

28～30)

Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験及び CBA/Ca 系マウスを用いた局所リンパ節増殖法 (LLNA 法) による皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。(参照 31)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.9	59.8	198
	雌	22.5	68.9	231

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において 750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄 : 18.9 mg/kg 体重/日、雌 : 22.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・ 個体別肝比重量 ³ 減少 ・ 肝腫大	・ 死亡 (1 例) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌効率低下 ・ 個体別肝比重量減少 ・ 心、脾絶対重量減少
750 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 8 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

³ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.0	53.7	178	560	1,920
	雌	23.7	69.5	235	742	2,300

各投与群で認められた主な所見は表 9 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重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：19.0 mg/kg 体重/日、雌：23.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33、51）

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5 例） ・体重増加抑制 ・腎比重量減少 ・肝腫大/肥大 ・肝細胞質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝慢性炎症、肝細胞質空胞化、肝細胞壊死
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（3,000 ppm 投与群 2 例、10,000 ppm 投与群 1 例） ・体重増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝急性炎症、肝細胞壊死、肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝細胞核大小不同 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝細胞核大小不同
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、20、60 及び 90 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日	90 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.2	61.5	91.8
	雌	19.7	62.2	86.7

60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において前立腺及び精巣のび慢性萎縮が認められた。雌においては検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において前立腺及び精巣のび慢性萎縮が認められ、雌では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 20.2 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 86.7 mg/kg 体重/日であると考え

られた。(参照 34、51)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	36	178
	雌	8	41	192

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

2,500 ppm 投与群の雌の 1 例 (投与 68 日にて切迫と殺) で後肢機能の低下、呼吸促迫、湿った皮毛、肛門/性器周辺の赤褐色着色が見られたが、この症状は投与初期の大量摂取による毒性に起因する脊髄の損傷が原因と考えられた。

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 12 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* ・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 13 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、51)

表 13 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	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎 ・Hb、MCV 及び MCH 増加、APTT 延長 ・ALP 及び GGT 増加 ・肝比重量増加 ・精巢巨細胞を伴う精巢上皮の限局性萎縮又は変性、前立腺の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎 ・Hb、Ht 及び MCH 増加 ・ALP 及び GGT 増加 ・肝比重量増加 ・死亡（死因：化膿性気管支肺炎）
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（死因：不明） 	<ul style="list-style-type: none"> ・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）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 14 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 14 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 (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 15、歩行異常に関する症状及び発現時期は表 16、肝細胞腺腫及び癌の発生数は表 17、肝細胞肥大の発生数は表 18 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、51）

（発がんメカニズムの検討に関しては[14. (1)]を参照）

表 15 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"> 甲状腺傍ろ胞細胞過形成、腎尿管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> MCV、MCH 減少 TP、Glob 増加、A/G 比減少 肝比重量増加 肝細胞肥大、脾へモジデリン沈着、肺水腫 肝細胞腺腫
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 T.Chol 増加 肺充血
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 16 歩行異常に関する症状と発現時期

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

注) []内は観察された最初の日-最後の日。

表 17 肝細胞腺腫及び癌の発生数

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2
投与量 (ppm)										
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 + 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 18 肝細胞肥大の発生数

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2
投与量 (ppm)										
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58
肝細胞肥大	0	6 ^a	20 ^{bd}	38 ^{bd}	2	5	0 ^c	11	36 ^{bd}	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 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、対照群 2 群) を用いた混餌 (原体 : 0、25、100 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 19 18 か月間発がん性試験 (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 (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⁴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 20 参照)。

⁴ : 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 20 肺腺癌の発生数

性別	雄				
	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2
投与量 (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、51)

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 21 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 21 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 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.4	69	138
		雌	4.2	81	160
	F ₁ 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 22 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 F₁ 雌 3 例 [死因 : 敗血性塞栓 (1 例)、不明 (2 例)]、1,000 ppm 投与群の F₁ 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)]、F₁ 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)] 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 (F₁) 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、F₁ 雄 : 65 mg/kg 体重/日、F₁ 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 (F₁ 雄 : 138 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 81 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 134 mg/kg 体重/

日、F₂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、51、54）

表 22 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・後肢麻痺 ・脊椎骨折/脱臼 ・脊髓出血/壊死 ・膀胱拡張/膀胱出血	・肝比重量増加	・肝比重量増加
	1,000 ppm 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	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
	1,000 ppm 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、51）

(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とも本試験の最高用量 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）

1.3. 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 23 に示されており、全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 23 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ イスカ (+/-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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ レート (+/-S9) ②4～32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ レート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①50～5,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	20～200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 20～167 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 20～167 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+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

1.4. 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 24 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 又は 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 24 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 (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。

