



府 食 第 455 号
平成 20 年 4 月 25 日

食品安全委員会

委員長 見上 彪 殿

農薬専門調査会

座 長 鈴木 勝士

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212004 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ミドホスに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬評価書

メタミドホス

2008年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 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
 I. 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
 II. 安全性に係る試験の概要	 7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 哺乳類における動物体内運命試験（ラット）	7
(2) 家畜における動物体内運命試験（ヤギ、ニワトリ）	7
2. 植物体内運命試験	8
(1) 植物体内運命試験	8
(2) ばれいしょ及びその加工産物における残留	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 湛水土壌中運命試験	8
(2) 好氣的土壌中運命試験	8
(3) 土壌表面光分解試験	9
(4) 土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験（水銀ランプ光）	10
(3) 水中光分解試験（太陽光）	10
5. 土壌残留試験	10
6. 作物残留試験	10
7. 一般薬理試験	10
8. 急性毒性試験	10
(1) 急性毒性試験	10
(2) 急性神経毒性試験（ラット）①	11

(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	12
(4) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	12
(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	13
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
10. 亜急性毒性試験	14
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	14
(2) 56 日間亜急性毒性試験 (ラット)	14
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	14
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	14
(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	15
(6) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	15
(7) 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)	15
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	16
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	16
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)	16
12. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①	16
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②	17
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	17
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	17
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	18
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	18
13. 遺伝毒性試験	18
14. その他の試験等	20
(1) ヒト志願者における投与試験 (経口投与)	20
(2) ヒト志願者による投与試験 (経皮投与)	20
(3) ヒトにおける急性中毒例	21
III. 食品健康影響評価	22
・別紙1: 代謝物/分解物略称	28
・別紙2: 検査値等略称	29
・参照	30

<審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2008 年 2 月 12 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 0212004 号)、
関係書類の接受 (参照 2~14)
2008 年 2 月 14 日 第 226 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 15)
2008 年 2 月 27 日 第 36 回農薬専門調査会幹事会 (参照 16)
2008 年 3 月 6 日 第 229 回食品安全委員会 (報告)
2008 年 3 月 6 日 より 4 月 4 日 国民からの御意見・情報の募集
2008 年 4 月 25 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2008 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
-----------	------	------

林 真 (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

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

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

吉田 緑

若栗 忍

要 約

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0.038 mg/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、食品安全委員会農薬専門調査会は、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有する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0.003 mg/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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤・ダニ駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：メタミドホス

英名：methamidophos (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*RS*)-*O,S*-ジメチルホスホルアミドチオエート

英名：(*RS*)-*O,S*-dimethyl phosphoramidothioate

CAS(No.10265-92-6)

和名：*O,S*-ジメチルホスホルアミドチオエート

英名：*O,S*-dimethyl phosphoramidothioate

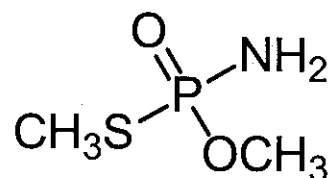
4. 分子式

$C_2H_8NO_2PS$

5. 分子量

141.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

メタミドホスは、1970年に開発された有機リン系殺虫剤であり、全身性のコリンエステラーゼ活性抑制作用により、殺虫作用を示す。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR (2002 年)、米国 EPA(2006 年、2000 年、1999 年) 及び豪州 APVMA (2008 年) の評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験 (II.1~4) は、メタミドホスの *S*-メチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -メタミドホス) 及びリンを ^{32}P で標識したもの (^{32}P -メタミドホス) 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メタミドホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 哺乳類における動物体内運命試験 (ラット)

^{14}C -メタミドホスを、SD ラット (雌、匹数不明) に単回経口投与 (個体あたり 0.16~0.19 mg) し、また ^{32}P -メタミドホスを SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に反復経口投与 (非標識体を 0.5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、1、3、7、14、21 及び 28 日後に個体あたり 0.21mg/日の用量で、標識体を単回経口投与) し、ラットにおける体内運命試験が実施された。

メタミドホスは、両標識体とも投与後 24 時間以内に速やかに吸収、分布、代謝、排泄された。 ^{14}C -メタミドホス投与群では、総投与放射能 (TAR) の 60%が呼気中の CO_2 として、11%TAR が尿中に排泄された。糞中に排泄された放射能は非常に少なかった。 ^{32}P -メタミドホス投与群では、約 70%TAR の放射能が投与後 24 時間の尿中に排泄された。糞中の放射能排泄は、投与直後は少量 (2~3%TAR) であったが、投与後 3~21 日には 8~21%TAR が排泄された。

放射能は全身にほぼ均等に分布したが、投与 14 日後の組織中放射能濃度は 0.004 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

尿中に検出された主要代謝物は、コリンエステラーゼ活性抑制作用を示さない代謝物 A (DMPT)、B (methyl dihydrogen phosphate) 及びリン酸であった。

ラットにおけるメタミドホスの代謝経路は、メタミドホスの P-N 結合の開裂により、代謝物 A 及びアンモニアが生成し、さらに、まず脱 *S*-メチル化により代謝物 B、ついで脱 *O*-メチル化により、リン酸が生じるものと考えられた。また、メタミドホスから代謝物 C (*O*-Desmethyl-Methamidophos) や E (*O*-methyl phosphoric acid amide) を経て、最終的にリン酸に代謝される経路も考えられた。メタミドホス、代謝物 A 及び C は、メチルメルカプタンに代謝され、最終的に CO_2 を生じると考えられた。(参照 2、4)

(2) 家畜における動物体内運命試験 (ヤギ、ニワトリ)

ヤギ及びニワトリにおける、メタミドホスの動物体内運命試験が実施された。

ヤギ及びニワトリにおいて、メタミドホスの *S*-メチル基のメチル基転移によってメチオニンが生成され、さらにメチル基転移あるいは酸化を受けて、*S*-アデノシルメチオニンを経てコリン及びフォスファチジルコリン等のリン脂質を生じる。*S*-ア

デノシルメチオニンの *S*-メチル基の酸化からは、CO₂ も生成され、CO₂ は動物体内の代謝経路に取り込まれて、最終的にラクトース、トリグリセリド及びアミノ酸等の生体内物質を生じると考えられた。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) 植物体内運命試験

¹⁴C-メタミドホスをレタス及びばれいしょに処理し、メタミドホスの植物体内運命試験が実施された。

メタミドホスの植物における代謝経路は、P-S 結合の開裂により中間体である代謝物 F (methanethiol) の生成、F の酸化による G (methanesulfonic acid) の生成であると考えられた。また、代謝物 G の C-S 結合が開裂して生じた CO₂ は、光合成によって糖、デンプン、脂質、アミノ酸及びタンパク質に取り込まれると考えられた。レタスにおいては、メタミドホスの P-N 結合の加水分解によって生じた代謝物 A から、さらに加水分解されて代謝物 D (*S*-methyl phosphorothioate) の抱合体が生じると考えられた。ばれいしょでは、放射活性の大部分はデンプンから検出され、葉において、メタミドホスの最初の代謝過程である、P-S 結合の開裂による代謝物 F の生成及び、そこから生じた CO₂ の糖への取り込みが行われ、糖が塊茎に運搬されたものと考えられた。(参照 6)

(2) ばれいしょ及びその加工産物における残留

圃場栽培のばれいしょ (品種不明) に、メタミドホス (フロアブル製剤) を 5.6 kg ai/ha の用量 (通常施用量の 5 倍) で、栽培期間中に 10 回散布した。最終散布 14 日後に収穫した塊茎を、6 日間保存した後、剥皮し、加工した。

ばれいしょの塊茎、皮、加工産物である微粉末中のメタミドホスは 0.01 mg/kg 未満であった。加工産物であるチップ (薄切し、油で揚げたもの) からは、0.006 mg/kg のメタミドホスが検出された。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 湛水土壌中運命試験

