

No. 10 デメトン-S-メチル

ポジティブリスト制度施行に伴う
暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品
及び飼料添加物に係る食品健康影響評価
に関する調査

調 査 報 告 書

平成 25 年 1 月

(株) 東レリサーチセンター

目 次

ページ

1. 調査の概要	1
2. 作業内容	1
2. 1 専門家を選定等.....	1
2. 2 翻訳	2
2. 3 評価書の情報の整理	3
3. 調査期間	3
4. 調査結果	3

1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価が行われている。

国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（以下「JMPR」という。）及び FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）の評価書が我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後、評価を行うべき農薬、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JMPRにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
10	デメトン-S-メチル	農薬・殺虫剤・ダニ駆除剤

2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壌中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

2. 2 翻訳

評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
10	デメトン-S-メチル	016. Demeton-S-Methyl Sulfoxide (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)	デメトン-S-メチル_JMPR_01
		264. Demeton-S-methyl and related compounds (WHO Pesticide Residues Series 3)	デメトン-S-メチル_JMPR_02
		663. Demeton-S-methyl and related compounds (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)	デメトン-S-メチル_JMPR_03
		697. Demeton-S-methyl (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)	デメトン-S-メチル_JMPR_04
		698. Demeton-S-methyl sulphone (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)	デメトン-S-メチル_JMPR_05
		699. Demeton-S-methyl sulfoxide (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)	デメトン-S-メチル_JMPR_06
		790. Demeton-S-Methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology)	デメトン-S-メチル_JMPR_07

2. 3 評価書の情報の整理

評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① 評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめ。該当する試験がない場合はその旨を記載。

3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 7 報

- デメトン-S-メチル _JMPR_01
- デメトン-S-メチル _JMPR_02
- デメトン-S-メチル _JMPR_03
- デメトン-S-メチル _JMPR_04
- デメトン-S-メチル _JMPR_05
- デメトン-S-メチル _JMPR_06
- デメトン-S-メチル _JMPR_07

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 016. Demeton-S-Methyl Sulfoxide (FAO Meeting Report PL/1965/10/1))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	マウス		LD ₅₀ : 30 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (腹腔内)	マウス		LD ₅₀ : 8 - 12 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (経口)	ラット		LD ₅₀ : 30 - 75 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (腹腔内)	ラット		LD ₅₀ : 20 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (静脈内)	ラット		LD ₅₀ : 47 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (経口)	モルモット		LD ₅₀ : 120 mg/kg 体重	2	2
急性毒性 (腹腔内)	モルモット		LD ₅₀ : 30 mg/kg 体重	2	2
亜急性毒性 (経口)	ラット	スルホキシド 5 mg/kg 体重/日 3ヶ月間	中毒症状や病理学的変化なし。	3	3
亜急性毒性 (経口)	ラット	10 mg/kg 体重/日 21日間	4.6日以後にコリンエステラーゼ阻害作用が認められた。	3	3
亜急性毒性 (経口)	ラット	最高用量 20ppm 混餌投与 16週間	<ul style="list-style-type: none"> 全用量で成長や摂餌量に有意な影響なし。 10ppm以下: 赤血球のコリンエステラーゼ阻害作用の有意な抑制なし。 10ppm、20ppm群: 何匹かのラットに肝臓の脂肪変性あり。それ以外は肉眼的にも顕微鏡的にも毒性変化なし。 	3	3
亜急性毒性 (経口)	ラット	50ppm 混餌投与 6ヶ月間	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加に影響なし。病理変化なし。 脳と血液のコリンエステラーゼ活性は著しく阻害。 	3	3
亜急性毒性 (経口)	ラット	100、200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 最初の3週間で中毒症状が生じた。 	3	3
亜急性毒性 (経口)	イヌ	5,10,20 ppm 混餌投与 12週間	<ul style="list-style-type: none"> 全用量で摂餌量や体重に有意な変化はなし、コリン作用性の症状もなし。 10 ppm以下の用量では血清や赤血球のコリンエステラーゼ活性の有意な阻害なし。 	3	3
ADI	ヒト		0-0.0025 mg/kg 体重/日	3	4

FAO Meeting Report No. PL/1965/10/1
WHO/Food Add./27.65

食品中の殺虫剤の残留物についての毒性評価 (原文、1 ページ)

本報告書の内容は1965年3月15日～22日、ローマで開催のFAO/WHO 合同残留農薬専門家会議の協議の結果である¹。

国際連合食糧農業機関
世界保健機関
1965

デメトン-S-メチル (原文、1 ページ)

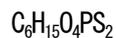
化学名

S dimethyl-[2-(ethylthionyl)ethyl]-phosphorothiolate;
O, O-dimethyl-S [2(ethyl-sulfinyl)ethyl]phosphorothioate.

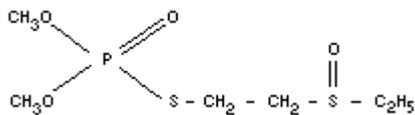
別名

Isomethylsystox-sulfoxide; metasystox R; oxydemeton-methyl;
meta-isosystox sulfoxide.

実験式



構造式



¹ 第二回 FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議の報告、FAO 会議報告書 No. PL/1965/10; WHO/Food Add./26.65

生物学データ (原文、2 ページ)

生化学的観点 (原文、2 ページ)

デメトン-S-メチル スルホキシドはデメトン-S-メチルの代謝により植物において生成される。スルホキシドはさらに植物と動物により分解される。マウスに投与後、97-98%は速やかに排泄される。(Niessen et al., 1963).

In vitro: ヒツジの赤血球に 50%のコリンエステラーゼ阻害作用を起こすのに必要なモル濃度は、30 分間 37°C での I_{50} として以下のように表される (Heath & Vandekar, 1957):

デメトン-S-メチル P=0 異性体 6.5×10^{-5}

デメトン-S-メチル スルホキシド 4.1×10^{-5}

デメトン-S-メチル スルホン 2.3×10^{-5}

急性毒性 (原文、2 ページ)

動物種	投与経路	LD ₅₀ mg/kg 体重	引用文献
マウス	経口	30	DuBois & Plzak, 1962
マウス	腹腔内	8-12	DuBois & Plzak, 1962 DuBois & Plzak, 1962
ラット	経口	30-75	Mühlmann & Tietz, 1956 Schrader, 1963
ラット	腹腔内	20	DuBois & Plzak, 1962
ラット	静脈内	47	Heath & Vandekar, 1957
モルモット	経口	120	DuBois & Plzak, 1962
モルモット	腹腔内	30	DuBois & Plzak, 1962

ラット. 各群 20 匹のラットに、スルホキシドを経口投与した。5 mg/kg 体重/日を 3 ヶ月間投与しても、中毒症状や病理学的変化は生じなかった。10 mg/kg 体重/日を 21 日間投与すると 4.6 日後にコリンエステラーゼ阻害作用が認められた (Wirth, 1958)。

各群雌雄 6 匹のラットに最高用量 20 ppm を 16 週間混餌投与した: (いずれの投与群でも) 成長や飼料摂取量に有意な影響は観察されなかった。10ppm 以下群では赤血球のコリンエステラーゼ阻害作用の有意な抑制はなかった。10ppm および 20ppm 投与群の何匹かのラットに肝臓の脂肪変性が見られた以外は肉眼的にも顕微鏡的にも毒性変化は認めなかった (Bär, 1963)。6 匹のラットに 50ppm を 6 ヶ月間(混餌)投与しても、体重増加に影響はなく、同化合物投与による病理変化も認めなかった。脳と血液のコリンエステラーゼ活性は著しく阻害された (Vandekar, 1958)。100 および 200 ppm の用量では実験開始後の最初の 3 週間で中毒症状が生じた。

イヌ. 5, 10, 20 ppm の用量を雌雄のビーグル犬に 12 週間混餌投与した。いずれの用量でも飼料摂取量や体重に有意な変化はなく、コリン作用性の症状もなかった。10 ppm 以下の用量では血清や赤血球のコリンエステラーゼ活性の有意な阻害を認めなかった。 (Root et al., 1963)。

長期試験 (原文、3 ページ)

入手可能なデータはなし。

報告された実験研究に関するコメント

高純度のデメトン-S-メチルと比較したとき、デメトン-S-メチルスルホキシドは約 30%デメトン-S-メチルよりも毒性が高い。コリンエステラーゼ活性阻害作用はより大きい。ラットの長期毒性試験は行われていない。

評価 (原文、4 ページ)

有意な毒性作用を起こさない用量

ラット. 10 ppm (1 mg/kg 体重/日に相当) では、有意なコリンエステラーゼ阻害作用はない

イヌ. 10 ppm (0.25 mg/kg 体重/日に相当) では、いかなる影響もない。

ヒトの 1 日摂取許容量は

0-0.0025 mg/kg 体重/日

望ましい追加研究

残留物の化学成分と毒性。ヒトへの影響の観察。ラットの繁殖試験。

以下も参照：

[Toxicological Abbreviations](#)

[Demeton-S-methyl sulfoxide \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

原文目次

EVALUATION OF THE TOXICITY OF PESTICIDE RESIDUES IN FOOD	1
DEMETON-S-METHYL SULFOXIDE	1
BIOLOGICAL DATA.....	2
Biochemical aspects	2
Acute toxicity	2
Long-term studies	3
EVALUATION	4
REFERENCES	4

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 264. Demeton-S-methyl and related compounds (WHO Pesticide Residues Series 3))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ラット	-	LD50=雌雄 35-85(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	モルモット	-	LD50=雄 110(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	ウサギ	-	LD50=ca.20-50(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	ネコ	-	LD50=ca.5-10(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	イヌ	-	LD50=ca.50(mg/kg)(¹)	8	10
急性毒性 (腹腔内)	ラット	-	LD50=雌雄 2-10(mg/kg)(製剤) LD50=雌雄 27.5(mg/kg)(純品)	8	10
急性毒性 (腹腔内)	モルモット	-	LD50=12.5(mg/kg)	8	10
急性毒性 (静注)	ラット	-	LD50=雄 8.4(mg/kg) LD50=雄 17.3(mg/kg) (純品)	8	10
急性毒性 (静注)	ラット	-	LD50=雌 64.6(mg/kg) (純品?)	8	10
急性毒性 (静注)	マウス	-	LD50=0.5-1.0(mg/kg) LD50=6.8(mg/kg) (純品) LD50=8.2(mg/kg) (製剤)	8	10
急性毒性 (静注)	マウス	-	LD50=雄 4.1(mg/kg) (製剤) LD50=雄 13.0(mg/kg)(純品)	8	10
急性毒性 (経皮)	ラット	-	LD50=50-100(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経皮)	ネコ	-	LD50=10-20(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル	LD50=30-85 雌(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	モルモット	オキシデメトンメチル	LD50=120(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	ウサギ	オキシデメトンメチル	LD50=50-75(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	ネコ	オキシデメトンメチル	LD50=20-50(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	イヌ	オキシデメトンメチル	LD50=20-50(mg/kg)	8	10
急性毒性 (経口)	ニワトリ	オキシデメトンメチル	LD50=35(mg/kg)	8	10

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	メンドリ	オキシデメトンメチル	LD50=ca.100ml	8	10
急性毒性 (腹腔内)	ラット	オキシデメトンメチル	LD50=雌雄 5.82-50(mg/kg)	8	10
急性毒性 (静注)	マウス	オキシデメトンメチル	LD50=8-12(mg/kg)	8	10
急性毒性 (腹腔内)	モルモット	オキシデメトンメチル	LD50=30(mg/kg)	9	10
急性毒性 (静注)	ラット	オキシデメトンメチル	LD50=47.2 (mg/kg)	9	10
急性毒性 (静注)	マウス	オキシデメトンメチル	LD50=7.5-10(mg/kg)	9	10
短期毒性 (経皮)	ラット	オキシデメトンメチル	LD50=雌雄 100-250(mg/kg)	9	11
短期毒性 (経皮)	ネコ	オキシデメトンメチル	LD50>100ccm.	9	11
短期毒性 (吸入)	ラット	オキシデメトンメチル	LD50>雄 1.32 mg/1 時間暴露 0.35 mg/1 4 時間暴露	9	11
急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=雌雄 32.4-30(mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	マウス	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=28.6(mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	モルモット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=258(mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	モルモット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=120(mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	ウサギ	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=40.0-50.0(mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	メンドリ	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=ca.150mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	ネコ	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=25.0-50.0(mg/kg)	9	11
急性毒性 (経口)	イヌ	デメトン-S-メチルスルホン	LD50>30(mg/kg)	9	11
急性毒性 (腹腔内)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=雌雄 17.5-25(mg/kg)	9	11

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (腹腔内)	モルモット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=85(mg/kg)	10	11
急性毒性 (腹腔内)	メンドリ	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=37.5-50(mg/kg)	10	11
急性毒性 (静注)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=雄 23.7(mg/kg)	10	11
急性毒性 (静注)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=雌 21.7(mg/kg)	10	11
急性毒性 (静注)	マウス	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=21.7-25(mg/kg)	10	11
急性毒性 (皮下)	マウス	デメトン-S-メチルスルホン	LD50=21.8(mg/kg)	10	11
急性毒性 (経皮)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン	LD50>500(mg/kg)	10	11
急性毒性 (経皮)	ネコ	デメトン-S-メチルスルホン	LD50>500(mg/kg)	10	11
急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-O-メチル	LD50=676(mg/kg)	10	11
急性毒性 (静注)	ラット	デメトン-O-メチル	LD50=216(mg/kg)	10	11
亜急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチル 0、1、5、10 mg/kg (6ヶ月間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 および 10 mg/kg の用量で死亡、最低用量で死亡例なし。 ・試験の初めに明白なコリン作動性毒性症状を認めたが、試験日数の経過に伴い明白でなくなった。 ・1mg/kg/日では影響は見られず。 	13	16
亜急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチル 0、50、100、200 ppm (6ヶ月間)	<ul style="list-style-type: none"> ・試験の初めに最高用量群で明白なコリン作動性中毒症状、時間経過にともない軽減。コリンエステラーゼ活性の低下は、全投与量で認められた。 ・100 ppm では成長が抑制。 ・組織の肉眼ならびに顕微鏡検査ではデメトン-S-メチルを混餌投与したことに起因する変化はみられず。 	13	16

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチル 0、2、5、10、20 ppm (3ヶ月)	<ul style="list-style-type: none"> ・生育速度、飼料摂取、健康状態、死亡率はいずれの投与量でも影響なし。 ・投与開始後8週と投与終了時に血清と赤血球のコリンエステラーゼの測定が行われた。また投与終了時に全ラットを屠殺し組織の肉眼および顕微鏡検査を実施した。10 ppm以下の投与量では毒性影響を認めなかった 	13	16
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 5、10mg/kg 体重(3カ月間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5mg/kg 体重を3カ月間毎日経口投与しても中毒症状や病理学的変化は生じず。 ・10 mg/kg 体重を21日間投与した場合は投与開始4日から6日後にコリンエステラーゼ活性の低下 	13	16
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 最高用量 20ppm (16週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・成長速度または摂餌量に有意な影響は観察されず。 ・10 ppm以下では赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下なし。 ・組織肉眼検査と顕微鏡検査では、10 ppm および 20 ppm 投与群の数例に肝臓の脂質変性、毒作用は認められず。 ・6匹のラットに6ヶ月間50 ppmを投与した結果、体重増加に影響なし、化合物に起因する病理学的な変化なし。 ・脳および血液のコリンエステラーゼ活性は顕著に抑制。 ・100 および 200ppm の濃度では実験開始直後の3週間で中毒症状を惹起。 	13	17
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 5 mg/kg (5日/週間、75日間 (15週間?))	<ul style="list-style-type: none"> ・成長は抑制、行動に影響せず。 ・および10 mg/kg の用量を21日間投与すると、10 mg/kg の用量では1週間以内に死亡する個体あり。 ・最初の1週間で観察されたコリン作動性中毒性症状は、試験終了時には明らかではなかった。 	14	17
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0、2、5、10、20 ppm (16週間)	<p>NOEL=5 ppm</p> <p>16週後の顕微鏡検査で認められた肝細胞への影響に基づく。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10 ppmの混餌投与量はコリンエステラーゼ活性に影響はない。 	14	17

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0、2、5、10 ppm(16 週間)	<p>コリンエステラーゼに対して NOEL=2ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> ・いずれの投与量でも、摂餌量、成長および生死に影響なし。 ・10 ppm 投与群雄で若干の血糖値減少、血液検査と臨床化学検査結果に異常なし。試験終了時に、10ppm 群雄雌の血漿コリンエステラーゼ低下。5ppm 群雌雄で赤血球、脳、顎下腺のコリンエステラーゼ阻害。 ・肉眼的および組織学的検査で、10ppm までの Metasystox-R を 16 週間投与した雌雄に对照群と異なる所見認めず。 	14	18
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0、20 ppm (16 週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の肉眼的および顕微鏡検査では、オキシデメトンメチルに起因する作用を認めず。 	15	18
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0、1、1.5、2、30、50、100ppm (13 週間)	<p>NOEL=1.0ppm コリンエステラーゼの低下に基づく。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2 ppm 以下群には成長への影響なし。100ppm 群は摂餌量減少、30ppm 以上群では成長が遅延。死亡なし。 ・血液学的および血液化学的検査で異常値なし、100 ppm 群のみに肉眼的病理変化。脳を除き、臓器重量は概して低下。 ・1.5ppm 以上で赤血球のコリンエステラーゼが若干低下、30ppm 以上で血漿、脳、顎下腺のコリンエステラーゼ低下。 ・100ppm 以下用量でオキシデメトンメチルに起因する組織学的変化を認めず。 	15	18
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0、1、3、25、125 ppm (90 日間)	<p>NOEL=1 ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> ・125ppm 用量群でコリン作動性刺激症状が3週間以内に現れ、症状は試験開始後、漸次重症化したが、次第に減少。 ・最高用量群の摂餌量は少なく、そのために雄雌ともに成長曲線は有意に低下。最高用量雄に少数の死亡例を認めたが、雌は試験中で生存。 ・125ppm 以下の用量では臨床化学、血液学、尿検査、腎臓機能試験、血糖値、コレステロール値に有意な影響なし。 ・血漿コリンエステラーゼは 25ppm の用量で雌雄ともに有意に低下。 ・赤血球コリンエステラーゼは 5ppm の混餌投与で雌雄ともに低下。 ・肉眼的検査では、125ppm 群雄の心臓・肺・肝臓・脾臓・腎臓・副腎・性腺、同群雌の心臓・甲状腺・脾臓の絶対臓器重量が有意に低下。雌は体重も低下、臓器の対体重比は正常範囲内。 ・オキシデメトンメチル混餌に起因する病理組織学的変化は見られず。 	15	19

