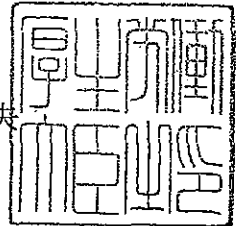


厚生労働省発食安第0628007号
平成19年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

メタアルデヒド

平成19年11月6日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年6月28日厚生労働省発食安第0628007号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくメタアルデヒドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

メタアルデヒド

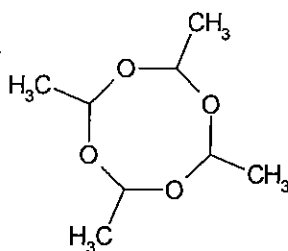
1. 品目名：メタアルデヒド (Metaldehyde)

2. 用途：殺虫剤 (ナメクジ駆除剤)

作用機構としては、ナメクジ類、カタツムリ類及び淡水性リンゴガイ科巻貝の経口吸収及び腹足部からの接触吸収により腹足部の筋肉が収縮し麻痺が起こることにより、身体が極度に収縮して死に至ると考えられている。

3. 化学名：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

4. 構造式及び物性



分子式 C₈H₁₆O₄

分子量 176.2

水溶解度 0.222 g/L (19.9~23.0°C)

分配係数 log₁₀Pow=0.12 (19.9~20.1°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

剤名	作物名	適用害虫名	使用量・希釈倍数	使用時期	本剤及びメタアルデヒドを含む農薬の総使用回数	使用方法
10%粒剤	稲	スクミリンゴガイ	4kg/10a	播種後または	2回以内	散布
				移植直後		
5%粒剤	稲			移植直後		

6. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

メタアルデヒド

② 分析法の概要

試料をアセトンで抽出し、減圧濃縮してアセトンを留去する。ジクロロメタンに転溶後、フロリジルカラムで精製しガスクロマトグラフ (FID) で定量する。必要に応じて、多孔性ケイソウ土カラム及びアルミナカラムを用いて精製する。

定量限界 0.05ppm

(2) 作物残留試験結果

水稻

水稻 (玄米) を用いた作物残留試験 (2例) において、10%粒剤を 6kg/10a で 2回散布したところ、散布後 80, 76 日の最大残留量^{注)} は <0.05、<0.05ppm であった。

水稻 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2例) において、10%粒剤を 6kg/10a で 2回散布したところ、散布後 80, 76 日の最大残留量は <0.05、<0.05ppm であった。

これらの試験結果の概要及び海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙 1 を参照。

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成 10 年 8 月 7 日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

7. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安第 1225009 号及び同法第 24 条第 2 項の規定に基

づき、平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718001 号により食品安全委員会あて意見を求めたメタアルデヒドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.2 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類期間) 慢性毒性/発がん性併合試験
(期間) 2 年間
安全係数：100
ADI：0.022 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリアにおいて、穀類、果実等に基準値が設定されている。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メタアルデヒド本体

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてメタアルデヒドを設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のメタアルデヒドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量 (理論最大 1 日摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	5.3
幼小児 (1~6 歳)	10.9
妊婦	4.5
高齢者 (65 歳以上)	4.7

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

メタアルデヒド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数 経過日数		
水稻 (玄米)	2	10%粒剤	6kg/10a散布	2回	80日	圃場A:<0.05 圃場B:<0.05
					76日	
水稻 (稲わら)	2	10%粒剤	6kg/10a散布	2回	80日	圃場A:<0.05 圃場B:<0.05
					76日	

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農業専門調査会の農業評価書「メタアルデヒド」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

メタアルデヒド海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数 経過日数		
小麦 (穀粒)	2	粒剤	480g ai/ha	4回	104日	圃場A:<0.05(4回、104日) (#) 圃場B:<0.05(4回、103日) (#)
					103日	
小麦 (わら)	2	粒剤	480g ai/ha	4回	104日	圃場A:<0.05(4回、104日) (#) 圃場B:<0.05(4回、103日) (#)
					103日	
小麦 (穀粒)	2	粒剤	900g ai/ha	4回	104日	圃場A:<0.05(4回、104日) (#) 圃場B:<0.05(4回、103日) (#)
					103日	
小麦 (わら)	2	粒剤	900g ai/ha	4回	104日	圃場A:<0.05(4回、104日) (#) 圃場B:<0.05(4回、103日) (#)
					103日	
小麦 (穀粒)	2	粒剤	480g ai/ha	4回	67日	圃場A:<0.05(4回、67日) (#) 圃場B:<0.05(4回、67日) (#)
小麦 (わら)	2	粒剤	480g ai/ha	4回	67日	圃場A:<0.05(4回、67日) (#) 圃場B:<0.05(4回、67日) (#)
小麦 (穀粒)	2	粒剤	900g ai/ha	4回	67日	圃場A:<0.05(4回、67日) (#) 圃場B:<0.05(4回、67日) (#)
小麦 (わら)	2	粒剤	900g ai/ha	4回	67日	圃場A:<0.05(4回、67日) (#) 圃場B:<0.05(4回、67日) (#)
なたね (種子)	2	粒剤	480g ai/ha	4回	91日	圃場A:<0.05(4回、67日) (#) 圃場B:<0.05(4回、67日) (#)
					96日	
なたね (種子)	2	粒剤	900g ai/ha	4回	91日	圃場A:<0.05(4回、67日) (#) 圃場B:<0.05(4回、67日) (#)
					96日	