¹⁴C-メタミドホス (標識位置不明) を砂壤土堆積物/池水系に添加し、湛水土壌中運命試験が実施された。

メタミドホスの推定半減期は 41 日と算出された。放射能の分布量は、池水相対堆積物相で約 10 対 1 であった。主要分解物は、A 及び C であった。(参照 5)

(2) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-メタミドホス (標識位置不明) を、砂壤土に 6.5 mg/kg の濃度で添加し、25°C、暗所で 5 日間インキュベートする、好氣的土壌中運命試験が実施された。

メタミドホスは、試験開始直後には総処理放射能 (TAR) の 93% (6.04 mg/kg)

存在したが、6 時間後には 71%TAR、2 日後には 1%TAR に減少し、試験終了時（5 日後）には定量限界未満であった。主要分解物は CO_2 であり、試験終了時には 49%TAR 発生した。その他の分解物としては、分解物 C が試験開始 1 日後に最大 27%TAR 存在したが、2 日後には 11%TAR に減少し、試験終了時には検出されなかった。また分解物 A も検出されたが、速やかに分解された。試験終了時に、非抽出性放射能は最大値 31%TAR であった。

メタミドホスの推定半減期は 14 時間と算出された。（参照 5）

（3）土壌表面光分解試験

^{14}C -メタミドホス（標識位置不明）を、ガラス上の薄層土壌表面に 35 mg/kg の濃度で処理し、33°C で 87 時間、水銀ランプ光（光強度、測定波長不明）を照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

メタミドホスの推定半減期は 62.6 時間と算出された。

分解物としては、C が最大 24%TAR（終了時）、A が最大 6%TAR 存在した。非抽出性放射能は、照射によって増加した。一方、揮発性物質（未同定）が試験終了時に処理放射能の約 1/3 発生した。（参照 5）

（4）土壌吸着試験

メタミドホス及び分解物 A の土壌吸着試験が、砂土、埴壤土を含む 4 種の土壌（採取地不明）を用いて実施された。このうち 3 種の土壌では、メタミドホス及び分解物 A の吸着係数は算出不可能であり、埴壤土でのみ算出された。

メタミドホスの、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.029、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1.5 であった。

分解物 A の、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.030、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1.6 であった。

以上の結果から、メタミドホス及び分解物 A は、土壌中の移動性が非常に高いと考えられた。（参照 5）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

^{14}C -メタミドホスを pH 5、pH 7 及び pH 9（組成不明）の各滅菌緩衝液に 12 mg/L の用量で添加し、25°C の暗所で 30 日間インキュベーションして加水分解試験が実施された。

メタミドホスの分解速度は pH 依存性であった。pH 5 では、メタミドホスは試験期間中安定であり、分解物は 10%TAR 未満であった。pH 7 及び 9 では、推定半減期はそれぞれ 27 日及び 3.2 日と算出された。

pH 7 における主要分解物は分解物 H（dimethyldisulfide）であり、最大で 41%TAR（30 日後）であった。pH 9 における主要分解物は、C 及び H であり、C

が最大で 51%TAR (7 日後) 存在した。また pH5 において、21 日後に A が 3%TAR 存在した。(参照 5)

(2) 水中光分解試験 (水銀ランプ光)

¹⁴C-メタミドホスを用い、pH 5 の滅菌緩衝液 (組成不明) に 10 mg/L の濃度で添加し、33℃で水銀ランプ光 (光強度、測定波長不明) を 5 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、メタミドホスは 89%TAR 存在した。分解物としては A (6%TAR) 及び C (3%TAR) が存在した。また、暗所下でもメタミドホスは 93%TAR になり、分解物として A が 3%TAR、H が 2%TAR 及び C が 1%TAR 未満検出された。

本試験条件下における、メタミドホスの推定半減期は 200 日以上 (暗所対照で補正) と算出された。(参照 5)

(3) 水中光分解試験 (太陽光)

¹⁴C-メタミドホスを用い、pH5 の滅菌緩衝液 (組成不明) に 12 mg/L の濃度で添加し、太陽光 (米国、カンザス州、8~9 月、気温 9~42℃) を 30 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、メタミドホスは 78%TAR 存在した。分解物としては A (13%TAR) 及び C (7%TAR) が存在した。また、暗所下でもメタミドホスは 87%TAR になり、分解物として A 及び H が各 6%TAR、C が 1%TAR 未満検出された。

本試験条件下における、メタミドホスの推定半減期は 201 日 (暗所対照で補正) と算出された。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メタミドホスの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 1 に示されている。

観察された臨床症状は、ChE 活性抑制を示すもので、流涎、流涙、鼻漏、振戦、痙攣、痙攣性歩行、呼吸困難及び感情鈍麻などであった。(参照 2、3、4、8)

表 1 急性毒性試験結果概要（メタミドホス）

投与経路	動物種 (報告年)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状・所見
		雄	雌	
経口	SD ラット	16	13	振戦、流涎、鼻部の血様着色、呼吸困難、鼻漏、間代性痙攣 雌雄：11.3mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット①	16 ¹⁾		
		14 ²⁾		
		16 ³⁾		
	Wistar ラット②	23	14	
	マウス（系統不明）	23		
	Swiss マウス		16	
経皮	Kunming マウス	12	11	
	Wistar ラット①	160	110	
	Wistar ラット②	360	380	
	Sherman ラット	180	150	
腹腔内	NZW ウサギ	118		縮瞳、流涎、鼻漏、運動失調、中枢神経抑制 100mg/kg 体重（最低用量）で死亡例
	マウス（系統不明）	5 (雌雄不明)		
吸入	SD ラット①	LC ₅₀ (mg/L)		
		0.38	0.24	
	SD ラット②	0.063	0.077	体重減少、流涎、流涙、筋線維束性痙攣、振戦、活動性低下、立毛、低体温、肺暗色化 雄：0.033mg/L 以上 雌：0.057mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット	0.21		

注) 斜線：試験実施せず 空欄：記載なし

1) ラセミ体使用 2) 鏡像異性体 *R* (+) 使用 3) 鏡像異性体 *S* (-) 使用

(2) 急性神経毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた強制経口（原体：0、1、3 及び 9 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 0.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経学的症状として、9 mg/kg 体重投与群雌雄で流涎、腹這い姿勢、クリック音及びテイルピンチ反応の低下が、同群雄で振戦が、同群雌で後肢握力低下が認められた。3 mg/kg 体重投与群雌雄で、顕著な運動量/自発運動量の低下、異常歩行、正向反射消失、体温低下等が、同群雄で運動失調が、同群雌で振戦及び側臥位での休息が認められた。1 mg/kg 体重投与群雌雄で、運動量/自発運動量低下が、また同群雄

1 例に臨床症状（座位の増加、尿、口及び鼻部の着色）が認められ、同群雌で運動性の低下が認められた。

一般症状として、9 mg/kg 体重投与群雌雄で ALT 増加が、同群雄で T.Chol 増加が、同群雌で AST 増加が認められた。3 mg/kg 体重投与群雄で AST 増加が、雌で TG 減少が認められた。

脳及び赤血球 ChE 活性は、全投与群で抑制された。ChE 活性は 1 mg/kg 体重投与群で 24～39%が、3 mg/kg 体重投与群で 67～81%が、9 mg/kg 体重投与群で 82～92%が抑制された。

本試験において、1 mg/kg 体重以上投与群雌雄で運動量/自発運動量の低下が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は設定できなかった。また、1 mg/kg 体重以上投与群雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性抑制（20%以上）が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は設定できなかった。（参照 2、4、9）

（3）急性神経毒性試験（ラット）②

急性神経毒性試験①において、無毒性量が設定できなかったため、追加の試験として、SD ラット（一群雌雄各 18 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.3 及び 0.7 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 0.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

0.7 mg/kg 体重投与群で、神経行動学的指標に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、0.7 mg/kg 体重投与群雌雄で、脳及び赤血球 ChE 活性抑制（20%以上）が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 0.3 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2、4、10）

