

3) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: メタアルデヒド (原体: %)

試験動物: Sprague-Dawley (CD) 系ラット (約 10 週齢)

1 群交尾確認雌 25 匹

試験期間: 妊娠 6~15 日目までの 10 日間投与 (1989 年 11 月 20 日~12 月 2 日)

試験方法: 検体をコーン油に懸濁し、0、25、75 及び 150 mg/kg の投与量で妊娠 6~15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には、コーン油のみを同様に投与した。

試験項目:

【親動物】

一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18 及び 21 日目に体重を測定した。また、妊娠 0~21 日目までの間、3 日間隔で摂餌量を測定した。

妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査し、生殖器官、腹腔及び胸腔ならびにその臓器、食道、胃及び気管の内腔及び内壁の肉眼的病理検査を行った。肝及び妊娠子宮重量を測定した。また、見掛け上、不妊と考えられた動物の子宮は 10% 硫化アンモニウムに浸漬して早期吸収を検査した。

【生存胎児】

全ての生存胎児について、体重、性別及び外表異常を検査した。各同腹児の 1/2 の胎児については骨格標本作製して骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

$$\text{着床前死亡率(\%)} = \frac{\text{黄体数} - \text{総着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{性 比 (\%)} = \frac{\text{生存雄胎児数}}{\text{全生存胎児数}} \times 100$$

結果：結果の概要を後記に表示する。

【親動物】

150 mg/kg/日投与群で6匹(24%)が死亡し、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められた。肉眼的病理検査で、死亡動物の全例に口/鼻の周辺に外被形成及び肺の変色が認められ、数例に胃潰瘍、膀胱出血/変色及び腸の膨張がみられた。生存動物では、数例に腎盂拡張、水腎症及び脊椎傍出血が認められた。その他の投与群では、異常が認められなかった。

妊娠及び着床所見では、いずれの投与群でも異常が認められなかった。

【胎児】

対照群と比較して、25.0 mg/kg/日投与群では骨格変異のうち、胸椎骨#12分葉の発現頻度が顕著に増加したが、75.0及び150.0 mg/kg/日投与群ではそのような増加は認められなかった。従って、この変異の発現頻度の増加は、検体の投与と関係があるとは考えられなかった。

胎児の体重、性比、外表、内臓及び骨格検査で、検体投与に起因すると考えられる奇形及び変異の増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与した時の親動物に対する無毒性量は75 mg/kg/日であった。また、最高用量の150 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

投与群 (mg/kg/日)		0	25	75	150		
1群当たりの動物数		25	25	25	25		
親動物	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	運動失調 頻呼吸		
	死亡数 (死亡率 (%))	0	0	0	6 (24%)		
	体重変化 (妊娠 6~15 日) (g)	34.53	35.88	31.31	25.41↓↓		
	摂餌量 (妊娠 6~15 日) (g/動物/日)	19.40	19.57	19.10	16.91↓↓		
	帝王切開動物数	25	25	25	19↓↓		
	妊娠動物数 (率%) <sup>9</sup>	24 (96.0)	24 (96.0)	22 (88.0)	18 (94.7)		
	流産動物数	0	0	0	0		
	不妊動物数	1	1	3	1		
	着床所見 (母動物当たり)	黄体数	15.4	15.5	15.7	15.7	
		着床数	14.5	14.3	15.3	14.0	
		着床前死亡率 (%)	6.7	7.1	4.2	9.3	
		着床後死亡数	早期死亡胚数	0.9	0.7	1.5	0.7
			後期死亡胚数	0.0	0.0	0.0	0.1
			死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0
			計	0.9	0.7	1.5	0.7
生存胎児数 (%)	13.7 (94.3)	13.6 (94.4)	13.8 (90.0)	13.3 (95.0)			
肉眼的病理検査	死亡動物	口/鼻周囲外被形成 肺の変色 胃潰瘍 膀胱出血/変色 腸膨張	死亡例なし			6例 6例 2例 1例 1例	
	生存動物	腎盂拡張 水腎症 脊椎傍出血	異常なし			3例 3例 3例	
臓器重量	肝 (絶対、体重比) 妊娠子宮重量	異常なし 異常なし					

t-検定、↓↓: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

		投 与 群 (mg/kg/日)		0	25	75	150	
胎 兒 動 物	胎兒体重 (g)	♂		5.282	5.241	5.330	5.448	
		♀		5.002	4.959	5.043	5.159	
	性 比 (%)			46.4	48.7	54.4	46.4	
	外 表 異 常	檢 査 胎 兒 数		328	326	303	239	
		奇 形	口蓋裂 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	
			尾湾曲 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	
			糸様尾 (%)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	
			無孔肛門 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	
		變 異	四肢斑状出血 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	
			体幹斑状出血 (%)	13 (4.0)	10 (3.1)	16 (5.3)	12 (5.0)	
			頭部斑状出血 (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	
		内 臟 異 常	檢 査 胎 兒 数		171	168	158	125
			奇 形	側脳室拡張/組織圧迫 (%)	3 (1.8)	7 (4.2)	9 (5.7)	5 (4.0)
	無名動脈欠失 (%)			0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	水腎症/両側性 (%)			1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)	
	水腎症/片側性 (%)			0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	尿管症/両側性 (%)			3 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (3.2)	
	尿管症/片側性 (%)			1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	變 異		側脳室拡張/組織圧迫なし (%)	13 (7.6)	13 (7.7)	12 (7.6)	8 (6.4)	
			胎兒性無気肺 (%)	11 (6.4)	8 (4.8)	9 (5.7)	6 (4.8)	
不完全胎兒性無気肺 (%)			37 (21.6)	47 (28.0)	30 (19.0)	26 (20.8)		
檢 査 胎 兒 数		157	158	145	114			
骨 格 異 常	奇 形	第 4 仙骨椎体/弓骨欠失 (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
		第 13 肋骨欠失 (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
	變 異	第 1-4 頸骨椎体骨化不全 (%)	43 (27.4)	49 (31.0)	46 (31.7)	34 (29.8)		
		第 1-4 頸骨椎体未骨化 (%)	137 (87.3)	137 (86.7)	105 (72.4)	100 (87.7)		
		第 1-4 頸骨椎体分葉 (%)	20 (12.7)	14 (8.9)	21 (14.5)	16 (14.0)		
		第 5 頸骨椎体骨化不全 (%)	22 (14.0)	21 (13.3)	19 (13.1)	20 (17.5)		
		第 5 頸骨椎体未骨化 (%)	46 (29.3)	50 (31.6)	26 (17.9)	35 (30.7)		
		第 6 頸骨椎体骨化不全 (%)	30 (19.1)	25 (15.8)	25 (17.2)	25 (21.9)		
		第 6 頸骨椎体未骨化 (%)	44 (28.0)	50 (31.6)	19 (13.1)	31 (27.2)		
		第 7 頸骨椎体分葉 (%)	25 (15.9)	23 (14.6)	17 (11.7)	16 (14.0)		
		環椎前弓骨化不全 (%)	104 (66.2)	100 (63.3)	86 (59.3)	69 (60.5)		
		環椎前弓未骨化 (%)	28 (17.8)	34 (21.5)	24 (16.6)	14 (12.3)		
		第 11 胸椎椎骨分葉 (%)	30 (19.1)	39 (24.7)	20 (13.8)	23 (20.2)		
		第 12 胸椎椎骨分葉 (%)	24 (15.3)	39 (24.7)	23 (15.9)	25 (21.9)		
		頭頂間骨骨化不全 (%)	47 (29.9)	52 (32.9)	54 (37.2)	27 (23.7)		
		頬骨弓骨化不全 (%)	19 (12.1)	22 (13.9)	26 (17.9)	14 (12.3)		
		舌骨骨化不全 (%)	22 (14.0)	17 (10.8)	11 (7.6)	11 (9.6)		
		指骨 (前肢) 基部一部骨化不全 (%)	69 (43.9)	79 (50.0)	61 (42.1)	47 (41.2)		
		指骨 (前肢) 基部一部未骨化 (%)	82 (52.2)	77 (48.7)	60 (41.4)	41 (36.0)		
		指骨 (後肢) 基部一部骨化不全 (%)	54 (34.4)	42 (26.6)	65 (44.8)	51 (44.7)		
指骨 (後肢) 基部一部未骨化 (%)	62 (39.5)	40 (25.3)	65 (44.8)	55 (48.2)				
全指骨 (後肢) 基部未骨化 (%)	74 (47.1)	98 (62.0)	47 (32.4)	34 (29.8)				
中足骨 (後肢) 一部未骨化 (%)	62 (39.5)	68 (43.0)	32 (22.1)	21 (18.4)				
第 5 胸骨分節骨化不全 (%)	69 (43.9)	74 (46.8)	78 (53.8)	56 (49.1)				

4) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: メタアルデヒド (原体: %)

試験動物: ニュージーランド白色種妊娠ウサギ (約 26 週齢)

1 群雌 16 匹

試験期間: 妊娠 6~18 日目までの 13 日間 (1989 年 7 月 10 日~7 月 24 日)

試験方法: 検体をコーン油に懸濁し、0、10、40 及び 80 mg/kg/日の用量で妊娠 6~18 日目までの間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群の動物には、コーン油のみを同様に投与した。なお、雌雄 1:1 で同居させ、交尾が認められた日を妊娠 0 日とした。

<用量設定根拠>

試験項目:

【親動物】

一般状態、生死及び摂餌量を毎日測定し、妊娠 0、6 (投与開始前)、13、19、24、29 日目に体重を測定した。妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。また、生殖器、腹腔及び胸腔及びその臓器、食道、胃及び気管の肉眼的病理検査を行い、肝及び子宮重量を判定した。

肉眼的に妊娠が認められなかった雌動物の子宮は 10% 硫化アンモニウム水溶液に浸漬して、着床痕を確認した。途中死亡動物について、肉眼的病理検査を行った。

【生存胎児】

全胎児について、体重、性別、外表、内臓及び骨格の異常の観察を行った。各同腹児の約1/2の胎児については脳顔面頭蓋内軟組織を検査した。

$$\text{着床前死亡率(\%)} = \frac{\text{黄体数} - \text{総着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{性 比 (\%)} = \frac{\text{生存雄胎数}}{\text{全生存胎数}} \times 100$$

結 果：結果の概要を後記する。

【親動物】

80.0 mg/kg/日投与群では試験開始後 21～22 日目に摂餌量の増加が認められ、10.0 mg/kg/日投与群では試験開始後 19～20 日目に摂餌量の減少が認められたが、これらの変化は投与に関連がないと考えられた。40.0 mg/kg/日投与群で動物 1 匹が死亡し、肝、脾、気管の変色、肺の変色及び硬化と膀胱の出血が認められた。肝の重量及び対体重比に用量依存性の増加がみられたが、統計学的有意差はなかった。妊娠パラメータでは統計学的有意差は認められなかった。

【胎児】

胎児の外皮、内臓、骨格奇形、カテゴリー別奇形あるいは奇形総数の頻度の増加は認められなかった。胎児の変異、カテゴリー別の変異あるいは変異総数の頻度にも有意な増加はみられなかった。80.0 mg/kg/日投与群では、骨格変異のうち前肢中手の骨化遅延の発現頻度が有意に減少したが、投与と関連あるとは考えられなかった。

以上の結果により、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体における無毒性量は 80 mg/kg/日であった。また、80 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結 果：

投与群 (mg/kg/日)		0	10	40	80		
一群当たりの動物数		16	16	16	16		
親 動 物	一般状態		検体投与に起因する変化は認められず				
	死亡数	不妊	0	0	0	0	
		妊娠	0	0	1	0	
	体重増加量 (g) <sup>a</sup>		415.78	321.71	307.07	457.68	
	摂餌量 (g/動物/日) (妊娠 6~19 日)		92.13	80.69	69.85	78.94	
	流産動物数		0	0	0	0	
	早産動物数		0	0	0	0	
	妊娠数 (率)		12/16	13/16	14/16 <sup>b</sup>	16/16	
	着 床 所 見	黄体数		11.8	10.4	11.1	11.8
		着床数		10.8	9.8	9.4	10.4
		着床前死亡率 (%)		8.5	5.4	13.7	11.5
		生存胎児数		9.3	8.0	8.2	8.7
		吸収胚数		1.4	1.8	1.2	1.6
	生存胎児率 (%)		88.1	84.3	89.5	85.1	
肉眼的病理検査		検体投与に起因する変化は認められず					
臓器重量		統計学的有意差は認められず					
胎 児 動 物	体重 (g)		40.22	41.09	39.25	40.64	
	性比 (%) $\frac{\text{生存雄胎児数}}{\text{全生存胎児数}} \times 100$		53.8	47.5	47.4	52.9	
	外表検査胎児数		112	104	107	140	
	奇形 膺ヘルニア		1	0	0	0	
	変 異	頭部斑状出血		3	3	3	2
		四肢斑状出血		2	1	2	3
		体幹斑状出血		1	0	3	0
		膨化		0	0	1	0
	不活性胎児		0	0	11	0	
	骨格検査胎児数		112	104	107	140	
	奇 形	胸椎弓癒合		1	0	0	1
		胸椎体癒合		0	0	0	1
		過剰腰椎弓		0	0	0	2
		腰椎弓列不正		0	0	0	1
腰椎弓癒合		1	0	0	0		
腰椎弓欠失		0	0	1	0		
第7腰椎体欠失		0	0	1	0		
第8腰椎体過剰		0	0	0	1		
仙椎分節減少 (3以下)		0	1	0	0		
尾椎分節癒合		0	1	0	2		
胸骨分岐		1	0	0	0		
肋骨癒合		0	0	0	1		

a: 妊娠体重

b: 死亡して発見された動物一匹を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

		投与群 (mg/kg/日)	0	10	40	80
胎 児 動 物	変 異	第 13 胸椎体/弓過剰	44	28	28	52
		第 3 腰椎弓骨化不全	0	5	3	6
		第 6 腰椎弓骨化不全	13	15	13	20
		第 7 腰椎弓骨化不全	4	3	3	6
		第 5 腰椎弓骨化不全	7	4	3	7
		第 4 腰椎弓骨化不全	6	9	6	8
		第 13 肋骨痕跡 (両側)	10	11	16	13
		第 13 肋骨痕跡 (片側)	4	5	3	6
		第 1 腰椎弓骨島 (両側)	0	1	4	6
		第 13 肋骨過剰 (両側)	11	14	20	16
		第 13 肋骨過剰 (片側)	62	52	47	67
		第 13 肋骨痕跡 (両側)	5	2	4	6
		舌骨骨化不全	16	17	15	15
		前肢指節骨化不全 (一部)	4	6	12	16
		前肢指節未骨化 (一部)	15	25	33	22
		前肢中手未骨化 (一部)	10	1	10	5
		第 2 胸骨分節骨化不全	3	2	8	8
		第 3 胸骨分節骨化不全	3	2	4	8
		第 4 胸骨分節骨化不全	10	2	7	10
		第 5 胸骨分節骨化不全	61	60	56	75
		第 6 胸骨分節骨化不全	67	58	58	83
		第 5 胸骨分節未骨化不全	5	6	14	7
	第 6 胸骨分節未骨化不全	2	4	10	9	
	内臓検査胎児数		112	104	107	140
	奇 形	臍ヘルニア	1	0	0	0
		胸腺欠失	0	1	0	0
		胆嚢欠失	1	0	0	1
	変 異	側脳室拡張	18	12	11	5
胎児性無気肺		9	3	5	12	

a: 妊娠体重

b: 死亡して発見された動物 1 匹を含む。



(9) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異原性試験

(資料 28)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：メタアルデヒド（ ）

試験方法：検体の *Salmonella typhimurium* に対する復帰突然変異原性を検査した。

検体は、ジメチルスルホキシド (DMSO) で溶解して使用した。

供試菌株として *Salmonella typhimurium* の TA-98、TA-100、TA-1535、TA-1537、TA-1538 株を用い、Sprague-Dawley 系雄ラットの肝から調製した薬物代謝活性化系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で検定した。

