

メタミドホスについて

1. メタミドホスとは

メタミドホスは有機リン系化合物であり、海外では殺虫剤として使用している国もある。神経伝達物質であるアセチルコリンを分解する酵素アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害することにより、分解されずに過剰となったアセチルコリンが神経に作用し、殺虫効果を示す。

一般名：メタミドホス (Methamidophos)

IUPAC 名：O,S-dimethyl phosphoramidothioate

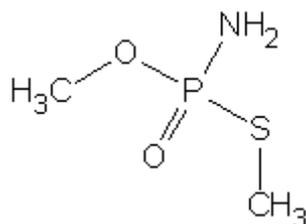
その他の名称：Phosphoramidothioic acid, O,S-dimethyl ester

CAS 番号：10265-92-6 ; EC 番号:015-095-00-4

分子量：141.13

分子式：C₂H₈NO₂PS

構造式：



物性^{1) 2)}

- ・無色の結晶、融点 44.5°C (純品)
(工業用：帯黄色～無色の結晶、融点 40°C以下)
- ・臭い：メルカプタン様 (たまねぎやキャベツ等の腐敗臭)
- ・沸点：加熱により分解 (160°C以上で分解)
- ・水への溶解性：よく溶ける (20°Cで 200g/L 以上)
- ・水溶液中の半減期：140 時間 (pH 2, 40°C) ; 120 時間 (pH 9, 37°C)

2. 農薬としての登録、使用状況

○日本

農薬登録はなく、農薬取締法に基づき国内での製造・輸入・使用は禁止

されている。

○米国³⁾

1972年に初めて登録されて以降、現在は、ジャガイモ、トマト、綿花、アルファルファの種子（1998年からカリフォルニアでのみ）の害虫防除のため使用されている。2000年、2001年の資料に基づく推計では、メタミドホス使用量は農薬有効成分として年間640,000lbs（=290,304kg）、その87%がジャガイモ、8%がトマト、5%が綿花への使用である。

○カナダ⁴⁾

登録されている使用は、キャノーラ、ブロッコリー、キャベツ、カリフラワー、ジャガイモなどである。

○オーストラリア⁵⁾

1970年代初頭から野菜、果物、ピーナッツ、花などの殺虫剤、ダニ駆除剤としての使用を登録されている。2002年の資料によれば、全使用量45,322kgのうち32.6%がジャガイモ、32.6%がトマト、20.9%がアブラナ属の野菜（キャベツ、カリフラワーなど）への使用である。

○EU⁶⁾

ジャガイモへの使用のみ認められている。

○中国^{7) 8)}

2004年から、メタミドホスのほか、パラチオン、パラチオンメチル、モノクロトホス、ホスファミドンの毒性の高い有機リン系殺虫剤5物質の使用を段階的に削減してきた。2007年1月1日より輸出及び緊急対応向けを除き、中国国内での使用・生産を禁止した。2008年1月9日からは、輸出向け製品への使用も含め、有機リン系殺虫剤の生産、流通及び使用を全面禁止した。（契約履行分の場合のみ、2008年末まで使用可能）

3. 国内外での残留基準値設定状況：

コーデックス委員会（WHO/FAO 合同食品規格委員会）、米国、オーストラリア、カナダ等では食品での残留基準を設定。

日本では、ポジティブリスト制度導入以前に食品衛生法に基づく残留基準値を国際基準に従い19品目について設定していた。さらに、ポジティブリスト制度導入に際して、コーデックス委員会、米国、オーストラリア、カナダ、

EU、ニュージーランドにおける基準を参考に、141品目に品目別の暫定基準値を設定した。

我が国で農薬登録され有機リン系殺虫剤として使用されているアセフェートが植物・動物体内で代謝されてもメタミドホスが生じる。そのため、食品衛生法に基づくメタミドホスの残留基準値はアセフェート由来のメタミドホスを含む。

