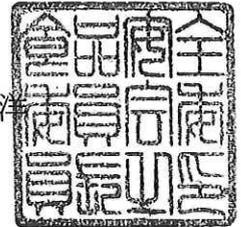




府 食 第 7 1 号
平成 29 年 2 月 14 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 7 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を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 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

メタアルデヒドの一日摂取許容量を 0.022 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

メタアルデヒド (第5版)

2017年2月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) 吸収.....	11
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 水稻.....	13
(2) てんさい.....	14
(3) みかん.....	14
(4) いちご.....	15
(5) レタス<参考資料>.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	16
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	16
(3) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(4) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験①.....	17
(2) 加水分解試験②.....	18
(3) 水中光分解試験.....	18

5. 土壌残留試験	18
6. 作物等残留試験	19
(1) 作物残留試験	19
(2) 魚介類における最大推定残留値	19
(3) 推定摂取量	19
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	24
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	25
(3) 6か月間亜急性毒性試験（イヌ）	26
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	27
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	31
(2) 発生毒性試験（ラット）	32
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	32
13. 遺伝毒性試験	32
14. その他の試験	33
(1) ラットを用いた <i>in vivo</i> 中期肝発がん性試験	33
(2) 文献における各種試験	34
(3) 各試験における神経症状	35
III. 食品健康影響評価	37
・別紙1：検査値等略称	43
・別紙2：作物残留試験成績（国内）	44
・別紙3：作物残留試験成績（海外）	49
・別紙4：推定摂取量	52
・参照	53

<審議の経緯>

－第1版関係－

- 1959年 6月 8日 初回農薬登録（非食用作物）
- 2003年 12月 19日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：稲）
- 2003年 12月 25日 厚生労働大臣から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 関係書類の接受
- 2004年 1月 8日 第26回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 2月 25日 第7回農薬専門調査会
- 2005年 4月 12日 追加資料受理（参照51）
- 2005年 8月 31日 第35回農薬専門調査会
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照52）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0718001号）（参照53）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 9月 29日 追加資料受理（参照54）
- 2007年 2月 19日 第8回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 3月 28日 第14回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会（報告）
- 2007年 5月 24日 から6月22日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 7月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 7月 19日 第199回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照55）
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示（参照56）

－第2版関係－

- 2008年 7月 15日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みかん及びレタス）、魚介類に係る基準値設定依頼
- 2008年 12月 9日 厚生労働大臣から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1209004号）、関係書類の接受（参照57～59）
- 2008年 12月 20日 第266回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 1月 21日 第47回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 2月 3日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照60）
- 2010年 8月 10日 残留基準告示（参照61）

－第3版関係－

2010年 8月 4日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ）

2010年 9月 9日 厚生労働大臣から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 0909 第 10 号）

2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照 62～67）

2010年 9月 16日 第 348 回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 5月 13日 第 72 回農薬専門調査会幹事会

2011年 6月 21日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2011年 6月 23日 第 387 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 68）

2012年 8月 20日 残留基準告示（参照 69）

－第 4 版関係－

2013年 3月 7日 インポートトレランス設定の要請（いちご）

2013年 4月 5日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：水稲及びかんきつ）

2013年 6月 11日 厚生労働大臣から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 0611 第 12 号）

2013年 6月 12日 関係書類の接受（参照 70～73）

2013年 6月 17日 第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 9月 26日 追加資料受理（参照 74）

2013年 10月 21日 第 491 回食品安全委員会（追加資料説明）

2013年 11月 19日 第 98 回農薬専門調査会幹事会

2013年 11月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2013年 12月 2日 第 496 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 75）

2014年 11月 17日 残留農薬告示（参照 76）

－第 5 版関係－

2015年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：はくさい、れんこん等）

2016年 7月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請（厚生労働省発生食 0711 第 7 号）

2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照 77～79）

2016年 7月 19日 第 615 回食品安全委員会（要請事項説明）

2016年 10月 7日 第 57 回農薬専門調査会評価第二部会

2016年 10月 31日 第 141 回農薬専門調査会幹事会

2016年 11月 15日 第 629 回食品安全委員会（報告）

2016年 11月 16日 から 12月 15日 まで 国民からの意見・情報の募集

2017年 1月 25日 第 144 回農薬専門調査会幹事会

2017年 2月 8日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2017年 2月 14日 第 638 回食品安全委員会（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)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<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

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明

太田敏博

津田洋幸

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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 眞 (座長代理)

相磯成敏

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

平塚 明

福井義浩

藤本成明

赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2016年4月1日から)

- ・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
- ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
- ・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
- ・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

<第 98 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

<第 57 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清	松本清司
------	------

<第 141 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

<第 144 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

要 約

エタナール重合体の殺虫剤である「メタアルデヒド」(CAS No.108-62-3)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。なお、今回、作物残留試験(はくさい、れんこん等)の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻、いちご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メタアルデヒド投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大等)及び神経系(運動失調等:ラット及びイヌ)に認められた。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。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で肝細胞腺腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.2 mg/kg 体重/日であったことから、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。

また、メタアルデヒドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

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-tetraoxacyclooctane

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

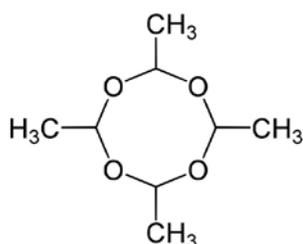
4. 分子式

$C_8H_{16}O_4$

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、カタツムリ類への殺虫効果を持つエタナール重合体の農薬であり、我が国ではこれまで稲、レタス、みかん等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。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：はくさい、れんこん等）がなされている。

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（以下「 ^{14}C -メタアルデヒド」という。）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比放射能（質量放射能）からメタアルデヒドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

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。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に ^{14}C -メタアルデヒドを低用量で単回経口投与（以下[1.]において「反復投与」という。）し、動物体内運命試験が実施された。（参照 2、54）

（1）吸収

① 血中濃度推移

低用量単回投与群における C_{max} は、投与 1~4 時間後で 5.8~6.4 $\mu\text{g/mL}$ であった。 $T_{1/2}$ は、雄で 3.4 時間、雌で 8.8 時間であった。

② 吸収率

排泄試験[1.(4)]で得られた投与後 168 時間の尿、呼気、組織及びカーカス¹中放射能の合計から、メタアルデヒドの経口投与後の吸収率は 91.5%~102%と算出された。