DMSO に対する溶解の限界の 160 µg/プレート を最高濃度とした。

陽性対照として以下の化合物を用いた。

代謝活性化系	菌株	陽性対照及び処理量
-	TA-98	ニトロフルオレイン 7.5 µg/プレート
	TA-1538	
	TA-100	ナトリウムアジド 5.0 µg/プレート
	TA-1535	
	TA-1537	
+	TA-98	2-アミノアントラセン 5.0 µg/プレート
	TA-100	
	TA-1538	2-アミノアントラセン 10.0 µg/プレート
	TA-1538	
	TA-1537	

陽性対照は、2回の試験で代謝活性化系の存在下及び非存在下で期待した復帰突然変異コロニーの増加を示した。

結 果：

(試験 1)

検体濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)		S9- mix	復 帰 変 異 コロニー数/プレート				
			TA-98	TA-100	TA-1535	TA-1537	TA-1538
陰性対照 (DMSO)	80 $\mu\text{L}$	-	16 $\pm$ 3	81 $\pm$ 6	13 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	10 $\pm$ 3
	400 $\mu\text{L}$		12 $\pm$ 2	77 $\pm$ 8	12 $\pm$ 5	4 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2
0.26	13 $\pm$ 8		80 $\pm$ 10	13 $\pm$ 3	5 $\pm$ 3	11 $\pm$ 5	
1.28	14 $\pm$ 3		77 $\pm$ 3	9 $\pm$ 3	5 $\pm$ 2	12 $\pm$ 3	
6.4	18 $\pm$ 1		82 $\pm$ 2	14 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	10 $\pm$ 5	
32.0	16 $\pm$ 5		72 $\pm$ 21	15 $\pm$ 3	6 $\pm$ 1	11 $\pm$ 4	
160.0	8 $\pm$ 2		82 $\pm$ 3	12 $\pm$ 1	6 $\pm$ 3	14 $\pm$ 7	
陰性対照 (DMSO)	80 $\mu\text{L}$		+	22 $\pm$ 2	79 $\pm$ 4	10 $\pm$ 2	7 $\pm$ 5
	400 $\mu\text{L}$	18 $\pm$ 3		67 $\pm$ 8	11 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	22 $\pm$ 4
0.26	24 $\pm$ 7	87 $\pm$ 13		9 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	20 $\pm$ 6	
1.28	28 $\pm$ 6	96 $\pm$ 6		8 $\pm$ 1	6 $\pm$ 5	18 $\pm$ 2	
6.4	26 $\pm$ 4	85 $\pm$ 7		11 $\pm$ 1	4 $\pm$ 3	18 $\pm$ 3	
32.0	26 $\pm$ 5	88 $\pm$ 10		13 $\pm$ 3	3 $\pm$ 3	18 $\pm$ 9	
160.0	24 $\pm$ 8	74 $\pm$ 8		9 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	15 $\pm$ 4	

3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

(試験 2)

検体濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)		S9- mix	復 帰 変 異 コロニー数/プレート				
			TA-98	TA-100	TA-1535	TA-1537	TA-1538
0		-	24 $\pm$ 3	109 $\pm$ 11	20 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1	14 $\pm$ 4
4			22 $\pm$ 3	113 $\pm$ 4	26 $\pm$ 9	5 $\pm$ 3	17 $\pm$ 2
8			27 $\pm$ 2	88 $\pm$ 11	22 $\pm$ 0	5 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2
16			21 $\pm$ 9	122 $\pm$ 22	25 $\pm$ 4	7 $\pm$ 2	13 $\pm$ 3
32			22 $\pm$ 2	100 $\pm$ 21	16 $\pm$ 0	5 $\pm$ 1	13 $\pm$ 1
0		+	31 $\pm$ 3	120 $\pm$ 22	17 $\pm$ 13	6 $\pm$ 4	25 $\pm$ 5
4			31 $\pm$ 10	117 $\pm$ 21	14 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	21 $\pm$ 5
8			40 $\pm$ 10	103 $\pm$ 12	11 $\pm$ 3	8 $\pm$ 2	22 $\pm$ 5
16			32 $\pm$ 9	123 $\pm$ 14	19 $\pm$ 7	8 $\pm$ 2	23 $\pm$ 6
32			34 $\pm$ 13	129 $\pm$ 19	16 $\pm$ 6	7 $\pm$ 1	18 $\pm$ 3

3 反復の平均値 $\pm$ 標準偏差

試験 1 では、復帰突然変異コロニーを全く生じなかった。

試験 2 では、検体を 80  $\mu\text{g}$  の DMSO に溶解し、代謝活性化系 S9-mix の存在下及び非存在下で試験したが、いずれの濃度でも各供試菌株に対して変異原性及び毒性は認められなかった。

以上の結果より、検体に復帰突然変異の誘発性は認められなかった。

2) 細菌を用いた復帰突然変異原性試験

(資料 29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の純度: メタアルデヒド (原体: 純度 %) )

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*<sup>-</sup>株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で、Ames のプレート混和法を用いて復帰突然変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に懸濁し、0~5000 µg/プレートの 11 濃度で細胞毒性試験を実施した結果、毒性を示さなかった。この結果に基づき 1 回目の試験は 50~5000 µg/プレートの範囲で 5 用量とし、3 反復 2 回行った。確認試験も同様に行った。

結果:

濃度 (µg/プレート)	S9-mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
		塩基対置換型			フレームシフト型			
		TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA98	TA1537		
対照 (DMSO)	-	127 / 129	31 / 29	17 / 28	26 / 27	14 / 10		
50		124 / 128	29 / 30	20 / 29	23 / 33	13 / 10		
150		129 / 122	31 / 32	17 / 28	28 / 26	13 / 10		
500		130 / 107	33 / 31	17 / 24	21 / 27	12 / 8		
1500		110 / 114	30 / 26	19 / 28	25 / 32	13 / 12		
5000		112 / 109	18 / 26	17 / 28	22 / 27	11 / 7		
対照 (DMSO)	+	139 / 112	18 / 23	24 / 27	33 / 25	13 / 13		
50		126 / 120	26 / 22	19 / 28	28 / 28	13 / 13		
150		128 / 127	20 / 18	15 / 25	29 / 29	12 / 16		
500		127 / 123	19 / 20	21 / 26	32 / 31	13 / 14		
1500		123 / 107	23 / 21	20 / 24	34 / 29	10 / 14		
5000		134 / 104	16 / 24	20 / 27	32 / 29	9 / 15		
陽性 対照	ENNG 3	-	531 / 465	-	-	-	-	
	ENNG 5		-	429 / 325	-	-	-	
	ENNG 2		-	-	729 / 1011	-	-	
	4-NQO 0.2		-	-	-	110 / 149	-	
	9-AA 80		-	-	-	-	1003 / 1068	
	2-AA 1		+	1379 / 1150	-	-	-	-
	2-AA 2			-	248 / 255	-	-	343 / 239
	2-AA 10			-	-	528 / 874	-	-
BP 5	-	-		-	398 / 304	-		

表中左は一回目の試験、右は確認試験の結果を示す。それぞれ 3 反復の平均値

注) ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン 4-NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキシド

9-AA: 9-アミノアクリジン 2-AA: 2-アミノアントラセン BP: ベンゾ (a) ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

2回の試験において検体は代謝活性化系の有無に関係なく、いずれの濃度でも、供試菌株に対して復帰突然変異コロニー数の有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照はいずれも代謝活性化系の存在下及び非存在下で、復帰突然変異コロニー数の顕著な増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

3) マウスリンフォーマを用いた前進突然変異原性試験

(資料 30)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：メタアルデヒド（純度 %）

試験方法：予備試験で検体 0.1~200 µg/mL をマウスリンフォーマ L5178Y 株を用い、ラットの肝より調製した薬物代謝活性化系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で前進突然変異原性を検定した結果、200 µg/mL 用量で代謝活性化系存在下で軽度の細胞毒性を示したので、本試験では検体濃度を S9-mix 存在下で 20、50、100 及び 167 µg/mL、S9-mix 非存在下で 20、50、100 及び 200 µg/mL 培地とした。陽性対照群として ジメチルニトロソアミン (DMN)、エチルメタンサルホネート (EMS) を用いた。

結果：

(試験 I)

検体濃度 (µg/mL)	S9- mix	コロニー数/プレート				突然変異 コロニー数 10プレート	コロニー 指数 (%)	突然変異体頻度 /10 <sup>5</sup> TK 座
		1	2	3	平均			
0	-	141	165	161	156	30	100	3.1
20		166	172	149	162	19	104	2.2
50		149	153	152	151	19	97	2.3
100		125	113	96	111	24	71	3.1
200		134	149	166	150	24	96	3.2
陽性対照 (EMS) 2 mM		115	120	132	122	112	78	15.1
0	+	152	177	159	163	28	100	2.9
20		133	143	127	134	17	83	1.8
50		142	171	126	146	17	90	1.7
100		149	177	147	158	27	97	2.7
167		154	157	148	153	29	94	3.1
陽性対照 (DMN) 0.5 mM		116	107	125	116	84	71	13.1

(試験Ⅱ)

検体濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S9- mix	コロニー数/プレート				突然変異 コロニー数 /10 <sup>7</sup> プレート	クローニング 指数 (%)	突然変異体頻度 /10 <sup>5</sup> TK座
		1	2	3	平均			
0	-	160	161	143	155	17	100	1.9
20		151	146	133	143	16	93	1.7
50		144	147	158	150	15	97	1.7
100		129	140	125	131	11	85	1.1
200		134	123	116	124	16	80	2.0
陽性対照 (EMS) 2 mM		126	106	121	118	59	76	6.9
0	+	179	152	151	161	23	100	2.5
20		164	186	167	172	14	107	1.5
50		172	148	149	156	15	97	1.5
100		170	178	146	165	24	102	2.1
167		141	155	134	143	16	89	1.7
陽性対照 (DMN) 0.5 mM		127	125	123	125	68	78	12.3

処理直後のクローニング効率は、代謝活性化系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で軽度に減少した。TK-座の突然変異体頻度の増加には有意な用量相関性がなく、S9-mix を添加しても影響が認められなかった。一方、陽性対照 EMS 及び DMA は、突然変異コロニーの発生を増加させた。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下でマウスリンフォーマ L5178Y 株に対して前進突然変異原性がないと考えられる。

#### 4) 染色体異常試験

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

(資料 31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: メタアルデヒド (原体: %)

試験方法: 予備試験でチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いて代謝活性化系 (S9-mix) の存在下及び非存在下で検体 1、5、20、50、167、(S9-mix 存在下) 及び 200 (S9-mix 非存在下)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の用量で 2 及び 21 時間培養後の細胞数を測定した結果、溶解限界以上の 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  でも細胞毒性が認められなかったため、本試験では検体 S9-mix 存在下は 20、50 及び 167  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、S9-mix 非存在下は、20、50 及び 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の用量で 16 時間培養した。また、培養終了 2~2.5 時間前に 167 及び 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  群及び陽性対照群にコルヒチンを添加し、培養終了後に染色体異常を測定した。陽性対照として S9-mix 存在下ではシクロホスファミド (CP) を、非存在下ではエチルメタンスルホネート (EMS) を用いた。

結 果：

代謝活性化の有無	薬 物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	異常細胞率 (%)		1細胞当たりの異常数										
					B1	B11	G1	G11	F1	F11	Dic.	Exch	その他	合計	
活性化	陰性対照 (無処理)		A	10	0.02		0.07					0.01		0.01 : Endo	0.10
			B	8	0.02		0.05							0.02 : SP	0.10
	検 体	20	A	9	0.01		0.06	0.01	0.01			0.01		0.01 : SP	0.10
			B	14	0.05		0.08	0.02						0.01 : SP	0.16
		50	A	14	0.03	0.02	0.07			0.01	0.01			0.01 : SP 0.01 : Endo	0.15
			B	8	0.04		0.02				0.01	0.01		0.01 : Poly	0.08
		167	A	10	0.03		0.09					0.01		0.04 : Endo	0.13
			B	7	0.01	0.01	0.03	0.01				0.01		0.01 : Poly 0.05 : Endo	0.07
	陽性対照 (CP)	10	A	52	0.18	0.02	0.16				0.14	0.08	0.16		0.74*
			B	50	0.18	0.06	0.10			0.02	0.10	0.10	0.10	0.02 : Cb 0.02 : Ma	0.70*
非活性化	陰性対照 (無処理)		A	8	0.02	0.01	0.05								0.08
			B	7	0.02		0.04	0.01							
	検 体	20	A	3	0.02		0.01								0.03
			B	8	0.02	0.01	0.02	0.01			0.02				0.08
		50	A	12	0.05		0.04	0.02			0.01				0.12
			B	7	0.04						0.02			0.01 : SP	0.07
	200	A	7	0.03	0.01	0.02				0.01			0.01 : Endo	0.07	
		B	3	0.02							0.02			0.04	
	陽性対照 (EMS)	4mM	A	17	0.05	0.03	0.04			0.01	0.03	0.01	0.01	0.01 : D1 0.01 : Endo	0.19*
			B	22	0.05	0.02	0.07	0.01	0.03	0.05	0.01	0.01		0.01 : Cb 0.01 : Poly	0.26*

注 .A及びB : 2 反復\* :  $p < 0.05$

B1 : 染色体型分断      B11 : 染色体型分断      G1 : 染色体型ギャップ  
 G11 : 染色体型ギャップ      F1 : 断片      F11 : 無動原体断片  
 Dic : 二動原体染色体      Exch : 染色体型交換      SP : 染色体スポット  
 Endo : 染色体核内倍加      Poly : 多倍数体      Cb : 動原体型分断  
 Ma : 多様化変異      D1 : 染色体型脱落

検体投与群のいずれの濃度でも統計学的に有意な染色体異常の発生頻度の増加は認められなかった。陽性対照群では、S-9 mix 存在下で 9 倍、非存在下で 3 倍の染色体異常が認められた。

以上の結果より、検体のチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性である。



5) 細菌を用いた DNA 損傷試験

(資料 32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：メタアルデヒド（原体： %）

試験方法：大腸菌 *Escherichia coli* の DNA 修復機構保持株 (WP2) 及び欠損株 [WP67 (*uvr A*, *pol A* 変異株)、CM871 (*uvr A*, *rec A*, *lex A* 変異株)] を用い、代謝活性化及び非活性化法によって、DNA 損傷誘発性を検定した。

検体は 0.15% の寒天に懸濁させた。MP2 株を用いて細胞毒性試験を行い、最高濃度の 10000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  でも生育抑制が認められなかったため、本試験の最高濃度は 10000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。