表1 コーデックス委員会におけるメタミドホス残留基準値

品 目	残留基準値 (単位 : mg/kg)
アーティチョーク	0.2
豆類 (そらまめ及び大豆を除く)	1
キャベツ	0.5
カリフラワー	0.5
綿実	0.2
きゅうり	1
内臓可食部 (ほ乳類)	0.01
卵	0.01
飼料用ビート	0.02
肉 (海産ほ乳類を除くほ乳類)	0.01
乳	0.02
とうがらし	2
ピーマン	1
ジャガイモ	0.05
家きん肉	0.01
家きん内臓可食部	0.01
大豆 (乾燥)	0.1
てんさい	0.02

表2 食品衛生法に基づくメタミドホス残留基準値 (暫定基準値は除く)

留意点 : アセフェート由来のメタミドホスを含む

品 目	残留基準値 (単位 : ppm)
大豆	0.05
ばれいしよ	0.25
てんさい	0.05
キャベツ	1.0

芽キャベツ	1.0
カリフラワー	1.0
ブロッコリー	1.0
レタス（サラダ菜及びちしやを含む。）	1.0
トマト	2.0
ピーマン	2.0
なす	1.0
その他のなす科野菜	2.0
きゅうり（ガーキンを含む。）	1.0
メロン類果実	0.5
もも	1.0
その他の果実	0.1
綿実	0.1
なたね	0.1
ホップ	5.0

4. 国内外でのリスク評価状況、一日摂取許容量（ADI）等

(1) 我が国におけるリスク評価（2008年）⁹⁾

有機リン系殺虫剤である「メタミドホス」（CAS No. 10265-92-6）について、各種評価書（JMPR、米国及び豪州の評価書）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、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（レタス及びばれいしょ）、土壌中運命、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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、メタミドホス投与による影響は、主に脳及び赤血球ChE活性に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の0.038mg/kg 体重/日であったが、より長期の1年間慢性毒性試験で得られた0.06 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると判断され、この値を一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが妥当と考えられた。

従って、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.06 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100 で除した0.0006 mg/kg 体重/日をADI と設定した。

○参考：急性参照用量（ARfD）※

日本国内で高濃度のメタミドホスを含む冷凍食品による中毒事例が生じたこと等を受けて、メタミドホスの急性的な毒性影響について、諸外国の手法を参考に、急性参照用量（ARfD）を参考情報として示すこととした。

メタミドホスの単回投与試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットの急性神経毒性試験で得られた0.3 mg/kg 体重であったことから、これを安全係数100 で除した0.003mg/kg 体重/日を急性的な毒性影響の指標とすることが妥当であると考えられた。

一度に摂取するメタミドホスの量がこれを下回る場合、急性的な毒性影響は生じないと考えられた。

※：ヒトの24時間またはそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される量。

(2) FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）（2002年）¹⁰⁾

・吸収、分布、排泄、代謝（ほ乳動物）

- 1) 経口暴露の場合の吸収速度：速やかに吸収されて諸臓器に移行する
- 2) 蓄積の可能性：なし
- 3) 動物における代謝及び排泄：速やかに代謝され尿、糞便及び呼気から排泄される（脱アミノ化、脱メチル化）

・急性毒性

尺度は半数致死量（LD₅₀）〔同量投与された個体のうち半数が死に至る用量〕で表され、単位は普通mg/kg体重（体重1kg当りの投与量mg）を用いる。なお、ラットでの急性毒性試験（経口投与）では、LD₅₀は13～23 mg/kg 体重である。

急性参照量（ARfD）（ヒトの24時間又はそれより短時間の経口摂取により健康に悪影響を示さないと推定される量）：0.01 mg/kg 体重/日

設定根拠：ラットに一回経口投与して神経毒性を観察した試験（急性神

経毒性試験)で神経毒性が見られなかった最大濃度 0.3 mg/kg 体重を安全係数 25 で除して、端数を切り捨てた。

- ・慢性毒性

長期間(通常6ヶ月以上)にわたり連続または反復投与されることにより生じる毒性作用をいう。

一日摂取許容量(ADI)(ヒトが毎日一生食べ続けても健康に悪影響が生じないと推定される量): 0.004 mg/kg 体重/日

設定根拠: ラットに2年間給餌して、健康への影響や発がん性を観察した試験(ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験)で、悪影響が見られなかった最大濃度 0.1 mg/kg 体重/日を安全係数 25 で除した。

