陽性細胞巢は、DEN 処置の動物には発現したが、DEN 非処置動物にはみられなかった。DEN 処置をしたメタアルデヒド 5,000 ppm 投与動物の肝の単位面積あたりの GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積は対照群に比べ有意に増加したが、1,000 ppm 以下の群では影響が認められなかった。DEN 処置後 PB 投与群の数及び面積は対照群に比べ有意に増加した。

メタアルデヒドは 5,000 ppm (355 mg/kg 体重/日) の高用量ではラットに対して肝腫瘍のプロモーション作用を有していると考えられた。本試験のプロモーション作用についての無毒性量は、1,000 ppm (73 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 48、53)

## (2) 文献における各種試験

ラットを用いたメタアルデヒドの混餌 (0、200、1,000 及び 5,000 ppm) 投与による慢性毒性及び繁殖試験 (非 GLP) に関する文献が採録されている。

2 年間慢性毒性/発がん性試験において、5,000 ppm 投与群の雌で後肢麻痺、脊髓を横断する病変が、1,000 及び 200 ppm 投与群の雌雄で後肢麻痺、脊椎前彎症が認められた (表 26 参照)。発がん性は認められなかった。無毒性量は 200 ppm 未満であった。



表 26 慢性毒性/発がん性試験（ラット）でみられた後肢麻痺症状の初発日/瀕死状態日

| 投与量(ppm) | 雄       | 雌       |
|----------|---------|---------|
| 5,000    | /       | 19/28   |
|          |         | 641/641 |
|          |         | 625/676 |
|          |         | 659/665 |
|          |         | 559/629 |
| 1,000    | 657/665 | 652/713 |
| 200      | 569/574 |         |

3世代繁殖試験において、5,000 ppm 投与群の P、F<sub>1</sub>、及び F<sub>2</sub> の雌で死亡（各 13、15 及び 10/20 例）、後肢麻痺、脊髄の外傷性変化、児動物の生存率及び哺育率の低下が、1,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の雌で死亡（各 1 及び 3/20 例）、後肢麻痺が認められた。無毒性量は親動物で 200 ppm、児動物で 1,000 ppm であった。（参照 49）

### (3) 各試験における神経毒性症状

メタアルデヒドの神経毒性（原体の GLP 対応試験のみ）を総括し、表 27 及び 28 に示した。ラット、マウスまたはイヌの一連の毒性試験では、メタアルデヒド投与による神経症状は急性期では主に曲背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡が見られ、亜急性期から慢性期では自発運動の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣などが認められた。（参照 58）

表 27 各試験における無毒性量、神経症状にかかわる最小毒性量及び毒性所見

| 毒性試験                    |   | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 神経毒性にかかわる最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 最小毒性量で見られた<br>主な所見<br>(神経症状)                     |
|-------------------------|---|----------------------|--------------------------------|--|
| 急性毒性試験<br>(経口・ラット)      | 雄 | 100                  | 200                            | 曲背位、立毛、嗜眠、流涎、<br>眼瞼下垂、振戦、排尿、下痢、<br>強直性痙攣、運動失調、昏睡 |
|                         | 雌 | 100                  | 200                            |  |
| 急性毒性試験<br>(経口・マウス)      | 雄 | 400                  | 526                            | 曲背位、嗜眠、立毛、運動<br>失調、眼瞼下垂、振戦、強<br>直性痙攣             |
|                         | 雌 | 304                  | 400                            |  |
| 90日間亜急性毒性試験<br>(混餌・ラット) | 雄 | 18.9                 | —                              | —  |
|                         | 雌 | 22.5                 | —                              |  |