各菌株の処理群のコロニー数から対照群に対する平均生存率 (%) を算出し、さらに次式を用いて生存係数 CS を求めた。

$$CS = \frac{\text{DNA修復機構欠損株の処理群の平均生存率}(\%)}{\text{DNA修復機構保持株の処理群の平均生存率}(\%)}$$

CS 値が 0.1 以下の場合、DNA 損傷が陽性と判断した。

結果：検体処理群では処理 2 又は 18 時間後で、代謝活性化及び非活性化法ともいずれの菌株でも生存率の低下は認められず、WP67 及び CM871 株とも CS 値は 1 前後であった。一方、陽性対照 2-アミノアントラセン（間接変異原性物質）及びマイトマイシン C（直接変異原性物質）では対照菌株で CS 値の顕著な減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S-9 mix の有無	Cs 値			
			WP67		CM871	
			2時間	18時間	2時間	18時間
検体	100	+	1.04	0.88	1.14	0.93
	316		0.97	1.04	0.96	0.93
	1000		0.88	1.01	1.10	1.02
	3160		0.85	0.97	0.96	1.37
	10000		0.99	0.98	0.93	1.19
2-アミノアントラセン	5		0.81	0.83	$1.77 \times 10^{-3}$	$1.02 \times 10^{-3}$
検体	100	-	1.09	1.02	1.17	0.93
	316		1.04	0.97	1.29	1.07
	1000		0.82	1.06	1.11	1.00
	3160		1.13	1.00	1.24	0.93
	10000		1.49	0.95	1.28	0.93
2-アミノアントラセン	5		1.11	1.07	1.19	1.27
マイトマイシン C	0.05		$1.16 \times 10^{-1}$	$1.02 \times 10^{-5}$	$2.79 \times 10^{-4}$	$2.19 \times 10^{-6}$
アンピシリ	25		1.17	1.84	1.64	3.04

以上の結果から、検体は DNA 損傷の誘発性は示さないと判断する。

6) マウスを用いた小核試験

(資料 33)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：メタアルデヒド（原体：純度 %）

試験動物：BKW 系アルビノマウス（5～8 週齢）、体重：雄 20～26 g、雌 20～25 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：単回投与後 24～72 時間で屠殺

試験方法：

小核試験は以下の構成で行った。

投 与 群	動物数		用 量 mg/kg	容 量 mL/kg	屠殺時期 (投与後時間)
	♂	♀			
溶媒対照（落花生油）	5	5	0	10	72
溶媒対照（落花生油）	5	5	0	10	48
溶媒対照（落花生油）	5	5	0	10	24
陽性対照（シロホスファミド）	5	5	50	10	24
メタアルデヒド	5	5	100	10	72
メタアルデヒド	5	5	100	10	48
メタアルデヒド	5	5	100	10	24
メタアルデヒド	5	5	50	10	24
メタアルデヒド	5	5	25	10	24

投与 1 時間後に全動物について中毒症状及び生死を観察し、その後は 1 日 1 回観察した。

塗抹標本の作製

屠殺直後に各動物の片側大腿骨を摘出し、ウシ胎児血清中に骨髓を吸引採取し、遠心分離後再懸濁して塗抹標本を作製した。塗抹標本を風乾し、無水メタノールで固定した後、May-Grunwald/Gimsa 液で染色した。

試験項目：1000 倍の光学顕微鏡下で、動物当たり 1000 個の多染性赤血球（PCE）を数え、小核を有する細胞の発現頻度を採点した。また多染性赤血球 1000 個当たりの正染性赤血球（NCE）を数え、これらの細胞についても小核の発現頻度を採点した。  
多染性赤血球に対する正染性赤血球の比を算出し、雌雄別及び雌雄併合の群平均を求めた。

結果：検体投与群の動物で中毒症状は認められなかった。検体投与群、溶媒対照群、陽性対照群の何れにおいても死亡例は認められなかった。  
塗抹標本の評価結果は、以下の通りである。

投 与 群	屠殺時期 (投与後 時間)	小核発現頻度 /1000 PCE		小核発現頻度 /1000 NCE		NCE/PCE	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
溶媒対照 (落花生油)	72	0.4	1.0	0.2	0.7	0.60	0.23
溶媒対照 (落花生油)	48	0.7	0.7	0.7	1.6	0.59	0.15
溶媒対照 (落花生油)	24	1.2	0.9	0.4	0.8	0.95	0.41
陽性対照 (シクロホスファミド)	24	27.2	10.0	1.2	0.9	0.87	0.48
メアルデヒド (100 mg/kg)	72	0.7	1.1	0.9	1.2	0.61	0.21
メアルデヒド (100 mg/kg)	48	1.0	1.1	0.9	1.6	0.71	0.22
メアルデヒド (100 mg/kg)	24	0.5	0.7	0.1	0.4	0.61	0.18
メアルデヒド (50 mg/kg)	24	0.7	0.7	0.3	0.4	0.76	0.37
メアルデヒド (25 mg/kg)	24	1.2	1.2	2.0	2.9	0.57	0.20

PCE=多染性赤血球、NCE=正染性赤血球、SD =標準偏差

何れの検体投与群においても、溶媒対照群と比較して小核を有する PCE 及び NCE の有意な増加は認められなかった。25 mg/kg 投与群では、NCE/PCE 比が小さかった 2 匹で小核を有する NCE 2 個が偶発的に認められたため、小核を有する NCE の発現頻度に僅かな増加が認められた。

また検体投与群では、溶媒対照群と比較して何れの試料採取時期にも NCE/PCE 比の有意な増加は認められなかった。

陽性対照では小核を有する多染性赤血球の明瞭な増加が認められ、本試験条件下でのシクロホスファミドの突然変異誘発性が確認された。また検体は、マウスの多染性赤血球に対し小核を誘発しなかった。

従って検体は、本試験条件下で突然変異を誘発しないと考えられる。

(10) 生体機能影響

1) メタアルデヒドの薬理試験

(資料 34)

試験機関：  
報告書作成年：1999年

検体の純度： % (Batch )

1. 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状観察

供試動物：ICR系マウス、雄、5週齢、体重：27.6～32.1 g、1群3匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して0、10、30及び100 mg/kgを経口投与した。経口投与0.5、1、2及び4時間後に、Irwinの多次元観察法に準じて一般症状を観察した。

結果：

用量 (mg/kg)	結果
0	影響なし
10	影響なし
30	投与2時間後に軽度な自発運動の亢進
100	投与0.5～2時間後に発声、接触刺激反応の軽度な亢進、自発運動、探索行動の軽度な低下、体姿勢の異常

② マウスの睡眠時間に対する作用

供試動物：ICR系マウス、雄、5週齢、体重：28.3～33.6 g、1群8匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、30及び100 mg/kgを経口投与して1時間後にヘキサバルピタール80 mg/kgを腹腔内投与し、睡眠時間を測定した。

結果：いずれの用量においてもマウスの睡眠時間に影響は認められなかった。

③ マウスにおける痙攣誘発作用（電撃痙攣）

供試動物：ICR系マウス、雄、5週齢、体重：28.2～34.8 g、1群10匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し0、3、10、30及び100 mg/kg 経口投与し、1時間後に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、強直性伸展及び間代性の各痙攣及び昏睡の有無を観察した。

試験結果：3 mg/kg では影響が認められなかった。10 mg/kg では 4 例に強直性屈曲及び強直性伸展痙攣、そのうちの 2 例に間代性痙攣及び昏睡が発現し、対照群と比べて有意ではないものの痙攣を誘発する傾向が認められた。30 及び 100 mg/kg ではそれぞれ 9 例及び全例の動物に強直性屈曲及び伸展痙攣が発現した。

#### ④ラットの正常体温に対する作用

供試動物：SD系ラット、雄、5週齢、体重：151～172 g、1群6匹

方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、30、100 及び 300 mg/kg 経口投与した。投与前及び投与 1、2、4、6 及び 24 時間後に、デジタル電子体温計のセンサーを直腸内へ挿入し体温を測定した。

試験結果：100 mg/kg 以下で正常体温に影響は認められなかった。300 mg/kg では投与 1 及び 2 時間後に有意な体温の低下が認められた。この低下は投与 2 時間後にピークを示し、その後徐々に回復して投与 6 時間後には溶媒対照群との間で差がみられなくなった。

#### 2. ラットの循環器系（血圧及び心拍数）に対する作用

供試動物：SD系ラット、雄、7週齢、体重：243～285 g、1群6匹

方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、30、100 及び 300 mg/kg 経口投与した。投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後に無麻酔ラットの収縮期血圧及び心拍数を尾動脈圧測定装置により測定した。

試験結果：

用量 (mg/kg)	収縮期血圧	心拍数
0	影響なし	影響なし
10	影響なし	影響なし
30	投与 1 時間後有意に上昇	影響なし
100	投与 4 時間後有意に上昇	影響なし
300	投与 1 及び 4 時間後有意に上昇	投与 1 時間後に有意な減少

### 3. ラットの自律神経系（瞳孔径）に対する作用

供試動物：SD系ラット、5週齢、体重：161～193 g、1群6匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し0、30、100及び300 mg/kg投与した。投与前、投与1、2、4、6及び24時間後に実体顕微鏡を用いて瞳孔径を測定した。

試験結果：100 mg/kg以下では瞳孔径に影響は認められなかった。300 mg/kgでは投与4及び6時間後に有意な縮小が認められたが、投与24時間後には回復した。なお、300 mg/kg用量の1例が投与6時間後の測定前に強直性伸展痙攣により死亡した。

### 4. マウスの消化器系（腸管輸送能）に対する作用

供試動物：ICR系マウス 5週齢、体重：24.4～29.0 g、1群8匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、30及び100 mg/kg経口投与した。投与1時間後に5%アラビアゴム溶液に懸濁させた5%炭末液を0.2 mL/匹経口投与し、その30分後に胃腸管を摘出し、炭末の移行率（%）を測定した。

試験結果：30 mg/kg以下では影響は認められなかったが、100 mg/kgでは有意な亢進が認められた。

### 5. マウスの骨格筋に対する作用（懸垂動作試験）

供試動物：ICR系マウス 5週齢、体重：27.0～33.2 g、1群8匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、30及び100 mg/kg経口投与した。懸垂動作は投与0.5、1、2及び4時間後に測定した。

試験結果：いずれの用量においても影響は認められなかった。

### 6. ラットの血液凝固に対する作用

供試動物：SD系ラット 7週齢、体重：256～309 g、1群6匹

方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、30、100及び300 mg/kg経口投与した。投与2時間後に血液凝固自動測定装置により測定した。

試験結果：いずれの用量においてもプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に対する影響は認められなかった。

以上の試験結果より、無麻酔動物の生体機能試験における薬理作用発現量はマウスで10 mg/kg、ラットで30 mg/kgであった。

[メタアルデヒドの生体機能に及ぼす影響に関する試験] の総括

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	性別、 動物数/群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 ①一般症状 (Irwin) マウス	経口 (0.5%MC)	0、10、30、 100	♂、3	10	≥30	30 mg/kg で自発運動の 軽度亢進、100 mg/kg で 発声、触反応の亢進、自 発運動及び探索行動の 低下、体姿勢の異常
②睡眠延長作用 マウス	経口 (0.5%MC)	0、10、30、 100	♂、8	100	—	作用なし
③痙攣誘発作用 マウス (電撃)	経口 (0.5%MC)	0、3、10、30、 100	♂、10	3	≥10	10 mg/kg で誘発傾向、 30 mg/kg 以上で各痙攣 を誘発
④正常体温 ラット	経口 (0.5%MC)	0、30、100、 300	♂、6	100	300	1、2 時間後に有意な低 下
循環器系 血圧、心拍数 無麻酔下ラット	経口 (0.5%MC)	0、10、30 100、300	♂、6	10	≥30	30 mg/kg 以上で収縮期 血圧 上昇、300 mg/kg で徐脈
自律神経系 瞳孔径 (ラット)	経口 (0.5%MC)	0、30、100、 300	♂、6	100	300	4、6 時間後に縮瞳
消化器系 腸管輸送能 (マウス)	経口 (0.5%MC)	0、10、30、 100	♂、8	30	100	有意に亢進
骨格筋 懸垂動作 (マウス)	経口 (0.5%MC)	0、10、30、 100	♂、8	100	—	作用なし
血液 血液凝固 (ラット) PT 及び APTT 時間	経口 (0.5%MC)	0、30、100、 300	♂、6	300	—	作用なし

PT：プロトロンビン時間、APTT：活性化部分トロンボプラスチン



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

2) ヒトにおけるメタアルデヒド中毒

(資料 35、文献)

試験機関:

報告書作成年: 1970 年



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。


## 2. 製剤

### (1) ラットを用いた 30%フロアブル剤の急性経口毒性試験

(資料 36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の組成：メタアルデヒド 30%フロアブル剤

[組成]   メタアルデヒド   30.0%  
          水・界面活性剤等   70.0%

試験動物：Crj：CD (SD) ラット 6 週齢、体重：雄 165～200、雌 131～165 g  
1 群雌雄各 10 匹

試験期間：14 日間観察

方法：投与は一夜絶食させた動物について、体重を測定後、投与量を算定し、金属製胃管を用いて所定量を強制経口投与した。検体は精製水を用いて所定濃度に希釈した。なお対照群は溶媒のみを投与した。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与 1、2、3、4 及び 5 時間後、以降は 1 日 1 回毎日、14 日間観察した。

体重は投与前、及び投与 7、14 日後あるいは死亡時に個体別に記録した。

試験期間終了後、屠殺剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投 与 方 法	経 口	
	♂	♀
性 別		
投与量 (mg/kg)	0、150、240、390、630、1000	0、150、240、390、630、1000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	793 (657～997)	471 (392～571)
死亡開始時間及び終了時間	投与 2 時間後 (開始) 投与 4 時間後 (終了)	投与 2 時間後 (開始) 投与 1 日後 (終了)
症状発現及び消失時期	投与 30 分後 (発現) 投与 1 日後 (消失)	投与 30 分後 (発現) 投与 1 日後 (消失)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	390	240

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

一般症状としては、低用量群では自発運動の低下、異常歩行を示すのみで回復したが、用量の増加に伴い、振顛から強直性痙攣を起こし、回復する場合とそのまま死に至る場合が認められた。強直性痙攣がみられる場合、外部の刺激に対する反応性の昂進を生じていた。その他の症状としては挙尾、流涎、血涙、鼻出血が観察された。

体重は雌雄共に高用量群において、検体投与後3日目の体重増加量が抑制されたが、その後の体重増加量は順調であった。

死亡動物の剖検では、腺胃部の出血と肺の鬱血が高頻度で認められ、その他胃部の充血、び爛、小腸部の充血、出血、胸腺の出血、脳の充血が観察された。観察終了時の剖検では肺の癒痕、腰椎の脱臼の他、胃部の充血、出血、び爛、前胃の肥厚、十二指腸のび爛が観察された。

(2) マウスを用いた 30%フロアブル剤の急性経口毒性試験

(資料 37)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の組成: メタアルデヒド 30%フロアブル剤

[組成]   メタアルデヒド    30.0%  
          水・界面活性剤等   70.0%

試験動: Crj: CD-1 (ICR) マウス 6 週齢、体重: 雄 27.8~35.4 g、雌 21.3~26.3 g  
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 投与は一夜絶食させた動物について、体重を測定後、投与量を算定し、金属製胃管を用いて所定量を強制経口投与した。検体は精製水を用いて希釈した。なお対照群は溶媒のみを投与した。

観察項目: 毒性徴候及び生死を投与 1、2、3、4 及び 5 時間後、以降は 1 日 1 回毎日、14 日間観察した。体重は投与前、及び投与後 7、14 日目あるいは死亡時に個体別に記録した。試験期間終了後、屠殺剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投 与 方 法	経 口	
	♂	♀
投与量 (mg/kg)	0、350、460、590、770、1000	0、350、460、590、770、1000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	413 (266~501)	694 (609~807)
死亡開始時間及び終了時間	投与 2 時間後 (開始) 投与 4 時間後 (終了)	投与 2 時間後 (開始) 投与 3 時間後 (終了)
症状発現及び消失時期	投与 1 時間後 (発現) 投与 2 日後 (消失)	投与 1 時間後 (発現) 投与 2 日後 (消失)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	求められず	350

一般症状としては、自発運動の低下、振戦がみられ、引続いて起こる強直性の痙攣で、回復する場合とそのまま死に至る場合が認められた。その他の症状としては流涎及び下痢が観察された。

