

500 ppm	・自発運動量増加	・驚愕反応増加 ・自発運動量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性及び発がん性

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた主な所見は表13に示されている。

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

表13 イヌ1年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
90mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎 ・Hb、MCV、MCH、APTT の増加 ・ALP、GGT の増加 ・肝比重量増加 ・巨細胞を伴う精上皮の限局性萎縮又は変性、前立腺の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎 ・Hb、Ht、MCH の増加 ・ALP、GGT の増加 ・肝比重量増加 ・死亡（死因：化膿性気管支肺炎）
30mg/kg 体重/日	・死亡（死因：不明）	・死亡（死因：間質性肺炎）
10mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各60匹、対照群2群；各群雌雄各60匹）を用いた混餌（原体：0、50、1000及び5000 ppm：平均検体摂取量は表14参照）投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表14 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1000 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	44.0	224
	雌	3.0	60.4	314

各投与群で認められた主な所見は表15に示されている。

本試験において、1000ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、

無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 2.2 mg/kg 体重/日、雌 : 3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、53)

表 15 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000 ppm	・甲状腺傍濾胞細胞過形成、腎尿細管拡張	・MCV、MCH 減少 ・TP、Glob 増加、A/G 比減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大、脾ヘモジデリン沈着、肺水腫 ・肝細胞腺腫
1000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・肺充血
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

歩行異常に関する症状及び発現時期は表 16 に、また腫瘍性病変の発生頻度は表 17 に、肝細胞肥大の発生頻度は表 18 に示されている。肝細胞肥大に関しては、50 ppm 投与群の雄で対照群 1 と比較して発現頻度が有意に増加したが、対照群 2 と比較した場合には有意差がないこと及び肝臓の比重量の増加が伴わないことから、50 ppm 投与群の雄での肝細胞肥大は毒性所見と取らなかった。

表 16 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた歩行異常に関する症状と発現時期

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
低調な運動量	16 [295-728]	8 [393-710]	13 [557-713]	11 [283-718]	4 [477-722]	7 [456-729]	11 [421-704]	11 [323-729]	9 [421-728]	13 [462-729]
脚の不全麻痺	6 [666-728]	3 [575-728]	4 [609-722]	3 [565-728]	2 [407-722]	0	0	1 [428-429]	4 [274-686]	0
脚の全麻痺	0	1 [708-722]	0	0	1 [708]	0	0	0	1 [484-485]	0
運動失調	4	3	2	8	4	6	9	8	11	5

	[516-591]	[554-702]	[568-660]	[489-715]	[407-722]	[464-666]	[422-729]	[344-725]	[435-728]	[530-729]
振戦	3 [646-691]	1 [714]	2 [635-646]	4 [564-663]	1 [587]	2 [358-582]	3 [574-680]	1 [565]	3 [609-678]	0
間代性痙攣	0	0	0	1 [630]	0	0	1 [715-728]	0	0	0
ヘリコプターリング	/	/	/	/	/	0	1 [652-708]	0	1 [603-666]	2 [463-576]
回転	/	/	/	/	/	2 [421-593]	5 [446-652]	3 [477-666]	2 [435-624]	1 [468]
平伏	/	/	/	/	/	3 [481-582]	11 [547-725]	8 [349-715]	3 [548-609]	5 [468-723]
頭部の傾斜	/	/	/	/	/	6 [400-729]	11 [441-729]	10 [505-729]	4 [421-708]	8 [435-729]

注) []内は観察された最初の日-最後の日。

表 17 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
投与量 (ppm)										
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腺腫	1	0	0	0	0	1	1	0	6*	0
がん	2	4	4	2	0	1	1	0	1	0
腺腫+がん	3	4	4	2	0	2	2	0	7*	0

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

表 18 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた肝細胞肥大

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
投与量 (ppm)										
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	58

肝細胞肥大	0	6 ^a	20 ^{bd}	38 ^{bd}	2	5	0 ^c	11	36 ^{bd}	5
-------	---	----------------	------------------	------------------	---	---	----------------	----	------------------	---

