資料４－２

農薬評価書

メタミドホス

（第２版）

２０１６年１２月

食品安全委員会

目　次

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2008 年	2 月	12 日	厚生労働大臣から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）
2008 年	2 月	27 日	第 36 回農薬専門調査会幹事会
2008 年	3 月	6 日	第 229 回食品安全委員会（報告）
2008 年	3 月	6 日	から 4 月 4 日　国民からの意見・情報の募集
2008 年	4 月	25 日	農薬専門調査会座長から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）（参照 15）

－第 2 版関係－

2016 年	2 月	5 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0205 第 6 号）
2016 年	2 月	9 日	関係書類の接受（参照 16～120）
2016 年	2 月	16 日	第 595 回食品安全委員会（要請事項説明）
2016 年	9 月	2 日	第 57 回農薬専門調査会評価第三部会
2016 年	9 月	28 日	第 140 回農薬専門調査会幹事会
2016 年	10 月	11 日	第 625 回食品安全委員会（報告）
2016 年	10 月	12 日	から 11 月 10 日まで　国民からの意見・情報の募集
2016 年	11 月	30 日	第 142 回農薬専門調査会幹事会
2016 年	12 月	7 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016 年	12 月	13 日	第 632 回食品安全委員会（報告）（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
見上　彪（委員長）	佐藤　洋（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	熊谷　進
野村一正	吉田　緑
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄**	堀口逸子
本間清一	村田容常

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

＜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	西川秋佳**
林　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

*：2007 年 4 月 11 日から

**：2007 年 4 月 25 日から

***：2007 年 6 月 30 日まで

****：2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	

三枝順三***　　根本信雄

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

＜第 57 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	玉井郁巳	山手丈至

＜第 140 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

要　約

有機リン系殺虫剤・殺ダニ剤である「メタミドホス」（CAS No.10265-92-6）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、各種体内運命試験、作物等残留試験、毒性試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（ばれいしょ、レタス等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、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）、発達神経毒性（ラット）、遺伝毒性等の試験成績である。

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 活性阻害に認められた。発がん性、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率の低下が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた 0.056 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00056 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、メタミドホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットの急性神経毒性試験②で得られた 0.3 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.003 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺虫剤・殺ダニ剤

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：*O,S*-ジメチルホスホルアミドチオエート

英名：*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

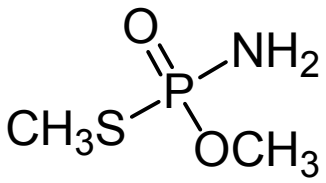
４．分子式

$C_2H_8NO_2PS$

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・殺ダニ剤であり、AChE 活性を阻害することによって殺虫活性を示す。

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。今回、豆類、綿実等の残留基準値変更に係る要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

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（以下「[*s*-met-^{14}C]メタミドホス」という。）、*O*-メチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[*o*-met-^{14}C]メタミドホス」という。）及びリンを ^{32}P で標識したもの（以下「^{32}P-メタミドホス」という。）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は比放射能（質量放射能）からメタミドホスの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

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）ラット①

SD ラット（雌、匹数不明）に[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 0.16～0.19 mg/動物で単回経口投与、又は SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に非標識メタミドホスを 0.5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、^{32}P-メタミドホスを 0.210 mg/動物で単回経口投与し、その翌日からと殺日（最長で標識体投与 28 日後）まで再び非標識メタミドホスを 0.5 mg/kg 体重/日で投与して、動物体内運命試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率並びに体内分布は表 1 に示されている。

[*s*-met-^{14}C]メタミドホス投与群では、投与放射能は投与後 120 時間で呼気中に 38.8%TAR、尿中に 11.1%TAR 排泄され、その大部分が投与後 22 時間で排泄された。主に呼気中に排泄された。投与 120 時間後の組織中放射能は 22.6%TAR であった。尿中及び呼気中排泄率の合計から、投与後 22 時間におけるメタミドホスの吸収率は少なくとも 44.0%と算出された。尿中では 70%TRR が未変化のメタミドホス、25%TRR が代謝物 A であり、糞並びに肺、心臓及び腎臓においても未変化のメタミドホス及び代謝物 A が認められた。

^{32}P-メタミドホス投与群では、標識体投与後 28 日で 81.9%TAR～89.2%TAR が排泄され、主に尿中に排泄された。尿中では未変化のメタミドホス並びに代謝物 A、B 及び I が認められた。

メタミドホスのラットにおける主要代謝経路は、P-N 結合の開裂による代謝物 A の生成、次いで P-S 結合、P-O 結合の開裂による代謝物 B 及び I の生成であると考えられた。（参照 2、4、101）

表１　尿、糞及び呼気中排泄率並びに体内分布（%TAR）

標識体	[*s*-met-^{14}C] メタミドホス		^{32}P-メタミドホス			
投与量	0.16~0.19 mg/動物		0.210 mg/動物			
投与方法	単回経口		反復経口			
性別	雌		雄		雌	
試料採取時期	投与後 22 時間	投与後 120 時間 [a]	投与後 1 日	投与後 28 日	投与後 1 日	投与後 28 日
尿	10.0	11.1	64.4	61.3	73.7	71.2
糞	0.5	1.5	2.8	20.6	1.7	18.0
呼気（$^{14}CO_2$）	34.0	38.8	/	/	/	/
組織	/	22.6	17.4	6.9	17.4	4.6
肝臓	/	0.4	6.9	0.1	5.6	0.1
腎臓	/	0.1	0.5	0.0	0.4	0.0
心臓	/	0.3	0.1	0.0	0.1	0.0
肺	/	0.1	/	/	/	/
脂肪	/	－	0.1	0.0	0.2	0.0
筋肉	/	－	0.2	0.1	0.3	0.1
大腿骨	/	－	/	/	/	/
カーカス[1]	/	21.9	9.9	6.7	11.3	4.4

/：測定されず　－：算出されず
[a]：組織については投与 5～9 日後にと殺し、採取された。

（２）ラット②

Wistar ラット（雄 8 匹）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 1 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間で尿中に 32.3%TAR、呼気中に 15.2%TAR、糞中に 2.87%TAR 排泄された。投与 24 時間後の体内残留放射能（胃腸管を除く）は 17.0%TAR であり、肝臓、腎臓及び肺において放射能濃度が高かった。（参照 2、112）

（３）ヤギ①

泌乳期ヤギ（品種不明、1 頭）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 0.7 mg/kg 体重/日（10.2 mg/kg 飼料相当量）で 1 日 2 回 3 日間カプセル経口投与し、最終投与 18 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

ヤギ試料中残留放射能は表 2、ヤギ試料における代謝物は表 3 に示されている。

最終投与 18 時間後における組織及び臓器中の放射能は 6.9%TAR、乳汁中に移

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

行した放射能は 7.6%TAR であった。未変化のメタミドホスは臓器及び組織中では認められず、乳汁中で 2.6%TRR 検出された。代謝物として A が肝臓及び腎臓で、C が腎臓で認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 6、113、119）

表 2　ヤギ試料中残留放射能

試料	採取時期	残留放射能	
		μg/g	%TAR
乳汁	投与 0~24 時間	0.571	2.0
	投与 24~48 時間	0.758	2.9
	投与 48 時間~と殺時	0.769	2.7
肝臓	最終投与 18 時間後	1.74	2.0
腎臓		0.645	0.1
筋肉		0.206	4.6
脂肪		0.033	0.2

表 3　ヤギ試料における代謝物

画分	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		乳汁 [1)]	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
メタミドホス	<0.002	<0.1	<0.003	<0.5	ND	－	<0.006	<18	0.020	2.6
代謝物 A	0.008	0.5	0.027	4.2	ND	－	ND	－	ND	－
代謝物 C	<0.010	<0.6	0.002	0.3	ND	－	ND	－	ND	－
グルコース/ガラクトース	0.252	14.4	ND	－	ND	－	ND	－	ND	－
ラクトース	ND	－	ND	－	ND	－	ND	－	0.374	48.6
ホスファチジルコリン	0.324	18.6	0.060	9.3	ND	－	ND	－	ND	－
その他のリン脂質	0.058	3.3	0.038	5.9	ND	－	ND	－	ND	－
コリン	ND	－	0.075	11.6	ND	－	ND	－	ND	－
トリグリセリド	ND	－	ND	－	ND	－	0.015	46	0.083	10.8
タンパク質/アミノ酸	0.893	51.2	0.251	39.1	0.091	44.3	NA	NA	0.120	15.6

[1)]：投与 48 時間～と殺時まで採取した乳汁
ND：検出されず　NA：分析せず　－：算出されず

（4）ヤギ②

泌乳期ヤギ（品種及び頭数不明）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 2 mg/kg 飼料相当量で 7 日間カプセル経口投与し、最終投与 11 日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

試験期間中において、18%TAR が尿中に、4.7%TAR が糞中に排泄され、3.2%TAR が乳汁に移行した。最終投与 11 日後における臓器及び組織中の放射能濃度は、肝臓で 0.22 μg/g、腎臓、脂肪及び筋肉ではいずれも 0.16 μg/g であった。乳汁では、最終投与から 24 時間後において 0.30 μg/g であった。未変化のメタミドホスは、投与期間中の乳汁中に痕跡量検出されたが、投与期間終了後の乳汁では認められなかった。（参照 119）

（５）ヤギ③

泌乳期ヤギ（品種不明、1 頭）に、非標識メタミドホスを 4 mg/日（2.1 mg/kg 飼料相当量）で 7 日間投与後、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを同用量で 1 日 3 回 2 日間カプセル経口投与し、最終投与 3 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 3 時間後における臓器及び組織中の放射能濃度は、肝臓で 0.23 μg/g、腎臓で 0.097 μg/g、皮下脂肪で 0.008 μg/g、腹膜脂肪で 0.014 μg/g、筋肉で 0.036 μg/g であり、試験 10 日目の午前に採取した乳汁中の放射能濃度は 0.14 μg/g であった。臓器及び組織中に未変化のメタミドホス及び代謝物 A は認められなかった。午前中に採取した乳汁中には、未変化のメタミドホスは認められなかったが、午後に採取した乳汁では、試験 5 日目に 0.01 μg/g、9 日目に 0.008 μg/g 検出された。乳汁中放射能は主にタンパク質及びラクトース画分に分布した。（参照 119）

（６）ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、投与群 7 羽、対照群 3 羽）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 0.8 mg/kg 体重/日（10.1 mg/kg 飼料相当量）で 1 日 2 回 3 日間カプセル投与し、最終投与 17～18 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

ニワトリ試料中残留放射能濃度は表 4、ニワトリ試料における代謝物は表 5 に示されている。

最終投与 17～18 時間後における組織及び臓器中の放射能は 2.6%TAR、試験開始からと殺時までに卵中に移行した放射能は 1.6%TAR であった。未変化のメタミドホスは卵白、卵黄及び肝臓で認められた。代謝物としては、A が肝臓で、C が肝臓及び卵白で認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 114、119）

表 4　ニワトリ試料中残留放射能濃度

試料	採取時期	残留放射能濃度（μg/g）
卵白	投与 0~24 時間	0.025
	投与 24~48 時間	0.192
	投与 48 時間~と殺時	0.412
卵黄	投与 0~24 時間	0.007
	投与 24~48 時間	0.070
	投与 48 時間~と殺時	0.750
全卵	投与 0~24 時間	0.018
	投与 24~48 時間	0.159
	投与 48 時間~と殺時	0.530
肝臓	最終投与 17~18 時間後	1.01
筋肉		0.128
脂肪		0.056