体重は観察期間を通して、雌雄の各群とも検体の投与量の差による影響を示さなかった。死亡動物の剖検では、腺胃部の出血、肺の鬱血が特徴的であった。観察期間終了の剖検では腺胃部のび爛が多くの動物で認められた。

(3) ラットを用いた 10%粒剤の急性経口毒性試験

(資料 38)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の組成：メタアルデヒド 10%粒剤

[組成]   メタアルデヒド                           10.0%  
          フスマ、穀粉、鉱物質微粉等   90.0%

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット 8~12 週齢、体重：雄 200~213 g、雌 200~208 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体を落花生油 BP で 500 mg/mL に懸濁調製し、投与前の 1 晩絶食させた全てのラットに、金属カニューレを用いて 10 mL/kg の容量で 1 回強制経口投与した。投与量は予備試験より 5000 mg/kg とした。投与後約 4 時間は絶食させ、その後は水道水及び飼料を自由に摂取させた。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与後 0.5、1、2 及び 4 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前及び投与後 7、14 日あるいは死亡時に個体別に記録した。試験期間終了後、屠殺剖検して肉眼的病理検査を行った。

投 与 方 法	経 口	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD50 値 (mg/kg)	5000 以上	5000 以上
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	投与 4 時間後から開始 投与 6 時間後に終了
症状発現及び消失時間	症状なし	投与 4 時間後から発現 投与 3 日後までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	—

投与後 4 時間あるいは 6 時間に雌 2 匹の死亡が認められた。

試験期間を通して雄に認められた毒性徴候はなかった。円背位が雌に共通に認められ、さらに虚脱、呼吸数の減少、呼吸困難及び着色流涙症が雌 1 匹に認められた。生存した雌は投与後 2 日あるいは 3 日に正常に回復した。生存動物の体重は、試験期間を通して順調に増加した。試験終了時に屠殺した動物の剖検所見に異常は認められなかった。

試験期間中に死亡した動物の剖検で認められた異常は、肺の重度の出血、肝臓の暗色化、脾臓の蒼白化及び腎臓の暗色化であった。

(4) マウスを用いた 10%粒剤の急性経口毒性試験

(資料 39)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の組成：メタアルデヒド 10%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	10.0%
	フスマ、穀粉、鉱物質微粉等	90.0%

試験動物：CD-1 系マウス、6~8 週齢、体重：雄 23~30 g、雌 20~25 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体は落花生油 BP で 80.0、126.5、200.0、316.2 及び 500.0 mg/mL に懸濁調製した。投与前の 3~4 時間絶食させたマウスに、金属カニューレを用いて 10 mL/kg の容量で 1 回強制経口投与した。投与量は予備試験より 800、1265、2000、3162 及び 5000 mg/kg とした。投与後約 2~3 時間は絶食させ、その後は水道水及び飼料を自由に摂取させた。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与後 0.5、1、2 及び 4 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前及び投与後 7、14 日あるいは死亡時に個別別に記録した。試験期間終了後、屠殺剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	♂	♀
投与量 (mg/kg)	800、1265、2000、3162、5000	800、1265、2000、3162、5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	2820 (1830~4345)	2295 (1910~2756)
死亡開始及び終了時間	投与 1 時間後から開始 投与 1 日後に終了	投与 30 分後から開始 投与 1 日後に終了
症状発現及び消失時間	投与 30 分後から発現 投与 4 日後までに消失	投与 30 分後から発現 投与 1 日後に全て死亡
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1265	1265



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

投与日及び投与後 1 日に死亡が認められた。

3162 及び 5000 mg/kg 投与群で認められた全身毒性の共通の兆候は、円背位、嗜眠、時折起こる振戦、呼吸数の減少及び眼瞼下垂で、さらに 3162 mg/kg 投与群で強直痙攣、運動失調が認められ、5000 mg/kg 投与群でぜい鳴、振戦及び異常発声が認められた。

試験期間中に、体重に関して毒性学的に有意な影響は認められなかった。

試験終了時に屠殺した動物の剖検所見に異常は認められなかった。

試験期間中に死亡した動物の剖検で認められた異常は、肺の出血、肝臓の暗色化及び肝臓の斑状蒼白化、腎臓の暗色化、脾臓の蒼白化、胃粘膜の蒼白化及び胃前胃の上皮剥離であった。

(5) ラットを用いた 6%粒剤の急性経口毒性試験

(資料 40)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の組成：メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]           メタアルデヒド 6.0%  
                  フスマ、米糠等 94.0%

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット 5~8 週齢、体重：雄 129~153 g、雌 127~146 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁させ、単回強制経口投与した。

予備試験で 500、1000、3000 及び 5000 mg/kg を投与した結果、死亡例がなかったので、  
本試験では 5000 mg/kg を投与した。

試験項目：毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 日、14 日及び試験終了時  
に測定した。全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	5000 以上	5000 以上
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	投与 4 時間目に開始 投与 4 時間後に終了
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	求められず

投与後 4 時間に雌 1 匹が死亡した。その他の死亡例は認められなかった。

試験期間中、全身的毒性症状は認められなかった。試験終了時の生存動物で、異常は認められなかった。死亡動物の剖検では、肺の赤色変化、肝の暗色変化及び腎、また胃腺上皮の出血が認められた。体重は全ての動物で通常の増加を示した。

(6) マウスを用いた 6%粒剤の急性経口毒性試験

(資料 41)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の組成: メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]           メタアルデヒド 6.0%  
                  フスマ、米糠等 94.0%

試験動物: BKW 系アルピノマウス 6~8 週齢、体重: 雄 24~27 g、雌 24~28 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。予備試験で 500、1000、3000 及び 5000 mg/kg を投与して試験を実施した結果、死亡例がなかったため、本試験では 5000 mg/kg を投与した。

試験項目: 毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。死亡例及び明白な毒性症状を観察時に記録した。体重は投与日、投与後 7、14 日及び試験終了時に測定した。全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	投与 1 日後に開始/終了
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	求められず

投与後 1 日に雌 1 匹が死亡した。その他の死亡例は認められなかった。

試験期間中に全身的毒性症状は認められなかった。試験終了時に屠殺した生存動物の剖検においても異常は認められなかった。死亡動物の剖検所見としては、肺の赤色変化及び肝の斑紋状の蒼白が認められた。投与後 7 から 14 日間に、雄 2 匹では体重が変化せず、雌 3 匹では僅かな減少が認められた。これらの毒性症状には、いずれも毒性学的な意義はないと考えられた。

(7) ラットを用いた 5%粒剤の急性経口毒性試験

(資料 72)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体の組成：メタアルデヒド 5%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	5.0%
	穀粉、防腐剤等	95.0%

試験動物：CRL：(WI) 系ラット 10～11 週齢、体重：213～229 g  
1 群雌 6 匹

試験期間：14 日間観察

方法：毒性等級法を用いた。

検体を蒸留水で 200 mg/mL に調製し、投与前の 1 晩絶食させた全てのラットに 10 mL/kg の容量で 1 回強制経口投与した。投与後約 3 時間は絶食させ、その後は水道水及び飼料を自由に摂取させた。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与後 0.5、1、2、3、4 及び 6 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前及び投与後 0、7 及び 14 日あるいは死亡時に個別別に記録した。試験期間終了後、屠殺剖検して肉眼的病理検査を行った。

投与方法	経口
性別	♀
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	2000 以上
死亡開始及び終了時間	投与後 3 時間に開始/終了
症状発現及び消失時間	投与後 30 分に発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

投与日に雌 1 匹の死亡が認められた。

臨床所見としては、投与日に運動量の低下、異常発声、易刺激性、連続的な振戦、断続的な振戦、円背位及び強直性痙攣が認められたが、投与後 1 日に正常に回復した。生存動物の体重は、試験期間を通して順調に増加した。試験終了時に屠殺した動物の剖検所見に異常は認められなかった。

試験期間中に死亡した動物の剖検では胃、十二指腸、空腸、回腸及び盲腸内の消化され

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

た内容物中にクリーム状の青色物質が認められ、投与した検体と考えられた。さらに、暗赤色に変色した虚脱していない肺嚢も認められた。

(8) ラットを用いた 3.2%粉剤の急性経口毒性試験

(資料 42)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の組成: メタアルデヒド 3.2%粉剤

[組成]           メタアルデヒド   3.2%  
                  鉱物質微粉       96.8%

試験動物: Sprague-Dawley CFY 系ラット 5~8 週齢、

体重: 雄 132~142 g、雌 136~142 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を蒸留水に懸濁し単回強制経口投与した。予備試験で 500、1000、3000 及び 5000 mg/kg を投与した結果、死亡例がなかったため、本試験では 5000 mg/kg を投与した。

試験項目: 毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。体重を投与日、投与後 7、14 日及び死亡時に測定した。全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

試験期間中に死亡例及び全身的毒性症状は認められなかった。試験終了時に屠殺した生存動物の剖検では異常は認められなかった。体重は全ての動物がで通常の増加を示した。

(9) マウスを用いた 3.2%粉剤の急性経口毒性試験

(資料 43)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の組成：メタアルデヒド 3.2%粉剤

[組成]           メタアルデヒド   3.2%  
                  鉱物質微粉       96.8%

試験動物：BKW 系アルピノマウス 6～8 週齢、体重：雄 24～25 g、雌 24～27 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し、単回強制経口投与した。予備試験で 500、1000、3000 及び 5000 mg/kg を投与した結果、死亡例がなかったため、本試験では 5000 mg/kg を投与した。

試験項目：毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。

体重を投与日、投与後 7、14 日及び死亡時に測定した。全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

試験期間中に死亡例及び全身的毒性症状は認められなかった。

試験終了時に屠殺した動物の剖検で異常は認められなかった。

14 日間の観察期間中に、雄 1 匹で体重の減少が認められ、雄 2 匹では体重変化が認められなかった。

これらの症状にはいずれも毒性学的な意義はないと考えられた。

(10) ラットを用いた 3%粒剤の急性経口毒性試験

(資料 77)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の組成：メタアルデヒド 3%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	3.0%
	穀粉、防腐剤等	97.0%

試験動物：CRL：(WI) BR Wistar 系ラット、8 週齢、体重：170～187 g  
1 群雌 6 匹

試験期間：14 日間観察

方法：毒性等級法を用いた。

検体を蒸留水で 200 mg/mL に調製し、投与前の 1 晩絶食させた全てのラットに 10 mL/kg の容量で 1 回強制経口投与した。投与後約 3 時間は絶食させ、その後は水道水及び飼料を自由に摂取させた。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与後 0.5、1、2、3、4 及び 6 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前及び投与後 0、7 及び 14 日あるいは死亡時に個体別に記録した。試験期間終了後、屠殺剖検して肉眼的病理検査を行った。

投与方法	経口
性別	♀
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	2000 以上
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡は認められなかった。

臨床所見、体重増加量及び剖検所見において検体投与による変化は認められなかった。



(11) ラットを用いた 30%フロアブル剤の急性経皮毒性試験

(資料 44)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の組成: メタアルデヒド 30%フロアブル剤

[組成]	メタアルデヒド	30.0%
	水・界面活性剤等	70.0%

試験動物: Crj: CD (SD) ラット 7~8 週齢、体重: 雄 242~266 g、雌 206~236 g  
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 投与部位は背部とし、投与前 24 時間に約 30 cm<sup>2</sup> (5×6 cm) を剪毛した。検体の所定量をリント布約 20 cm<sup>2</sup> (4×5 cm) に適用し、背部皮膚に貼付した。  
対照群には被検物質を除き、同様の処置を行った。

観察項目: 皮膚反応、中毒症状及び生死を 14 日間観察した。  
体重は投与後 3、7、10 及び 14 日に測定した。

結果:

投与方法	経皮	
	♂	♀
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	異常は認められなかった。	投与 3 日後から発現 投与 10 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなかった。

雌の数例において、検体投与部位の皮膚に発赤並びに落屑を認めたが、その他に異常は認められなかった。体重の推移及び剖検所見において異常は認められなかった。

(12) ラットを用いた 10%粒剤の急性経皮毒性試験

(資料 45)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の組成: メタアルデヒド 10%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	10.0%
	フスマ、穀粉、鉍物質微粉等	90.0%

試験動物: Sprague-Dawley CD 系ラット 10~14 週齢、体重: 雄 212~225 g、雌 203~221 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 投与前日にラットの背部及び側腹部の毛を剪毛し、蒸留水で湿らせた検体を 2000 mg/kg の用量で投与した。外科用ガーゼを適用部位に当て、接着包帯で半閉塞状態にし、24 時間保持した。24 時間貼付後、包帯を取り外し、適用部位及び周辺の毛を蒸留水で湿らせた脱脂綿で清拭し、残存する検体を除去した。

観察項目: 毒性徴候及び生死を投与後 0.5、1、2 及び 4 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は投与前及び投与後 7、14 日目に記録した。観察期間終了後、生存例は屠殺剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現例なし	発現例なし
無毒性量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなかった。試験期間を通して、全身毒性徴候は認められなかった。皮膚刺激性も認められなかった。体重は全ての動物で通常の増加を示した。剖検所見に異常は認められなかった。

(13) ラットを用いた 6%粒剤の急性経皮毒性試験

(資料 46)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の組成：メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]           メタアルデヒド 6.0%  
                  フスマ、米糠等 94.0%

試験動物：Sprague-Dawley CFY 系ラット 10～14 週齢、体重：雄 209～253 g、雌 224～256 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：剪毛した動物の皮膚に、蒸留水で湿らせた検体を 2000 mg/kg 投与し、ガーゼで覆い包帯で固定した。24 時間後に包帯を除去し、皮膚に残った検体を綿で除去した。

試験項目：毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。投与日、投与後 7 及び 14 日に体重を測定した。全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 2000	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなかった。試験期間を通して全身毒性症状及び皮膚刺激性は認められなかった。体重は全ての動物で通常の増加を示した。剖検では特記すべき変化は認められなかった。

(14) ラットを用いた 6%粒剤の急性経皮毒性試験

(資料 47)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の組成: メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]           メタアルデヒド 6.0%  
                  フスマ、米糠等 94.0%

試験動物: Sprague-Dawley CFY 系ラット 10~14 週齢、体重: 雄 200~213 g、雌 205~219 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 剪毛した動物の皮膚に蒸留水で湿らせた検体を 10000 mg/kg 投与し、ガーゼで覆い包帯で固定した。24 時間後包帯を除去し、皮膚に残った検体を綿で除去した。

試験項目: 毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。投与日、投与後 7 及び 14 日に体重を測定した。全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果:

投 与 方 法	経 皮	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	10000	10000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 10000	> 10000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	10000	10000

死亡例はなかった。試験期間を通して全身毒性症状及び皮膚刺激性は認められなかった。体重は全ての動物で通常の増加が認められた。剖検では特記すべき変化は認められなかった。

(15) ラットを用いた 5%粒剤の急性経皮毒性試験

(資料 73)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体の組成：メタアルデヒド 5%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	5.0%
	穀粉、防腐剤等	95.0%

試験動物：CRL：(WI)系ラット、8週齢、体重：雄 251～266 g、雌 221～249 g  
1群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

方法：投与前日にラット背部を剪毛し、水道水で湿らせた検体を 2000 mg/kg の用量で投与した。  
滅菌したガーゼ製パッドを用いて適用部位を半閉塞状態にし、24 時間保持した。24 時間  
貼付後、パッドを取り外し、適用部位の周辺を水道水で洗浄し、残存する検体を除去した。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与後 1 及び 5 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。  
体重は投与前及び投与後 7、14 日目に記録した。  
観察期間終了後、生存例は屠殺剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現例なし	発現例なし
無毒性量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなかった。

試験期間を通して全身毒性徴候は認められなかった。皮膚刺激性も認められなかった。  
体重には検体投与による影響は認められなかった。剖検所見に異常は認められなかった。

