

農薬第四専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会における 審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたシンナムアルデヒドに係る食品健康影響評価（令和4年8月24日付け厚生労働省発生食0824第2号）については、令和4年10月20日に開催された第20回農薬第四専門調査会及び令和5年2月22日に開催された第185回肥料・飼料等専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

2. シンナムアルデヒドに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和5年4月11日（火）開催の食品安全委員会（第895回会合）の翌日の令和5年4月12日（水）から令和5年5月11日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬第四専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

対象外物質※評価書

シンナムアルデヒド

令和5年（2023年）4月

食品安全委員会農薬第四専門調査会
食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	5
 I. 評価対象農薬及び飼料添加物の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 物理的・化学的性状.....	6
8. 開発の経緯等.....	7
 II. 安全性に係る知見の概要.....	 8
1. 残留性について.....	8
(1) 残留性確認試験（シャーレ）.....	8
(2) 残留性確認試験（葉面）.....	8
(3) 家畜における残留性.....	9
2. 動物体内動態試験.....	10
(1) ラット及びマウス.....	10
3. 急性毒性試験等.....	13
(1) 急性毒性試験（経口投与）①.....	13
(2) 急性毒性試験（経口投与）②＜参考資料＞.....	13
4. 亜急性毒性試験.....	13
(1) 10、30 及び 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	13
(2) 12 週間亜急性毒性試験（ラット）.....	14
(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）.....	14
(4) 14 週間亜急性毒性試験（ラット）.....	15
(5) 16 週間亜急性毒性試験（ラット）.....	15
(6) 4 か月間亜急性毒性試験（ラット）.....	16
(7) 14 週間亜急性毒性試験（マウス）.....	16
(8) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	17
(9) 2 又は 3 週間亜急性毒性試験（ラット及びマウス）.....	17

5. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	18
(1) 2年間発がん性試験（ラット）.....	18
(2) 2年間発がん性試験（マウス）.....	18
6. 生殖発生毒性試験.....	19
(1) 2世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞.....	19
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	19
(3) 発生毒性試験（マウス）.....	19
(4) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料＞.....	19
7. 遺伝毒性試験.....	20
8. 経皮投与、吸入ばく露等試験.....	23
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）＜参考資料＞.....	23
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験＜参考資料＞.....	23
9. その他の試験.....	24
(1) 細胞形質転換試験.....	24
10. 国際機関等における評価の概要.....	24
(1) JECFA における評価.....	24
(2) EFSA における評価.....	24
(3) FDA 及び EPA における評価.....	25
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	26
・ 別紙：検査値等略称.....	27
・ 参照.....	28

＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 対象外物質告示（参照 1）
2021 年 2 月 12 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（新規：トマト、なす等）
2022 年 8 月 24 日 厚生労働大臣から食品衛生法第 13 条第 3 項の規定に基づ
き、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質
を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働
省発生食 0824 第 2 号）、関係書類の接受（参照 2～10）
2022 年 8 月 30 日 第 871 回食品安全委員会（要請事項説明）
2022 年 10 月 20 日 第 20 回農薬第四専門調査会
2023 年 2 月 22 日 第 185 回肥料・飼料等専門調査会
2023 年 4 月 11 日 第 895 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

＜食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

小野 敦（座長）	楠原洋之	中山真義
佐藤 洋（座長代理）	小林健一	納屋聖人
石井雄二	杉原数美	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学

＜食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

森田 健（座長）	荒川宜親	佐々木一昭
川本恵子（座長代理）	井上 薫	高橋 研
吉田敏則（座長代理）	今田千秋	中山裕之
赤沼三恵	植田富貴子	
新井鐘蔵	小林健一	

<第 20 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

高木篤也（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部主任研究官）

本多一郎（前橋工科大学工学部情報・生命工学群教授）

<第 185 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

今井俊夫（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長）

山田雅巳（防衛大学校応用科学群応用化学科教授）

山中典子（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾病対策部病性鑑定室）

要 約

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）とされている殺菌剤及び着香料「シンナムアルデヒド」（CAS No. 14371-10-9）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、シンナムアルデヒド投与による影響は、亜急性毒性試験において、高用量で体重（増加抑制）、胃（前胃上皮過形成）等に認められた。発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。また、繁殖能に対する影響はなく、発生毒性に対する懸念はないと考えられた。JECFA 及び EFSA において、食品添加物（香料）又は飼料添加物（着香料）としての使用について、安全性の懸念はないと評価された。EPA において、農薬としての使用について、人の健康に影響を及ぼす可能性はないと評価された。いずれの評価機関においても ADI 及び ARfD は設定されなかった。

シンナムアルデヒドは、我が国でも食品添加物（香料）として長年使用されてきた実績から、十分な食経験がある。飼料添加物としての使用実績もあり、これまでに家畜及び畜産物の安全性に関する特段の問題は認められていない。また、シンナムアルデヒドが農薬及び飼料添加物として使用された場合、その使用により生ずる作物及び畜産物への残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているシンナムアルデヒドの量を増加させる可能性は低いと考えられる。

以上のことから、シンナムアルデヒドは、農薬及び飼料添加物として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

I. 評価対象農薬及び飼料添加物の概要

1. 用途

殺菌剤（農薬）
着香料（飼料添加物）

2. 有効成分の一般名

和名：シンナムアルデヒド
英名：cinnamaldehyde

3. 化学名

IUPAC

和名：(*E*)-3-フェニル・プロペナール
英名：(*E*)-3-Phenyl-propenal

CAS (No. 14371-10-9)

和名：*trans*-シンナムアルデヒド
英名：*trans*-cinnamaldehyde

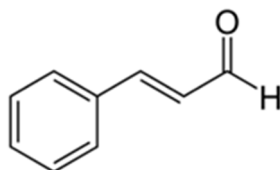
4. 分子式

C₉H₈O

5. 分子量

132.16

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: -8.1℃ (±0.5℃)
沸点	: 248℃ (±0.5℃)
密度	: 1.05 g/mL (20℃) (原体)
蒸気圧	: 580 Pa (40℃) 460 Pa (35℃) 290 Pa (25℃) 220 Pa (20℃)

外観(色調及び形状)、臭気	: 淡黄色液体、シナモン様の香気臭
水溶解度	: 1.58 g/L (pH 5.8、20℃)
オクタノール/水分配係数	: mean log P _{ow} = 1.96 (pH 5.5、25℃)
解離定数	: 20℃の水溶液では解離は認められなかった