表 5　ニワトリ試料における代謝物

画分	肝臓		筋肉		脂肪		卵白 1)		卵黄 1)	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
メタミドホス	0.007	0.7	ND	－	ND	－	0.025	6.3	0.045	6.0
代謝物 A	0.015	1.5	<0.005	－	<0.001	－	<0.001	－	ND	－
代謝物 C	0.010	1.0	ND	－	<0.001	－	0.007	1.8	ND	－
メチオニン	0.013	1.3	ND	－	ND	－	ND	－	ND	－
ホスファチジルコリン	0.193	19	ND	－	ND	－	0.009	2.3	0.239	32
その他の脂質	0.129	13	ND	－	0.034	61	0.018	4.5	0.192	25
コリン	0.041	4.1	ND	－	ND	－	ND	－	ND	－
タンパク質/アミノ酸	0.221	22	0.061	47	ND	－	0.293	73	0.220	29
極性未知物質	0.099	9.9	0.055	42	0.003	5.4	0.034	8.5	ND	－
未知物質	0.208	21	ND	－	0.005	8.9	ND	－	ND	－

1)：投与 48 時間～と殺時に採取した卵　　ND：検出されず　－：算出されず

（7）ニワトリ②

産卵鶏（品種不明、16 羽）に、^{14}C-メタミドホス（標識位置不明）を 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 6、24、48 及び 96 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

組織及び臓器中の残留放射能濃度は表 6 に示されている。

卵中放射能濃度は、投与 12 時間後までは 0.05 μg/g 未満であり、投与 72 時間後に最大 0.32 μg/g となった。組織及び臓器中の放射能濃度は、いずれの採取時点においても肝臓及び腎臓で高かった。（参照 119）

表 6　組織及び臓器中の残留放射能濃度（μg/g）

試料	内臓脂肪	皮膚	胸筋	大腿筋	砂嚢	心臓	腎臓	肝臓
投与 6 時間後	0.024	0.15	0.19	0.18	0.21	0.26	0.70	1.1
投与 24 時間後	0.027	0.047	0.068	0.063	0.079	0.12	0.39	0.60
投与 48 時間後	0.035	0.045	0.068	0.048	0.079	0.10	0.30	0.33
投与 96 時間後	0.018	0.031	0.058	0.045	0.067	0.083	0.20	0.18

メタミドホスのヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、P-N 結合及び P-O 結合の開裂による代謝物 A 及び C の生成、*S*-メチル基のメチル基転移によるメチオニンの生成であり、さらにメチル基転移又は酸化により *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 CO_2 も生成され、CO_2 は最終的にラクトース、トリグリセリド、アミノ酸等の生体内物質に取り込まれると考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Improved Red LaSoda）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを約 2.3 kg ai/ha の用量で 7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 14 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ塊茎における代謝物は表 7 に示されている。

ばれいしょ塊茎では、未変化のメタミドホス（0.2%TRR）及び代謝物 G（3.0%TRR）が検出された。（参照 6、115、119）

表 7　ばれいしょ塊茎における代謝物

放射性成分		%TRR	mg/kg
総残留放射能		100	7.18
抽出液		30.4	2.18
	メタミドホス	0.2	0.011
	代謝物 G	3.0	0.220
	脂質	1.4	0.105
	フルクトース及びグルコース	0.6	0.039
	スクロース	3.6	0.253
	アミノ酸	10.7	0.770
	その他天然物の合計	9.9	0.708
	半揮発性物質	1.1	0.077
非抽出残渣		69.6	5.00

（2）レタス

レタス（品種：El Dorado）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを約 2.2 kg ai/ha の用量で 5～7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 21 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタスにおける代謝物は表 8 に示されている。

レタスにおける残留放射能の主要成分は、未変化のメタミドホス（65.6%TRR）であった。代謝物として G（4.9%TRR）及び D の抱合体（1.5%TRR）が検出された。（参照 6、116、119）

表 8　レタスにおける代謝物

放射性成分		%TRR	mg/kg
総残留放射能		100	13.8
抽出液		84.7	11.7
	メタミドホス	65.9	9.14
	代謝物 G	4.9	0.675
	代謝物 D の抱合体	1.5	0.203
	脂質	1.3	0.188
	フルクトース及びグルコース	5.3	0.724
	スクロース	0.8	0.110
	アミノ酸	0.7	0.103
	その他天然物の合計	4.5	0.611
非抽出残渣		15.3	2.11

（3）キャベツ、トマト、かんしょ及びたばこ

人工光下で栽培した 5～7 葉期のキャベツ及びトマトに、キャベツは[*s*-met-^{14}C]メタミドホス（濃度不明）を 15 μL 茎内注射し、処理 7、14 及び 21 日後に収穫、トマトは[*s*-met-^{14}C]メタミドホス（濃度不明）を 250 μL 茎内注射し、処理 1、2、7、19、36 及び 40 日後に収穫して植物体内運命試験が実施された。

また、フラスコ成育培地上のかんしょ及びたばこの培養組織に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを添加し、無菌的に 6 週間培養して *in vitro* 植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 9 に示されている。

キャベツでは放射能の大部分が石油エーテル画分に含まれ、クロロフィル等の植物色素への取り込みが示唆された。全ての試料の酸性物質画分から代謝物 A が同定され、中性物質画分からは未変化のメタミドホスが同定された。（参照 119）

表 9　各試料における放射能分布（%TRR）

画分	キャベツ			かんしょ培養組織	たばこ培養組織
	処理 1 週間後	処理 2 週間後	処理 3 週間後	処理 6 週間後	処理 6 週間後
石油エーテル	65	75	66	2.4	1.2
酸性物質	5.7	1.3	1.4	13.4	10.5
塩基性物質	2.0	2.6	5.2	2.2	1.0
中性物質	24	10.5	8.5	72	55
未抽出残渣	3.6	10.3	19	10.2	8.2

メタミドホスの植物における主要代謝経路は、P-S 結合の開裂による中間体である代謝物 F の生成、代謝物 F の酸化による代謝物 G 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 CO_2 は、光合成によって糖、脂質、アミノ酸等に取り込まれると考えられた。また、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 の抱合体が生じると考えられた。さらに、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 CO_2 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。

３．土壌中運命試験

（１）湛水土壌中運命試験

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

放射能の分布量は、池水層対堆積物層で約 10 対 1 であった。主要分解物は A 及び C であった。

メタミドホスの推定半減期は、41 日と算出された。（参照 5）

（２）好気的土壌中運命試験

砂壌土に[*S*-met-^{14}C]メタミドホスを 6.5 mg/kg の濃度で添加し、25℃、暗所下で 5 日間インキュベートして、好気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 93%TAR（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、試験終了時までに 49%TAR 発生したほか、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 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、119）

（３）土壌中運命試験

シルト土壌、壌土及び砂土（いずれも米国）に、非標識のメタミドホスを 1 mg/kg 乾土の用量で混和処理し、21℃でインキュベート（試験①）、シルト土壌（米国）10 g に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 1 mL 添加し、21 及び 37℃で 64 時間インキュベート（試験②）又は滅菌若しくは非滅菌のシルト土壌（米国）20 g に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 2 mL 添加し、好気的若しくは嫌気的条件下で 3 日間インキュベート（試験③）して土壌中運命試験が実施された。

試験①において、シルト土壌、壌土及び砂土におけるメタミドホスの推定半減期は、それぞれ 1.9、4.8 及び 6.1 日と算出された。

試験②において、アセトン抽出物中の主要分解物は A であり、未変化のメタミドホスが微量検出されたほかに、アミノ酸及び炭水化物への取り込みが認められた。

試験③において、滅菌土壌に比して非滅菌土壌における分解の進行が速く、メタミドホスの分解には生物学的要因が大きく関与していると考えられた。3 日間における $^{14}CO_2$ の発生量は、好気的条件下では約 70%TAR、嫌気的条件下では 7.6%TAR であった。（参照 119）

（４）土壌表面光分解試験

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

分解物としては、C が試験終了時に最大 24%TAR、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、未同定の揮発性物質が試験終了時までに処理放射能の約 1/3 発生した。

メタミドホスの推定半減期は、62.6 時間と算出された。（参照 5）

（５）土壌吸着試験

砂土、埴壌土を含む 4 種の土壌（採取地不明）を用いて、メタミドホス及び分解物 A の土壌吸着試験が実施された。

埴壌土におけるメタミドホスの、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。

ほかの 3 種類の土壌では、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

pH 5、pH 7 及び pH 9（組成不明）の各滅菌緩衝液に、^{14}C-メタミドホス（標識位置不明）を 12 mg/L の用量で添加し、25℃の暗所下で 30 日間インキュベート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 依存的であった。

pH 5 では、メタミドホスは試験期間中安定で、処理 30 日後までの分解物は 10%TAR 未満であり、処理 21 日後に分解物 A が最大 3%TAR 存在した。

pH 7 では、主要分解物は H で、処理 30 日後に最大 41%TAR 存在した。メタミドホスの推定半減期は、27 日と算出された。

pH 9 では、主要分解物は C 及び H であり、処理 7 日後に分解物 C が最大 51%TAR 存在した。メタミドホスの推定半減期は、3.2 日と算出された。（参照 5）

（２）水中光分解試験①

pH 5 の滅菌緩衝液（組成不明）に、^{14}C-メタミドホス（標識位置不明）を 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 日間照射して、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、メタミドホスが 89%TAR、分解物として A が 6%TAR、C が 3%TAR 存在した。暗所下でもメタミドホスは 93%TAR 存在し、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②

pH 5 の滅菌緩衝液（組成不明）に、^{14}C-メタミドホス（標識位置不明）を 12 mg/L の濃度で添加し、太陽光（米国、8～9 月、気温 9～42℃）を 30 日間照射して、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 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 存在し、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．作物等残留試験

（１）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。

米国において、ほ場栽培のばれいしょ（品種：Red La Soda）に、フロアブル製剤に調整したメタミドホスを 5.6 kg ai/ha の用量（通常施用量の 5 倍）で、栽培期間中に 7 日間隔で 10 回茎葉散布し、最終散布 14 日後に塊茎を収穫して、ばれいしょ及びその加工産物における残留試験が実施された。塊茎は収穫後 6 日間保存した後、剥皮し、加工された。

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、0.02 mg/kg のメタミドホスが検出された。（参照 7、117）

（２）畜産物残留試験

①　乳牛

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に、メタミドホス及びメトリブジン（メタミドホス/メトリブジンの混合物：0.006/0.3、0.03/0.09 及び 0.15/0.03 mg/kg 体重/日：メタミドホスとして 0.2、1.0 及び 5.0 mg/kg 飼料相当）を 1 日 2 回 28 日間経口投与し、投与 28 日にと殺して、メタミドホスを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は、別紙 3 に示されている。

組織中の残留値は、全て定量限界未満であった。乳汁の残留値は、高用量投与群において最大 0.021 μg/g であった。

冷凍保存中の肝臓におけるメタミドホスの残留値が不安定であったため、子牛にメタミドホス及びメトリブジン（メタミドホス/メトリブジンの混合物：0.3/0.09 及び 0.6/0.3 mg/kg 体重/日：メタミドホスとして 10 及び 20 mg/kg 飼料相当）を 30～32 日間経口投与し、投与期間終了時にと殺して、補足試験が実施された。