(16) ラットを用いた 3.2%粉剤の急性経皮毒性試験

(資料 48)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の組成：メタアルデヒド 3.2%粉剤

[組成]           メタアルデヒド   3.2%  
                  鉱物質微粉       96.8%

試験動物：Sprague-Dawley CFY 系ラット 10～14 週齢、体重：雄 230～238 g、雌 234～249 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：剪毛した動物の皮膚に蒸留水で湿らせた検体を 2000 mg/kg 投与し、ガーゼで覆い包帯で固定した。24 時間後に包帯を除去し、皮膚に残った検体を綿で除去した。

試験項目：毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。投与日、投与後 7 及び 14 日に体重を測定した。全ての動物について、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなかった。試験期間を通して全身毒性症状及び皮膚刺激性は認められなかった。体重は全ての動物で増加した。剖検では特記すべき変化は認められなかった。

(17) ラットを用いた 3.2%粉剤の急性経皮毒性試験

(資料 49)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の組成：メタアルデヒド 3.2%粉剤

[組成]           メタアルデヒド   3.2%  
                  鉱物質微粉       96.8%

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット 10～14 週齢、体重：雄 202～213 g、雌 203～221 g  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：剪毛した動物の皮膚に蒸留水で湿らせた検体を 10000 mg/kg 投与し、ガーゼで覆い包帯で固定した。24 時間後に包帯を除去し、皮膚に残った検体を綿で除去した。

試験項目：毒性徴候及び生死を 14 日間観察した。体重は投与日、投与後 7 及び 14 日に測定した。全ての動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	経 皮	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	10000	10000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	> 10000	> 10000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	認められず	認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	10000	10000

死亡例はなかった。

試験期間を通して全身毒性症状及び皮膚刺激性は認められなかった。

剖検では特記すべき変化は認められなかった。

(18) ラットを用いた 3%粒剤の急性経皮毒性試験

(資料 78)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の組成：メタアルデヒド 3%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	3.0%
	穀粉、防腐剤等	97.0%

試験動物：CRL：(WI) BR Wistar 系ラット、若齢成獣（週齢不明）

体重：雄 223～243 g、雌 200～203 g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：投与前日にラット背部を剪毛し、水道水で湿らせた検体を 2000 mg/kg の用量で投与した。滅菌したガーゼ製パッドを用いて適用部位を半閉塞状態にし、24 時間保持した。24 時間貼付後、パッドを取り外し、適用部位の周辺を水道水で洗浄し、残存する検体を除去した。

観察項目：毒性徴候及び生死を投与後 1 及び 5 時間、以降は毎日 1 日 1 回 14 日間観察した。

体重は投与前及び投与後 7、14 日目に記録した。

観察期間終了後、生存例は屠殺剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	発現例なし	発現例なし
無毒性量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

死亡例はなかった。

試験期間を通して全身毒性徴候は認められなかった。

投与後 1～2 日において雌 1 匹に紅斑が認められた。

体重には検体投与による影響は認められなかった。剖検所見に異常は認められなかった。



(19) ウサギを用いた 30%フロアブル剤の眼一次刺激性試験

(資料 50)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の組成：メタアルデヒド 30%フロアブル剤

[組成]	メタアルデヒド	30.0%
	水・界面活性剤等	70.0%

試験動物：日本白色種雄ウサギ、体重：2.01～2.55 kg

非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹

試験期間：7 日間観察

方 法：検体を、動物の右眼に 1 匹当たり、0.1 mL ずつ適用し、適用後漏出を防ぐために約 1 秒間閉眼させた。左眼は対照のため無処置とした。

洗眼群は、適用後 2 分に生理食塩水を用いて洗眼し、対照眼も同様に洗眼を行った。6 匹については洗眼しなかった。

試験項目：検体適用前ならびに適用後 1、24、48 及び 72 時間に、59 農蚕第 4200 号通達の評価方法に準じて眼の刺激性変化を観察し、同時に一般状態の観察並びに写真撮影も実施した。また、体重変化についても合わせて観察した。

結 果：

症 状		最高 評点	適用後時間							
			1 時	24 時	48 時	72 時	4 日	5 日	6 日	7 日
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜の混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	3	0.0	1.2	0.5	0.5	0.2	0.2	0.2	0.0
	結膜浮腫	4	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜の混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	—	—
	虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	—	—
	結膜発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0	—	—	—	—
	結膜浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0	—	—	—	—

非洗眼群では検体適用後 1 時間より 6 例全例に結膜の浮腫、24 時間より結膜の発赤が観察されたが、7 日後までには症状は全て消失した。

洗眼群では、陽性と判断されるほどの刺激性変化は認められなかった。

一般状態及び体重の推移にも検体による影響は認められなかった。

以上の結果から、検体には軽度の眼一次刺激性が認められたが、洗眼により刺激性変化は軽減された。

(20) ウサギを用いた 10%粒剤の眼一次刺激性試験

(資料 51)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の組成: メタアルデヒド 10%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	10.0%
	フスマ、穀粉、鋳物質微粉等	90.0%

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢

雄 9 匹 [非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹] 体重: 2.44~2.97 kg

試験期間: 72 時間観察

方法: 検体を粉砕し 0.1 mL (約 66 mg) を右眼に適用し、3 匹は 2~3 分後に微温蒸留水で洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。左眼は無処理対照とした。

観察項目: 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	2	2	1	0
		浮 腫	4	2	1.3	0.8	0
		分泌物	3	2	1	0.3	0
	合 計		110	12	8.6	4.2	0.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合 計		110	0	0	0	0

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群共に認められなかった。

結膜の刺激性変化は非洗眼群では、中等度の刺激性が 1 及び 24 時間後の観察時に認められ、48 時間後の観察時にも軽微な刺激性が認められたが、72 時間後には消失した。

以上の結果より、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があると考えられる。また、洗眼によりその刺激性は消失すると考えられる。

(21) ウサギを用いた 6%粒剤の眼一次刺激性試験

(資料 52)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の組成: メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]           メタアルデヒド 6.0%  
                  フスマ、米糠等 94.0%

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ 約 12~16 週齢

体重: 2.30~3.02 kg

非洗眼群 雄 5 匹、雌 1 匹 (洗眼群は設けなかった。)

試験期間: 点眼後 72 時間観察

試験方法: 検体を粉砕して約 72 mg を右眼に適用した。左眼は処理をせず対照とした。

試験項目: 適用後 1、24、48 及び 72 時間に Draize 法に従って、角膜、紅彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目	最高 評点	適用後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (6 匹の平均)	角膜の混濁	80	0	0	0	0
	紅彩	10	4.17	0	0	0
	結膜発赤	6	3.33	2.33	0	0
	結膜浮腫	8	2.33	0.67	0	0

適用後 1 時間には紅彩及び結膜に軽度な刺激が認められたが、適用後 24 時間には紅彩の刺激性変化は消失した。また結膜の刺激性変化も適用後 48 時間には完全に消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

(22) ウサギを用いた 5%粒剤の眼一次刺激性試験

(資料 74)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体の組成：メタアルデヒド 5%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	5.0%
	穀粉、防腐剤等	95.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、15 週齢までの若齢成獣

雄 3 匹、開始時体重：3.61~3.79 kg

試験期間：72 時間観察

方法：検体を粉砕し 0.1 g 量を左眼の結膜嚢中に適用した。右眼は無処理対照とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目		最高 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩	2	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	1.3	0.3	0	0
		浮 腫	4	0.7	0	0	0
		分泌物	3	2.0	0	0	0
	合 計		110	8.0	0.7	0.0	0.0

適用後 1 時間において、結膜の発赤が 1 匹 (評点 2) 及び 2 匹 (評点 1) に、結膜の浮腫 (評点 1) が 2 匹に、結膜からの分泌 (評点 1、2 または 3) が全ての動物に認められた。眼周辺の変色が 2 匹にみられた。

適用後 24 時間において、結膜の発赤 (評点 1) が 1 匹に観察された。

適用後 48 及び 72 時間において、眼の刺激を示す徴候または他の臨床徴候は観察されなかった。

以上の結果より、検体はウサギの眼に対して刺激性がないものと考えられる。

(23) ウサギを用いた 3%粒剤の眼一次刺激性試験

(資料 80)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の組成：メタアルデヒド 3%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	3.0%
	澱粉、防腐剤等	97.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣（週齢不明）

雄 3 匹、開始時体重：3.10～3.34 kg

試験期間：72 時間観察

方法：検体を粉砕し 0.1 g 量を左眼の結膜囊中に適用した。右眼は無処理対照とした。

観察項目：適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤	3	1.7	1.0	0	0
		浮 腫	4	0.7	0	0	0
		分泌物	3	1.0	0	0	0
	合 計			110	6.7	2.0	0.0

適用後 1 時間において、結膜の発赤（評点 2）が 2 匹に、発赤（評点 1）が 1 匹に、結膜の浮腫（評点 1）が 2 匹に、及び結膜からの分泌（評点 1）が、全ての動物に認められた。適用後 24 時間において、結膜の発赤（評点 1）が全ての動物に観察された。適用後 48 及び 72 時間において、眼の刺激を示す徴候または他の臨床徴候は観察されなかった。

以上の結果より、検体はウサギの眼に対して刺激性がないものと考えられる。

(24) ウサギを用いた 30%フロアブル剤の皮膚一次刺激性試験

(資料 53)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の組成: メタアルデヒド 30%フロアブル剤

[組成]	メタアルデヒド	30.0%
	水・界面活性剤等	70.0%

試験動物: 日本白色種ウサギ、体重: 2.57~2.83 kg、雄 6 匹

試験期間: 9 日間観察

方法: 投与前に背部左右 2ヶ所を剪毛し、右側に検体 0.5 mL を塗布した 6 cm<sup>2</sup> のガーゼを適用し、左側は対照とした。検体は適用後 4 時間に除去した。

観察項目: 検体除去後 1、24、48、72 時間及び 4、5、6、7、8 及び 9 日に、刺激性変化 (紅斑及び痂皮、浮腫) を観察した。また、体重変化についても観察した。

結果: 刺激性変化の結果は下表の通り。

症 状	最高 評点	観 察 期 間									
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日
紅斑及び痂皮	4	0.2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.7	0.2	0
浮 腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計	8	0.2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.7	0.2	0

検体除去後 1 時間に 1 例、除去後 24 時間から 4 日にかけて 6 例において非常に軽微な紅斑が認められたが、9 日には全て消失した。

一般症状及び体重変化には、検体によると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して非常に軽微な刺激性を有するものと考えられる。

(25) ウサギを用いた 10%粒剤の皮膚一次刺激性試験

(資料 54)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の組成：メタアルデヒド 10%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	10.0%
	フスマ、穀粉、鉱物質微粉等	90.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、12～16 週齢

体重：2.38～2.79 kg、雄 6 匹

試験期間：72 時間観察

方 法：試験前日にウサギの背部から側腹部を剪毛した。蒸留水で湿らせた 0.5 g の検体をガーゼにしみ込ませ皮膚に貼布し、固定した。適用後 4 時間、パッチを各動物から取り外し、蒸留水をしみ込ませた脱脂綿で残存検体を拭き取った。

観察項目：パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従い採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項 目	最高評点	適用後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.5	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.5	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

塗布後 1 時間の観察時に 3 例で非常に軽度の紅斑が認められたが、24 時間には消失した。上記の結果より、検体はウサギの皮膚に対して刺激性は無いと考えられる。

(26) ウサギを用いた 6%粒剤の皮膚一次刺激性試験

(資料 55)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の組成：メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]           メタアルデヒド 6.0%  
                  フスマ、米糠等 94.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ 約 12～16 週齢、体重：2.07～2.62 kg  
1 群雌雄各 3 匹

試験期間：72 時間観察

試験方法：粉碎した検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、2.5×2.5 cm<sup>2</sup> ガーゼに塗布し、刈毛した背部の非  
擦過皮膚に 4 時間閉塞貼布した後、蒸留水をしみこませた脱脂綿を用いて処理部位の皮膚  
に残った検体を拭き取った。

試験項目：塗布終了後 1、24、48 及び 72 時間に Draize 法に従って、塗布部位の刺激性変化（紅斑、  
痂皮、浮腫）を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目	最高 評点	適用後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0.33	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.33	0	0	0

注) 表中の数値は 6 匹の平均値である。

皮膚刺激性は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性は無いと考えられる。



(27) ウサギを用いた 5%粒剤の皮膚一次刺激性試験

(資料 75)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体の組成：メタアルデヒド 5%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	5.0%
	穀粉、防腐剤等	95.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、11 週齢、開始時体重：2.88～2.93 kg、雄 3 匹

試験期間：72 時間観察

方法：試験前日にウサギの背部から側腹部を剪毛した。水道水で湿らせた 0.5 g の検体をガーゼにしみ込ませ皮膚に貼布し、固定した。適用後 4 時間、パッチを各動物から取り外し、水道水を用いて残存検体を除去した。

観察項目：パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目	最高評点	適用後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。

上記の結果より、検体はウサギの皮膚に対して刺激性は無いと考えられる。

(28) ウサギを用いた 3%粒剤の皮膚一次刺激性試験

(資料 79)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の組成：メタアルデヒド 3%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	3.0%
	澱粉、防腐剤等	97.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、約 13 週齢、開始時体重：3.33～3.50 kg、雄 3 匹

試験期間：72 時間観察

方法：試験前日にウサギの背部から側腹部を剪毛した。水道水で湿らせた 0.5 g の検体をガーゼにしみ込ませ皮膚に貼布し、固定した。適用後 4 時間、パッチを各動物から取り外し、水道水を用いて残存検体を除去した。

観察項目：パッチ除去後 1、24、48 及び 72 時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize 法に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表の通り。

項目	最高評点	適用後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値である。

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。

上記の結果より、検体はウサギの皮膚に対して刺激性は無いと考えられる。

(29) モルモットを用いた 30%フロアブル剤の皮膚感作性試験

(資料 56)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の組成: メタアルデヒド 30%フロアブル剤

[組成]	メタアルデヒド	30.0%
	水・界面活性剤等	70.0%

試験動物: Hartley 系モルモット 雄、体重: 300~388 g

検体感作群: 25 匹、同対照群: 25 匹

陽性物質感作群: 5 匹、同対照群: 5 匹

試験期間: 40 日間観察

方法: Maximization 法

【用量設定】

検体は蒸留水を用いて 25%に希釈した。この 25%溶液を 24 時間閉塞貼付した結果、投与部位に変化は認められなかったため、25%溶液を感作誘導及び惹起濃度とした。

【皮内投与】

背部を刈毛し、検体の 5%蒸留水溶液の 0.1 mL を皮内注射した。

一方、陽性対照群にはジニトロクロロベンゼン (DNCB) を 40%エタノール溶液に溶解して、0.1%DNCB 溶液とし、これを 0.1 mL 同様に注射した。

【局所感作】

皮内投与後 7 日に上背部を刈毛し、25%溶液を 48 時間閉塞貼布した。

なお、陽性対照群には DNCB を白色ワセリンに 1%混合して、これを同様に 48 時間閉塞貼布した。

【惹起】

局所感作の 2 週間後に、感作時と同様に検体の 25%溶液 0.5 mL を、陽性対照には 0.1% DNCB40%エタノール溶液 0.5 mL を 24 時間閉塞貼布した。

【観察項目】

惹起後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

結果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

	群		供試動物数 (匹)	感作反応動物数 (匹)								陽性動物数 (匹)
				24 時間				48 時間				
	感 作	惹 起		皮膚反応評点				皮膚反応評点				
				0	1	2	3	0	1	2	3	
検体	25%溶液	25%溶液	25	25	0	0	0	25	0	0	0	0/25
	蒸留水	25%溶液	25	25	0	0	0	25	0	0	0	0/25
陽性対照	1%DNCB イタール溶液	0.1%DNCB イタール溶液	5	0	0	3	2	0	0	3	2	5/5
	40% イタール溶液	0.1%DNCB イタール溶液	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5

