

メタアルデヒドの毒性試験の概要

長瀬産業株式会社

薬剤の概要

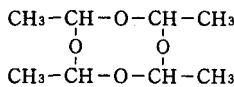
メタアルデヒドはアセトアルデヒド4分子の環状重合体であり、1936年G. W. トーマスにより、なめくじ類に対して高い効果を持っていることが初めて報告された。また、その後の研究により、かたつむり類への効果の他、メタアルデヒドにそれらを誘引する性質があることが明らかにされた。諸外国における使用剤型は、誘引剤としてペレット、ベイト剤の他、微粒剤、粉剤、水和剤、ゾル剤等があり、広く使用されている。日本では1959年に登録され、粒剤を主体に利用されている。

本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：メタアルデヒド

化学名：2,4,6,8-テトラメチル-1,3,5,7-テトラオキサシクロ-オクタン

構造式：



分子式：C₈H₁₆O₄

分子量：176.2

性状：白色結晶性粉末

比重：0.65

融点：246℃

昇華温度：115℃

溶解度：水200mg/ℓ (17℃)、ベンゼン、クロロホルムに可溶、エタノール、ジエチルエーテルにわずかに溶ける。

急性毒性試験

ラットおよびマウスに対する種々の投与経路における原体の急性毒性試験結果は次に示すとおりである。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口	雄	283	Safeparm Lab.	1987
		雄	909 (24時間)	INBIFO	1973
		雄	750 (8日間)	//	1973
		雌	283	Safeparm Lab.	1987
		雌	383	INBIFO	1973
		雌	464 (24時間)	//	1973
	腹腔	雄	422 (14日間)	//	1973
		雄	>5,000	Huntingdon Research Centre	1974
	経皮	雌	>5,000	//	1974
		雄	>15mg/ℓ	//	1973
吸入	雌	>15mg/ℓ	//	1973	
	雄	411	Safeparm Lab.	1990	
マウス	経口	雄	411	Safeparm Lab.	1990
		雄	443	//	1990

刺激性および皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

メタアルデヒド原体100mg/mlを0.5%メチルセルロース液に懸濁し、0.1mlを点眼し、2秒及び4秒後に洗眼した。対照群は0.5%メチルセルロース液のみで洗眼しなかった。投与後7日まで眼刺激性を観察した。

その結果、全ての群で角膜の軽度の混濁、4秒後洗眼群、非洗眼群で結膜の軽度の発赤、浮腫が認められた。

メタアルデヒドは眼に対して軽度の刺激性を有したが、これは主として検体による物理的な刺激が原因と考えられる。

(INBIFO(独国)1974年)

2. 皮膚一次刺激性試験

メタアルデヒド原体0.5gをウサギの刈毛背部皮膚に処理し、適用4時間後に清拭した。その後1、24、48及び72時間後に処理部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無を観察した。

その結果、処理した皮膚には刺激性変化は認められず、メタアルデヒド原体は皮膚に対する刺激性はないと判断された。

(Hazleton Lab. Inc(米国)1983年)

3. 皮膚感作性試験

メタアルデヒド原体の皮膚感作性試験をハートレイ系雄モルモット(雄12匹)を用いて Buehler 法に従って実施した。感作投与は検体0.5mlを3回/週、3週間計9回行った。誘発投与は最終感作投与の2週間後に投与部位と未処理部位に行ない、6及び24時間後に皮膚反応を観察した。

その結果、誘発投与6時間後に1匹にわずかな紅斑が認められたが、感作段階で認められた以上のものではなかった。

以上の結果から、メタアルデヒドの皮膚感作性は陰性と判断された。

(Consumer Product Testing 社(米国)1984年)

亜急性毒性試験

1群雌雄各6匹のビーグル犬に検体を20、60及び90mg/kg/日になるように混餌投与し、26週間飼育した。

その結果、全投与群で行動、外観、糞、摂餌量、摂水量、体重増加、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、心電図、並びに血圧に変化が認められなかった。視覚、聴覚及び歯列は、対照群との差はなかった。病理組織学検査で60及び90mg/kg群の前立腺に軽度の萎縮が認められたが、対照群に比して優位な差が認められなかったため、過度な代謝亢進によって引き起こされた可能性もあり、検体投与の影響とは判断できない。

以上の結果より、試験中の死亡例もなかったため、メタアルデヒドの最大無作用量は60mg/kg/日と判断された。

(Laboratorium fur Pharmakologie und Toxikologie (独国)1980年)

慢性毒性/発がん性試験

1群雌雄各25匹の Wistar 系 SPF ラットを、メタアルデヒドを0、200、1,000及び5,000ppm含有した飼料で107週間飼育した。

その結果、5,000ppm群雄で摂餌量の低下に起因する生育低下が認められ、死亡率も増加した。血液学及び血液生化学的検査では、1,000及び5,000ppm群で赤血球、ヘモグロビン濃度、アルカリフォスターゼ及びSGPT

値に影響が認められた。5,000ppm雄の肝、200及び5,000ppm雄の卵巢で相対的重量が増加した。投与後7週での肝機能検査で、1,000及び5,000ppm群で薬物代謝酵素活性が増大した。その他の臓器には組織学的障害に有意差は認められず、腫瘍発生率の増加も認められなかった。

以上の結果から、メタアルデヒドの最大無作用量は200ppmと判断された。

(National Institute of Public Health, Bilthoven(オランダ)1974年)