イニシエーション処理をしたメタアルデヒドの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全ての投与群及び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週間後に全ての生存動物について、3つの肝葉から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、51)

(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、脊髄を横断する病変が、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25参照)。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25 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、F1、及び F2 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 F1 及び F2 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 pm、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 26 及び 27 に示した。ラット、マウス又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として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量の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣等が認められた。（参照 54）

表 26 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 (mg/kg 体重/日)	神経毒性に係る 最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量で見られた 主な所見 (神経症状)
急性毒性試験 (経口・ラット)	雄	100	200	曲背位、立毛、嗜眠、流涎、 眼瞼下垂、振戦、排尿、下痢、 強直性痙攣、運動失調、昏睡
	雌	100	200	
急性毒性試験 (経口・マウス)	雄	400	526	曲背位、嗜眠、立毛、運動失調、 眼瞼下垂、振戦、強直性痙攣
	雌	304	400	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・ラット)	雄	18.9	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	22.5	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・マウス)	雄	19.0	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	23.7	—	
6か月間亜急性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	20.2	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	86.7	—	
90日間亜急性神経毒性試験 (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、驚愕反応増加
1年間慢性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	10	90	運動失調、間代性痙攣/痙攣、 運動性低下、流涎
	雌	10	90	運動失調、振戦、間代性痙攣/ 痙攣

2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (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か月間発がん性試験 (混餌・マウス)	雄	16	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	20	—	神経毒性に関連する所見なし
2世代繁殖試験 (混餌・ラット)	P雄	69	—	神経毒性に関連する所見なし
	P雌	81	160	後肢麻痺
	F ₁ 雄	65	—	神経毒性に関連する所見なし
	F ₁ 雌	81	164	神経毒性に関連する所見なし
発生毒性試験 (強制経口・ラット)	母動物	75	150	神経毒性に関連する所見なし
発生毒性試験 (強制経口・ウサギ)	母動物	80	—	神経毒性に関連する所見なし

—：神経毒性に係る最小毒性量は設定できなかった

表 27 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 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	概要
一般状態	マウス	雄	10	30	投与2時間後に軽度な自発運動の亢進
ヘキソバルビタール睡眠	マウス	雄	100	—	影響なし
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、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	—	影響なし
血液凝固、PT、APTT	ラット	雄	300	—	影響なし

—：最小毒性量は設定できなかった

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実施した。また、今回マウスを用いた皮膚感作性試験等が新たに提出された。

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 CO₂ として排泄されると考えられた。

いちご、てんさい、水稻及びみかん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、大部分が土壤中で CO₂ に分解された後、植物体に吸収され、植物体構成成分に取り込まれるものと考えられた。

水稻、レタス、キャベツ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 日後に収穫したキャベツの 1.50 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、ラット及びイヌで肝臓（肝細胞肥大等）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によるものとは考え難く、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樞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、5-HT について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、農産物及び魚介類における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 28 に示されている。

表 28 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考*
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、250、750、2,500 ppm	雄：18.9 雌：22.5	雄：59.8 雌：68.9	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
		雄：18.9、59.8、198 雌：22.5、68.9、231			
	90 日間亜急性神経毒性試験	100、500、2,500 ppm	雄：7 雌：8	雄：36 雌：41	雌雄：自発運動量増加等
		雄：7、36、178 雌：8、41、192			
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、1,000、5,000 ppm	雄：2.2 雌：3.0	雄：44.0 雌：60.4	雄：肝細胞肥大等 雌：T.Chol 増加等
雄：2.2、44.0、224 雌：3.0、60.4、314					
2 世代繁殖試験	0、50、1,000、2,000 ppm	親動物 P 雄：69 P 雌：81 F ₁ 雄：65 F ₁ 雌：81 児動物 F ₁ 雄：138 F ₁ 雌：81 F ₂ 雄：134 F ₂ 雌：81	親動物 P 雄：138 P 雌：160 F ₁ 雄：134 F ₁ 雌：164 児動物 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：160 F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：164	親動物 雌雄：肝比重量増加等 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性試験	0、25、75、150	母動物：75 胎児：150	母動物：150 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

マウス	90日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000、3,000、10,000 ppm 雄：19、54、178、560、1,919 雌：24、70、235、743、2,296	雄：19.0 雌：23.7	雄：53.7 雌：69.5	雌雄：肝比重量増加等
	18か月間発がん性試験	0、25、100、300 ppm 雄：4、16、49 雌：5、20、60	雄：16 雌：20	雄：49 雌：60	雌雄：肝細胞肥大 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、40、80	母動物：80 胎児：80	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	6か月間亜急性毒性試験	雄：20.2、61.5、91.8 雌：19.7、62.2、86.7	雄：20.2 雌：86.7	雄：61.5 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：0、10、30、90 雌：0、10、30、90	雄：10 雌：10	雄：30 雌：30	雌雄：死亡

