

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、メタアルデヒドの全炭素を ^{14}C で均一に標識したものの（ ^{14}C -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 に示した。

1. 動物体内運命試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -メタアルデヒドを 10 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）または 100 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与または低用量の反復投与（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、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間以内に、投与方法及び投与量にかかわらず、総投与放射能（TAR）の 71.7~92.9%が呼気中に排泄された。投与後 168 時間での尿中排泄率は 2.6~5.1%TAR、糞中排泄率は 2.5~2.8%TAR 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 $^{14}\text{CO}_2$ であった。組織及びカーカス¹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血中最高濃度（ C_{\max} ）は、投与 1~4 時間後で 5.8~6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は、雄で 3.4 時間、雌で 8.8 時間であった。

吸収率は、いずれの投与群においても雄で 97.4~97.7%、雌で 91.5~97.6% と非常に高かった。

各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

表 1 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g}/\text{g}$ ）

投与条件		T_{\max} 時*	投与 168 時間後
単 回 投 与	10 mg/kg 体重	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)	脊髄(2.04)、肝臓(1.69)、脂肪(1.69)、 坐骨神経(1.18)、脳(0.95)、肺(0.89)、 精嚢(0.88)、腎臓(0.83)、脾臓(0.82)、 骨(0.76)、胃(0.75)、精巣(0.67)、前立 腺(0.66)、心臓(0.55)、筋肉(0.54)、大 腸(0.50)、血液(0.46)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

	100 mg/kg 体重	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)	坐骨神経(2.13)、脂肪(2.03)、肝臓(1.87)、卵巣(1.79)、脊髄(1.54)、子宮(1.34)、肺(1.29)、脾臓(1.00)、腎臓(0.91)、脳(0.81)、骨(0.72)、胃(0.64)、盲腸(0.57)、心臓(0.51)、血液(0.43)	
		雄		坐骨神経(38.9)、脂肪(28.9)、肝臓(22.3)、脊髄(21.5)、精囊(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)	
	反復投与	10 mg/kg 体重	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)
			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

尿中代謝物についてはいずれの投与群でもいくつかの極性代謝物が検出されたが、親化合物は検出されなかった。糞中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親化合物及びアセトアルデヒドのみが検出された。その濃度は T_{max} 時に親化合物が 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 $T_{1/2}$ 時では、親化合物が 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、 CO_2 として排泄されるものと考えられた。(参照 2、53、58)

2. 植物体内運命試験

(1) いちご

液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 1.5 kg ai/ha で、いちご² (品種不明) の茎葉から 9 インチ (約 22.9 cm) 離し、定植列に平行かつ点状に土壤散布後、1、7、14、28、42、56、70、84 及び 98 日後に試料として葉、果実及び土壤 (試験終了時のみ) を回収し、植物体内運命試験が実施された。

散布 56 日後で最高濃度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。試料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されなかった。試験終了時における土壤の平均放射能濃度は、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、土壤中からの放射能回収率は散布 70 日後の時点で総処理放射能 (TAR) の 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壤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壤中で分解されてできた $^{14}\text{CO}_2$ 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壤中では、散布部位から垂直また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

液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 15 kg ai/ha 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、平行かつ線状に土壤散布後、48 日後に試料として葉部と根部を採取し、植物体内運命試験が実施された。

根部、葉部、土壤及びメタアルデヒド散布ライン上の土壤における平均残留放射能濃度は、それぞれ 0.61、2.9、2.1 及び 1,100 mg/kg であった。抽出性残留放射能は、植物体内、土壤中及び散布ライン上土壤の総残留放射能 (TRR) のそれぞれ 40~48、64 及び 99% であり、すべてがメタアルデヒドであった。総回収率は 13% TAR であった。

メタアルデヒドは過剰 (実用最高処理濃度の 10 倍) に土壤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 $^{14}\text{CO}_2$ として気化するものと考えられた。(参照 4、53)

² 土壤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

(3) 水稻

^{14}C -メタアルデヒドの 1,000 mg/kg 試験溶液を約 5 kg ai/ha で、水稻（品種：コシヒカリ）の移植 1 週間後の田面水中に添加し、114 日後の登熟期に試料として、根部、稲わら、玄米及びもみ殻を採取し、植物体内運命試験が実施された。

玄米、もみ殻、稲わら及び根部における残留放射能濃度は 0.59、0.55、0.65 及び 0.88 mg/kg であった。また、対照区の植物体でも 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 $^{14}\text{CO}_2$ となり、それが植物体に取り込まれることが考えられた。玄米中の残留放射能のほとんど (92%TRR) が抽出残渣に存在し、 α -アミラーゼ処理で 43%TRR、プロテアーゼ処理で 26%TRR が可溶化したことから、 ^{14}C -メタアルデヒドがデンプン、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。また、稲わら中においても残留放射能のほとんど (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。

稲わら抽出液中の放射能成分 (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能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ていなかった。