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0、1、5、25 ppm (7日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・脳、肝臓、血清のコリンエステラーゼの50%阻害の用量は、それぞれ15、28、20.5 ppm。 ・肝臓と血清におけるDES加水分解の50%阻害の用量は、それぞれ6.1ppmおよび24.0ppmで肝臓と血清のトリブチリンの加水分解についてはそれぞれ4.2ppmおよび>25 ppm。 	15	20
亜急性毒性 (経口)	イヌ	オキシデメトンメチル 0、5、10、20ppm (12週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・いずれの用量でも摂餌量または体重に有意な変化、コリン作用性症状なし。 ・10ppm以下の用量では血清または赤血球のコリンエステラーゼ活性に有意な阻害を引き起こさず。 	16	20
亜急性毒性 (経口)	イヌ	オキシデメトンメチル 0、5、10、20 ppm (12週間)	<ul style="list-style-type: none"> 赤血球コリンエステラーゼにおけるLOEL=20ppm ・投与期を通じて摂餌量または体重の変化なし。血清コリンエステラーゼは、20ppm群で1週間の間に正常値の約80%まで落ち込み、試験中はこのレベルを維持。 ・赤血球コリンエステラーゼは20ppm群で試験のはじめから継続的に低下、12週間後に約30%の阻害レベル。 	16	20
亜急性毒性 (経口)	イヌ	デメトン-S-メチルスルホキンド 0、2、5、10、20ppm (3ヶ月間)	<ul style="list-style-type: none"> ・成長や身体活動の様子、摂餌量、死亡の有無に影響なし。 ・血清および赤血球のコリンエステラーゼ測定より10ppm以下で毒作用なし。 ・10ppm群雌雄でSGPT活性に若干の上昇、血液学的検査の他項目で影響なし。 ・肉眼および組織学的検査において有意な体細胞性の影響なし。 ・血漿コリンエステラーゼは全ての用量レベルで影響を受けず、赤血球、脳、肝臓のコリンエステラーゼ活性は10 ppm混餌群で有意に低下(特に雌)。 ・有意の作用は、赤血球コリンエステラーゼの若干の低下と、雌の脳および肝臓のコリンエステラーゼ活性のかなりの減少のみであった 	16	21
亜急性毒性 (経口)	イヌ	オキシデメトンメチル 最初の3週間は50 ppm、次の3週間は75ppm、最後の6週間は150ppm (12週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・50ppm用量3週間では肉眼的に検出できるコリン作用性中毒症状なし。 75ppmに上げてても明白な中毒症状なし。 ・150ppmの用量のオキシデメトンメチル混餌投与ではコリン作動性の重篤な刺激症状、4匹のうち1匹が死亡。 ・組織と臓器の肉眼的検査では、脾臓重量は雌雄とも低下;胸腺重量は雄でかなり増加し雌では減少;甲状腺重量は雄で増加し雌で低下していた。 ・組織学的検査では有意な変化なし。 	16	21

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン 0、1.3、2.5、5.0、9.5、19mg/kg (5日/週、10週間)	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量群の2群(9.5、19mg/kg)でコリンエステラーゼ低下とコリン作動刺激性の典型的な2兆候を呈する死亡例。 ・2.5mg/kg以上用量群の雌および5.0mg/kg以上用量群の雄で成長が抑制。 ・血液学検査および蛋白質、糖、沈渣を対象にした尿検査結果は対照群との違いはなく投与の影響なし。 ・コリンエステラーゼの低下は全投与群で明白で1.3 mg/kg用量で約50%の低下。試験期間中、コリンエステラーゼは5週間継続して低下、その後活性は更に低下、その後は正常の約75%まで回復。 ・肉眼的および組織学的病変は見られず 	17	23
亜急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン 0、2.5、10、40ppm (4~6ヶ月間)	<p>NOEL=2.5ppm</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験期間中は臨床の中毒症状は観察されず、摂餌量と体重増加は対照群と同等。 ・剖検で明らかな影響は観察されず。 ・10 ppm群の脳、血漿、赤血球コリンエステラーゼ低下。 	18	24
亜急性毒性 (経口)	ラット	デメトン-S-メチルスルホン 0、1、3、10、30ppm (3ヶ月間)	<p>NOEL=1ppm</p> <p>コリンエステラーゼの低下に基づく。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験開始当初に30ppm群のラットに行動の変化、その後低減、摂餌量は雄の成長にともない低下。 ・10ppm以下群では成長と生死に影響なし。臨床化学検査、血液学検査、尿検査および腎機能試験で明白な影響なし。 ・血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性は、雌雄とも10および30ppmで阻害が観察、3ppm以上では雌雄ともわずかに減少。1ppmではコリンエステラーゼ活性に対する影響なし。 ・組織と臓器の肉眼的検査では有害影響なし。組織学的検査では、化合物による体細胞影響は示されず。 	18	24
亜急性毒性 (経皮)	ラット	デメトン-S-メチルスルホキシド 25 および 50mg/kg / 日(60日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・投与期間中に死亡例はなし。高用量群では投与最初の2週間でコリン作動性刺激症状を示した。 ・オキシデメトンメチルを継続して投与した結果、長期間暴露で、ラットは急性毒性作用に耐性ができる。 	10	12
亜急性毒性 (経皮)	ラット	オキシデメトンメチル LD50の5分の1(週5日3週間)	<p>雌雄ラット</p> <p>急性経皮 LD50=約112.5 mg/kg (450 mg 製剤/kg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・連日経皮暴露された雌雄ラットでは、体重増加の若干の抑制と脳コリンエステラーゼ活性の著しい低下。反復経皮暴露では、暴露終了時点で測定した様々な臓器の量や血液学的数値への影響なし。 	11	12

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経皮)	(記載なし)		・(経皮暴露毒性試験の)組織学的検査からは、メタシトックス-R 製剤の混餌投与試験と同様に、オキシデメトンメチルに起因する変化は認められなかった	11	12
亜急性毒性 (吸入)	ラット	0、0.0068、 0.017 mg/L (4 時間 / 日、5 日 / 週 で 10 週間)	・すべての用量で、2 週間以内にコリン作動性毒性症状、試験期間を通して死亡例なし。試験期間を通して、有意な体重増加抑制、血液検査結果は正常。 ・尿検査、臓器と組織の肉眼ならびに顕微鏡検査は正常。 ・全暴露群でコリンエステラーゼ活性の低下は明白、低濃度群で 50% の減少。	12	15
慢性毒性 (経口)	イヌ	オキシデメトンメチル 0.5 から 150 ppm の間で変化 (2 年間)	NOEL=2ppm 最低用量では、雌雄ともに 104 週でのみ若干の減少。これは 78 週に 4ppm への用量変更を反映したものと推測。この用量変更の影響は恐らくは 104 週のみで反映されているため。	17	22
慢性毒性 (経口)	ラット	オキシデメトンメチル 0~100ppm (22 ヶ月間)	NOEL=2ppm コリンエステラーゼの低下に基づく。 ・試験開始後最初の 6 ヶ月間、全投与群 (低用量群 0.5ppm、中用量群 5ppm、最高用量群 25 から 50ppm に用量を変化) の雄に成長抑制。雌のデータは、全て対照群と類似。 ・試験終了時の総重量増加は、雌で影響がないのに対し、雄では最高用量群で有意な影響、低および中用量では中程度の影響。 ・血液および尿検査値は正常。 ・雌雄とも高用量群で、血漿、赤血球と脳のコリンエステラーゼが有意に減少。低用量群では、試験の全期間中、全ての組織のコリンエステラーゼに影響なし。 ・肉眼病理学検査において、試験動物と対照動物で差異なし。全ての組織と臓器について病理組織学的検査を実施、対照群との差異は認めず。	19	25
生殖毒性 (腹腔内) ※原文の表題は mutagenicity	マウス	オキシデメトンメチルを 0、5、10mg/kg	・着床前胚死亡はオキシデメトンメチル投与の影響を受けず、物質は“慢性致死”反応を引き起こさず。 ・10 mg/kg を投与した雄と交配雌は 6 週間後に多くの早期吸収部位があった。それ以外の週における繁殖指標は正常であった	11	13

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	(記載なし)	オキシデメトンメチル 10、25、50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・全世代で 50 ppm で妊娠回数と児数が著しく低下。2 代目の動物の組織学的検査では、50ppm を投与した雌 10 匹のうち 3 匹で卵形成の減少、25ppm では明確な影響は認められず。 ・10 ppm では、妊娠回数、児数、生後 21 日までの生存児数、主な臓器の顕微鏡検査結果に投与の影響なし。 ・対照群に対する割合で表した赤血球のコリンエステラーゼ活性は、3 代目の世代では生後 21 日以降、雄は 83%、雌は 67%まで減少し、第 2 世代では、27 週目以降、雄は 83%、雌は 61%まで減少。 ・赤血球のコリンエステラーゼ活性には 2 つの高用群で投与量に対応した減少。全投与群で肉眼的な異常や、飼料の摂取または体重増加への影響はなし。 	11	13
生殖毒性/ 催奇形性 (経口)	ウサギ	オキシデメトンメチル 0、0.1、0.2 mg/kg(妊娠 6 日から 18 日)	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠ウサギに死亡や異常反応なし。体重増加に対する影響なし。 ・胎児死亡率にオキシデメトンメチルの影響はみられず、低投与量群の胎児に異常は観察されず。 ・自然発生と考えられる外反足は 1 例観察、対照群ではみられず。サリドマイドでは陽性の結果が得られており、この動物種の催奇形作用への感受性を示している。妊娠中の感受性期のオキシデメトンメチル投与は、ウサギにおいて催奇形作用を示さない。 	12	14
その他					
急性毒性 (経口)治療作用	ラット	オキシデメトンメチルとスルホン	・アトロピンと PAM は治療作用がある。PAM とアトロピンはいずれも単独で治療作用があるが、これら化合物を組み合わせてもラットの治療作用は増強せず。	10	12
急性毒性 (経口)治療作用	ラット	デメトン-S-メチル	アトロピン単体もしくは PAM と組み合わせても効果は増強せず。	10	12
急性毒性 (経口)治療作用	ニワトリ	オキシデメトンメチル	アトロピンも PAM も治療作用がない。	10	12
神経毒性 (経口)	ニワトリ	キシデメトンメチルを最高 LD50 量	遅発性神経毒性の兆候は認めなかった。	12	15
神経毒性 (経口、腹腔)	ニワトリ	デメトン-S-メチルスルホン (200 mg/kg)	最高用量 200 mg/kg までのデメトン-S-メチルスルホンを経口投与および腹腔投与しても、神経毒性作用を誘発。	12	15

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
神経毒性 (経皮)	ウサギ	デメトン-S-メチルスルホン(24時間暴露し、7日間観察)	激性は認めず。結膜囊に少量のデメトン-S-メチルスルホンを投与すると結膜に軽度の発赤が見られたが、角膜には変化なし。縮腫が認められた。	12	15
増悪作用 (腹腔内)	ラット	1/2 LD50 量 オキシデトンメチル	相加的急性毒性以下の作用しか認めなかった	11	13
増悪作用	ラット	デメトン-S-メチル	フェナミホスを組み合わせて雄ラットに経口投与した結果、急性毒性の増悪作用はなかった。	11	13
増悪作用	ラット	チオメトン	ホルモチオンの急性毒性を増強せず	11	13
所見	ヒト	オキシデトンメチル (60日間)	NOEL=0.05mg/kg 体重 ・0.4mg/kg は、短時間で血清と赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下をひき起こしたが、中毒症状は見られず。 ・1mg/kg の単回投与は、コリンエステラーゼ活性に影響なく耐過することが示されたが、2mg/kg ではコリンエステラーゼを阻害。	19	26
結論	毒性作用を引き起こさないレベル ・ラット:混餌投与 2 ppm、0.1 mg/kg 体重に相当 ・イヌ:混餌投与 2 ppm、0.05 mg/kg 体重に相当 ・ヒト:0.05 mg/kg 体重/日			20	28
結論	ADI=0-0.005 mg/kg bw			20	28

デメトン-S-メチルと関連の化合物 JMPR 1973

(デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホキシド、デメトン-S-メチルスルホン)

説明 (原文、1 ページ)

このグループの化合物の1つであるオキシデメトンメチル(デメトン-S-メチルスルホキシド)は、これまでの会議で数回レビューされてきた(FAO/WHO、1965b; 1968b; 1969b)。その時点で入手可能であった試験に基づいて、主として短期試験により、ヒトの1日摂取許容量は0-0.0025 mg/kg/日(FAO/WHO、1965b)と推定された。1967年の会議においては、主として3世代繁殖試験の新しいデータがレビューされ、ヒトのADIは0-0.0025 mg/kg/日(FAO/WHO、1968b)であることが再確認された。1968年の合同会議においてこの化合物が再評価され、入手可能な情報から、毒性は単一の限定された化合物に関連するものではなく、また農業現場で実際に使用されている物質についての正確な情報もないことが明らかになった(FAO/WHO、1969b)。更に、このグループに属するいずれの物質の長期データも評価のために入手可能でなかった。したがって、会議は、これまでの会議で確立されたADIは今後有効としないことを勧告した。完全な評価をするために、同化合物または実際に農業で使用される化合物の規格、動物・植物・ヒトの代謝経路の比較試験、ヒトのコリンエステラーゼ阻害作用調査、そして2種の適切な長期試験が更に必要とされる。必要条件の一部は満たされ、新たな研究は、すでに報告され議論された研究とあわせ、以下のモノグラフ(monograph addendum)にまとめられた。

1日摂取許容量の評価 (原文、1 ページ)

生化学的観点 (原文、1 ページ)

吸収、分布と排泄 (原文、1 ページ)

デメトンメチル系化合物の吸収、分布と排泄の試験はマウスにオキシデメトンメチルを経口ならびに経皮投与した試験に限定されている。10 mg/kg を経口投与ならびに経皮投与後15時間内で97%の用量が15時間内に体内から排泄された。この試験で同化合物の代謝経路は示唆されていない(Muhlmann and Tietz、1956)。

物質の特性 (原文、2 ページ)

デメトン-S-メチル

化学名: 0, 0-デメチル-S-/2-(エチルチオ)-エチル/ホスホロチオエート
(0, 0-dimethyl-S-/2-(ethyl-thio)-ethyl/phosphorothioate)

慣用名: メタシストクス(Metasystox) (i)

メチルイソシストックス (Metaisosystox)

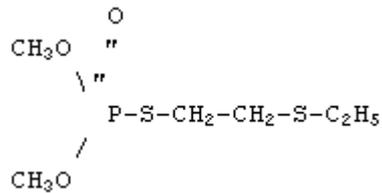
Bayer 18 436

25/154

E 154

Metilmerkaptofos teolovi (USSR での一般名)

構造式



分子式： $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_3\text{PS}_2$

外見と臭い： 薄い黄色の油性の液体でニラに似た鼻を突く臭い

分子量： 230.3

沸点： 0.05 mm Hg で 74° C
 0.20 mm Hg で 92° C
 0.4 mm Hg で 102° C
 1.0 mm Hg で 118° C

蒸気圧： 10° C で 1.2×10^{-4} mm Hg
 20° C で 3.6×10^{-4} mm Hg
 30° C で 1.05×10^{-3} mm Hg
 40° C で 2.9×10^{-3} mm Hg

揮発性： 10° C で 1.6 mg/m³
 20° C で 4.5 mg/m³
 30° c で 12.4 mg/m³
 40° C で 34.0 mg/m³

比重： 20/4°C で 1.21

水溶性： 約 3300 mg/リットルの常温の水、殆どの有機溶媒に容易に可溶、石油系エーテルでは限定的に可溶

最低純度： 90%

不純物：

0、0、S-チオリン酸トリメチル	最大 1.5%
0-メチル-S-2-(エチルメルカプト)-エチルチオリン酸エチル	最大 3.0%
2-エチルチオエテルメルカプタン	最大 0.8%
ビス(2-エチルチオエチル)-ジスルフィド	最大 0.8%
イオン化合物各種	
(スルホニウム化合物	最大 2.5%
無機塩	全体で
オリゴマーアルキル (チオ)	最大 1.0%
リン酸塩	全体で
水	最大 0.4%

オキシデメトンメチル

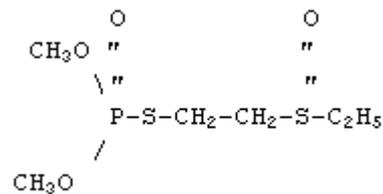
化学名：

0、0-ジメチル-S-/2-(エチル-スルフィニル)-エチル/ホスホロチオエート
(0,0-dimethyl-S-/2-(ethyl-sulfinyl)-ethyl/phosphorothioate)

慣用名：

メタシストックス R (Metasystox R)
デメトン-S-メチルスルホキシド (Demeton-S-methylsulfoxide)
Bayer 21 097
R 2170
Metaisosystoxsulfoxide
Metilmerkaptosoksid (USSR での一般名)

構造式：



分子式： $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{PS}_2$

外見と臭い： 黄色い液体、臭いほとんどない

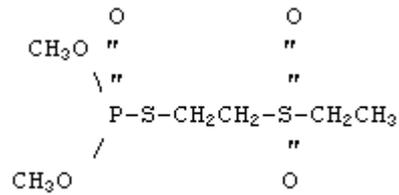
分子量 :	246.3																								
沸点 :	0.01 mm Hg で 106° C																								
揮発性 :	20° C で 0.09 mg/m ³ 30° C で 0.3 mg/m ³ 40° C で 0.7 mg/m ³																								
比重 :	20/4°Cで 1.289																								
水溶性 :	どの比率でも水と混和、殆どの有機溶媒に容易に可溶、石油系エーテルでは殆ど溶けない																								
最大純度 :	90%																								
不純物 :	<table border="0"> <tr> <td>デメトン-S-メチル</td> <td>最大 2.0%</td> </tr> <tr> <td>デメトン-S-メチルスルホン</td> <td>最大 2.0%</td> </tr> <tr> <td>0、0、S-チオリン酸トリメチル</td> <td>最大 1.5%</td> </tr> <tr> <td>0-メチル-S-2-(エチルスルフィニル)エチルチオ-ホスフェイト</td> <td>最大 1.2%</td> </tr> <tr> <td>ビス(2-エチルスルフィニルエチル)-ジスルフィド</td> <td>最大 0.5%</td> </tr> <tr> <td>イオン化合物各種</td> <td>最大 0.5%</td> </tr> <tr> <td>(スルホン系化合物 等)</td> <td>全体で</td> </tr> <tr> <td>硫酸ナトリウムと硫酸アンモニウム</td> <td>最大 0.8%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>全体で</td> </tr> <tr> <td>オリゴマーアルキル (チオ)リン酸塩</td> <td>最大 0.5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>全体で</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>最大 1.0%</td> </tr> </table>	デメトン-S-メチル	最大 2.0%	デメトン-S-メチルスルホン	最大 2.0%	0、0、S-チオリン酸トリメチル	最大 1.5%	0-メチル-S-2-(エチルスルフィニル)エチルチオ-ホスフェイト	最大 1.2%	ビス(2-エチルスルフィニルエチル)-ジスルフィド	最大 0.5%	イオン化合物各種	最大 0.5%	(スルホン系化合物 等)	全体で	硫酸ナトリウムと硫酸アンモニウム	最大 0.8%		全体で	オリゴマーアルキル (チオ)リン酸塩	最大 0.5%		全体で	水	最大 1.0%
デメトン-S-メチル	最大 2.0%																								
デメトン-S-メチルスルホン	最大 2.0%																								
0、0、S-チオリン酸トリメチル	最大 1.5%																								
0-メチル-S-2-(エチルスルフィニル)エチルチオ-ホスフェイト	最大 1.2%																								
ビス(2-エチルスルフィニルエチル)-ジスルフィド	最大 0.5%																								
イオン化合物各種	最大 0.5%																								
(スルホン系化合物 等)	全体で																								
硫酸ナトリウムと硫酸アンモニウム	最大 0.8%																								
	全体で																								
オリゴマーアルキル (チオ)リン酸塩	最大 0.5%																								
	全体で																								
水	最大 1.0%																								

デメトン-S-メチルスルホン

化学名 :	0、0-ジメチル-S-/2-(エチルスルフォニル)-エチル/ホスホチオエート (0,0-dimethyl-S-/2-(ethyl-sulfonyl)-ethyl/phosphorothioate)
慣用名 :	Metaisosystoxsulfon (Metaisosystoxsulfon) Bayer 20 315 M 3/158

E 158

構造式：



分子式： $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}_5\text{PS}_2$

外見と臭い： 白から薄い黄色、微晶質、臭いはない

分子量： 262.29

沸点： 0.03 mm Hg で 120° C
0.12 mm Hg で 144° C

蒸気圧： 20° C で 0.5×10^{-3} mm Hg
30° C で 1.6×10^{-5} mm Hg
40° C で 4.5×10^{-5} mm Hg

揮発性： 20° C で 0.072 mg/m³
30° C で 0.22 mg/m³
40° C で 0.60 mg/m³

比重： 20/4°C で 1.416

水溶性： 水と混和、殆どの有機溶媒に容易に可溶

最大純度： 94%

不純物： オキシデメトン-メチル 最大 1.0%
デメトン-S-メチル 最大 0.6%
0、0、S-チオリン酸トリメチル 最大 1.0%
"チオスルホン酸" $\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{-SO}_2\text{SC}_2\text{H}_4\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 最大 0.4%
オリゴマーアルキル (チオ) リン酸塩 最大 1.0%
全体で