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

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

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

表 19 マウス 18 ヶ月間発がん性試験の平均検体摂取量

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

300 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められた。300 ppm 投与群の雄で肺腺がんの発生頻度に有意差が認められたがその発生率は 10%で、背景データの範囲内³にあることから、投与に起因するとは考えられなかった (表 20 参照)。

表 20 マウス 18 ヶ月間発がん性試験で認められた雄の肺腺がん

性別	雄				
	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2
投与量 (ppm)					
検体数	60	60	60	60	60
肺腺がん	0	2	1	6*	3
発生率 (%)	0.0	3.3	1.7	10.0*	5.0

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

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

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、1000 及び 2000 ppm

³ : 当該試験機関はすでに閉鎖され、データ入手が不可能であったため、動物供給会社から入手したデータによると、ICR (CD-1) マウス (雄) の肺腺がんの背景データ 26 施設 (1 群雄 47~60 匹、総試験動物数 1102 匹) では、肺腺がんの総発生数 81 例 (1~16 例/試験)、平均発生率 7.2% (1.7~26.0%/試験) であった。

平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 21 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1000 ppm	2000 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.4	69	138
		雌	4.2	81	160
	F ₁ 世代	雄	3.2	65	134
		雌	4.0	81	164

各投与群で認められた主な所見は表 22 に示されている。脊椎、肝等で投与による影響が認められた。

メタアルデヒド投与とは無関係と考えられる死亡が 2000 ppm 投与群の F₁ 雌 3 例 (死因: 敗血性塞栓 (1 例)、不明 (2 例))、1000 ppm 投与群の F₁ 雄 1 例 (死因: リンパ肉腫)、50 ppm 投与群の P 雄 1 例 (死因: 給餌器障害による頭部感染症及び肩部破症が発生したためと殺)、P 雌 2 例 (死因: 事故 (1 例)、不明 (1 例))、F₁ 雌 2 例 (死因: 敗血性塞栓 (1 例)、リンパ肉腫が発生したためと殺 (1 例)) 認められた。

本試験において、親動物では 2000ppm 投与群の雌雄 (F₁) で肝比重量増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (P 雄: 69 mg/kg 体重/日、P 雌: 81 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 65 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 81 mg/kg 体重/日)、児動物では 2000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたため、雄で 2000 ppm、雌で 1000 ppm (F₁ 雄: 138mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 81mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 134mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 81mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 39、53、58)

表 22 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2000 ppm	毒性所見なし	・後肢麻痺 ・脊椎骨折脱臼 ・膀胱拡張/膀胱出血	・肝比重量増加	・肝比重量増加
	1000 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2000 ppm	毒性所見なし	・体重増加抑制	毒性所見なし	・体重増加抑制
	1000 ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

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

胎児において投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 40、53)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

母動物及び胎児にメタアルデヒド投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児とも 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 41)

1.3. 遺伝毒性試験

メタアルデヒドの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった (表 23)。

メタアルデヒドには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42~47)

表 23 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>E.coli</i> WP2, WP67 (<i>uvrA</i> , <i>polA</i>), CM871(<i>uvrA</i> , <i>recA</i> , <i>lexA</i>)株	100~10000 µg/7°イス (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株	①0.26~160 µg/7°レト (+/-S9) ②4~32 µg/7°レト (+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2uvrA ⁻ 株	50~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	20~200 µg/mL (-S9) 20~167 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 (+/-S9)	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO)	20~200 µg/mL (-S9) 20~167 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BKW アルビノマウス 1 群雌雄各 5 匹	25、50、100 mg/kg 体 重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他

(1) ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験

Fischer ラット (一群雄各 15 匹 : イニシエーション処置群、各 9 匹 : 非イニシエーション処置群) を用い、中期肝発がん性試験が実施された。イニシエータとして *N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) を単回腹腔内投与 (200 mg/kg 体重) した 2 週間後にメタアルデヒドを混餌 (原体 : 0、200、1000 及び 5000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与した。陽性対照としてフェノバルビタール (PB) を 5000 ppm で混餌投与した。DEN を処置しなかった群 (非イニシエーション処置群) にはメタアルデヒドを混餌 (原体 : 0、5000 ppm) 投与した。いずれも混餌投与期間は 6 週間とした。