（4）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

白色レグホン種ニワトリ（一群雌 6 羽）を用いた単回経口（原体：0、10、15、22.5、33.8、50.6 及び 75.9 mg/kg 体重、溶媒：不明）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与 2 時間後から 6 日後までに、22.5mg/kg 体重投与群で死亡及び臨床症状（筋力低下、脚力低下、下痢、流涎、食欲不振等）が認められた。死因は呼吸不全であった。これらの結果から、ニワトリにおけるメタミドホスの LD₅₀は 29.8 mg/kg 体重/日と算出された。

また、別の群（一群雌 10～12 羽）にメタミドホスを単回経口（原体：30、50.6 mg/kg 体重、溶媒不明）投与し、投与直後に硫酸アトロピンを投与（50 mg/kg）する試験も実施された。30 mg/kg 体重投与群の 10 羽中 2 羽、50.6 mg/kg 体重投与群の 12 羽中 4 羽が死亡したが、遅発性神経毒性を示す病変及び病理組織学的変化は認められなかった。（参照 4、8）

(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 5~23 羽) を用いた単回経口 (原体 (ラセミ体) : 0、200 及び 400 mg/kg 体重、鏡像異性体 *R*(+) : 100、200 及び 400 mg/kg 体重、鏡像異性体 *S*(-) : 400 mg/kg 体重、溶媒 : 水) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。投与と同時に硫酸アトロピンと 2-ピリジナルドキシムヒドロクロリドを投与した。

投与後 6 日以内に、ラセミ体投与群では、200 mg/kg 体重以上投与群で、*R*(+) 及び *S*(-) 投与群では 400 mg/kg 体重投与群で、死亡例が認められた。全投与群で、急性コリン作動性の毒性症状が認められた。ラセミ体 400 mg/kg 体重投与群では、軽度から中等度の遅発性神経毒性症状が認められた。*R*(+) 体 400 mg/kg 体重投与群では、投与 8 日後以降、遅発性神経毒性症状が現れ、徐々に進行し、また 200 mg/kg 体重投与群でも歩行異常が認められたが、*S*(-) 体投与群では、症状は認められなかった。

本試験において、急性遅発性神経毒性に関する無毒性量は、メタミドホス (ラセミ体) で 200 mg/kg 体重、*R*(+) 体で 100 mg/kg 体重、*S*(-) 体で 400 mg/kg 体重であると考えられた。

また、別の群に、メタミドホスを単回経口 (原体 (ラセミ体) : 0 及び 50 mg/kg 体重、*R*(+) 体 : 50、100 及び 400、*S*(-) 体 : 50 及び 200 mg/kg 体重) 投与し、神経障害標的エステラーゼ (NTE) 活性抑制が検討された。

ラセミ体 50 mg/kg 体重投与群において、脳の NTE 活性は 66% 抑制された。*R*(+) 体 400 mg/kg 体重投与群では、脳の NTE 活性は 98% 抑制されたが、*S*(-) 体 400 mg/kg 体重投与群では脳の NTE 活性抑制は 58~84% であった。*R*(+) 体 400 mg/kg 体重投与群では、活性が抑制された NTE の 80% 以上が再活性化されたが、*S*(-) 体 400 mg/kg 体重投与群では、活性が抑制された NTE の 73% が、再活性化されなかった。(参照 2、4)

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、Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法) が実施された。

眼刺激性試験において、メタミドホス (0.1 mL) 投与 30 分後に一例が死亡したことから、メタミドホスは結膜から速やかに吸収されたと考えられた。また、投与 1 日後まで、全個体で振戦、流涎、縮瞳等の症状が認められた。眼には軽度の刺激性を示した。

皮膚刺激性試験において、メタミドホス (0.1 mL) 投与後 24 時間に 9 例中 5 例が死亡した。運動失調、流涎、縮瞳、振戦等の症状が認められた。皮膚の反応は、認められない場合から、明瞭な紅斑が認められた場合まで、種々の反応が報告され、中等度の刺激性があると考えられた。

皮膚感作性試験の結果は陰性であった。(参照 2、4、8)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、6、20 及び 60 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

60 ppm 投与群雌雄で成長が抑制され、脆弱な外観を示した。同群雄で摂餌量減少が、同群雌で胸腺重量の減少が認められた。

試験終了時、赤血球 ChE 活性は対照群に対し、60 ppm 投与群雌雄で、71~76%、6 ppm 投与群雌雄では、14~24%、2 ppm 投与群で 0~14%抑制された。脳 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、6 ppm 以上投与群雌雄で赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雌雄 : 0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4、8)

(2) 56 日間亜急性毒性試験 (ラット)

メタミドホスによる ChE 活性抑制に関する無毒性量を決定するために、Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、0.5、1、2 及び 4 ppm) 投与による 56 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、4 ppm 投与群雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄 : 0.13 mg/kg 体重/日、雌 : 0.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、11)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1.5、5 及び 15 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、行動等に検体投与の影響は認められなかった。

赤血球 ChE 活性は 15ppm 投与群雌雄で、37~81%、5 ppm 投与群雌雄では、7~42%抑制された。1.5 ppm 投与群雌雄では、赤血球 ChE 抑制は 0~20%であった。脳 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、5 ppm 以上投与群雌雄で赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 ppm (雌雄 : 0.038 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4、8)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、12 及び 59 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

59 ppm 投与群雌雄で、体重増加抑制が認められた。12 ppm 以上投与群雌雄で、活動性の低下及びコリン作動性の臨床症状が認められたが、4~8 週以降、症状の程度

に変化は認められなかった。12 ppm 以上投与群雌雄で、脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められた。

本試験において、12 ppm 以上投与群雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性抑制(20%以上)が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (雄 : 0.067mg/kg 体重/日、雌 : 0.074 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 9~10 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、0.749、11.2 及び 36.5 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、11.2 mg/kg 体重/日以上投与群で脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (脳で 38~41%、赤血球で 46~55%が抑制) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.749 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、8)

(6) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (原体 : 0、0.0011、0.0054 及び 0.0231 mg/L、鼻のみ、6 時間/日、5 日/週) 投与による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

0.0231 mg/L 投与群雌雄で、体重増加抑制、摂餌量減少、筋振戦、攻撃的行動、TP、T.Chol、Glu の減少、脾絶対及び比重量¹の減少が、同群雄で LDH 及び AST の増加が認められた。0.0054 mg/L 以上投与群雌雄で、脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められた。

本試験において、0.0054 mg/L 以上投与群雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.0011 mg/L であると考えられた。(参照 4、8)

(7) 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 16 羽) を用いた単回経口 (原体 : 0、0.3、1 及び 3 mg/kg 体重/日、5 日/週、溶媒 : 水) 投与による 90 日間亜急性遅発性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。3 mg/kg 体重/日投与群で嗜眠、軽度の消瘦及び体重増加抑制が認められたが、全投与群で、遅発性神経毒性の症状及び神経組織の病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、一般毒性の無毒性量は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、8 及び 32 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例はなく、臨床症状、体重及び摂餌量等に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、8 ppm 以上投与群雌雄で脳及び赤血球で ChE 活性抑制 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雌雄 : 0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、8、12)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、6、18 及び 54 ppm) 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。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

54 ppm 投与群雌で体重増加抑制が、18 ppm 以上投与群雌雄で軟便、着色尿、被毛粗剛及び皮膚病変 (尾部) が、同群雄で体重増加抑制が認められた。6 ppm 以上投与群雌雄で、脳及び赤血球 ChE 活性が抑制 (20% 以上) された。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、6 ppm 以上投与群雌雄で脳及び赤血球で ChE 活性抑制 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄 : 0.1 mg/kg 体重/日、雌 : 0.12 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 2、13)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、5 及び 25 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