イオン化合物各種と	最大 1.0%
微量のエチレンクロライド	全体で
水	最大 1.0%

代謝 (原文、6 ページ)

哺乳類におけるデメトン-メチルの代謝は調査されていないが、同族のジエチルエステルの試験は行われた (Disulfoton Working Paper を参照)。この試験から得られた両化合物の植物における結果からは、見たところ、デメトンでの動物実験の結果をデメトン-メチルへ外挿することは正しいと考えられる。

デメトンと関連の化合物に関連して、チオノ化合物はチオール型に非常に容易に変換される (Fukuto and Metcalf, 1954)。デメトンと比較してデメトン-メチルの転位は特に極性溶剤においてはより速い速度^{*}で起こる。in vitro で 10%の転位に必要な日数は下記の通りとなる。

	P=S から P に変換必要日数		
	20° C	30° C	40° C
デメトン-S-メチル	104 日	26 日	8 日
デメトン	1 460 日	320 日	91 日

(Henglein and Schrader, 1955)

デメトンで行った全ての試験により、マウス、昆虫、植物の生化学的構造は類似していることが明らかになった (March et al.、1955)。主な違いは代謝および分解の割合に関することであつた；予測の通り、昆虫よりも哺乳類の方が、そして植物よりも昆虫のほうが代謝率と分解率が高かつた。代謝経路と代謝産物の形態はそれぞれの場合で同じであつた (両異性体のチオエーテルの酸化によるスルホキシドおよびスルホンへ)。デメトン-メチル系化合物におけるこの機構は研究されていないが、これまでにデメトン類で観察された代謝に類似すると考えるのは合理的である。

酵素の作用とその他の生化学的パラメーター (原文、7 ページ)

チオメトンのコリンエステラーゼ阻害作用のデータは入手可能である。更に、ジスルホトンの類似研究に基づいて、チオメトンのコリンエステラーゼ阻害作用は弱く、ホスホロチオラート (phosphorothiolate) に変換されると、コリンエステラーゼ活性は急速に低くなる。ある研究では、デメトン-S-メチルの スルホキシドとスルホンへの酸化による阻害作用の有意な増強はなかつた。ヒツジの赤血球のコリンエステラーゼの I₅₀ 値 はスルフィド、スルホキシド、スルホンのそれぞれ

^{*} 訳注：原文は taster rate となつていたが faster rate のスペルミスと解釈した。

について 6.5×10^{-5} 、 4.1×10^{-5} 、と 2.3×10^{-5} M. であった (Heath and Vandekar, 1957)。

対照的に、Wirth (1958)の観察では、デメトン-S-メチルによるコリンエステラーゼ阻害作用はヒトの血清でより有意であった。デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルとデメトン-S-スルホンの I_{50} 値^{*}はそれぞれ 1.65×10^{-6} 、 2.7×10^{-5} 、 4.3×10^{-5} M であった。

赤血球 (RBC) と血清のコリンエステラーゼ活性に関するチオメトンの値はそれぞれ 4.66 と 5.10 (ρI_{50}) で記録されている (Kimmerle and Lorke, 1968)。

In vitro でのコリンエステラーゼ阻害作用は 1967 年に要約された (FAO/WHO, 1968)。ヒツジの赤血球のコリンエステラーゼ活性に関して、デメトン-S-メチルとデメトン-S-メチルスルホキシド (オキシデメトンメチル) の I_{50} 値は、それぞれ 6.5×10^{-5} M. と 4.1×10^{-5} M. で、両者のコリンエステラーゼ阻害作用の特性は本質的に等しいと示唆された。Klimmer (1960)は、ラットにおいてデメトン-S-メチルとオキシデメトン-メチルの脳コリンエステラーゼ阻害作用の I_{50} 値^{*}はそれぞれ 9.52×10^{-5} M. と 1.43×10^{-3} M であり、大きな相違があることを報告し、デメトン-S-メチルはラットの脳においてより有意なコリンエステラーゼ阻害剤であり、チオエーテルのデメトン-S-メチルスルホキシドへの酸化後はコリンエステラーゼの抑制は著しく低減することを示唆した。有機リン酸エステルとコリンエステラーゼ間の疑似単分子による反応速度論のため、その値の正確な判定はまれである。更に、異なる著者によるデータは培養時間に依存したものであるため、ほとんどの場合比較ができない。

コリンエステラーゼ活性の低減を比較する目的でラットによるデメトン-S-メチルスルホキシドとデメトン-S-メチルスルホンの亜急性投与試験が行われた。予備的試験で 50ppm のデメトン-S-メチルスルホキシドと 25ppm のデメトン-S-スルホンを 8 日間投与した。それぞれ、投与後 4 日目の血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性の抑制はほぼ同等であった。8 日以降、阻害作用は更に増幅することが判明した。本試験では、50ppm および 100ppm のデメトン-S-メチルスルホキシドと、25ppm および 50ppm のデメトン-S-メチルスルホン^{**}を 21 日間投与した。血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性への影響において、両化合物は、それぞれの投与濃度での各タイムコースと抑制の強さ (intensity of depression) で、類似した挙動であった。同じ抑制の程度を得るために、デメトン-S-メチルスルホキシドの用量の 2 倍量のデメトン-S-メチルスルホンが投与された。最も低値の活性は血漿で 11~14 日後、赤血球は 14~18 日後に見られた (Loser, 1972)。

デメトン-S-メチルスルホンの急性経口用量 25 mg/kg をウサギに投与後、1 時間、24 時間、7 日後に肝臓の機能試験が行われた。ブロムプタレイン試験と SGPT と SDH 活性は影響を受けなかった。予測の通り、デメトン-S-メチルスルホンはコリンエステラーゼ阻害作用がある。ラットに 11.25 mg/kg 以上を投与した試験では、3 時間でおおよそ 50%の阻害作用が計測され、初回の投与の後 3 日間はそのレベルを維持した (Kimmerle, 1966c)。

* 訳注：原文は 150 values となっていたが、 I_{50} と判断した

** 訳注：原文では suffers となっていたが文脈から sulfone と判断した

デメトン-S-メチルとスルホキシドとスルホンの経口投与の後、典型的な抗コリンエステラーゼ症状が観察された。毒性の兆候の持続期間は静脈内投与の後よりも有意に長かった。これら化合物の静脈投与(デメトン-O-メチルを除く)では、ラットへのLD₅₀に近い用量の投与で、典型的な抗コリンエステラーゼの毒性の兆候が見られた。しかしながら、チオン酸塩(デメトン-S-メチル)では、即時型の協調運動障害(immediate incoordination)を起こした後、呼吸亢進(accelerated respiration)と衰弱(weakness)が数時間続いた。致死量のチオン酸塩は、時折の痙攣(jerking)を伴う深麻酔(deep anaesthesia)を引き起こし、それは約30分継続した。ラットが1時間から2時間内で死に至るまで、呼吸はより速くなった。毒性による抗コリンエステラーゼの典型的な兆候は、どの段階でも観察されなかった。チオン酸塩(デメトン-S-メチル)異性体を静脈注入したラットで、類似するが弱い麻酔期(weaker anaesthetic stage)が観察された。経口投与後、毒性の兆候の継続期間が長かったことから、消化管吸収が遅いことが示唆される(Heath and Vandekar, 1957)。

毒性試験 (原文、9 ページ)

急性毒性 (原文、10 ページ)

物質	動物種	性別	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献					
デメトン-S-メチル	ラット	雄と雌	経口	35-85	Den-Dyke, Sanderson and Noakes, 1970; Dubois and Doull, 1955; DuBois and Plzak, 1962; Heath and Vandekar, 1957; Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c; Kimmerle 1972; Klimmer, 1964; Klimmer and Pfaff, 1955; Writh, 1958; Klimmer, 1961					
						モルモット	雄	経口	110	DuBois and Doull, 1955; Dubois and Plzak, 1962
						ウサギ		経口	ca. 20-50	Hecht, 1955
						ネコ		経口	ca 5-10	Hecht, 1955
						イヌ		経口	ca. 50	Hecht, 1955
	ラット	雄と雌	腹腔内	2-10 (製剤)	Dubois and Doull, 1955; Dubois and Plzak, 1962; Hecht, 1955; Niessen et al., 1963					
	モルモット				腹腔内	27.5 (純品) 12.5	Niessen et al., 1963 Dubois and Plzak, 1962			

急性毒性 (続き)

物質	動物種	性別	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献
デメトン-S-メチル	ラット	雄	静注	8.4	Niessen et al. 1963;
				17.3 (純品)	Nissen et al. 1963
	ラット マウス	雌	静注	64.6 (純品?)	Heath and Vandekar, 1957
				0.5-1.0	Hecht, 1955
	マウス	雄	静注	6.8 (純品)	Hecht, 1960
				8.2 (製剤)	Hecht, 1960
マウス	雄	静注	4.1 (製剤)	Niessen et al., 1963	

	ラット		経皮	13.0 (純品) 50-100	Niessen et al., 1963 Ben-Dyke, Sanderson and Noakes, 1970; Dubois, 1960; Klotzsche, 1964
	ネコ		経皮	10-20	Hecht, 1955
オキシデメトンメチル	ラット	雌	経口	30-85	Ben-Dyke, Sanderson and Noakes, 1970; Dubois, 1955; DuBois and Plzak, 1962; Gaines, 1969; Heath and Vandekar, 1957; Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c; Klimmer, 1960; and Wirth, 1958
	モルモット		経口	120	DuBois, 1955; DuBois and Plsak, 1962
	ウサギ		経口	50-75	Hecht, 1955
	ネコ		経口	20-50	Hecht, 1955
	イヌ		経口	20-50	Hecht, 1955
	ニワトリ		経口	35	DuBois, 1962b
	メンドリ		経口	ca. 100 ml.	Kimmerle, 1961
	ラット	雄と雌	腹腔内	5.82-50	DuBois, 1955; DuBois and Plzak, 1962; Hecht, 1955; Klimmer, 1960
	マウス		静注	8-12	DuBois and Plzak, 1962

急性毒性 (続き)

物質	動物種	性別	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献
	モルモット		腹腔内	30	DuBois and and Plzak, 1982
	ラット		静注	472	Heath and Vandekar, 1957
	マウス		静注	7.5-10	Hecht, 1955
	ラット	雄と雌	経皮	100-250	Ben.Dyke, Sanders and Noakes; 1970; DeBois, 1960; Dubois and Plzak, 1962; Gaines, 1969; Hecht, 1955; Klimmer, 1960; Klotzsche, 1964
	ネコ		経皮	>100 cc.	Hecht, 1955
	ラット	雄	吸入	>1.32 mg/l 1 時間暴露 0.35 mg/l 4 時間暴露	Kimmerle and Lorke, 1968
デメトン-S-メチル スルホン	ラット	雄と雌	経口	32.4-30	DuBois and Doull, 1955; DuBois and Plzak, 1962; Heath and Vandekar, 1957; Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c; Wirth, 1958
	マウス		経口	28.6	Kimmerle, 1966c
	モルモット		経口	258	Kimmerle, 1966c
	モルモット		経口	120	DuBois and Doull, 1955;
	ウサギ		経口	40.0-50.0	Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c
	メンドリ		経口	ca. 150	Kimmerle, 1966c
	ネコ		経口	25.0-50.0	Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c
	イヌ		経口	>30	Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c

ラット	雄と雌	腹腔内	17.5-25	DuBois and Doull, 1955; DuBois and Plzak, 1962; Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c
-----	-----	-----	---------	--

急性毒性 (続き)

物質	動物種	性別	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献
	モルモット		腹腔	85	Kimmerle, 1966c
	メンドリ		腹腔	37.5-50	Kimmerle, 1966c
	ラット	雄	静注	23.7	Heath and Vandekar, 1957
	ラット	雌	静注	21.7	Heath and Vandekar, 1957
	マウス		静注	21.7-25	Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c
	マウス		皮下	21.8	Kimmerle, 1966c
	ラット		経皮	> 500	Hecht, 1955; Kimmerle, 1966c
	ネコ		経皮	> 500	Hecht, 1955
デメトン-O-メチル	ラット		経口	676	Heath and Vandekar, 1957
			静注	216	Heath and Vandekar, 1957

解毒試験 (原文、12 ページ)

オキシデメトンメチルとスルホンの急性経口毒性に対して、アトロピンとPAMはラットにおいて治療作用があることがわかった。PAM とアトロピンはいずれも単独で治療作用があるが、これら化合物を組み合わせてもラットへの治療作用は増強しなかった(Kimmerle, 1966a, 1966b, 1966c; Lorke and Kimmerle, 1968; Dubois and Plzak, 1962)。一方で、デメトン-S-メチルに対してはアトロピン単体もしくはPAMと組み合わせても効果はなかった(Kimmerle, 1966a; Lorke and Kimmerle, 1969; Klotzsche, 1964)。メンドリにおいて、オキシデメトンメチルに対する急性毒性に対しては、アトロピンもPAMも治療作用がないことがわかった(Kimmerle, 1961)。

特殊試験 (原文、12 ページ)(a) デメトン-S-メチル (原文、12 ページ)

入手可能なものはない。

(b) デメトン-S-メチルスルホキシド (原文、12 ページ)経皮毒性試験 (原文、12 ページ)

雌ラット5匹の2群に25および50mg/kg /日を60日間経皮投与した。いずれの群も投与期間中に死亡例はなかったが、高用量群では投与最初の2週間でコリン作動性刺激症状を示した。ラットにオキシデメトンメチルを継続して投与した結果、長期間の暴露で、ラットは急性毒性作用に耐性ができることがわかった (DuBois, 1962a)。

LD₅₀の5分の1の用量のオキシデメトンメチルを雌雄ラットに週5日3週間にわたり経皮投与した。製剤1ガロンあたり2lbの活性成分を含むオキシデメトンメチル(メタシストックス-R)製剤を使用した。雌雄ラットの急性経皮LD₅₀は約112.5 mg/kg (450 mg 製剤/kg)であった。この製剤に連日経皮暴露された雌雄ラットでは、体重増加の若干の抑制と脳コリンエステラーゼ活性の著しい低下を認めた。反復経皮暴露では、暴露終了時点で測定した様々な臓器の重量や血液学的数値への影響はなかった。(DuBois et al., 1966)

(経皮暴露毒性試験の)組織学的検査からは、メタシストックス-R製剤の混餌投与試験と同様に、オキシデメトンメチルに起因する変化は認められなかった(Wren et al., 1968)。

突然変異試験 (原文、13 ページ)

雄マウス群(1群あたり12匹のチャールスリバーマウス)にオキシデメトンメチルを0、5、10mg/kgの用量で腹腔内投与した。これら雄マウスはその後、1週間につき非投与の未経産ラット3匹のと6週間連続で交配した。雌マウスは交配後約1週間で屠殺され、子宮と卵巣を早期吸収について調査した。全てのグループで、着床前胚死亡(pre-implantation losses)はオキシデメトンメチル投与の影響を受けず、物質は“慢性致死”反応(“dominant-lethal” response)を引き起こさなかったと著者は示唆している。10 mg/kgを投与した雄と交配した雌は6週間後に多くの早期吸収部位があったことをデータは示した。それ以外の週における繁殖指標は正常であった(Arnold et al., 1971)。

神経毒性試験 (原文、13 ページ)

雌成熟ニワトリにオキシデメトンメチルを最高LD₅₀量まで経口投与しても、遅発性神経毒性の兆候は認めなかった(Kimmerle, 1961)。

憎悪作用試験 (原文、13 ページ)

他の15種類の有機リン酸塩と1種類のカルバメート抗コリンエステラーゼ剤について、それぞれを1/2LD₅₀量のオキシデメトンメチルに加えてで腹腔内投与して急性の増悪作用を検討したところ、相加的急性毒性以下の作用しか認めなかった。ラットへに各化合物の組み合わせを投与しても急性毒性の増悪効果は認められなかった(DuBois, 1961)。デメトン-S-メチルにフェナミホス(SRA-3886, ethyl-4-(methylthio) m-tolyl-isopropyl-phosphoramidate, Bay 68, 138, Nemacur[®])を組み合わせ雄ラットに経口投与した結果、急性毒性の増悪作用はなかった(Kimmerle, 1972)。チオメトンはホルモチオンの急性毒性を増強しなかった(FAO/WHO, 1970)。

生殖試験 (原文、14 ページ)

各世代10匹の雄と20匹の雌を用いて、3世代目の動物を除いて2度の連続した交配を行って、0、10、25、50 ppmのオキシデメトンメチルを混餌投与する3世代繁殖試験を実施した。2産目の児を次世代用の動物とした。3世代目の児については離乳時まで飼育した。全世代において、50 ppmで妊

娠回数と児数が著しく低下した。2代目の動物の組織学的検査では、50ppmを投与した雌10匹のうち3匹で卵形成の減少がみられたが、25ppmでは明確な影響は認められなかった。10ppmでは、妊娠回数、児数、生後21日までの生存児数、主な臓器の顕微鏡検査結果に投与の影響はみられなかった。対照群に対する割合で表した赤血球のコリンエステラーゼ活性は、3代目の世代では生後21日以降、雄は83%、雌は67%まで減少し、第2世代では、27週目以降、雄は83%、雌は61%まで減少した。赤血球のコリンエステラーゼ活性には2つの高用量で投与量に対応した減少がみられた。全ての投与群において、肉眼的な異常や、飼料の摂取または体重の増加への影響は見られなかった (FAO/WHOにおけるレビュー, 1968)。

催奇形性試験 (原文、14 ページ)

15匹のウサギの妊娠6日から18日まで0、0.1、0.2 mg/kgのオキシデメトンメチルを投与した。陰性対照には空のカプセルを投与し、陽性対照には37.5 mg/kg/日のサリドマイドを投与した。妊娠29日に全てのウサギを屠殺し、胎児を帝王切開により摘出した。胎児を24時間保育器中で飼育し、観察した。さらに、全ての児動物については肉眼的検査と骨のアリザリン染色を行った。

いずれの妊娠ウサギにも死亡や異常反応はなく、オキシデメトンメチルの投与に起因すると考えられる体重増加に対する影響はみられなかった。胎児の死亡率にオキシデメトンメチルの影響はみられず、低投与量群の胎児に異常は観察されなかった。自然発生と考えられる外反足は1例観察されたが、対照群ではみられなかった。サリドマイドでは陽性の結果が得られており、この動物種の催奇形作用への感受性を示している。妊娠中の感受性期のオキシデメトンメチル投与は、ウサギにおいて催奇形作用を示さないと考えられた (Ladd et al., 1971)。

(c) デメトン-S-メチルスルホン (原文、15 ページ)

神経毒性試験 (原文、15 ページ)

メンドリに最高用量200 mg/kgまでのデメトン-S-メチルスルホンを経口投与および腹腔投与しても、神経毒性作用を誘発しなかった (Kimmerle, 1966c)。

デメトン-S-メチルスルホンをウサギの耳に24時間暴露し、7日間観察したところ、刺激性は認めなかった。ウサギの結膜嚢(conjunctival sack)に少量のデメトン-S-メチルスルホンを投与すると結膜に軽度の発赤(slight redening)が見られたが、角膜には変化がなかった。縮瞳(constriction of the pupil)が認められた。(Kimmerle, 1966c)。

吸入暴露 (原文、15 ページ)

ラット(各群雌雄各10匹)を、0、0.0068、0.017 mg/Lの濃度に、4時間/日、5日/週で10週間暴露した。全ての用量で、2週間以内にコリン作動性毒性症状が見られたが、この試験期間を通して死亡例はなかった。試験期間を通して、有意な体重増加抑制が見られたが、血液検査結果は正

常であった。尿検査、臓器と組織の肉眼ならびに顕微鏡検査は正常であった。全暴露群でコリンエステラーゼ活性の低下は明白で、低濃度群で50%の減少が認められた (Kimmerle, 1966c)。

短期試験 (原文、16 ページ)

(a) デメトン-S-メチル (原文、16 ページ)