8. 開発の経緯等

シンナムアルデヒドは、植物中に存在する成分であり、カシア (*Cinnamomum cassia*) 及びシナモン (*C. verum*) の樹皮油中に主成分として含まれる。また、食品添加物として指定されており、着香目的で清涼飲料水、菓子等に広く使用されている。その使用について対象食品及び使用量の基準は設定されていない。シンナムアルデヒドは、*cis* 体及び *trans* 体の立体異性体が存在するが、市販品では主に合成された *trans*-シンナムアルデヒド¹が用いられる。

農薬としては、アビオンコーポレーション株式会社によって開発され、糸状菌の菌糸伸長や孢子発芽を抑制し、殺菌作用を示すと考えられている。

飼料添加物としては、着香料の芳香族アルデヒドの規格の一つとして指定されており、家畜の嗜好性の向上を目的として使用されている。対象家畜、添加量等を定めている規程はないが、国内におけるシンナムアルデヒドの飼料への最大添加量は 28 mg/kg 飼料と報告されている。飼料添加物としての使用実績もあり、これまでに家畜及び畜産物の安全性に関する特段の問題は認められていない。

海外においては、米国で農薬として登録²されている。飼料添加物としては、欧州で使用が認められている。

シンナムアルデヒドは、ケイ皮アルデヒド(別名)として、ポジティブリスト制度の導入に伴い、食品衛生法(昭和22年法律第233号)第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質(対象外物質)に暫定的に定められている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(新規: トマト、なす等)がなされ、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

本評価書において、「シンナムアルデヒド」は今回登録申請があった農薬原体の有効成分である *trans*-シンナムアルデヒドを示す。

¹ 食品添加物公定書(第9版)においては、食品添加物シンナムアルデヒドについて、*trans* 体の化学式が示されている。

² 米国において農薬登録されているシンナムアルデヒドの立体異性体の別は不明。

II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績、海外の評価機関（JECFA、EFSA 及び EPA）の評価書等を基に、シンナムアルデヒド³に関する科学的知見を整理した。

検査値等略称は別紙に示されている。

1. 残留性について

（1）残留性確認試験（シャーレ）

直径 9 cm のガラスシャーレ上に、1,000 mg/L の濃度に調製したシンナムアルデヒド溶液〔原体又は製剤（50%乳剤、500 倍希釈液）〕を 1.3 mL 添加し、蓋をしない状態で 20℃の室内に静置し、直後並びに 1、3、6 及び 24 時間後にシャーレ内のシンナムアルデヒド残留量が測定された。

結果は表 1 に示されている。

原体及び乳剤のいずれも、残留量は試験開始後急激に減少し、6 時間後における残留率は、2.5%以下であった。（参照 3）

表 1 残留性確認試験（シャーレ）における残留量

被験物質	経過時間(hr)	残留量(mg/シャーレ)	残留率(%)
原体	0	1.39 [1.40、1.38]	101
	1	0.338 [0.473、0.202]	24.5
	3	0.094 [0.131、0.056]	6.8
	6	0.006 [0.006、<0.005]	0.4
	24	<0.005 [<0.005、<0.005]	<0.3
乳剤	0	1.21 [1.24、1.17]	91.1
	1	0.780 [0.791、0.769]	58.9
	3	0.383 [0.431、0.334]	28.9
	6	0.033 [0.037、0.029]	2.5
	24	<0.005 [<0.005、<0.005]	<0.3

・残留量は、シャーレ内残留物のアセトニトリル洗液を用いて測定された（2 枚のシャーレの平均値）。[]は、各シャーレの残留量を示す。

・シャーレ 1 枚当たりのシンナムアルデヒド添加量は、原体で 1.38 mg/シャーレ、乳剤では 1.32 mg/シャーレであった。

（2）残留性確認試験（葉面）

なす（品種不明）の葉を、シンナムアルデヒド溶液（50%水和剤又は乳剤、500 倍希釈液）に浸漬処理し、20℃の室内で処理葉を吊り下げて静置し、処理直後並びに処理 1、3 及び 6 時間後に葉面のシンナムアルデヒド残留量が測定された。

³ 海外評価書で評価された多くの文献では、立体異性体について明記がなかった。シンナムアルデヒド（CAS No.104-55-2）と示される場合も、97%以上の *trans*-シンナムアルデヒドが含まれるため（参照 16、22）、それらの科学的知見も含めて整理した。以下、立体異性体について明記が無い場合は、試験の被験物質に*を付した。

結果は表 2 に示されている。

処理直後のシンナムアルデヒド残留量は、水和剤で 1.34 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、乳剤で 5.81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。処理直後のシンナムアルデヒド残留量を 100 とした場合の残留率は、処理 1 時間後には水和剤で 6%未満、乳剤で 1.5%であった。（参照 3）

表 2 残留性確認試験（葉面）における残留量被験物質

被験物質	処理後時間(hr)	残留量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	残留率(%)
水和剤	0	1.34	100
	1	<0.076	<5.7
	3	<0.072	<5.7
	6	<0.068	<5.1
乳剤	0	5.81	100
	1	0.090	1.5
	3	<0.072	<1.2
	6	<0.075	<1.3

- ・残留量は、葉のアセトニトリル洗液を用いて測定された（7 葉の平均値）。
- ・調製試験溶液の濃度は、水和剤で 994 mg/L、乳剤 1,130 mg/L であった。
- ・葉表裏合計面積は約 100～160 cm^2 /葉（平均 130 cm^2 /葉）。

残留性確認試験（葉面）で得られた残留量の最大値並びに各作物における重量及び表面積⁴から算出された推定残留濃度は表 3 に示されている。

なす、トマト、ミニトマト及びきゅうりの処理直後の推定残留濃度は 4.4～10.5 mg/kg、処理 3 時間後以降は 0.1 mg/kg 未満と推定された。（参照 3）

表 3 各作物における推定残留濃度

作物	重量(g)	表面積(cm^2)	推定残留濃度(mg/kg)			
			処理直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後
なす	100	160	9.3	0.1	<0.1	<0.1
トマト	220	165	4.4	0.1	<0.1	<0.1
ミニトマト	16.0	29.2	10.5	0.2	<0.1	<0.1
きゅうり	130	150	6.7	0.1	<0.1	<0.1