25 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び脳比重量減少が、同群雄で間質性肺炎増加が、同群雌で副腎、心、腎及び肺比重量増加が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験において、ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、25 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄 : 0.67 mg/kg 体重/日、雌 : 0.78 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 2、4、8)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、3、10 及び 33 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。第一世代親 (P) は 1 回交配を行ったが、

第二世代親 (F₁) は 2 回交配を実施した (児動物 F_{2a}、F_{2b})。

親動物では、33 ppm 投与群で体重増加抑制 (P、F₁) が、また同群で交配成功個体における分娩率の減少 (P、F₁ : F_{2b} 分娩時) が認められた。

児動物では、33 ppm 投与群で体重増加抑制及び生存率低下 (F₁、F_{2a}、F_{2b}) が認められた。

本試験において、親動物、繁殖能及び児動物に関する無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雌雄 : 0.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4、8)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、1、10 及び 30 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。第一世代親 (P) は 2 回交配、出産させ (児動物 F_{1a}、F_{1b})、第二世代は F_{1b} を親動物として、2 回交配を実施した (児動物 F_{2a}、F_{2b})。

親動物では、10 ppm 以上投与群で体重増加抑制 (P 雌、F_{1b} 雌雄、P 雄 : 30 ppm のみ)、脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められた。

児動物では、30 ppm 投与群で生後 21 日生存率の低下 (母動物の喰殺による) が、10 ppm 以上投与群で低体重、脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) が認められた。

本試験において、10 ppm 以上投与群親動物及び児動物で脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物雌雄とも 1 ppm (雄 : 0.1 mg/kg 体重/日、雌 : 0.1 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 2)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 24~27 匹) の妊娠 6~15 日に検体を強制経口 (原体 : 0、0.3、1 及び 3 mg/kg 体重/日、水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3 mg/kg 体重/日投与群で筋線維束性収縮、活動亢進、流涎、流涙等の症状、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、3 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、同腹児体重減少が認められた。

本試験において、母動物及び胎児における無毒性量は 1 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 2、4、8)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 36 匹) の妊娠 6~15 日に検体を強制経口 (原体 : 0、0.05、0.14 及び 5.49 mg/kg 体重/日、水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、5.49 mg/kg 体重/日投与群で振戦、筋線維束性収縮、流涎、体重増加抑制、摂餌量減少、脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (脳で 78.6%、赤血球で 81.8% 抑制) が認められた。

胎児では、5.49 mg/kg 体重/日投与群で体重及び胎盤重量減少、骨格変異の増加（前頭骨、仙骨弓、第 3、4 胸骨及び胸骨剣状突起の骨化不全等）が認められた。

本試験において、母動物及び胎児における無毒性量は 0.14 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 4、8）

（5）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤンウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に検体を強制経口（原体：0、0.1、0.5 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%クレモホア水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群で体重増加抑制が認められたが、2.5 mg/kg 体重/日投与群でのみ、統計学的に有意であった。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物における無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日、胎児における無毒性量は 2.5 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 2）

（6）発生毒性試験（ウサギ）②

妊娠 NZW ウサギ（一群雌 23 匹）に検体を強制経口（原体：0、0.2、0.65 及び 2.47 mg/kg 体重/日、水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.47 mg/kg 体重/日投与群で活動亢進が、0.65 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物における無毒性量は 0.2 mg/kg 体重/日、胎児における無毒性量は 2.47 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 4、8）

1.3. 遺伝毒性試験

メタミドホスの、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（K₁-BH₄）を用いた HGPRT 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（WBL）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）及びホエジカ肺線維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス骨髓細胞を用いた小核試験、マウス及びラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた優性致死試験など多くの試験が実施されている。

結果は表 2 に示されており、ほとんどの試験で陰性の結果となっている。ホエジカ肺線維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性の報告があるが、さらに高用量で通常用いられているチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）で陰性との報告もあり、総合的に判断すると、メタミドホスに生体にとって問題となる遺伝毒性

はないものと考えられた。(参照 2、4、8)

表 2 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> ((K12)p3478、W3110 株)	620～10,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537,TA1538 株)	100～10,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株)	16～5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	HGPRT 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 (K1-BH4)	1,000～5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
			0.2～3.5 µg/mL(+/-S9)	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(WBL)	1,900～5,200 µg/mL (-S9)	判定 不能
			1200～5,000 µg/mL (+S9)	陰性
	姉妹染色分体 交換試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞 (V79)	10～80 µg/mL (+/-S9)	陰性
		ホエジカ(Red muntjac deer) 肺線維芽細胞	4.2～42 µg/mL (+S9)	陽性
	UDS 試験	SD ラット (雄) 一次培養肝 細胞	0、0.001、0.003、0.01、 0.03、0.3、1 mL/mL (-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (雌雄)	0、5、10 mg/kg 体重/日 2 回経口投与	陰性
		NMRI マウス (骨髓細胞) (雌雄)	8 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常 試験	ICR マウス (骨髓細胞) (雌雄)	0、0.6、2、6、9、12 mg/kg 体 重 (単回経口投与)	陰性
		Kunming マウス (骨髓細胞) (雌雄)	①0、1.5、3 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与) ②0、1.2、2.5、5 mg/kg 体重 (2 回皮下投与)	陰性
		Wistar ラット (骨髓細胞) (雌雄)	0、10、20 ppm (混餌投与：0、1、2mg/kg 体重/日相当、12 週間)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス (生殖細胞)	0、5、50、150 ppm (混餌投与：0、0.75、7.5、 22 mg/kg 体重/日相当、5 日間)	陰性
		マウス (雄)	0、0.2、2 mg/kg 体重/日 (7 回経口投与)	陰性

1 4. その他の試験等

(1) ヒト志願者における投与試験（経口投与）

健常ヒト成人（男性 7 人、女性 7 人、年齢 21～48 歳、体重 55～122 kg）に、メタミドホス及びアセフェートの混合物（混合比 1：4 または 1：9）をカプセル経口投与（溶媒：コーン油）し、安全性試験が実施された。投与期間は 21 日とし、1 週間の回復期間の後、用量を上げて再び 21 日間投与を繰り返した。投与の明瞭な影響が現れた時点で、投与を中止した。投与量は、1：4 混合物投与群では、0.1 及び 0.2 mg/kg 体重/日（メタミドホス 0.02 及び 0.04 mg/kg 体重/日に相当）、1：9 混合物投与群では、0.1、0.2、0.3 及び 0.4 mg/kg 体重/日（メタミドホス 0.01、0.02、0.03 及び 0.04 mg/kg 体重/日相当）とした。

1：4 混合物投与群では、0.2 mg/kg 体重/日投与群で、血漿 ChE 活性が有意に抑制された（男性 35%、女性 45%）。1：9 混合物投与群では、0.3mg/kg 体重/日投与群（男性 45%）及び 0.4 mg/kg 体重/日投与群（女性 25%）で、血漿 ChE 活性が有意に抑制された。これらの活性抑制は、7 日間の回復期間中に回復した。赤血球 ChE 活性は投与の影響を受けなかった。

本試験において、1：4 混合物では、0.2 mg/kg 体重/日で投与を中止した時点で、赤血球 ChE 活性抑制が認められなかったことから、無毒性量は男性、女性ともに 0.2 mg/kg 体重/日（メタミドホス 0.04 mg/kg 体重/日）であると考えられた。1：9 混合物では、男性で 0.3 mg/kg 体重/日で、女性で 0.4 mg/kg 体重/日で投与を中止した時点で、赤血球 ChE 活性の抑制が認められなかったことから、無毒性量は男性で 0.3 mg/kg 体重/日（メタミドホス 0.03 mg/kg 体重/日）、女性で 0.4 mg/kg 体重/日（メタミドホス 0.04 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

本試験において、ヒトにおける無毒性量が得られたが、以下の理由を総合的に勘案し、本試験結果は一日摂取許容量（ADI）の設定根拠に含めないこととした。

- ① ヒトを対象にした試験では、有機リン系農薬の毒性発現の発端となると考えられる脳中 ChE 活性を測定することができないこと。
- ② 志願者の体重や年齢など以外の詳細が不明であること。
- ③ プロトコールがあいまいであること。
- ④ 試験に用いたのが原体ではなく、ほかの物質との混合物であること。

