参考資料４

メタミドホスについて

１．メタミドホス（Methamidophos）とは

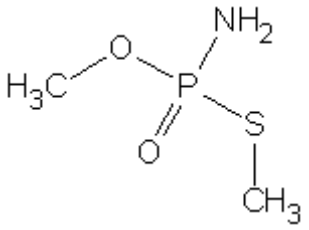
メタミドホスは有機リン系化合物であり、殺虫剤として使用される。神経伝達物質であるアセチルコリンを分解する酵素アセチルコリンエステラーゼの活性を阻害する。そのため、分解されずに過剰となったアセチルコリンによる神経の刺激が持続するため、健康障害を生ずる。

国内で農薬登録があり使用されている有機リン系殺虫剤であ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はできる。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。

メタミドホスは「毒物及び劇物取締法」に基づく毒物又は劇物には指定されていない。

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
化学式：$C_2H_8NO_2PS$
構造式：



物性[1) 2) 3)]

・無色の結晶、融点 44.5℃（純品）
（工業用（約 73%）：帯黄色～無色の結晶、融点 40℃以下）
・臭い：特に記載していない資料も多いが、メルカプタン様（糞臭様）の臭い
・沸点：加熱により分解
・水への溶解性：よく溶ける（20℃で 200g/L 以上）
・水溶液中の半減期：140 時間（pH 2, 40℃）；　120 時間（pH 9, 37℃）

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使用は禁止される。

○米国[3)]

1972 年に始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。2000 年頃の推計では、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。

○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。

○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。2002 年の資料では、全使用量 45,322kg のうち 32.6%がジャガイモ、同じく 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。

○EU[6)]

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農薬５物質の使用を段階的に削減。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・生産を全面禁止。2008 年１月 9 日より、一部契約済み分を除き輸出向け製品での使用も禁止。

３．国内外での残留基準値設定状況：

Codex 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、食品衛生法に基づく残留基準値を 19 品目について設定。それに

加えて、ポジティブリスト制度導入に際して、Codex、米国、豪州、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。

表１　Codex 委員会における残留基準値　（単位：ppm）

品目	残留基準値
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

キャベツ、カリフラワーはメタミドホス又はアセフェートの使用を考慮して設定されている。

表２　食品衛生法に基づく残留基準値（暫定のものは除く）（単位：ppm）

食品名	残留基準値
大豆	0.05
ばれいしよ	0.25
てんさい	0.05
キャベツ	1
芽キャベツ	1

カリフラワー	1
ブロッコリー	1
レタス（サラダ菜及びちしやを含む。）	1
トマト	2
ピーマン	2
なす	1
その他のなす科野菜	2
きゆうり（ガーキンを含む。）	1
メロン類果実	0.5
もも	1
その他の果実	0.1
綿実	0.1
なたね	0.1

※アセフェート由来のメタミドホスを含む。

４．有機リン剤中毒の症状

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うえで特徴的なものは、①縮瞳、②分泌の亢進、③筋線維性攣縮である。

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、気管支攣縮など）が複合して発生し、対処（＝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傷と考えてよい。

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。[9)]

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）

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	筋線維性攣縮、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、痙攣

症状の再燃、遷延については、まれに意識障害や呼吸障害などが遅れて発現（通常、大量服毒の場合、中毒症状は数分から数十分後までに出現し、急速に増悪する）したり、改善していたものが数日～2 週後に再燃し、改善と増悪を繰り返す例がある。

後遺症については、一部の有機リン剤中毒の症状として、難治性の遅発性末梢神経障害が認められている。（遅発性末梢神経障害とは、急性期に現れた神経症状が、遷延あるいは再燃するのではなく、遅れて発症し、下肢の知覚異常、しびれ、運動麻痺が現れる。）

血液コリンエステラーゼ活性値が正常に戻るまで数週～数カ月間かかる。[10)]