(#) これらの作物残留試験は、作物残留試験が実施された国の使用方法の範囲内で試験が行われていない。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう)	0.2		申		1 オーストラリア	<0.05, <0.05
小麦	0.2				1 オーストラリア	【<0.05(n=4)】 【オーストラリアの小麦のデータを参照】
大麦					1 オーストラリア	
ライ麦					1 オーストラリア	
とうもろこし	0.2	1			1 オーストラリア	
そば					1 オーストラリア	
その他の穀類					1 オーストラリア	
大豆			1		1 オーストラリア	
小豆類(いんげん、さげを含む)			1		1 オーストラリア	
えんどう			1		1 オーストラリア	
そらまめ			1		1 オーストラリア	
らっかせい			1		1 オーストラリア	
その他の豆類			1		1 オーストラリア	
ばれいしよ			1		1 オーストラリア	
さといも類(やつがしらを含む)			1		1 オーストラリア	
かんしよ			1		1 オーストラリア	
やまいも(長いもをいう)			1		1 オーストラリア	
こんにやくいも			1		1 オーストラリア	
その他のいも類			1		1 オーストラリア	
てんさい			1		1 オーストラリア	
だいこん類(ラディッシュを含む)の根			1		1 オーストラリア	
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉			1		1 オーストラリア	
かぶ類の根			1		1 オーストラリア	
かぶ類の葉			1		1 オーストラリア	
西洋わさび			1		1 オーストラリア	
クレソン			1		1 オーストラリア	
はくさい			1		1 オーストラリア	
キャベツ			1		1 オーストラリア	
芽キャベツ			1		1 オーストラリア	
ケール			1		1 オーストラリア	
こまつな			1		1 オーストラリア	
きょうな			1		1 オーストラリア	
チンゲンサイ			1		1 オーストラリア	
カリフラワー			1		1 オーストラリア	
ブロッコリー			1		1 オーストラリア	
その他のあぶらな科野菜			1		1 オーストラリア	
ごぼう			1		1 オーストラリア	
サルシフィー			1		1 オーストラリア	
アーティチョーク			1		1 オーストラリア	
チコリ			1		1 オーストラリア	
エンダイブ			1		1 オーストラリア	
しゅんぎく			1		1 オーストラリア	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)			1		1 オーストラリア	
その他のきく科野菜			1		1 オーストラリア	
たまねぎ			1		1 オーストラリア	
ねぎ(リーキを含む)			1		1 オーストラリア	
にんにく			1		1 オーストラリア	
にら			1		1 オーストラリア	
アスパラガス			1		1 オーストラリア	
わけぎ			1		1 オーストラリア	
その他のゆり科野菜			1		1 オーストラリア	
にんじん			1		1 オーストラリア	
パースニップ			1		1 オーストラリア	
パセリ			1		1 オーストラリア	
セロリ			1		1 オーストラリア	
みつば			1		1 オーストラリア	
その他のせり科野菜			1		1 オーストラリア	
トマト			1		1 オーストラリア	
ピーマン			1		1 オーストラリア	
なす			1		1 オーストラリア	
その他のなす科野菜			1		1 オーストラリア	
きゅうり(ガーキンを含む)			1		1 オーストラリア	
かぼちゃ(スカッシュを含む)			1		1 オーストラリア	
しろうり			1		1 オーストラリア	
すいか			1		1 オーストラリア	
メロン類果実			1		1 オーストラリア	
まくわうり			1		1 オーストラリア	
その他のうり科野菜			1		1 オーストラリア	

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ほうれん草		1			1 オーストラリア	
たけのこ		1			1 オーストラリア	
オクラ		1			1 オーストラリア	
しょうが		1				
未成熟えんどう		1			1 オーストラリア	
未成熟いんげん		1			1 オーストラリア	
えだまめ		1			1 オーストラリア	
マッシュルーム		1			1 オーストラリア	
しいたけ		1			1 オーストラリア	
その他のきのこ類		1			1 オーストラリア	
その他の野菜		1			1 オーストラリア	
みかん		1			1 オーストラリア	
なつみかんの果実全体		1			1 オーストラリア	
レモン		1			1 オーストラリア	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)		1			1 オーストラリア	
グレープフルーツ		1			1 オーストラリア	
ライム		1			1 オーストラリア	
その他のかんきつ類果実		1			1 オーストラリア	
りんご		1			1 オーストラリア	
日本なし		1			1 オーストラリア	
西洋なし		1			1 オーストラリア	
マルメロ		1			1 オーストラリア	
びわ		1			1 オーストラリア	
もも		1			1 オーストラリア	
ネクタリン		1			1 オーストラリア	
あんず(アブリコットを含む)		1			1 オーストラリア	
すもも(ブルーベリーを含む)		1			1 オーストラリア	
うめ		1			1 オーストラリア	
おうとう(チェリーを含む)		1			1 オーストラリア	
いちご		1			1 オーストラリア	
ラズベリー		1			1 オーストラリア	
ブラックベリー		1			1 オーストラリア	
ブルーベリー		1			1 オーストラリア	
クランベリー		1			1 オーストラリア	
ハuckleベリー		1			1 オーストラリア	
その他のベリー類果実		1			1 オーストラリア	
ぶどう		1			1 オーストラリア	
かき		1			1 オーストラリア	
バナナ		1			1 オーストラリア	
キウイ		1			1 オーストラリア	
パパイヤ		1			1 オーストラリア	
アボカド		1			1 オーストラリア	
パイナップル		1			1 オーストラリア	
グアバ		1			1 オーストラリア	
マンゴー		1			1 オーストラリア	
パッションフルーツ		1			1 オーストラリア	
なつめやし		1			1 オーストラリア	
その他の果実		1			1 オーストラリア	
ひまわりの種子		1			1 オーストラリア	
ごまの種子		1			1 オーストラリア	
べにばなの種子		1			1 オーストラリア	
綿実		1			1 オーストラリア	
なたね	0.2				1 オーストラリア	【<0.05(n=2)】
その他のオイルシード		1			1 オーストラリア	
その他のナッツ類					1 オーストラリア	
茶					1 オーストラリア	
その他のスパイス	0.2	1			1 オーストラリア	【オーストラリアのなたねのデータを参照】
その他のハーブ		1			1 オーストラリア	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
【 】で示した結果等については、海外で実施された作物残留試験成績を示した。