（参照 2、4）

(2) ヒト志願者による投与試験（経皮投与）

健常ヒト成人男性に、¹⁴C-メタミドホス（標識位置不明）を 3 µg/cm² の用量で経皮投与し、メタミドホスの経皮吸収試験が実施された。

放射能の約 72% TAR が回収された。経皮投与された 0.55% TAR の放射能が、尿中に排泄され、投与後 2～3 日の排泄量が最大（0.11% TAR）であった。糞中への排泄は検出されなかった。本試験における、経皮吸収率は 4.8% と推定された。

（参照 2）

(3) ヒトにおける急性中毒例

メタミドホスの急性中毒例が報告されている。いずれも、症状は ChE 阻害による症状と一致し、縮瞳、流涎、発汗、筋線維束性収縮及び重篤例では意識不明が認められた。赤血球あるいは血漿 ChE 活性が測定された例では、活性抑制が認められた。ほとんどの例では、アトロピン投与及び ChE 再活性化薬（オキシム等）の投与により、急性コリン作動性毒性症状は回復した。まれな例では、中毒後 24～96 時間以内に二次的な症状として、脳神経の分布する筋の筋力低下が認められた。

メタミドホスの大量中毒（致死量に近い量）例で、中毒発生の 10～30 日後に、遅発性の神経毒性症状が認められた例があった。症状としては、四肢の筋の疼痛、筋力低下及び麻痺が認められた。患者は発症後 6 週～2 年で回復した。

妊婦が妊娠 36 週にメタミドホスを服用した例では、治療が行われた結果、服用 44 日後に健康な男児を出産した。（参照 2）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メタミドホス」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、メタミドホスは動物体内で速やかに吸収、排泄された。排泄経路は主として尿中及び呼気中であり、糞中への排泄量は非常に少量であった。尿中に排泄された主な成分は、A、B 及びリン酸であった。主要代謝経路は、P-N 結合の開裂による代謝物 A 及びアンモニアの生成に続き、脱 S-メチル化により代謝物 B、ついで脱 O-メチル化によりリン酸が生成するものと考えられた。

植物体内運命試験の結果から、植物体内における主要代謝経路は、P-S 結合の開裂により生成する代謝物 F が酸化され、代謝物 G が生成し、G の C-S 結合の開裂によって CO₂ が生成されるものと考えられた。

各種毒性試験結果から、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタミドホス（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 3 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.038 mg/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。

なお、ヒトにおける試験結果は ADI の設定根拠に含めないこととした。

従って、食品安全委員会農薬専門調査会は、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。

ADI	0.0006 mg/kg 体重/日
(ADI 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)	混餌
(無毒性量)	0.06 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

○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有する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、急性的な毒性影響の指標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、ラットを用いた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 0.003 mg/kg 体重/日を急性参照用量（ARfD）とすることが妥当と考えられた。

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。

急性参照用量（ARfD）	0.003 mg/kg 体重/日
（設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（投与方法）	単回強制経口
（無毒性量）	0.3 mg/kg 体重
（安全係数）	100

※：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。

表3 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①			
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間亜急性 毒性試験	0、2、6、20、60 ppm 0、0.1、0.3、1.0、3.0	雌雄：0.1 雌雄：赤血球 ChE 活性抑制	雌雄：0.1 雌雄：赤血球及び血 漿 ChE 活性抑制	雄：0.08 雌：0.1 雌雄：赤血球及び血 漿 ChE 活性抑制	雌雄：0.1 雌雄：赤血球 ChE 活性抑制(20%以上)
	56日間亜急性 毒性試験	0、0.5、1、2、4 ppm 0、0.03、0.07、0.13、 0.24	雌雄：0.13 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性抑制	雌雄：0.03 雌雄：脳、赤血球及 び血漿 ChE 活性抑 制	雄：0.03 雌：0.06 雌雄：脳、赤血球及 び血漿 ChE 活性抑 制	雌雄：0.13 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性抑制(20% 以上)
	90日間亜急性 神経毒性試験	0、1、12、59 ppm 雄：0、0.067、0.79、 4.25 雌：0、0.074、0.899、 4.94	雄：0.067 雌：0.074 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性抑制 (神経毒性は認め られない)	一般毒性 雄：－ 雌：0.074 雌雄：脳 ChE 活性 抑制 神経毒性 雄：0.067 雌：0.074 雌雄：運動量及び自 発運動量の低下	雌雄：0.07 雌雄：赤血球、血漿 及び脳 ChE 活性抑 制 神経毒性 雌雄：0.07 雌雄：神経行動学的 症状	雄：0.067 雌：0.074 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性抑制(20% 以上) (神経毒性は認め られない)
	2年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0、2、6、18、54 ppm 雄：0、0.1、0.29、 0.85、2.9 雌：0、0.12、0.35、 1.1、3.4	雄：0.1 雌：0.12 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性抑制 (発がん性は認め られない)	雌雄：－ 雌雄：脳、血漿及び 赤血球 ChE 活性抑 制	雌雄：－ 雌雄：脳、血漿及び 赤血球 ChE 活性抑 制(20%以上) (発がん性は認め られない)	雄：0.1 雌：0.12 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性抑制(20% 以上) (発がん性は認め 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) ¹⁾			
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
2 世代繁殖試験 ①		0、3、10、33 ppm 雌雄：0、0.15、 0.5、1.6	親動物、児動物、繁殖能 雌雄：0.5 親動物： 体重増加抑制 児動物： 体重増加抑制 繁殖能： 交配成功個体における分娩率低下	親動物、児動物、繁殖能 雌雄：0.5 親動物： 体重増加抑制 児動物： 体重増加抑制 繁殖能： 交配成功個体における分娩率低下	親動物、児動物及び繁殖能 雌雄：0.5 親動物： 体重増加抑制 児動物： 体重増加抑制 生存率低下 交配成功個体における分娩率低下	親動物、児動物、繁殖能 雌雄：0.5 親動物： 体重増加抑制 児動物： 体重増加抑制 生存率低下 繁殖能： 交配成功個体における分娩率低下
			親動物及び児動物 雌雄：0.1 親動物： 体重増加抑制等 児動物： 低体重、脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 ：－ 親動物： 脳 ChE 活性抑制 児動物： 体重増加抑制	親動物： － 児動物：0.2 繁殖能 雄：2.5 雌：2.4 親動物：血漿、赤血球及び脳 ChE 活性抑制 児動物：低体重、血漿、赤血球及び脳 ChE 活性抑制 繁殖能：離乳時生存率低下	親動物及び児動物 雌雄：0.1 親動物及び児動物： 脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20%以上) 等 (繁殖能に対する影響は認められない)
発生毒性試験①		0、0.3、1、3	母動物及び胎児：1 母動物： 体重増加抑制等 胎児：体重減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1 母動物： 体重増加抑制等 胎児：体重減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1 母動物： 体重増加抑制等 胎児：体重減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1 母動物： 体重増加抑制等 胎児：体重減少等 (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) ¹⁾			
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
マウス	発生毒性 試験②	0、0.05、0.14、 5.49	雄：0.67 雌：0.78 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)	母動物及び胎児： 0.14 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 体重減少等 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 0.14 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 体重減少等 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 0.14 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 体重減少等 (催奇形性は認め られない)
	2年間発がん 性試験	0、1.5、25 ppm 雄：0、0.14、0.67、3.5 雌：0、0.18、0.78、4	雄：0.67 雌：0.78 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)	雌雄：0.7 雌雄：0.8 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)	雄：0.7 雌：0.8 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)	雄：0.67 雌：0.78 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、0.1、0.5、2.5	母動物：0.5 胎児：2.5 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：— 胎児：2.5 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：— 胎児：2.5 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：0.5 胎児：2.5 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
	発生毒性試験 ②	0、0.2、0.65、2.47	雄：0.67 雌：0.78 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認め られない)	母動物：0.2 胎児：2.47 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：0.2 胎児：2.47 母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：0.2 胎児：2.47 母動物：体重増加抑 制 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) 1)			
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0、1.5、5、15ppm 0、0.038、0.13、 0.38	雌雄：0.038 雌雄：赤血球 ChE 活性抑制	雌雄：0.038 雌雄：赤血球及び血 漿 ChE 活性抑制	雌雄：0.04 雌雄：赤血球及び血 漿 ChE 活性抑制	雌雄：0.038 雌雄：赤血球 ChE 活性抑制 (20% 以 上)
	1 年間慢性毒 性試験	0、2、8、32ppm 0、0.06、0.24、0.96	雌雄：0.06 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性抑制	雌雄：－ 雌雄：脳、血漿及び 赤血球 ChE 活性抑 制	雌雄：0.06 雌雄：脳、血漿及び 赤血球 ChE 活性抑 制	雌雄：0.06 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性抑制 (20% 以上)
ニワトリ	90 日間亜急性 遅発性神経毒 性試験	0、0.3、1、3	1 体重増加抑制等 (遅発性神経毒性 は認められない)	0.3 血漿 BuChE 活性 抑制 (遅発性神経毒性 は認められない)	0.3 血漿 ChE 活性抑制 (遅発性神経毒性 は認められない)	1 体重増加抑制等 (遅発性神経毒性 は認められない)
ヒト (参考)	21 日間経口投 与試験	①0.01、0.02、0.03、 0.04 ②0.02、0.04	①男性：0.03 女性：0.04 ②男性、女性： 0.04 男性、女性：影響な し	①男性：0.02 女性：0.03 ②男性、女性： 0.02 男性、女性：血漿 ChE 活性抑制		
ADI (cRfD)			NOAEL：0.1 SF：25 ADI：0.004	NOAEL：0.03 UF：100 cRfD：0.0003	NOAEL：0.03 SF：100 ADI：0.0003	NOAEL：0.06 SF：100 ADI：0.0006
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性 毒性/発がん性併合 試験	ラット 56 日間 亜急性毒性試験	ラット 56 日間 亜急性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒 性試験