|                                  |                  |      |     |                            |
|----------------------------------|------------------|------|-----|----------------------------|
| 90日間亜急性毒性試験<br>(混餌・マウス)          | 雄                | 19.0 | —   | —                          |
|                                  | 雌                | 23.7 | —   |                            |
| 6カ月間亜急性毒性試験<br>(混餌・イヌ)           | 雄                | 20.2 | —   | —                          |
|                                  | 雌                | 86.7 | —   |                            |
| 90日間亜急性神経毒性<br>試験<br>(混餌・ラット)    | 雄                | 7    | 36  | 自発運動量増加                    |
|                                  | 雌                | 8    | 41  | 自発運動量増加、驚愕反応<br>増加         |
| 1年間慢性毒性試験<br>(混餌・イヌ)             | 雄                | 10   | 90  | 運動失調、間代性痙攣/痙<br>攣、運動性低下、流涎 |
|                                  | 雌                | 10   | 90  | 運動失調、振戦、間代性痙<br>攣/痙攣       |
| 2年間慢性毒性/発がん<br>性併合試験<br>(混餌・ラット) | 雄                | 2.2  | 224 | 運動失調                       |
|                                  | 雌                | 3.0  | 314 | 運動失調、不全麻痺                  |
| 18カ月間発がん性試験<br>(混餌・マウス)          | 雄                | 16   | —   | —                          |
|                                  | 雌                | 20   | —   | —                          |
| 2世代繁殖試験<br>(混餌・ラット)              | P雄               | 69   | —   | —                          |
|                                  | P雌               | 81   | 160 | 後肢麻痺                       |
|                                  | F <sub>1</sub> 雄 | 65   | —   | —                          |
|                                  | F <sub>1</sub> 雌 | 81   | 164 | —                          |
| 発生毒性試験<br>(強制経口・ラット)             | 母<br>動物          | 75   | 150 | —                          |
| 発生毒性試験<br>(強制経口・ウサギ)             | 母<br>動物          | 80   | —   | —                          |

表 28 一般薬理試験にみられた神経症状及び作用量

| 試験の種類           | 供試動物 |   | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重) | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 概要                      |
|-----------------|------|---|----------------------|---------------------|-------------------------|
| 一般状態            | マウス  | 雄 | 10                   | 30                  | 投与 2 時間後に軽度な<br>自発運動の亢進 |
| ヘキソバルビ<br>タール睡眠 | マウス  | 雄 | 100                  | —                   | —                       |
| 痙攣誘発作用          | マウス  | 雄 | 3                    | 10                  | 痙攣誘発                    |
| 体温              | ラット  | 雄 | 100                  | 300                 | 体温低下                    |
| 血圧、<br>心拍数      | ラット  | 雄 | 10                   | 30                  | 収縮期血圧上昇                 |
| 瞳孔径             | ラット  | 雄 | 100                  | 300                 | 瞳孔径縮小                   |
| 腸管輸送能           | マウス  | 雄 | 30                   | 100                 | 腸管輸送能亢進。                |

|                  |     |   |     |   |   |
|------------------|-----|---|-----|---|---|
| 懸垂動作             | マウス | 雄 | 100 | — | — |
| 血液凝固、<br>PT、APTT | ラット | 雄 | 300 | — | — |

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メタアルデヒド」の食品健康影響評価を施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたメタアルデヒドの吸収及び排泄は速やかであり、投与後 48 時間で大部分の放射能が主に呼気中を介して排泄された。体内では脊髄、坐骨神経、脂肪、肝臓等に分布する傾向が認められた。体内に吸収されたメタアルデヒドはアセトアルデヒドに代謝された後、最終的に CO<sub>2</sub> として排泄されると考えられた。

いちご、てんさい、水稲、みかん及びレタスを用いた植物体内運命試験を実施したところ、親化合物が若干量植物体に移行する可能性があるものの、大部分が土壌中で CO<sub>2</sub> に分解された後、植物体に吸収され、植物構成成分に取り込まれるものと考えられた。