メタアルデヒドは水田土壌中で $^{14}\text{CO}_2$ 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または水稻体内で吸収後、アセトアルデヒドや酢酸に代謝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 15 kg ai/ha でみかん（品種：青島）全体に散布し、散布直後、1 及び 2 カ月後に試料として果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

散布直後、0.46%TAR が植物体から検出され、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 カ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 カ月後の植物中放射能に対する割合は、果肉、果皮及び葉でそれぞれ 71.2、15.8 及び 12.0%TRR 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及びその他が、それぞれ 0.008 及び 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%TRR 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壤に落下し、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 カ月で消失し、一部は植物に吸収され、 $^{14}\text{CO}_2$ や他の低分子代謝物を経てさまざまな植物体構成成分となると考えられた。(参照 6)

(5) レタス

液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 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、平行かつ線状に土壤散布後、28 日後に試料として内葉及び外葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

内葉、外葉、土壤及びメタアルデヒド散布ライン上の土壤における平均残留放射能濃度はそれぞれ 2.4、2.4、3.9 及び 1,530 mg/kg であった。各々の放射能の 90%TRR 以上が抽出性であり、すべてがメタアルデヒドであった。総回収率は 22%TAR であった。

メタアルデヒドは過剰に土壤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 $^{14}\text{CO}_2$ として気化するものと考えられる。

放射能測定結果が過大 (262、167%TAR 等) であったこと、また、作物からの回収率が低値 (20~80%TAR) であり、試験手法になんらかの問題があると考えられたが、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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

^{14}C -メタアルデヒドを微砂質壤土(米国、カリフォルニア州)に 10.5 mg/kg となるように添加し、25℃、暗所で 365 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

365 日後では 74%TAR が水酸化カリウム水溶液中に捕集され、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 $^{14}\text{CO}_2$ (64%TAR) であった。また、水酸化カリウム水溶液中に 5.3%TAR が残ったことから、 $^{14}\text{CO}_2$ 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る未知分解物が検出されたが、濃縮の過程で 55.4~71.9%TAR が消失した。土壤中からの抽出物(365 日後で 4.0%TAR)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 カ月以降は 16~18%TAR の範囲で一定となった。メタアルデヒドの土壤中推定半減期は 67.2 日であった。

メタアルデヒドは好氣的条件下の土壤中直接またはパラアルデヒド、アセトアルデヒドを経由して $^{14}\text{CO}_2$ に分解されるものと考えられた。(参照 8)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

^{14}C -メタアルデヒドを微砂質壤土及び埴壤土(ドイツ、フランクフルト近郊)ならびに砂壤土(ドイツ、ホッフハイム)に 4.8 mg/kg となるように添加後、20℃、暗所で 200 日間インキュベートする氣的土壤中運命試験が実施された。

いずれの土壤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推定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推定半減期は 9.62 日であった。(参照 9)

(3) 土壤中運命試験(好氣的及び嫌氣的土壤)

^{14}C -メタアルデヒドを微砂質壤土(米国、カリフォルニア州)に 10.2 mg/kg となるように添加し、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トする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、水酸化カリウム水溶液に 8.3%TAR、エチレングリコール捕集液に 2.1%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。水酸化カリウム水溶液に捕集される放射能はほとんど増加せず、90日後で9.5%TARであった。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。メタアルデヒドの推定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

4種類の国内土壤〔洪積土・埴壤土(茨城)、沖積鈹質土(高知)、細粒グライ土(石川)、洪積土・埴壤土(和歌山)〕を用いた土壤吸着試験が実施された。

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

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、メタアルデヒドを $5 \mu\text{g/mL}$ となるように加え、25 及び 40°C 、暗所で60日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

メタアルデヒドは、pH 4 の25 及び 40°C で分解が認められ、推定半減期はそれぞれ15日及び37時間であった。pH 7 及び9では分解率が小さく、推定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

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (Tris 緩衝液)、pH 7 (HEPES 緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、 ^{14}C -メタアルデヒドをそれぞれ23、25、23.1 及び $25.5 \mu\text{g/mL}$ となるように加えた後、 25°C で32日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

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、正確な推定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

pH 7.0 の HEPES 緩衝液に ^{14}C -メタアルデヒドを $32 \mu\text{g/mL}$ (非光増感試験) または $28 \mu\text{g/mL}$ (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（光強度：269 W/m²、測定波長：300～750 nm）を照射して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、メタアルデヒドの推定半減期は光照射区で 526 日（増感区）及び 1,110 日（非増感区）、暗所対照区で 2,220 日（増感区）及び 1,380 日（非増感区）であった。（参照 14）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（長野、鹿児島及び熊本）、洪積土・壤土（愛知及び鹿児島）、火山灰土・砂壤土（鹿児島）、沖積土・埴壤土（宮崎）及び細粒灰色低地土・埴土（佐賀）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。（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	畑地条件	純品	火山灰土・壤土（長野）	125 日
		25 mg /kg	洪積土・壤土（愛知）	105 日
		D	火山灰土・壤土（鹿児島）	6 日
		1.0 mg ai/kg	洪積土・埴土（鹿児島）	8 日
	湛水条件	純品	細粒灰色低地土・埴土	140 日
		6.0 mg/kg	火山灰土・埴土（熊本）	200 日
圃場試験	畑地土壌	SC	火山灰土・壤土（長野）	4 日
		2.1 kg ai/ha	洪積土・壤土（愛知）	3 日
		G	火山灰土・砂壤土	1 日以内
		2.7 kg ai/ha	沖積土・埴壤土	8 日
	水田土壌	G	細粒灰色低地土・埴土	1 日以内
		6 kg ai/ha	火山灰土・埴土（熊本）	1 日以内