ラット 雄ラット (各群 15 匹) にデメトン-S-メチル 0、1、5、10 mg/kg を 6 ヶ月間毎日経口投与した (Kimmer, 1961)。5 および 10 mg/kg の用量で死亡が認められたが、最低用量では死亡例はなかった。試験の初めに明白なコリン作動性毒性症状を認めたが、試験日数の経過に伴い明白でなくなった。1mg/kg/日では影響は見られなかった (混餌投与 10 ppm に相当)。

雄ラット (各群 6 匹) にデメトン-S-メチルを 0、50、100、200 ppm の用量で 6 ヶ月間混餌投与した (Vandekar, 1958)。試験の初めに最高用量群で明白なコリン作動性中毒症状を認めたが、時間経過にともない軽減した。コリンエステラーゼ活性の低下は、全投与量で認められた。100 ppm では成長が抑制された。組織の肉眼ならびに顕微鏡検査ではデメトン-S-メチルを混餌投与したことに起因する変化はみられなかった。

雄雌の離乳ラット (SD 系) に 0、2、5、10、20 ppm のデメトン-S-メチル を 3 ヶ月間混餌投与した。生育速度、飼料摂取、健康状態、死亡率はいずれの投与量でも影響を受けなかった。投与開始後 8 週と投与終了時に血清と赤血球のコリンエステラーゼの測定が行われた。また投与終了時に全ラットを屠殺し組織の肉眼および顕微鏡検査を実施した。10 ppm 以下の投与量では毒性影響を認めなかった (Root and Doull, 1972)。

(b) デメトン-S-メチルスルホキシド (原文、16 ページ)

ラット ラット (各群 20 匹) にオキシデメトンメチル 5mg/kg 体重※を 3 カ月間毎日経口投与しても中毒症状や病理学的変化は生じなかったが、10 mg/kg 体重を 21 日間投与した場合は投与開始 4 日から 6 日後にコリンエステラーゼ活性の低下を認めた。(FAO/WHO がレビュー、1968)。

ラット (各群雌雄各 6 匹) に最高用量 20ppm のオキシデメトンメチルを 16 週間混餌投与した。成長速度または摂餌量に有意な影響は観察されなかった。10 ppm 以下では 赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下は引き起こされなかった。ラット組織の肉眼検査と顕微鏡検査では、10 ppm および 20 ppm 投与群の数例に肝臓の脂質変性を認めたほかは、毒作用は認められなかった。6 匹のラットに 6 ヶ月間 50 ppm を投与した結果、体重増加に影響はなく、同化合物に起因する病理学的な変化もなかった。脳および血液のコリンエステラーゼ活性は顕著に抑制された。100 および 200ppm の濃度では実験開始直後の 3 週間で中毒症状を惹起した (Bar, 1963; Vandekar, 1958; FAO/WHO でのレビュー, 1968)。

※ 訳注：原文では 5 ag/kg 体重と記載されていたが、文脈より 5 mg/kg 体重と解釈した。

雄ラット 20 匹に 5 mg/kg のオキシデメトンメチルを毎日 (5 日/週間)、75 日間(15 週間?)経口投与した。成長は抑制されたが、行動には影響しなかった。次いで 5 および 10 mg/kg の用量を 21 日間投与すると、10 mg/kg の用量では 1 週間以内に死亡する個体があった。最初の 1 週間で観察されたコリン作動性中毒性症状は、試験終了時には明らかではなかった (Klimmer, 1960)。

ラット (SD 系 : 各群雌雄各 6 匹)に 0、2、5、10、20 ppm のオキシデメトンメチル を 16 週間混餌投与した。行動や成長の様子、死亡の有無、摂餌量を 16 週間にわたり記録した。試験終了時に、組織と臓器の肉眼ならびに顕微鏡検査と、血清、赤血球、脳、顎下腺の各コリンエステラーゼの測定を行った。全投与量群で剖検所見に異常はなく、臓器重量 (絶対重量および対体重比) も正常だった。高用量の 2 群 (10、20ppm) のラットの肝臓では門脈周辺の肝細胞に細胞質空砲化 (vacuolization of the cytoplasm) が認められた。こうした変化は対照群の何匹かのラットにも認められたが、オキシデメトンメチル高用量投与の 2 群 (10 および 20ppm) のラットでより顕著であった。これらの変化は、2 および 5ppm を投与したラットでは程度は軽く、対照群と同様であった。このような変化の見られた動物の肝臓標本は、脂肪染色 (オイルレッド O) で陽性に反応した。成長、摂餌量、行動、体重変化については、試験期間中に異常を認めなかった。20ppm 混餌投与した雌雄の両方において、赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性の低下が観察された。最高用量群雄の顎下腺コリンエステラーゼ活性が軽微に低下していたが、この試験では血清および顎下腺のコリンエステラーゼには影響がないと判断した。

16 週後の顕微鏡検査で認められた肝細胞への影響を根拠として、この混餌投与試験の無作用量は 5 ppm と思われる。10 ppm の混餌投与量はコリンエステラーゼ活性に影響はない (Doull et al., 1962)。

ラット (各群雌雄各 12 匹)に 0、2、5、10 ppm の用量でオキシデメトンメチルを 16 週間混餌投与した。血漿、赤血球、脳、顎下腺のコリンエステラーゼ活性を試験終了時に測定した (Root et al., 1967a)。脳、肝臓、腎臓、リンパ節、脾臓、心臓、肺、生殖腺、胸腺、副腎、膀胱、胃、十二指腸、すい臓、空腸についての肉眼的および顕微鏡的病理検査を実施した。いずれの投与量でも、摂餌量、成長および生死に影響はなかった。10 ppm 投与群雄ラットで若干の血糖値減少はあったが、血液検査と臨床化学検査結果に異常はなかった。本試験の終了時に、10ppm 群の雌雄両方の血漿コリンエステラーゼの低下を認めた。

赤血球、脳、顎下腺のコリンエステラーゼの阻害は、5ppm 群の雌雄で見られた^{*}。飼料中濃度 2ppm はコリンエステラーゼに対して無作用量であった。肉眼的および組織学的検査では、最高用量 10ppm までの Metasystox-R を 16 週間投与した雌雄ラットに、対照群と異なる所見を認めなかった。(Root et al, 1967a; Hibbs and Nelson, 1967)。ラット (各群雌雄各 12 匹) に 0 および 20 ppm のオキシデメトンメチルを 16 週間混餌投与した他の試験 (Root and Meskauskas, 1968) の肝臓の肉眼的および顕微鏡検査では、オキシデメトンメチルに起因する作用を認めなかった。

^{*} 訳注 : 原文は、Erythrocyte, brain and submaxillary gland inhibition cholinesterase inhibition at 5 ppm in both males and females.

ラット(各群雌雄各 12 匹)にオキシデメトンメチルを、0、1、1.5、2、30、50、100ppm の濃度で 13 週間混餌投与した。

2 ppm 以下投与群のラットには成長への影響はなかった。100ppm 群では摂餌量が減少し、30ppm 以上群では成長が遅延した。オキシデメトンメチルの混餌投与に関連する死亡はなかった。血液学のおよび血液化学的検査では異常値を認めなかったが、100 ppm 混餌投与群のみに肉眼的病理変化がみられた。この高用量で、脳を除き、臓器重量は概して低下した。1.5ppm 以上の混餌投与で赤血球のコリンエステラーゼが若干低下し、30ppm 以上の用量で血漿、脳、顎下腺のコリンエステラーゼが低下した。

100ppm 以下用量の混餌投与ではオキシデメトンメチルに起因する組織学的変化を認めなかった。本試験での NOEL は、コリンエステラーゼの低下を根拠として 1.0ppm であった (Root of al.、1968; Wren Nelson、1969)。

ラット(WISTAR 系 SPF ラット、投与各群雌雄各 15 匹; 対照群雌雄各 30 匹)にオキシデメトンメチル 0、1、3、25、125 ppm 濃度で 90 日間混餌投与した。

125ppm 用量群でコリン作動性刺激症状が 3 週間以内に現れ、症状は試験開始後、漸次重症化した、次第に減少した。最高用量群の摂餌量は少なく、そのために雄雌ともに成長曲線は有意に低下している。最高用量雄に少数の死亡例を認めたが、雌は試験中で生存していた。125ppm 以下の用量では臨床化学、血液学、尿検査、腎臓機能試験、血糖値、コレステロール値に有意な影響は見られなかった。血漿コリンエステラーゼは 25ppm の用量で雌雄ともに有意に低下した。赤血球コリンエステラーゼは 5ppm の混餌投与で雌雄ともに低下した。肉眼的検査では、125ppm 群雄の心臓・肺・肝臓・脾臓・腎臓・副腎・性腺、同群雌の心臓・甲状腺・脾臓の絶対臓器重量が有意に低下していた。雌の場合、体重も低下しており、臓器の対体重比は正常範囲内であった。胸腺、肺、肝臓、腎臓等の他の組織は絶対重量が低下しなかったため、対体重比は計算上増加結果となった。オキシデメトンメチル混餌に起因する病理組織学的変化は見られなかった (Vince and Spicer、1971)。この試験の NOEL は 1 ppm であった。

離乳期ラット (各群 6 匹)にオキシデメトンメチルを、0、1、5、25 ppm の用量で 7 日間混餌投与した。1 週間の終わりに、ラットを屠殺し、肝臓および血清でのトリブチリンとコハク酸ジエチル(DES)の加水分解、血清、肝臓、脳におけるコリンエステラーゼを測定した。飼料中濃度とそれぞれの酵素の阻害を両対数でプロットした分析により、1 週間の投与でアリエステラーゼおよびコリンエステラーゼの 50%阻害を引き起こすオキシデメトンメチル量を得た。

脳、肝臓、血清のコリンエステラーゼの 50%阻害の用量は、それぞれ 15、28、20.5 ppm であった。肝臓と血清における DES 加水分解の 50%阻害の用量は、それぞれ 6.1ppm および 24.0ppm で肝臓と血清のトリブチリンの加水分解についてはそれぞれ 4.2ppm および >25 ppm であった。(Su et al., 1971)。

イヌ。0、5、10、20ppm のオキシデメトンメチルを雌雄ビーグル犬に 12 週間混餌投与した。いずれの用量でも摂餌量または体重に有意な変化はなく、またコリン作用性の症状を引き起こさなかった。10ppm 以下の用量では血清または赤血球のコリンエステラーゼ活性に有意な阻害を引き起こさなかった。(Root et al.; 1963; FAO/WHO によるレビュー, 1965 オキシデメトンメチルとして)。

イヌ(各群雌雄各 1 匹)にオキシデメトンメチルを 0、5、10、20 ppm の用量で 12 週間混餌投与した。投与期を通じて摂餌量または体重の変化はみられなかった。血清コリンエステラーゼは、20ppm 群で 1 週間の間に正常値の約 80%まで落ち込み、試験中はこのレベルを維持した。赤血球コリンエステラーゼは、20ppm 群で試験のはじめから継続的に低下し、12 週間後には約 30%の阻害レベルまで達した。本試験では、イヌの赤血球コリンエステラーゼにおける最小影響量は 20ppm であった。(Root et al., 1963)

雌雄ビーグル犬に 0、2、5、10、20ppm の用量でデメトン-S-メチルスルホキシドを 3 ヶ月間混餌投与した。成長や身体活動の様子、摂餌量、死亡の有無を観察し、いずれの用量でも影響がなかった。毎週、血清および赤血球のコリンエステラーゼの測定を行い、10ppm 以下の用量ではイヌへの毒作用はないことがわかった。12 週間の投与期間を通じて、摂餌量、成長や生存への影響は見られなかった。10ppm 群の雌雄で SGPT 活性に若干の上昇が見られたが、血液学的検査の他の項目ではいかなる影響も認めなかった。肉眼および組織学的検査において有意な体細胞性の影響(somatic effect)はなかった。血漿コリンエステラーゼは全ての用量レベルで影響を受けなかったが、赤血球、脳、肝臓のコリンエステラーゼ活性は 10 ppm 混餌群で有意に低下した(特に雌において)。イヌにおけるオキシデメトンの有意の作用は、赤血球コリンエステラーゼの若干の低下と、雌の脳および肝臓のコリンエステラーゼ活性のかなりの減少のみであった (Root et al., 1967; Root, 1969; Root and Doull, 1972)。

2 群のイヌ(各群雌雄各 4 匹)を用いて 12 週間混餌投与した。一群は対照群として維持され、もう一群のイヌには最初の 3 週間は 50 ppm、次の 3 週間は 75ppm、最後の 6 週間は 150ppm の用量で、オキシデメトンメチル混餌投与した。50ppm の用量で 3 週間投与しても、肉眼的に検出できるようなコリン作用性の中毒症状はみられなかった。用量を 75ppm に上げて、明白な中毒症状はなかった。しかし、150ppm の用量のオキシデメトンメチル混餌投与ではコリン作動性の重篤な刺激症状が明白となり、4 匹のうち 1 匹が死亡した。試験終了時に、150ppm の用量で雄雌ともに肝臓と脳のコリンエステラーゼが有意にしかも同様に減少した。血漿のコリンエステラーゼは、試験の最初の 1 週間(50 ppm レベル)で正常値の約 46%に低下し、試験期間全体で比較的一定の値を維持した。赤血球コリンエステラーゼは 50ppm 投与の全 3 週間の期間、継続して低下し、その後 20%未満でやや安定し、試験の全期間中はそのレベルを維持した。オキシデメトンメチル投与により、血液学検査で雄の凝固時間短縮と SGPT 活性増加を認めたが雌ではこのような変化は認めなかった。その他の異常臨床所見は観察されていない。試験終了後における様々な組織と臓器の肉眼的検査では、脾臓重量は雌雄とも低下; 胸腺重量は雄でかなり増加し雌では減少; 甲状腺重量は雄で増加し雌で低下していた。組織学的検査では、オキシデメトンメチルの混餌投与に起因するような有意な変化は見られなかった (Root et al., 1970; Wren, 1970)。

イヌ(各群雌雄各4匹)に、オキシデメトンメチルを飼料中濃度0.5から150ppmの間で変化させて2年間混餌投与した。対照群の雌雄各4匹には、同じ期間、通常の乾燥飼料を与えた。全3群の混餌投与の用量以下の通り。、低用量群は、最初の29週は0.5ppm投与し、その後30~43週は1.0ppmに変更して、43~77週には2ppmに増やし、その後78~83週*には4ppmに引き上げ、その後、残りの試験期間は2ppmに下げた。中用量群は、最初の28週は5ppm投与し、その後10ppmに引き上げ、2年間試験終了までの期間はこの用量が維持された。第3群(最高用量群)は、最初の28週間は37.5ppmで投与し、その後29週~77週までは75ppm、78~79週は100ppm、80~83週は125ppm、84~88週は150ppm、89~14週は100ppmであった。2年間の試験期間で成長や摂餌量には影響は見られなかった。最高用量群のイヌでは、125ppm以上の濃度の飼料を与えられた後の短期間に明らかとなる中毒症状が見られた。100ppmでコリン作動性刺激症状はなかった。血液学検査、尿検査、臨床化学検査の値は全て正常であった。全試験群で、絶対臓器重量または臓器重量の対体重比あるいは対脳重量比に異常は認められなかった。これらのイヌの組織の病理学的検査では影響は見られなかった。

この試験期間の間、いくつかの群で様々な組織由来のコリンエステラーゼは有意に低下した。最高用量群では脳のコリンエステラーゼは有意に低下し、中間用量群の10ppm以下投与で低下は見られなかった。血漿コリンエステラーゼは最高用量群で阻害され、中用量群では、特に52週以降に、雄で低下した。この期間、雌でも若干の減少があった。この群では39週までの検査では雌雄とも血漿のコリンエステラーゼの明白な減少は見られなかったので、28週目に行われた5ppmから10ppmへの用量変更が影響しているかもしれない。雄雌ともに、39週時は本質的に正常であるので、10ppm群で認められた血漿のコリンエステラーゼの軽微な減少は、真の阻害を反映したものではないと考えられる。最低用量群では、52、78、104週に特に雌で若干の低下があったが、これも用量の変更には一致したものではなかった。赤血球コリンエステラーゼは、最高用量群の雌雄および中間用量群の雄で全ての検査時に減少していた。中間用量群の雌では、39週とそれ以降の検査時で低下が認められている。雌雄で有意に赤血球コリンエステラーゼ値が39週で低下しているの、飼料中濃度が5ppmから10ppmへと変わるのに対応するように見える。最低用量では、雌雄ともに104週のみ若干の減少が示された。これは78週に4ppmへの用量変更を反映したものと推測される。この用量変更の影響は恐らくは104週のみ反映されているので、イヌにおけるNOELは、2ppmと考えられる(Hartke et al., 1973)。

(c) デメトン-S-メチルスルホン (原文、23ページ)

ラット ラット(Wistar系:各群雌雄各6匹)にデメトン-S-メチルスルホンを0、1.3、2.5、5.0、9.5、19mg/kgの用量で5日/週、10週間経口投与した。行動と生死を毎日観察し、体重と摂餌量を毎週計測した。高用量群の2群(9.5、19mg/kg)ではコリンエステラーゼ低下とコリン作動刺激性の典型的な2兆候を呈する死亡例があった。2.5mg/kg以上用量群の雌および5.0mg/kg以上用量群の雄で成長が抑制された。血液学検査および蛋白質、糖、沈渣を対象にした尿検査結果は対照群との違いはなく投与の影響は見られなかった。コリンエステラーゼの低下は全投与群で明白で1.3

* 訳注: 原文では7883 weekとなっていたが、「2年間の試験」であるため78-83 weeksと解釈した。

mg/kg 用量で約 50% の低下を示した。試験の期間中、コリンエステラーゼは 5 週間継続して低下し、その後活性は更に下がり、その後は正常の約 75% まで回復した。本試験では、肉眼的および組織学的病変は見られなかった (Kimmerle, 1966c)。

ラット (各群雌雄各 14 匹) にデメトン-S-メチルスルホンを 0、2.5、10、40ppm の用量で 4~6 ヶ月間、混餌投与した。2 週間に 1 度成長を記録し、試験の最後に脳、赤血球、血漿のコリンエステラーゼ活性を測定した。試験期間中は臨床的中毒症状は観察されず、摂餌量と体重増加は対照群と同等であった。投与了時点、剖検で明らかな影響は観察されなかったが、10 ppm 群の脳、血漿、赤血球コリンエステラーゼ低下はで明らかであった。本試験の NOEL は 2.5ppm と判定した (Kimmer, 1965)。

ラット (Wistar 系 : 投与群各群雌雄 15 匹、対照群雌雄各 30 匹) にデメトン-S-メチルスルホンを、0、1、3、10、30ppm 濃度で 3 月間混餌投与した。

実験開始当初に 30ppm 群のラットに行動の変化が観察された。これらの中毒症状は実験が進むにつれて低減した。30ppm 群の摂餌量は、雄の成長にともない低下した。10ppm 以下群では成長と生死に影響はなかった。臨床化学検査、血液学検査、尿検査および腎機能試験においては、デメトン-S-メチルスルホンによる明白な影響はなかった。血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性が 2、4、8、13 週に測定され、雌雄ともに 10 および 30ppm での阻害が観察され、3ppm 以上では雌雄ともわずかに減少した。1ppm ではコリンエステラーゼ活性に対する影響はなかった。組織と臓器の肉眼的検査では、飼料中化合物による有害影響はなかった。本試験での NOEL は、コリンエステラーゼの低下を根拠として飼料中濃度 1ppm であった。 (Loser, 1971b)。組織学的検査では、化合物による体細胞影響は示されなかった (Newman and Urwin, 1972)。

長期試験 (原文、25 ページ)

(a) デメトン-S-メチル (原文、25 ページ)

入手可能なものはない。

(b) デメトン-S-メチルスルホキシド (原文、25 ページ)