肝臓中のメタミドホスの残留値は、10 mg/kg 飼料投与群では 3 試料とも 0.01 mg/kg 未満、20 mg/kg 飼料投与群では 2 試料で 0.01 μg/g 未満、1 試料で 0.03 μg/g であった。（参照 119）

②　産卵鶏

産卵鶏（品種不明、一群 3 羽）に、メタミドホス（2、6 及び 20 mg/kg 飼料）を 28 日間混餌投与し、投与期間終了時にと殺して、畜産物残留試験が実施された。結果は、別紙 3 に示されている。

メタミドホスの最大残留値は卵で 0.138 μg/g であり、卵中の残留値は投与 7

日で定常状態となった。組織中のメタミドホスの最大残留値は 0.046 μg/g（筋肉）であり、残留値は筋肉、心臓/砂嚢及び皮膚で高く、脂肪及び肝臓で低かった。（参照 119）

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 10 に示されている。（参照 2、3、4、8、16～30、36）

表 10　急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	15.6	13.0	投与量 雄：5.0、7.5、11.3、14.2、17.0、25.4 mg/kg 体重 雌：11.3、14.2、17.0、25.4 mg/kg 体重 振戦、流涎、色素涙、呼吸困難、鼻漏、間代性痙攣（投与 5~10 分後） 雄：14.2 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：11.3 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雄 5 匹	16[1)]		投与量：10.0、14.0、16.0、20.0、31.5 mg/kg 体重 10.0 mg/kg 体重以上で振戦（投与 12~22 分後）、痙攣、流涎、流涙、呼吸困難、被毛粗剛、感情鈍麻（発現時期不明） 14.0 mg/kg 体重以上で死亡例
		14[2)]		投与量：10.0、12.5、13.2、14.0、16.0、20.0、31.5 mg/kg 体重 10.0 mg/kg 体重以上で振戦（投与 29~52 分後）、痙攣、流涎、流涙、呼吸困難、被毛粗剛、感情鈍麻（発現時期不明） 13.2 mg/kg 体重以上で死亡例
		16[3)]		投与量：10.0、12.5、14.0、16.0、20.0、31.5 mg/kg 体重 10.0 mg/kg 体重以上で振戦（投与 9~18 分後）、痙攣、流涎、流涙、呼吸困難、被毛粗剛、感情鈍麻（発現時期不明）

			14.0 mg/kg 体重以上で死亡例
ラット（系統不明） 雄 10 匹	9.21[4)] 15.9[5)]		投与量 絶食群：7、8、10、15 mg/kg 体重 非絶食群：10、12.5、15、20、25 mg/kg 体重 絶食群：7 mg/kg 体重以上で症状及び死亡例 非絶食群:10 mg/kg 体重以上で症状、12.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	15.1[4)] 19.4[5)]		投与量 絶食群：12、15、18、20 mg/kg 体重 非絶食群：10、15、20、25 mg/kg 体重 絶食群：12 mg/kg 体重以上で症状及び死亡例 非絶食群：10 mg/kg 体重以上で症状、15 mg/kg 体重以上で死亡例
	15.7[4)] 21.9[5)]		投与量 絶食群：12、15、20 mg/kg 体重 非絶食群：15、25、30 mg/kg 体重 絶食群：12 mg/kg 体重以上で症状及び死亡例 非絶食群：15 mg/kg 体重以上で症状及び死亡例
	9.08[4)] 16.3[5)]		投与量 絶食群：7、8、10、11、12 mg/kg 体重 非絶食群：10、12、18、20、22、25 mg/kg 体重 絶食群：7 mg/kg 体重以上で症状及び死亡例 非絶食群：10 mg/kg 体重以上で症状、12 mg/kg 体重以上で死亡例
ラット（系統不明） 雄 15~30 匹	29.9		投与量：1.0、2.5、5.0、25.0、30.0、37.5、50.0 mg/kg 体重 2.5 mg/kg 体重以上で痙攣及び紅涙（投与 5~20 分後） 25.0 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット （匹数不明）	23	14	参照資料に記載なし
Sherman ラット 雌雄各 10 匹以上	25	27	参照資料に記載なし
マウス （系統及び匹数不明）	23		参照資料に記載なし

Kunming マウス （匹数不明）	12	11	参照資料に記載なし
Swiss マウス 雌 6 匹		16.2	投与量：7.5、11.3、14.2、15.6、17.0、25.4 mg/kg 体重 振戦、挙尾、流涎、呼吸困難、間代性痙攣（投与 5~10 分後） 15.6 mg/kg 体重以上で死亡例
マウス （系統及び性別不明） 15 匹	29.6		投与量：1.0、2.5、5.0、12.5、25.0、30.0、37.5、50.0 mg/kg 体重 2.5 mg/kg 体重以上で痙攣、紅涙（発現時期不明） 25.0 mg/kg 体重以上で死亡例
マウス （系統、性別及び匹数不明）	14.0		参照資料に記載なし
ウサギ （系統及び性別不明） 3 匹	10~30		投与量：5.0、10.0、30.0 mg/kg 体重 5.0 mg/kg 体重以上で症状 10.0 mg/kg 体重以上で死亡例
イヌ （系統及び性別不明） 1~2 匹	10~30		投与量：10.0、30.0 mg/kg 体重 10.0 mg/kg 体重以上で痙攣、紅涙、呼吸困難 30.0 mg/kg 体重で死亡例
モルモット （系統及び性別不明） 5 匹	30~50		投与量：30.0、50.0 mg/kg 体重 30.0 mg/kg 体重以上で症状 50 mg/kg 体重で死亡例
ネコ （系統及び性別不明） 1~2 匹	10~30		投与量：10.0、30.0 mg/kg 体重 10.0 mg/kg 体重以上で痙攣、紅涙、呼吸困難 30.0 mg/kg 体重で死亡例
白色レグホン種ニワトリ 雌 5~10 羽		25.0	投与量：25、50 mg/kg 体重 25 mg/kg 体重以上で症状、死亡例
白色レグホン種ニワトリ 雌 5~10 羽		25[1)]	投与量：15、22.5、33.8、50.7 15 mg/kg 体重以上で感情鈍麻、立毛、失調性歩行、呼吸困難、下痢等 15 mg/kg 体重以上で死亡例
		43[2)]	投与量：4、10、15、22.5、33.8、40、50.7 4 mg/kg 体重以上で感情鈍麻、立毛、失調性歩行、呼吸困難、下痢等 22.5 mg/kg 体重以上で死亡例
		82[3)]	投与量：33.8、50.7、76、100、160 33.8 mg/kg 体重以上で感情鈍麻、立毛、

				失調性歩行、呼吸困難、下痢等 33.8 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色レグホン種ニワトリ 雌 6 羽		29.8	投与量：10.0、15.0、22.5、33.8、50.6、75.9 mg/kg 体重 22.5 mg/kg 体重以上で筋力低下、脚力低下、下痢、流涎、食欲不振、横臥位、腹臥位、呼吸困難 22.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色レグホン種ニワトリ 雌（羽数不明）		48	参照資料に記載なし
経皮	Wistar ラット (匹数不明)	160	110	参照資料に記載なし
	Wistar ラット (匹数不明)	360	380	参照資料に記載なし
	Sherman ラット 雌雄各 10 匹	179	151	参照資料に記載なし
	ラット（系統不明） 雄 5 匹	110[6)] 50.0[7)]		50.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雄 4 匹	118		縮瞳、流涎、鼻漏、運動失調、中枢神経抑制 100 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 4 匹	122	69.1	下痢、流涎、振戦、運動失調、縮瞳、活動性低下 雌雄：67.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色レグホン種ニワトリ 雌 2~5 羽		50	感情鈍麻、立毛、よろめき歩行、運動性低下、倦怠、流涎、呼吸困難 10 mg/kg 体重以上で症状、20 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌 4 匹		8.4	10 mg/kg 体重以上で死亡例
	Holtzman ラット 雄（匹数不明）	15		参照資料に記載なし
	ラット（系統不明） 雌雄各 15 匹	21.3	26.4	雌雄：17.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	マウス（系統、 性別及び匹数不明）	5.3		参照資料に記載なし
	白色レグホン種ニワトリ 雌 1~5 羽		10.0	5 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹 1 時間暴露	LC_{50}（mg/L） 0.377	0.241	流涎、流涙、活動性低下、筋線維束性収縮、運動失調、喘ぎ呼吸、振戦、涙目、鼻水

				雄：0.160 mg/L 以上で症状及び死亡例 雌：0.060 mg/L 以上で症状及び死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 4 時間暴露	0.0632	0.0765	流涎、流涙、筋線維束性痙縮、振戦、活動性低下、立毛、低体温 雄：0.019 mg/L 以上で症状、0.0331 mg/L 以上で死亡例 雌：0.019 mg/L 以上で症状、0.0572 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 4 時間暴露	0.213	0.213	振戦、よろめき歩行、鶏状歩行、運動性低下、被毛粗剛、削痩、虚脱、眼球突出、眼瞼赤色汚れ、角膜混濁、呼吸困難 雌雄：0.045 mg/L 以上で症状、0.196 mg/L 以上で死亡例
	ラット（系統不明） 雄 20 匹 1 時間又は 4 時間暴露	0.525[8)] 0.162[9)]		0.171 mg/L 以上で症状、0.265 mg/L 以上で死亡例[8)] 0.083 mg/L 以上で症状及び死亡例[9)]

/：実施されず　1)：ラセミ体　2)：鏡像異性体 ***R***（+）　3)：鏡像異性体 ***S***（-）
4)：絶食群　5)：非絶食群　6)：4 時間適用　7)：7 日間適用　8)：1 時間暴露　9)：4 時間暴露

（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、0.9、3.3 及び 9.0 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、0.9 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で運動量及び自発運動量減少、脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.9 mg/kg 体重未満と考えられた。（参照 2、4、9）

表 11　急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
9.0 mg/kg 体重	・振戦、流涎（投与日）§1 ・腹這い姿勢、取扱操作への反応性低下、クリック音及びテイルピンチ反応低下§1（投与日） ・後肢握力低下（投与日）§1 ・T.Chol 及び ALT 増加（投与 24 時間後）	・筋攣縮（一般状態）、運動失調、流涎、口部の汚れ（投与日）§1 ・腹這い姿勢、触反応低下、クリック音及びテイルピンチ反応低下、振戦、取扱操作への反応性低下（投与日） ・後肢握力低下（投与日） ・AST 及び ALT 増加（投与 24 時間後）
3.3 mg/kg 体重以上	・筋攣縮（一般状態及び FOB）、運動失調、涙による汚れ（投与日）§1 ・異常歩行、反復性咀嚼、不活発、立ち上がり行動減少、正向反射消失、体温低下（投与日） ・前肢握力低下（投与日） ・AST 増加（投与 24 時間後）	・尿汚れ、鼻部の汚れ（投与日）§1 ・座位、異常歩行、筋攣縮（FOB）、反復性咀嚼、正向反射消失、体温低下、不活発、立ち上がり行動減少（投与日） ・前肢握力低下（投与日） ・TG 減少（投与 24 時間後）
0.9 mg/kg 体重以上	・尿汚れ、口部及び鼻部の汚れ（投与日）§1 ・座位又は腹這い姿勢（投与日）§2 ・運動量及び自発運動量減少（投与日） ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 2 時間後）	・運動量及び自発運動量減少（投与日） ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 2 時間後）

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§2：0.9 mg/kg 体重投与群では 1 例のみで、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（３）急性神経毒性試験（ラット）②