表 24 ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験の検体摂取量

投与群	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	15	73	355

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

1000 ppm 投与群に体重増加がみられた。

DEN によるイニシエーション処理をしたメタアルデヒドの全ての投与群及び PB 投与群、非イニシエーション処理のメタアルデヒドの 5000 ppm 投与群において、肝比重量の増加がみられた。

混餌投与開始から 3 週間後に全ての生存動物について、3 つの肝葉から採取した 4 ~5 mm の厚さの切片を採取し、胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 陽性細胞巢の定量的解析が行われた。GST-P 陽性細胞巢は、DEN 処置の動物には発現したが、DEN 非処置動物にはみられなかった。DEN 処置をしたメタアルデヒド

5000ppm 投与群の肝の単位面積あたりの GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積は対照群に比べ有意に増加したが、1000ppm 以下の投与群では影響が認められなかった。DEN 処置後 PB 投与群の数及び面積は対照群に比べ有意に増加した。

メタアルデヒドは 5000 ppm (355 mg/kg 体重/日) の高用量でげっ歯類に対して肝腫瘍のプロモーション作用を有していると考えられた。本試験のプロモーション作用についての無毒性量は、1000 ppm (73 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 48、53)

(2) 文献における各種試験

ラットを用いたメタアルデヒドの混餌 (0、200、1000 及び 5000 ppm) 投与による慢性毒性及び繁殖試験 (非 GLP) に関する文献が採録されている。

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、5000 ppm 投与群の雌で後脚麻痺、背髄を横断する病変が、1000 及び 200 ppm 投与群の雌雄で後脚麻痺、脊椎前彎症が認められた (表 25 参照)。発がん性は認められなかった。無毒性量は 200 ppm 未満であった。

表 25 後脚麻痺症状の初発日/瀕死状態日

投与量(ppm)	雄	雌
5000	/	19/28
		641/641
		625/676
		659/665
		559/629
1000	657/665	652/713
200	569/574	/

3 世代繁殖試験において、5000 ppm 投与群の P、F₁、及び F₂ の雌で死亡 (各 13、15 及び 10/20 例)、後脚麻痺、背髄の外傷性変化、児動物の生存率及び哺育率の低下が、1000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ の雌で死亡 (各 1 及び 3/20 例)、後脚麻痺が認められた。無毒性量は親動物で 200 ppm、児動物で 1000 ppm であった。(参照 49)

(3) 各試験における神経毒性症状

メタアルデヒドの神経毒性 (原体の GLP 対応試験のみ) を総括し、表 26 及び表 27 に示した。ラット、マウスまたはイヌの一連の毒性試験では、メタアルデヒド投与による神経症状として急性期では主に曲背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡等が見られ、亜急性期から慢性期では自発運動の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び痙攣等が認められた。(参照 58)

表 26 各試験における無毒性量、神経症状に関わる最小毒性量及び毒性所見

毒性試験		無毒性量 (mg/kg 体重/日)	神経毒性に関わ る最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量で見られた主な 所見 (神経症状)
急性毒性試験 (経口・ラット)	雄	100	200	曲背位、嗜眠、立毛、流涎、 眼瞼下垂、振戦、排尿、強 直性痙攣、運動失調、昏睡
	雌	100	200	
急性毒性試験 (経口・マウス)	雄	400	526	曲背位、嗜眠、立毛、運動 失調、眼瞼下垂、振戦、強 直性痙攣
	雌	304	400	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・ラット)	雄	18.9	—	—
	雌	22.5	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・マウス)	雄	19.0	—	—
	雌	23.7	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	20.2	—	—
	雌	86.7	—	
90日間亜急性神経毒性 試験 (混餌・ラット)	雄	7	36	自発運動量増加
	雌	8	41	自発運動量増加、驚愕反応 増加
1年間慢性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	10	90	運動失調、運動性低下、振 戦、痙攣、流涎
	雌	10	90	運動失調、運動性低下、振 戦、痙攣、流涎
2年間慢性毒性/発がん 性併合試験 (混餌・ラット)	雄	2.2	224	運動失調等
	雌	3.0	314	運動失調等
18ヶ月間発がん性試験 (混餌・マウス)	雄	16	—	—
	雌	20	—	—
2世代繁殖試験 (混餌・ラット)	P雄	69	—	—
	P雌	81	160	後肢麻痺
	F ₁ 雄	65	—	—
	F ₁ 雌	81	—	—
発生毒性試験 (強制経口・ラット)	母 動物	75	—	—
発生毒性試験 (強制経口・ウサギ)	母 動物	80	—	—