－：最小毒性量が設定できなかった。

※：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち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 _{max}	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 (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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 _{1/2}	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 _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙2：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 圃場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 (玄米) 1997年	6.0 ^G	1	2	80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		1	2	76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
水稻 (稲わら) 1997年	6.0 ^G	1	2	80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		1	2	76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
レタス (茎葉) 1998年	2.25 ^{WP}	1	3	14	0.71	0.68	0.31	0.28	
		1	3	14	1.06	1.02	1.47	1.46	
キャベツ (葉球) 2000年	5.25 ^{WP}	1	3	14	0.67	0.65	0.53	0.48	
		1	3	14	1.50	1.50	1.14	1.11	
温州みかん (果肉) 1997年	15 ^{WP}	1	3	30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		1	3	30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
温州みかん (果皮) 1997年	15 ^{WP}	1	3	30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				60	0.06	0.06	0.12	0.11	
		1	3	30	0.12	0.11	0.24	0.22	
		10.8	1	3	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注) G：粒剤、WP：水和剤

一部に定量限界未満 (<0.05) を含むデータの平均値を計算する場合は定量限界値 (0.05) を検出したものとして計算し、*を付した。

<参照>

- 1 農薬抄録メタアルデヒド（ナメクジ駆除剤）：ロンザジャパン株式会社、2003年、一部公表
- 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 水稲における代謝試験（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

- 24 マウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表
- 25 ラットを用いた急性腹腔内毒性試験 : Institut fur Biologische Forschung (独)、1973年、未公表
- 26 ラットを用いた急性経皮毒性試験 : Huntingdon Research Centre (英)、1974年、未公表
- 27 ラットを用いた急性吸入毒性試験 : Huntingdon Research Centre (英)、1973年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 : Institut fur Biologische Forschung (独)、1974年、未公表
- 30 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 : Hazleton Laboratories (英)、1983年、未公表
- 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Consumer Product Testing (米)、1984年、未公表
- 32 ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、1998年、未公表
- 33 マウスを用いた亜急性毒性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
- 34 イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 : Laboratorium fur Pharmakologie und Toxikologie (独)、1980、1991年、未公表
- 35 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : SafePharm Laboratories (英)、2003年、未公表
- 36 イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Laboratory of Pharmacology and Toxicology (独)、2003年、未公表
- 37 ラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1992年、未公表
- 38 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1993年、未公表
- 39 ラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1993年、未公表
- 40 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
- 41 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
- 42 細菌を用いた DNA 損傷試験 (GLP 対応) : Life Science Research (英)、1992年、未公表

- 43 細菌を用いた復帰突然変異原性試験：チューリッヒ大学及びスイス連邦技術高等学校付属毒性研究所（スイス）、1981年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰突然変異原性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories（英）、1998年、未公表
- 45 マウスリンホーマを用いた前進突然変異原性試験（GLP 対応）：NOTOX C.V.（蘭）、1986年、未公表
- 46 チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞（CHO）を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験（GLP 対応）：NOTOX C.V.（蘭）、1986年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories（英）、1990年、未公表
- 48 ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験（GLP 対応）：大雄会医科学研究所、2004年、未公表
- 49 H.G.Verschuuren et al., LONG-TERM TOXICITY AND REPRODUCTION STUDIES WITH METALDEHYDE IN RATS. *Toxicology*, 4(1975) 97-115
- 50 食品健康影響評価について（平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安第 1225009 号）
- 51 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について：ロンザジャパン株式会社、2005年、未公表
- 52 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 53 食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718001 号）
- 54 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について：ロンザジャパン株式会社、2006年、未公表
- 55 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 20 年 4 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 296 号）
- 56 食品健康影響評価について（平成 20 年 12 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1209004 号）
- 57 メタアルデヒドのレタス・みかん作物残留性試験成績：サンケイ化学株式会社、2008年、未公表
- 58 メタアルデヒドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 59 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 8 月 10 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 326 号）
- 60 農薬抄録、メタアルデヒド（ナメクジ駆除剤）：ロンザ・ジャパン株式会社、平成 22 年 7 月 1 日改訂、一部公表予定
- 61 メタアルデヒドのキャベツ作物残留性試験成績：サンケイ化学株式会社、2009年、未公表
- 62 メタアルデヒドのラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Phycher Bio

- Development (仏)、2008年、未公表
- 63 メタアルデヒドのウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Phycher Bio Development (仏)、2008年、未公表
- 64 メタアルデヒドの皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences (英)、2007年、未公表
- 65 食品健康影響評価について (平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 10 号)
- 66 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 67 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 68 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002 年