

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

1 4. その他の試験等

(1) ヒト志願者における投与試験（経口投与）

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

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

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

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

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

(参照 2、4)

(2) ヒト志願者による投与試験（経皮投与）

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

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

(参照 2)

(3) ヒトにおける急性中毒例

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

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

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

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

各種毒性試験結果から、メタミドホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性に認められた。発がん性、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメタミドホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 3 に示されている。

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

なお、ヒトにおける試験結果は ADI の設定根拠に含めないこととした。

従って、食品安全委員会は、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む冷凍食品による中毒事例が生じたこと等を受けて、メタミドホスの急性的な毒性影響について、諸外国の手法を参考に、急性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>

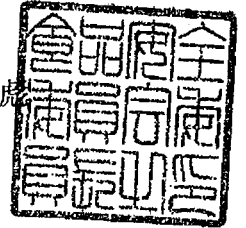
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : Pesticide residues in food -2002- JMPR METHAMIDOPHOS(2002)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision for Methamidophos (2006)
- 4 US EPA : Revised Toxicology Chapter for RED (2000)
- 5 US EPA : 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)



府食第 475 号
平成 20 年 5 月 1 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 麻



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。