表 27 一般薬理試験に見られた神経症状と作用量

試験の種類	供試動物		無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	概要
一般状態	マウス	雄	10	30	投与2時間後に自発運動の軽度亢進
ヘキサフルビ タル睡眠	マウス	雄	100	—	—
痙攣誘発 作用	マウス	雄	3	10	痙攣誘発傾向
体温	ラット	雄	100	300	体温低下
血圧、 心拍数	ラット	雄	10	30	収縮期血圧上昇
瞳孔径	ラット	雄	100	300	縮瞳
腸管輸送 能	マウス	雄	30	100	亢進
懸垂動作	マウス	雄	100	—	—
血液凝固、 PT、APTT	ラット	雄	300	—	—

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メタアルデヒド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血中濃度は低用量単回投与群で、投与 1～4 時間後に最高値に達し、半減期は 3.4 (雄)～8.8 (雌) 時間であった。主な排泄経路は呼気中であった。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。尿中では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。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。主要代謝経路は、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。

いちご、てんさい、水稻、みかん及びレタスを用いた植物体内運命試験が実施された。未変化体が若干量植物体に移行する可能性があるものの、大部分が土壤中で二酸化炭素に分解された後、植物体に吸収され、植物構成成分に取り込まれるものと考えられた。

土壤中運命試験が実施され、土壤中半減期は好氣的条件下で 5.33～67.2 日、嫌氣的条件下で 222 日であった。

加水分解及び水中光分解試験が実施され、pH 4 では 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 時間であったが、pH 7 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。

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、推定半減期は、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。

水稻を用いて、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、玄米中の残留値は全ての時期で検出限界未満であった。

メタアルデヒドの急性経口 LD₅₀ はラットで 283～750 mg/kg 体重、マウスで 411～443 mg/kg 体重、腹腔内 LD₅₀ はラットで 422 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットで 5000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットで 15 mg/L 超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 7 mg/kg 体重/日、マウスで 19.0 mg/kg 体重/日、イヌで 20.2 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 2.2 mg/kg 体重/日、マウスで 16 mg/kg 体重/日、イヌで 10 mg/kg 体重/日であった。ラット中期肝発がん性試験において、メタアルデヒドは最高用量群（355 mg/kg 体重/日）でのみ肝腫瘍のプロモーション作用を有したが、発生機序は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。

繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 65 mg/kg 体重/日、児動物で 81 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

メタアルデヒドの亜急性あるいは慢性毒性/発がん性試験における主な毒性所見は、マウス、ラット及びイヌで肝に、ラット及びイヌでは神経症状も認められた。

ラットを用いた繁殖試験では最高用量群（2000 ppm）において後脚麻痺、脊椎骨折/

脱臼が認められたほか、ラットを用いた3世代繁殖試験(参照49)では5000 ppmの投与群で後脚麻痺、脊髄の外傷性変化が報告されたことから、メタアルデヒドは神経系へ影響を及ぼすと考えられた。これらの影響は、メタアルデヒドの中枢神経系全般に対する作用と考えられ、主に脊髄に対してシナプス後抑制機構を抑制して、反射性興奮を高め、骨格筋に強直性痙攣を連続的に発生させることで脊椎の変形又は外傷を引き起こしたと考えられた。さらに、この変形脊椎が脊髄損傷などの二次的病変を誘発したものと考えられた。