(別紙3)

メタアルデヒド推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米)	0.2	37.0	19.5	27.9	37.8
小麦	0.2	23.4	16.5	24.7	16.7
とうもろこし	0.2	0.5	0.9	0.5	0.2
なたね	0.2	1.7	1.0	1.6	1.1
その他のスパイス	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
計		62.6	37.9	54.8	55.7
ADI比 (%)		5.3	10.9	4.5	4.7

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成15年12月19日 農薬登録申請（稲に係る適用拡大申請）
平成15年12月25日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成16年 1月 8日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成16年 2月25日 第7回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年 8月31日 第35回食品安全委員会農薬専門調査会
平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成18年 7月18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成19年 2月19日 第8回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年 3月28日 第14回農薬専門調査会幹事会
平成19年 5月14日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 6月28日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年 7月19日 食品安全委員会（報告）
平成19年 7月19日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成19年10月 4日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

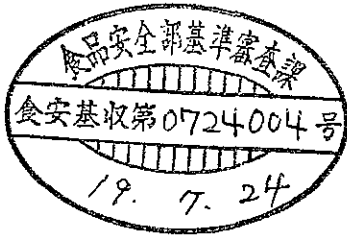
メタアルデヒド

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.2
小麦	0.2
とうもろこし	0.2
なたね	0.2
その他のスパイス(注)	0.2

(注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



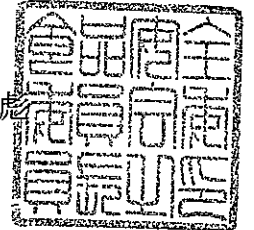
資料 3 - 9 - 3



府 食 第 7 0 1 号
平成 19 年 7 月 19 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安第 1225009 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718001 号をもって貴省から当委員会に対して求められたメタアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メタアルデヒドの一日摂取許容量を 0.022 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メタアルデヒド

2007年7月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 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専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	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. 開発の経緯	6
II. 試験結果概要	7
1. 動物体内運命試験(ラット)	7
2. 植物体内運命試験	8
(1) いちご	8
(2) てんさい	9
(3) 水稻	9
(4) みかん	10
(5) レタス	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験①	11
(2) 好氣的土壌中運命試験②	11
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	11
(4) 土壌吸着試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験①	12
(2) 加水分解試験②	12
(3) 水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	13
6. 作物残留試験	13
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
10. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16

(2)	90日間亜急性毒性試験(マウス)	17
(3)	6ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ)	18
(4)	90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	18
11.	慢性毒性及び発がん性試験	19
(1)	1年間慢性毒性試験(イヌ)	19
(2)	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	19
(3)	18ヶ月間発がん性試験(マウス)	22
12.	生殖発生毒性試験	22
(1)	2世代繁殖試験(ラット)	22
(2)	発生毒性試験(ラット)	24
(3)	発生毒性試験(ウサギ)	24
13.	遺伝毒性試験	24
14.	その他の毒性試験	25
(1)	ラットを用いた <i>in vivo</i> 中期肝発がん性試験	25
(2)	文献における各種試験	26
(3)	各試験における神経毒性症状	26
III.	総合評価	29
▪	別紙 1:検査値等略称	32
▪	参照	33

<審議の経緯>

- 1981年 2月27日 農薬登録（非食用作物）
2003年 12月19日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（食用作物：稲）
2003年 12月25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1225009号）（参照1～50）
2003年 12月26日 同接受
2004年 1月 8日 食品安全委員会第26回会合（要請事項説明）（参照51）
2004年 2月25日 農薬専門調査会第7回会合（参照52）
2005年 4月12日 追加資料受理（参照53）
2005年 8月31日 農薬専門調査会第35回会合（参照54）
2005年 11月29日 残留農薬基準告示（参照55）
2006年 7月18日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請、同接受（厚生労働省発食安第0718001号）（参照56）
2006年 7月20日 食品安全委員会第153回会合（要請事項説明）（参照57）
2006年 9月29日 追加資料受理（参照58）
2007年 2月19日 農薬専門調査会総合評価第二部会第8回会合（参照59）
2007年 3月28日 農薬専門調査会幹事会第14回会合（参照60）
2007年 5月24日 食品安全委員会第191回会合（報告）
2007年 5月24日より6月22日 国民からの意見・情報の募集
2007年 7月18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2007年 7月19日 食品安全委員会第199回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
西川秋佳**