ラットを用いた急性神経毒性試験①［8.(2)］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。

いずれの投与群においても、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 体重投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上：投与 2 時間後）、雌で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上：投与 2 時間後）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.3 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 2、4、10）

（４）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

ニワトリ（白色レグホン種、一群雌 10～12 羽）にメタミドホスを単回経口（原体：30.0、50.6 mg/kg 体重、溶媒不明）投与し、投与直後に解毒剤として硫酸アトロピン（50 mg/kg 体重）を筋肉内投与して、急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、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、36）

（５）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

ニワトリ（白色レグホン種、一群雌 5～23 羽）を用いたメタミドホスの単回経口［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：脱塩水］投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。投与直後に解毒剤として硫酸アトロピン及び 2-ピリジンアルドキシムヒドロクロリドが皮下投与された。

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、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。

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 mg/kg 体重、***S*** (-) 体：50 及び 200 mg/kg 体重］投与して、神経障害標的エステラーゼ（NTE）活性阻害が検討された。

ラセミ体 50 mg/kg 体重投与群において、脳の NTE 活性は 66%阻害された。***R*** (+) 体 400 mg/kg 体重投与群では脳の NTE 活性は 98%阻害されたが、***S*** (-) 体 400 mg/kg 体重投与群では脳の NTE 活性阻害は 58%～84%であった。***R*** (+) 体 400 mg/kg 体重投与群では、活性が阻害された 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、活性が阻害された NTE の 73%が再活性化されなかった。（参照 2、4、37、38）

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並びに 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 6 例中 1 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。大部分の個体において投与後 72 時間で角膜混濁及び結膜炎が認められたほか、一部の個体においては虹彩炎が認められたが、14 日後には 1 例を除き正常となった。ウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があると考えられた。

皮膚刺激性試験において、メタミドホス 0.1 mL の投与後 24 時間で 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、31～35）

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：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において脳 ChE 活性は測定されなかった。

表 12　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量[2]

投与群	2 ppm	6 ppm	20 ppm	60 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	0.2	0.6	2	6

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、6 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性抑制（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雌雄：0.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、8、43、44）

表 13　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 ppm	・体重増加抑制[§1] ・摂餌量減少[§2]	・体重増加抑制[§1]
20 ppm 以上		
6 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 4 週以降[§3]）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 8 週[§3]）
2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計検定されていないが、検体投与の影響と判断した。
§2：全試験期間の平均値のみの記載で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§3：20 ppm 以上投与群で投与 1 週以降

[2] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 121）。以下同じ。

（２）56 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1.0、2.0 及び 4.0 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 56 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14　56 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	1.0 ppm	2.0 ppm	4.0 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.03	0.07	0.13	0.24
	雌	0.06	0.06	0.17	0.28

いずれの投与群においても、一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4.0 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上：投与 14 日以降）及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上：投与 28 日以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2.0 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（投与群：一群雌雄各 2 匹、対照群：雌雄各 3 匹）を用いた混餌（原体：0、1.5、5 及び 15 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において脳 ChE 活性は測定されなかった。

表 15　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量[2]

投与群	1.5 ppm	5 ppm	15 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	0.0375	0.125	0.375

いずれの投与群においても死亡例はなく、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 活性阻害（20%以上）が、15 ppm 投与群の雌雄（雄：投与 1 か月後以降、雌：投与 1 週間後以降）及び 5 ppm 投与群の雌雄（雌雄：投与 1 か月後以降）で認められた。

本試験において、5 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.5 ppm（雌雄：0.0375 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、8、46、47）

（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：設定値：0、1、12 及

び 60 ppm、実測値：0、1.0、12 及び 59 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1.0 ppm	12 ppm	59 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.067	0.787	4.26
	雌	0.074	0.899	4.94

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

59 ppm 投与群の雄及び 12 ppm 以上投与群の雌で、運動量減少又はコリン作動性の臨床症状が認められ、以後症状の程度に変化は認められなかった。本試験において、12 ppm 以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1.0 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。（参照 2、8、52）

表 17　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
59 ppm	・筋振戦、活動性増加、肛門周囲汚れ及び尿汚れ（いずれも投与 4 日以降） ・流涙（投与 11 日以降） ・体重増加抑制[§1]（投与 1 週~13 週） ・前肢握力低下（投与 4 週以降） ・運動量減少（投与 4 週以降）	・筋振戦及び活動性増加（投与 4 日以降） ・肛門周囲汚れ（投与 11 日以降） ・流涙（投与 11 日以降） ・前肢握力低下（投与 8 週以降） ・自発運動量減少（投与 4 週）
12 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 4 及び 13 週） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 13 週）	・尿汚れ[§2]（投与 11 日以降） ・運動量減少（投与 4 週） ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 4 及び 13 週） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 13 週）
1.0 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§2：59 ppm 投与群では投与 4 日以降

（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：設定値：0、1、15 及び 50 mg/kg 体重/日、実測値：0、0.749、11.2 及び 36.5 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、病理学的検査結果等に検体投与の影響は認められなかった。

試験終了時において、11.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.749 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、8、48）

（６）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、0.5 及び 5 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても死亡例はなく、一般状態、体重、病理学的検査結果等に検体投与の影響は認められなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄においては、雌の正常皮膚では投与 15 日、雄の擦過傷皮膚では投与 10 日に赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。脳 ChE 活性の阻害は、認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、49）

（７）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：設定値：0、0.0008、0.006 及び 0.03 mg/L、実測値： 0、0.00105、0.00535 及び 0.0231 mg/L、頭部及び鼻部、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 投与群の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 及び Glu の減少並びに脾絶対及び比重量[3]の減少が、同群雄で LDH 及び AST の増加が認められた。0.00535 mg/L 以上投与群の雌雄で、脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

本試験において、0.00535 mg/L 以上投与群雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.00105 mg/L であると考えられた。（参照 4、8、50、51）

（８）90 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

ニワトリ（白色レグホン種、一群雌 16 羽）を用いた強制経口（原体：0、0.3、1.0 及び 3.0 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。

検体投与に関連した死亡例はなかった。3.0 mg/kg 体重/日投与群において嗜眠、軽度の削痩（投与 10 日以降）及び体重増加抑制（投与 8 日以降）が認められたが、いずれの投与群においても、遅発性神経毒性の症状及び神経組織に病理組織学的変化は認められなかった。投与終了時において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

脳及び脊髄で 17%及び 42%の NTE 活性阻害が認められた。1.0 mg/kg 体重/日投与群では 22%の脊髄 NTE 活性阻害が認められた。

本試験における無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53）

（９）90 日間亜急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

ニワトリ（白色レグホン種、一群雌 15 羽）を用いた経皮（原体：0、0.5、1.5 及び 4.5 mg/kg 体重/日、5 日/週）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。

投与 4 週及び 13 週において、脳及び脊髄 NTE 活性が 4.5 mg/kg 体重/日投与群で 7.8%～21.4%及び 10.4%～14.6%阻害されたが、いずれの投与群においても、遅発性神経毒性の症状及び神経組織に病理組織学的変化は認められなかった。

本試験における無毒性量は 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、54）

１１．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：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 18　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	8 ppm	32 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.059	0.240	0.904
	雌	0.056	0.221	0.884

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 以上投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上：投与 52 週）及び赤血球 ChE 活性抑制（20%以上：投与 2 週以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄：0.059 mg/kg 体重/日、雌：0.056 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（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、6、18 及び 54 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）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。

表 19　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	6 ppm	18 ppm	54 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.095	0.288	0.848	2.85
	雌	0.116	0.351	1.06	3.49

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

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。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

本試験において、6 ppm 以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雄：0.095 mg/kg 体重/日、雌：0.116 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）

表 20　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
54 ppm		・体重増加抑制（投与 11 週以降）
18 ppm 以上	・軟便、尿による被毛の汚れ、被毛粗剛及び皮膚病変（尾部）（投与 20 週以降） ・体重増加抑制（投与 6 週以降）[1)]	・軟便、尿による被毛の汚れ、被毛粗剛及び皮膚病変（尾部）（投与 20 週以降）
6 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 6 か月以降） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 12 か月以降）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 6 か月以降） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 12 か月以降）
2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1)：54 ppm 投与群では投与 4 週以降

（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：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

表 21　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	25 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.143	0.669	3.47
	雌	0.178	0.781	3.98

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。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

本試験において、25 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 72 週以降、雌：投与 58 週以降）及び摂餌量減少（雄：投与 78 週以降、雌：投与 53 週以降）、同群雌で間質性肺炎増加並びに肺絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm（雄：0.669 mg/kg 体重/日、雌：0.781 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、55）

１２．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：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。第一世代親（P）では 1 回交配を行い、第二世代親（F_1）では 2 回交配を行った（児動物 F_{2a}、F_{2b}）。本試験において脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

表 22　2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量（計算値）[2]

投与群	3 ppm	10 ppm	33 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	0.15	0.5	1.65

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、33 ppm 投与群の親動物 P 雄、F_1 雌雄及び児動物で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 10 ppm（0.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。33 ppm 投与群の F_1 雌で出産率低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は、10 ppm（0.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、8、56）

表 23　2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_{2a}、F_{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	33 ppm	・体重増加抑制 （投与 6 週以降）	33 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・出産率低下 （F_{2b}）§§
	10 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	33 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制（F_{2a} 及び F_{2b}） ・生後 14 日生存率低下（F_{2a} 及び F_{2b} §）	
	10 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

（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：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において、親動物では投与 8 週及び投与終了時に、児動物では哺育 4 日及び離乳時に ChE 活性が測定された。

表 24　2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	30 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.1	0.9	2.5
	雌	0.1	0.9	2.4

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、10 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で脳及び赤血球 ChE 活性抑制（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物とも 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、4、8、57）

表 25　2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	30 ppm	・体重増加抑制（投与 7 日以降）	・喰殺増加 §1		・喰殺増加 §2
	10 ppm 以上	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（投与終了時） ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 8 週以降）	・体重増加抑制（哺育期間） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（投与終了時） ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 8 週以降）	・体重増加抑制 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・体重増加抑制 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
	1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	30 ppm	・哺育率低下（F_{1a} 及び F_{1b}）§2		・哺育率低下（F_{2b}）§2	
	10 ppm 以上	・体重増加抑制 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（離乳時）		・体重増加抑制 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	
	1 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

§1：F_{1b} 哺育中の母動物では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（３）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22～26 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

母動物では、3.0 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（妊娠 6 日以降）、体重増加抑制（妊娠 13 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 13 日以降）が認められた。

胎児では、3.0 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 1.0 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、58）

（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 日に強制経口（原体：0、0.05、0.14 及び 5.49 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、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（妊娠 6 日以降）、筋線維束性収縮（妊娠 6 日以降）、流涎（妊娠 8 日以降）、体重減少（妊娠 6～7 日以降）、体重増加抑制（妊娠 6～15 日）、摂餌量減少（妊娠 6～7 日以降）並びに脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上：妊娠 15 日）が認められた。

胎児では、5.49 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び胎盤重量減少並びに骨格変異（前頭骨、仙椎椎弓、第 3 及び第 4 胸骨分節並びに胸骨剣状突起の不完全骨化、中手骨及び第 5 胸骨分節の未骨化）の発現頻度増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 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、59）

（５）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（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）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

母動物では、全投与群で投与期間中（妊娠 6～18 日）における体重増加抑制が認められたが、2.5 mg/kg 体重/日投与群においてのみ、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。