なお、通常、安全係数は種差と個体差を考慮して 100 とする 경우가多いが、赤血球/脳コリンエステラーゼの活性阻害に種差はなく、Cmax の違いのみなので安全係数は 25 とされた。

- ・発がん性、繁殖毒性、催奇形性、*in vivo* 遺伝毒性はいずれも認められない。

- ・ヒトでの中毒事例

メタミドホスの中毒事例は、自殺を試みて故意に摂取した事例を含め数例報告されているが、それらは後述の有機リン剤中毒の症状を示す。メタミドホスを飲んで自殺しようとした 36 週目の妊婦は治療されて、その 44 日後に健康な男児を出産した。

(3) 米国環境保護庁(EPA)(2002年)¹¹⁾

米国 EPA では、メタミドホスについて暫定再登録適格決定を行っている。その際のリスク評価において、食品からの摂取によるリスクに懸念はないが、職業暴露や生態系へのリスクなどに懸念があるとして、リスク低減のため措置を設定している。なお、現在実施中の有機リン系農薬の累積的なリスク評価が完了した際に、メタミドホスについても再検討した上で再登録の最終決定をする予定である。

cRfD(慢性参照量※): 0.0003 mg/kg 体重/日

※慢性参照量とは、米国で ADI と同意で用いられる用語。

設定根拠：ラット 8 週間亜急性毒性試験（コリンエステラーゼに関する試験）の NOAEL0.03 mg/kg 体重/日を不確実係数(UF)100 で除した。

5. 有機リン剤中毒の症状^{12) 13)}

有機リン剤中毒の急性期の臨床症状（表 3）は、末梢でのコリン作動性症状と中枢神経系の症状である。前者は、副交感神経（ムスカリン様受容体）における症状と、神経筋接合部（ニコチン様受容体）の症状に分けられる。このうち、有機リン剤中毒と診断する上で特徴的なものは、①縮瞳、②分泌の亢進、③筋線維性れん縮である。

一方、生命を脅かす危険な症状は「呼吸不全」と「意識障害」である。特に前者は、複数の機序（呼吸筋麻痺、過剰な気道分泌、気管支れん縮など）が複合して発生し、人工呼吸が遅れると致命的となる。大まかにいうと、呼吸不全と意識障害がなければ軽症、逆に、人工呼吸管理の必要な例は重症と考えてよい。

中毒症状は、摂取後、数分から数十分以内に出現することが多い。ただ、比較的軽い症状が数時間以上も続いた後に、重篤な症状（呼吸不全、意識障害）に移行することもあるので注意を要する。

重症中毒では、複雑な臨床経過をたどることが珍しくない。たとえば、一旦改善した中毒症状が、摂取から数日～1 週間後に再燃する場合がある。また、典型的なコリン作動性症状が消失した後も、しばしば 1～数週間にわたって人工呼吸を要する。比較的まれだが、致命的な心室性不整脈を伴った心筋障害を起こす例もある。

表 3 有機リン剤中毒の急性期症状

・末梢神経系の症状	
ムスカリン様作用（＝副交感神経系）	
呼吸器	気道分泌の亢進、気管支の収縮 喘鳴、呼吸困難、肺水腫
消化管	腸分泌の亢進、蠕動の亢進 悪心、嘔吐、腹痛、下痢、失禁
皮膚・粘膜	分泌の著しい亢進 発汗、流涎、流涙
循環系	徐脈、血圧低下

眼	縮瞳、視力障害
ニコチン様作用	
筋	筋線維性れん縮、全身の筋力低下 呼吸筋麻痺
交感神経系	頻脈、高血圧、高血糖
・中枢神経系の症状	
頭痛、不穏、運動失調、意識障害、瘻れん	