－：無毒性量を設定できなかった

LOAEL：最小毒性量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称、化学名
A	Desamino-Methamidophos : <i>O,S</i> -dimethyl phosphorothioate (DMPT)
B	methyl dihydrogen phosphate
C	<i>O</i> -Desmethyl-Methamidophos : <i>S</i> -methyl phosphoramidothioate <i>S</i> -methyl hydrogen phosphoramidothioate
D	<i>S</i> -methyl phosphorothioate
E	<i>O</i> -methyl phosphoric acid amide methyl hydrogen phosphoramidate
F	methanethiol
G	methanesulfonic acid
H	dimethyldisulfide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
ChE	コリンエステラーゼ
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MC	メチルセルロース
NTE	神経障害標的エステラーゼ
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質

<参照>

- 1 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）
- 2 JMPR : Pesticide residues in food -2002- JMPR METHAMIDOPHOS(2002)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision for Methamidophos (2006)
- 4 US EPA : Revised Toxicology Chapter for RED (2000)
- 5 US EPA : EFED Response to Comments submitted to the Methamidophos Docket during the 60-Day comment period on the EFED Methamidophos RED chapter(2000)
- 6 US EPA : Methamidophos. List A Reregistration Case 0043. Chemical No. 101201. Revised Product and Residue Chemistry Chapters for the Reregistration Eligibility Decision.(1999)
- 7 US EPA : Methamidophos: Review of Potato Processing Study(1999)
- 8 Australia APVMA : Review of the Mammalian Toxicology and Metabolism /Toxicokinetics of METHAMIDOPHOS (2008)
- 9 An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Methamidophos(MONITOR®) in Rats(Original Study) (GLP 対応) : Miles Inc.、1993 年、未公表
- 10 An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Methamidophos(MONITOR®) in Rats(Supplemental Study) (GLP 対応) : Miles Inc.、1995 年、未公表
- 11 An Eight-Week Subchronic Cholinesterase Study in Fischer 344 Rats (GLP 対応) : MOBAY CHEMICAL CORPORATION、1991 年、未公表
- 12 ONE-YEAR FEEDING STUDY OF METHAMIDOPHOS(MONITOR®) IN DOGS STUDY (GLP 対応) : MOBAY CHEMICAL CORPORATION、1984 年、未公表
- 13 Chronic Feeding/Oncogenicity Study of Technical Methamidophos(MONITOR®) to Rats (GLP 対応) : Miles Inc.、1984 年、未公表
- 14 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-methamidophos-200212.pdf>)
- 15 第 226 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai226/index.html>)
- 16 第 36 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_dai36/index.html)

メタミドホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成20年3月6日～平成20年4月4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 5通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
【意見1】 そもそも、中国側と日本側における食品の調理工程をみても、先方は農薬が不安だからと洗剤で洗う事から始めています。 また、禁止指定にされたメタミドホスでさえ、購入農家に在庫も多数存在する事ですし、売買さえされているという情報すらあります。 そのような、国と日本で共通の意識が持てると認識し、食料自給率の低下に何ら歯止めをせず、唯々諾々とアメリカ、中国等の危険食品を輸入し国民に消費させているあなた達内閣（限定です。水際で防ごうとしている方々は大変に良くやって頂いております）の、まるで違う惑星を見るかのように他人事である事に大きく怒りを覚えています。 このような、政府であるならばちょっと脅されれば何でも勝手に没交渉に持ち込めると思われるだけでしょ。 福田氏に申し上げますが、北京オリンピックを支援する議員の会も結構ですが、こういった食品の安全性は基より、選手、サポーター等の安全面は考慮しているんですか？ あなたからはそのような対策が全く見えません。 現状の問題を放置する方に、将来が何故できるのか。是非、食品に関しては至急に安全、国内自給率の底上げをお考え頂き、中国政府に対しオリンピックにおける上記を日本側の危惧を重要事項として伝えてください。 宜しく願いいたします。	【回答1】 いただいたご意見はリスク評価に係る事項ではございませんので、ご意見として頂戴いたしました。

【意見 2】

日本国民の食の安全を守るための一手段として残留農薬による被害防止策を講ずることは非常に重要であると考えております。

一方、中国製餃子によるメタミドホス中毒問題の件では、混入経路の点については意を異ならせているものの、日本側も中国側も「残留農薬による食品安全問題ではなく人為的な事件である」との見解については共通していると認識しております。

一日許容摂取量の引き下げは人為的に大量投与された場合のリスクを軽減することにはならないと愚考いたしますが、今回の中国製餃子中毒事件と一日許容摂取量の見直しとの関連、および、何故従来の一日常許容摂取量の設定では問題があるのかという点につき、見解をお聞かせください。

【回答 2】

メタミドホスの ADI については、平成 4 年に厚生省(当時)において 0.004mg/kg 体重/日と設定され、それに基づいて一部の食品に残留基準が設定されていきました。その後、平成 18 年度にポジティブリスト制度が導入され、それまで基準がなかった食品にも暫定基準が設定されました。暫定基準が設定された農薬等については、厚生労働省が年度計画を定めて、順次、食品安全委員会へ食品健康影響評価の依頼を行っており、食品安全委員会は、その依頼に基づいて、適切に評価を実施してきているところです。

メタミドホスについては、今回の事件を受け、緊急的に評価が必要となったことから、2月12日付けで厚生労働省から食品安全委員会に評価依頼があり、今般、農薬専門調査会において審議を行い、一日摂取許容量(ADI)を設定しました。最新の知見も加え、メタミドホスに関する毒性試験結果等を科学的に再評価し、ADIを見直すことにより、メタミドホスの毒性プロフィールが一層明らかになり、正確な情報の提供とリスク管理機関における適切な管理の実施が可能になると考えています。

