

表 26 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、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）、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 27 及び 28 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 58）

表 27 各試験における無毒性量、神経症状にかか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)	神経毒性にかかわる最小毒性量 (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	—	—
6カ月間亜急性毒性試験 (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カ月間発がん性試験 (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 28 一般薬理試験にみられた神経症状及び作用量

試験の種類	供試動物		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	10	30	投与 2 時間後に軽度な自発運動の亢進
ヘキソバルビタール睡眠	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	—	—

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施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、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、投与後 48 時間で大部分の放射能が主に呼気中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。体内に吸収されたメタアルデヒドはアセトアルデヒドに代謝された後、最終的に CO₂ として排泄されると考えられた。

いちご、てんさい、水稻、みかん及びレタスを用いた植物体内運命試験を実施したところ、親化合物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、植物構成成分に取り込まれるものと考えられた。

水稻、レタス及びみかんを用いて、メタアルデヒドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、メタアルデヒドの最高値は最終散布14日後に収穫したレタスの1.47 mg/kgであった。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マウス、ラット、イヌで肝臓に、ラット及びイヌでは神経症状として認められた。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、最高投与群の雌で肝細胞腺腫が増加し、雄ラットを用いた中期肝発がん性試験において、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、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

ラットを用いた繁殖試験では最高用量群 (2,000 ppm) において後肢麻痺、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 5,000 ppm の投与群で後肢麻痺、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

で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。

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 29 に示されている。

表 29 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 ⁵
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：18.9 雌：22.5	雄：59.8 雌：68.9	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：7 雌：8	雄：36 雌：41	雌雄：自発運動量増加等
	2 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	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
	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：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	雄：19.0 雌：23.7	雄：53.7 雌：69.5	雌雄：肝比重量増加等

⁵ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	18 カ月間発がん性試験	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：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	6 カ月間亜急性毒性試験	雄：20.2 雌：86.7	雄：61.5 雌：－	雄：前立腺及び精巣のび慢性萎縮
	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。

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

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

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
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-ジェチルニトロソアミン (ジェチルニトロソアミン)
GABA	γ-アミノ酪酸
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MAO	モノアミノオキシダーゼ
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール (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
- 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 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 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附属毒性研究所（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
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-56.pdf>）
- 51 第26回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai26/index.html>）
- 52 第7回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai7/index.html>）
- 53 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について：ロンザジャパン株式会社、2005年、未公表
- 54 第35回食品安全委員会農薬専門調査会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai35/index.html>）
- 55 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 56 食品健康影響評価について
（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metaldehyde-180718.pdf>）
- 57 第153回食品安全委員会
（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>）
- 58 メタアルデヒドの安全性評価資料の追加提出について：ロンザジャパン株式会社、2006年、未公表
- 59 第8回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai8/index.html）
- 60 第14回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL：http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_14.html）
- 61 食品健康影響評価の結果の通知について

- (URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-metaldehyde_k.pdf)
- 62 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、厚生労働省告示第 296 号）
- 63 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-metaldehyde_.pdf)
- 64 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
- 65 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
- 66 第 266 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html>)
- 67 第 47 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai47/index.html)
- 68 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
- 69 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
- 70 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