（2）分布

各投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

群	投与量	性別	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(0.950)、肺(0.888)、精嚢(0.878)、腎臓(0.833)、脾臓(0.824)、カーカス(0.822)、骨(0.755)、胃(0.746)、精巣(0.672)、前立腺(0.657)、心臓(0.549)、筋肉(0.542)、大腸(0.496)、血液(0.460)
		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(0.996)、腎臓(0.913)、カーカス(0.824)、脳(0.814)、骨(0.722)、胃(0.640)、盲腸(0.574)、心臓(0.507)、血液(0.431)
	100 mg/kg 体重	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)、カーカス(8.82)、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)、カーカス(8.18)、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)、血液(4.02)
反復投与	10 mg/kg 体重	雄		坐骨神経(2.07)、肝臓(1.89)、脂肪(1.76)、脊髄(1.48)、精嚢(1.47)、胃(1.34)、腎臓(1.23)、脾臓(1.18)、肺(1.18)、骨(1.01)、前立腺(0.89)、カーカス(0.821)、脳(0.72)、心臓(0.71)、精巣(0.65)、小腸(0.63)、血液(0.578)
		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(0.957)、脾臓(0.939)、骨(0.751)、カーカス(0.738)、小腸(0.663)、盲腸(0.626)、脳(0.563)、心臓(0.521)、大腸(0.501)、筋肉(0.450)、血液(0.390)

* : 低用量の雄で投与 2 時間後、雌で 3 時間後、高用量投与群及び反復投与群では試料を採取せず。

(3) 代謝

体内分布試験[1. (2)]で得られた低用量単回投与群の投与 2～3 時間後の血漿及び排泄試験[1. (4)]で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。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、分析は行われなかった。

尿中代謝物とし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、未変化のメタアルデヒドは検出されなかった。

血漿中代謝物としては、未変化のメタアルデヒド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} 時に未変化のメタアルデヒドが 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、未変化のメタアルデヒドが 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。

(4) 排泄

投与方法及び投与量にかかわらず、投与後 48 時間以内に 71.7% TAR ～92.9% TAR が呼気中に排泄された。投与後 168 時間での尿中排泄率は 2.55% TAR ～5.05% TAR 、糞中排泄率は 2.49% TAR ～2.84% TAR であった。また、呼気中への排泄は 78.0% TAR ～98.4% 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。組織及びカーカスには 7.27% TAR ～10.7% TAR が認められた。

表 2 投与後 168 時間の尿、糞、組織及びカーカス並びに揮発成分中残存率 (% TAR)

投与群	10 mg/kg 体重 単回投与		100 mg/kg 体重 単回投与		10 mg/kg 体重 反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	3.27	4.14	3.44	5.05	2.55	3.46
糞	2.78	2.68	2.49	2.84	2.73	2.65
組織及び カーカス	10.7	9.71	10.4	8.47	8.77	7.27
揮発性成分	98.4	93.0	89.0	78.0	90.7	85.2

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻 (品種：コシヒカリ) の第 3 葉期の幼苗を移植 1 週間後の田面水中に ^{14}C -メタアルデヒドを約 5 kg ai/ha の用量で処理し、114 日後の登熟期に玄米、もみ殻、稲わら及び根部を採取して、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 0.591、0.554、0.649 及び 0.879 mg/kg であった。また、同じ温室内で栽培した対照区の植物体でも 0.096～0.174 mg/kg 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、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 -メタアルデヒドの ^{14}C がデンプン、タンパク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、稲わら中においては 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。

稲わら抽出液中の放射能成分 (17%TRR) には、未変化の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 を超える代謝物は認められなかった。

メタアルデヒドは水田土壌中で分解あるいは水稻体内に吸収され、 $^{14}\text{CO}_2$ や低分子代謝物を経て様々な植物体構成成分となると考えられた。(参照 5)

(2) てんさい

てんさい (品種 : remolacha) に、液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 15 kg ai/ha (実用最高処理濃度の 10 倍量) の用量で、定植列から 22.9 cm 離し、平行かつ線状に土壌散布し、処理 48 日後に根部、葉部、メタアルデヒド処理土壌及び周辺土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

根部、葉部、処理土壌及び周辺土壌における平均残留放射能濃度は、それぞれ 0.61、2.87、1,100 及び 2.13 mg/kg であった。抽出性残留放射能は、植物体内、処理土壌中及び周辺土壌中でそれぞれ 40%TRR～48%TRR、99%TRR 及び 64%TRR であり、全て未変化のメタアルデヒドであった。総回収率は約 13%TRR であった。

メタアルデヒドは過剰に土壌散布された場合に、てんさいの根部及び葉部に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、51)

(3) みかん

みかん (品種 : 青島) 全体に ^{14}C -メタアルデヒドを 15 kg ai/ha の用量で散布し、処理直後、1 及び 2 か月後の果実 (果肉及び果皮) 並びに葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理直後には、0.46%TRR が果実及び葉の洗浄液に認められた。洗浄液中放射能の主要成分は未変化のメタアルデヒドであり、果実及び葉の洗浄液からそれぞれ 25.4%TRR (6.61 mg/kg) 及び 67.8%TRR (133 mg/kg) 認められた。果実

抽出液中の放射能はごく僅かで、未変化のメタアルデヒドは果肉で 0.01 mg/kg、果皮で 0.190 mg/kg 認められた。

処理 1 か月後では、放射能は果実及び葉の洗浄液で 0.01%TAR、果実の抽出液で 0.04%TAR 認められた。残留放射能濃度は、果肉で 1.48 mg/kg、果皮で 1.0 mg/kg であった。未変化のメタアルデヒドは果肉及び果皮の抽出液中にそれぞれ 1.7%TRR (0.040 mg/kg) 及び 2.6%TRR (0.194 mg/kg) 認められた。

処理 2 か月後では、放射能は果実及び葉の洗浄液で 0.01%TAR、果実の抽出液で 0.09%TAR 認められた。残留放射能濃度は、果皮で 0.038 mg/kg であり、果肉では検出されなかった。未変化のメタアルデヒドは果皮の抽出液中に 0.038 mg/kg 認められた。

いずれの試料においても代謝物は同定されなかった。

みかんに散布したメタアルデヒドは、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 か月で消失し、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様々な植物体構成成分となると考えられた。(参照 6)

(4) いちご

いちご² (品種不明) に、液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 1.5 kg ai/ha の用量で、茎葉から 22.9 cm 離し、定植列に平行かつ点状に土壤散布し、処理 1、7、14、28、42、56、70、84 及び 98 日後に果実、葉及び土壤を採取して、植物体内運命試験が実施された。

放射能濃度は処理 56 日後に最も高く、果実で 0.015 mg/kg、葉で 0.018 mg/kg であった。果実及び葉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 15.2 cm までで 0.653 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 47.3%TAR であった。処理スポットからは 75.1%TAR が回収された。

植物体に認められた放射能は、メタアルデヒドが土壤で分解されて生成した $^{14}\text{CO}_2$ が空気を介して移行したものであり、メタアルデヒドは、土壤中では処理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、51)

(5) レタス<参考資料³>

レタス(品種 : lechuga)に液剤に調製した ^{14}C -メタアルデヒドを約 15 kg ai/ha

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 処理放射能に対する総回収率が過大 (262%TAR、167%TAR 等) であったこと、作物からの回収率が低値 (20%TAR~80%TAR) であり、試験手法に何らかの問題があると考えられたため参考資料とした。

(実用最高処理濃度の 10 倍量) の用量で、定植列から 22.9 cm 離し、平行かつ線状に土壤散布後、処理 28 日後に内葉、外葉、メタアルデヒド処理土壤及び周辺土壤を採取して、植物体内運命試験が実施された。