ラット。ラット (チャールズリバー由来 : 各群雌雄各 35 匹) にオキシデメトンメチル 0~100ppm を、以下の実験計画に従って、22 ヶ月間混餌投与した。低用量群では、最初の 6 ヶ月間は 0.5ppm を、次の 3 ヶ月間は 1ppm を、次に 2ppm を 8 ヶ月間、4ppm を 1 ヶ月間、最後の 2 ヶ月間は 1ppm を投与した。中用量群では、最初の 5 ヶ月間は 5ppm を、それ以降の残りの試験期間中は 10ppm を投与した。高用量群では、最初の 1 ヶ月間は 25ppm を、翌 1 ヶ月間は 37.5ppm を、次の 4 ヶ月間に 50ppm を、次いで 75ppm を 3 ヶ月間、そして 100 ppm 残りの期間中に投与した。雄において顕著な成長や体重の抑制が見られた。試験期間中、雌の成長には有意な影響が見られなかった。試験開始後最初の 6 ヶ月間、全投与群 (低用量群 0.5ppm、中用量群 5ppm、最高用量群 25 から 50ppm に用量を変化) の

雄において成長の抑制が見られた。6ヶ月目に体重増加は、対照群で427g増に対し、0.5ppm投与で364g増、5ppm投与で350g増、そして高用量群では309gと低下した。雌のデータは、全て対照群と類似したものであった。低用量群で2ppmが混餌投与された10ヶ月から17ヶ月の期間の体重増加を比較すると、対照群雄は104g増加していたのに対し、低用量群雄は8g増加したのみであった。平均的体重のデータをプロットすると、混餌投与の最低用量で、雄に甚大な影響が認められた。22ヶ月間の試験終了時の総重量増加は、雌では影響がないのに対し、雄では最高用量群で有意な影響があり、低および中用量では中程度の影響があった。

血液および尿検査値は正常で、試験期間中の死亡はオキシデメトンの混餌投与とは無関係であった。血清アルカリホスファターゼ(SAP)活性は、高用量群でのみ検査され、主に雌で散発的に上昇したが、オキシデメトンの投与には関連していないと考えられる。その他の臨床化学測定値に異常はなかった。

雌雄ともに高用量群で、血漿、赤血球と脳のコリンエステラーゼが有意に減少した。中用量群では、赤血球と脳のコリンエステラーゼが有意に減少し、血漿コリンエステラーゼでの低下は試験終了時にのみ観察された。低用量群では、試験の全期間中、全ての組織のコリンエステラーゼに影響はなかった。

肉眼病理学検査において、試験動物と対照動物で差異はなかった。腎臓、肝臓、脾臓の絶対重量は雄で減少した。雄の肝臓絶対重量は2つの最高用量群で有意に減少した。2つの最高用量群では、臓器の対脳重量比は有意に低下したが、臓器対体重比は影響されなかった。雄の腎臓は全ての投与群で、絶対重量と対脳比重比が減少したが、対体重比は変化なかった。雄の脾臓重量の低下が最高用量と最低用量で観察されたが、中用量ではみられなかった。脾臓の対体重比には影響はなかったが、対脳重量比は低下した。その他の組織で肉眼的変化は観察されなかった。全ての組織と臓器について病理組織学的検査を実施したが、対照群との差異は認めなかった。コリンエステラーゼの低下を根拠に、NOELは飼料中濃度2ppmとされた(Reyna et al., 1973)。

(c) デメトン-S-メチルスルホン (原文、26 ページ)

入手可能なものはない

ヒトにおける所見 (原文、26 ページ)

ボランティアによる、オキシデメトンメチルを60日間投与試験の結果、NOELは0.05mg/kg体重であった。0.4mg/kgの用量は、短時間で血清と赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下をひき起こしたが、中毒症状は見られなかった。1mg/kgの単回投与は、コリンエステラーゼ活性に影響なく耐過することが示されたが、2mg/kgではコリンエステラーゼを阻害した(Doull, 1973)。

コメント (原文、27 ページ)

デメトン-S-メチルおよびデメトン-S-メチルスルホキシド(オキシデメトンメチル)やデメトン-S-メチルスルホン等の類似化合物は、アルキルチオエーテルジメチル有機リン酸エステルで、ジメチルエステルであるデメトンに構造的に相似している。これらは、様々な生物系においてデメトンと同様に吸収、分布、代謝される。これらの化合物の代謝は、ジエチルエステルとの類推により、チオエーテルが酸化されてスルホキシドやスルホンとなる。スルホキシドは、植物の主な最終残留物であり、毒影響を及ぼす主役と考えられてきた。毒性学的データから、オキシデメトンメチルはウサギに対し催奇形性はなく、マウスに変異原性はなく、ラットの繁殖を妨げることはないことが示されている。

上記のいずれの化合物も雌ニワトリに遅発性神経毒性症状を惹起することはなく、他の抗コリンエステラーゼ有機リン酸塩又はカルバミン酸塩系殺虫剤の急性毒性を増強しない。チオエーテルは *in vitro* で最も活性があるの抗コリンエステラーゼ剤で、スルホキシドとスルホンの活性はそれよりも低い。ラットおよびイヌにおけるデメトン-S-メチルの短期試験では、コリンエステラーゼの減少を根拠に両動物種の NOEL は 10ppm であった。

スルホンで行った同様の試験では、3 ppm でわずかな抗コリンエステラーゼ活性が見られ、1 ppm では影響がなかった。

ラットおよびイヌを用いてのデメトン-S-メチルスルホキシドの短期試験と 2 年間試験の結果から、両動物種ともコリンエステラーゼ活性の低下を根拠に NOEL は 2ppm とされた。肝臓に脂肪変性が見られたが、高用量暴露に対する反応のみであった。ヒトは、0.05 mg/kg/日 で 60 日間の投与しても耐性があり、コリンエステラーゼの低下は見られなかった。動物の長期試験とヒトでの試験に基づき、ADI が設定された。

毒物学的評価 (原文、28 ページ)

毒性作用を引き起こさないレベル

ラット: 混餌投与 2 ppm、0.1 mg/kg 体重に相当

イヌ: 混餌投与 2 ppm、0.05 mg/kg 体重に相当

ヒト: 0.05 mg/kg 体重/日

ヒトの 1 日許容摂取量

0-0.005 mg/kg*

食品の残留物とその評価 (原文、28 ページ)

3 種類の化合物はアブラムシ、カイガラムシ、ハダニ、ハバチ、ヨコバイそしてアザミウマの駆

* デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホキシド、デメトン-S-メチルスルホン総量でこの値を超えないこと。

除に使用される浸透殺虫剤である。綿、野菜、ジャガイモ、穀物、タバコ、ホップや果物など様々な作物に使用される。デメトン-S-メチルとオキシデメトンメチルは、ヨーロッパ、アジア、アフリカやオーストラリアなど多くの国々で濃縮乳化剤として販売されている。

デメトン-S-メチルスルホンは アジンホスメチルとの組み合わせで湿潤性の粉体として特にヨーロッパの国々で販売されている。

デメトン-S-メチル製品は 31 カ国、オキシデメトンメチルは 86 カ国、デメトン-S-メチルスルホンは 13 ヶ国で登録されている。

作物別の用途は下記の通り：

	デメトン-S- メチル	オキシデメトン- メチル	デメトン-S- メチルスルホン
農作物	55%	45%	-
野菜 ジャガイモを含む	35%	40%	10%
果物作物 ブドウや柑橘類を含む	10%	15%	90%

収穫前の処理（原文、29 ページ）

デメトン-S-メチルとオキシデメトンメチルは 0.025% a. i. の濃度で そしてデメトン-S-メチルスルホンは as 0.015% a. i. の濃度で使用される。

作物によって、殺虫剤は1シーズンで1回から5回適用される。作物ごとの推奨される適用量と安全な間隔は以下の通り。

作物	適用量 (a. i.)	収穫前の間隔

<u>デメトン-S-メチル</u>		
野菜	500 g/ha	21 日
果物	150-250 g/ha	14-21 日
農作物一般	150-300 g/ha	21 日
綿	500 g/ha	14 日
<u>デメトン-S-メチル</u>		
サトウキビ	200-400 g/ha	14 日
トウモロコシ	400-600 g/ha	14 日
<u>オキシデメトンメチル</u>		
果物	300-500 g/ha	21 日
野菜	150-600 g/ha	14-21 日
農作物	150-600 g/ha	14-21 日
<u>デメトン-S-メチルスルホン</u>		
果物	300 g/ha	21 日
野菜	100 g/ha	14-21 日

収穫後の処理

推奨用法なし

その他の用法

全 3 種類の化合物は観葉植物の害虫駆除に推奨される。

管理試験で得られた残留物

生体系では以下の図式に従って絶えず変換が行われる：

デメトン-S-メチル → オキシデメトンメチル → デメトン-S-メチルスルホン

よって、残留物の分析方法で下記の化合物を決定する：

デメトン-S-メチルの適用後：

デメトン-S-メチル + オキシデメトンメチル + デメトン-S-メチルスルホン

オキシデメトンメチルの適用後： デメトン-S-メチルスルホン + デメトン-S-メチルスルホン

デメトン-S-メチルスルホンの適用後： デメトン-S-メチルスルホン

異なる国が行った様々な状況下で成長する食用の作物についての監視下試験残留物データは入手可能。殆どの場合、通常の用量はラベルの指示に従って適用される。しかし、実験によっては高い用量が含まれる場合もあった。

試験のデータは表 1 にまとめられている。これらの試験はリンの総体で GLC が分析される方法の導入前に行われた。

表 1 デメトン-S-メチル、オキシデメトンメチルとデメトンメチルスルホンの推奨用量と適用頻度による典型的な残留量

作物	収穫前の 間隔	残留物 (ppm)	国/試験回数
リンゴ	14-28	n. d. - 1.3	GFR、 USA/18
ナシ	14-28	n. d. - 0.1 0.2 - 0.6	USA/7 GFR/1
モモ	14-28	- 0.2 n. d. - 0.7	GFR/1 USA/3
	14-21	0.5 - 2.3	S. Afr/1
プラム	14-28	n. d. - 0.75	GFR、 USA/4
イチゴ	14-28	n. d. - 0.6	USA/7
クロフサスグリ	14-28	0.16 - 0.63	GFR/2
	14	4.0	UK/1
アカフサスグリ	14-28	1.0 - 1.3	USA/2
ラズベリー	14-28	0.1 - 0.6	USA/1
ブドウ	14-28	0.05 - 2.7	USA/8
		0.23 - 0.5	GFR/7
柑橘類 (ホールフルーツ)	14-28	n. d. - 0.5	USA/9
アブラナ属 (キャベツ、 芽キャベツ、カリフラワー、 ブロッコリー)	21	n. d. - 0.45	GFR、 S. Afr. USA/26
レタス	14	n. d. - <0.4	GFR、 USA/10
	14-21	0.05 - 0.5	USA/2
大豆、 エンドウ	14	n. d. - 0.3	S. Afr. USA/6
カボチャ、 スイカ	7	n. d. - 0.2	USA/11
ウリ		n. d. - 0.3	USA/2
	14	n. d.	USA/11

カンタロープ	7-14	n. d. - 0.3	USA/1
夏カボチャ	7-25	n. d. - 0.6	USA/6
	14-25	n. d.	USA/11
キュウリ	14	n. d.	USA/6
ナス	1-21	n. d. - 0.2	USA/6
	14	0.6	USA/1
ホップ	21-35	n. d. - 0.8	GFR/5
クルミ	21-47	n. d.	USA/10
(果肉)			
綿実		n. d.	USA/2
ジャガイモ	3-108	n. d.	GFR、 Nether lands USA/39
	22-49	0.04 - 0.17	GFR/4
サトウダイコン	7-63	n. d.	GFR、 USA/22

作物	収穫前の 間隔	残留物 (ppm)	国/試験回数
カブ	7-14	n. d.	USA/7
		0.1	USA/1
	21-28	n. d.	USA/13
穀物 -以下を含む:	28	n. d. - 0.26	GFR、 USA/22
トウモロコシ	31/32	0.02 - 0.08	GFR/6
モロコシ	35-40	n. d.	GFR、 USA/18
飼料	14-28	n. d. - 3.2	GFR、 USA/25
サトウダイコンの先端			
カブの先端			
モロコシ飼料			
トウモロコシ飼料			
クローバー	21-28	2.4 - 5.0	USA/3
アルファルファ	21	n. d. - 5.5	USA/5

残留物動態 (原文、32 ページ)

植物

1968年にまとめられ詳述する新しいデータは入手可能でない。

動物

生草に3 ppm のオキシデメトンメチルを混ぜて乳牛に供給したところ、4週間後に脳、心臓、肝臓、腎臓、肉、脂肪に実質残留物(40.01 ppm)は見られなかった。同じ期間1 ppm を生草に混ぜて投与したところ心臓は0.04 ppm まで、脳は0.03ppm まで、そして肉は0.06ppm まで残留物が見られた。30ppm を7日間投与したとき、下記の残留物が測定された。

肝臓	- n. d.
脂肪	- 0.04 ppm
腎臓	- 0.09 ppm
心臓	- 0.11 ppm
脳	- 0.18 ppm

ウシによる4週間の試験で3ppm のオキシデメトンメチルを混餌投与したとき、乳の残留物は0.01ppm 未満であった。同様に9ppm を混餌投与したとき、乳の残留物は0.02ppm 未満だった。(Chemagro レポート 35556, 35557)。

4週間5ppm のオキシデメトンメチルを混餌投与したメンドリの卵からは残留物は検出されなかった(0.001 ppm 以下)。これらメンドリの筋肉と脂肪にも残留物はなかった。(0.01ppm 以下)。臓物は0.01 ppm-0.02 ppm の残留物を含んでいた(Chemagro Report 27469, 27470)。

土壌と水中

3種類の土壌でオキシデメトンメチルの安定性の試験を行った。10 ppm を処理した土壌で15日後に0.05 ppm が検出された。もう1つの実験で残留量は4週間後に2 ppm から n. d. (検出限界以下) ~ 0.1 ppm に減少し、その後残留物は検出されなかった。

オキシデメトンメチルの微生物群集への影響に関する試験が行われた (Houseworth and Tweedy, 1972)。50 と 250 ppm のオキシデメトンメチルを2種類の土壌に加えたところ、56日間土壌微生物群集への影響は認められなかった。

水による浸透性、吸収性及び安定性の試験では、5週間で処理したオキシデメトンメチルの3%が砂壌土、微砂質壤土及び高有機質微砂質壤土から回収された(Flint et al., 1970)。

浸透性試験で土壌中におけるオキシデメトンメチルは、微砂質壤土及び高有機質微砂質壤土で降雨580mm、1350mmにより30 cm までの浸透移行浸出するのに対し、砂壌土ではオキシデメトンメチルの保持はごく僅かであった。平均温度29° C , pH 7の屋外の池水におけるオキシデメトンメチルの半減期は3.7日だった。

保管、加工、調理の残留物動態

サトウダイコンの加工とコーンオイルの脱臭における デメトンメチルスルホンを含むオキシデメトンメチルの残留物は非常に有意に減少した (Katague, 1967; Thornton, 1970b)。

トマトをジュースと絞るかずに加工した時、最初の残留物の 49%が失われた (Chemagro Report 38890)。

オキシデメトンメチルの適用によるオレンジの残留物は商用の洗浄工程の後著しく減少しなかった。しかし、全ての加工オレンジ製品には残留物はなかった (Olson, 1966)。

モモとプラムは SO₂ 又は天日乾燥では残留物の減少の結果にならなかった (Chemagro Report 21596, 21600)。商用準備を疑似したトマトの洗浄では著しい量の残留物の除去はなかった (Thornton, 1973)。

オキシデメトンメチルを適用した後のブドウの残留物はマストとワインに加工中には減少していない (Bayer AG, Leverkusen Internal Report 328/67, 329/67, 348/67, 349/67)。

-20° C で冷凍保存の間、オキシデメトンメチルの残留物は、アルファルファ、リンゴ、キャベツ、オートムギの生草、ラズベリーでは変わらないことが示された (Chemagro Report 11573)。

商業的に流通中の食品の残留物

ドイツ産のレタスの検体 30 個のうち、1 つの検体に 1.0 ppm 以上のデメトン-S-メチルスルホン含有していた。ドイツ産のリンゴの検体 91 個 から、4 個の検体に“デメトンメチル”の残留物、viz. 3 個の検体から 0.1 ppm 未満、1 個の検体から 0.1-0.5 ppm が検出された (Krause and Kirchhoff, 1969)。

1967 年に英国で行われた果物と野菜の有機リン酸系殺虫剤の調査で、合計 349 検体が分析された。クロフサスグリの検体 5 個のうち 1 個に 0.95 ppm、15 個のサクランボの検体のうち 1 個に 2.36 ppm、ラディッシュの検体 7 個のうち 1 個から 0.07 ppm のデメトン-S-メチル含有していた。デメトンメチルの残留物は他の検体には見つからなかった。 (Dickes and Nicholas, 1968)。

英国で行われたもう 1 つの試験で、ラズベリーとイチゴの検体 184 個のうち、19 個を デメトン-S-メチルで処理し、残留物の分析が行われた。デメトン-S-メチルで処理したラズベリーとイチゴの 19 個の検体全てに残留物はみつからなかった (Findlay, 1972)。

以下はニュージーランド農務省から提供された結果である。

A. 小売段階での無作為抽出（原文、35 ページ）

			デメトン-S-メチル 残留量
作物			
1968	リンゴとナシ	11 個の検体のうち 1 個	0.1 ppm 未満
1971	葉物野菜	57 個の検体のうち 1 個	0.01 ppm 未満
1971	根菜	32 個の検体のうち 2 個	0.01 ppm 未満
1971	イチゴ	7 個の検体のうち 1 個	0.01 ppm 未満

B. デメトン-S-メチルで処理された作物の残留物

作物			残留量
1970	リンゴ	1 検体	N. D.
1972	イチゴ	1 検体	0.005 ppm 未満

残留物の分析法

1968 年の評価から、デメトンメチル化合物の分析方法の開発に前進が見られた。

殆どの方法はデメトン-S-メチルとオキシデメトンメチルからスルホンを含む残留物の酸化に基づくものであったのが、GLC で判定できるようになった。もしパーマグネートが酸化剤として使用された場合、通常 $P = S$ から $P = 0$ への変換はなく、 $P = S$ スルホンと $P = 0$ スルホンを区別することが可能である。これにより、チオメトン製品の使用又はデメトン-S-メチル製品の適用による残留物が存在するかどうか結論を導き出すことができる。デメトン-S とジスルフトンも同様である。これらのスルホンは、195°C で 80/100 mesh Gas Chrom Q に 10% の DC-200 と 1% の QF-1 を充填した 1m のカラムで明確に分離された (Wagner, 1973)。 (These sulfone pairs may be clearly separated on a 1 m column packed with 10% DC-200 + 1% QF-1 on 80/100 mesh Gas Chrom Q at 195° C) 以下の滞留時間が得られた。

デメトン-S-メチルスルホン	3.75 分
チオメトンスルホン	4.75 分
デメトン-S-スルホン	5.0 分
ジスルフトンスルホン	6.15 分

レタスとサトウダイコンの オキシデメトンと デメトン-S-メチルスルホンの測定がソーントンとオルソンにより説明された (1971)。モロコシの葉と小麦の 3 種類全ての化合物の感応性の GLC 法がソーントンとアンダーソンによって説明され(1968) 定量限界は0.05 ppm と報告された。

綿の実とクルミのオキシデメトンと代謝体の残留物がオルソンによって説明され(1971a)、これら作物のこの方法での定量限界は0.01 ppm である。

アメリカ合衆国で登録される全ての有機リン酸系殺虫剤が検査された時、オルソン (1971b) とソーントン (1970c)、ソーントンとオルソン(1971)による干渉は観察されなかった。もしそうであれば、標準手順または代替手順で解決されたであろう。鶏肉と卵の残留物の GLC の手順がソーントンによって説明された(1970a)。

土壌のオキシデメトンメチルとその他の磷酸化合物の測定がオルソンによって説明された(1970b)。定量限界は0.1 ppm。

全ての食事試料の有機リン酸系殺虫剤の残留物分析の多成分残留物の図式がアボットエアルにより説明された (1970)。7 種類の汎用品群に 3 種類の抽出と清掃の手順を含んでいた。