布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

*: 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

要 約

エタナール重合体の殺虫剤である「メタアルデヒド」(IUPAC : 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) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(いちご、てんさい、水稻、みかん及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットに肝細胞腺腫が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.2mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.022mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタアルデヒド

英名：metaldehyde (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：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

英名：2,4,6,8-tetramethyl-1,3,5,7-tetraoxacyclo-octane

CAS (No.108-62-3)

和名：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

英名：2,4,6,8-tetramethyl-1,3,5,7-tetraoxacyclooctane

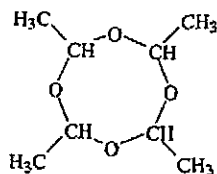
4. 分子式

$C_8H_{16}O_4$

5. 分子量

176.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

メタアルデヒドはナメクジ、カタツムリ類に対して殺虫効果を持つエタナール重合体の防除剤であり、我が国ではこれまで非食用作物への登録がなされている。外国においてはドイツ、スイス、オーストリア及びイギリス等で登録されている。

ロンザジャパン株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（食用作物：稲）がなされ、参照 1～49、53、58 の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 試験結果概要

各種運命試験(II.1~4)は、メタアルデヒドの全炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの(¹⁴C-メタアルデヒド)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はメタアルデヒドに換算した。検査値等略称は別紙1に示されている。

1. 動物体内運命試験(ラット)

SDラット(1群雌雄各5匹)に¹⁴C-メタアルデヒドを10 mg/kg 体重(低用量)または100 mg/kg 体重(高用量)の用量で単回経口投与、または低用量で反復投与(低用量で14日間非標識体を投与後、15日目に標識体を投与)し、メタアルデヒドの動物体内運命試験が実施された。

投与後48時間以内に、投与方法及び用量にかかわらず、総投与放射能(TAR)の大部分(71.7~92.9%)が呼気中に排出された。投与後168時間での尿中排泄率は2.6~5.1%、糞中排泄率は2.5~2.8%であった。また呼気中への排泄は78~98%TARを占め、これらの揮発性成分の大部分(94~95%)は二酸化炭素であった。組織及びカーカスからは7.3~10.7%TARが検出された。

低用量単回投与群における最高血中放射能濃度(C_{max})は、投与1~4時間後に5.8~6.4 µg/mLであった。半減期(T_{1/2})は3.4(雄)~8.8(雌)時間であった。

各投与群における主な組織の残留放射能濃度は表1に示されている。投与168時間後の組織中放射能は、坐骨神経、肝、脂肪及び脊髄において比較的高濃度であった。

表1 主な組織の残留放射能濃度(µg/g)

投与条件		最高血中濃度到達時*	投与168時間後
単 回 投 与	低 用 量	雄	胃(24.5), 脾臓(9.32), 前立腺(8.36), 肝臓(7.59), 腎臓(7.13), 肺(6.86), 小腸(6.79), 精嚢(6.34), 脳(5.63), 心臓(5.33), 精巣(5.06), 盲腸(4.67), 脊髄(4.64), 血液(4.46)
		雌	胃(31.0), 肝臓(8.29), 子宮(7.93), 脾臓(7.83), 卵巣(7.75), 肺(7.60), 腎臓(7.07), 小腸(6.72), 脳(6.17), 血液(6.09)
	高 用 量	雄	坐骨神経(38.9), 脂肪(28.9), 肝臓(22.3), 脊髄(21.5), 精嚢(12.2), 前立腺(11.3), 肺(11.3), 腎臓(11.0), 脾臓(10.9), 脳(8.96), 胃(7.97), 骨(7.93), 大腸(6.96), 精巣(6.95), 心臓(6.00), 筋肉(5.88), 血液(5.25)

		雌	卵巣(24.9), 脂肪(24.1), 子宮(15.7), 肺(14.5), 肝臓(12.5), 坐骨神経(12.5), 脾臓(10.9), 腎臓(10.9), 脊髄(10.7), 胃(7.23), 小腸(6.76), 脳(6.39), 盲腸(6.28), 大腸(6.20), 心臓(5.81), 骨(5.64), 筋肉(5.09)
反復投与	低用量	雄	坐骨神経(2.07), 肝臓(1.89), 脂肪(1.76), 脊髄(1.48), 精囊(1.47), 胃(1.34), 腎臓(1.23), 脾臓(1.18), 肺(1.18), 骨(1.01), 前立腺(0.89), 脳(0.72), 心臓(0.71), 精巣(0.65), 小腸(0.63), 血液(0.58)
		雌	坐骨神経(2.42), 脂肪(1.83), 肝臓(1.76), 卵巣(1.52), 胃(1.23), 肺(1.19), 腎臓(1.02), 子宮(1.01), 脊髄(0.96), 脾臓(0.94), 骨(0.75), 小腸(0.66), 盲腸(0.63), 脳(0.56), 心臓(0.52), 大腸(0.50), 筋肉(0.45), 血液(0.39)

※雄で投与 2 時間後、雌で 3 時間後

尿中の代謝物について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、未変化体は検出されなかった。糞中の代謝物については試料中に存在する放射能が低かったため、分析を行わなかった。