検体投与群では、惹起後 24 及び 48 時間に紅斑は認められなかった。

DNCB 群（陽性対照）では惹起後 24 及び 48 時間の全例に中等度から強度の紅斑が認められた。

一般症状及び体重は、全試験期間中いずれの群にも異常は認められなかった。

以上の結果から、検体は、皮膚に対して感作性は無いと考えられる。

(30) モルモットを用いた 10%粒剤の皮膚感作性試験

(資料 57)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の組成：メタアルデヒド 10%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	10.0%
	フスマ、穀粉、鉱物質微粉等	90.0%

試験動物：白色 Dunkin-Hartley 系モルモット 雄、8～12 週齢、体重：302～404 g

検体感作群及び同対照群：1 群各 20 匹

陽性感作群及び同対照群：1 群各 10 匹

試験期間：30 日間観察

方法：Buehler 法

【用量設定】

検体は蒸留水を用いて 5、10、25 及び 50%に希釈した。これらの溶液を 6 時間閉塞暴露した結果、刺激反応は認められなかったため、50%溶液を感作濃度とし、50 及び 25%溶液を惹起濃度とした。

【感 作】

モルモット左側腹部を刈毛し、検体の 50%溶液を 20×20 mm<sup>2</sup>の吸湿性リントパッチにしみ込ませ、これを皮膚に 6 時間接触させた。

同様に 7 日及び 14 日目にも繰り返して行い合計 3 回行った。

陽性物質対照群は 0.5% ジニトロクロロベンゼン (DNCB) エタノール溶液を用いて同様の操作を行った。

また、検体並びに陽性対照群には溶媒のみの対照群を設けた。

【惹 起】

28 日目の投与直前に右側腹部を刈毛した。右側腹部に感作と同様の方法で、検体 50 及び 25%溶液を適用した。

陽性対照群は 0.05 及び 0.025% DNCB エタノール溶液を同様に適用した。

観察項目：パッチ除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。また体重についても測定した。

結果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数 (匹)	感作反応動物数 (匹)										陽性動物数 (匹)
				24 時間					48 時間					
感 作	惹 起	皮膚反応評点					皮膚反応評点							
		0		1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検 体	50%蒸留水溶液	50%蒸留水溶液	19*	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0/19
		25%蒸留水溶液		19	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0/19
	蒸留水	50%蒸留水溶液	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
		25%蒸留水溶液		20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
陽性対照	0.5% DNCB 溶液	0.05%DNCB	10	0	3	7	0	0	2	8	0	0	0	10/10
		0.025%DNCB		0	10	0	0	0	8	2	0	0	0	10/10
	無水トルエン	0.05%DNCB	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10
		0.025%DNCB		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10

\* 試験開始 15 日目に 1 動物が死亡した。

検体の 50 及び 25%溶液の惹起部位における皮膚反応は認められなかった。

また陽性対照群においては、既知のアレルギー反応と一致した。

検体投与動物群の体重増加量は対照動物の同期間における体重増加量と同等であった。

上記の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

(31) モルモットを用いた 6%粒剤の皮膚感作性試験

(資料 58)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の組成：メタアルデヒド 6%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	6.0%
	フスマ、米糠等	94.0%

試験動物：Dunkin-Hartley 系モルモット 雌 8～12 週齢、体重：313～412 g

検体感作及び惹起群	1 群 20 匹
検体惹起対照群	1 群 10 匹
陽性対照感作及び惹起群	1 群 10 匹
陽性対照惹起対照群	1 群 10 匹

試験期間：30 日間観察

方法：Buehler 法

【容量設定】

検体は、蒸留水を用いて 5、10、25 及び 50%に希釈した。これらの溶液を 6 時間閉塞貼付した結果、最高濃度の 5%溶液でも皮膚刺激性は認められなかったため、本試験の感作処置及び惹起処置は 25 及び 50%溶液とした。

【感 作】

左側腹部の被毛を刈り検体の 25%及び 50%溶液を約 15×35 mm<sup>2</sup>のリント布に 0.5 mL 染み込ませて、これを皮膚に 6 時間閉塞貼付した。この処置を 1 週間おきに合計 3 回行った。陽性対照群はジニトロクロロベンゼン (DNCB) 0.5%エタノール溶液を用いて同様に処置した。また検体及び陽性対照群には溶媒のみの対照群を設けた。

【惹 起】

最終感作処置後 1 週間に、右側腹部を刈毛し、感作と同様の処置を 1 回行った。陽性対照群には、DNCB 0.15%エタノール溶液を処置した。

観察項目：各感作処置後 24 時間、惹起後 24 及び 48 時間に処置部位の紅斑及び浮腫の有無を所定の採点法に従って評価した。また、体重も試験開始前及び試験終了時に測定した。

結果：観察された皮膚反応の採点を下表に示す。

群	感 作	惹 起	供 試 動 物 数 (匹)	感作反応動物数 (匹)								陽 性 動 物 数 (匹)	
				24 時間				48 時間					
				皮膚反応評点				皮膚反応評点					
				0	1	2	3	0	1	2	3		
検体	25%溶液	25%溶液	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
	蒸留水	25%溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10
	50%溶液	50%溶液	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
	蒸留水	50%溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10
陽性 対照	DNCB 0.5%溶液	DNCB 0.15%溶液	10	0	0	10	0	0	4	6	0	10/10	
	エタノール	DNCB 0.15%溶液	10	4	6	0	0	9	1	0	0	10/10	

検体では、25 及び 50%処置群の全例とも全く皮膚反応はみられなかった。  
 一方、陽性対照の DNCB では、惹起処置に対して陽性反応が認められた。  
 試験期間中死亡例は認められず、体重増加量も正常であった。

以上の結果、検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断される。



(32) モルモットを用いた 5%粒剤の皮膚感作性試験

(資料 76)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体の組成：メタアルデヒド 5%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	5.0%
	穀粉、防腐剤等	95.0%

試験動物：LAL/HA/BR 系モルモット、8 週齢、体重；254～303 g

検体感作群；1 群雄 20 匹、対照群；1 群雄 10 匹

試験期間：31 日間観察

方法：Buehler 法

【用量設定】

検体は蒸留水を用いて 5、10、25 及び 50%に希釈した。これらの溶液を 6 時間閉塞暴露した結果、刺激反応は認められなかったため、50%溶液を感作濃度とし、50 及び 25%溶液を惹起濃度とした。

【感 作】

モルモット背部を剃毛し、検体の 50%溶液 0.5 mL を 5×5 cm の滅菌したガーゼ製パッチにしみ込ませ、これを皮膚に 6 時間接触させた。同様に 8 日及び 15 日目にも繰り返して行い合計 3 回行った。

対照群の動物には蒸留水 0.5 mL を処理した。

【惹 起】

最終感作の 2 週間後に検体暴露群及び対照群の全ての動物を対象として、左側腹部に 50%溶液を、右側腹部に 25%溶液を感作と同様の方法で処理した。

観察項目：パッチ除去後 24 及び 48 時間に暴露部位の感作反応を 4 段階で評価した。また体重についても測定した。

結果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数 (匹)	感作反応動物数 (匹)								陽性動物数 (匹)
				24時間				48時間				
感作	惹起	皮膚反応評点				皮膚反応評点						
		0		1	2	3	0	1	2	3		
検体	50%溶液	50%溶液	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0/20
		25%溶液		20	0	0	0	20	0	0	0	0/20
溶媒	蒸留水	50%溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10
		25%溶液		10	0	0	0	10	0	0	0	0/10
陽性	感作群	50%溶液	20	12	8	0	0	14	6	0	0	8/20
	非感作群	50%溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10

陽性対照：2-メルカプトベンゾチアゾール（2012年4月19日～2012年5月19日）

検体の50及び25%溶液の惹起部位において皮膚反応は認められなかった。体重に検体暴露による影響は認められなかった。

また、陽性対照群においては既知のアレルギー反応と一致した。

上記の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

(33) モルモットを用いた 3%粒剤の皮膚感作性試験

(資料 81)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

検体の組成：メタアルデヒド 3%粒剤

[組成]	メタアルデヒド	3.0%
	穀粉、防腐剤等	97.0%

試験動物：LAL/HA/BR 系モルモット、若齢成獣（週齢不明）、体重；297～347 g

検体感作群；1 群雄 10 匹、対照群；1 群雄 5 匹

試験期間：25 日間観察

方法：Maximization 法

【用量設定】

検体は生理食塩水を用いて 0.1、0.5、1 及び 3%に希釈した。これらの溶液 0.1 mL を皮内注射した結果、刺激反応は認められなかった。

また、ヒマワリ油を用いて 10、25、50 及び 75%に希釈した。これらの溶液 0.5 mL を 24（10 及び 25%溶液）または 48 時間（50 及び 75%溶液）にわたって閉塞暴露した結果、刺激反応は認められなかった。

よって、皮内注射用として 3%溶液、経皮暴露用として 75%溶液を感作濃度とし、ヒマワリ油を用いて製した 37.5 及び 75%溶液を惹起濃度とした。

【感 作】

皮内感作；

各動物の剃毛した肩甲骨の 3ヶ所に 0.1 mL ずつ、それぞれ 2 回皮内注射した。

溶媒対照群の動物には生理食塩水を処置した。

- ① アジュバンド／生理食塩水（1：1）溶液
- ② 検体 3%生理食塩水溶液
- ③ 検体 3%アジュバンド／生理食塩水（1：1）溶液

経皮感作；

皮内注射の 7 日後に検体の 75%溶液 0.5 mL を 5×5 cm の滅菌したガーゼ製パッチにしみ込ませ、これを皮膚に 48 時間処置させた。

溶媒対照群の動物にはヒマワリ油 0.5 mL を処置した。

なお、当該試験機関において年 2 回の頻度で実施している 2-メルカプトベンゾチアゾールのデータを陽性対照とした。

【惹 起】

経皮感作 2 週間後に全ての動物を対象として、左側腹部に 75%溶液を、右側腹部に 37.5%溶液を 24 時間にわたって閉塞暴露した。惹起暴露の容量は約 0.5 mL とした。  
溶媒対照群の動物にも同様の処置をした。

観 察 項 目：パッチ除去後 24 及び 48 時間に暴露部位の感作反応を 4 段階で評価した。また体重についても測定した。

結 果：各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

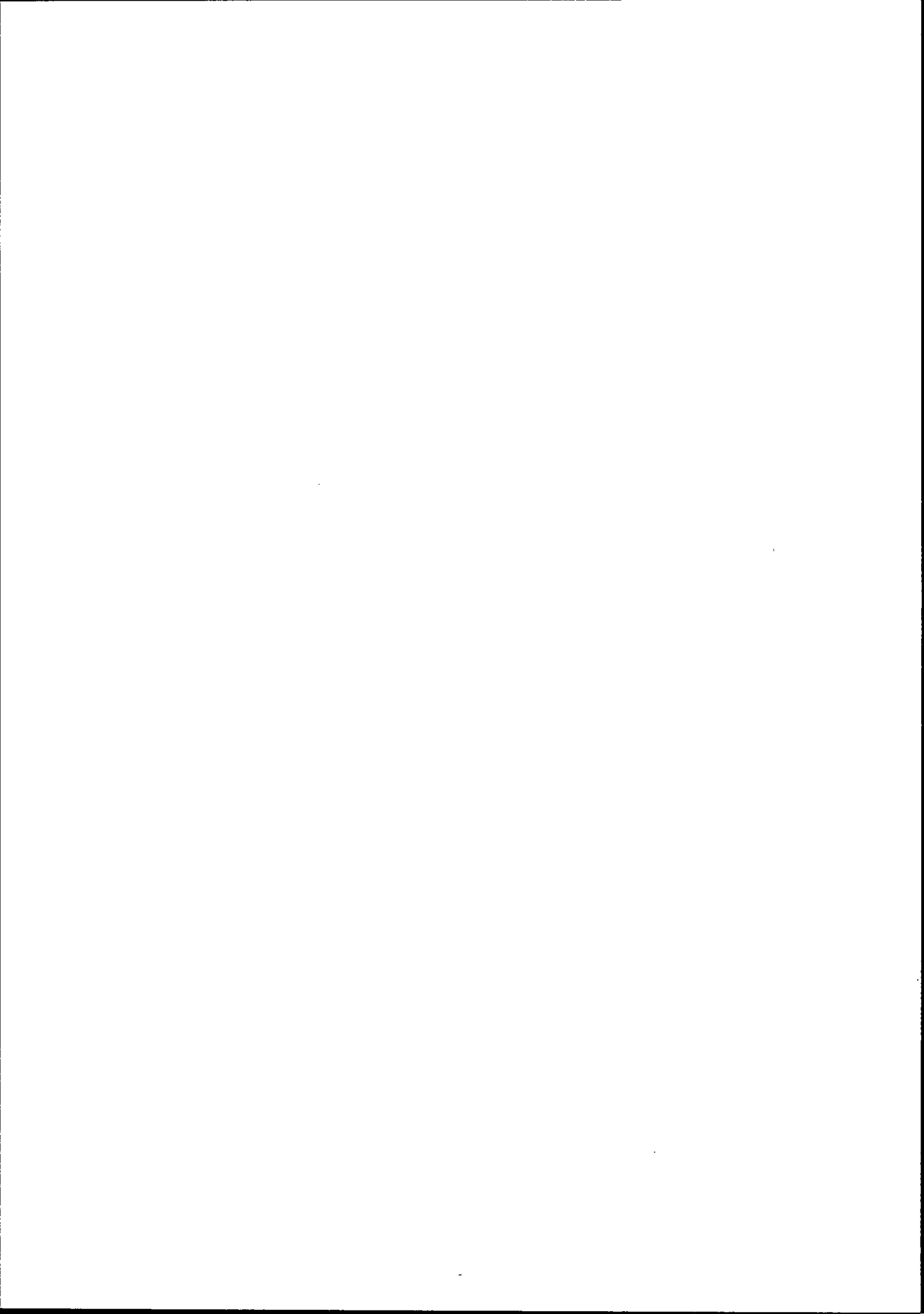
	群			供試動物数 (匹)	感作反応動物数 (匹)								陽性動物数 (匹)
	感 作		惹 起		24 時間				48 時間				
	皮内	経皮			皮膚反応評点				皮膚反応評点				
					0	1	2	3	0	1	2	3	
検体	3%溶液	75%溶液	75%溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10
			37.5%溶液		10	0	0	0	10	0	0	0	0/10
溶媒	生理食塩水	ヒマワリ油	75%溶液	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5
			37.5%溶液		5	0	0	0	5	0	0	0	0/5
陽性	感作群		50%溶液	10	5	5	0	0	6	4	0	0	5/10
	非感作群		50%溶液	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5

陽性対照：2-メルカプトベンゾチアゾール (2010年6月20日～2010年7月15日)