31 種類の殺虫剤とその代謝体(その中にデメトン-S-メチル と デメトン-S-メチル)はこの方法で回収され、殆どの化合物の定量限界は約0.01 ppm であった。

国内における耐性と安全間隔

特に明記しない限り、既定の耐性レベルと安全間隔が、デメトン-S-メチル (I) と オキシデメトンメチル (II)にの両方に適用される。

国	作物	ppm への耐性	安全間隔(日)
オーストラリア	果物、野菜、穀物	0.5	
	一般的作物		21 (I)
オーストリア	一般的作物		35
ベルギー	果物、じゃがいもを除く野菜	0.4	
	一般的作物		28
デンマーク	レタス、ホウレンソウとその他の期間の短い作物を除く一般的作物		28 (II)
フィンランド	野菜を除く一般的作物		35 (II)
フランス	野菜とイチゴを除く一般的作物		21 (II)
ドイツ連邦共和国	野菜、果物、家畜用農作物を除く農作物、温室での適用、一般的作物		21
	ニンジンを除く野菜、果物、サトウダイコン	0.4 ^a	
	穀物、ジャガイモ	0.2 ^a	
	その他の食品作物	0.05 ^a	

(つづき)

国	作物	ppm への耐性	安全間隔(日)
ハンガリー	一般的作物	0.5	30 (I)
イタリア	一般的作物	0.4 ^b	20
韓国	果物、野菜、ジャガイモ、タバコ、家畜用農作物		30 (I)
モロッコ	野菜を除く一般的作物		21 (I)
オランダ	一般的作物	0.4 ^a	
	ジャガイモ	0.1 ^a	
	ソフトフルーツを含む果物、豆、サヤエンドウ豆、アブラナ属、ジャガイモ		28
ニュージーランド	10月から3月までの一般的作物	0.4	21
	4月から9月までの一般的作物	0.4	35
ノルウェー	一般的作物		28 (I)
ポーランド	果物、野菜、マメ科(野菜はない)、根菜作物とその他の農作物		30 (II)
	果物、野菜、マメ科(野菜はない)、根菜作物とその他の農作物		42 (I)
	リンゴ、ナシ、プラム		開花後 14 日で使用
	セイヨウミザクラ、スグリ、グーズベリー、オランダイチゴ、ラズベリー		使用時に確認
	果物と野菜	0.4	
ポルトガル	一般的作物		35 (II)
南アフリカ	一般的作物	2	
	豆、アブラナ科、一般的作物		10
	芽キャベツ		14
	果物、ジャガイモ、トマト		21
	ウリ科植物		21 (II)
	ブリンジャル、コショウ		14 (I)
	カファークーン、玉ねぎ、小麦、ラッカセイ、綿、トウモロコシ		21 (I)

(つづき)

国	作物	ppm への耐性	安全間隔(日)
スペイン	穀物、サトウダイコン		30 (II)
	綿		35 (II)
	果物		花びらが散るまでか収穫後にのみ使用 (II)
スウェーデン	一般的作物		28
スイス	葉物野菜と果菜、マメ科、果物、作物、ブドウ、ホップ	0.4 ^b	
	果物、ブドウ、サトウダイコン		42 (II)
	豆		開花が始まる前(II)
USSR	果物	0.7 (I)	
	飼料	1	
英国	小麦、オオムギ		14 (I)
英国	マンゴールド、飼料用ビート、(クランピング用)		10 (I)
	家畜用農作物 一般的作物		21 (I)
	その他全ての作物		21 (I)
アメリカ合衆国	果物、一般的作物	1	
	メロン、ナシ	0.3	
	野菜、一般的作物	1	
	ジャガイモ	0.1	
	サトウダイコン	0.3	
	サトウダイコン の先端	0.5	
	カブ	0.3	
	冬カボチャ	0.3	
	カボチャ	0.3	
	綿の種	0.1	
	クルミ	0.3	
	アルファルファ (緑)	5	
	アルファルファ (干草ともみがら)	11	
	クローバー (緑)	5	
	クローバー (干草ともみがら)	11	
トウモロコシ飼料	3		

(つづき)

国	作物	ppm への耐性	安全間隔(日)
	トウモロコシ穀粒、スイートコーン(穀粒、さやを取り除いた)を含むフレッシュコーン	0.5	
ユーゴスラビア	果物、ブドウ、農作物、ホップ		28 (II)

^aデメトン-S-メチル (I)、オキシデメトンメチル (II) と
デメトン-S-メチルスルホン (III)の総体で デメトン-S-メチル (I)として算出

^bデメトン-S-メチル (I)総体で

評価

1965年、1967年と1968年の評価により、オキシデメトンメチルの更なるデータは以下の化合物について入手可能となった。

- I - デメトン-S-メチル;
- II - オキシデメトンメチル; として
- III - デメトン-S-メチルスルホン

これらは浸透性の有機リン酸系殺虫剤及びダニ駆除剤で収穫前の処理剤として多くの国の作物に個別で幅広く使用されている。

作物によって、0.1~0.6 kg/ha の幅の用量で1~5回使用することが勧告されている。

化合物 II と III もまたデメトン-S-メチルの酸化代謝産物である。化合物 I 又は II のいずれかでの処理の後の作物の残留物は化合物 I 並びに/又は II の酸化誘導体で構成される。

アメリカ合衆国、ドイツ、英国、南アフリカとオランダから、果物、野菜、農作物と飼料、そして動物の餌の監視下試験の残留物データが入手可能。いくつかの作物の保管と加工における残留物動態は土壌と池水の残留物の残留物動態の情報が入手可能であったように入手可能であった。商業用として流通している食料品の残留物データも考慮された。

規制の目的ではガスクロマトグラフィーによる多成分残留物の検出方法としては適切だが、精度を上げるためには全ての化合物の残留物を化合物 III (スルホン) に酸化することが重要である。

勧告

耐性 (原文、42 ページ)

下記の勧告は 14-28 日の収穫前の期間に基づいている。

動物の食料品 (生)	5 ppm
“ ” (乾物)	10 ppm
スグリ (アカスグリ、クロスグリ)、ブドウ	2 ppm
リンゴ、ナシ、プラム	1 ppm
ブラックベリー、柑橘類、グーズベリー、 レタス、ナシ、ラズベリー、イチゴ、夏カボチャ	0.5 ppm
豆、ブロッコリー、芽キャベツ、 キャベツ、cantaloupes、カリフラワー、 穀物、キュウリ、ナス、豆、ジャガイモ、 カボチャ、生の穀物、スイカ、冬カボチャ	0.2 ppm
綿の種、サトウダイコン、カブ	0.1 ppm
卵、ウシの脂肪と肉、 ヒツジ、ブタ、ニワトリ、乳と乳製品、ナッツ (穀粒)	0.05* ppm

これらの耐性データはスルホンとして判定されデメトン-S-メチルとして算出される デメトン-S-メチル、オキシデメトンメチルとデメトン-S-メチルスルホンの残留物の総体に適用される。

追加研究または情報

望ましい研究と情報

1. 高値用量での肝臓の脂肪変性を解明する研究。
2. ウシやニワトリ以外の家畜に対するデメトン-S-メチル群の化合物を投与したときの植物性残留物の形での動物組織の残留物情報について。

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Demeton-S-methyl and related compounds (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)

Demeton-S-methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology)

* 定量限界周辺または定量限界で。

原文目次

DEMETON-S-METHYL AND RELATED COMPOUNDS	JMPR 1973	1
Explanation		1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE		1
Biochemical aspects		1
Absorption, distribution and excretion		1
Information on identity and properties		2
Metabolism		6
Effects on enzymes and other biochemical parameters		7
TOXICOLOGICAL STUDIES		9
Acute toxicity		9
Antidotal studies		11
Special studies		12
(a) Demeton-S-methyl		12
(b) Demeton-S-methyl Sulfoxide		12
Special studies on dermal toxicity		12
Special studies on mutagenicity		13
Special studies on neurotoxicity		13
Special studies on potentiation		13
Special studies on reproduction		13
Special studies on teratogenicity		14
(c) Demeton-S-methyl sulfone		15
Special studies on neurotoxicity		15
Inhalation exposure		15
Short-term studies		15
(a) Demeton-S-methyl		15
(b) Demeton-S-methyl sulfoxide		16
(c) Demeton-S-methyl sulfone		23
Long-term studies		25
(a) Demeton-S-methyl		25
(b) Demeton-S-methyl sulfoxide		25
(c) Demeton-S-methyl sulfone		26
Observations in man		26
Comments		27
TOXICOLOGICAL EVALUATION		27
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION		28
Pre-harvest treatment		29
Fate of residues		32
A. RANDOM SAMPLING AT RETAIL LEVEL		35
Tolerances		42
REFERENCES		43

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
DES	Diethyl esters of succinic	コハク酸ジエチル
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GLC	gas chromatography	ガスクロマトグラフ法
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
SAP	Serum amyloid P component	血清アミロイドP成分
SGPT	serum glutamate pyruvate transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SPF	specific pathogen - free	特定病原菌フリー
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 663. Demeton-S-methyl and related compounds (Pesticide residues in food: 1984 evaluations))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

食品中の殺虫剤の残留物- 1984

FAO /WHO 共同主催

1984 年度評価 (原文、1 ページ)

モノグラフ

FAO / WHO 合同残留農薬専門家会議のデータと勧告
1984 年 9 月 24 日～ - 10 月 3 日までローマにて

国際連合食糧農業機関
ローマ 1985

デメトン-S-メチルおよび関連化合物
(デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルスルホキシド、デメトン-S-メチルスルホン)

説明 (原文、1 ページ)

この化合物群の 1 つであるオキシデメトン-メチル(デメトン-S-メチルスルホキシド)について、1965 年、1967 年、1968 年の会議でレビューされた¹。当時入手可能だった試験に基づいて、主に短期試験により、1965 年の会議でヒトの 1 日摂取許容量 0-0.0025 mg/kg/日¹が推定された。主として 3 世代繁殖試験の新しいデータがレビューされ、ヒトの ADI は 0-0.0025 mg/kg/日 (FAO/WHO、1968b) と再び再確認された。1968 年の合同会議で、この化合物が再評価され、入手可能な情報から毒性は単一の限定された化合物に関連するものではなく、また実際の農業使用の物質の正確な情報 (knowledge) があるということでもないことが明らかになった (FAO/WHO、1969b)。更に、評価のためのこのグループに属するいずれの物質の長期データも入手可能でなかった。その会議では、よっ

¹ FAO/WHO 参照文献の付録 2 を参照

て、これまでの会議で確証された ADI は今後有効としないことが勧告された。完全な評価をするために、同化合物または実際に農業で使用される化合物の規格、動物・植物・ヒトの代謝経路の比較試験、ヒトのコリンエステラーゼ阻害作用調査、そして 2 種の適切な長期試験が更に必要とされる。これら必要条件の幾つかは満たされ、1973 年の JMPR で 3 つの化合物総和の ADI は 0-0.005 mg/kg と推定された。

1981 年の JMPR では、この化合物群（“デメトンと関連の化合物”と称されているが）の ADI は特に IBT データに基づくものと同等し、そして 1982 年の JMPR で、検証された長期毒性試験が不在の中、ADI を撤回することに同意した。その結果、MRL は撤回され、GL に置換えられた。それ以降、現在の使用目的のデータと様々な作物や商品の残留物の新しいデータが入手可能になりこれら化合物の土壌における安定性についての新しい情報と共にこの研究論文の付録でレビューされた。

食品中の残留物とその評価（原文、2 ページ）

使用目的（原文、2 ページ）

デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルとデメトン-S-メチルスルホンは吸汁昆虫（アブラムシ、アザミウマ、コナジラミ、ヨコバイなど）やハダニなどの害虫に素早く作用し長期持続の活性のある浸透性の化合物である。また、潜む習性のある害虫の駆除も行う。ウイルスベクターを制御することで、新たな感染とウイルスの蔓延を非常に大幅に防ぐ。3 つの化合物それぞれが作物への親和性がある。

表 1 ~ 4 にデメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルとデメトン-S-メチルスルホンについて、現在勧告されている使用目的をまとめた。

管理試験での残留物（原文、3 ページ）

表 5、6、7 に 1974 年から 1982 年までに行われた多くの作物での 3 つの化合物全ての広範囲に渡る試験の残留物の新しいデータをまとめた。全ての分析で、残留物はスルホンに酸化され、デメトン-S-メチルとして算出され、検出限界は 0.01 mg/kg であった。

残留物運命（原文、3 ページ）

動物（原文、3 ページ）

これまでの研究で 5ppm のオキシデメトン-メチルを家禽に 28 日間混餌投与した結果、影響は見られなかった。更に高用量のオキシデメトン-メチルをニワトリに投与した場合の影響を検討するため、追加の試験(Thornton, 1975)が行われた。15 および 30ppm のオキシデメトン-メチルを家禽に 28 日間継続して混餌投与した。試験期間終了時に、トリを屠殺し、組織および卵の残留物を分析した。生後約 25 週の 12 羽の産卵鶏（品種、Babcock 300）をそれぞれケージに入れ、産卵と原料消費量を

決定するのに十分なように、水と餌を2週間自由摂取させた。

15ppm のオキシデメトン-メチルを投与したニワトリの筋肉、内臓、皮膚と脂肪細胞の残留物の分析では残留物は検出されなかった。30ppm の用量では、内臓に 0.01 mg/kg の残留物が含まれていたが、それ以外の組織には検出可能な残留物は見つからなかった。しかし、この値は組織分析の検出限界値ギリギリであるため、有意であるとはみなされない。15ppm を投与したニワトリの 28 日目の卵は 0.002 mg/kg の計測可能な残留物を示したが、これは卵の検出方法の検出限界に近い値であった。30ppm の用量では、0.005 mg/kg までの残留物が測定された。

土壌 (原文、3 ページ)

オキシデメトン-メチル (メトキシ-¹⁴C) の 5 mg/L 水溶液に可視光と紫外線を照射した場合、急速に分解しないようにみえた。この条件での親化合物の半減期は 16 日であった。比較として、三重項増感剤 アセトン を 2% 含む溶液中のオキシデメトン-メチルの半減期は 4 日であった。水溶液中には分解産物のデメトン-S-メチルスルホン、ジメチルホスフェート、ジメチルホスホロチオアートを含む。

微砂質壤土表面で照射したオキシデメトン-メチルは、その他要因による分解と比較して、光分解が有意な変化とはみられなかった。(Nichols and Thornton, 1978)。

表 1. デメトン-S-メチル使用目的

		ヨーロッパ	アジア	アフリカ	オーストラリアとニュージーランド	中南米
サトウダイコンと飼料用ビート	125-200 g/ha	X				X
ジャガイモ	175-400 g/ha	X			X	X
ナシ状果実 (リンゴ, ナシ)	0.03%	X	X			X
穀物	75-125 g/ha	X		X		X
観葉植物, 苗木				X		X

表 2. オキシデメトン-メチル使用目的

		ヨーロッパ	アジア	アフリカ	オーストラリアとニュージーランド	中南米
サトウダイコンと飼料用ビート	125-200 g/ha	X	X			
ジャガイモ	175-400 g/ha	X	X			X
ナシ状果実 (リンゴ, ナシ)	0.03%	X	X	X		X
核果と小果樹	0.03%	X	X	X		
アンズ						
イチゴ						
スグリ						
サクランボ						

モモ					
プラム					
ブドウ	0.03%	X	X		X
穀物	75-125 g/ha	X		X	
トウモロコシ, ソルガ ム	175-200 g/ha		X		X
柑橘類果実	0.03%	X	X	X	X
アルファルファ	250 g/ha				X

表 2. (つづき)

		ヨーロ ッパ	アジア	アフリカ	オーストラリ アとニュージ ーランド	中南米
野菜	125-300 g/ha	X	X	X		X
ナス						
豆						
ブロッコリー						
サヤエンドウ						
キュウリ						
アブラナ科 (ケール、 芽キャベツ、 カリフラワー)						
コールラビ						
カボチャ						
メロン						
ニンジン						
結球レタス						
トマト						
タマネギ						
観葉植物		X	X			
苗木				X		X

表 3. デメトン-S-メチル スルホン使用目的 (“Gusathion MS”中に*)

		ヨーロ ッパ	アジア	アフリカ	オーストラリアと ニュージーランド	中南米
ナシ状果実	0.02%	X		X		
リンゴ, ナシ						
核果と小果樹	0.02%	X				
イチゴ, スグリ						
サクランボ, プラム						
ブドウ	0.02%	X				

* “Gusathion MS” はアジンホスメチルも含む。

表 4. オキシデメトン-メチルのアメリカでの使用目的

作物	用量、 a. i.
綿	437 - 585 g/ha
トウモロコシ	437 - 585 g/ha
ソルガム	292 - 585 g/ha
サトウダイコン	437 - 877 g/ha
アルファルファ	437 - 585 g/ha
ブラックベリー, ラズベリー	0,032 - 0,047 %
ブドウ, レモン, オレンジ	0,032 - 0,047 %
ナシ	0,032 %
プラム, プルーン	0,032 %
イチゴ	437 - 877 g/ha
豆	585 g/ha
ブロッコリー, 芽キャベツ, カリフラワー	437 - 585 g/ha
キャベツ	437 - 877 g/ha
キュウリ	437 - 585 g/ha
ナス	585 g/ha
結球レタス	437 - 585 g/ha
スペイン タマネギ (球根)	877 g/ha
サヤエンドウ	437 g/ha
コショウ	585 g/ha
ジャガイモ	437 - 585 g/ha
カボチャ, カボチャ (冬カボチャと夏カボチャ)	437 - 585 g/ha
カブ	437 - 585 g/ha
マスクメロン (カンタローブ), その他メロン	437 - 587 g/ha
スイカ	437 - 585 g/ha
クルミ	0,047 %

表 5. サトウダイコン、ジャガイモ、リンゴにおけるデメトン-S-メチル残留量

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート番号	
					範囲	平均		
サトウダイコン 根	200 g/ha	3-4	FRG	0	0.06	0.06 (1)	BAYER 4903-	
				13	<0.01	<0.01 (1)	4904/75	
				21	n.d.	n.d. (1)	4900-	
				28/30	n.d. - <0.01	<0.01 (4)	4902/77	
				35	n.d.	n.d. (3)		
				42/43	n.d.	n.d. (3)		
				59-85	n.d.	n. d. (6)		
				葉	0	2.57	2.57 (1)	
					13	0.24	0.24 (1)	
					21	<0.01	<0.01 (1)	
					28/30	n.d. - 0.02	<0.01 (4)	
					35	n.d.	n.d. (3)	
					42/43	n.d.	n.d. (3)	
					59-85	n.d.	n.d. (6)	
ジャガイモ	200- 300 g/ha	3	FRG	0	0.06 - 0.11	0.08 (3)	BAYER	
				14	<0.01 - 0.01	0.01 (3)	4900-	
				21/22	0.01 - 0.05	0.02 (3)	4902/74	
				28/29	<0.01	<0.01 (3)		
リンゴ	0.025	4	FRG	0	0.81 - 0.88	0.85 (3)	4900-	
				7	0.48 - 0.64	0.54 (3)	4902/75	
				14	0.47 - 0.59	0.52 (3)		
				21	0.42 - 0.54	0.47 (3)		
				28	0.25 - 0.41	0.33 (3)		