血漿中代謝物としては未変化体及びアセトアルデヒドのみが検出された。その濃度は C_{max} 到達時に未変化体が 4.90~7.37 $\mu\text{g/mL}$ 、アセトアルデヒドが 0.62~1.14 $\mu\text{g/mL}$ であった。また半減期 ($T_{1/2}$) 時では、未変化体が 1.42~2.42 $\mu\text{g/mL}$ 、アセトアルデヒドが 0.80~1.37 $\mu\text{g/mL}$ であった。

メタアルデヒドは体内に吸収された後、アセトアルデヒドに分解され、最終的に二酸化炭素として排泄されるものと考えられた。(参照 2、53、56)

2. 植物体内運命試験

(1) いちご

^{14}C -メタアルデヒドの 4%液剤を約 1.5 kg ai/ha の割合で、いちご¹ (品種不明) の定植列から 9 インチ (約 22.9 cm) 離し、平行かつ点状に土壌散布後、1、7、14、28、42、56、70、84 及び 98 日後に検体として葉、果実及び土壌 (試験終了時のみ) を採取し、いちごにおける植物体内運命試験が実施された。

散布区では 56 日目で最も多くの放射能が検出され、果実で 0.015 mg/kg、葉で 0.018 mg/kg であった。検体の洗浄液からはいずれの時期においても放射能はほとんど検出

¹ 土壌処理したメタアルデヒドの作物への移行を観察するために草丈の低いいちごを選択した。

されなかった。試験終了時における土壌の平均放射能は、深さ 6 インチ (約 15.2 cm) までで 0.65 mg/kg、それより深い層では 0.001 mg/kg であった。また、土壌中からの放射能回収率は散布 70 日後で 47.3% であった。処理スポットからは 75.1% TAR が回収された。別に設けた秤量皿中の土壌に散布したメタアルデヒドは散布 70 日後に 47.3% TAR が回収された。

植物体から検出された放射能は、メタアルデヒドが土壌で分解されてできた二酸化炭素が空気を介して移行したものであり、メタアルデヒドは土壌中では、散布部位から垂直又は水平方向にほとんど浸透しないと考えられた。(参照 3、53)

(2) てんさい

¹⁴C-メタアルデヒドの 4 %液剤を約 15 kg ai/ha の割合で、てんさい (品種 : remolacha) の定植列から約 9 インチ (約 22.9 cm) 離し、平行かつ線状に土壌散布後、48 日後に検体として葉部と根部を採取し、てんさいにおける植物体内運命試験が実施された。

根部、葉部、土壌及びメタアルデヒド散布ライン上土壌における平均残留放射能は、それぞれ 0.61、2.9、2.1 及び 1100 mg/kg 検出され、抽出性残留放射能は、植物体内、土壌中及び散布ライン上土壌でそれぞれ平均残留放射能の 40~48、64 及び 99% であり、全てがメタアルデヒドであった。総回収率は 13% であった。

メタアルデヒドは過剰に土壌散布することにより、てんさいに未変化体が若干量移行する可能性があるものの、その大部分が二酸化炭素として気化するものと考えられた。(参照 4、53)

(3) 水稻

¹⁴C-メタアルデヒドの 1000mg/kg 試験溶液を約 5 kg ai/ha の割合で、水稻 (品種 : コシヒカリ) 移植 1 週間後の田面水中に添加後、114 日後の登熟期に検体として、根部、稲わら、玄米及び籾殻を採取し、水稻における植物体内運命試験が実施された。

玄米、籾殻、稲わら及び根部で、総残留放射能 (TRR) が 0.59、0.55、0.65 及び 0.88 mg/kg 検出された。また対照区の植物体でも TRR が 0.096~0.17 mg/kg 程度認められたため、メタアルデヒドが土壌中で分解され二酸化炭素となり、それが植物体に取り込まれることが考えられた。玄米中の 92% TRR が抽出残渣に存在し、 α -アミラーゼ処理で 43%、プロテアーゼ処理で 26% が可溶化したことから、メタアルデヒド由来の ¹⁴C が、デンプン、蛋白質等の構成元素として玄米中に取り込まれたと考えられた。稲わら中の 83% TRR が抽出残渣に存在し、リグニン及びセルロース画分から合計 19% TRR が回収されたことから、放射能は稲わらの構成成分に取り込まれたと考えられた。

また、稲わら抽出液中の放射能 (17% TRR) には、メタアルデヒドは検出されなかった。脂溶性から水溶性にわたる多様な放射性成分が認められたことからメタアルデヒドは様々な極性の可溶性成分に代謝されていることが示されたが、10% TRR を超える

代謝物は存在しなかった。

メタアルデヒドは水田土壌中で二酸化炭素に分解され炭酸同化作用で水稻体内に吸収されること及び水田土壌中での分解又は吸収後の水稻中で代謝され、アセトアルデヒドや酢酸に分解されたものがトリカルボン酸回路に取り込まれることにより、植物体構成成分となると考えられた。(参照 5)

(4) みかん

^{14}C -メタアルデヒドを 15kg ai/ha でみかん(品種:青島)全体に散布し、散布直後、1 及び 2 ヶ月後に検体として果実及び葉を採取し、みかんにおける植物体内運命試験が実施された。