内葉、外葉、処理土壤及び周辺土壤における平均残留放射能濃度はそれぞれ 2.36、2.44、1,530 及び 3.90mg/kg であった。各試料中抽出性残留放射能は 90%TRR 以上であり、全て未変化の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された場合に、レタスの内葉及び外葉に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 7)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

壤土(米国)に ^{14}C -メタアルデヒドを 10.5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗条件下で最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

365 日後では 74.3%TAR が水酸化カリウム水溶液中に捕集され、そのうちの 86.5%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 $^{14}\text{CO}_2$ (64.3%TAR) であると考えられた。また、水酸化カリウム水溶液中にも 5.31%TAR が認められたことから、 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性分解物も存在すると考えられた。

処理 30、59 及び 120 日後のエチレングリコール捕集液には 2.5%TAR～5.8%TAR が認められ、濃縮の過程でそのうちの 55.4%～71.9%が消失したが、抽出液から未変化のメタアルデヒド並びにメタアルデヒド及び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。

土壤のメタノール抽出物(365 日後で 4.0%TAR)からは未変化のメタアルデヒド(0.6%TAR)、アセトアルデヒド(3.3%TAR)及びパラアルデヒド(0.4%TAR、59 日後のみ)が認められた。非抽出放射能は経時的に増加し、6 か月以降は 15.1%TAR～17.3%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又はパラアルデヒド及び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

シルト質壤土(ドイツ)、埴壤土(ドイツ)及び砂壤土(ドイツ)に ^{14}C -メタアルデヒドを 4.8 mg/kg 乾土となるように添加し、20℃の暗条件下で最長 200 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

いずれの土壌でも抽出放射能は急速に減少し、砂壤土で処理 100 日後に 0.9%TAR、微砂質壤土及び埴壤土で処理 200 日後に 1.6%TAR 及び 1.3%TAR 認められ、大部分が未変化の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。埴壤土の処理 50 及び 70 日後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）好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

壤土（米国）に ^{14}C -メタアルデヒドを 10.2 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下、25 °C の暗条件下で 30 日間インキュベートし、その後、湛水状態とし、窒素気流下の嫌氣的条件下でさらに最長 60 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌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 8.31%TAR、エチレングリコール捕集液に 2.06%TAR、非抽出画分に 10.4%TAR 認められた。

湛水により放射能の大半は水層に移行し、65.7%TAR～73.3%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 9.48%TAR であった。また、90 日後に未変化のメタアルデヒド及びアセトアルデヒドが 68.4%TAR 及び 7.00%TAR、45 日後にパラアルデヒドが 0.87%TAR 認められた。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、嫌氣的条件下の土壌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）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [洪積土・埴壤土（茨城）、沖積鈹質土（高知）、細粒グライ土（石川）及び洪積土・埴壤土（和歌山）] を用いて、メタアルデヒドの土壌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。他の土壌においては水層での残存率が 90% 以上であり、土壌層への吸着性が弱く、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 mg/L となるように添加し、25 及び 40°C の暗条件下で最長 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（トリス緩衝液）、pH 7（HEPES 緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、¹⁴C-メタアルデヒドをそれぞれ 23.1、25.0、23.1 及び 25.5 mg/L となるように添加し、25°C で最長 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 の HEPES 緩衝液に、¹⁴C-メタアルデヒドを 31.6 mg/L（非光増感試験）又は 28.0 mg/L（光増感試験）になるように添加し、25±1°C で最長 30 日間キセノン光（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メタアルデヒドの分解は認められず、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（①長野、②鹿児島）、火山灰土・埴土（熊本）、洪積土・壤土（愛知）、洪積土・埴土（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（容器内及びほ場）が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。（参照 15、16）

表 3 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）	
容器内試験	25 mg /kg [*]	火山灰土・壤土①	125	
		洪積土・壤土	105	
	1.0 mg ai/kg ^D	火山灰土・壤土②	6	
		洪積土・埴土	8	
	湛水条件	6.0 mg/kg [*]	細粒灰色低地土・埴土	140
			火山灰土・埴土	200
ほ場試験	2.1 kg ai/ha ^{WP}	火山灰土・壤土①	4	
		洪積土・壤土	3	
	2.7 kg ai/ha ^G	火山灰土・砂壤土	≤1	
		沖積土・埴壤土	8	
	水田土壌	6 kg ai/ha ^G	細粒灰色低地土・埴土	≤1
			火山灰土・埴土	≤1

*：容器内試験は純品を使用。D：粉剤、WP：水和剤、G：粒剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

穀類、野菜、果実等を用いて、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。国内での試験結果については別紙 2 及び海外での試験結果については別紙 3 にそれぞれ示されている。

国内におけるメタアルデヒドの最大残留値は最終散布 14 日後に収穫したキャベツの 1.50 mg/kg であった。

海外におけるメタアルデヒドの最大残留値は最終散布 0 日後に収穫したいちごの 0.13 mg/kg であった。（参照 17～19、58、63、71、73、79）

(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 59）

(3) 推定摂取量

別紙 2 の国内における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物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 4 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又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、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	102	51.0	79.7	107

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) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄 3 0、10、30、 100 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重：啼鳴、接触刺激反応亢進、自発運動及び探索行動低下並びに体姿勢異常
	ヘキソバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 8 0、10、30、 100 (経口)	100	—	影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄 10 0、3、10、30、 100 (経口)	3	10	30 mg/kg 体重以上：強直性屈曲及び伸展痙攣 10 mg/kg 体重：痙攣誘発傾向
	体温	SD ラット	雄 6 0、30、100、 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：体温低下
循環器系	血圧、心拍数	SD ラット	雄 6 0、10、30、 100、300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：徐脈

自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 6	0、30、100、 300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重：瞳孔径縮小、死亡例 (1例)
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、30、 100 (経口)	30	100	腸管輸送能亢進
骨格筋系	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、30、 100 (経口)	100	—	影響なし
血液系	血液凝固、PT、APTT	SD ラット	雄 6	0、30、100、 300 (経口)	300	—	影響なし

・溶媒：0.5%MC 水溶液

—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 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、64）

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① ^a 雌雄各 5 匹	283	283	雌雄：100、200、400、800 mg/kg 体重 400 mg/kg 体重以上：強直性痙攣及び運動失調 400 mg/kg 体重：昏睡 200 mg/kg 体重以上：流涎過多、眼瞼下垂、全身の振戦、眼周囲・鼻吻部及び口周囲の赤色/褐色着色、多尿及び下痢 100 mg/kg 体重以上：円背位、嗜眠、立毛及び呼吸数減少、肺の赤色変化、肝の暗色化又は斑紋状の蒼白、脾の蒼白、腎の暗色変化、腺胃上皮及び大腸の出血（死亡動物で認められた変化） 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例