注) 推定残留値は乳剤処理区の結果に基づき算出された。

(3) 家畜における残留性

家畜にシンナムアルデヒドを経口投与した残留性確認試験は提出されていないが、後述のげっ歯類を用いた体内動態試験結果より、シンナムアルデヒドは動物体内で速やかに吸収、酸化され、ケイ皮酸及び安息香酸に代謝された後、グリシン抱合等を受けることに加え、投与後 72 時間で尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄されることが確認されているため、動物体内に蓄積しないと考えられる。（参照 18、参照 28）

⁴ 重量及び表面積は、一般に販売されている標準的な大きさの各作物 10 個体程度を測定した平均値。

<残留性についてのまとめ>

シンナムアルデヒドは、植物中に存在する成分であり、シナモン等の樹皮油中に主成分として含まれる。また、食品添加物としてのシンナムアルデヒドの使用量に基準はないものの、香料として、一般に調味料、清涼飲料水、菓子等に 8～5,000 ppm の用量で使用されており、人はこれらの食品からシンナムアルデヒドを摂取している。（参照 3）

以上の食品からの摂取状況並びに残留性確認試験の推定残留濃度は申請されている使用方法に対して過剰な条件から算出されていること、作物残留は時間の経過とともに減少すると推測されること及び動物体内で蓄積しないと考えられることを考慮すると、農薬及び飼料添加物としての使用に起因する作物及び畜産物への残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているシンナムアルデヒドの量を増加させる可能性は低いと考えられる。

2. 動物体内動態試験

（1）ラット及びマウス

①-1. 吸収①

Fischer 344 ラット（一群雄 3～6 匹）にシンナムアルデヒド*を 50、250 又は 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、血中濃度が測定された。

血中のシンナムアルデヒド濃度は、50 mg/kg 体重投与群では検出限界（0.1 µg/mL）未満であった。250 及び 500 mg/kg 体重投与群では約 1 µg/mL であり、バイオアベイラビリティはいずれの用量においても 20%未満と算出された。（参照 12、22）

①-2. 吸収②

Fischer 344 ラット（雌雄、匹数不明）にシンナムアルデヒド*を 5、15 又は 25 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して、血中濃度が測定された。

全血中のシンナムアルデヒド濃度は二相性に減少し、α相の半減期は 4～5 分、β相の半減期は 1.7 時間であった。α相では、シンナムアルデヒドは投与後 30 分で 37%～60%がケイ皮酸へと代謝されると考えられた。また、ラット全血を用いた *in vitro* 試験において、シンナムアルデヒドの半減期は 4.5 分であった。（参照 22）

②. 分布

Fischer 344 ラット（一群雄 8 匹）に非標識シンナムアルデヒド*を 5、50 又は 500 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間経口投与し、最終投与 24 時間後に[3-¹⁴C]シンナムアルデヒド*を同用量で単回経口投与（以下〔4.（1）①〕において「反復経口投与」という。）して、体内分布試験が実施された。また、同用量の[3-¹⁴C]

シンナムアルデヒド*を単回経口投与する群も設けられた。

いずれの投与群においても、投与 24 時間後の全血中放射能は 0.15%**TAR** 未満であった。残留放射能は、消化管、腎臓及び肝臓で比較的高く認められた。脂肪には 0.2%**TAR**～0.9%**TAR** 認められ、脳、心臓、肺、脾臓及び精巣ではいずれも 0.3%**TAR** 未満であった。（参照 12、18、22）

③-1. 代謝①

Fischer 344 ラット（一群雌雄各 4 匹）及び ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）に [3-¹⁴C]シンナムアルデヒドを 2 若しくは 250 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、又は Fischer 344 ラット及び ICR マウス（雄、匹数不明）に [3-¹⁴C]シンナムアルデヒドを 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

ラット及びマウスとも、代謝物プロファイルに性別、投与量及び投与経路の違いによる顕著な差は認められなかった。

尿中の主要代謝物は馬尿酸であり、ラットでは 73%**TRR**～87%**TRR**、マウスでは 71%**TRR**～75%**TRR** 認められた。そのほかに、3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸、安息香酸及びベンゾイルグルクロニドが認められたが、いずれも 10%**TRR** 以下であった。また、マウスにおいてのみケイ皮酸のグリシン抱合体（シンナモイルグリシン）が 4%**TRR**～13%**TRR** 認められた。（参照 12、18、22）

③-2. 代謝②

Fischer 344 ラット（一群雄 8 匹）に非標識シンナムアルデヒド*を 5、50 又は 500 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間経口投与し、最終投与 24 時間後に [3-¹⁴C]シンナムアルデヒド*を同用量で単回経口投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。また、同用量の [3-¹⁴C]シンナムアルデヒド*を単回経口投与する群も設けられた。

反復経口投与群において、5 及び 50 mg/kg 体重/日投与群では、尿中の主要代謝物として馬尿酸が認められ、そのほかにケイ皮酸及び安息香酸が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群における尿中の主要代謝物は安息香酸であった。

単回経口投与群では、いずれの投与量においても、尿中の主要代謝物として馬尿酸が認められた。（参照 12、22）

③-3. 代謝③

Fischer ラット（一群雄 3～6 匹）にシンナムアルデヒド*を 50、250 又は 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物として、馬尿酸が認められた。そのほかに、ケイ皮酸（グルクロン酸抱合体を含む）が僅かに認められた。（参照 12、22）

シンナムアルデヒドのラット及びマウスにおける主要代謝経路は、①酸化によるケイ皮酸及び安息香酸の生成、②安息香酸のグリシン抱合による馬尿酸の生成であると考えられた。

④-1. 排泄①

Fischer 344 ラット（一群雌雄各 4 匹）及び ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）に [3-¹⁴C] シンナムアルデヒドを 2 若しくは 250 mg/kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、又は Fischer 344 ラット（雄、匹数不明）に [3-¹⁴C] シンナムアルデヒドを 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

ラット及びマウスとも、排泄パターンに性別、投与量及び投与経路の違いによる顕著な差は認められなかった。

いずれの投与群でも、投与後 24 時間で 70%TAR～90%TAR が尿中に排泄され、投与後 72 時間で 94%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。投与 72 時間後のカーカス⁵中放射能は 2%TAR 未満であった。（参照 12、22）

