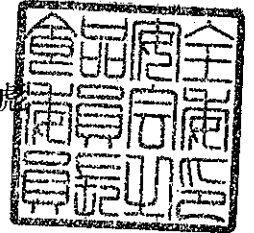




府食第 475 号
平成 20 年 5 月 1 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212004 号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メタミドホスの一日摂取許容量を 0.0006 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メタミドホス

2008年5月

食品安全委員会

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
- 2008年 5月 1日 第 236 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<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	代田眞理子	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)

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

佐々木有

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

根本信雄

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

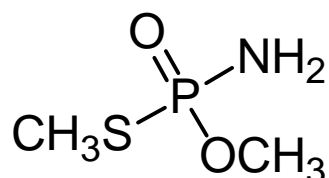
4. 分子式

C₂H₈NO₂PS

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¹⁴Cで標識したもの(¹⁴C-メタミドホス)及びリンを³²Pで標識したもの(³²P-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)

¹⁴C-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³²P-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。¹⁴C-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CO₂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。³²P-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 µg/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CO₂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℃、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CO₂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） 土壤表面光分解試験

¹⁴C-メタミドホス（標識位置不明）を、ガラス上の薄層土壤表面に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、土壤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） 土壤吸着試験

メタミドホス及び分解物Aの土壤吸着試験が、砂土、埴壤土を含む4種の土壤（採取地不明）を用いて実施された。このうち3種の土壤では、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、土壤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

¹⁴C-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°C 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°C) 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	
Kunming マウス	12	11		
経皮	Wistar ラット①	160	110	
	Wistar ラット②	360	380	
	Sherman ラット	180	150	
	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
腹腔内	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	
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-ピリジンア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、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、マウス及びラット骨髄細胞を用いた *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
<i>in vitro</i>	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
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (雌雄)	0、5、10 mg/kg 体重/日 2 回経口投与	陰性
		NMRI マウス (骨髄細胞) (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 (骨髄細胞) (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 (骨髄細胞) (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 (骨髄細胞) (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

14. 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55～122kg）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
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
	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： 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： 体重増加抑制及び生存率低下 繁殖能： 交配成功個体における分娩率低下
	2 世代繁殖試験 ②	0、1、10、30 ppm 雄：0、0.1、0.9、2.5 雌：0、0.1、0.9、2.4	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 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
	発生毒性試験②	0、0.05、0.14、 5.49	/	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)
マウス	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：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	/	母動物：0.2 胎児：2.47 母動物：体重増加抑制等 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：体重増加抑制等 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：体重増加抑制等 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
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)