繁殖試験

ラットを用いた繁殖試験

1群雄10匹、雌20匹の Wistar 系ラットを用いてメタアルデヒドを0、200、1000及び5,000ppm含有した飼料で3世代にわたって飼育し、繁殖性に及ぼす影響について検討した。試験対象としたのは親世代(P)の母動物3匹の同腹仔(F_{1a}、F_{1b}、F_{1c})、F_{1a}世代の母動物3匹の同腹仔(F_{2a}、F_{2b}、F_{2c})、F_{2a}世代の母動物3匹の同腹仔(F_{3a}、F_{3b}、F_{3c})である。F_{1b}、F_{2b}、F_{3a}及びF_{3b}は乳離れした時点で屠殺し、F_{1c}、F_{2c}及びF_{3c}は分娩の約2日前に子宮内で検査した。

その結果、1,000ppm以上の投与群の親動物でアニリンハイドロキシラーゼ及びアミノピリンジメチラーゼの上昇、妊娠率の低下が認められ、5,000ppm群では動物の死亡率の増加、後肢麻痺、脊髄の外傷性変化、仔動物の生存率及び哺育率の低下が認められた。

以上の結果より、メタアルデヒドの繁殖性に関する最大無作用量は200ppmであると判断された。

(National Institute of Public Health, Bilthoven(オランダ)1974年)

催奇形性試験

1. ウサギを用いた催奇形性試験

1群16匹の New Zealand 白色種妊娠ウサギにメタアルデヒドをコーン油に懸濁し、0、10、40及び80mg/kg/日の投与量を妊娠6～18日の間、毎日1回強制経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、親動物に対して薬剤投与に起因した変化はみられなかった。また、いずれの薬量でも胎仔の体重、性比、外表、骨格及び内臓の奇形及び変異は認め

られなかった。

以上の結果より、メタアルデヒドを妊娠ウサギに投与した時の最大無作用量は80mg/kg/日であった。また、80mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

(Bushy Run Research Center(米国)、1990年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

1群25匹のSprague-Dawley (CD) 系妊娠ラットにメタアルデヒドをコーン油に懸濁させ、0、25、75及び150mg/kgの投与量で妊娠6～15日の間、毎日1回強制経口投与し、母体及び胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、親動物に対して150mg/kg投与群で6匹が死亡し、体重増加量の抑制及び摂餌量の減少が認められた。肉眼的病理検査で、死亡動物に口/鼻の周囲に外被形成及び肺の変色か認められ、数例に胃潰瘍、膀胱出血/変色及び腸の膨張がみられた。生存動物では数例に腎盂拡張、水腎症及び脊椎傍出血が認められた。胎仔に対しては、体重、性比、外表、内臓及び変異は認められなかった。

以上の結果より、メタアルデヒドを妊娠ラットに投与した時の親動物に対する最大無作用量は75mg/kg/日であった。また、最高用量の150mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(Bushy Run Research Center(米国)、1990年)

変異原性試験

1. 復帰変異原性試験

サルモネラ菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1538株) を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系(S9-mix)の存在下、非存在下でAmes等の方法で、メタアルデヒドを0.26～160 μ g/plateの濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、S9-mixの存在の有無にかかわらず、最高濃度の160 μ g/plateでもいずれの検定菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、メタアルデヒドには復帰変異誘発性はないものと判断された。

(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)

2. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズハムスターの卵巣細胞(CHO)を用いた。メタアルデヒドをS9-mix存在下は20、50及び167 μ g/ml、S9-mix非存在下は20、50及び200 μ g/mlの濃度で添加し、染色体異常誘発性の検定を行った。

その結果、いずれの試験濃度でも統計的に有意な染色体異常の発生頻度の増加は認められなかった。

以上の結果から、メタアルデヒドは染色体異常誘発性を示さないと判断された。

(NOTOX C.V.(オランダ)、1986年)

3. DNA 損傷誘発性試験

大腸菌のDNA組換修復機構保持株(WP2)及び欠損株(WP67, CM871)を用い、代謝活性化及び非活性化法によって、メタアルデヒドを100～10,000 μ g/mlの濃度で処理し、致死的DNA損傷誘発性を検定した。

その結果、メタアルデヒド処理群では、代謝活性化及び非活性化法ともいずれの菌株でも生存率の低下は認められなかった。

以上の結果から、メタアルデヒドは、DNA損傷誘発性を示さないと判断された。

(Life Science Research Limited(英国)、1992年)

要約

メタアルデヒドの安全性を評価するために行なわれた各種の毒性試験について述べてきたが、以下のように要約される。

急性毒性は、普通物に該当する。眼に対してごく軽度の刺激性を有したが、これは主として物理的な刺激が原因と考えられ、実用上問題ない。皮膚刺激性および感作性は認められていない。慢性/発がん性試験では、高用量群において血液学的検査や血液生化学的検査の項目の一部に変化が認められ、一部の臓器で相対的体重の増加が観察されたが、病理組織学的検査では特に問題となるべき病変はみられず、催腫瘍性も認められなかった。催奇形性はなく、繁殖能力に悪影響を及ぼさなかった。変異原性試験においても異常は認められなかった。

メタアルデヒドは非食用作物用殺虫剤としてナメクジ類、カタツムリ類への高い効果で好評を得ている。

メタアルデヒドは定められた使用基準を遵守すれば安全性は確保される薬剤であり、農業資材として有用であると考えられる。

問合せ

長瀬産業株式会社

〒103 東京都中央区日本橋小舟町5-1