検体の 75 及び 37.5%溶液の惹起部位において皮膚反応は認められなかった。体重に検体暴露による影響は認められなかった。

また、陽性対照群においては既知のアレルギー反応と一致した。

上記の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。



IX 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

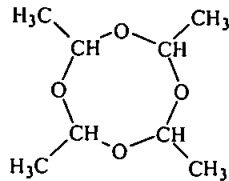
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
59 (GLP)	ラット体内における代謝	ラット	経口 10 mg/kg 1 回 100 mg/kg 1 回 10 mg/kg 15 日間反復投与	胃腸管に吸収されるまで分解しない。吸収された親化合物の殆どは CO <sub>2</sub> となり呼気から排泄された。	(1992)	260
60 (GLP)	いちごにおける代謝	いちご	4.0%製剤 地表散布 1、7、14、28、42、 56、70、84、98 日目に 収穫	低レベルの放射能が CO <sub>2</sub> として植物体内に取り込まれた。大部分の放射能は地表面の処理地点から回収された。	(1992)	269
61 (GLP)	レタスにおける代謝	レタス	4.0%製剤 地表散布 28 日後に収穫	土壌処理された放射能はレタス葉部に移行する。処理後 28 日には総放射能の 78%が消失した (CO <sub>2</sub> として気化したと推定)。	(1996)	273
62 (GLP)	てんさいにおける代謝	てんさい	4.0%製剤 地表散布 48 日後に収穫	土壌処理された放射能はてんさい葉部及び根部に移行する。処理後 48 日には総放射能の 87%が消失した (CO <sub>2</sub> として気化したと推定)。	(1996)	277
63 (GLP)	水稻における代謝	水稻	アセトニトリル溶液 として 5 kg a.i/ha を 田面水処理。114 日後 に収穫	CO <sub>2</sub> に分解され、炭酸同化作用により体内に吸収され、クレブス回路等により水稻の正常成分に同化。	(1999)	281
64 (GLP)	みかんにおける代謝	みかん	30%フロアブルを 1.5 g a.i/m <sup>2</sup> みかん樹体に 散布。処理 1 及び 2 ヶ 月後に収穫	処理後 1 ヶ月で植物に残留した放射能の多くは消失。CO <sub>2</sub> として取り込まれた放射能はみかんの正常成分に同化。	(1999)	287
65 (GLP)	好氣的土壌における動態	土 壌	10.466 µg/g 乾土、 1 回	直接に又は 及び を經由して CO <sub>2</sub> となつた。推定半減期 67.2 日。	(1990)	291
66 (GLP)	好氣的土壌における動態 (その 2)	土 壌	0.48 mg/100g 乾土、 1 回	半減期は、微砂質壤土 5.2 日、埴壤土 6.6 日、砂壤土 1.4 日であった*。	(1991)	294
67 (GLP)	嫌氣的土壌における動態	土 壌	10.219 µg/g 乾土、 1 回	に代謝された。推定半減期 222 日。	(1990)	297

\* EU 推奨法による再計算結果：微砂質壤土 5.33 日、埴壤土 43.1 日 (50 及び 70 日目のデータを除外すると 9.62 日)  
砂壤土 9.89 日

最小二乗法による再計算結果：第 1 相：微砂質壤土 5.0 日、埴壤土 7.8 日、砂壤土 10 日  
第 2 相：微砂質壤土 58 日、埴壤土 36 日、砂壤土 減衰なし

資料 No.	試験の種類	供 試 動植物等	試験項目・試験方法 等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
69 (GLP)	水中光分解性	—	EPAガイドラインに準拠 光増感区(1%7セト)： 8.4 mg/300 mL 非増感区： 9.5 mg/300 mL	pH 7 緩衝液 光量：269 W/m <sup>2</sup> (300～ 750 nm) 半減期： 光照射増感区；526 日 暗所増感区；2220 日 光照射非増感区；1110 日 暗所非増感区；1380 日 光分解的に安定と考えら れる。	(1989)	300
70 (GLP)	加水分解性	—	OECD 111 に準拠 pH 4、7 及び 9 緩衝 液	pH 4 では 25℃で半減期 15 日。pH 7 及び 9 では分 解せず。主たる加水分解物 は であ った。	(2001)	303
物 22 (GLP)	土壌吸着性	—	OECD 106 に準拠 (土壌：溶液比 2：3、 振とう 48 時間)	土壌吸着性がみられたの は 1 試料のみであったの で測定できず。	(1998)	311

<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
[A]	親化合物	メタアルデヒド	2,4,6,8-テトラメチル -1,3,5,7-テトラオキサ シクロオクタン	



1 ラット体内における代謝試験

(資料 59)

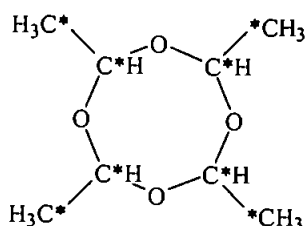
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

供試標識化合物：

<sup>14</sup>C を一様に標識したメタアルデヒドを用いた。



\* : <sup>14</sup>C 標識位置

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置選定理由：

供試動物：Sprague-Dawley CD (CrI : CD BR) 系ラット 7 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験方法：コーン油に懸濁した <sup>14</sup>C メタアルデヒドを 18 時間絶食させたラットに経口投与した。試験群の配置ならびに各群の投与量は以下の通りである。

群番号	<sup>14</sup> C-メタアルデヒド 投与量 (mg/kg.bw)	<sup>14</sup> C-メタアルデヒド 投与後の屠殺時期	目的
1	10	7 日後	<sup>14</sup> C 総放射能の血中動態測定
2	10	7 日後	揮発性物質、尿、糞、組織からの回収放射能の定量及び尿中放射能の代謝プロファイル
3	100	7 日後	同 上
4*	10	7 日後	同 上
5	10	<sup>14</sup> C 血中濃度最高時	組織中の回収放射能の定量及び血漿中の代謝物の特性検討
6	10	血中 <sup>14</sup> C 第 1 半減期時	同 上
7	10	血中 <sup>14</sup> C 第 2 半減期時	同 上

\*

試料の採取：

【血液（全血）】

血中濃度試験群の動物雌雄各 5 匹について、投与後 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に尾静脈から血液を採取した。

低用量単回投与後 7 日目屠殺群、高用量単回投与後 7 日目屠殺群及び低用量反復投与後 7 日目屠殺群の動物から採取した（168 時間後）。その他の群は上記の血中濃度試験の結果に基づいて、血液の採取時間を設定した。すなわち、低用量単回投与後最高血中濃度屠殺群の雄は 2 時間後、雌は 3 時間後に採取した。第 1 半減期時屠殺群の雄は 5.4 時間後、雌は 11.8 時間後に採取した。また、第 2 半減期時屠殺群の雄は 8.8 時間後、雌は 20.6 時間後に採取した。

【揮発性成分】

低用量単回投与後 7 日目屠殺群、高用量単回投与後 7 日目屠殺群及び低用量反復投与後 7 日目屠殺群の動物から、最終投与後 2、6、8、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間にエタノールアミン/セロソルブ捕集液に捕集した。

【尿、糞及びケージ洗浄液】

上記の揮発性成分を採取した動物を対象にして、投与後 4、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間に採取した。

【臓器及び組織】

上記の揮発性成分を採取した動物は投与後 168 時間に屠殺して、胃、小腸、盲腸、大腸、胃腸管内容物（それぞれの内容物を別々に採取）、骨、脳、脊椎、（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、脂肪、生殖腺（精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮）、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脾臓及び残りのカーカスを採取した。その他の群は、上記の血液採取時に屠殺し、同様に主要臓器を採取した。

放射能の測定：

採取した試料は、そのまま、あるいはサンプルオキシダイザーで燃焼した後、液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。

代謝物の分離：

最高血中濃度における屠殺群、第 1 半減期における屠殺群及び第 2 半減期における屠殺群の血液から血漿を分離して、雌雄ごとにプールし、代謝物の性質を検討した。尿試料は低用量単回経口投与後 7 日目屠殺群、高用量単回経口投与後 7 日目屠殺群及び低用量反復経口投与後 7 日目屠殺群から採取したものを雌雄ごとにプールした。雄では 48 時間の尿を使用し、雌では 36 時間の尿を用いた。

血漿及び尿試料は直接高速液体クロマトグラフ（HPLC）で分析した。

結 果：

【血中濃度】

<sup>14</sup>C 血中濃度は、雄で投与後 1~2 時間、雌で投与後 2~4 時間に最高に達し (Tmax)、雄の方が雌よりも早く最高に達した。この時の総放射能濃度 (Cmax<sup>10</sup>: 雄 0.5780 µg 当量/0.1 mL、雌 0.6392 µg 当量/0.1 mL) は、雌雄いずれもほぼ同じであった。半減期は雄で 3.4 時間、雌で 8.8 時間であり、雄の方が短かった。

(投与量：10 mg/kg)

採血時間 (hrs)	血中放射能濃度 (µg 当量/0.1 mL) <sup>11</sup>	
	♂	♀
0.25	0.146462	0.128953
0.50	0.369018	0.307154
0.75	0.505419	0.443110
1	0.574287	0.520649
2	0.571397	0.630537
3	0.450170	0.635762
4	0.352176	0.578178
6	0.225390	0.464343
8	0.167528	0.407370
12	0.124507	0.264132
24	0.097438	0.120949
48	0.093714	0.086265
72	0.081207	0.070035
96	0.072481	0.064643
120	0.067534	0.056362
144	0.061975	0.051137
168	0.053805	0.043077

【排泄】

結果の概要を下表に示す。

投与群	試料	投与放射能% (累積%)							
		♂				♀			
		24時間	48時間	120時間	168時間	24時間	48時間	120時間	168時間
低用量 単回経口	揮発性成分	89.27	92.90	97.17	98.35	82.39	87.46	91.69	92.98
	尿	2.58	2.85	3.17	3.27	3.44	3.73	4.04	4.14
	糞	0.96	1.68	2.54	2.78	0.91	1.61	2.48	2.68
	組織及びカーカス	—	—	—	10.70	—	—	—	9.71
	合計	—	—	—	115.10	—	—	—	109.52
高用量 単回経口	揮発性成分	76.24	83.34	87.84	88.97	63.27	71.71	76.55	78.02
	尿	2.56	2.95	3.35	3.44	4.11	4.69	4.96	5.05
	糞	0.77	1.45	2.28	2.49	1.08	1.74	2.64	2.84
	組織及びカーカス	—	—	—	10.44	—	—	—	8.47
	合計	—	—	—	105.34	—	—	—	94.38
低用量 反復経口	揮発性成分	80.21	85.12	89.62	90.74	74.28	79.32	84.13	85.16
	尿	1.95	2.20	2.47	2.55	2.83	3.11	3.38	3.46
	糞	0.97	1.54	2.47	2.73	0.68	1.48	2.48	2.65
	組織及びカーカス	—	—	—	8.77	—	—	—	7.27
	合計	—	—	—	104.80	—	—	—	98.53

— : 該当せず

いずれの投与群でも、投与後 48 時間以内に、投与した放射能の大部分が呼気中に揮発性成分として排泄された。

ら、大部分が  $^{14}\text{CO}_2$  であることが確認された。従って、ラットに経口投与したメタアルデヒドの主要な排泄経路は呼気であった。尿及び糞中に排泄された放射能は、投与後 120 時間で雌雄とも約 3~5% であり、組織及びカーカスからはかなりの放射能が検出された。

【吸収率】

吸収率<sup>12</sup> (%) を下表に示す (合計が 100% を超えた場合の各実測値は括弧内に示した)。

投与群	試料	♂			♀		
		実測値	換算値	吸収率	実測値	換算値	吸収率
低用量 単回経口	揮発性成分	(98.35)	85.45	97.58	(92.98)	84.90	97.55
	尿	(3.27)	2.84		(4.14)	3.78	
	糞	(2.78)	2.42		(2.68)	2.45	
	組織及びカーカス	(10.70)	9.30		(9.71)	8.87	
	合計	(115.10)	100.0		(109.52)	100.0	
高用量 単回経口	揮発性成分	(88.97)	84.46	97.64	78.02	91.54	
	尿	(3.44)	3.27		5.05		
	糞	(2.49)	2.36		2.84		
	組織及びカーカス	(10.44)	9.91		8.47		
	合計	(105.34)	100.0		94.38		
低用量 反復経口	揮発性成分	(90.74)	86.58	97.40	85.16	95.88	
	尿	(2.55)	2.43		3.46		
	糞	(2.73)	2.60		2.65		
	組織及びカーカス	(8.77)	8.37		7.27		
	合計	(104.80)	100.0		98.53		

吸収率は、雄で 97.40~97.64%、雌で 91.54~97.55% と非常に高く吸収は良好であった。

以上の結果から、ラットに経口投与した <sup>14</sup>C メタアルデヒドは急速に代謝され、主として呼気中に排出されるものと考えられる。

【組織内分布】

結果の概要を下表に示す。

<低用量単回投与>

臓器・組織	組織中の残留放射能 (ppm)					
	最高血中濃度時屠殺		第1半減期時屠殺		第2半減期時屠殺	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
脳	5.634(0.50)	6.171(0.59)	2.310(0.21)	2.263(0.22)	1.487(0.14)	0.982(0.10)
心臓	5.334(0.19)	5.274(0.20)	2.477(0.10)	2.476(0.09)	1.335(0.05)	0.975(0.04)
肝臓	7.593(2.39)	8.291(2.65)	5.981(2.16)	7.706(3.15)	6.663(2.53)	6.503(2.88)
肺	6.857(0.32)	7.599(0.39)	4.595(0.24)	7.399(0.33)	3.862(0.20)	4.652(0.24)
腎臓	7.133(0.57)	7.069(0.55)	4.786(0.39)	4.208(0.36)	3.421(0.28)	2.399(0.21)
胃	24.461(2.06)	31.033(2.62)	17.913(1.50)	15.998(1.22)	19.023(1.31)	13.709(1.15)
小腸	6.791(2.25)	6.718(1.86)	6.146(2.36)	6.222(1.63)	5.488(2.01)	4.457(1.30)
大腸	4.384(0.70)	5.236(0.71)	3.366(0.45)	3.569(0.34)	2.754(0.37)	1.624(0.19)
盲腸	4.672(0.33)	3.698(0.28)	3.730(0.29)	3.089(0.22)	3.532(0.24)	1.870(0.15)
胃内容物	(4.51)	(5.85)	(1.75)	(1.30)	(2.15)	(0.28)
小腸内容物	(0.14)	(0.26)	(0.13)	(0.44)	(0.20)	(0.24)
大腸内容物	(2.46)	(2.01)	(0.95)	(0.95)	(0.52)	(0.53)
盲腸内容物	(0.41)	(0.42)	(0.21)	(0.58)	(0.41)	(0.23)
筋肉*	4.147(0.23)	4.903(0.31)	1.757(0.08)	1.916(0.14)	0.905(0.07)	0.734(0.06)
精巣	5.059(0.57)	—	2.152(0.23)	—	1.420(0.15)	—
坐骨神経	4.147(0.01)	5.250(0.01)	1.867(0.00)	2.594(0.00)	1.238(0.00)	1.072(0.00)
脊髄*	4.643(0.07)	5.428(0.08)	3.014(0.04)	2.419(0.03)	2.178(0.02)	1.259(0.02)
骨*	4.328(0.10)	3.568(0.14)	4.140(0.14)	2.937(0.13)	3.108(0.10)	2.439(0.09)
脾臓	9.320(0.22)	7.831(0.19)	5.915(0.13)	5.155(0.11)	5.030(0.11)	3.511(0.08)
脂肪*	3.941(0.05)	3.794(0.09)	2.072(0.03)	1.835(0.05)	1.254(0.03)	1.153(0.03)
前立腺	8.357(0.04)	—	4.809(0.04)	—	3.615(0.04)	—
精嚢	6.340(0.08)	—	3.832(0.04)	—	2.432(0.03)	—
卵巣	—	7.746(0.04)	—	5.966(0.02)	—	3.925(0.02)
子宮	—	7.931(0.17)	—	4.270(0.06)	—	2.826(0.05)
血液*	4.461(0.05)	6.094(0.07)	1.915(0.02)	2.270(0.03)	1.200(0.01)	0.896(0.01)
カーカス	4.607(32.67)	5.331(38.91)	2.189(15.12)	2.659(19.73)	1.588(11.18)	1.347(10.50)
合計	(50.93)	(58.38)	(26.61)	(31.12)	(22.16)	(18.39)