	SD ラット② ^b 雄 10 匹	750		<p>雄：0、316、562、1,000、1,780、3,160 mg/kg 体重</p> <p>3,160 mg/kg 体重：啼鳴、体重増加 1,780 mg/kg 体重：微細振戦 1,000 mg/kg 体重：食殺行動 562 mg/kg 体重以上：振戦、側臥位、多尿、及び眼及び鼻孔からの出血 562 mg/kg 体重：常同行動（頭部の揺れ） 316 mg/kg 体重以上：自発運動増加、興奮性増大、間代性・強直性痙攣、跳躍性痙攣、挙尾反応、強迫性かじり行動、跳躍性歩行、円背位、運動失調、腹臥位、被毛の逆立て及び乱れ、流涎、軟便及び赤色の軟便、糞便減少、呼吸数増加及び後肢の引きずり</p> <p>肺の鬱血、浮腫、胃粘膜・腸粘膜の赤色斑、腸内の出血（死亡動物で認められた変化）</p> <p>雄：316 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	SD ラット③ ^b 雌 10 匹		383	<p>雌：0、178、316、562、1,000 mg/kg 体重</p> <p>1,000 mg/kg 体重：痛み及び耳反射の消失 562 mg/kg 体重以上：強迫性かじり行動、跳躍性歩行、横臥位及び流涎 316 mg/kg 体重以上：自発運動増加、振戦、跳躍性痙攣、円背位、眼出血及び啼鳴 178 mg/kg 体重以上：刺激に対する反応性増大、間代性・強直性痙攣、挙尾反応、運動失調、被毛の逆立てや乱れ、呼吸数増加及び後肢の引きずり</p> <p>雌：178 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	BKW マウス ^a 雌雄各 5 匹	411	443	<p>雌雄：304、400、526、693、912、1,200 mg/kg 体重</p> <p>1,200 mg/kg 体重：強直性痙攣 693 mg/kg 体重以上：呼吸数減少及び全身の振戦 526 mg/kg 体重以上：眼瞼下垂、四肢の蒼白 400 mg/kg 体重以上：円背位、嗜眠、立毛、運動失調 304 mg/kg 体重（雌）：体重増加抑制及び体重低下（投与後 1～2 週）</p> <p>肺の赤色変化、肝の暗色化又は斑紋状の蒼白、脾の蒼白、腎の暗色変化、腺胃上皮及び大腸の出血（死亡動物で認められた変化）</p> <p>雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

腹腔内	SD ラット ^b 雄 10 匹	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、挙尾反応、跳躍性歩行、円背位、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 雌雄：316 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット ^c 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	軽度の嗜眠、立毛、肝及び脾の暗色化、腎の蒼白又は斑紋形成 死亡例なし
経皮	SD ラット ^d 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	死亡例で肺中に血液、皮下の血管新生（処理部位） 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 4 匹	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 雌：15 mg/L で死亡例
		>15	>15	

a：ラッカセイ油、b：0.5%MC水溶液、c：水、d：液体パラフィン

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、75、150 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。神経病理学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で立毛、行動能力障害等が認められたが、致死量以上又は致死量に近い用量であることから、一般状態の悪化による変化である可能性が高いと考えられた。本試験の無毒性量は、雌雄とも 75 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 74）

表 7 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦（投与 1 日） ・体温上昇（投与 1 日） ・握力低下（投与 1 日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5 例）（投与 1 日） ・運動性低下、運動失調、筋緊張の低下及び強直性痙攣（投与 1 日） ・正向性反射低下及び足指/尾部の圧迫刺激に対する反応性低下（投与 1 日） ・体温上昇（投与 1 日）
150 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、針金上の行動能力障害（投与 1 日） ・下痢（投与 1 日） 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、針金上の行動能力障害、歩行障害、振戦及び肢の回転中抵抗減少（投与 1 日） ・下痢（投与 1 日）
75 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

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、65）

Hartley モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験及び CBA/Ca 系マウスを用いた局所リンパ節増殖法 (LLNA 法) による皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 31、66）

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 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 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 9 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 9 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	・ 個体別肝比重量 ⁴ 増加 [§]	・ 死亡（1 例） ・ 体重増加抑制（投与 1 週） ・ 摂餌効率低下 [§] （投与 1 週） ・ 個体別肝比重量増加 [§]
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

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（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 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 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 11 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、51）

表 11 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	・ 死亡（5 例） ・ 体重増加抑制（投与 1 週） ・ 肝細胞質空胞化	・ 肝慢性炎症、肝細胞質空胞化及び肝細胞壊死
3,000 ppm 以上		・ 死亡（3,000 ppm 投与群 2 例及び 10,000 ppm 投与群 1 例） ・ 体重増加（投与 4 週以降）
1,000 ppm 以上	・ 肝急性炎症、肝細胞壊死及び肝細胞肥大	・ 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

⁴体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

(3) 6か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12参照）投与による6か月間亜急性毒性試験が実施された。

表12 6か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

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、51）

(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13参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表13 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14に示されている。

2,500 ppm 投与群の雌の1例（投与22日にて切迫と殺）で後肢機能の低下、呼吸促迫、湿った被毛、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 以上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）と考えられた。（参照35）

表 14 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・後肢握力増加（投与 4 週）	・切迫と殺（1 例、投与 22 日）
500 ppm 以上	・自発運動量増加（投与 2 週）	・驚愕反応増加 [§] （投与 12 週） ・自発運動量増加（投与 12 週）
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：驚愕反応増加は 2,500 ppm 投与群においては有意差なし。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(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）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毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡が認められたので、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、51）

表 15 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
90 mg/kg 体重/日	・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎（投与 1 日以降） ・APTT 延長 ・ALP 及び GGT 増加 ・肝比重量増加 ・精巣巨細胞を伴う精巣上皮限局性萎縮又は変性及び前立腺萎縮	・運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎（投与 1 日以降） ・ALP 及び GGT 増加 ・肝比重量増加 ・死亡（死因：化膿性気管支肺炎、投与 260 日）
30 mg/kg 体重/日以上	・死亡（死因：不明、投与 322 日）	・死亡（死因：間質性肺炎、投与 282 日）
10 mg/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）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	5,000 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毒性所見は表 17 に、歩行異常に関する症状及び発現時

期は表 18 に、肝細胞腺腫及び癌の発生数は表 19 に、肝細胞肥大の発生数は表 20 にそれぞれ示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生数が増加した。

50 ppm 投与群の雄において、肝細胞肥大は対照群 1 と比較して発生数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、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大等、雌で T.Chol 増加等が認められたので、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、51）

（発がんメカニズムの検討に関しては[14. (1)]を参照）

表 17 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 運動失調 ・ 甲状腺傍ろ胞細胞過形成及び腎尿細管拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 運動失調及び後肢不全麻痺 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ TP 及び Glob 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大、脾へモジデリン沈着及び肺水腫
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ T.Chol 増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 18 歩行異常に関する症状及び発現時期