メタアルデヒドの神経毒性発現機序については以下のように考察した。メタアルデヒドの投与により、その神経系のMAOの上昇を惹起し、脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの濃度低下を引き起こす。また、NA、5HTについてもメタアルデヒド投与とアセトアルデヒドへの代謝に関連して減少し、GABAの濃度低下が同時並行的に起こることにより、結果的に痙攣誘発の閾値を低下させていると考えられる。また本剤の安全性については、メタアルデヒドは急速にアセトアルデヒドに代謝されること、神経毒性は高用量を投与して血中濃度が一定以上に増加するような状況下で発現すること、また神経系の器質的变化を伴っていないことから、体内からの消失とともに正常に回復すると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で75 mg/kg 体重/日、胎児で150 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児とも80 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であったことから、メタアルデヒドには遺伝毒性はないものと考えられた。

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表28に示されている。

表28 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ⁴
ラット	90日間亜急性 毒性試験	雄：18.9 雌：22.5	雄：59.8 雌：68.9	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
	90日間亜急性 神経毒性試験	雄：7 雌：8	雄：36 雌：41	雌雄：自発運動量増加等
	2年間慢性毒 性/発がん性併	雄：2.2 雌：3.0	雄：44.0 雌：60.4	雌雄：体重増加抑制等

⁴ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	合試験			
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：69 P 雌：81 F ₁ 雄：65 F ₁ 雌：81 児動物 F ₁ 雄：138 F ₁ 雌：81 F ₂ 雄：134 F ₂ 雌：81	親動物 P 雄：138 P 雌：160 F ₁ 雄：134 F ₁ 雌：164 児動物 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：160 F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：164	親動物 雌雄：肝比重量増加等 児動物 雄：影響なし 雌：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：75 胎児：150	母動物：150 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 児動物：影響なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄：19.0 雌：23.7	雄：53.7 雌：69.5	雌雄：肝比重量増加等
	18 ヶ月間発がん性試験	雄：16 雌：20	雄：49 雌：60	雌雄：肝細胞肥大 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：80 胎児：80	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：影響なし (催奇形性は認められない)
イヌ	6 ヶ月間亜急性毒性試験	雄：20.2 雌：86.7	雄：61.5 雌：－	雄：前立腺及び精巣のびまん性萎縮 雌：影響なし
	1 年間慢性毒性試験	雄：10 雌：10	雄：30 雌：30	雌雄：死亡

-：最小毒性量が設定できなかった。

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

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

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
5HT	5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン)
ai	有効成分量
A/G	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリフォスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
C _{max}	最高濃度
DEN	ジェチルニトロソアミン
GABA	γ-アミノ酪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
MCHC	平均赤血球色素濃度
MCH	平均赤血球色素量
MCV	平均赤血球容積
MAO	モノアミンオキシダーゼ
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	半減期
TAR	総処理 (投与) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 農薬抄録メタアルデヒド(殺虫剤):ロンザジャパン株式会社、2003年、一部公表予定
(URL: <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 ラット体内における代謝試験 (GLP 対応): Biological Test Center (米)、1992年、未公表
- 3 いちごにおける代謝試験 (GLP 対応): Biological Test Center (米)、1991年、未公表
- 4 てんさいにおける代謝試験 (GLP 対応): PTRL East, Inc. (米)、1996年、未公表
- 5 水稻における代謝試験 (GLP 対応): 残留農薬研究所、1999年、未公表
- 6 みかんにおける代謝試験 (GLP 対応): 第一化学薬品(株)薬物動態研究所、1999年、未公表
- 7 レタスにおける代謝試験 (GLP 対応): PTRL East, Inc. (米)、1996年、未公表
- 8 好氣的土壌における代謝試験 1 (GLP 対応): Analytical Biochemistry Laboratories (米)、1990年、未公表
- 9 好氣的土壌における代謝試験 2 (GLP 対応): Battelle Europe (独)、1991年、未公表
- 10 嫌氣的土壌における代謝試験 (GLP 対応): Analytical Biochemistry Laboratories (米)、1990年、未公表
- 11 土壌吸着係数: 化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 12 加水分解性 (GLP 対応): 化学分析コンサルタント、2001年、未公表
- 13 新ガイドラインによる加水分解性試験: Analytical Bio-chemistry Laboratories Inc. (米)、1989年、未公表
- 14 水中光分解性試験 (GLP 対応): Analytical Bio-chemistry Laboratories Inc. (米)、1989年、未公表
- 15 土壌残留試験: サンケイ化学(株)、1972~1998年、未公表
- 16 土壌残留試験: (株)化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 17 作物残留試験: (財)日本食品分析センター、1998~1999年、未公表
- 18 作物残留試験: (株)化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 19 作物残留試験: サンケイ化学(株)、1999年、未公表
- 20 メタアルデヒドの薬理試験: 三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 21 ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応): SafePharm Laboratories (英)、1987年、未公表
- 22 ラットを用いた急性経口毒性試験 1: Institut fur Biologische Forschung (独)、1973年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経口毒性試験 2: Institut fur Biologische Forschung (独)、1973年、未公表
- 24 マウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応): SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表
- 25 ラットを用いた急性腹腔内毒性試験: Institut fur Biologische Forschung (独)、1973年、未公表
- 26 ラットを用いた急性経皮毒性試験: Huntingdon Research Centre (英)、1974年、未公表