本試験における無毒性量は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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、4、8、60）

（６）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：設定値：0、0.1、0.5、2.5 mg/kg 体重/日、実測値：0、0.2、0.65 及び 2.47 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において、脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

母動物では、2.47 mg/kg 体重/日投与群で活動亢進（妊娠 7 日以降）が、0.65 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降、2.47 mg/kg 体重/日投与群のみ統計学的有意差あり）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降、統計学的有意差なし）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。

本試験における無毒性量は、母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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、61）

（７）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌約 30 匹）の妊娠 0 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、1.0、10 及び 30 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与し、離乳後の児動物には基礎飼料を与え、生後 60 日まで観察して、発達神経毒性試験が実施された。

表 26　発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1.0 ppm	10 ppm	30 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	妊娠期	0.1	0.9	2.5
	哺育期	0.2	2.4	7.9

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、10 ppm 以上投与群の母動物及び児動物で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は母動物及び児動物とも 1.0 ppm（0.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 62、118）

表 27　発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
30 ppm		・体重増加抑制（哺育期間の雌雄、離乳後の雄） ・包皮分離遅延 ・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（生後 21 日、雌雄） ・聴覚性驚愕反応低下（生後 22 日、雌）
10 ppm 以上	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（哺育 21 日）	・体重増加抑制（離乳後の雌） ・自発運動量減少（生後 13 日、雌雄）§ ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（生後 4 日、雌雄一括測定）
1.0 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

１３．遺伝毒性試験

メタミドホス原体の細菌を用いた 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（CHO-K_1-BH_4）を用いた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（CHO-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 UDS 試験、マウスを用いた小核試験、マウス及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた優性致死試験等が実施された。

結果は表 28 に示されており、ほとんどの試験において陰性の結果であった。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-WBL）を用いた染色体異常試験において一部陽性とされた結果があるが、高用量における変化であること、用量相関が認められないことから、食品安全委員会は本試験結果を疑陽性であると判断した。また、ホエジカ肺線維芽細胞を用いた姉妹染色分体交換試験において陽性の結果があるが、更に高用量で実施されたチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた試験では陰性であった。*in vivo* 試験はいずれも陰性であり、総合的に判断すると、メタミドホスに生体におい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、63～75)

表 28　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Escherichia coli* ((K12)p3478、W3110 株)	625~10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100~10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	16~5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	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（CHO-K_1-BH_4）（*Hprt* 遺伝子）	1,000~5,000 μg/mL (+/-S9)	陰性
			0.2~3.5 μL /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（CHO-WBL）	1,870~5,250 μg/mL（-S9）	疑陽性
			1,250~4,990 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（初代培養肝細胞）（雄）	0.001~1 μL/mL（-S9）	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞）（雌雄）	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）	0.6、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）	①1.5、3 mg/kg 体重/日 (2 回経口投与) ②1.2、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）	10、20 ppm（1、2 mg/kg 体重/日相当） (12 週間混餌投与)	陰性
	優性致死試験	ICR マウス（雄生殖細胞）	5、50、150 ppm（0.75、7.5、22 mg/kg 体重/日相当） (5 日間混餌投与)	陰性
		マウス（雄）	0.2、2 mg/kg 体重/日 (7 回経口投与)	陰性

１４．その他の試験

（１）ヒト志願者における経口投与試験＜参考資料[4]＞

成人男性（7 名、年齢 21～48 歳、体重 62.2～122 kg）及び成人女性（7 名、年齢 23～42 歳、体重：54.5～78.5 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 及び 1：9 で、0.1、0.2、0.3（1：9 混合物のみ）及び 0.4（1：9 混合物、女性のみ）mg/kg 体重/日］又はプラセボをカプセル経口投与して試験が実施された。投与は各用量について指定された期間の連続投与とし、21 日ごとに用量を引き上げた後 7 日間の回復期間が設けられた。試験設計概要は表 29 に示されている。

表 29　試験設計概要

メタミドホス及びアセフェートの混合物	被験者数	投与量（mg/kg 体重/日）	投与日数
混合比 1：4	男女各 2 名	0.1	21 日
		0.2	21 日
		回復期間	7 日
混合比 1：9	男女各 3 名	0.1	21 日
		0.2	21 日
		0.3	21 日
		回復期間	7 日
		0.4（女性のみ）	10 日
		回復期間（女性のみ）	7 日

臨床検査等各種検査で検体投与の影響は認められなかった。

血漿 ChE 活性はメタミドホス：アセフェートの 1：4 混合物の 0.2 mg/kg 体重/日投与群及び 1：9 混合物投与の 0.3 mg/kg 体重/日以上投与群で 20%以上の阻害が認められたが、赤血球 ChE 活性には影響しなかった。（参照 2、4、76）

（２）ヒト志願者による経皮投与試験

成人男性（6 名、年齢不明、体重 75.2～90.0 kg）に、[*s*-met-^{14}C]メタミドホスを 3 μg/cm^2 の用量で経皮投与し、メタミドホスの経皮投与試験が実施された。

約 72%TAR が回収された。投与後 120 時間で 0.55%TAR が尿中に排泄され、投与後 48～72 時間に最大 0.11%TAR となった。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。赤血球 AChE 活性阻害は認められなかった。（参照 2、77）

[4] 投与した検体がアセフェートとの混合物であることから、参考資料とした。

（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。症状はいずれも ChE 阻害による症状と一致し、縮瞳、流涎、発汗及び筋線維束性収縮並びに重篤例では意識不明が認められた。赤血球又は血漿 ChE 活性が測定された例では、活性阻害が認められた。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、急性コリン作動性の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（致死量に近い量）中毒例で、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。症状として、四肢の筋の疼痛、筋力低下及び麻痺が認められ、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、78～83）

（４）ChE 活性阻害試験（マウス）

Swiss マウス（一群雌雄各 20 匹）にメタミドホス（原体：0、25、50 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）を 2 週間混餌投与して、ChE 活性阻害試験が実施された。投与後 2 週間の回復期間が設けられた。

表 30　ChE 活性阻害試験（マウス）の平均検体摂取量[2]

投与群	25 ppm	50 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	3.75	7.5	15

いずれの投与群においても体重減少（投与 14 日間で 2%～9%減少）及び振戦が認められたが、投与中止 2 週間後には回復した。赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が、25 ppm 投与群では投与 1 週間後のみ、50 ppm 以上投与群では投与 1 及び 2 週間後並びに投与中止 2 週間後に認められた。（参照 2、45）

（５）ChE 活性阻害試験（ラット、経皮）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にメタミドホスを経皮（原体：0、1.00、2.50、6.25 及び 15.6 mg/匹、72 時間暴露）投与して、ChE 活性阻害試験が実施された。

脳及び赤血球 ChE 活性阻害率は表 31 に示されている。

15.6 mg/匹投与群の雌雄においては、投与後 24 時間以内に線維束性収縮、流涎、振戦、流涙等のコリン作動性の毒性症状が認められた。

6.25 mg/匹以上投与群の雄において脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が、同投与群の雌において脳 ChE 活性阻害（20%以上）が、2.5 mg/匹以上投与

群の雌において赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。（参照 2、88）

表 31　脳及び赤血球 ChE 活性阻害率（対照群の値に対する%）

投与量 (mg/匹)	脳 ChE				赤血球 ChE			
	雄		雌		雄		雌	
	24 時間後	72 時間後	24 時間後	72 時間後	24 時間後	72 時間後	24 時間後	72 時間後
1.00	104	93.4	72.7	96.4	74.0	98.0	79.5	77.3
2.50	83.9	92.2	72.4	81.8**	72.0	98.0	36.4**	65.9*
6.25	56.5**	73.7*	22.1**	60.3**	32.0**	50.0**	2.3**	34.1**
15.6	24.7**	45.0**	7.3**	34.2**	12.0**	24.0**	0	4.5**

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（two-sided Least Significant Difference test）

（６）*In vitro* ChE 活性阻害試験（ラット、マウス、ニジマス及びヒト）

ラット、マウス及びニジマスの脳並びにヒト赤血球を用いたアセフェート、メタミドホス及びパラオキソン[5]の *in vitro* ChE 活性阻害試験が実施された。

ChE 活性の 50%阻害濃度は表 32 に示されている。

ニジマスの脳 ChE を除き、ラット、マウス及びヒトにおけるメタミドホスの ChE 活性 50%阻害濃度は、ほぼ同等で、アセフェートより 3 桁低く、パラオキソンより 3 桁高かった。（参照 2、87）

表 32　ChE 活性の 50%阻害濃度

被験物質	アセフェート ($\times 10^{-2}$ mol/L)	メタミドホス ($\times 10^{-5}$ mol/L)	パラオキソン ($\times 10^{-8}$ mol/L)
ラット脳	0.7	2.0	2.3
マウス脳	6.0	2.0	5.0
ニジマス脳	2.8	5.6	2.2×10^{3}
ヒト赤血球	1.9	2.3	3.3

[5] 有機リン系殺虫剤パラチオンの代謝物

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。なお、今回、各種体内運命試験、作物等残留試験、毒性試験の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したメタミドホスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 22 時間におけるメタミドホスの吸収率は少なくとも 44.0%であった。投与後 120 時間で尿中に 11.1%TAR、糞中に 1.5%TAR、呼気中に 38.8%TAR が排泄され、その大部分が投与後 22 時間で排泄された。主に呼気及び尿中に排泄された。尿中放射能の主要成分は、未変化のメタミドホス、代謝物 A、B 及び I であった。

^{14}C で標識したメタミドホスの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、未変化のメタミドホスは僅かであり、可食部において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

^{14}C で標識したメタミドホスを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のメタミドホスが認められたほか、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

畜産物残留試験の結果、メタミドホスの最大残留値は、乳汁で 0.021 μg/g、組織で 0.046 μg/g（産卵鶏、筋肉）、卵で 0.138 μg/g であった。

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 活性阻害に認められた。発がん性、催奇形性、発達神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出産率の低下が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜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 33、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 34 に示されている。

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 0.0375 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 0.056 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）の設定根拠とすることが妥当と考えられた。したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.056 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00056 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、メタミドホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットの急性神経毒性試験②で得られた 0.3 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.003 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.00056 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）	0.056 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.003 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.3 mg/kg 体重
（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＞

JMPR（2002 年）

ADI	0.004 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
（無毒性量）	0.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	25

ARfD	0.01 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.3 mg/kg 体重
（安全係数）	25

EU（2006 年）

ADI	0.001 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
（無毒性量）	0.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

米国（2006 年）

cRfD	0.0001 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	56 日間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.03 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
（FQPA 安全係数[6]）	3

aRfD	0.001 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	0.3 mg/kg 体重
（不確実係数）	100
（FQPA 安全係数）	3

豪州（2008 年）

ADI	0.0003 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	ラット

[6] Food Quality Protection Act（米国食品品質保護法）による係数

（期間）	56 日間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.03 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