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	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
ヘリコプタリング	1 [604-610]	1 [708]	0	2 [393-505]	0	0	1 [652-708]	0	1 [603-666]	2 [463-576]
回転	4 [484-728]	1 [631]	1 [610-631]	6 [456-718]	0	2 [421-593]	5 [446-652]	3 [477-666]	2 [435-624]	1 [468]
平伏	6 [406-680]	4 [340-714]	2 [575-691]	7 [406-722]	4 [481-615]	3 [481-582]	11 [547-725]	8 [349-715]	3 [548-609]	5 [468-723]
頭部の傾斜	8 [516-728]	4 [528-702]	2 [575-660]	6 [365-718]	0	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 19 肝細胞腺腫及び癌の発生数

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腺腫	1	0	0	0	0	1	1	0	6*	0
肝細胞癌	2	4	4	2	0	1	1	0	1	0
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	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 20 肝細胞肥大の発生数

性別	雄					雌				
	0 対照 1	50	1,000	5,000	0 対照 2	0 対照 1	50	1,000	5,000	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 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹、対照群 2 群) を用いた混餌 (原体 : 0、25、100 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 か月間発がん性試験 (マウス) 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 投与群の雄の肺腺癌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⁵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 22 参照)。

表 22 肺腺癌の発生数

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
肺腺癌	0	2	1	6*	3
発生率 (%)	0.0	3.0	1.6	10.0	5.0

Fisher の直接確率法 (* : 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ので、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

⁵ 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) の肺腺癌の背景データ 26 施設 (一群雄 47~60 匹、総試験動物数 1,102 匹) では、肺腺癌の総発生数 81 例 (1~16 例/試験)、平均発生率 7.2% (1.7%~26.0%/試験) であった。

ると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 38、51）

1 2. 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、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (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毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄（F₁）で肝比重量増加及び雌（P）で後肢麻痺等が認められ、児動物では 2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 1,000 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）、児動物の雄で本試験の最高用量 2,000 ppm、雌で 1,000 ppm（F₁ 雄：138 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：81 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：134 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：81 mg/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、51、54）

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）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	2,000 ppm	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・後肢麻痺（投与 110 日） ・脊椎骨折/脱臼 ・脊髄出血/壊死	・肝比重量増加	・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
	1,000 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、溶媒 : コーン油) 投与する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)、体重減少 (妊娠 6~9 日)、摂餌量の減少 (妊娠 6~9 日)、腎盂拡張、水腎症及び脊椎傍出血が認められた。また、同投与群の妊娠 6 又は 7 日に運動失調及び頻呼吸が認められた。

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、母動物の 150 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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、51)

(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、溶媒 : コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。予備試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群において、検体投与によると考えられる母動物の死亡例が認められたことから、80 mg/kg 体重/日を最高用量として試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 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

メタアルデヒド原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y) 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並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 25 に示されており、全て陰性であったことから、メタアルデヒドに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 42~47)

表 25 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>Escherichia coli</i> [WP2、WP67 (<i>uvrA</i> , <i>polA</i>)、CM871 (<i>uvrA</i> , <i>recA</i> , <i>lexA</i>) 株]	100~10,000 µg/mL (+/-S9) (2 及び 18 時間処理)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	①0.26~160 µg/プレート (+/-S9) ②4~32 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	①50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	20~200 µg/mL (-S9) 20~167 µg/mL (+S9) (2 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	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) (2 時間処理後 16 時間で標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BKW マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	25、50、100 mg/kg 体重 (単回経口投与) (100 mg/kg 体重投与群：投与 24、48 及び 72 時間後に標本作製。25 及び 50 mg/kg 体重投与群：投与 24 時間後に標本作製。)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(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 15 匹 : イニシエーション処置群、一群 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。イニシエーターとして *N*-ニトロソジエチルアミンを単回腹腔内 (200 mg/kg 体重) 投与した 2 週間後にメタアルデヒドを混餌 (原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与した。陽性対照としてフェノバルビタール (PB) を 5,000 ppm で混餌投与した。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 又は 5,000 ppm) 投与した。いずれも混餌投与期間は 6 週間とした。

表 26 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	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (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、検査のための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。

イニシエーション処置群のメタアルデヒドの1,000 ppm 投与群に体重増加がみられた。

イニシエーション処置群の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置群のメタアルデヒドの5,000 ppm 投与群において、肝絶対及び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、イニシエーション処置群の動物には発現したが、イニシエーション非処置群の動物にはみられなかった。イニシエーション処置群のメタアルデヒド5,000 ppm 投与動物の肝の単位面積当たりの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、1,000 ppm以下の群では影響が認められなかった。イニシエーション処置後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5,000 ppm (355 mg/kg 体重/日)の高用量ではラット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。(参照48、51)

(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、1,000及び5,000 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/発がん性試験において、5,000 ppm 投与群の雌で後肢麻痺及び脊髄を横断する病変が、1,000及び200 ppm 投与群の雌雄で後肢麻痺及び脊椎前彎症が認められた(表27参照)。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27 慢性毒性/発がん性試験(ラット)でみられた後肢麻痺症状の初発日/瀕死状態日

投与量(ppm)	雄	雌
5,000	/	19/28
		641/641
		625/676
		659/665
		559/629
1,000	657/665	652/713
200	569/574	/

3世代繁殖試験において、5,000 ppm 投与群の P、F₁ 及び F₂ の雌で死亡（各 13、15 及び 10/20 例）、後肢麻痺（分娩直前、分娩中及び分娩直後）、脊髄の外傷性変化、児動物の生存率及び哺育率の低下が、1,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ の雌で死亡（各 1 及び 3/20 例）及び後肢麻痺が認められた。無毒性量は親動物で 200 ppm、児動物で 1,000 ppm であった。（参照 49）

（3）各試験における神経症状

メタアルデヒドの神経症状（原体の GLP 対応試験のみ）を総括し、表 28 及び 29 に示した。ラット、マウス又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円背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡がみられ、亜急性期から慢性期では自発運動量の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣等が認められた。（参照 55）

表 28 各試験における無毒性量、神経症状に係る最小毒性量及び主な毒性所見

毒性試験		無毒性量 (mg/kg 体重/日)	神経症状に 係る最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量でみられた 主な所見（神経症状）
急性毒性試験 (経口・ラット)	雄	—	200	円背位、立毛、嗜眠及び呼吸数減少、流涎、眼瞼下垂、振戦、排尿、下痢、
	雌	—	200	
急性毒性試験 (経口・マウス)	雄	304	526	円背位、嗜眠、立毛及び運動失調、眼瞼下垂
	雌	—	400	
急性神経毒性試験 (経口・ラット)	雄	75	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	75	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・ラット)	雄	18.9	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	22.5	—	
90日間亜急性毒性試験 (混餌・マウス)	雄	19.0	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	23.7	—	
6か月間亜急性毒性試験 (混餌・イヌ)	雄	20.2	—	神経毒性に関連する所見なし
	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	自発運動量増加及び驚愕反応増加
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、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎
	雌	10	90	運動失調、運動性低下、嘔吐、振戦、痙攣及び流涎
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
	雌	3.0	314	運動失調及び脚不全麻痺