—：該当せず。括弧内は投与量に対する割合 (%)

\*印を付けた臓器における数値は、採取した臓器の重量に基づいて求めた。

採取しなかったこれらの臓器の一部はカーカスに含めた。

<用量/単回・反復投与の比較>

臓器・組織	組織中の残留放射能 (ppm)					
	低用量単回投与 7日後屠殺		高用量単回投与 7日後屠殺		低用量反復投与 7日後屠殺	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
脳	0.950(0.09)	0.814(0.08)	8.956(0.07)	6.390(0.05)	0.722(0.04)	0.563(0.04)
心臓	0.549(0.02)	0.507(0.02)	6.00(0.02)	5.807(0.02)	0.712(0.02)	0.521(0.02)
肝臓	1.691(1.06)	1.865(1.01)	22.269(1.42)	12.530(0.57)	1.892(0.88)	1.759(0.71)
肺	0.888(0.05)	1.285(0.07)	11.264(0.07)	14.477(0.07)	1.176(0.05)	1.189(0.06)
腎臓	0.833(0.10)	0.913(0.09)	11.023(0.10)	10.884(0.09)	1.228(0.10)	1.023(0.08)
胃	0.746(0.08)	0.640(0.07)	7.967(0.07)	7.234(0.07)	1.341(0.08)	1.226(0.08)
小腸	0.383(0.18)	0.426(0.19)	4.018(0.17)	6.758(0.21)	0.633(0.14)	0.663(0.17)
大腸	0.496(0.08)	0.406(0.06)	6.960(0.11)	6.198(0.07)	0.560(0.04)	0.501(0.04)
盲腸	0.358(0.04)	0.574(0.06)	5.139(0.04)	6.276(0.05)	0.528(0.03)	0.626(0.04)
胃内容物	(0.00)	(0.00)	(0.01)	(0.00)	(0.00)	(0.00)
小腸内容物	(0.02)	(0.01)	(0.02)	(0.02)	(0.04)	(0.05)
大腸内容物	(0.10)	(0.11)	(0.09)	(0.11)	(0.11)	(0.07)
盲腸内容物	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.02)
筋肉*	0.542(0.04)	0.528(0.03)	5.875(0.03)	5.093(0.03)	0.563(0.03)	0.450(0.02)
精巣	0.672(0.09)	—	6.953(0.08)	—	0.652(0.07)	—
坐骨神経	1.177(0.00)	2.129(0.00)	38.945(0.00)	12.508(0.00)	2.072(0.00)	2.420(0.00)
脊髄*	2.044(0.02)	1.538(0.02)	21.475(0.02)	10.738(0.01)	1.480(0.01)	0.957(0.01)
骨*	0.755(0.04)	0.722(0.03)	7.931(0.03)	5.636(0.02)	1.010(0.03)	0.751(0.03)
脾臓	0.824(0.02)	0.996(0.02)	10.904(0.02)	10.912(0.02)	1.178(0.02)	0.939(0.02)
脂肪*	1.690(0.06)	2.028(0.06)	28.939(0.11)	24.139(0.06)	1.756(0.05)	1.831(0.05)
前立腺	0.657(0.01)	—	11.330(0.01)	—	0.892(0.01)	—
精嚢	0.878(0.03)	—	12.162(0.02)	—	1.465(0.03)	—
卵巣	—	1.788(0.01)	—	24.915(0.01)	—	1.520(0.01)
子宮	—	1.340(0.02)	—	15.675(0.01)	—	1.013(0.02)
血液*	0.460(0.01)	0.431(0.00)	5.248(0.01)	4.020(0.00)	0.578(0.00)	0.390(0.00)
カーカス	0.822(8.52)	0.824(7.73)	8.820(7.90)	8.178(6.95)	0.821(6.95)	0.738(5.74)
合計	(10.70)	(9.71)	(10.44)	(8.47)	(8.77)	(7.27)

—：該当せず。括弧内は投与量に対する割合 (%)

\*印を付けた臓器における数値は、採取した臓器の重量に基づいて求めた。採取しなかったこれらの臓器の一部はカーカスに含めた。

組織内に残留する放射能の大部分はカーカス中に検出された。検査した臓器・組織で比較的高い放射能が認められたのは、いずれの検査時期でも肝臓、胃腸管及びその内容物であった。検査時期別にみると、最高血中濃度時に屠殺した動物で最も高い組織中放射能が認められ、いずれの組織でも投与後の時間の経過に伴って放射能の減少が認められた。投与量が増加しても、また反復投与しても、投与した放射能の組織内貯留の増加は認められなかった。

#### 【血漿、尿及び糞中の代謝物】

血漿及び尿試料を直接高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で分析した結果、尿からはいずれの投与群でも極性の高い代謝物がいくつか検出されたが、未変化のメタアルデヒド [A] は検出されなかった。また、糞試料は試料中に存在する放射能が低かったため、分析しなかった。

血漿中における代謝物の比率を下表に示す。血漿中からは親化合物のメタアルデヒド [A] 及びその 1 次代謝物である  が検出されたが、その他の代謝物は検出されなかった。いずれの検査時でもメタアルデヒドの雌の血漿中の濃度は、雄に比較して約 1.5 倍高かった。最高血中濃度時に採取した血漿中ではメタアルデヒド/ の比が雄で 4 : 1、雌で 12 : 1 であったが、投与後の時間の経過に伴って  の比率が増加した。

以上の結果から、メタアルデヒドは胃腸管から急速に吸収され、 に分解されるが、その分解速度には性差があるものと考えられる。さらに、投与した放射能の殆どが投与後短時間で呼気中に排泄されたことから、 二酸化炭素として排泄され、残りの放射能は動物体内において、 に取り込まれた後、徐々に体外に排泄されるものと考えられる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

<血漿中における代謝物の比率>

投 与 群	性 別	メアルテヒド [A] ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	A/B
最高血中濃度時屠殺群	♂	4.90	1.14	4 : 1
	♀	7.37	0.62	12 : 1
第1半減期時屠殺群	♂	1.42	1.37	1 : 1
	♀	2.42	0.80	3 : 1
第2半減期時屠殺群	♂	0.24	1.49	1 : 5
	♀	0.38	0.82	1 : 2

ラットの代謝分解経路図

→ : 主要代謝経路

## 2 植物における代謝試験

### (1) いちごにおける代謝試験

(資料 60)

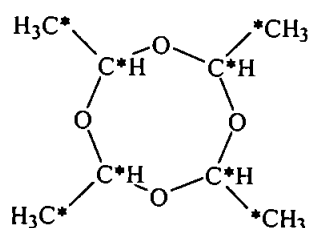
試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

供試標識化合物：

均一に標識した  $^{14}\text{C}$ -メタアルデヒド



\*：標識位置

比放射能：

放射化学的純度：

標識位置選定理由：

供試植物：いちご

苗は、

から 30 株入手

した。無作為に 12 株選び、 $\phi 35.6 \times 25.4$  cm のプラスチックポットからプランターへ移植した。

慣行栽培に従い、30.5 cm 間隔で 2 列に移植し、10 日間栽培した。

試験期間中はプランター全面に均一に灌水した。

移植時には、既に未成熟及び（又は）成熟果実が着果していた。

試験方法：

#### 【試験溶液の調製】

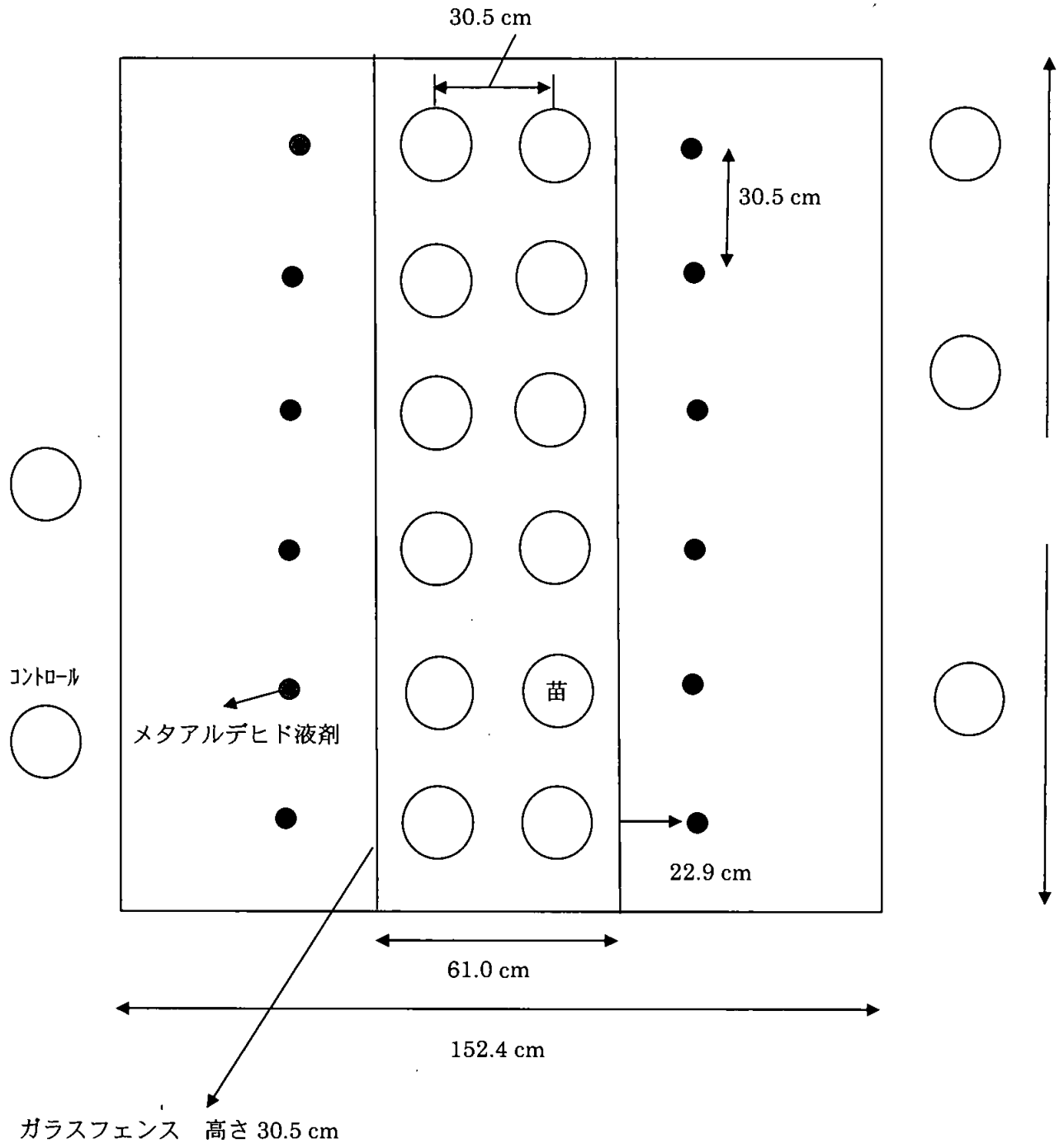
均一に標識した  $^{14}\text{C}$ -メタアルデヒドを白試料に分散させて 4.0 a.i% (w/v) 液剤を調製した。

#### 【処理方法】

$^{14}\text{C}$ -メタアルデヒド液剤を実用最高処理濃度である 4 ガリ/I-カ (15.1 L/40.5 a) の割合で、茎葉から 22.9 cm 離して、植物の周辺土壤に、硬貨大で約 0.9 g ずつ 12 ヶ所スポット処理した。

無処理区として、いちご苗を植えた  $\phi 35.6 \times 25.4$  cm のプラスチック育苗ポットを 6 個処理プランターの周辺に置いた (図 1)。

図 1



【葉及び果実の採取】

<sup>14</sup>C-メタアルデヒド液剤処理後 1、7、14、28、42、56、70、84 及び 98 日目に葉と果実を別々に採取した。果実は採取直後に試料調製し、葉は採取直後に調製するか、試料調製時まで凍結保存した。

【土壌試料の採取】

試験終了時に、製剤を処理した各スポットから 45.7 cm の土壌コアと、実際の製剤スポットを回収した。上層 15.2 cm の土壌は『土壌試料 A』、15.2～30.5 cm の土壌は『土壌試料 B』、30.5～45.7 cm の土壌は『土壌試料 C』とし、採取直後に凍結した。

【試料の調製及び放射能の測定】

果実及び葉は洗浄し、ホモジナイズした後、サンプルオキシダイザーで燃焼し、生成した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> をカクテルに吸収させ、液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。また、各洗浄液についても放射能を測定した。

各土壌試料は液体窒素で凍結粉碎し、ホモジナイズし、ジクロロメタンを添加するか、又は燃焼後 LSC で放射能を測定した。

結果：測定された放射能を下表に示す。

1. いちご組織及び洗浄液中の放射能

経過 日数 (日)	組織中の放射能 (ppm)				洗浄液中の放射能 (dpm/mL±S.D.)			
	処理区		対照区		処理区		対照区	
	果実	葉	果実	葉	果実	葉	果実	葉
1	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	2±5	3±6	0±0	2±3
7	<0.001	0.002	<0.001	<0.001	0±0	0±0	0±0	0±1
14	0.001	0.003	<0.001	0.001	0±0	1±1	0±0	3±2
28	0.004	0.004	<0.001	0.001	2±3	3±2	5±2	1±1
42	0.008	0.012	<0.001	0.002	4±8	0±0	0±1	1±1
56	0.015	0.018	0.003	0.005	3±3	0±0	0±0	1±1
70	0.009	0.013	0.001	0.002	2±2	1±1	1±1	0±0
84	0.001	0.017	0.001	0.002	0±0	0±1	0±0	0±0
98	0.006	0.017	0.001	0.006	0±0	0±0	0±0	0±0

<sup>14</sup>C-メタアルデヒド製剤処理後 2～4 週間で採取した処理区及び対照区の果実及び葉から放射能が検出され、処理 42 日以内にプラトーに達した。

プラトー期間 (処理後 42～98 日) における平均残留量は処理区の果実で約 0.009 ppm、葉は約 0.015 ppm、対照区の果実は約 0.001 ppm、葉は約 0.003 ppm であった。また、果実及び葉の洗浄液からはいずれの時期においても放射能が検出されなかったことから、植物表面には放射能が残留しないと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はロンザジャパン株式会社にある。

## 2. 試験終了時のプランター土壌における残留放射能

土壌層 (cm)	0~15.2	15.2~30.5	30.5~45.7
平均放射能 (ppm)	0.653	0.001	0.001

また、試験終了時に製剤処理スポットからは処理放射能の 61 及び 91% (平均 75.1%) が検出された。

## 3. プラスチック製秤量ポット中の製剤処理スポット及び土壌からの放射能回収率

放射能の回収率は、処理後 0 日の 98.2% から 70 日には 47.3% に減少した。回収された放射能の大部分は、製剤処理スポットから検出された。

回収されなかった放射能は揮散したものと仮定すると、放射能の約 50% が 70 日間の試験期間中に揮散したと考えられる。

**結 論：** 処理区及び対照区の果実及び葉から極めて低かったが放射能が検出された。しかし、植物の洗浄液又は 15.2 cm 以下の土壌層からは放射能が全く又は殆ど検出されなかったことから、植物に取り込まれ検出された低レベルの放射能は、空気を介して  $^{14}\text{CO}_2$  として移行したものと推察される。

製剤処理スポットの 15.2~45.7 cm 下層の土壌からは顕著な  $^{14}\text{C}$  残留放射能が検出されず、処理後 98 日でも回収された放射能の大部分が製剤処理スポットの表面から検出されたことは、メタアルデヒド及びその製剤は処理部位から縦又は横方向に移動しないことを示唆している。