

2007/3/28 農薬専門調査会幹事会第 1 4 回会合メタアルデヒド 評価書（案）たたき台

（案）

農薬評価書

メタアルデヒド

2 0 0 7 年 3 月 2 8 日

食品安全委員会農薬専門調査会

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	3
・ 要約	5
・ 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
・ 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	9
(1) イチゴ	9
(2) てんさい	9
(3) 水稻	10
(4) みかん	10
(5) レタス	11
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験	11
(2) 好氣的土壌中運命試験	12
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	12
(4) 土壌吸着試験	12
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 加水分解試験	13
(3) 水中光分解試験	13
5. 土壌残留試験	13
6. 作物残留試験	14
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	17
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	17

(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)	19
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)	20
(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)	22
12. 生殖発生毒性試験	23
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	23
(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	25
14. その他の毒性試験	26
(1) ラットにおける <i>in vivo</i> 中期肝発がん性試験	26
(2) 文献における各種試験	27
(3) 各試験における神経毒性症状	27
・ 総合評価	29
・ 別紙1:検査値等略称	32
・ 参照	34

< 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登録申請(食用作物)に係る連絡
及び基準設定依頼
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55)
2005年 11月29日 残留農薬基準告示(参照56)
2006年 7月18日 厚生労働大臣より残留基準設定(暫定基準)に係る食品健康
影響評価について追加要請(参照57)
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58)
2006年 9月29日 追加資料受理(参照54)
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)

< 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	本間清一
見上 彪	本間清一	*: 2007年2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)	高木篤也	林 真
廣瀬雅雄(座長代理)	武田明治	平塚 明
石井康雄	津田修治*	吉田 緑
江馬 真	津田洋幸	*: 2005年10月~
太田敏博	出川雅邦	
小澤正吾	長尾哲二	

1 (2006年4月1日から)

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

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(イチゴ、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、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2.2mg/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。

事務局より：ラットの発がん性試験において肝細胞腺腫の発生頻度が増加していますので、下線部のように記述しました。

．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

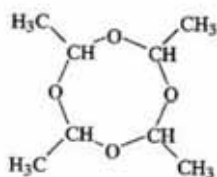
4．分子式

$C_8H_{16}O_4$

5．分子量

176.2

6．構造式



7．開発の経緯

メタルデヒドはナメクジ、カタツムリ類への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。

メタルデヒドは1999年9月にロンザジャパン株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく登録申請がなされている。（参照1）

・試験結果概要

各種運命試験(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(^{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限り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(ラット)

^{14}C -メタアルデヒドをSDラット(1群雌雄各5匹)に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、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、大部分が呼気中に排出された(71.7～92.9%TAR)。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 $\mu\text{g/mL}$ であった。半減期($T_{1/2}$)は3.4(雄)～8.8(雌)時間であった。

メタアルデヒドの各投与群における主な組織の残留放射能は表1に示されている。

表1 主な組織の残留放射能($\mu\text{g/g}$)

投与条件			血漿中最高濃度到達時	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)、精囊(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)、精囊(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)
		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)、
	高用量	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)

		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 $4.90 \sim 7.37 \mu\text{g/mL}$ 、アセトアルデヒドが $0.62 \sim 1.14 \mu\text{g/mL}$ であった。また半減期 ($T_{1/2}$) 時では、未変化体が $1.42 \sim 2.42 \mu\text{g/mL}$ 、アセトアルデヒドが $0.80 \sim 1.37 \mu\text{g/mL}$ 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)

(抄録 199~207p)

2. 植物体内運命試験

(1) イチゴ

^{14}C -メタアルデヒドの4%液剤を約 1.5 kg ai/ha の割合で、イチゴ¹(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)を回収し、メタアルデヒドのイチゴ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さ

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イチゴを選択した

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後 70 日の時点で 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% 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)

(抄録 208 ~ 211p)

(2) てんさい

^{14}C -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 40 ~ 48、64 及び 99% TRR であり、全てがメタアルデヒドであった。総回収率は処理放射能の 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 $^{14}\text{CO}_2$ として気化するものと考えられた。(参照 4,53)

(抄録 216 ~ 219p)