後遺症については、一部の有機リン剤中毒の症状として、難治性の遅発性神経障害が認められている。遅発性神経障害とは、急性期（1～3週間）に現れた神経症状が、遷延あるいは再燃するのではなく、急性期を過ぎてから発症し、下肢の知覚異常、しびれ、運動麻痺が現れる。運動麻痺は下肢末端から始まり、次第に増強するとともに体幹に近付き、ひどくなると上肢とくに前腕も侵される。麻痺は対称性で知覚障害を伴うこともある。数週間で快方に向かうが、回復に数ヶ月から数年かかる。完全に治らず、筋萎縮を残すこともある。

6. 食品を介したメタミドホスによる中毒事例

これまで、シンガポール¹⁴⁾、台湾¹⁵⁾などでメタミドホスが関係するとみられる食中毒事例の報告がある。

表4 文献で報告されている中毒事例

		シンガポール	台湾(*2)		
原因となった食品 (学名)		緑葉野菜カイラン (<i>Brassica alboglabra</i>)	サツマイモのつる (<i>Ipomoea batatas</i>)	スイゼンジナ (<i>Gynura bicolor</i>)	赤キャベツ
メタミドホス (ppm)		2.4～31.7(*1)	255	110	26.3
発症までの時間		-	1時間	0.5時間	1.5時間
患者数(人)		105	4		
主な 症状	嘔吐	103	4		
	腹痛	70	4		
	下痢	68	4		
	流涎	7	4		
	手足の脱力	68	4		
	頭痛	20	4		
	筋れん縮	13	2		

*1) メタミドホスの他に、有機リン系農薬であるプロフェノホスも 1.1～5.4ppm で検出されている。

*2) 3 症例についてまとめて報告されたもの。

7. 参考文献

1) PIC (Prior Informed Consent) : Decision Guidance Documents (DGD)

<http://www.pic.int/home.php?type=t&id=29&sid=30&tid=29>

2) IPCS (国際化学物質安全性計画) : HSG (安全衛生ガイド)、WHO、1993

<http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg079.htm>

3) 米国 EPA RED : Reregistration Eligibility Decision for Methamidophos

http://epa.gov/pesticides/reregistration/REDS/methamidophos_red.pdf

4) カナダ保健省病害虫管理規制局 (PMRA) : Preliminary Risk and Value Assessments of Methamidophos

<http://www.pmra-arla.gc.ca/english/pdf/rev/rev2007-11-e.pdf>

5) オーストラリア検疫検査局 : Reconsideration of Approvals and Registrations Related to Methamidophos

<http://www.aqis.gov.au/phytopublish/alerts%5Cmethamidophos.pdf>

6) EU : COMMISSION DIRECTIVE 2006/131/EC

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:349:0017:0021:EN:PDF>

7) 中国農業部 : 高毒农药是危害农产品质量安全的关键—访农业部种植业管理司副司长王守聪

http://www.agri.gov.cn/jjps/t20070511_815096.htm

8) 中国国家發展改革委員会 : 2008 年 公告 第 1 号

http://www.sdpc.gov.cn/zcfb/zcfbgg/2008gonggao/t20080111_184481.htm

9) 食品安全委員会 : 農薬評価書「メタミドホス」

http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-methamidophos_k_200501.pdf

10) Pesticide residues in food - 2002 - Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues : METHAMIDOPHOS

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr10.htm>

11) Federal Register, 11 October 2002 (Vol. 67, No. 198)

12) 白川 洋一, [偶発性毒劇物中毒の臨床] 有機リン剤, 日本医師会雑誌 第 121 巻・第 9 号, 1999

13) 財団法人 日本中毒情報センター : 公開資料「有機リン剤(簡易版)」

<http://www.j-poison-ic.or.jp/homepage.nsf>

14) Acute organophosphorus food poisoning caused by contaminated green

leafy vegetables. Goh, K. T. ; Ong, K. H. ; Tan, I. K. ; Yew, F. S. Arch Environ Health. 1990 May-Jun;45(3):180-4

15) Food poisoning due to methamidophos-contaminated vegetables. Wu ML, Deng JF, Tsai WJ, Ger J, Wong SS, Li HP. J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(4):333-6.

注) 上記参考文献の URL は、平成 20 年(2008 年)8 月 5 日時点で確認したものです。情報を掲載している各機関の都合により、URL が変更される場合がありますのでご注意ください。