括弧の値はその結果になった数を示す

表 6. 様々な作物の試験で使したオキシデメトン-メチルの残留物

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.					
					範囲	平均						
サトウダイコン 根	200 g/ha	4	FRG	0	0.02 - 0.05	0.03 (3)	BAYER 4842- 4844/79					
				28	0.02 - 0.05	0.03 (3)						
				35	0.02 - 0.05	0.03 (3)						
				42	0.02 - 0.05	0.03 (3)						
				49	0.02 - 0.05	0.03 (3)						
				77-88	0.02 - 0.05	0.04 (3)						
				葉	0	1.11 - 2.02		1.58 (3)				
					28	0.02 - 0.03		0.03 (3)				
					35	0.02 - 0.03		0.03 (3)				
					42	0.02 - 0.34		0.13 (3)				
					49	0.02 - 0.36		0.14 (3)				
					77-88	0.02 - 0.03		0.03 (3)				
					ジャガイモ	-200 300 g/ha		3	FRG	0	<0.02 - 0.04*	0.03 (3)
				14						0.04 - 0.10*	0.07 (3)	
21/22	0.02 - 0.08*	0.04 (3)										
28	0.04*	0.04 (1)										
リンゴ	0,025 %	4	FRG	0			<0.04 - 1.9			0.74 (6)	BAYER 4823- 4824/75	
				10/14	<0.04 - 1.5	0.54 (6)						
				21	<0.04 - 0.96	0.33 (6)						
				28	<0.04 - 0.56	0.22 (6)						
				35	<0.04 - 0.46	0.24 (6)						

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
ナシ	0.025%	4	FRG	0	0.04 - 1.7	0.71 (4)	BAYER
				10	<0.01 - 0.67	0.26 (4)	4809-
				21	n.d. - 0.49	0.16 (4)	4810/82
				28	n.d. - 0.33	0.12 (4)	4821-
				35	n.d. - 0.30	0.10 (4)	4822/82
イチゴ	0.025%	2	FRG	0	0.41 - 0.58	0.50 (2)	BAYER
				7	0.23	0.23 (2)	4808-
				14	0.09 - 0.11	0.10 (2)	4809/76
				21	0.03 - 0.06	0.05 (2)	
				28	0.02	0.02 (2)	
クロスグリ	0.025%	2	FRG	0	1.9 - 9.2	5.71 (6)	BAYER
				7	0.89 - 4.02	3.02 (6)	4800-
				12-14	0.50 - 2.4	1.65 (6)	4802/76
				19/21	0.41 - 1.59	1.13 (6)	4834-
				26/28	0.22 - 1.33	0.79 (6)	4836/79
				33/35	0.30 - 0.73	0.49 (4)	
アカスグリ	0.025%	2	FRG	0	2.87 - 7.91	5.22 (6)	BAYER
				7	0.55 - 5.16	2.65 (6)	4803-
				14	0.42 - 4.40	1.87 (6)	4805/76
				21	0.37 - 2.61	1.50 (6)	4837-
				28	0.41 - 1.17	0.91 (6)	4839/79
				35	0.28 - 1.28	0.69 (3)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
サクランボ	0.025%	4	FRG	0	1.08 - 2.16	1.76 (3)	BAYER
				7	1.01 - 1.57	1.26 (3)	4825-
				14	<0.04- 1.39	0.52 (3)	4827/79
				21	0.12 - 1.32	0.58 (3)	
				28	<0.04 - 0.62	0.41 (3)	
モモ	0.025%	4	FRG	0	<0.04 - 6.0	2.22 (6)	BAYER
				7	<0.04 - 1.3	0.64 (6)	465-
				14	<0.04 - 1.3	0.53 (6)	467/73
				21	<0.04 - 0.56	0.23 (6)	4832/79
				28	<0.04 - 0.4	0.18 (6)	4805- 4806/80
プラム	0.025%	2-4	FRG	0	0.12 - 0.76	0.37 (6)	BAYER
				7	0.1 - 0.60	0.25 (6)	462-
				14	<0.04 - 0.41	0.21 (6)	464/73
				21	0.06 - 0.61	0.27 (6)	4828-
				28	0.08 - 0.24	0.14 (6)	4830/79
ブドウ	0.025%	3	FRG	0	0.55 - 1.9	1.11 (5)	BAYER
				21	0.5 - 1.4	0.88 (5)	4837-
				28	0.05 - 0.87	0.55 (5)	4839/75
				55	0.1 - 0.55	0.43 (5)	4840-
				42	0.06 - 0.75	0.41 (5)	4841/79
				49	0.07 - 0.7	0.41 (5)	
				62	0.05	0.05 (1)	
マスト				0.07 - 0.65	0.36 (3)		

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
ワイン	-0.045 0.075%	2	USA		0.08 - 0.4	0.26 (3)	
				49	0.42 - 1.21	0.93 (3)	MOBAY
				56/58	0.10 - 0.72	0.40 (4)	45057,
				61/63	<0.05- 2.43	0.92 (4)	43063,
				72	0.19	0.19 (1)	69786,
				91-151	<0.05	<0.05 (6)	69800,
						69801,	
ジュース				122	<0.05	<0.05 (1)	69803
湿った絞りか す				122	<0.05	<0.05 (1)	
乾燥した絞り かす				122	<0.05	<0.05 (1)	
オオムギ 生草	125 g/ha	2	FRG				BAYER
				0	2.0 - 2.9	2.5 (3)	4803
				7	0.33 - 3.2	1.88 (3)	4805/82
				14	0.11	0.11 (1)	
穂				0	1.6 - 3.8	2.47 (3)	
				7	0.38 - 3.5	1.63 (3)	
				14	0.12	0.12 (1)	
ワラ				14	0.65 - 1.1	0.88 (2)	
				21	<0.01 - 0.97	0.36 (3)	
				28	<0.01 - <0.02	<0.02 (3)	
粒				14	0.04 - 0.25	0.15 (2)	
				21	<0.01 - 0.1	0.05 (5)	
				28	<0.01 - 0.08	0.04 (3)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
オートムギ 生草	125 g/ha	2	FRG	0	0.48 - 2.5	1.57 (3)	BAYER
				7	0.01 - 1.7	1.00 (3)	4800-
				14	0.01 - 0.77	0.31 (3)	4802/82
				0	0.25 - 3.40	1.78 (3)	
				7	0.18 - 1.7	0.96 (3)	
				14	0.18 - 1.1	0.67 (3)	
				21	<0.02 - 0.12	0.07 (3)	
				28	<0.02 - 0.17	0.06 (3)	
				21	<0.02 - 0.08	0.03 (3)	
小麦 生草	200 g/ha	2	FRG	28	<0.02 - 0.03	0.02 (3)	
				0	1.63	1.63 (1)	BAYER
				7	0.28	0.28 (1)	4800-
				14	0.33	0.33 (1)	4802/79
				0	0.27 - 1.80	1.07 (3)	
				7	<0.05 - 0.24	0.16 (3)	
				14	<0.02 - 0.09	0.04 (5)	
				21	<0.02	<0.02 (1)	
				0	<0.05 - 1.60	0.81 (2)	
ワラ				7	<0.05	<0.05 (2)	
				14	<0.05	<0.05 (2)	
				21	<0.05 - 0.04	<0.05 (2)	
				28	<0.05 - 0.02	<0.05 (3)	
				35	n.d.	n.d. (1)	
				42	n.d.	n.d. (1)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
粒				21	<0.05 - 0.07	<0.05 (2)	
				28	<0.02 - 0.22	0.09 (3)	
				35	n.d.	n.d. (1)	
				42	n.d.	n.d. (1)	
トウモロコシ 生草	560 g/ha	3	USA	0	2.18 - 16.7	10.23 (7)	MOBAY 67456,
				3	0.30 - 10.4	3.87 (7)	67457,
				7	0.98 - 4.87	1.90 (6)	67459,
				14	0.15 - 3.36	1.53 (4)	67491-
				21	0.10 - 2.73	0.85 (4)	67494
ミルクステージ 粒				0	<0.01 - 0.06	0.03 (7)	
				3	<0.01 - 0.04	0.02 (3)	
				7	<0.01	<0.01 (3)	
				14	<0.01	<0.01 (3)	
				21	<0.01	<0.01 (3)	
ミルクステージ 穂軸				0	<0.01 - 0.16	0.04 (7)	
				3	<0.01 - 0.07	0.03 (3)	
				7	<0.01 - 0.01	<0.01 (5)	
				14	<0.01	<0.01 (3)	
				21	<0.01	<0.01 (5)	
ミルクステージ 皮				0	0.19 - 1.69	0.84 (7)	
				3	0.05 - 0.98	0.64 (3)	
				7	0.27 - 0.56	0.41 (3)	
				14	<0.01 - 0.56	0.25 (3)	
				21	<0.01 - 0.09	0.04 (5)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
乾燥飼料				52/64	<0.01 - 0.13	0.07 (3)	
乾燥粒				52/64	<0.01	<0.01 (3)	
乾燥穂軸				52/64	<0.01	<0.01 (3)	
乾燥皮				52/64	<0.01 - 0.04	0.02 (3)	
ソルガム 飼料	560 g/ha	3	USA	7	1.88 - 2.63	2.26 (2)	MOBAY 41027,
				14-16	0.15 - 2.59	0.70 (11)	41028,
				21	0.13 - 0.66	0.41 (3)	41031,
				28-31	0.09 - 0.22	0.16 (8)	41055,
				55	0.09 - 0.18	0.14 (3)	43449,
				42/45	0.04 - 0.16	0.12 (7)	46356, 46357,
粒				7	0.24 - 0.31	0.28 (2)	46545,
				14/15	0.05 - 3.00	0.88 (7)	46547,
				20/21	0.03 - 1.10	0.58 (4)	46549,
				28	<0.01 - 1.11	0.41 (4)	46550,
				35	0.03 - 0.86	0.38 (5)	46553,
				42/45	0.02 - 0.62	0.23 (8)	
アルファルファ	560 g/ha	1	USA	0	6.72 - 21.2	12.47 (5)	MOBAY
				7	1.17 - 18.0	5.68 (5)	51193,
				14	0.20 - 5.09	1.68 (5)	51199,
				21	<0.05 - 1.10	0.32 (5)	51200,
				28	0.58	0.58 (1)	51221, 51383

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日),	残留物 mg/kg 範囲	平均	レポート No.
豆	560 g/ha	2	USA				MOBAY
乾燥豆				41-48	<0.01	<0.01 (10)	54122,
				55-62	<0.01	<0.01 (10)	66523,
				69-76	<0.01	<0.01 (10)	66525,
							66681,
乾燥つる				41-48	<0.01- 0.12	0.02 (10)	67180
				60-62	<0.01 - 0.05	0.01 (10)	67185
				75/76	<0.01 - 0.05	<0.01 (10)	
ツルナシイン ゲンマメ	225 g/ha	3	FRG				BAYER
豆				0	<0.02 - 0.05	0.03 (2)	4819-
				4	<0.02 - 0.05	0.03 (2)	4820/79
				7	<0.04 - 0.05	<0.04 (2)	
				14	<0.04 - 0.05	<0.04 (2)	
				21	<0.04 - 0.05	<0.04 (2)	
鞘				0	0.04 - 0.06	0.05 (2)	
				4	n.d. - <0.04	<0.04 (2)	
				7	n.d. - <0.04	<0.04 (2)	
				14	n.d. - <0.04	<0.04 (2)	
				21	n.d. - <0.04	<0.04 (2)	
わら				0	1.83 - 2.09	1.96 (2)	
				4	0.1 - 0.76	0.43 (2)	
				7	0.04 - 0.24	0.14 (2)	
				14	0.04	0.04 (2)	
				21	<0.03 - 0.04	<0.05 (2)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
つる性の豆	300 g/ha	3	FRG	0	<0.04 - 0.56	0.29 (2)	BAYER
				4	<0.04 - 0.41	0.22 (2)	4821-
				7	<0.04 - 0.25	0.14 (2)	4822/79
				14	<0.04 - 0.07	0.05 (2)	
				21	<0.04	<0.04 (2)	
サヤエンドウ	-150	2-3	FRG				BAYER
サヤエンドウ と鞘	225 g/ha	0		0.08 - 0.32	0.19 (3)	4856-	
							4858/75
サヤエンドウ				0	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	4811-
				4	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	4812/79
				7	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	
				14	<0.02 - 0.07	<0.05 (5)	
				21	<0.02 - 0.05	<0.05 (5)	
				28	<0.02 - 0.04	<0.05 (2)	
				35	<0.02 - <0.04	<0.05 (2)	
鞘				0	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	
				4	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	
				7	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	
				14	0.02 - <0.06	<0.05 (5)	
				21	0.01 - <0.06	<0.05 (5)	
				28	0.01 - 0.04	<0.05 (2)	
				35	<0.02 - <0.04	<0.05 (2)	
わら				0	0.40 - 2.32	1.66 (3)	
				14	<0.05 - <0.06	<0.05 (2)	
				21	<0.05	<0.05 (1)	
				35	0.01 - <0.04	0.02 (2)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
キュウリ	150 g/ha	3	FRG	0	<0.02 - <0.05	<0.02 (3)	BAYER
				1	<0.02 - <0.05	<0.02 (3)	4813-
				4	<0.04 - 0.06	<0.04 (3)	4815/79
				7	<0.04 - <0.05	<0.04 (3)	
				14	<0.04 - <0.05	<0.04 (3)	
ケール	150 g/ha	2	FRG	0	1.69 - 3.48	2.59 (2)	BAYER
				7	<0.06 - 0.28	0.16 (2)	4809-
				14	<0.05 - 0.10	0.06 (2)	4810/79
				21	<0.05 - 0.09	0.06 (2)	
				28	n.d. - <0.05	<0.05 (2)	
芽キャベツ	250 g/ha	1	NL	29	n.d.	n.d. (2)	BAYER
							4808-
							4809/78
	560 g/ha	3	USA	0	0.24 - 2.75	1.42 (5)	MOBAY
				3-4	0.10 - 1.62	0.77 (5)	68695,
			7	0.06 - 0.96	0.46 (4)	&9177,	
			10	0.02 - 0.47	0.26 (5)	82487-	
			14/17	0.02 - 0.71	0.31 (5)	82489	
カリフラワー	150 g/ha	2	FRG	0	<0.03 - <0.05	<0.05 (2)	BAYER
				7	<0.03 - <0.05	<0.05 (2)	4810-
				14	<0.03 - <0.05	<0.06 (2)	4812/76
				21	<0.03 - <0.05	<0.05 (2)	4805-
				28	<0.03 - <0.05	<0.05 (2)	4806/79

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
茎				0	<0.02 - <0.05	<0.05 (2)	
				7	<0.02 - <0.05	<0.05 (2)	
				14	<0.02 - <0.05	<0.05 (2)	
				21	<0.02 - <0.05	<0.05 (2)	
				28	<0.02 - <0.05	<0.05 (2)	
カリフラワー, 全体				0	0.08 - 0.21	0.17 (3)	
				7	<0.01 - 0.01	<0.01 (3)	
				14	<0.01	<0.01 (3)	
				21	n.d.	n.d. (3)	
白キャベツ	150 g/ha	2	FRG	0	0.7	0.70 (1)	BAYER 4805/79
				7	<0.04	<0.04 (1)	
				14	<0.04	<0.04 (1)	
				21	<0.04	<0.04 (1)	
				28	<0.04	<0.04 (1)	
サヴォイキャ ベツ	150 g/ha	2-3	FRG	0	0.35 - 2.55	1.16 (4)	BAYER 4827/75 4829/75 4850/75 4817/76
				7	0.03 - 0.15	0.08 (3)	
				14	n.d. - 0.04	<0.04 (4)	
				21/22	n.d. - 0.05	<0.05 (4)	
				28/29	n.d.	n.d. (4)	
				36	n.d.	n.d. (1)	
コールラビ 塊茎	150 g/ha	2	FRG	0	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	BAYER 4804/79 4800/80
				7	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	
				14	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	
				21	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	
				28	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
葉				0	0.48 - 3.59	2.04 (2)	
				7	<0.06 - 0.62	0.33 (2)	
				14	<0.06 - 0.22	0.13 (2)	
				21	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	
				28	n.d. - <0.06	<0.06 (2)	
ニラネギ	150 g/ha	2	FRG	0	0.29 - 0.61	0.45 (2)	BAYER
				7	<0.04	<0.04 (2)	4807-
				14	<0.04	<0.04 (2)	4808/79
				21	<0.04	<0.04 (2)	
				28	<0.04	<0.04 (2)	
結球レタス	150 g/ha	1	FRG	0	2.0 - 9.1	5.74 (6)	BAYER
				8	0.25 - 0.79	0.59 (6)	4800-
				14	0.05 - 0.48	0.21 (6)	4802/75
				21	0.01 - 0.09	0.03 (6)	4824-
				28	0.01 - 0.02	0.01 (6)	4826/75
	560 g/ha	1-3	USA	0	8.15 - 9.58	8.87 (2)	MOBAY
				3	5.79 - 15.8	9.34 (5)	39674-
				6-7	0.16 - 12.5	4.04 (15)	39676,
				10-15	0.06 - 5.74	1.37 (25)	41156-
				20-25	<0.01 - 2.85	0.65 (26)	41165,
				24-28	<0.04 - 1.35	0.62 (11)	67466,
				35	0.1	0.10 (1)	67478-

表 6. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔 (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
				42	0.09	0.09 (1)	67480, 67483, 67653- 67655, 67929- 67931, 67957, 69462- 69465
トマト	150- 225 g/ha	3-4	FRG	0	<0.04 - 0.12	0.09 (6)	BAYER
				1	<0.04 - 0.29	0.13 (6)	4803-
				4	<0.04 - 0.05	<0.04 (5)	4805/75
				7	<0.02 - 0.19	0.08 (6)	4816-
				14	<0.04 - 0.11	0.07 (6)	4818/79
球根タマネギ	840 g/ha	3-4	USA	30/31	<0.01 - 0.02	<0.01 (11)	MOBAY 31518- 31523, 31577- 31579, 31632, 31691
コショウ	560 g/ha	2	USA	0	n.d - 4.9	0.7 (9)	MOBAY
				2-4	0.1 - 1.6	0.4 (9)	-18311
				6-7	n.d. - 2.[]	1.0 (2)	18317
				14	0.2 - 0.7	0.5 (2)	18329, 18330

表 6. (つづき)

デメトン-S-メチルとして算出された残留物

*デメトン-S-メチル スルホキシドとして算出された残留物

括弧の数字はその結果になった数を示す。

表 7. 様々な作物の試験で使⽤したデメトン-S-メチル スルホンの残留物

作物	⽤量 a.i.	散布回数	国	間隔, (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
リンゴ	0.015%	4-6	FRG	0	0.21 - 0.89	0.43 (7)	BAYER
				10	<0.01 - 0.33	0.16 (3)	4201/78
				14	0.10 - 0.36	0.21 (4)	4200-
				21	<0.01 - 0.33	0.15 (7)	4202/79
				28	n.d. - 0.47	0.12 (7)	4200-
				35	n.d. - 0.37	0.09 (Z)	4201/82 4210/82
ナシ	0.015%	4-5	FRG	0	0.01 - 0.49	0.29 (3)	BAYER
				10	n.d. - 0.25	0.13 (3)	4203-
				21	n.d. - 0.09	0.05 (3)	4204/82
				28	n.d. - 0.07	0.04 (3)	4211/82
				35	n.d. - 0.06	0.03 (3)	
イチゴ	0.015%	4-5	FRG	25	0.05 - 0.06	0.06 (2)	BAYER
				28	0.02 - 0.04	0.03 (3)	459-
				34	0.01 - 0.02	0.02 (3)	461/73
				41	n.d.	n.d. (3)	
クロスグリ	0.015%	3	FRG	0	1.24 - 2.53	1.82 (3)	BAYER
				7	0.84 - 1.33	1.10 (3)	4203-
				14	0.46 - 0.55	0.49 (3)	4205/76
				21	0.29 - 0.59	0.43 (3)	
				28	0.15 - 0.22	0.18 (3)	
				35	0.05 - 0.10	0.08 (3)	

表 7. (つづき)