水稲、レタス及びみかんを用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、メタアルデヒドの最高値は最終散布14日後に収穫したレタスの1.47 mg/kgであった。また、魚介類におけるメタアルデヒドの最大推定残留値は0.030 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、メタアルデヒドによる影響は主にマウス、ラット、イヌで肝臓に、ラット及びイヌでは神経症状として認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、最高投与群の雌で肝細胞腺腫が増加し、雄ラットを用いた中期肝発がん性試験において、最高用量群（355 mg/kg 体重/日）でのみ肝腫瘍のプロモーション作用を有したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた繁殖試験では最高用量群（2,000 ppm）において後肢麻痺、脊椎骨折、脊椎脱臼、脊髄での出血及び壊死が、マウスを用いた痙攣誘発作用試験（3, 10, 30 及び 100 mg/kg 体重/日）では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で強直性屈曲及び強直性伸展痙攣がそれぞれ認められたほか、ラットを用いた3世代繁殖試験（参照 49 の文献）では 5,000 ppm の投与群で後肢麻痺、脊髄の外傷性変化が報告されたことから、メタアルデヒドは神経系へ影響を及ぼすと考えられた。これらの影響は、メタアルデヒドの中枢神経系全般に対する作用と考えられ、主に脊髄に対してシナプス後抑制機構を抑制して、反射性興奮を高め、骨格筋に強直性痙攣を連続的に発生させることで脊椎の変形又は外傷を引き起こしたと考えられる。さらに加えて、この変形脊椎が脊髄損傷などの二次的病変を誘発したものと考えられた。

メタアルデヒドの神経毒性発現機序については以下のように考察した。メタアルデヒドの投与により、その神経系の MAO の上昇を惹起し、脳内の抑制性神経伝達物質である GABA の濃度低下を引き起こす。また、NA、5HT につい

でもメタアルデヒド投与とアセトアルデヒドへの代謝に関連して減少し、GABAの濃度低下が同時並行的に起こることにより、結果的に痙攣誘発の閾値を低下させていると考えられる。また、本剤の安全性については、メタアルデヒドは急速にアセトアルデヒドに代謝されること、神経毒性は高用量を投与して血漿中濃度が一定以上に増加するような状況下で発現すること、また神経系の器質的変化を伴っていないことから本剤の体内からの消失とともに正常に回復すると考えられる。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をメタアルデヒド(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験                        | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)   | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)  | 備考 <sup>5</sup>   |
|-----|---------------------------|--|--|---|
| ラット | 90 日間亜急性<br>毒性試験          | 雄：18.9<br>雌：22.5   | 雄：59.8<br>雌：68.9   | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大   |
|     | 90 日間亜急性<br>神経毒性試験        | 雄：7<br>雌：8   | 雄：36<br>雌：41   | 雌雄：自発運動量増加等   |
|     | 2 年間慢性毒<br>性/発がん性併<br>合試験 | 雄：2.2<br>雌：3.0   | 雄：44.0<br>雌：60.4   | 雄：肝細胞肥大等<br>雌：T.Chol 増加等  |
|     | 2 世代繁殖試<br>験              | 親動物<br>P 雄：69<br>P 雌：81<br>F <sub>1</sub> 雄：65<br>F <sub>1</sub> 雌：81<br>児動物<br>F <sub>1</sub> 雄：138<br>F <sub>1</sub> 雌：81<br>F <sub>2</sub> 雄：134<br>F <sub>2</sub> 雌：81 | 親動物<br>P 雄：138<br>P 雌：160<br>F <sub>1</sub> 雄：134<br>F <sub>1</sub> 雌：164<br>児動物<br>F <sub>1</sub> 雄：—<br>F <sub>1</sub> 雌：160<br>F <sub>2</sub> 雄：—<br>F <sub>2</sub> 雌：164 | 親動物<br>雌雄：肝比重量増加等<br>児動物<br>雌雄：体重増加抑制<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない) |
|     | 発生毒性試験                    | 母動物：75<br>胎児：150   | 母動物：150<br>胎児：—  | 母動物：体重増加抑制等<br>児動物：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない)                      |
| マウス | 90 日間亜急性<br>毒性試験          | 雄：19.0<br>雌：23.7   | 雄：53.7<br>雌：69.5   | 雌雄：肝比重量増加等  |