④-2. 排泄②

Fischer 344 ラット（一群雄 8 匹）に非標識シンナムアルデヒド*を 5、50 又は 500 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間経口投与し、最終投与 24 時間後に [3-¹⁴C] シンナムアルデヒド*を同用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、同用量の [3-¹⁴C] シンナムアルデヒド*を単回経口投与する群も設けられた。

いずれの投与群においても、最終投与後 24 時間で、尿中に 80%TAR 超、糞中に 7%TAR 未満が排泄された。（参照 12、22）

④-3. 排泄③

[3-¹⁴C-d5] シンナムアルデヒド*を 330 mg/kg 体重の用量で Fischer 344 ラット（雄、匹数不明）に単回経口投与し、又は ICR マウス（性別及び匹数不明）に単回腹腔内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与放射能は、ラットでは投与後 24 時間で尿中に 77%TAR、糞中に 16%TAR 排泄され、主に尿中に排泄された。また、投与後 72 時間で尿及び糞中に 90%TAR 超が排泄された。マウスでは、尿及び糞中に、投与後 24 時間で 80%TAR が、投与後 72 時間で 93%TAR 超が、それぞれ排泄された。（参照 12、18）

⁵ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

3. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）①

シンナムアルデヒド*のラット、マウス及びモルモットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 4 に示されている。（参照 13、22）

表 4 急性毒性試験結果概要（経口投与）

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
ラット ^a	2,220～3,400	抑うつ、下痢及び消瘦 ^b
マウス ^a	2,230～3,400	痙攣、運動失調及び呼吸促進 ^b
モルモット ^a	1,160～3,400	昏睡後死亡

^a：系統、性別等について詳細不明

^b：各症状が認められた投与量については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 急性毒性試験（経口投与）②<参考資料⁶>

シンナムアルデヒド（製剤：97%くん蒸剤）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 5 に示されている。（参照 3、4）

表 5 急性毒性試験概要（経口投与、製剤）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット 一群雌 3 匹 ^a	300～ 2,000		投与量：300 及び 2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重：自発運動低下、筋緊張低下、正向反射低下、聴覚機能(プライエル反射)低下、緩徐呼吸、低体温、部分閉眼、流涎、流涙、立毛及び胸郭内の暗赤色体液
			2,000 mg/kg 体重で死亡例(2 例)

／：該当なし

^a：毒性等級法による評価。溶媒としてオリーブ油が用いられた。

4. 亜急性毒性試験

(1) 10、30 及び 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 6 匹）を用いたシンナムアルデヒド*の強制経口投与（0、2.14、6.96、22.6 及び 73.5 mg/kg 体重/日、溶媒不明）による 10、30 及び 90 日間亜急性毒性試験が実施された。病理組織学的検査は腎臓についてのみ実施された。

10 及び 30 日間亜急性毒性試験群において、検体投与による影響は認められな

⁶ 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

かった。

90 日間亜急性毒性試験群において、73.5 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制及び摂餌量減少のほか、腎臓の絶対及び比重量の減少、血清中タンパク質及びグルコースの減少、血清中 Cre 及び BUN の増加並びに尿中タンパク質、グルコース及び Cre の増加が認められた。また、腎ホモジネート及び血清において ALP、LDH、GGT、AST 及び ALT の増加が認められ、尿中においても ALP、LDH、GGT 及び AST の増加が認められた。同投与群では、腎糸球体毛細血管のうっ血、線維性円柱を伴う軽微な尿細管変性及び有糸分裂の増加が認められた。

腎臓で認められた病理組織学的変化や ALP、LDH、GGT、AST 及び ALT 増加並びに尿検査結果は、雄ラット特有の $\alpha_2\mu$ -グロブリン沈着に起因した腎症であり、ヒトには外挿されない所見と考えられた。

本試験における無毒性量は、本試験の最高用量 73.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15）

（2）12 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、一群雌雄各 5 匹）を用いたシンナムアルデヒド*の混餌投与（平均検体摂取量：0、58、110 及び 230 mg/kg 体重/日）による 12 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 12）

（3）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344/N ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いたシンナムアルデヒドの混餌投与（マイクロカプセル化シンナムアルデヒド⁷：0%、1.25%、2.5%、5.0% 及び 10%：平均検体摂取量は 0、620、1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重/日相当）による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。病理組織学的検査は 2,500 mg/kg 体重/日以上投与群及び対照群についてのみ実施された。

1,250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。また、投与 1 週に摂餌量減少が認められたが、摂食忌避によるものと考えられた。

血液生化学的検査では、5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆汁酸塩及び ALT 増加が認められ、軽度な胆汁うっ滞によるものと考えられた。

肉眼的及び病理組織学的検査の結果、いずれの投与群においても、腺胃及び前胃に刺激性変化が認められた。本試験における無毒性量は 620 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 12、18）

⁷ 揮散及び酸化によるケイ皮酸への分解を防ぐために、デンプンを用いてマイクロカプセル化した被験物質が用いられた。対照群について、基礎飼料投与群及び賦形剤（被験物質を含まないマイクロカプセル）投与群が設けられた（以下同じ。）。

(4) 14 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344/N ラット（一群雌雄各 10 匹、主群及び臨床検査群）を用いたシンナムアルデヒドの混餌投与（マイクロカプセル化シンナムアルデヒド：0、4,100、8,200、16,500 及び 33,000 ppm：平均検体摂取量は表 6 参照）による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 14 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		4,100 ppm	8,200 ppm	16,500 ppm	33,000 ppm
平均検体摂取量 ^a (mg/kg 体重/日)	雄	275	625	1,300	4,000
	雌	300	570	1,090	3,100

^a：試験期間を通して餌こぼしが認められたことから、実際の摂取量に比べて過大となっている。

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、8,200 ppm 以上投与群で前胃上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は 4,100 ppm（雄：275 mg/kg 体重/日、雌：300 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15、18、22）

表 7 14 週間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
33,000 ppm	・体重減少(投与期間累積) ・ALT 及び BUN 増加 ・胆汁酸増加	・体重増加抑制(投与期間累積) ・ALT 及び BUN 増加 ・胆汁酸増加 ・前胃上皮潰瘍
16,500 ppm 以上	・消瘦 ・体重増加抑制(投与期間累積) ・Hb、Ht 及び RBC^a並びに Neu 増加 ・Ret 減少 ・TP 減少 ・前胃上皮慢性炎症^b及び潰瘍	・消瘦 ・Hb、Ht 及び RBC^a並びに Neu 増加 ・Ret 減少 ・前胃上皮慢性炎症^b
8,200 ppm 以上	・前胃上皮過形成^b	・MCV 及び MCH 減少 ・Alb 及び TP 減少 ・前胃上皮過形成^b
4,100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