※D：粉剤、SC：フロアブル剤、G：粒剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、レタス及びみかんを用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表3に示されており、最高値は、最終散布14日後に収穫したレタスの1.47 mg/kgであった。(参照17~19、64)

表3 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 圃場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1997年	6.0 ^G	2	2	76~80	<0.05	<0.05
水稻 (稲わら) 1997年	6.0 ^G	2	2	76~80	<0.05	<0.05
レタス (茎葉) 1998年	2.25 ^{SC}	2	3	14	1.47	0.86
温州みかん (果肉) 1997年	10.8~15.0 ^{SC}	2	3	30 60	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
温州みかん (果皮) 1997年	10.8~15.0 ^{SC}	2	3	30 60	0.24 0.12	0.11* 0.07*

注) G: 粒剤、SC: フロアブル剤

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

(2) 魚介類における最大推定残留値

メタアルデヒドの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メタアルデヒドの水産 PEC は 5.9 µg/L、BCF は 1 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.030 mg/kg であった。(参照 65)

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メタアルデヒドを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表4に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からメタアルデヒドが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、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行った。

表4 食品中より摂取されるメタアルデヒドの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (平均体重:53.3 kg)		小児 (1~6歳) (平均体重:15.8kg)		妊婦 (平均体重:55.6kg)		高齢者(65歳以上) (平均体重:54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
レタス	0.86	6.1	5.26	2.5	2.15	6.4	5.50	4.2	3.61
みかんの皮	0.11	0.1	0.011	0.1	0.011	0.1	0.011	0.1	0.011
魚介類	0.030	94.1	2.82	42.8	1.28	94.1	2.82	94.1	2.82
合計			5.66		3.44		8.33		6.44

注)・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうち、メタアルデヒドが最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照表3)。

- ・「ff」:平成10~12年の国民栄養調査(参照68~70)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたメタアルデヒドの推定摂取量(μg/人/日)
- ・水稲、温州みかん(果肉)については、申請された使用方法全データが定量限界未満(<0.005 mg/kg)であったため、推定摂取量の計算はしていない。

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5に示されている。(参照20)

表5 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	概要	
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3	0、10、 30、100	10	30	30 mg/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、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。
	ヘキソバル ピタール 睡眠	ICR マウス	雄 8	0、10、 30、100	100	—	影響なし。
	痙攣誘発 作用	ICR マウス	雄 10	0、3、10、 30、100	3	10	10 mg/kg 体重投与群で痙攣誘発傾向、30 mg/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	SD 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	SD ラット	雄 6	0、10、30、 100、300	10	30	30 mg/kg 体重以上投与群で収縮期血圧上昇、300-mg/kg 体重投与群で徐脈。

自律神経系	瞳孔径	SD 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	ICR マウス	雄 8	0、10、 30、100	30	100	有意に充進。
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、 30、100	100	—	影響なし。
血液	血液凝固、 PT、APTT	SD ラット	雄 6	0、30、 100、300	300	—	影響なし。

・すべて強制経口投与した。

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

メタアルデヒド（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 21～27）

表 6 急性毒性試験結果概要

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、後肢の引きずり、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、後肢の引きずり、体重の増加、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	>5,000	>5,000	軽度の嗜眠、立毛、肝及び脾の暗色化、腎の蒼白もしくは斑紋形成
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 ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚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 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

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

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 個体別肝比重量³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 ・ 個体別肝比重量減少 ・ 心、脾絶対重量減少
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた主な所見は表 10 に示されている。

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

表 10 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（5例） ・ 体重増加抑制 ・ 腎比重量減少 ・ 肝腫大/肥大 ・ 肝細胞質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝慢性炎症、肝細胞質空胞化、肝細胞壊死
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡（3,000 ppm 投与群 2 例、10,000 ppm 投与群 1 例） ・ 体重増加

³ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

1,000 ppm 以上	・肝急性炎症、肝細胞壊死、肝細胞肥大	・肝細胞肥大
300 ppm 以上	・肝比重量増加 ・肝細胞核大小不同	・肝比重量増加 ・肝細胞核大小不同
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 6 カ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 11 参照)投与による 6 カ月間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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

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

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において前立腺及び精巣のび慢性萎縮が認められ、雌では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 20.2 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 86.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 34、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 2,500 ppm:平均検体摂取量は表 12 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

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