散布直後、植物体から 0.46% TAR が検出され、そのほとんどが果実と葉の 80 %メタノール洗浄液からメタアルデヒドとして検出された。その他は土壌に落下したものと考えられた。果実と葉の洗浄液からそれぞれ 6.61 mg/kg (25.4%TRR)及び 133 mg/kg (67.8%TRR)の放射能が検出された。

散布 1 ヶ月後に植物中放射能は 0.06% TAR 検出された。植物中の放射能分布は、果肉に 1.48 mg/kg (61.4%TRR)、果皮に 1.0 mg/kg (14.0%TRR)、葉に 4.92 mg/kg(21.9%TRR)であった。果実の洗浄液中には放射能は検出されなかった。葉の洗浄液から 0.622 mg/kg (2.8%TRR)が検出された。メタアルデヒドは果肉で 0.040 mg/kg (1.7%TRR)、果皮で 0.194 mg/kg (2.6%TRR)が検出された。

散布 2 ヶ月後の植物中放射能に対する割合は、果肉、果皮、葉で 71.2、15.8、12.0%であり、果肉中では抽出残渣に最も多くの放射能 0.764 mg/kg (41.8%TRR)が分布し、メタアルデヒドは検出されず、代謝物として未同定代謝物が 0.008 mg/kg、その他が 0.048 mg/kg 検出された。果肉の水溶性画分からは ^{14}C -グルコースが 8.3%検出された。果皮からは 0.038 mg/kg のメタアルデヒドが検出された。

メタアルデヒドをみかんに散布することにより大部分が土壌に落下し、植物に残留する量は少量であった。残留した放射能の多くは散布後 1 ヶ月で消失し、一部は植物に吸収され、二酸化炭素や他の低分子分解物を経てさまざまな植物体構成成分になると考えられた。(参照 6)

(5) レタス

^{14}C -メタアルデヒドの 4%液剤を約 15 kg ai/ha でレタス(品種:lechuga)の定植列から約 9 インチ(約 22.9 cm)離し、平行かつ線状に土壌散布後、28 日後に検体として内葉及び外葉を採取し、レタスにおける植物体内運命試験が実施された。

内葉、外葉、土壌及びメタアルデヒド散布ライン上土壌における平均残留放射能はそれぞれ 2.4、2.4、3.9 及び 1530 mg/kg 検出され、各々の放射能の 90%以上が抽出性であり、全てがメタアルデヒドであった。総回収率は 22%であった。

メタアルデヒドは過剰に土壌散布をすることにより、レタスにメタアルデヒドが若干量移行する可能性があるものの、その大部分が二酸化炭素として気化するものと考えられた。

えられた。

なお、土壌中のメタアルデヒドの分析において、放射能の総回収率が 262、167%等と過大であること及び作物からの回収率が 20~80%と劣悪であることの問題があったが、これは処理方法及び分析方法が最適でなかったと考えられた。吸収移行性の傾向を知る上では本試験も参考にすることとした。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

^{14}C -メタアルデヒド 10.5 $\mu\text{g/g}$ を微砂質壤土 (米国 カリフォルニア州) に添加後、25℃、暗所で 365 日間インキュベーションし、メタアルデヒドの好氣的土壌中運命試験が実施された。

365 日後では処理放射能の 74%が KOH 捕集液に捕集され、そのうちの 87%が炭酸バリウムとして沈殿したことから、メタアルデヒドの主要分解物は二酸化炭素 (64%TAR) であった。また、KOH 溶液中に 5.3%TAR が残ったことから、二酸化炭素以外の揮発性分解物も存在すると考えられた。エチレングリコール捕集液からは 365 日後で 11.0%TAR が検出された。捕集液からメタアルデヒド及び未知分解物が検出されたが、濃縮の過程で 55.4~71.9%が消失した。未知分解物はエチレングリコール液中でメタアルデヒドとアセトアルデヒドの縮合体と推定された。土壌中からの抽出物 (365 日後で処理放射能の 4.0%) からはメタアルデヒド、アセトアルデヒド及び若干のパラアルデヒド (59 日後のみ) が検出された。非抽出放射能は経時的に増加し、6ヶ月以降は 16~18%の範囲で一定であった。メタアルデヒドの土壌中半減期は 67.2 日であった。

メタアルデヒドは好氣的条件下の土壌中で直接又はパラアルデヒド、アセトアルデヒドを経由して二酸化炭素に分解されるものと考えられた。(参照 8)

(2) 好氣的土壌中運命試験②

^{14}C -メタアルデヒド 4.8 $\mu\text{g/g}$ を微砂質壤土及び埴壤土 (ドイツ国 フランクフルト近郊) 及び砂壤土 (ドイツ国 ホッフハイム) に添加後、20℃、暗所で 200 日間インキュベーションし、メタアルデヒドの好氣的土壌中運命試験が実施された。

いずれの壤土でも抽出放射能は急速に減少し、200 日後で 1.3~1.6%TAR が検出され、大部分がメタアルデヒドであった。抽出性のメタアルデヒドの半減期は微砂質壤土で 5.33 日、埴壤土で 43.1 日、砂壤土で 9.89 日であった。埴壤土の 50 及び 70 日目のデータは特異的に高いため、これらを除いて計算した半減期は 9.62 日であった。(参照 9)

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

^{14}C -メタアルデヒド 10.2 $\mu\text{g/g}$ を微砂質壤土 (米国 カリフォルニア州) 中に添加後、25℃、暗所で 30 日後までは好氣的条件で、その後 90 日後までは湛水状態で窒素気