(3) 水稻

^{14}C -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 $^{14}\text{CO}_2$ 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 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 ^{14}C 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% が回収されたことから、 ^{14}C 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成分 (TRR の 17%) 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、TRR の 10%

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壤中では $^{14}\text{CO}_2$ に分解され炭酸同化作用で水稻体内に吸収されることが及び水田土壤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）（抄録 220～224p）

（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、メタアルデヒドの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、散布放射能（TAR）の 0.46%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。その他は土壤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%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、その他が 0.008、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 ヶ月で消失し、一部は植物に吸収され、 $^{14}\text{CO}_2$ や他の低分子分解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）（抄録 225～228p）

（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、平行かつ線状に土壤散布後、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、土壤及びメタアルデヒド散布ライン上土壤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。総回収率は処理放射能の 22%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。

なお、土壌中のメタアルデヒドの分析において、処理量の 262、167%等の数値があり、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）

（抄録 212～215p）

3．土壌中運命試験

（1）好氣的土壌中運命試験

^{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 日後では添加放射能の 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 $^{14}\text{CO}_2$ （処理放射能の 64%）であった。また、KOH 溶液中に処理放射能の 5.3%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 日後で添加放射能の 11.0%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）

（抄録 229～231p）

（2）好氣的土壌中運命試験

^{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 日後で処理放射能の 1.3～1.6%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）（抄録 232～234p）

（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は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)(抄録235~237p)

(4) 土壌吸着試験

メタアルデヒドの土壌吸着試験が4種類の国内土壌[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量に基づく吸着係数は $K_{padsoc}=31.2$ であった。他の土壌においては水相での残存率が90%以上であり、土壌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)(抄録238~243p)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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 $\mu\text{g/mL}$ になるように加え、25及び40、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)(抄録p247~249)

(2) 加水分解試験

^{14}C -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 $\mu\text{g/mL}$ (pH5)、25 $\mu\text{g/mL}$ (pH7,Tris)、23.1 $\mu\text{g/mL}$ (pH7,HEPES)、25.5 $\mu\text{g/mL}$ (pH9)となるように加えた後、25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)

(抄録252~254p)

(3) 水中光分解試験

^{14}C -メタアルデヒドを pH7.0 の HEPES 緩衝液に濃度が 32 $\mu\text{g/mL}$ (非光増感試験) 又は 28 $\mu\text{g/mL}$ (光増感試験) になるように加えた後、25℃ で 626 時間キセノン光 (300 ~ 750 nm の範囲で 269 W/m^2) 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)(抄録 244 ~ 246p)

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約 6 ~ 125 日、圃場試験では 1 日以内 ~ 約 8 日であり、水田土壌の容器内試験では約 140 ~ 200 日、圃場試験では 1 日以内であった。(参照 15、16)(抄録 15 ~ 20p)

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 25 mg /kg	火山灰壤土	125 日
		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 6.0 mg/kg	細粒灰色低地埴土	140 日
		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た。その結果は表 3 に示されており、水稻(玄米)ではメタアルデヒドは検出限界以下であった。(参照 17 ~ 19)(抄録 12 ~ 14p)

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
水稲 (玄米) 1997年	2	6.0	2	76~ 80	<0.05	<0.05
水稲 (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以下の場合は検出限界値の平均に<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以下だったため、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5に示されている。
(参照20)(抄録162~165p)

表5 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、100mg/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 時間後に縮腫がみられた。
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 6 に示されている。(参照 21～27,52)(抄録 37～45p)

表 6 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

				攣、跳躍性座攣、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	> 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）（抄録 46～49p）

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）（抄録 50～51p）

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 2500ppm：平均検体摂取量は表 7 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 7 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 8 に示されている。

本試験の無毒性量は、750ppm 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、雌雄で 250ppm（雄：18.9mg/kg 体重/日、雌：22.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

（抄録 52～56p）

表 8 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	・ 個体別肝比重量²減少 ・ 肝腫大	・ 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	・ 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 9 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 9 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 10 に示されている。

本試験の無毒性量は、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、雌雄で 100ppm（雄：19.0mg/kg 体重/日，雌：23.7mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33,53）（抄録 57～61p）