<sup>5</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

|     |              |                  |               |                                 |
|-----|--------------|------------------|---------------|---------------------------------|
|     | 18 カ月間発がん性試験 | 雄：16<br>雌：20     | 雄：49<br>雌：60  | 雌雄：肝細胞肥大<br>(発がん性は認められない)       |
| ウサギ | 発生毒性試験       | 母動物：80<br>胎児：80  | 母動物：－<br>胎児：－ | 母動物及び胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) |
| イヌ  | 6 カ月間亜急性毒性試験 | 雄：20.2<br>雌：86.7 | 雄：61.5<br>雌：－ | 雄：前立腺及び精巣のび慢性萎縮                 |
|     | 1 年間慢性毒性試験   | 雄：10<br>雌：10     | 雄：30<br>雌：30  | 雌雄：死亡                           |

－：最小毒性量が設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.022 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.022 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験    |
| (動物種)        | ラット              |
| (期間)         | 2 年間             |
| (投与方法)       | 混餌投与             |
| (無毒性量)       | 2.2 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100              |

<別紙1：検査値等略称>

| 略称               | 名称   |
|------------------|--|
| ai               | 有効成分量  |
| A/G比             | アルブミン/グロブリン比                                     |
| ALP              | アルカリホスファターゼ                                      |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                 |
| BCF              | 生物濃縮係数   |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度   |
| DEN              | N-ジエチルニトロソアミン (ジエチルニトロソアミン)                      |
| GABA             | γ-アミノ酪酸  |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>(=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)) |
| Glob             | グロブリン  |
| GST-P            | 胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ                            |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)                                    |
| Ht               | ヘマトクリット値   |
| 5-HT             | セロトニン  |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量  |
| MCH              | 平均赤血球ヘモグロビン量                                     |
| MCHC             | 平均赤血球色素濃度  |
| MCV              | 平均赤血球容積  |
| MAO              | モノアミンオキシダーゼ                                      |
| NA               | ノルアドレナリン   |
| PB               | フェノバルビタール (ナトリウム)                                |
| PEC              | 環境中予測濃度  |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                    |
| PT               | プロトロンビン時間  |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期  |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能                                     |
| T.Chol           | 総コレステロール   |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間   |
| TP               | 総蛋白質   |
| TRR              | 総残留放射能   |

<参照>

- 1 農薬抄録メタアルデヒド（殺虫剤）：ロンザジャパン株式会社、2003年、一部公表予定
- 2 ラット体内における代謝試験（GLP対応）：Biological Test Center（米）、1992年、未公表
- 3 いちごにおける代謝試験（GLP対応）：Biological Test Center（米）、1991年、未公表
- 4 てんさいにおける代謝試験（GLP対応）：PTRL East, Inc.（米）、1996年、未公表
- 5 水稻における代謝試験（GLP対応）：残留農薬研究所、1999年、未公表
- 6 みかんにおける代謝試験（GLP対応）：第一化学薬品（株）薬物動態研究所、1999年、未公表
- 7 レタスにおける代謝試験（GLP対応）：PTRL East, Inc.（米）、1996年、未公表
- 8 好氣的土壌における代謝試験 1（GLP対応）：Analytical Biochemistry Laboratories（米）、1990年、未公表
- 9 好氣的土壌における代謝試験 2（GLP対応）：Battelle Europe（独）、1991年、未公表
- 10 嫌氣的土壌における代謝試験（GLP対応）：Analytical Biochemistry Laboratories（米）、1990年、未公表
- 11 土壌吸着係数：化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 12 加水分解性（GLP対応）：化学分析コンサルタント、2001年、未公表
- 13 新ガイドラインによる加水分解性試験：Analytical Bio-chemistry Laboratories Inc.（米）、1989年、未公表
- 14 水中光分解性試験（GLP対応）：Analytical Bio-chemistry Laboratories Inc.（米）、1989年、未公表
- 15 土壌残留試験：サンケイ化学（株）、1972～1998年、未公表
- 16 土壌残留試験：（株）化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 17 作物残留試験：（財）日本食品分析センター、1998～1999年、未公表
- 18 作物残留試験：（株）化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 19 作物残留試験：サンケイ化学（株）、1999年、未公表
- 20 メタアルデヒドの薬理試験：三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 21 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：SafePharm Laboratories（英）、1987年、未公表
- 22 ラットを用いた急性経口毒性試験 1：Institut fur Biologische Forschung（独）、1973年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験 2：Institut fur Biologische Forschung（独）、1973年、未公表