- 27 ラットを用いた急性吸入毒性試験：Huntingdon Research Centre (英)、1973年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応)：SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼一次刺激性試験：Institut für Biologische Forschung (独)、1974年、未公表
- 30 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験：Hazleton Laboratories (英)、1983年、未公表
- 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応)：Consumer Product Testing (米)、1984年、未公表
- 32 ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (GLP 対応)：SafePharm Laboratories (英)、1998年、未公表
- 33 マウスを用いた亜急性毒性試験 (GLP 対応)：Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
- 34 イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験：Laboratorium für Pharmakologie und Toxikologie (独)、1980、1991年、未公表
- 35 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応)：SafePharm Laboratories (英)、2003年、未公表
- 36 イヌを用いた飼料混入投与による 1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：Laboratory of Pharmacology and Toxicology (独)、2003年、未公表
- 37 ラットを用いた飼料混入投与による 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応)：Bushy Run Research Center (米)、1992年、未公表
- 38 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応)：Bushy Run Research Center (米)、1993年、未公表
- 39 ラットを用いた繁殖試験 (GLP 対応)：Bushy Run Research Center (米)、1993年、未公表
- 40 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応)：Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
- 41 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応)：Bushy Run Research Center (米)、1990年、未公表
- 42 細菌を用いた DNA 損傷試験 (GLP 対応)：Life Science Research (英)、1992年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰突然変異原性試験：チューリッヒ大学及びスイス連邦技術高等学校付属毒性研究所 (スイス)、1981年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰突然変異原性試験 (GLP 対応)：SafePharm Laboratories (英)、1998年、未公表
- 45 マウスリンホーマを用いた前進突然変異原性試験 (GLP 対応)：NOTOX C.V. (蘭)、1986年、未公表
- 46 チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞(CHO)を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験 (GLP 対応)：NOTOX C.V. (蘭)、1986年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応)：SafePharm Laboratories (英)、1990年、未公表

- 48 ラットを用いた *in vivo* 中期肝発がん性試験 (GLP 対応) : 大雄会医科学研究所、2004 年、未公表
- 49 H.G.Verschuuren et al., LONG-TERM TOXICICITY AND REPRODUCTION STUDIES WITH METALDEHYDE IN RATS. *Toxicology*, 4(1975) 97-115
- 50 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 26 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai26/dai26kai-siryoul-1.pdf>)
- 51 「メタアルデヒド」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 7 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 26 回会合資料 1-3 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai26/dai26kai-siryoul-3.pdf>)
- 52 第 7 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai7/index.html>)
- 53 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について : ロンザジャパン株式会社、2005 年、未公表
- 54 第 35 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai35/index.html>)
- 55 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 56 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryoul-1-b.pdf>)
- 57 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 153 回会合資料 1-4 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryoul-4.pdf>)
- 58 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について : ロンザジャパン株式会社、2006 年、未公表
- 59 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 8 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai8/index.html)
- 60 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 14 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai14.html)