流下の嫌氣的条件でインキュベーションし、メタアルデヒドの嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的状態の30日間にメタノール抽出放射能は87.8% TARに減少し、KOH溶液に8.31% TAR、エチレングリコール液に2.06% TAR、非抽出画分に10.4% TARが分布した。

湛水化により放射能の大半は水相に移行し、66~73% TARの範囲で変動した。KOH溶液に捕集される放射能はほとんど増加せず、90日後で9.48% TARに留まった。またメタアルデヒド及びアセトアルデヒドが68及び7.0% TAR、45日後にパラアルデヒドが0.87% TAR検出された。メタアルデヒドの土壤中の半減期は好氣的条件下で166日、嫌氣的条件下で222日であった。

メタアルデヒドは、嫌氣的条件下の土壤中でパラアルデヒド及びアセトアルデヒドに分解されるものと考えられた。(参照10)

(4) 土壤吸着試験

メタアルデヒドの土壤吸着試験が4種類の国内土壤[洪積埴壤土(茨城)、沖積鈹質土(高知)、細粒グライ土(石川)、洪積埴壤土(和歌山)]を用いて実施された。

細粒グライ土の有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は31.2であった。他の土壤においては水相での残存率が90%以上であり、土壤相への吸着性が弱く、高次試験の実施は不可能であった。(参照11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

メタアルデヒドをpH4のクエン酸緩衝液、pH7のリン酸緩衝液、pH9のホウ酸緩衝液にそれぞれ濃度5 µg/mLになるように加え、25及び40°C、暗所で60日間インキュベーションし、メタアルデヒドの加水分解試験が行われた。

メタアルデヒドは、pH4、25及び40°Cで分解が認められ、半減期はそれぞれ15日及び37時間であった。pH7及び9では分解率が小さく、半減期を求めることができなかった。(参照12)

(2) 加水分解試験②

¹⁴C-メタアルデヒドをpH5の酢酸緩衝液、pH7のTris緩衝液、pH7のHEPES緩衝液、pH9のホウ酸緩衝液に濃度23 µg/mL(pH5)、25 µg/mL(pH7, Tris)、23.1 µg/mL(pH7, HEPES)、25.5 µg/mL(pH9)となるように加えた後、25°Cで32日間インキュベーションし、メタアルデヒドの加水分解試験が行われた。

メタアルデヒドは各緩衝液中で安定であり、30日間の試験期間中に顕著な分解が認められなかったため、正確な半減期を算出することができなかった。(参照13)

(3) 水中光分解試験

¹⁴C-メタアルデヒドを pH7.0 の HEPES 緩衝液に濃度が 32 µg/mL (非光増感試験) 又は 28 µg/mL (光増感試験) になるように加えた後、25°C で 626 時間キセノン光 (269 W/m²、測定波長：300~750 nm) を照射し、メタアルデヒドの水中光分解試験が実施された。

いずれの条件下でも分解は認められず、メタアルデヒドの半減期は光照射区で 526 日 (増感区) 及び 1110 日 (非増感区)、暗所対照区で 2220 日 (増感区) 及び 1380 日 (非増感区) であった。(参照 14)

5. 土壌残留試験

各種土壌を用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 2 に示されている。畑地土壌の容器内試験では 6~125 日、圃場試験では 1 日以内~8 日であり、水田土壌の容器内試験では 140~200 日、圃場試験では 1 日以内であった。(参照 15、16)

表 2 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内試験 (畑地土壌)	純品	火山灰壤土	125 日
	25 mg /kg	洪積壤土	105 日
	D 1.0 mg ai/kg	火山灰壤土	6 日
		洪積埴土	8 日
容器内試験 (水田土壌)	純品	細粒灰色低地埴土	140 日
	6.0 mg/kg	火山灰埴土	200 日
圃場試験 (畑地土壌)	SC 2.1kg ai/ha	火山灰壤土	4 日
		洪積壤土	3 日
	G 2.7 kg ai/ha	火山灰砂壤土	1 日以内
		洪積埴壤土	8 日
圃場試験 (水田土壌)	G 6 kg ai/ha	細粒灰色低地埴土	1 日以内
		火山灰埴土	1 日以内

※D：粉剤、SC：フロアブル剤、G：粒剤

6. 作物残留試験

水稲を用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は表 3 に示されており、水稲 (玄米) ではメタアルデヒドは検出限界未満であった。(参照 17~19)

表 3 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1997年	2	6.0	2	76~ 80	<0.05	<0.05
水稻 (稲わら) 1997年	2	6.0	2	76~ 80	<0.05	<0.05

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、試験には粒剤を使用
 ・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均にくを付して記載した。

上記の作物残留試験より、玄米におけるメタアルデヒドの残留値が検出限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 4 に示されている。
 (参照 20)