18 か月間発がん性試験 (混餌・マウス)	雄	16	—	神経毒性に関連する所見なし
	雌	20	—	
2 世代繁殖試験 (混餌・ラット)	P 雄	69	—	神経毒性に関連する所見なし
	P 雌	81	160	後肢麻痺
	F ₁ 雄	65	—	神経毒性に関連する所見なし
	F ₁ 雌	81	—	神経毒性に関連する所見なし
発生毒性試験 (強制経口・ラット)	母動物	75	150	運動失調及び頻呼吸
発生毒性試験 (強制経口・ウサギ)	母動物	80	—	神経毒性に関連する所見なし

—：無毒性量及び神経毒性に係る最小毒性量は設定できなかった。

表 29 一般薬理試験にみられた症状及び作用量

試験の種類	動物種		最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	概要
一般状態	マウス	雄	30	100	啼鳴、接触刺激反応亢進、 自発運動及び探索行動低下並びに体姿勢異常
ヘキソバルビ タール睡眠	マウス	雄	100	—	影響なし
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	100	300	除脈
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	—	影響なし
血液凝固、 PT、APTT	ラット	雄	300	—	影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。なお、今回、作物残留試験（はくさい、れんこん等）の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたメタアルデヒドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメタアルデヒドの吸収及び排泄は速やかであり、吸収率は 91.5%～102%と算出された。投与後 48 時間で大部分の放射能が主に呼気を介して排泄された。体内では脊髄、坐骨神経、脂肪、肝臓等に分布する傾向が認められた。

¹⁴C で標識されたメタアルデヒドの植物体内運命試験の結果、土壌処理後未変化のメタアルデヒドが若干量植物体に移行する可能性があるものの、大部分が土壌中で CO₂ に分解された後、植物体に吸収され、植物体構成成分に取り込まれるものと考えられた。

メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内でのメタアルデヒドの最大残留値はキャベツの 1.50 mg/kg であった。海外でのメタアルデヒドの最大残留値はいちごの 0.13 mg/kg であった。また、魚介類におけるメタアルデヒドの最大推定残留値は 0.030 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、メタアルデヒドによる影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）及び神経系（運動失調等：ラット及びイヌ）に認められた。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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で肝細胞腺腫が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラット、マウス又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円背位、嗜眠、振戦、強直性痙攣、運動失調及び昏睡がみられ、亜急性期から慢性期では自発運動量の増加、驚愕反応の増加、後肢麻痺、運動失調、振戦及び間代性痙攣/痙攣等が認められたことから、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樞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、メタアルデヒドの投与により神経系の 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、5-HT 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た。また、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変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た。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中における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等は表 30 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 31 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち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 2.2 mg/kg 体重/日であったことから、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。

また、メタアルデヒドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量 30 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<EPA (2013 年) >

cRfD	0.10 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	強制経口投与

(無毒性量) 10 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

aRfD 0.30 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 30 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

< EFSA (2010 年) >

ADI 0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 2 年間
(投与方法) 混餌
(無毒性量) 2 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

ARfD 0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料) 慢性毒性試験
(動物種) イヌ
(期間) 1 年間
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 30 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

(参照 81、82)

表 30 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、250、750、2,500 ppm	雄：18.9 雌：22.5	雄：59.8 雌：68.9	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
		雄：0、18.9、59.8、198 雌：0、22.5、68.9、231			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、100、500、2,500 ppm	雄：7 雌：8	雄：36 雌：41	雌雄：自発運動量増加等
		雄：0、7、36、178 雌：0、8、41、192			
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、1,000、5,000 ppm	雄：2.2 雌：3.0	雄：44.0 雌：60.4	雄：肝細胞肥大等 雌：T.Chol 増加等
		雄：0、2.2、44.0、224 雌：0、3.0、60.4、314			
2 世代繁殖試験	0、50、1,000、2,000 ppm	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：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	0、25、50、75、150	母動物：75 胎児：150	母動物：150 胎児：－	母動物：体重減少等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、300、1,000、3,000、10,000 ppm	雄：19.0 雌：23.7	雄：53.7 雌：69.5	雌雄：肝比重量増加等
		雄：0、19.0、53.7、178、560、1,920 雌：0、23.7、69.5、235、742、2,300			
	18 か月間発がん性試験	0、25、100、300 ppm	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)
雄：0、4、16、49 雌：0、5、20、60					
ウサギ	発生毒性試験	0、10、40、80	母動物：80 胎児：80	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
イヌ	6 か月間亜急性毒性試験	雄：0、20.2、61.5、91.8 雌：0、19.7、62.2、86.7	雄：20.2 雌：86.7	雄：61.5 雌：－	雄：前立腺及び精巣のび慢性萎縮
	1 年間慢性毒性試験	雄：0、10、30、90 雌：0、10、30、90	雄：10 雌：10	雄：30 雌：30	雌雄：死亡
ADI			NOAEL：2.2 SF：100 ADI：0.022		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

－：最小毒性量は設定できなかった。

表 31 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (体温)	0、30、100、300	100 雄：体温低下
	一般薬理試験 (血圧、心拍数)	0、10、30、100、300	100 雄：除脈
	一般薬理試験 (瞳孔径)	0、30、100、300	100 雄：瞳孔径縮小
	急性毒性試験①	100、200、400、800	— 円背位、嗜眠、立毛等
	急性毒性試験②	雄：0、316、562、 1,000、1,780、3,160	— 雄：円背位、運動失調等
	急性毒性試験③	雌：0、178、316、 562、1,000	— 雌：間代性及び強直性痙攣、運動失調等
	急性神経毒性試験	0、75、150、250	75 雌雄：立毛、行動能力障害等
	発生毒性試験	0、25、50、75、150	75 母動物：運動失調及び頻呼吸
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、10、30、100	30 雄：啼鳴、接触刺激反応亢進等
	急性毒性試験	304、400、526、693、 912、1,200	雄：304、雌：— 雄：円背位、運動失調等 雌：体重増加抑制及び体重低下
イヌ	1年間慢性毒性 試験	0、10、30、90	30 雌雄：運動失調等
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
DEN	N-ジエチルニトロソアミン (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ペプチダーゼ (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
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MAO	モノアミンオキシダーゼ
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PEC	環境中予測濃度
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}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能

<別紙 2 : 作物残留試験成績 (国内) >

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1997年	6.0 ^G	1	2	80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (稲わら) 1997年	6.0 ^G	1	2	80	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 2011年	4.0 ^G	1	2	29 ^a	/	/	1.41	1.40
				44 ^a	/	/	0.60	0.59
				59 ^a	/	/	0.30	0.29
		1	2	29 ^a	/	/	3.02	3.00
				44 ^a	/	/	0.71	0.70
				59 ^a	/	/	0.44	0.44
水稻 (稲わら) 2011年	4.0 ^G	1	2	29 ^a	/	/	0.48	0.48
				44 ^a	/	/	0.93	0.89
				59 ^a	/	/	0.13	0.13
		1	2	29 ^a	/	/	0.58	0.56
				44 ^a	/	/	0.34	0.33
				59 ^a	/	/	0.24	0.24
水稻 (玄米) 2012年	4.0 ^G +1.0 ^G	1	2	59 ^a	/	/	0.18	0.17
				74	/	/	0.22	0.21
				88	/	/	0.04	0.04
		1	2	58 ^a	/	/	0.28	0.27
				73	/	/	0.25	0.24
				88	/	/	0.24	0.24
水稻 (稲わら) 2012年	4.0 ^G +1.0 ^G	1	2	59 ^a	/	/	0.04	0.04
				74	/	/	0.06	0.06
				88	/	/	<0.01	<0.01
		1	2	58 ^a	/	/	0.07	0.07
				73	/	/	0.07	0.07
				88	/	/	0.07	0.07

