

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
代田真理子
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(レタス及び白菜いしょ)、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,Sdimethyl 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,Sdimethyl phosphoramidothioate

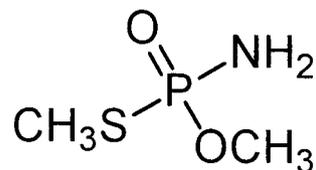
4. 分子式

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 ^{14}C で標識したもの (^{14}C -メタミドホス) 及びリンを ^{32}P で標識したもの (^{32}P -メタミドホス) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メタミドホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 哺乳類における動物体内運命試験 (ラット)

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

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

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

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

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

(2) 家畜における動物体内運命試験 (ヤギ、ニワトリ)

ヤギ及びニワトリにおける、メタミドホスの動物体内運命試験が実施された。

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) 植物体内運命試験

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

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

(2) ばれいしょ及びその加工産物における残留

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

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

3. 土壌中運命試験

(1) 湛水土壌中運命試験

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

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

(2) 好氣的土壌中運命試験

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

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

存在したが、6時間後には71%TAR、2日後には1%TARに減少し、試験終了時(5日後)には定量限界未満であった。主要分解物は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	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
	Wistar ラット②	360	380	
	Sherman ラット	180	150	
	NZW ウサギ	118	/	
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)		体重減少、流涎、流涙、筋線維束性痙攣、振戦、活動性低下、立毛、低体温、肺暗色化 雄：0.033mg/L 以上 雌：0.057mg/L 以上で死亡例
		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、22.5 mg/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)。