（参照 2、3、8、118）

表 33　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	EU	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、0.2、0.6、2、6 ＜EPA＞ 0、0.1、0.3、1.0、3.0	雌雄：0.2 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害		雌雄：0.1 雌雄：赤血球及び血漿 ChE 活性阻害	雄：0.08　雌：0.1 雌雄：赤血球及び血漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.2 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
	56 日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、1.0、2.0、4.0 ppm 雄：0、0.03、0.07、0.13、0.24 雌：0、0.06、0.06、0.17、0.28	雌雄：0.13 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害	0.03 ChE 活性阻害	雌雄：0.03 雌雄：脳、赤血球及び血漿 ChE 活性阻害	雄：0.03　雌：0.06 雌雄：脳、赤血球及び血漿 ChE 活性阻害	雄：0.13 雌：0.17 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害（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 活性阻害（神経毒性は認められない）		一般毒性 雄：－ 雌：0.074 雌雄：脳 ChE 活性阻害 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 活性阻害 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 活性阻害（20%以上）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	EU	米国	豪州	食品安全委員会
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、2、6、18、54 ppm 雄：0、0.095、0.288、0.848、2.85 雌：0、0.116、0.351、1.06、3.49 <JMPR> 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 活性阻害 （発がん性は認められない）	0.1 ChE 活性阻害 （発がん性は認められない）	雌雄：－ 雌雄：脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	雌雄：－ 雌雄：脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） （発がん性は認められない）	雄：0.095 雌：0.116 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） （発がん性は認められない）
	2 世代 繁殖試験 ①	0、3、10、33 ppm 雌雄：0、0.15、0.5、1.65	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 繁殖能： 出産率低下		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 繁殖能： 出産率低下	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 出産率低下	親動物（雌雄）、児動物及び繁殖能：0.5 親動物（雌雄）及び児動物： 体重増加抑制等 繁殖能： 出産率低下
	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：	0.1 ChE 活性阻害	親動物及び児動物 ：－ 親動物： 脳 ChE 活性阻害	親動物：－ 児動物：0.2 繁殖能　雄：2.5 雌：2.4 親動物：血漿、赤	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

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会
			低体重、脳及び赤血球 ChE 活性阻害 （繁殖能に対する影響は認められない）		児動物： 体重増加抑制	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 活性阻害 繁殖能：離乳時生存率低下	ChE 活性阻害（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、1.0、3.0	母動物及び胎児：1 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 低体重 （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： 低体重 （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： 低体重 （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：1.0 母動物： 体重増加抑制等 胎児： 低体重 （催奇形性は認められない）
	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： 低体重等 （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： 低体重等 （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： 低体重等 （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	EU	米国	豪州	食品安全委員会
	発達神経毒性試験	0、1、10、100 ppm 妊娠期：0、0.1、0.9、2.5 哺育期：0、0.2、2.4、7.9		0.085			母動物及び児動物：0.1 母動物及び児動物：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等
マウス	2 年間発がん性試験	0、1、5、25 ppm 雄：0、0.143、0.669、3.47 雌：0、0.178、0.781、3.98 ＜JMPR＞ 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：0.669 雌：0.781 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）	2.5 （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）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会
	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）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、1.5、5、15 ppm 0、0.0375、0.125、0.375	雌雄：0.038 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害		雌雄：0.0375 雌雄：赤血球及び血漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.04 雌雄：赤血球及び血漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.0375 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
	1 年間慢性毒性試験	0、2、8、32 ppm 雄：0、0.059、0.240、0.904 雌：0、0.056、0.221、0.884 <JMPR> 0、0.06、0.24、0.96	雌雄：0.06 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害		雌雄：－ 雌雄：脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	雌雄：0.06 雌雄：脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	雄：0.059 雌：0.056 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
ニワトリ	90 日間亜急性遅発性神経毒性	0、0.3、1、3	1 体重増加抑制等		0.3 血漿 BuChE 活性阻害	0.3 血漿 ChE 活性阻害	0.3 脊髄 NTE 活性

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JMPR	EU	米国	豪州	食品安全委員会
	試験①		（遅発性神経毒性は認められない）		（遅発性神経毒性は認められない）	（遅発性神経毒性は認められない）	
	90 日間 亜急性 遅発性 神経毒性 試験②	0、0.5、1.5、4.5	1.5 死亡等 （遅発性神経毒性は認められない）			1.5 血漿 ChE 活性阻害 （遅発性神経毒性は認められない）	1.5 脳及び脊髄 NTE 活性阻害
ADI（cRfD）			NOAEL：0.1 SF：25 ADI：0.004	NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001	NOAEL：0.03 UF：100 FQPASF：3 cRfD：0.0001	NOAEL：0.03 SF：100 ADI：0.0003	NOAEL：0.056 SF：100 ADI：0.00056
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 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

ADI：一日摂取許容量　cRfD：慢性参照用量　SF：安全係数　UF：不確実係数　NOAEL：無毒性量　LOAEL：最小毒性量
FQPASF：Food Quality Protection Act Safety Factor
/：資料に記載がなかった。
－：無毒性量は設定されなかった。
[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。

表 34　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性毒性試験	雄：5.0、7.5、11.3、14.2、17.0、25.4 雌：11.3、14.2、17.0、25.4	雌雄：－ 雌雄：振戦、流涎等（投与 5~10 分後）
	急性毒性試験	雄：1.0、2.5、5.0、25.0、30.0、37.5、50.0	雄：1.0 痙攣及び紅涙（投与後 5~20 分）
	急性神経毒性試験①	0、0.9、3.3、9.0	－ 脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 2 時間後）
	急性神経毒性試験②	0、0.3、0.7	雌雄：0.3 雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 2 時間後） 雌：脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 2 時間後）
	発生毒性試験①	0、0.3、1.0、3.0	母動物：1.0 母動物：筋線維束性収縮、流涎等（妊娠 6 日以降）
	発生毒性試験②	0、0.05、0.14、5.49	母動物：0.14 母動物：振戦、筋線維束性収縮（妊娠 6 日以降）
	発生毒性試験における総合評価		1.0
マウス	急性毒性試験	雌：7.5、11.3、14.2、15.6、17.0、25.4	雌：－ 雌：振戦、挙尾、流涎等（投与 5~10 分後）
	急性毒性試験	1.0、2.5、5.0、12.5、25.0、30.0、37.5、50.0	1.0 痙攣、紅涙（性別及び症状発現時期不明）
ウサギ	急性毒性試験	5.0、10.0、30.0	－ （症状の詳細不明）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
イヌ	急性毒性 試験	10.0、30.0	－ 痙攣、紅涙、呼吸困難
モルモット	急性毒性 試験	30.0、50.0	－ （症状の詳細不明）
ネコ	急性毒性 試験	10.0、30.0	－ 痙攣、紅涙、呼吸困難
ニワトリ	急性毒性 試験	雌：10.0、15.0、22.5、 33.8、50.6、75.9	雌：15.0 筋力低下、下痢、流涎等
ARfD			NOAEL：0.3 SF：100 ARfD：0.003
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験②

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
－：無毒性量は設定されなかった。
[1)]：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。
ラット、マウス及びニワトリにおける急性毒性試験においては、代表例のみ記載した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	名称（略称）	化学名
A （Ⅲ）	Desamino-Methamidophos DMPT	*O,S*-dimethyl phosphorothioate
B （Ⅶ）	MDP	methyl dihydrogen phosphate
C （Ⅴ）	*O*-Desmethyl-Methamidophos SMPAA	*S*-methyl phosphoramidothioate *S*-methyl hydrogen phosphoramidothioate
D		*S*-methyl phosphorothioate
E		*O*-methyl phosphoric acid amide methyl hydrogen phosphoramidate
F （Ⅹ）		methanethiol methyl mercaptan
G		methanesulfonic acid
H		dimethyldisulfide
I （Ⅷ）	リン酸	phosphoric acid

※記号欄の（）内はアセフェート評価書での記号

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量（active ingredient）
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
FOB	機能観察総合評価
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
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙３：畜産物残留試験成績＞

①乳牛

組織及び乳汁中の残留値

試料	投与後日数	メタミドホスの残留値（μg/g）		
		0.2 mg/kg 飼料	1.0 mg/kg 飼料	5.0 mg/kg 飼料
背脂肪	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
腎臓脂肪	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
大網脂肪	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
腰肉	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
腿肉	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
脇腹肉	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
肝臓	28	<0.07、<0.07、<0.07	<0.07、<0.07、<0.07	<0.07、<0.07、<0.07
腎臓	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
心臓	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
脳	28	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01	<0.01、<0.01、<0.01
乳汁	27	<0.001、<0.001、<0.001	<0.001、<0.001、0.002	0.008、0.008、0.004
	28	<0.001、<0.001、0.001	<0.001、<0.001、0.001	0.019、0.021、0.021

②産卵鶏

組織及び卵中の残留値

試料	試料採取日	メタミドホスの残留値（μg/g）		
		2 mg/kg 飼料	6 mg/kg 飼料	20 mg/kg 飼料
脂肪	投与終了時	－	－	0.002、0.002、0.002
肝臓		－	－	0.002、0.002、0.004
腎臓		－	－	0.004、0.004、0.004
皮膚		－	－	0.018、0.018、0.017
心臓及び砂嚢		－	－	0.022、0.019、0.021
筋肉		－	－	0.046、0.041、0.033
卵	投与 3 日	－	－	0.098、0.068、0.106
	投与 7 日	－	－	0.086、0.098、0.112
	投与 14 日	－	－	0.094、0.138、0.134
	投与 28 日	0.006、0.005、0.005	0.017、0.020、0.024	0.103、0.095、0.111

－：参照資料に記載なし

＜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：“Methamidophos”, Pesticide residues in food -2002. Evaluations . Part II-Toxicological. p223-253.
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. 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.（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.、1994 年、未公表
11. An eight-week subchronic cholinesterase study in Fischer 344 rats.（GLP 対応）：Mobay Chemical Corp.、1991 年、未公表
12. One-year feeding study of methamidophos (Monitor) in dogs study（GLP 対応）：Mobay Chemical Corp.、1984 年、未公表
13. Chronic feeding/oncogenicity study of technical methamidophos (Monitor) to rats.（GLP 対応）：Mobay Chemical Corp.、1984 年、未公表
14. 食品健康影響評価について（平成 20 年 2 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0212004 号）
15. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 5 月 1 日付け府食第 475 号)
16. Acute oral toxicity of RE 9006 (95%) in rats.：Standard Oil Company of California、1968 年、未公表
17. Methamidophos (racemate and enantiomers) - Study for acute oral toxicity to rats.：Bayer AG、1990 年、未公表
18. Determination of acute toxicity (LD_{50}) (Letter report).：Bayer AG、1981 年、未公表
19. Acute oral toxicity of RE 9006 (95%) in mice.：Standard Oil Company of California、1968 年、未公表
20. Toxicological studies on the active ingredient Bayer 71 628.：Bayer AG、1967 年、未公表