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) 2013年	0.9 ^G	1	2	3			0.07	0.07
				7			0.09	0.08
				14			0.08	0.08
				21			0.08	0.08
				28			0.03	0.03
				42			<0.01	<0.01
		1	2	3			0.03	0.03
				7			0.07	0.07
				14			0.05	0.05
				21			0.03	0.02
				28			0.03	0.03
				42			0.16	0.16
	1	2	3			0.01	0.01	
			7			0.02	0.02	
			14			0.02	0.02	
			21			0.04	0.04	
			28			0.04	0.04	
			42			0.06	0.06	
キャベツ (露地) (葉球) 2000年	5.25 ^{WP}	1	3	3 ^a	1.20	1.17	0.91	0.91
				7 ^a	1.08	1.04	0.79	0.77
				14	0.67	0.65	0.53	0.48
		1	3	3 ^a	2.39	2.36	1.75	1.70
				7 ^a	1.93	1.86	1.98	1.96
				14	1.50	1.50	1.14	1.11
キャベツ (露地) (葉球) 2013年	0.9 ^{G+} 3~3.08 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.34	0.34
				7 ^a			0.42	0.42
				14 ^a			0.46	0.46
				21 ^a			0.40	0.40
		1	3	3 ^a			0.85	0.84
				7 ^a			1.25	1.24
				14 ^a			0.83	0.80
				21 ^a			0.48	0.48

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (施設) (茎葉) 1998年	2.25 ^{WP}	1	3	1 ^a	2.84	2.77	6.27	6.26
				3 ^a	1.26	1.24	3.62	3.57
				7 ^a	1.07	1.04	1.79	1.77
				14	0.71	0.68	0.31	0.28
		1	3	1 ^a	9.36	9.20	6.04	5.96
				3 ^a	3.70	3.62	4.05	3.98
				7 ^a	1.65	1.60	1.62	1.59
				14	1.06	1.02	1.47	1.46
レタス (施設) (茎葉) 2013年	0.9 ^G + 3.47~ 4.29 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.87	0.86
				7 ^a			1.20	1.19
				14 ^a			1.31	1.27
				21 ^a			1.06	1.06
		1	3	3 ^a			0.88	0.88
				7 ^a			0.85	0.84
				14 ^a			0.98	0.97
				21 ^a			0.45	0.44
れんこん (露地) (地下茎) 2012年	4.0 ^G	1	2	45			0.38	0.37
				60			0.30	0.30
				90			0.10	0.10
		1	2	45			0.12	0.12
				60			0.03	0.02
				90			0.04	0.04
温州みかん (施設) (果肉) 1997年	15 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.53	0.52	0.07	0.06
				14 ^a	0.18	0.18	<0.05	<0.05
				21 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	14.7 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.07	0.06	<0.05	<0.05
				14 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21 ^a	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
10.8 ^{WP}				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (果皮) 1997年	15 ^{WP}	1	3	7 ^a	4.70	4.58	5.36	5.18
				14 ^a	2.62	2.61	3.03	3.00
				21 ^a	1.69	1.68	<0.05	<0.05
				30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				60	0.06	0.06	0.12	0.11
	14.7 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.49	0.48	0.43	0.41
				14 ^a	0.27	0.26	0.18	0.16
				21 ^a	0.41	0.40	0.18	0.18
				30	0.12	0.11	0.24	0.22
				60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
10.8 ^{WP}								
みかん (施設) (果肉) 2013年	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
				42			<0.01	<0.01
みかん (施設) (果肉) 2013年	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.02	0.02
				7			0.02	0.02
				14			0.03	0.03
				21			0.02	0.02
				28			0.02	0.02
				42			<0.01	<0.01
みかん (施設) (外果皮) 2013年	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.01	0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
				42			<0.01	<0.01
	0.9 ^G + 7.56~ 10.0 ^{WP}	1	3	3 ^a			0.15	0.14
				7			0.21	0.20
				14			0.29	0.29
				21			0.20	0.20
				28			0.14	0.14
				42			0.04	0.04

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) (果実全体) 2012年	9.97 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.14	0.14	0.16	0.16
				14 ^a	0.10	0.10	0.10	0.10
				28 ^a	0.07	0.06	0.06	0.06
	8.79 ^{WP}	1	3	7 ^a	0.28	0.27	0.36	0.36
				14 ^a	0.19	0.18	0.23	0.22
				28 ^a	0.23	0.23	0.31	0.30
すだち (露地) (果実全体) 2012年	7.5~ 7.87 ^{WP}	1	3	7 ^a			0.39	0.38
				14 ^a			0.22	0.22
				28 ^a			0.07	0.07
かぼす (露地) (果実全体) 2012年	9.25 ^{WP}	1	3	7 ^a			0.20	0.20
				14 ^a			0.06	0.06
				28 ^a			<0.01	<0.01
いちご (施設) (果実) 2012年	0.9 ^G	1	2	1			0.04	0.04
				3			0.06	0.06
				7			0.09	0.09
				14			0.19	0.19
				21			0.18	0.18
				28			0.19	0.19
				35			0.18	0.18
				42			0.23	0.23
				50			0.10	0.10
		57			0.04	0.04		
		1	2	1			0.01	0.01
				3			0.02	0.02
				7			0.02	0.02
				14			0.02	0.02
				21			0.02	0.02
				28			0.03	0.03
				35			0.03	0.03
				42			0.03	0.03
56					0.03	0.03		
63			0.02	0.02				

- ・ G : 粒剤、WP : 水和剤
- ・ 農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に a を付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に < を付して記載した。

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	<0.01
				3	<0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
				10	<0.01
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 1999年	0.480 ^G	1	6	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	0.07	
			3	0.11	
			5	0.09	
			7	0.09	
			10	0.05	
いちご	0.480 ^G	1	4	0	0.07

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
(果実) 1999年	0.900 ^G		4	0	0.13
いちご (果実) 1999年	0.480 ^G	1	5	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	<0.05	
			3	<0.05	
			5	<0.06	
			7	<0.05	
			10	<0.05	
いちご (果実) 1999年	0.480 ^G	1	4	0	<0.05
	0.900 ^G		4	0	<0.05
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	6	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	<0.05	
			3	<0.05	
			5	<0.05	
			7	<0.05	
			10	<0.05	
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	4	0	<0.05
	0.900 ^G		4	0	<0.05
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	5	0	<0.05
				3	<0.05
				5	<0.05
				7	<0.05
				10	<0.05
	0.900 ^G		0	<0.05	
			3	<0.05	
			5	<0.05	
			7	<0.05	
			10	0.06	