表 10 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	・ 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	・ 肝慢性炎症、肝細胞質空胞化、肝細胞壊死
3000 ppm 以上	・ 肝腫大	・ 死亡（3000ppm 投与群 2 例 10000ppm 投与群 1 例） ・ 体重増加
1000 ppm 以上	・ 肝急性炎症、肝細胞壊死、肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
300ppm	・ 肝比重量増加	・ 肝比重量増加

²体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

以上	・肝細胞核大小不同	・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９０mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表１１参照）投与による６ヶ月間の亜急性毒性試験が実施された。

表 11 イヌ 6 ヶ月間亜急性毒性試験平均検体摂取量

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

60mg/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。

本試験の無毒性量は、60mg/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ため、雄で 20.2mg/kg 体重/日、雌で 86.7mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 34,53）（抄録 62～65p）

（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 2500ppm：平均検体摂取量は表 12 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 12 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 13 に示されている。

2500ppm 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れた。

本試験の無毒性量は、500ppm 投与群の雌雄で自発運動量の増加等が認められたため、雌雄で 100ppm（雄：7mg/kg 体重/日、雌：8mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 35）
（抄録 66～69p）

表 13 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	・後肢握力増加 ・自発運動量増加	・切迫と殺（1例） ・自発運動量増加
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

11. 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90mg/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14に示されている。

本試験の無毒性量は、30mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡が認められたため、雌雄で10mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 36、53）（抄録 121～126p）

表14 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	・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	・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5000ppm：平均検体摂取量は表15参照）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15 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		50ppm	1000ppm	5000ppm
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 16 に示されている。

本試験の無毒性量は、雄は 1000ppm 以上投与群で肝細胞肥大等が、雌は 1000ppm 以上投与群で血中コレステロールの増加等が認められたため、雌雄とも 50ppm（雄：2.2mg/kg 体重/日、雌：3.0mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 37,53）

（抄録 70～95p）

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毒性所見

投与群	雄	雌
5000ppm	・ 甲状腺傍濾胞細胞過形成、腎尿管拡張	・ 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
1000ppm 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
50ppm	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 17 に、また腫瘍性病変の発生数は表 18 に、肝細胞肥大の発生数は表 19 に示されている。肝細胞肥大に関しては、50ppm 投与群雄で対照群 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、50ppm 投与群雄での肝細胞肥大は毒性所見と取らなかった。

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歩行異常に関する症状と時期

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	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 [516-591]	3 [554-702]	2 [568-660]	8 [489-715]	4 [407-722]	6 [464-666]	9 [422-729]	8 [344-725]	11 [435-728]	5 [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
アリコ [®] トリノ [®]						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 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腫瘍性病変

性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
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 19 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				
投与量 (ppm)	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2	0 対照 1	50	1000	5000	0 対照 2
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 300ppm：平均検体摂取量は表 20 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 20 マウス 18 ヶ月間発がん性試験の平均検体摂取量

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

300ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められた。300ppm 投与群の雄の肺腺がんには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 21 参照）。

表 21 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				
投与量 (ppm)	0 対照 1	25	100	300	0 対照 2
検体数	60	60	60	60	60
肺腺がん	0	2	1	6*	3
発生率	0.0	3.0	1.6	10.0	5.0

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

本試験の無毒性量は、300ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたため、雌雄で 100ppm（雄：16mg/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）（抄録 106～120p）

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。

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: 平均検体摂取量は表 22 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 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 23 に示されている。脊椎、肝等への影響が認められた。

メタアルデヒド投与とは無関係と考えられる死亡が 2000ppm 投与群の F₁ 雌 3 例(死因: 敗血性塞栓(1 例) 不明(2 例))、1000ppm 投与群の F₁ 雄 1 例(死因: リンパ肉腫)、50ppm 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屠殺)、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屠殺(1 例))が認められた。

本試験の無毒性量は、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、雌雄で 1000ppm(P 雄: 69mg/kg 体重/日, P 雌: 81mg/kg 体重/日, F₁ 雄: 65mg/kg 体重/日, F₁ 雌: 81mg/kg 体重/日) 児動物では 2000ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたため、雄で 2000ppm、雌で 1000ppm(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 39,53,56)