表 4 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	概要
中枢神経系	一般状態	マウス 雄 3	0,10,30, 100	10	30	30mg/kg 体重投与群で自発運動の軽度亢進、100 mg/kg 体重投与群で発声、接触刺激反応の亢進、自発運動及び探索行動の低下、体姿勢の異常
	ヘキソバルビ タル睡眠	マウス 雄 8	0,10,30, 100	100	-	影響なし
	痙攣誘発 作用	マウス 雄 10	0,3,10,30, 100	3	10	10mg/kg 体重投与群で痙攣誘発傾向、30mg/kg 体重以上投与群で強直性屈曲及び伸展痙攣を誘発
	体温	ラット 雄 6	0,30,100 300	100	300	投与 1~2 時間後に体温低下がみられた。
循環器系	血圧、 心拍数	ラット 雄 6	0,10,30, 100,300	10	30	30mg/kg 体重以上投与群で収縮期血圧上昇、300mg/kg 体重投与群で徐脈
自律神経系	瞳孔径	ラット 雄 6	0, 30,100, 300	100	300	投与 4, 6 時間後に縮瞳がみられた。

消化器	腸管輸送能	マウス	雄 8	0,10,30,100	30	100	有意に亢進
骨格筋	懸垂動作	マウス	雄 8	0,10,30,100	100	-	影響なし
血液	血液凝固、PT、APTT	ラット	雄 6	0, 30, 100,300	300	-	影響なし

・全て強制経口投与した。

8. 急性毒性試験

SD ラット及びBKW マウスを用いた急性経口毒性試験、SD ラットを用いた急性腹腔内毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

急性毒性試験の結果は表5に示されている。(参照21~27、53)

表5 メタアルデヒドの急性毒性試験結果

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	283	283	体重増加抑制及び体重減少、曲背位、嗜眠、立毛、呼吸速度の減少、運動失調、眼瞼下垂、四肢の蒼白、全身の振戦、強直性痙攣、肺の赤色変化、肝の暗色化または斑紋上の蒼白、脾の蒼白、腎の暗色変化、腺胃上皮及び大腸の出血
	SD ラット	750	383	自発運動及び興奮の増大、振戦、間代性及び強直性痙攣、跳躍性痙攣、跳躍性歩行、曲背位、運動失調、腹臥位、側臥位、被毛の逆立てや乱れ、流涎、多尿、赤色の軟便、眼及び鼻孔からの出血、発汗、呼吸数の増加、後脚の引きずり、体重増加、肺の鬱血、浮腫、胃粘膜・腸粘膜の赤色斑、腸内の出血
	BKW マウス	411	443	曲背位、嗜眠、立毛、呼吸速度の減少、運動失調、眼瞼下垂、四肢の蒼白、全身の振戦、強直性痙攣、体重増加抑制、体重減少、肺の赤色変化、肝の暗色化または斑紋状の蒼白、脾の蒼白、腎の暗色変化、腺胃上皮及び大腸の出血
腹腔内	SD ラット	422		自発運動及び興奮の増大、振戦、間代性・強直性痙攣、跳躍性痙攣、ストラウブ現象、跳躍性歩行、曲背位、運動失調、腹臥位、側臥位、被毛の逆立てや乱れ、流涎、多尿、軟便、眼及び鼻からの出血、呼吸数の増加、後脚の引きずり、体重増加、肺の鬱血、

				胃及び小腸粘膜の発赤、腸間膜血管の拡張
経皮	SD ラット	>5000	>5000	軽度の嗜眠、立毛、肝及び脾の暗色化、腎の蒼白もしくは線紋形成
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の呼吸困難及びくしゃみ、体重減少、頻繁なまばたき、無色の鼻汁分泌、無気力状態、眼周囲赤茶色分泌物、鼻及び口周囲無色排出物、肺の充血及び胸腔内胸膜液貯留
		>15	>15	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対する軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 28~30)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) を実施したところ、皮膚感作性は認められなかった。(参照 31)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、750 及び 2500 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

表 6 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.9	59.8	198
	雌	22.5	68.9	231

各投与群で認められた主な所見は表 7 に示されている。

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

表 7 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 個体別肝比重量²減少 ・ 肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (1 例) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌効率低下

²体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

		<ul style="list-style-type: none"> ・ 個体別肝比重量減少 ・ 心、脾絶対重量減少
750 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300、1000、3000 及び 10000 ppm: 平均検体摂取量は表 8 参照) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

表 8 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.0	53.7	178	560	1920
	雌	23.7	69.5	235	742	2300

各投与群で認められた主な所見は表 9 に示されている。

本試験において、300ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100ppm (雄: 19.0 mg/kg 体重/日、雌: 23.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33、53)

表 9 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (5 例) ・ 体重増加抑制 ・ 腎比重量減少 ・ 肝腫大/肥大 ・ 肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝慢性炎症、肝細胞質空胞化、肝細胞壊死
3000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (3000ppm 投与群 2 例、10000ppm 投与群 1 例) ・ 体重増加
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝急性炎症、肝細胞壊死、肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大
300ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞核大小不同 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞核大小不同
100ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

表 10 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において前立腺及び精巣のびまん性萎縮が認められた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に前立腺及び精巣のびまん性萎縮が認められたため、無毒性量は雄で 20.2 mg/kg 体重/日、雌で 86.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 34、53)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 2500 ppm: 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間の亜急性神経毒性試験が実施された。

表 11 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	36	178
	雌	8	41	192

各投与群で認められた主な所見は表 12 に示されている。

2500 ppm 投与群の雌の 1 例 (投与 68 日にて切迫と殺) に後肢機能の低下、呼吸促進、湿った皮毛、肛門/性器周辺の赤褐色着色がみられたが、この症状は投与初期の大量摂取による毒性に起因する脊髄の損傷が原因と考えられた。

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

表 12 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢握力増加 ・自発運動量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・自発運動量増加