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (kg ai/ha)	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
いちご (果実) 2000年	0.480 ^G	1	4	0	<0.05
	0.900 ^G		4	0	<0.05
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
				5	nd
				7	nd
				10	nd
いちご (果実) 2009年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	0.01
				5	<0.01
				7	<0.01
				10	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	0.03
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd
いちご (果実) 2010年	0.231 ^G	1	3	0	nd
				3	nd

- ・ G : 粒剤
- ・ nd : 未検出

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		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)
米	0.24	164	39.4	85.7	20.6	105	25.3	180	43.3
はくさい	0.16	17.7	2.83	5.1	0.82	16.6	2.66	21.6	3.46
キャベツ	1.5	24.1	36.2	11.6	17.4	19.0	28.50	23.8	35.7
レタス	1.46	9.6	14.0	4.4	6.42	11.4	16.6	9.2	13.4
その他の 野菜	0.37	13.4	4.96	6.3	2.33	10.1	3.74	14.1	5.22
みかん	0.03	17.8	0.53	16.4	0.49	0.6	0.02	26.2	0.79
いちご	0.23	5.4	1.24	7.8	1.79	5.2	1.20	5.9	1.36
その他の スパイス	0.29	0.10	0.03	0.10	0.03	0.10	0.03	0.2	0.06
魚介類	0.03	93.1	2.79	39.6	1.19	53.2	1.60	115	3.44
合計			102		51.0		79.7		107

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区のうち最大の平均残留値を用いた（参照 別紙 2）。
- ・「ff」：平成 17 年～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 78）の結果に基づく食品摂取量（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）
- ・その他の野菜については、れんこんの値を用いた。
- ・その他のスパイスについては、みかんの果皮の値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録メタアルデヒド（ナメクジ駆除剤）：ロンザジャパン株式会社、2003年、一部公表
- 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 水稲における代謝試験（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 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 fur 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 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 (平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安第 1225009 号)
- 51 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
- 52 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 53 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718001 号)
- 54 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
- 55 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 7 月 19 日付け府食第 701 号)
- 56 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 20 年 4 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 296 号)
- 57 食品健康影響評価について (平成 20 年 12 月 9 日付け厚生労働省発食安第 1209004 号)
- 58 メタアルデヒドのレタス・みかん作物残留性試験成績 : サンケイ化学株式会社、2008 年、未公表
- 59 メタアルデヒドの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 60 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 2 月 5 日付け府食第 133 号)
- 61 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 22 年 8 月 10 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 326 号)

- 62 農薬抄録、メタアルデヒド（ナメクジ駆除剤）：ロンザジャパン株式会社、平成 22 年 7 月 1 日改訂、一部公表
- 63 メタアルデヒドのキャベツ作物残留性試験成績：サンケイ化学株式会社、2009 年、未公表
- 64 メタアルデヒドのラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Phycher Bio Development（仏）、2008 年、未公表
- 65 メタアルデヒドのウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Phycher Bio Development（仏）、2008 年、未公表
- 66 メタアルデヒドの皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（英）、2007 年、未公表
- 67 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 10 号）
- 68 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 6 月 23 日付け府食第 525 号）
- 69 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 24 年 8 月 20 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 484 号）
- 70 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 12 号）
- 71 メタアルデヒドの海外作物残留試験成績（いちご）
- 72 農薬抄録 メタアルデヒド：ロンザジャパン株式会社、平成 25 年 2 月 27 日改訂、一部公表
- 73 メタアルデヒド作物残留試験成績（水稻、なつみかん、すだち、かぼす）：サンケイ化学株式会社、2013 年
- 74 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Laboratory of Pharmacology and Toxicology（独）、2009 年、未公表
- 75 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 12 月 2 日付け府食第 966 号）
- 76 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 26 年 11 月 17 日付け平成 26 年厚生労働省告示第 409 号）
- 77 食品健康影響評価について（平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発食 0711 第 7 号）
- 78 農薬抄録メタアルデヒド：ロンザジャパン株式会社、平成 26 年 9 月 2 日改訂、一部公表
- 79 メタアルデヒド作物残留試験成績（はくさい、れんこん及びいちご）：ロンザジャパン株式会社、2012～2013 年、未公表
- 80 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂餌量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 81 US EPA：Metaldehyde；Pesticide Tolerances. Federal Register Vol.78 , No.229 (2013)

82 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metaldehyde (2010)

メタアルデヒドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成28年11月16日～平成28年12月15日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】 文字数制限のため2分割して投稿する。</p> <p>(意見1) 厚労省が設定した現行のメタアルデヒドの食品別残留基準の資料では、TMDI総量は、国民平均298.7、幼小児163.7、妊婦234.7、高齢者313.2μg/人/日であり、貴委員会の農薬評価書における推定摂取量は、上の区分に対応して、102、51.0、79.7、107μg/人/日である。残留基準は、残留実態を反映させ、もっと低く設定するよう厚労省に申し入れられたい。</p> <p>[理由] 1、厚労省の残留基準設定に関する資料によると、米(残留基準1ppm)の総TMDIへの寄与率が一番大きく、キャベツ(3ppm)、レタス(3ppm)がこれに続いている。 2、メタアルデヒドによるラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、メスで肝細胞腺腫が増加している。非遺伝毒性メカニズムと考えられているが、他の発がん性物質、放射能の影響が不明で</p>	<p>【回答1】</p> <p>(意見1について) 食品安全委員会は、メタアルデヒドにおける肝細胞腺腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難いことから、評価に当たり閾値を設定できると考えました。 また、一日摂取許容量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)の設定に当たっては、ヒトの個体差も考慮されており、これらに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。 今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において必要に応じて残留基準値の検討がなされるものと考えられます。ご指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたします。</p>

あり、がん患者への影響もわからないため、このような物質の摂取は出来る限り減らすべきである。そのために、残留基準を低くすることは国民の安心・安全につながる。

(意見2)

ARfD を欧米なみの 0.3 mg/kg 体重としているが、メタアルデヒドの代謝物のひとつに、アセトアルデヒドがあり、これを含め、再検討すべきである。

[理由]

酒に弱いヒトは、エタノールの代謝物アセトアルデヒドの分解能が低いとされている。

(意見2について)

食品安全委員会は、ARfD の設定に当たって、考慮すべき代謝物/分解物については、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」(平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定)に基づき検討しています。

アセトアルデヒドについては、植物体内運命試験において検出されなかったことから考慮する必要がないと判断しました。また、動物体内運命試験において、血漿中でアセトアルデヒドが検出されていることから、メタアルデヒドを用いた毒性試験成績において、アセトアルデヒドによる影響も含まれていると考えられます。

ARfD の設定に当たっては、人種、健康、生活状況、年齢等のあらゆる人の個人差を考慮して安全係数を設定しています。

※頂いたものをそのまま掲載しています。