・4,100 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少が認められたが、摂餌忌避によるものと考えられた。

^a：投与 5 日に顕著に認められ、投与期間に従い増加の程度は減少した。

^b：JECFA は検体の刺激に起因するものと評価している。

(5) 16 週間亜急性毒性試験（ラット）

Osborne-Mendel ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いたシンナムアルデヒド*の混餌投与（0、1,000、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は 50、120 及び 500 mg/kg 体重/日相当）による 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

病理組織学的検査において、10,000 ppm 投与群の雌雄（3 又は 4 匹/性）に軽

度な肝細胞腫脹及び軽度な前胃上皮の過角化（又は角化亢進）が認められた。

本試験における無毒性量は 2,500 ppm（120 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 12、18、22）

（６）４か月間亜急性毒性試験（ラット）

白色ラット（系統不明、雄 12 匹）を用いたシンナムアルデヒド*の強制経口投与（68 mg/kg 体重/日、溶媒：ヒマワリ油）による 4 か月間亜急性毒性試験が実施された。

血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、肝毒性を示唆する変化は認められなかった。（参照 12）

（７）14 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いたシンナムアルデヒドの混餌投与（マイクロカプセル化シンナムアルデヒド：0、4,100、8,200、16,500 及び 33,000 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照）による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 14 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		4,100 ppm	8,200 ppm	16,500 ppm	33,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	650	1,320	2,550	5,475
	雌	625	1,380	2,680	5,200

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、8,200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 4,100 ppm（雄：650 mg/kg 体重/日、雌：625 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15、18、22）

表 9 14 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
33,000 ppm	・ Ht、Hb 及び RBC 増加	・ 摂餌量減少
16,500 ppm 以上	・ 死亡 ^a ・ 消瘦及び嗜眠 ・ WBC 及び Lym 減少 ・ 前胃粘膜扁平上皮過形成 ^{b、c} ・ 鼻腔嗅上皮変性(軽微～軽度)	・ 消瘦 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ 鼻腔嗅上皮変性(軽微～軽度)
8,200 ppm 以上	・ MCV 及び MCH 減少 ・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 前胃粘膜扁平上皮過形成 ^{b、d}
4,100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 16,500 ppm 投与群で 5 例、33,000 ppm 投与群で 8 例が、投与 2 及び 3 週に認められた。対照群及び 4,100 ppm 投与群においても各 1 例の雄が投与 1 週に死亡しており、摂餌忌避のほか、給餌器の不具合による影響が考えられた。

^b : JECFA では被験物質の刺激に起因するものと評価された。

^c : 1 例に認められた。33,000 ppm 投与群では認められていない。

^d : 8,200 ppm 投与群では 1 例、33,000 ppm 投与群では 4 例に認められた。16,500 ppm 投与群では認められていない。

（8）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

BALB/c マウス（一群雌 10 匹）を用いたシンナムアルデヒド*の強制経口投与（1、2 及び 4 mg/kg 体重/日、溶媒不明）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は、本試験の最高用量 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 15）

（9）2 又は 3 週間亜急性毒性試験（ラット及びマウス）

F344/N ラット及び B6C3F₁ マウス（いずれも性別及び匹数不明）を用いて、シンナムアルデヒド*の強制経口投与（ラット：235、470、940、1,880 及び 3,750 mg/kg 体重、マウス：656、1,310、2,620、5,250 及び 10,500 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）又は混餌投与（マイクロカプセル化シンナムアルデヒド*、2,340、4,690、9,375、18,750 及び 37,500 ppm：平均検体摂取量はラット：188、375、750、1,500 及び 3,000 mg/kg 体重/日、マウス：474、948、1,875、3,750 及び 7,500 mg/kg 体重/日）による 2 又は 3（混餌投与群、マウスのみ）週間亜急性毒性試験が実施された。

強制経口投与群において、940 mg/kg 体重以上投与群のラット及び 2,620 mg/kg 体重以上投与群のマウスが死亡又は切迫と殺された。混餌投与群では、ラット及びマウスのいずれも検体投与による死亡は認められなかった。

いずれの投与方法においても、ラット及びマウスのいずれも前胃上皮過形成が認められた。また、混餌投与群において、雌雄ラット及び雌マウスで生殖器官及

び副性腺における形成不全が認められた⁸。（参照 22）

5. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）2年間発がん性試験（ラット）

Fischer 344/N ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いたシンナムアルデヒドの混餌投与（マイクロカプセル化シンナムアルデヒド：0、1,000、2,100 及び 4,100 ppm：平均検体摂取量は 0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日相当）による 2 年間発がん性試験が実施された。

4,100 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 18 週以降）が認められた。また、2,100 ppm 以上投与群の雄及び 4,100 ppm 投与群の雌で、投与初期及び投与終了時期に摂餌量減少が認められた。

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 4,100 ppm（雌雄：200 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 15、16、18、22）

（2）2年間発がん性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いたシンナムアルデヒドの混餌投与（マイクロカプセル化シンナムアルデヒド：0、1,000、2,100 及び 4,100 ppm：平均検体摂取量は 0、125、270 及び 540（雄）又は 570（雌）mg/kg 体重/日相当）による 2 年間発がん性試験が実施された。

2,100 ppm 投与群の雄で生存率低下が認められたが、他の投与群では対照群との差は認められなかった。

2,100 ppm 以上投与群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制が認められた。また、1,000 ppm 投与群の雄では投与 74 週以降に体重増加抑制が認められた。いずれの投与群においても、摂餌量には検体投与による影響は認められなかった。

4,100 ppm 投与群の雄及び 2,100 ppm 以上投与群の雌で鼻腔嗅上皮色素（リポフスチン）沈着の増加が認められたが、色素沈着の程度は軽微であり嗅上皮細胞の形態は保たれていたことから、毒性影響ではないと考えられた。

検体投与により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 4,100 ppm（雄：540 mg/kg 体重/日、雌：570 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 15、16、18、22）

⁸ 所見が認められた用量について参照した資料に記載がなかった。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁹＞

ラット（系統、性別及び匹数不明）にシンナムアルデヒド*を隔日で投与（投与経路不明、2 mg、投与期間：210 又は 223 日間）して、2 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、検体投与による毒性影響は認められなかった。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 22）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 14～16 匹）の妊娠 7～17 日にシンナムアルデヒド*を強制経口投与（0、5、25 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油）して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児において、25 mg/kg 体重/日投与群で 2 つ以上の胸骨分節異常を有する胎児数の増加が、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群で腎盂拡張、腎乳頭小型化及び尿管拡張が、5 mg/kg 体重/日以上投与群において頭蓋骨の骨化不良が認められた。

本試験について、いずれの所見も発生頻度に用量相関性が認められず、母動物の体重増加抑制に起因する可能性が考えられた。（参照 12）

(3) 発生毒性試験（マウス）

ICR マウス（雌 49 匹）の妊娠 6～13 日にシンナムアルデヒド*を強制経口投与（1,200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 22）

(4) 発生毒性試験（マウス）＜参考資料¹⁰＞

ICR マウス（交尾成立雌 50 匹、交尾確認日＝妊娠 1 日、妊娠成立は 34 匹）の妊娠 7～14 日にシンナムアルデヒドを強制経口投与（1,200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）し、全例を自然分娩させて次世代の生存を観察する生殖毒性スクリーニング試験が実施された。

本試験において、検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 22、26）

＜生殖発生毒性試験のまとめ＞

JECFA、EFSA 及び EPA の評価において生殖発生毒性に関する懸念の記載はなかったことから、農薬第四専門調査会はこれら国際リスク評価機関の評価が妥当であると判断し、繁殖能に対する影響はなく、発生毒性に対する懸念はないと

⁹ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹⁰ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

評価した。

7. 遺伝毒性試験

シンナムアルデヒドについて、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、培養細胞を用いた DNA 鎖切断試験、姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、ラットを用いた UDS 試験、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験並びにラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。

DNA 損傷を指標にした試験では、細菌を用いた DNA 修復試験で陽性、マウスリンパ腫細胞を用いた DNA 鎖切断試験で陽性、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では陰性と弱陽性の報告があった。ラットの肝細胞を用いた *in vivo* UDS 試験では陰性であった。

復帰突然変異試験では TA100 株で陽性の報告が 2 例あったが、いずれも対照の 2 倍を僅かに超える程度の弱い増加であった。復帰突然変異試験①（2016 年の GLP 試験）を含むほかの 10 例の試験においては TA100 株で陰性であり、明確な再現性は確認されなかった。シンナムアルデヒドを 28 日間経口投与したトランスジェニックマウスの肝細胞及び小腸細胞を用いた遺伝子突然変異試験（TGR 法）ではいずれも陰性であった。また、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験は陰性であった。

In vitro 染色体異常試験では、チャイニーズハムスター線維芽細胞及び B241 細胞において染色体異常の誘発が認められたが、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞では、より高用量まで試験したが陰性であった。ラット及びマウスの骨髓細胞並びにマウスの末梢血を用いた *in vivo* 小核試験ではいずれも陰性であった。

十分に高用量まで試験された各種 *in vivo* 試験の結果を考慮して、シンナムアルデヒドには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、10、12、15～17、22～25）

表 10 遺伝毒性試験結果

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
in vitro	DNA 修復試験① ^a	<i>Bacillus subtilis</i> (M45、H17 株)	200 μg/ディスク(-S9)	陽性 ^b	12、16、 17
	DNA 修復試験② ^a	<i>B. subtilis</i> (M45、H17 株)	10 μL/ディスク(10,500 μg/デ ィスク)(-S9)	陽性 ^b	12、16、 17
	DNA 修復試験③ ^a	<i>B. subtilis</i> (M45、H17 株)	10 μL/ディスク(10,500 μg/デ ィスク)(+/-S9)	陽性 ^b	12、16、 17
	DNA 修復試験④ ^a	<i>B. subtilis</i> (M45、H17 株)	21 μg/ディスク(-S9)	陰性	12、16、 17
	復帰突然変異 試験①	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	15～1,500 μg/プレート (+/-S9) (プレート法及びプレインキ ュベーション法)	陰性	3、10
	復帰突然変異 試験② ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1～1,250 μg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陽性 ^c	23
	復帰突然変異 試験③ ^a	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	600 μg/プレート (プレインキュベーション法： +S9、プレート法：-S9)	陰性	12、 16、17
	復帰突然変異 試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	10,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性	12、 16、17
	復帰突然変異 試験⑤ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA104 株)	0.8 μmol(105 μg)(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性	12、 16、17
	復帰突然変異 試験⑥ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	～500 μg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陽性 ^c	12、 16、17
	復帰突然変異 試験⑦ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 株)	500 μg/プレート(+/-S9) (プレート法及びプレインキ ュベーション法)	陰性	12、 16、17
	復帰突然変異 試験⑧	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	0.05～500 μg/プレート (+/-S9) (プレート法及びプレインキ ュベーション法)	陰性	12、 16、17
	復帰突然変異 試験⑨ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、 TA100 株)	1,000 μg/mL(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性	12、 16、17
	復帰突然変異 試験⑩	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	1～333 μg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性	12、 16、 17、22

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
	復帰突然変異試験⑪	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	5 μmol(661 μg)/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性	12、16、17
	復帰突然変異試験⑫ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA102、TA104 株)	25～300 μg/プレート (+/-S9)	陰性 ^d	15、22
	復帰突然変異試験⑬ ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	165～661 μg/プレート (+/-S9)	陰性	15、17
	復帰突然変異試験⑭ ^a	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	800 μg/プレート (-S9)	陰性	12、16、17
	DNA 鎖切断試験 ^a	マウスリンパ腫細胞 (L1210)	500 μmol(66.1 mg)/4 mL (-S9)	陽性 ^e	12、16、17
	姉妹染色分体交換試験① ^a	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	33.3 μmol/L(4,401 μg/L) (-S9)	陰性	12、16、17
	姉妹染色分体交換試験②	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	0.34～6.8 μg/mL(-S9) 3.4～91.8 μg/mL(+S9)	弱陽性 ^f	12、16、17、22
	染色体異常試験① ^a	チャイニーズハムスター線維芽細胞	～15 μg/mL(-S9)	陽性	12、16、17
	染色体異常試験② ^a	チャイニーズハムスターB241 細胞	10、20 nmol/L (2.6 μg/L) (-S9) 10 nmol/L (1.3μg/L) (+/-S9)	陽性	12、16、17
	染色体異常試験③	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	18.3 μg/mL(-S9) 100 μg/mL(+S9)	陰性	12、16、17、22
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	800 μg/g (3 日間混餌投与)	陰性	12、16、17、22
	UDS 試験 ^a	ラット (肝細胞)	50、200、1,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性	12、16、17、24
	遺伝子突然変異試験 ^a	C57BL/6J <i>gpt</i> delta トランスジェニックマウス(肝及び小腸細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 mg/kg 体重/日 (28 日間経口投与)	陰性	23
	小核試験① ^a	マウス (骨髄細胞)	500 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性	12、16、17
	小核試験②	ラット及びマウス (骨髄細胞)	550、1,100 mg/kg 体重(ラット) 850、1,700 mg/kg 体重(マウス) (いずれも強制経口投与)	陰性 ^g	12、16、17、25
	小核試験③ ^a	B6C3F ₁ マウス (末梢血) (一群雌雄各 5 匹)	雄：650、1,320、2,550 及び 5,475 mg/kg 体重/日 雌：625、1,380、2,680 及び 5,200 mg/kg 体重/日 (14 週間混餌投与)	陰性	15、22