５．海外でのリスク評価状況、一日摂取許容量（ADI）等

（１）FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）（2002 年）[11)]

・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と範囲：速やかに吸収される。範囲は広範囲。

2) 分布：広範囲

3) 蓄積の可能性：なし

4）排泄の速度と範囲：迅速
5）動物における代謝：非常に代謝されやすい（脱アミノ化または脱メチル化）
6）毒性を示す物質本体（動物、植物、環境）：メタミドホス

・急性毒性： 1回の投与（暴露）または短期間の複数回投与によって短期間（数日以内）に生じる作用をいう。その尺度は半数致死用量（LD_{50}）〔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1kg当りの投与mg）を用いる。

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 として、端数を切り捨てた。

（参考）急性毒性試験（ラット、経口投与）における LD_{50}（半数致死量）は 13－23 mg/kg 体重である。

・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 とした。

なお、通常、安全係数は 100 とする場合が多いが、赤血球／脳コリンエステラーゼが阻害に種差はなく、Cmax の違いのみなので安全係数は 25 とされた。

・遅発性の多発性神経障害

メタミドホスによるニワトリにおける遅発性の多発性神経障害の試験

が実施され、遅発性の多発性神経障害は LD_{50} をかなり上回った投与量により引き起こされると結論を出した。

・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。

・JMPR（2002 年）報告書中の中毒事例の記載

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。中毒の初期症状は、縮瞳, 唾液分泌, 発汗、筋線維性れん縮などのコリンエステラーゼの阻害であり、重篤な中毒では意識不明であった。検査では、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が見られた。急性コリン作動性中毒事例のほとんどは、抗コリン作動薬であるアトロピンやコリンエステラーゼ再活性化薬であるオキシム等（注：日本ではプラリドキシムヨウ化メチル（PAM）が承認されている。）によって治療に成功した。少数の人では中毒後 24－96 時間に中間症候群（intermediate syndrome）がみられ、主に脳神経に支配される筋肉（首屈筋、四肢の近位筋）に影響を与え、筋力の低下を招いた。また、メタミドホスの重度（致命的となり得るほど）の中毒であった数人の患者では、暴露から 10－30 日の潜伏期の後、遅発性神経障害が起きた。その症状は、四肢の末端の筋肉の痛み、衰弱や麻痺などであった。筋電図検査では、末梢神経の末端部分に損傷が確認された。症状の発現から 6 週間から 2 年間で完全に回復した患者もいた(Senanayake & Johnson, 1982; Senanayake & Karalliede, 1987; Brown et al., 1989; Goh et al., 1990)。メタミドホスを飲んで自殺しようとした 36 週目の妊婦は処置されて、その事件から 44 日後に健康な男児を出産した(Karalliedde et al., 1988)。

（２）米国環境保護庁（EPA）（2002 年）[12)]

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。

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。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。

６．メタミドホスによる中毒事例

文献で報告されている中毒事例

これまで、シンガポール[13]、台湾[14]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。

		シンガポール	台湾		
食品		緑葉野菜カイラン	サツマイモ	水前寺菜	赤キャベツ
メタミドホス(ppm)		2.4～31.7	255	110	26.3
潜伏期間		-	0.5～1.5 時間		
患者数（名）		105	4		
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		
	筋攣縮	13	2		

注）シンガポールの事例では、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。

１）PIC（Prior Informed Consent）の 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）の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）中国国家発展改革委員会：2008 年　公告　第 1 号
http://www.sdpc.gov.cn/zcfb/zcfbgg/2008gonggao/t20080111_184481.htm
９）日医雑誌　第 121 巻・第 9 号「偶発性毒劇物中毒－疑いから診断、救急処置まで」
１０）日本中毒情報センター公開資料「有機リン剤(簡易版）」
１１）Pesticide residues in food - 2002 - Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues
１２）Federal Register, 11 Octubre 2002 (Vol.67,No.198)
１３）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
１４）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.