(抄録 127 ~ 135p)

表 23 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 ・膀胱拡張膨満/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	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

動物	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。

母動物の 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。

本試験の無毒性量は、母動物の 150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたため、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)(抄録 143~146p)

(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。

母動物及び胎児における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。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 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)(抄録 147~150p)

13. 遺伝毒性試験

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において、試験結果は全て陰性であった(表 24)。

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)

(抄録 147~161p)

表 24 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/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株	0.26 ~ 160 μg/プレート (+/-S9) 4 ~ 32 μg/プレート (+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 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 (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 25 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 25 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	200ppm	1000ppm	5000ppm
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 5000 ppm 投与動物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)の高用量は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 48,52)
(抄録 96～99p)

(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5000ppm)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26参照)。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 26 ラット慢性毒性/発がん性試験でみられた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)(抄録 100～105p、136～142p)

(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25及び表26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は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、振戦及び間代性痙攣/痙攣などが認められた。(参照 56)

表 25 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、立毛、嗜眠、流涎、 眼瞼下垂、振戦、排尿、下 痢、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、間代性痙攣/痙 攣、運動性低下、流涎
	雌	10	90	運動失調、振戦、間代性痙 攣/痙攣
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
	雌	3.0	314	運動失調、不全麻痺
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	164	-
発生毒性試験 (強制経口・ラット)	母 動物	75	150	-
発生毒性試験 (強制経口・ウサギ)	母 動物	80	-	-

表 26 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時間後に軽度な自発運動の亢進
ヘキソバルビ 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
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	瞳孔径縮小
腸管輸送 能	マウス	雄	30	100	腸管輸送能亢進。
懸垂動作	マウス	雄	100	-	-
血液凝固、 PT、APTT	ラット	雄	300	-	-

【事務局より】

調査会に提出した評価書たたき台には記載しませんでした。総合評価に神経毒性に関する記述（下線部）を加えたのに併せ、追加資料要求事項に対する回答資料中にありました神経毒性総括表及び一般薬理試験の表を記載しました。なお、試験名は評価書中の表現に合わせて修正してあります。

・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を実施したところ、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時間後の組織内濃度は坐骨神経、肝、脂肪及び脊髄において高濃度であった。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。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。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。

イチゴ、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を実施したところ、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。

土壤中運命試験を実施したところ、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を実施したところ、pH4では25及び40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、pH7及び9では加水分解は認められなかった。

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）が実施したところ、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（玄米及び稲わら）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を実施したところ、玄米中の残留量は全ての時期で検出限界以下であった。

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。

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

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毒性は、マウス、ラット、イヌで肝に、ラット、イヌでは神経症状として認められた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで19.0 mg/kg 体重/日、ラットで7 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、マウスで16 mg/kg 体重/日、ラットで2.2 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 81mg/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。

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、脊椎脱臼、脊髄での出血及び壊死が、マウスを用いた痙攣誘発作用試験（3, 10, 30 及び 100 mg/kg 体重/日）では 10 mg/kg 体重/日以上との投与群で強直性屈曲及び強直性伸展痙攣がそれぞれ認められたほか、ラットを用いた 3 世代繁殖試験（参照 49 の文献）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る。さらに加えて、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漿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本剤の体内からの消失とともに正常に回復すると考えられる。

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で 80 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、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を実施したところ、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。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 27 に示されている。

表 27 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：肝細胞肥大

⁴ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	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
	2 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	雄：2.2 雌：3.0	雄：44.0 雌：60.4	雄：肝細胞肥大等 雌：血中コレステロール増加 等
	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 雌雄：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	90 日間亜急性 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
	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。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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2.2mg/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)と設定した。

ADI	0.022mg/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）	2.2mg/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	ジエ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 fur Biologische Forshung (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 fur Pharmakologi 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 TOXICITY 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-siryou1-1.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-siryou1-3.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 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
- 57 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-siryou1-1-b.pdf>)
- 58 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-siryou1-4.pdf>)
- 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/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_14.html)
- 61 国民栄養の現状 - 平成 10 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 62 国民栄養の現状 - 平成 11 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 63 国民栄養の現状 - 平成 12 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002 年