【意見 3】

ADI を 0.0003mg/kg 体重/日とすべきである。

(理由)

アメリカ、オーストラリアでは、毒性試験で得られた最も低い無毒性量 0.03mg/kg 体重、安全係数 100 をもとに、0.0003mg/kg 体重/日としている。

【回答 3】

農薬専門調査会ではメタミドホスの毒性の評価にあたって、中枢神経系及び末梢神経系コリンエステラーゼ(ChE)活性の代用測定項目として赤血球 ChE 活性阻害が有用と考えられることから、毒性所見の指標としています。さらに、毒性と判断する基準については、ご指摘のアメリカ、オーストラリアでは、ChE 活性が対照群と比して統計学的に有意に阻害された場合を毒性としているのに対し、本調査会では JMPR における評価と同様に ChE 活性が 20%以上減少した場合を毒性の判断基準とすることが妥当であると結論しました。

以上の判断基準で米国及び豪州での ADI 設定根拠となったラット 56 日間亜急性毒性試験を評価した場合、本調査会では当該試験の無毒性量を 2 ppm (雄 0.13 mg/kg 体重/日、雌 0.17 mg/kg 体重/日)とすることが科学的に妥当であると判断いたしました。

【意見 4】 参考としてあげられているARfDについて、ラットの急性神経毒性試験で得られた0.3mg/kg体重を基に、0.003mg/kg体重/日とされたが、その理由及び安全係数を100とした根拠を教えてください。 また、他の農薬についても、ARfDを算出するのか。その場合、無毒性量の根拠となる毒性試験はなにか。 (理由) 1、急性毒性試験は、健康で若い成熟した動物をもちいて行われており、発達・発育途上の胎児や乳幼児、子どもへの影響が評価されない。 2、妊婦の一時期の農薬の高摂取が胎児の組織形成、生殖系、脳・神経系、免疫系などの発達にどのような影響を与えるかの評価がどのようになされるか不明である。 3、発達・発育段階にある乳幼児や子どもへの影響は成人とは異なると考えられるが、この点の毒性評価が不明である。 4、化学物質過敏症患者や高齢者への影響評価がなされているかどうか不明である	【回答 4】 参考として示したARfDは、ラットを用いた急性神経毒性試験において脳及び赤血球のChE活性の阻害が20%未満である0.3mg/kg体重/日を根拠として算出しました。安全係数として、ラットの試験結果からヒトの毒性に関する指標を算出するため、種差を考慮して10倍、またヒトの個人差を考慮して10倍を勘案し、100としました。ご指摘の高感受性グループへの配慮は、個人差として10倍の安全係数をかけることにより担保されていると考えます。 また、メタミドホスを含む冷凍食品による急性的な食中毒事例の発生を受けて、メタミドホスの急性的な毒性影響を評価する指標としてARfDを参考として示しました。 他の農薬についてもARfDを算出するかについては、今後の検討課題と考えています。
【意見 5】 現行の食品衛生法では、ADIとフッドファクターを基に設定された残留基準を超えた食品の流通規制が実施されているが、ARfDは食品衛生法上の流通規制にどのように反映されるか。明らかにされたい。 (理由) 1、個人嗜好により個々の食品の摂取量が異なる点や季節食品を一時期にたくさん食べる場合があるが、ARfDは、個々の食品における残留規制にどのように反映されるのか不明である。 2、成人、乳幼児、子ども、高齢者、妊婦に対する規制はどのようにされるか不明である。たとえば、厚労省は、魚介類からの水銀摂取について、妊婦に対して、特別の注意事項を公表している。	【回答 5】 農薬専門調査会は、メタミドホスによる食中毒事例の発生を受けて、当該農薬の急性毒性影響を判断する参考値としてARfDを示しました。 ARfD値を食品衛生法上の流通規制にどのように反映させるかについては厚生労働省において検討されるべきことと考えます。ご指摘の事項については厚生労働省に情報提供いたします。

【意見6】

今後、食品の残留基準の見直しを早急に実施されたい。

ちなみに、その他の野菜の30ppmや1ppm以上の暫定基準が設定されている食品は、次のものである。

小豆類：2

だいこん類（ラディッシュを含む）の葉：1

かぶ類の葉：5

西洋わさび：3

はくさい：2

キャベツ：1.0

芽キャベツ：1.0

きょうな：2

カリフラワー：1.0

ブロッコリー：1.0

その他のあぶらな科野菜：3

レタス（サラダ菜及びちしやを含む）：1.0

にんにく：1

セロリ：5

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

たけのこ：2

その他の野菜：30

みかん：1

なつみかんの果実全体：1

レモン：1

オレンジ（ネーブルオレンジを含む）：1

グレープフルーツ：1

ライム：1

その他のかんきつ類果実：1

もも：1.0

ぶどう：3

かき：1

茶：5

ホップ：5.0

【回答6】

メタミドホスについては、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見直し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。

【意見 7】 メタミドホスの残留基準設定において、アセフェートの数値より高い数値を設定しないようにすべきである。 (理由) 1、メタミドホスは、殺虫剤アセフェートの代謝物のひとつである。 2、ポジティブリスト制度の第二案についてのパブリックコメント募集で、私たちは、『アセフェートとその代謝・分解物メタミドホスについての農作物毎の残留基準は、それぞれについて、低い方の基準を採用する。』よう求めたが、採用されなかった。	【回答 7】 メタミドホスについては、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見直し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。
【意見 8】 「メタミドホスについては、国民の関心が高く、また、科学的知見に基づいてメタミドホスの摂取による健康影響を評価する」としていましたが、農薬評価書案及び議事録を見ると、毒性に関する主な科学的知見を、JMPR (2002 年)、米国 EPA (2006 年、2000 年、1999 年) 及び豪州 APVMA (2008 年) の評価書を基に整理したとされています。 一方、いわゆる「優先物質」は、十分な審議を行うため、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施しています。 「国民の関心のある」今回のメタミドホスも「優先物質」に準じるものとして、実際の試験成績を参照して十分に吟味して評価を行うべきではないでしょうか。	【回答 8】 優先物質 (注) 以外の農薬等については、我が国政府機関が過去に作成した評価書や国際機関、外国政府機関の評価書を用いることとしております。 メタミドホスは、優先物質以外の物質に該当しますが、毒性影響の発現が、主に、ChE 活性阻害によるものでしたので、国際機関、外国政府機関の評価書のほか、当該指標に関するデータが不足していた毒性試験については、実際の試験成績も入手し、評価に用いました。よって、迅速かつ十分な評価が実施できたものと考えております。 (注) 国際機関において ADI が設定できないとされた物質や食品を通じて国民が摂取する量が比較的多い物質。

【意見 9】

今回の貴委員会の評価において、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 (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/日が ADI として設定されておりますが、以下のとおり、ADI を 0.0024 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えます。

メタミドホスの評価書 (案) 表 3 にあるとおり、JMPR、米国、豪州では下表の通り ADI が設定されています。

	JMPR	米国	豪州	食品安全委員会
ADI(mg/kg 体重/日)	0.004	0.0003	0.0003	0.0006
NOAEL(mg/kg 体重/日)	0.1	0.03	0.03	0.06
安全係数	25	100	100	100
設定根拠資料	ラット2年間慢性毒性/発がん性	ラット56日間亜急性	ラット56日間亜急性	イヌ1年間慢性毒性

【回答 9】

メタミドホスによる影響が AUC よりも Cmax に依存するため、トキシコカインेटイクスの種間差および個体差の変動をそれぞれ 1/2 に減じて安全係数を 25 とするのが適切であるとのご指摘ですが、以下の理由により安全係数は 100 とすることが妥当であると考えます。