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：被験物質の立体異性体の情報が明らかでなかった。

- b: EFSA では、試験の妥当性が十分でないと判断された。
- c: TA100 株のみ陽性の結果（対照の 2 倍を僅かに超える程度の増加）が認められた。
- d: JECFA での評価。NTP では、TA100 株においてマウス由来の S9 を用いた代謝活性化系存在下のみ、弱陽性の結果と評価された。
- e: 細胞毒性の認められる用量のみ陽性の結果が認められた。
- f: 細胞毒性の認められる用量付近のみで弱陽性の結果が認められた。
- g: 肝細胞を用いた小核試験では陽性であったが、供試動物は 2/3 肝部分切除を受けており、EFSA では試験の妥当性は不明確と判断された。前胃粘膜細胞を用いた小核試験では陽性であったが、EFSA では遺伝毒性のエンドポイントとして疑義があると判断された。ラットの前胃粘膜細胞及び肝細胞での DNA 断片化は認められなかった。

8. 経皮投与、吸入ばく露等試験

（１）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）＜参考資料¹¹＞

シンナムアルデヒド（製剤：97%くん蒸剤）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 11 に示されている。（参照 3、5、6）

表 11 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、製剤）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：紅斑 雌：痂皮 死亡例なし
吸入 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数減少、喘鳴、無気力、運動失調 及び体重減少 死亡例なし
		>5.16	>5.16	

a: 24 時間閉塞塗布

b: 4 時間ばく露（エアロゾル）

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験＜参考資料¹²＞

シンナムアルデヒド（製剤：97%くん蒸剤）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚刺激性が認められ、眼では白色分泌液、結膜発赤（軽度～中等度）及び浮腫（中等度～重度）、虹彩充血並びに角膜混濁（軽度～中等度）が、皮膚では処理部位の紅斑及び浮腫（軽度～重度）、皮膚の柔軟性の消失、荒れ並びに乾燥が認められた。

シンナムアルデヒド（製剤：97%くん蒸剤）の CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験、BrdU-ELISA 法）が実施され、結果は陽性であった。（参照 3、7～9）

¹¹ 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

¹² 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

9. その他の試験

(1) 細胞形質転換試験

シナナムアルデヒドを BALB/c-3T3 細胞に処理して実施された細胞形質転換試験において、0.0378～0.0605 mmol/L の用量で陽性の結果が得られた。

シナナムアルデヒド (10 nmol/L) を処理し、形質転換されたチャイニーズハムスターB241 細胞 (1×10^6 細胞) をヌードマウス (雄、7 匹) に皮下注射した結果、6 匹で注射部位に結節が形成され、1 匹で肝臓及び脾臓に結節が認められた。

ヒト線維芽細胞 (HAIN-55) を用いた試験において、シナナムアルデヒド (用量: 5～80 nmol/L) 処理による形質転換は認められなかった。(参照 12、22)

10. 国際機関等における評価の概要

(1) JECFA における評価

シナナムアルデヒドは、シナミルアルコール、ケイ皮酸等、化学構造が関連する 55 物質から構成される香料グループ (Cinnamyl alcohol and related substances) として 2001 年に評価された。

シナナムアルデヒドは、JECFA における香料の評価方法において、構造クラス I に分類された。米国及び欧州でのシナナムアルデヒドの摂取量が構造クラス I の摂取許容量 (1,800 µg/人/日) を超えると推計されたことから、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [4. (3)] で得られた無毒性量 620 mg/kg 体重/日との比較が行われ、米国では 600 倍以上、欧州では 10,000 倍以上の十分なばく露マージンがあることが確認された。シナナムアルデヒドを含む香料グループについて、現在の摂取量では安全性の懸念はないと評価された。

また、2017 年に、同グループの追加の試験成績に基づく評価が行われた。シナナムアルデヒドの亜急性毒性試験、遺伝毒性試験等が追加され、ラットを用いた 14 週間亜急性毒性試験 [4. (4)] で得られた無毒性量 275 mg/kg 体重/日と比較し、十分なばく露マージンが確認され、2001 年の結論が支持された。(参照 11、14)

(2) EFSA における評価

シナナムアルデヒドは、EU において農薬として登録されていない。食品添加物 (香料) として、シナナムアルデヒドを含む香料グループについて、2009 年に評価され、シナナムアルデヒドは生体において問題となる遺伝毒性及び発がん性は認められないと評価された。また、飼料添加物 (着香料) としても評価され、飼料添加物として使用される濃度において、安全上の懸念は生じないと評価された。(参照 16、17、18)

（３）FDA 及び EPA における評価

シンナムアルデヒドは、FDA により GRAS（Generally Recognized As Safe：一般に安全とみなされる）物質に分類されており、殺菌剤、殺虫剤等の農薬及び食品添加物としての使用が認められている。

農薬の評価においては、毒性が低い¹³ことや食品添加物としての食経験が長いことを理由として、農薬として使用される限りにおいては人の健康に影響を及ぼす可能性はないと 2010 年に評価された。

また、使用基準に基づき農薬として使用される場合において、食品中の残留基準値の設定は免除されており、食品を介した農薬シンナムアルデヒドのばく露は想定されないと評価された。（参照 21）