21. Methamidophos (Tamaron) racemate and enantiomers - Study for acute oral toxicity to the hen. : Bayer AG、1990 年、未公表
22. Gaines, T.B. and Linder, R.E.(1986) Acute toxicity of pesticides in adult and weanling rats. Fundam. Appl. Toxico. 7 : 299-308
23. Acute dermal toxicity of Monitor technical. : Standard Oil Company of California、1968 年、未公表
24. Acute dermal toxicity of methamidophos (Monitor) to rabbits. : Mobay Chemical Corp、1980 年、未公表
25. Study for acute dermal toxicity to the hen (*Gallus domesticus*). : Bayer AG、1985 年、未公表
26. The acute toxicity of Monitor technical in combination with malathion technical to female rats. : ChemAgro Division of Baychem Corp、1973 年、未公表
27. Kao, T.S. and Fukuto, T.R. (1977) Metabolism of *O,S*-dimethyl propionyl- and hexanoylphosphoroamidothioate in the house fly and white mouse. Pestic. Biochem. Physiol., 9 : p211-221
28. Acute inhalation toxicity study with technical methamidophos (Monitor) in rats. : Mobay Chemical Corp、1983 年、未公表
29. Acute inhalation toxicity study with technical methamidophos (Monitor) in rats. : Mobay Chemical Corp、1984 年、未公表
30. Study for acute inhalation toxicity to the rat. : Bayer AG、1987 年、未公表
31. The skin irritation potential of Monitor technical. : Chevron Chemical Co.、1979 年、未公表
32. Eye and dermal irritation of methamidophos. : Mobay Chemical Corp.、1980 年、未公表
33. SRA 5172 (c.n.:Methamidophos), study for skin and eye irritation/corrosion in rabbits. : Bayer AG、1990 年、未公表
34. The eye irritation potential of Monitor technical. : Standard Oil Company of California、1977 年、未公表
35. Modified Buehler test for the skin sensitization potential of methamidophos. : Standard Oil Company of California、1984 年、未公表
36. Acute delayed neurotoxicity study on Monitor technical. : Kansas State University、1979 年、未公表
37. Methamidophos (racemate and enantiomers) study for OPIDP (organophosphorous ester-induced delayed polyneuropathy) exploratory studies on hens. : Bayer AG、1990 年、未公表
38. Methamidophos－Racemate and enantiomers－Study for the effect on NTE (neuropathy target esterase) in hens following oral administration. : Bayer AG、1990 年、未公表
39. Methamidophos (Tamaron-active ingredient) and Tamaron, Sri Lanka Formulation－Special study for neurotoxic effects on the chicken. : Bayer AG、1982 年、未公表

40. SRA 5172 and trimethylphosphate (TMPO) – c.n. methamidophos－Study for the combination's acute neurotoxicity to hens and turkey hens. : Bayer AG、1984 年、未公表
41. SRA 5172 (Tamaron TA) － c.n. methamidophos － Study for acute neurotoxicity to the chicken after dermal administration. : Bayer AG、1985 年、未公表
42. SRA 5172 TA (Tamaron TA) (c.n. methamidophos)－Study for the effect on the neurotoxic esterase (NTE) after dermal administration to chickens. : Bayer AG、1988 年、未公表
43. Bay 81628 subchronic toxicological studies on rats (three-month feeding experiment). : Bayer AG、1976 年、未公表
44. Bay 71628 subchronic toxicity study on rats (three-month feeding experiment)－Histopathology report. : Bayer AG、1976 年、未公表
45. Some toxicological aspects of methamidophos exposure in mice. (1984) J. Environ. Sci. Health B, 4 : 467-478.
46. Bay 71628 subchronic toxicological studies on dogs (three month feeding experiment). : Bayer AG、1970 年、未公表
47. Subchronic toxicity in dogs. (Histopathology) : Industrial Bio-test Laboratories, Inc.、1976 年、未公表
48. Repeated-dose 21-day dermal toxicity study with technical grade methamidophos (Monitor) in rats. (GLP 対応) : Bayer Corp.、1997 年、未公表
49. SRA 5172-Subacute dermal toxicity study on rabbits. : Bayer AG、1981 年、未公表
50. SRA 5172 : Study of the subchronic inhalation toxicity to rats in accordance with OECD guideline No. 413 : Bayer AG.、1988 年、未公表
51. Addendum to SRA 5172 : Study of the subchronic inhalation toxicity to rats in accordance with OECD guideline No. 413. (GLP 対応) : Bayer AG.、1990 年、未公表
52. A subchronic dietary neurotoxicity-screening study with technical grade methamidophos (Monitor) in Fischer 344 rats. (GLP 対応) : Miles, Inc.、1996 年、未公表
53. 3-month subchronic delayed neurotoxicity study with SRA 5172 (c.n. Methamidophos) in the hen. : Research & Consulting Co. AG、1987 年、未公表
54. SRA 5172 (c.n. Methamidophos) subchronic dermal neurotoxicity study (ninety-day hen study). : Bayer AG、1992 年、未公表
55. Oncogenicity study of methamidophos technical (Monitor) on mice. (GLP 対応) : Mobay Chemical Corp.、1984 年、未公表
56. Effect of methamidophos (Monitor) on reproduction in rats. (GLP 対応) : Mobay Chemical Corp.、1984 年、未公表
57. A two-generation dietary reproduction study in rats using technical

methamidophos.（GLP 対応）：Bayer Corp.、1998 年、未公表
58. Embryotoxic and teratogenic effects of methamidophos (Monitor) in rats.（GLP 対応）：Mobay Chemical Corp.、1984 年、未公表
59. A developmental toxicity study with Monitor technical in the Sprague-Dawley rat.（GLP 対応）：Bayer Corp.、1996 年、未公表
60. SRA 5172 (methamidophos)－Studies of embryotoxic and teratogenic effects on rabbits following oral administration.：Bayer AG、1979 年、未公表
61. Oral (Stomach tube) developmental toxicity study of Monitor technical in rabbits.（GLP 対応）：Bayer Corp.、1996 年、未公表
62. A developmental neurotoxicity screening study with technical grade methamidophos (Monitor) in Wistar rats.（GLP 対応）：Bayer Corp.、2002 年、未公表
63. SRA 5172－Methamidophos—Pol-test on E. coli for DNA damage.：Bayer AG、1983 年、未公表
64. Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test (Ames test) with Monitor technical.：Standard Oil Company of California.、1982 年、未公表
65. SRA 5172 Salmonella/microsome test.（GLP 対応）：Bayer AG、1994 年、未公表
66. CHO/HGPRT mutation assay－Monitor technical.（GLP 対応）：Microbiological Associates, Inc.、1993 年、未公表
67. CHO/HGPRT mutation assay Monitor technical.（GLP 対応）：Microbiological Associates, Inc.、1990 年、未公表
68. Mutagenicity test on SRA 5172 in an ***in vitro*** cytogenetic assay measuring chromosomal aberration frequencies in Chinese hamster ovary (CHO) cells.（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1990 年、未公表
69. Chen, H.H., Sirianni, S.R. & Huang, C.C.(1982) Sister chromatid exchanges and cell-cycle delay in Chinese hamster V79 cells treated with 9 organophosphorus compounds (8 pesticides and 1 defoliant). ***Mutat. Res.***, 103：307-313.
70. Chen, H.H., Sirianni, S.R. & Huang, C.C. (1982) Sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells treated with seventeen organophosphorus compounds in the presence of a metabolic activation system. Environ. Mutag., 4：621-624.
71. Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes.（GLP 対応）：Microbiological Associates, Inc.1988 年、未公表
72. SRA 5172－Methamidophos－Tamaron active ingredient-Micronucleus test on the mouse to evaluate for mutagenic effect.：Bayer AG、1981 年、未公表
73. SRA 5172－Micronucleus test on the mouse.（GLP 対応）：Bayer AG、1996

年、未公表
74. *In vivo* cytogenetics study in mice, methamidophos technical (SX 1244). （GLP 対応）：Standard Oil Company of California.、1983 年、未公表
75. Dominant lethal study of methamidophos technical in mice.：Standard Oil Company of California.、1984 年、未公表
76. A study of the effects of Orthene and Monitor on plasma and erythrocyte cholinesterase activity in human subjects during subacute oral administration.：Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.、1973 年、未公表
77. Absorption, excretion, balance and pharmacokinetics of 14C radioactivity after single dose dermal application of one dose level of 14C labeled methamidophos from a Tamaron 600 SL formulation administered to healthy volunteers.：Bayer AG、2000 年、未公表
78. Medical department letter report of 5 June 1981; BBA requirement / effect on humans.：Bayer AG、1981 年、未公表
79. Bayer, Medical Department, letter report of 6 March 1990-Methamidophos (SRA 5172), formulation: Tamaron.：Bayer AG、1990 年、未公表
80. Senanayake, N. & Johnson, M.K. (1982) Acute polyneuropathy after poisoning by a new organophosphate insecticide. New Engl. J. Med., 306：155-157.
81. Senanayake, N. & Karalliedde, L. (1987) Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. New Engl. J. Med., 316,：761-763.
82. Goh, K.T., Yew, F.S. & Ong, K.H. (1990) Acute organophosphorus food poisoning caused by contaminated green leafy vegetables. Arch. Environ. Health, 45：180-184.
83. Karalliedde, L., Senanayake, N. & Ariaratnam, A. (1988) Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. Human Toxicol., 7：363-364.
84. Effects of RE-9006-75%, SX-171 on the cholinesterase activity in the beagle dog.：Industrial Bio-test Laboratories, Inc.、1969 年、未公表
85. Effects of RE-9006 -70%, SX-171 on the cholinesterase activity in the beagle dog.：Industrial Bio-test Laboratories, Inc.、1970 年、未公表
86. Effects of RE 9006 on plasma and erythrocyte cholinesterase activity in the beagle dog.：Industrial Bio-test Laboratories, Inc.、1971 年、未公表
87. Hussain, M.A., Muhamed, R.B. & Oloffs, P.C. (1985) Studies of the toxicity, metabolism, and anticholinesterase properties of acephate and methamidophos. J. Environ. Sci. Health, 20：129-147
88. The cholinesterase inhibition potential of analytical grade methamidophos (SX-1672) and methamidophos technical (SX-1490) following topical application of a single dose to adult male and female rats.（GLP 対応）：Chevron Environmental Health Center, Inc.、1986 年、未公表
89. Thompson, C.M. & Fukuto, T.R. (1982) Mechanism of cholinesterase

inhibition by methamidophos. J. Agric. Food Chem., 30：282-284.
90. Can methamidophos cause delayed polyneuropathy in man or test animals.：Medical Research Council Toxicology Unit and Universita' degli Studi di Padova、1989 年、未公表
91. Vilanova, E., Johnson, M.K. & Vicedo, J.L. (1987) Interaction of some unsubstituted phosphoroamidate analogs of methamidophos (O,S-dimethyl phosphorothioamidate) with acetylcholinesterase and neuropathy target esterase of hen brain. Pestic. Biochem. Physiol., 28：224-238.
92. de Jong, L.P.A., Wolring, G.Z & Benschop, H.P. (1982) Reactivation of acetylcholinesterase inhibited by methamidophos and analogous (di)methylphosphoramidates. Arch. Toxicol., 49：175-183.
93. Acetylcholinesterase inhibition of Orthene and Ortho 9006.：Chevron Chemical Co.、1972 年、未公表
94. Khasawinah, A.M.A., March, R.B. & Fukuto, T.R. (1978) Insecticide properties, antiesterases activities and metabolism of methamidophos. Pestic. Biochem. Physiol., 9,：211-281.
95. Robinson, C.P. & Beiergrohslein, D. (1980) Cholinesterase inhibition by methamidophos and its subsequent reactivation. Pestic. Biochem. Physio., 13：267-273.
96. Robinson, C.P. & Beiergrohslein, D. (1982) Inhibition of human erythrocyte and plasma cholinesterase by methamidophos. J. AppL Toxico., 2：217-218.
97. Langenberg, J.P., de Jong, L.P.A., Otto, M.F. & Benschop, H.P. (1987) Spontaneous and oxime-induced reactivation of acetylcholinesterase inhibited by phosphoroamidates. Arch. Toxicol., 62：305-310.
98. Bertolazzi, M., Caroldi, S., Moretto, A. & Lotti, M. (1991) Interaction of methamidophos with hen and human acetylcholinesterase and neuropathy target esterase. Arch. Toxicol., 65,：580-585.
99. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. & Featherstone, R.M. (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacol., 7：88-95.
100. Characterization of the in vitro inhibition of rat and monkey red blood cell and brain acetylcholinesterase by acephate, technical acephate and methamidophos and their mixtures.：Chevron Chemical Co.、1979 年、未公表
101. Metabolism of Monitor insecticide by rats.：Chevron Chemical Co.、1969 年、未公表
102. Gray, A.J., Thompson, C.M. & Fukuto, T.R. (1982) Distribution and excretion of [$^{14}CH_3S$] methamidophos after intravenous administration of a toxic dose and the relationship with anticholinesterase activity. Pestic. Biochem. Physiol., 18, 28-37.