ChE のメタミドホスに対する感受性は、*in vitro* においてラット及びマウスの脳とヒトの赤血球で同様であるとの指摘につい

メタミドホス投与により各種試験で認められた脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性阻害から、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 (0.06 mg/kg 体重/日) を ADI の設定根拠とすることは適切であると考えます。しかしながら、安全係数につきましては、次の理由から、JMPR で採用されている安全係数 25 を採用するのが妥当であると考えます。

実験動物をヒトに外挿する際に用いられる安全係数 100 は、種間差 (10) 及び個体差 (10) を考慮したものです。IPCS の「健康リスク評価における不確実性係数検討企画グループ」のガイダンスドキュメント (添付 1 : http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf) では、chemical-specific adjustment factors (CSAFs) の概念が示されており、トキシコカインेटイクス及びトキシコダイナミックスの観点から、それぞれの不確実係数が更に下表のように分配されています。また、この考え方は、英国食品基準庁 (FSA) の「毒性学における変動性と不確実性」に関するドキュメント (添付 2 : <http://cot.food.gov.uk/pdfs/vutreportmarch2007.pdf>) にも引用されており、データがあ

ては、ヒトと各種動物の赤血球 ChE 活性阻害を *in vitro* で直接的に比較したデータが示されていない等、データが不足しているため、ヒトと動物の感受性の差を直接的に比較することは困難と考えられます。

また、農薬専門調査会が評価に用いた毒性試験結果では、各動物種の無毒性量は、ラットで 0.13mg/kg 体重/日、マウスは 0.67mg/kg 体重/日、イヌでは 0.06mg/kg 体重/日と、動物種によって大きく異なっています。

メタミドホスによる毒性影響が Cmax に依存する根拠として提示いただいた、メタミドホスと ChE の複合体の再活性化については、添付された Langenberg らの文献では、ChE がメタミドホスにより不活性化された後、37℃ の条件下で自然に再活性化する割合は 47% とするデータも示されており、エイジングを完全に否定することはできないと考えられます。

また、メタミドホスを LD50 の 1/5 量投与しても死亡動物が出ないことについては、解毒代謝系が活性化される可能性なども否定できず、これらの情報をもってメタミドホスの影響が AUC よりも Cmax に依存すると結論することは難しいと考えます。

る場合にはトキシコカインेटィクス及びトキシコダイナミックスを個別に考慮した係数を取り入れるべきだとされています。

	トキシコカインेटィクス	トキシコダイナミックス
種間差(10)	$10^{0.5}(4)$	$10^{0.4}(2.5)$
個体差(10)	$10^{0.5}(3.16)$	$10^{0.5}(3.16)$

2002年のFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)では、対象となる化学物質の影響が総摂取量(血漿中濃度の曲線下面積[AUC])よりも血漿中の最大濃度(Cmax)に依存している場合には、Cmaxの変動がAUCの変動に比べて小さいと考えられることから、トキシコカインेटィクスの種間差及び個体差の変動をそれぞれ1/2に減じて安全係数を25とするのが適切であるとしており、同年のメタミドホス評価においても安全係数25が採用されております。

コリンエステラーゼのメタミドホスに対する感受性は、*in vitro*においてラット及びマウスの脳とヒト赤血球で同様であることが示されており(添付3: Hussain et al,1985)、またメタミドホスのコリンエステラーゼ阻害の影響は、以下の理由からCmaxに依存するものと考えられます。

- 1)メタミドホスがコリンエステラーゼと形成する複合体は速やかに再活性化し、エイジングを起こさないこと(再活性化されない複合体を形成しないこと)(添付4: de jong et al,1982、添付5: Langenberg et al,1988)
- 2)メタミドホスで抑制されたコリンエステラーゼ活性はオキシム剤により再活性化されること(添付6: Work et al,2007)
- 3)メタミドホスを経口LD50の1/5の用量で20日間マウスに経口投与した試験において、死亡例は認められず、メタミドホスの蓄積は認められなかったこと(JMPR評価書(Guo et al,1986))から、抑制されたコリンエステラーゼ活性の速やかな再活性化が示唆されたこと

以上より、メタミドホスの影響はCmaxに依存していると考えられ、従って安全係数をJMPRの採用した25とするのが適切であると考えます。なお、ヒトの試験(添付7)では、メタミドホス:アセフェートの混合物(混

なお、ヒトの試験については、動物試験の無毒性量よりも低いレベル(最高で0.03mg/kg体重/日)で投与が行われており、投与期間も動物試験に比べて短い(21日間)ことから、この試験において影響が出なかったことをもってメタミドホスの影響の蓄積の有無を判断することは困難と考えられます。

以上から、農薬専門調査会では現在のデータではヒトと毒性試験に供した動物との種差あるいは類似性について、安全係数を25とすることは困難と考えます。

また、ご指摘のとおり米国、豪州においても安全係数は100とされております。

合比 1:4 または 1:9) を 0.1mg/kg/日 で 21 日間、0.2mg/kg/日 で 21 日間、更に 0.3mg/kg/日 (1:9 混合物のみ) を 21 日間連続投与 (用量を上げて連続投与後、7 日間の回復期間) した結果、投与による影響が認められなかったことから、JMPR では無毒性量を 1:9 混合物で 0.3mg/kg/日 (メタミドホスとして 0.03mg/kg/日) であるとしており、ヒトにおいてこの用量でメタミドホスの影響の蓄積が起こらないことが示されています。

従って、メタミドホスの ADI は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 (0.06mg/kg 体重/日) を根拠として、安全係数 25 で除した 0.0024mg/kg 体重/日と設定すべきと考えます。

農薬「メタミドホス」評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 229 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 236 回会合資料 (変更後)
3 ページ、5～7 行目	(参照 2～9) (参照 10) (参照 11)	(参照 2～14) (参照 15) (参照 16)
5 ページ、4 行目	…各種評価書 (JMPR、米国及び 豪州の評価書) …	…各種評価書 (JMPR、米国及び豪州 の評価書) 等…
7 ページ、3 行目	…豪州 APVMA(2008 年)の評価 書…	…豪州 APVMA(2008 年)の評価書 等…
12 ページ、12 行目 (急性神経毒性試験(ラット)①)	(参照 2、4)	(参照 2、4、9)
12 ページ、23 行目 (急性神経毒性試験(ラット)②)	(参照 2、4)	(参照 2、4、10)
14 ページ、20 行目 (56 日間亜急性毒性試験(ラッ ト))	(参照 2)	(参照 2、11)
16 ページ、9 行目 (1 年間慢性毒性試験(イヌ))	(参照 2、8)	(参照 2、8、12)
16 ページ、22 行目 (2 年間慢性毒性/発がん性併合 試験(ラット))	(参照 2)	(参照 2、13)
30 ページ、16 行目～ (参照)	1～8 (略) 9～11 (略)	1～8 (略) 9 <u>An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Methamidophos(MONITOR®) in Rats(Original Study) (GLP 対応) :</u> <u>Miles Inc.、1993 年、未公表</u> 10 <u>An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade Methamidophos(MONITOR®) in Rats(Supplemental Study) (GLP 対応) :</u> Miles Inc.、1995 年、未公表 11 <u>An Eight-Week Subchronic Cholinesterase Study in Fischer 344 Rats (GLP 対応) :</u> MOBAY <u>CHEMICAL CORPORATION、1991 年、未公表</u> 12 <u>ONE-YEAR FEEDING STUDY OF METHAMIDOPHOS(MONITOR®)</u>

修正箇所	食品安全委員会第 229 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 236 回会合資料 (変更後)
		<u>IN DOGS STUDY (GLP 対応) :</u> <u>MOBAY CHEMICAL</u> <u>CORPORATION、1984 年、未公表</u> <u>13 Chronic Feeding/Oncogenicity Study</u> <u>of Technical Methamidophos</u> <u>(MONITOR®) to Rats (GLP 対応) :</u> <u>Miles Inc.、1984 年、未公表</u> <u>14～16 (略)</u>

※ 修正箇所は、第 236 回会合資料におけるページ数及び行数