¹³ 主に急性毒性試験結果に基づき判断された。なお、毒性が低いとの判断に基づき、亜急性毒性試験、変異原性試験、発生毒性試験等については、生物由来農薬としての登録に当たり試験成績の提出が免除されている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、対象外物質「シンナムアルデヒド」の食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、シンナムアルデヒド投与による影響は、亜急性毒性試験において、高用量で体重（増加抑制）、胃（前胃上皮過形成）等に認められた。発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。また、繁殖能に対する影響はなく、発生毒性に対する懸念はないと考えられた。JECFA 及び EFSA において、食品添加物（香料）又は飼料添加物（着香料）としての使用について、安全性の懸念はないと評価された。EPA において、農薬としての使用について、人の健康に影響を及ぼす可能性はないと評価された。いずれの評価機関においても ADI 及び ARfD は設定されなかった。

シンナムアルデヒドは、我が国でも食品添加物（香料）として長年使用されてきた実績から、十分な食経験がある。飼料添加物としての使用実績もあり、これまでに家畜及び畜産物の安全性に関する特段の問題は認められていない。

また、シンナムアルデヒドが農薬及び飼料添加物として使用された場合、その使用により生ずる作物及び畜産物への残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているシンナムアルデヒドの量を増加させる可能性は低いと考えられる。

以上のことから、シンナムアルデヒドは、農薬及び飼料添加物として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
ADI	許容一日摂取量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ARfD	急性参照用量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Cre	クレアチニン
EFSA	欧州食品安全機関
ELISA	酵素免疫測定法
EPA	米国環境保護庁
FDA	米国食品医薬品庁
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)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
Neu	好中球数
NOAEL	無毒性量
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TGR	Transgenic rodent gene mutation : トランスジェニックげっ歯類を用いる遺伝子突然変異
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品衛生法第 11 条第 3 項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質を定める件（平成 17 年厚生労働省告示第 498 号）
2. 食品健康影響評価について（令和 4 年 8 月 24 日付け厚生労働省発生食 0824 第 2 号）
3. 試験成績の概要及び考察（シンナムアルデヒド、置型しなもん）、株式会社アビオンコーポレーション、一部公表
4. Cinnamaldehyde 97%VP: Evaluation of acute oral toxicity in rats-Acute toxic class method, Phycher Bio Development (GLP 対応): 2016 年、未公表
5. Cinnamaldehyde 97%VP: Evaluation of acute dermal toxicity in rats, Phycher Bio Development (GLP 対応): 2016 年、未公表
6. Cinnamaldehyde 97%VP: Acute inhalation toxicity (nose only) in the rat, Envigo Research Limited (GLP 対応): 2017 年、未公表
7. Cinnamaldehyde 97%VP: Assessment of acute eye irritation (GLP 対応): Phycher Bio Development, 2016 年、未公表
8. Cinnamaldehyde 97%VP: Assessment of acute dermal irritation (GLP 対応): Phycher Bio Development, 2016 年、未公表
9. Cinnamaldehyde 97%VP: Assessment of the skin sensitisation potential in the mouse using the local lymph node assay (LLNA: BrdU) (GLP 対応): Phycher Bio Development, 2016 年、未公表
10. Bacterial reverse mutation test: *Salmonella typhimurium* his- Cinnamic aldehyde (GLP): LEMI, 2016 年、未公表
11. JECFA① : Evaluation of certain food additives and contaminants, Fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 901, p20-37 (2001)
12. JECFA② : WHO FOOD ADDITIVES SERIES 46: Cinnamyl Alcohol and Related Substances (2001)
13. JECFA③ : WHO FOOD ADDITIVES SERIES 14: Cinnamaldehyde (2000)
14. JECFA④ : Evaluation of certain food additives, Eighty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series 1000, p111-119 (2017)
15. JECFA⑤ : WHO FOOD ADDITIVES SERIES 73: Safety evaluation of certain food additives, Cinnamyl alcohol and related substances (addendum), p403-435 (2017)
16. EFSA ① : SCIENTIFIC OPINION, Flavouring Group Evaluation 214: alpha,beta-Unsaturated aldehydes and precursors from chemical subgroup 3.1 of FGE. 19: Cinnamyl derivatives, The EFSA Journal: 880, 1-27 (2009)

17. EFSA② : SCIENTIFIC OPINION, Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 68 (FGE.68): Consideration of cinnamyl alcohol and related flavouring agents evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/ aldehyde/ acid/ ester derivatives evaluated by EFSA in FGE.15 Rev1 (2008): EFSA Journal ; 7(11):1032 (2009)
18. EFSA③ : Safety and efficacy of aryl-substituted primary alcohol, aldehyde, acid, ester and acetal derivatives belonging to chemical group 22 when used as flavourings for all animal species, EFSA Journal, 15(2):4672 (2017)
19. EPA ① : Cinnamaldehyde (040506) Fact Sheet, October 1998: updated December, 2000
20. EPA ② : Preliminary Assessment for the Registration Review of Cinnamaldehyde, CAS No. 104-55-2; PC Code 040506 (2010)
21. EPA③ : Cinnamaldehyde PC Code 040405, Proposed Interim Registration Review Decision, Case Number 6032. (2021)
22. NTP : NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of *trans*-Cinnamaldehyde (Microencapsulated), NTP TR 514, NIH Publication No. 04-4448 (2004)
23. Honma M, Yamada M, Yasui M, Horibata K, Sugiyama K and Masumura K: *In vivo* and *in vitro* mutagenicity of perillaldehyde and cinnamaldehyde. Genes and Environment. 2021; 43: 30.
24. Mirsalis J C, Tyson C K, Steinmetz K L, Loh E K, Hamilton C M, Bakke J P and Spalding J W: Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: Testing of 24 compounds. Environ Mol Mutag 1989; 14: 155-164.
25. Mereto E, Brambilla-Campart G, Ghia M, Martelli A and Brambilla G: Cinnamaldehyde-induced micronuclei in rodent liver. Mutat Res 1994; 322: 1-8.
26. Screening of priority chemicals for potential reproductive hazard. Hazleton Laboratories America, Inc., 1983
27. 国内の飼料添加物使用実態調査結果 2022 年（農林水産省）
28. EFSA④ : Safety and efficacy of a feed additive consisting of a tincture from the bark of *Cinnamomum verum* J. Presl (cinnamon tincture) for use in all animal species, EFSA Journal, 19(12):6986(2021)