103. Eigenberg, D.A., Pazdernik, T.L. & Doull, J. (1983) Haemoperfusion and pharmacokinetic studies with methamidophos in the rat. Fundam. Appl. Toxicol., 3, 490-501.
104. Salama, A.K.M. (1990) Toxicological studies on some insecticides. Pharmacokinetics, placental transfer, milk transfer, and metabolism studies of [$^{14}CH_3S$]-methamidophos and/or [^{14}C]-acephate in rat. Dissertation, Alexandria University, Faculty of Agriculture.
105. Fakhr, I.M.I., Abdel-Hamid, F.M. & Afifi, L.M. (1982) ***In vivo*** metabolism of 32P-'Tamaron' in the rat. Isotope Radiat. Res., 14, 49-55.
106. A dermal/intravenous crossover study to determine the dermal absoption of (^{14}C)-methamidophos in male rhesus monkeys. : Bayer AG.、未公表
107. Determination of the volatility of ^{14}C-methamidophos from rat skin. : Bayer AG、2000 年、未公表
108. The percutaneous absorption of methamidophos (SX-1757) in male rats. : Chevron Chemical Co.、1991 年、未公表
109. Canellakis, E.S. & Tarver, H. (1953) The metabolism of methyl mercaptan in the intact animal. Arch. Biochem. Biophys., 42, 446-455.
110. Derr, R.F. & Draves, K. (1983) Methanethiol metabolism in the rat. Res. Communications Chem. Pathol. Pharmacol., 39/3, 503–506.
111. Blom, H.J. & Tangerman, A. (1988) Methanethiol metabolism in whole blood. J. Lab. Clin. Med., 111, 606–610.
112. Position paper on metabolism of methamidophos in rats. : Bayer AG、1997 年、未公表
113. The Metabolism of (carbon 14)Methamidophos in the Lactating Goat. : PTRL West, Inc. and PTRL East, Inc.、1997 年、未公表
114. The metabolism of (carbon14)Methamidophos in the Laying Hen. : PTRL West, Inc. and PTRL East, Inc.、1997 年、未公表
115. Nature of the Residues: Metabolism of (S-(carbon 14)H3)Methamidophos in Potatoes. : Valent Technical Center.、未公表
116. Nature of the Residues: Metabolism of (S-(carbon 14)H3)Methamidophos in Lettuce. : Valent Technical Center.、未公表
117. Monitor 4--Magnitude of the Residues on Potato Processed Commodities. : Analytical Bio-Chemistry Laboratories, Inc. and The National Food Laboratory, Inc.、1994 年、未公表、
118. EC : Review report for the active substabce methamidophos.(2006)
119. JMPR : "Methamidophos", Pesticide residues in food -2002. Evaluations . Part I-Residues. p607-694.
120. 食品健康影響評価について（平成 28 年 2 月 5 日付け厚生労働省発生食 0205 第 6 号）
121. INTERNATIONSAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 240 : Principles for the Toxicological Assessement of Pesticide Residues in Food (2009)

別　添　２

メタミドホスに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成２８年１０月１２日～平成２８年１１月１０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　２通

４．コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
【意見１】 字数制限のため 7 分割して送付します。 （意見１） 2008 年のパブコメで ADI0.0006 mg/kg 体重/日は、アメリカやオーストラリアの 0.0003 mg/kg 体重/日に比べ高すぎるとして、反対したが受け容れられなかった。今回の提案はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量をもとに、0.00056 mg/kg 体重/日としているが、もっと低値にすべきである。再考願いたい。 [理由] １、アメリカやオーストラリアはラット 56 日間亜急性毒性試験結果から、それぞれ、ADI を 0.0001、0.0003 mg/kg 体重/日としている。 ２、メタミドホスは有機リン系農薬で、貴委員会は 2011 年 3 月に「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」結果を公表し、その中で、有機リン系農薬と発達障害に関する疫学調査等の論文が紹介されている。	【回答１】 （意見１について） 食品安全委員会農薬専門調査会ではメタミドホスの毒性評価にあたって、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。 毒性と判断する基準については、ご指摘の米国及び豪州では、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ます。本調査会では JMPR における評価と同様に脳又は赤血球 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、評価してまいりました。 以上の判断基準で米国及び豪州での一日摂取許容量（ADI）の設定根拠となったラットの 56 日間亜急性毒性試験［評価書 10.(2)］を評価した場合、本調査会では当該試験の無毒性量を 2.0 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。 　また、「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」結果につきましては、有機リン系、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレスロイド系の4系統の農薬を対象に最新の知見を得ることを目的として情報収集を行ったものであり、農薬の食品健康影響評価においては、食品安全委員会は原則としてリスク管理機関から提出された試験成績を用いて評価を行っています。 　食品安全委員会は、今回設定したADI及び急性参照用量（ARfD）に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。
（意見２） ラットの急性神経毒性試験をもとに、ARfDを0.003 mg/kg体重をとしたが、もっと低値にすべきである。 　［理由］ １．アメリカは、ラットの単回経口急性毒性試験から、ARfDは0.001 mg/kg体重としている。 ２、評価書では、人体実験が挙げられているが、倫理上問題であり、評価の対象とすべきでない。 　また、p 39に参考資料としてヒト志願者における経口投与試験があげられているが、これは、アセフェートの農薬評価書第三版ｐ77の資料と同じであり、メタミドホスの含有率が 10%又は 20%であり、参考にはならない。とりあげるなら、アセフェートとメタミドホスの複合毒性として、評価すべきである。	（意見２について） 　ARfD については、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 0.3 mg/kg 体重/日を根拠として設定しました。（意見１について）で述べたとおり、米国及び豪州では、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、それを基に評価しました。 　また、農薬の食品健康影響評価においては、食品安全委員会は原則としてリスク管理機関から提出された試験成績を用いて評価を行っており、ヒト志願者における経口投与試験につきましては、アセフェートとメタミドホスの混合物であることから、評価資料ではなく参考資料として取り扱いました。
（意見３） メタミドホスはラットを用いた 2 世代	（意見３及び４について） 　食品安全委員会は、今回設定したADI

繁殖試験において、出産率の低下が認められており、日本では使用できない農薬である。現行の残留基準を見直し、もっとさげるよう、貴委員会は厚労省に申し入れるべきである。

また、(意見4) にあげた2ppm以上の高い残留基準をもっと、低値にするよう厚労省に求めるべきである。

[理由]

１、国内農薬登録のないメタミドホスは、有機リン剤アセフェートの代謝物として、食品中に検出され、貴委員会の健康影響評価でも、メタミドホスの方が強い毒性を示す。

通常、アセフェートの残留量の 10 分の1から2分の1程度のメタミドホスが残留するため、アセフェートの残留基準より、メタミドホスの残留基準を低くすべきであるが、現行基準のなかには、メタミドホスの基準がアセフェートの基準より高かったり、その50%を超える場合が多くある。

２、厚労省が示す食品別短期最大摂食量と現行残留基準をもとに、体重17kgの幼少児における、メタミドホスの摂取量ESTIを試算すると、表1のようになる。

ESTI と ARfD＝0.003 mg/kg 体重＝0.051 mg/人を比較するとARfDを超える食品が多くみられる。

表１　幼少児における食品別ESTI

食品名	残留基準 ppm	短期最大摂食量g	ESTI mg/人
だいこん類の根	5	120.8	0.604
ぶどう	3	164.7	0.494
トマト	2	148.5	0.297
みかん	1	264	0.264
もも	1	261.8	0.262
オレンジ	1	150	0.150
かき	1	117.3	0.117

及びARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えています。

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検討がなされ、その際に短期摂取量の推定も行わ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。

キャベツ	1	88.8	0.089
はくさい	2	87.5	0.088
なす	1	85	0.085
非結球レタス	1	84.4	0.084
きゆうり	1	82	0.082
ブロッコリー	1	82.4	0.082
メロン類果実	0.5	160	0.08
茶	5	15.5	0.078
ほうれんそう	0.5	102	0.051

(意見４)
残留基準が 2 ppm 以上の下記食品の基準をもっと低くするよう厚労省に求めるべきである。残留データはアセフェート製剤散布の場合の代謝物検出値である。
1)小豆類　2 ppm
[理由]残留試験 8 事例で、最大残留値 0.178 ppm である。
2)かぶ類の葉　5 ppm
[理由]残留試験 7 事例で、最大残留値 1.35 ppm である。
3)西洋わさび　3 ppm
[理由]残留試験データが不明である。
4)はくさい　2 ppm
[理由]残留試験 30 事例で、最大残留値 0.701 ppm である。
5)きような　2 ppm
[理由]みずなの残留試験 8 事例で、最大残留値 0.296 ppm である。
6)その他のあぶらな科野菜　3 ppm
[理由]なばなの残留試験 4 事例で、最大残留値<0.01 ppm である。
7)セロリ　5 ppm
[理由]残留試験データが不明である。
8)トマト　2 ppm
[理由]
１、トマトの残留試験事例で、最大残留値 ppm である。
２、ミニトマトの残留試験事例で、最大残留値 ppm である。
9)ピーマン　2 ppm
[理由]残留試験 8 事例で、最大残留値

0.636 ppm である。 10)その他のなす科野菜　2 ppm [理由]残留試験データが不明である。 11)ぶどう　3 ppm [理由]残留試験 16 事例で、最大残留値 0.217 ppm である。 12)茶　5 ppm [理由]残留試験 22 事例で、荒茶の最大残留値 0.73 ppm である。 13)ホップ　5 ppm [理由]残留試験データが不明である。 以上 メタミドホスに係る食品健康影響評価に関するパブコメ意見を７分割して送付しました。 ご確認ください。	
【意見２】 JMPR（Joint Meeting on Pesticide Residues）では一部の化合物の ADI 及び ARfD の安全係数に関して、IPCS（International Programme on Chemical Safety）が提案した物質固有係数の考え方を用いています。 例えば、毒性影響が可逆的であるか、または化合物が直接薬理学的標的に作用する場合、影響の強さは C_{max} に依存するため、安全係数の種間差及び個体差のそれぞれトキシコキネティクスに寄与する部分を半分にし、デフォルトである 100 の代わりに 25 を用いることができるとし、実際にメタミドホスなどの一部の化合物について安全係数 25 を適用しています。 今後、日本でも個々の化合物の性質に基づき、不確実性を推定する方法をご検討いただけると光栄です。 参考： Pesticide residues in food ? 2002, Report、Rome、Italy	【回答２】 食品安全委員会では、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ものの、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比較することは困難と考えます。 食品安全委員会は、これらの情報をもってメタミドホスの影響がAUCよりも C_{max} に依存すると結論することは難しく、現在のデータでは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。

※頂いたものをそのまま掲載しています。