作物	用量 a.i.	散布回数	国	間隔, (日)	残留物 mg/kg		レポート No.
					範囲	平均	
アカスグリ	0.015%	3	FRG	0	0.42 - 1.02	0.70 (3)	BAYER
				21	0.07 - 0.54	0.23 (3)	4203-
				28	0.04 - 0.32	0.13 (3)	4205/75
				35	0.03 - 0.12	0.06 (3)	
				42	0.04 - 0.14	0.07 (3)	
サクランボ	0.015%	3	FRG	0	1.58 - 2.33	2.00 (3)	BAYER
				14	0.69 - 1.06	0.78 (3)	4204-
				21	0.37 - 0.55	0.45 (3)	4206/78
				28	0.19 - 0.22	0.20 (3)	
				35	0.14 - 0.27	0.19 (3)	
プラム	0.015%	5	FRG	0	0.04 - 1.1	0.54 (5)	BAYER
				14	0.05 - 1.6	0.44 (5)	4202-
				21	0.07 - 0.57	0.25 (5)	4203/78
				28	0.05 - 0.56	0.25 (5)	4203-
				35	0.04 - 0.54	0.22 (5)	4205/79
ブドウ	0.015%	3	FRG	0	0.13 - 2.14	0.92 (7)	BAYER
				35	0.04 - 0.85	0.34 (7)	4207/77
				42	0.03 - 0.34	0.17 (7)	4207-
				49	0.03 - 0.26	0.14 (7)	4210/78
				56	0.02 - 0.34	0.13 (7)	4206-
				63	0.02 - 0.17	0.10 (2)	4207/79
				49-63	0.01 - 0.48	0.09 (8)	
49-65	0.01 - 0.5	0.11 (8)					

デメトン-S-メチルとして算出された残留物
括弧の数字はその結果になった数を示す。

環境中でデメトン-S-メチルスルホンの直接光照射による分解性はないことがわかった (Wilmes 1982)。

24 種類の殺虫剤について、吸着性のない砂からきめの細かい粘土まで土壌特性の異なる 6 種類の土壌薄層を用いた試験結果では、オキシデメトン-メチルの比較的高い水溶解性に相関して比較的高い移動性を示した (Thornton *et al.*, 1976)。

オキシデメトン-メチル(メトキシ-¹⁴C)が微砂質壤土および壤土に処理され、23°C で 60 日間培養

された。その期間中に、それぞれの土壌で 75%および 79%の放射活性が $^{14}\text{CO}_2$ として回収された。1%の放射活性のみが有機溶媒可溶性であった。少量の残留放射能が水に溶解性のもの、そして無機物の残留物であり、またフミン酸とフルボ酸にも含まれた。フルボ酸中のほとんどの残留放射能は抽出可能である (Houseworth and Tweedy, 1974)。オキシデメトン-メチルのエチレン標識、メトキシ標識体ともに大量の $^{14}\text{CO}_2$ を生成したこと (それぞれ 57 日および 49 日後に 59%および 79%) で示されるように、オキシデメトン-メチルは好気条件下での土壌で大部分が分解される。各標識のほぼ全ての残留 ^{14}C は抽出不可能であった。嫌気条件下での親化合物の分解もまた速やかであったが (半減期は 1 日未満)、57 日後で 24%の ^{14}C がまだ抽出可能であり、8%のみが $^{14}\text{CO}_2$ として発生していたことから、分解は完全でなかった。4 種類の水溶性の土壌分解物が 5 種類の有機溶媒可溶性分解物質とともに同定された。代謝経路は図 1 に示している (Phul and Hurley, 1978)。

オキシデメトン-メチルは *Pseudomonas putida* 1453 によりチオエステル結合の開裂で、3 種類の主な化合物: 2-(エチルスルフィニル) エタンチオール、2-(エチルスルホニル) エタンチオール、ビス-/2-(エチルスルフィニル) エチル/ジスルフィドを生成する。*Nocardia* sp. DSM 43252 はオキシデメトン-メチルを酸化、脱離、加水分解により、他の 3 種類の分解物質: ビス-/2-(エチルスルホニル) エチルジスルフィド、ビス-2-(エチルスルフィニル) エチルスルフィド、ビス-2-(エチルスルホニル) エチルスルフィドに変換する。培養液の水相には、0,0-ジメチルホスホロチオエートが検出された (Ziegler et al, 1980)。

エチレン- ^{14}C -デメトン-S-メチルスルホンを土壌 (BBA (Federal Biological Agency) 公報 No. 36、第二版で特定される標準土壌 1、タイプ 2.2) に処理し 28 日後には、30% の ^{14}C 活性が $^{14}\text{CO}_2$ として排出された。

無機化に至る中間代謝物を代表するデメトン-S-メチルスルホンの変換生成物が、核磁気共鳴質量分析法で単離・同定された。

土壌でのデメトン-S-メチルスルホンの主な変換生成物として、2-エチルスルホニルエタンスルホン酸(VI)が同定された。この高極性化合物の濃度は時間の経過と共に継続的に増加し、73 日後に処理された放射能の最大で 10.8%まで達した。著しく低極性の 2-エチルスルホニルエタンチオール(IV)は、水およびメタノールに溶解性であり、最大で 3.7%に達した。

高極性化合物(II)は、31 日後に最高濃度が 4.9%に達し、26 日後もまだ 1.9%の濃度で検出可能であり、(III)は非常に少量が検出された (<1%)。

著しく低極性の IV の酸化生成物であるジスルフィド(V)は、73 日後に最大濃度が 2.2%に達し、126 日後には、非常に微量が検出可能であった (0.66%)。非極性の分解物 VII (処理された ^{14}C の 1.1%) は同定できなかった。

$^{14}\text{CO}_2$ の生成結果と比較するために、かなり高い濃度の親化合物を用いて分解物の構造を同定する試験が行われた。親化合物の濃度を大幅に上げると、無機化が遅延することが知られている。一方

で、“正常”な反応条件では中間物の蓄積の検出が困難または全く検出されないという結果が頻繁に起こる。図2は、土壌におけるデメトン-S-メチルスルホンの推定の分解経路を示す(Wagner and Oehlmann, 1980)。土壌での ^{14}C オキシデメトン-メチルの残留時間と植物の成長との影響を検討するため、トウモロコシと綿を [^{14}C] オキシデメトン-メチル処理した土壌で成長させ、収穫した。土壌を休耕させた後、アルファルファとトウモロコシを処理した土壌で成長させ、その一部をメタノール/水で抽出し、続いて収穫した。

最初にトウモロコシと綿が収穫されたときには、 [^{14}C] オキシデメトン-メチル処理土壌には16%の放射活性が残留物として含まれた。これらの植物は、処理放射能の1.2%を吸収した。土壌には処理後1年たっても、13%の放射能(全て土壌結合されている)が残留していた。輪作作物であるアルファルファおよびトウモロコシは、 ^{14}C を抽出した土壌で育てられた。抽出された土壌と非抽出の土壌で育てた植物間で、残留物の取込には有意な違いは見出されなかった(Shaw II, 1975)。

商業目的または消費目的の食品の残留物 (原文、25 ページ)

英国、1982

小売販売の時点で採取したレタスの検体(1981年7月～1982年4月)を残留物の多成分分析法で分析した。デメトン-S-メチルの検出限界(スルホンとして)は0.01 mg/kg で、80%が回収された。結果を表8に示す。

表 8. 小売販売時点でのレタスのデメトン-S-メチルの残留物

	分析総数	残留物の範囲	
		mg/kg	範囲中の数
国産(UK)	65	< 0.1	56
		0.1 - 0.5	5
		0.5 - 1.0	3
		2.6	1
輸入	101	< 0.1	101
	166		166

更に1981年後半に、輸入レタスの47検体(22検体がオランダ、8検体が米国、6検体がスペイン、5検体がイスラエル、4検体がフランス、1検体がルーマニアとキプロス産)の有機リン酸系殺虫剤の残留物の試験が行われた。酸化段階では修正された Watts et al. 法が使われた。回収率は

80-95%で、検出限界はMRLの10分の1未満であった。デメトン-S-メチル群の残留物はこれらの検体では検出されなかった。

1982年、木になる果物の24検体を英国の生産者から直接入手し、残留物の多成分分析法で殺菌剤の試験を行った。添加されたデメトン-S-メチルはスルホンとして測定され、回収率は90-100%であった。3つの検体にデメトン-S-メチル製剤を噴霧し、得られた残留物のデータは以下のようであった：

検体	収穫日	最終散布から 収穫までの 間隔 (日)	残留物 mg/kg
リンゴ: ディスカバリー	20/8	54	< 0.05
ミラズ苗木	20/8	54	< 0.05
プラム:	2/8	84	< 0.05

1982年5月～8月に小売店舗と生産者から直接得たソフトフルーツの残留物データが入手された。殺虫剤の残留物を多成分分析法で分析した。検出限界は0.05 mg/kgで、回収は66%と75%であった。結果を表9に示す。

生産者から直接検体(イチゴ17検体、グーズベリー6検体、スグリ14検体、液果16検体)を入手し、1検体のみ(グーズベリー)で検出可能なデメトン-S-メチルの残留物(0.10:0.25mg/kg)が最後の散布から収穫までの間で、32日後に検出された。

残留物の分析方法

Hill et al. (1984)は、デメトン-S-メチルおよびその後のスルホンへの変換も含めた有機リン酸系殺虫剤の残留物の定量測定のルーチン法に関する実験条件について報告している。

国内の最大残留基準 (原文、26 ページ)

各国のMRLが会議で報告され、これらは表10に示した(1983年3月現在)。

評価 (原文、26 ページ)

会議では多くの作物の残留物試験のデータが考慮された。概して、試験の結果は1973年に推定された最大残留基準の値を支持し、会議では新たにサクランボ(1 mg/kg)、ケール(0.2)、鱗茎菜類(0.1)、トマト(0.2)、コショウ(1)などの製品についての最大残留基準の推定が可能となった。

会議は、アブラナ属の葉物野菜群のグループでのGL 0.2 mg/kg を、ブロッコリー、芽キャベツ、キャベツ、カリフラワー、ケールについての独立したGL 0.2 mg/kg に置換えることを提案した。穀草類（“生の穀物”）の商品分類は“穀物”と再定義された。

表 9. 小売のソフトフルーツの検体でのデメトン-S-メチル残留物

果物	検査サンプル数	残留物 mg/kg
イチゴ (UK 産)	23	0.16 が1つ; 0.79 が1つ その他は検出不可能 (ND)
イチゴ (輸入)	18	ND
グーズベリー (UK)	8	ND
クロ/アカスグリ (UK)	13	ND
ベリー (ラズベリー, ローガンベリー ブラックベリー) (UK)	15	ND

表 10. 各国の最大残留基準
オキシデメトン-メチル

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
オーストラリア 1)	穀物		0.5	
	葉草		0.5	
	ホップ		0.5	
	マカデミアナッツ		0.05	2)
	油糧種子		0.5	
	ナシ状果実		0.5	
	核果		0.5	
	イチゴ		0.5	
	トマト		0.5	
	野菜		0.5	
		水		0.03
オーストリア	穀物	35	0.4	3)
	果物	35	0.4	3)
	ジャガイモ	35	0.2	3)
	サトウダイコン	35	0.4	3)
	野菜 (ニンジンを除く)	35	0.4	3)
	その他作物		0.05	3)
ベルギー	ニンジン	28	0	3)
	果物(柑橘類を除く)	28	0.4	3)
	ジャガイモ	28	0.1	3)
	サトウダイコン	28		
	野菜 (ニンジンを除く)	28	0.4	3)

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
ブラジル 3)	リンゴ		1.0	
	大麦		0.2	
	綿		0.2	
	キュウリ		0.2	
	ナス		0.2	
	トウモロコシ		0.2	
	メロン		0.2	
	オオトムギ		0.2	
	モモ		1.0	
	ナシ		0.5	
	プラム		1.0	
	ジャガイモ		0.2	
	カボチャ		0.2	
	マルメロ		0.5	
	米		0.2	
	ハイビスカス		0.05 2)	
	ライ麦		0.2	
	ソルガム		0.2	
	トマト		0.5	
	小麦		0.2	
		卵 (殻のない)		0.05 2)
		肉		0.05 2)
	牛乳		0.05 2)	

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
カナダ	大麦		0.1 2)
	豆		0.1 2)
	アブラナ科		0.1 2)
	クランベリー		0.1 2)
	キュウリ		0.1 2)
	トウモロコシ		0.1 2)
	メロン		0.1 2)
	オオトムギ		0.1 2)
	サヤエンドウ		0.1 2)
	ジャガイモ		0.1 2)
	カボチャ		0.1 2)
	イチゴ		0.1 2)
	サトウダイコン		0.1 2)
	カブ		0.1 2)
小麦		0.1 2)	
キプロス	柑橘系果物	20	
	ブドウ	20	
	ナシ状果実	20	
	ジャガイモ	20	
	核果	20	
	野菜	20	
デンマーク EC 5)	一般作物 4)	28	
	ニンジン		0
	その他 作物		0.4
フィンランド	飼料作物		0.4 7)
	食用作物		0.4 7)
	果物	35	

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
フランス	ビート	21		
	ニンジン		0	6)
	穀物	21		
	果物	21	0.4	6)
	ブドウ	21		
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4	6)
	ドイツ 連邦共和国	液果類 (イチゴを除く)	21/28	8)
アブラナ科 (キャベツを除く)		21		
キャベツ		14/21	8)	0.5 3)
ニンジン		21		
穀物		21	0.2	3)
スグリ			2.0	3)
フィールド豆		21	0.5	3)
飼料用ビート		28		
果菜類		4		
ブドウ		42/60	8)	2.0 3)
ホップ		21	0.05	3)
マメ科野菜 (フィールド豆を除く)		7	0.5	3)
レタス		14		
葉物野菜		14	0.5	3)
モモ		28	1.0	3)
プラム		28	1.0	3)
ナシ状果実		28	1.0	3)
ジャガイモ		14/21	8)	2.0 3)
根菜		21		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
英国	茎野菜	14	0.5	3)
	核果	28	0.5	3)
	サトウダイコン	28	0.1	3)
	タバコ	7		
	野菜 (ニンジンを除く)		0.5	3)
	その他果物		0.5	3)
	その他食品作物		0.05	3)
	リンゴ、アンズ、豆、 ブラックベリー、アブラナ科、 ニンジン、セロリ、穀物 (大麦 と小麦を除く) サクランボ、キュウリ (温室)、スグリ (クロ、アカ、 シロ)、飼料 ビート、グーズベリー、 レタス (温室)、 ロガンベリー、飼料ビート ナッツ、パースニップ、モモ、 ナシ、エンドウマメ、プラム (ダムソンを含む)、ジャガイモ、 ラズベリー、イチゴ、 サトウダイコン、トマト (温室)	21		
	大麦、牧草、小麦	14		
	飼料ビート (貯蔵)、			
	飼料ビート (貯蔵)	10		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
インド	コーヒー、綿	25	
	飼料用ビート、ピーナッツ	30	
イスラエル	アーモンド、リンゴ、豆、 アブラナ科、柑橘系果物、 綿、 キュウリ、ナス、 野菜、ブドウ、メロン、 サヤエンドウ、コショウ、ジャガイモ、 カボチャ、サトウダイコン、 トマト、ズッキーニ	21	
	ニンジン	20	
	果物	20	0.4 9)
	野菜 (ニンジンを除く)	20	0.4 9)
イタリア	ニンジン	20	
日本	リンゴ	30	
ルクセンブルグ 5)	ニンジン		0.05
	穀物		0.2
	スグリ		2.0
	ブドウ		2.0
	プラム		1.0
	ナシ状果実		1.0
	ジャガイモ		0.2
	野菜 (ニンジンを除く)		0.5
	その他果物		0.5
	その他食品作物		0.05

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
メキシコ	アルファルファ	14/21 8)	5.0
	リンゴ	30	1.0
	グリーンビーンズ	21	0.5
	ブロッコリー	7	1.0
	芽キャベツ	24	
	キャベツ	7	1.0
	カンタロープ	14	0.3
	カリフラワー	7/14 8)	
	ヒヨコマメ	21	0.3
	チリ	14	
	柑橘類果実	30	
	キュウリ	14	1.0
	ナス	7/14 8)	1.0
	ブドウ(原文表記 grades)	30/90 8)	0.1
	ケール	24	
	レタス	14	2.0
	トウモロコシ	7/14 8)	0.5
	メロン (スイカは除く)	14	
	タマネギ	30	0.05
	オレンジ	7	1.0
	ナシ	30	0.3
	ピーカン	30	0.3
	コショウ		0.75
	プラム	30	
	ジャガイモ	7	0.1
	カボチャ	14	1.0
	紅花	7	1.0
	ソルガム	45	0.75
	イチゴ	14	2.0
	スイカ	7	0.3
	ズッキーニ	14	

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
オランダ	豆	28	0.4	6)
	ブラックベリー	28		
	ブロッコリー	28	0.4	6)
	芽キャベツ	28	0.4	6)
	カリフラワー	28	0.4	6)
	穀物	28	0.1	6)
	サクランボ	28		
	スグリ	28		
	ケール	28		
	モモ	28		
	サヤエンドウ	28	0.4	6)
	プラム	28		
	ジャガイモ	28	0.05	6)
	ラズベリー	28		
	少果樹 (屋外栽培の)	28	0.4	6)
	イチゴ	28		
パキスタン	チリ	60		
	セイヨウアブラナ(油かす)	60		
ポルトガル	農作物	35		
	果物 (イチゴを含む)	35		
	牧草	14		
	ジャガイモ	35		
	野菜	35		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
南アフリカ	リンゴ	21	0.4	6)
	アンズ		0.4	6)
	豆	10	0.2	6)
	芽キャベツ	14	0.2	6)
	キャベツ	14	0.2	6)
	カリフラワー	14	0.2	6)
	柑橘類果実	21	0.5	6)
	綿の種		0.1	6)
	ウリ科植物	21		
	ナス		0.2	6)
	トウモロコシ (緑)		0.2	6)
	オリーブ		0.1	6)
	タマネギ		0.1	6)
	モモ	21	0.4	6)
	ピーナッツ		0.1	6)
	ナシ	21	0.4	6)
	コショウ		0.2	6)
	プラム		0.4	6)
	ジャガイモ	21	0.2	6)
	ルーボスティー		0.1	6)
	ソルガム		0.2	6)
	トマト	21	0.2	6)
	小麦		0.2	6)
その他のアブラナ科	10	0.2	6)	
スペイン 5)	ビート	30		
	ニンジン		0	
	穀物	30		
	綿	30		
	果物	30	0.4	
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4	

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
スウェーデン 6)	ぬか		0.2
	穀物		0.2
	小麦粉 (穀物)		0.1
	果物		0.4
	オート麦フレーク		0.1
	ジャガイモ		0.2
	野菜		0.4
	小麦 フレーク		0.1
スイス	果物(サクランボは除く)	42	0.4 9)
	サトウダイコン	42	0.4 9)
台湾	リンゴ	30	
タイ	バナナ、 柑橘類果実、 コーヒー、 綿、 ブドウ、 トウモロコシ、 ヤエナリ、 ピーナッツ、 ジャガイモ、 米、 ソルガム、 大豆、 サトウキビ、 茶葉、 タバコ、 野菜	28-30	
	アメリカ	アルファルファ	21
	アルファルファ、 もみ殻と干草 (種子用に栽培)		11.0
	アルファルファ、 グリーンアップル		5.0 1.0
	豆	21	
	ブラックベリー	7	2.0
	ブロッコリー	7	1.0
	芽キャベツ	3	1.0

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	キャベツ	7	1.0
	カリフラワー	7	
	クローバー	21	
	クローバー、もみ殻と干草 (種子用に栽培)		11.0
	クローバー、グリーン		5.0
	綿	14	
	綿の種		0.1
	キュウリ		1.0
	ナス	7	1.0
	ハシバミ	105	0.05
	ブドウ	90	0.1
	レモン	7	1.0
	レタス	14/28 10)	2.0
	レタス	21 11)	2.0
	ライマメ飼料		2.0
	ライマメ		0.5
	トウモロコシ	7	
	(フィールドコーン、スイートコーン、 ポップコーン、粒と飼料)		
	トウモロコシ (飼い葉と飼料)		3.0
	トウモロコシ、粒		0.5
	(フレッシュコーン、スイートコーン、 粒と穂軸を含む)		
	メロン	14	0.3
	ミント	14	
	ミントの干草		12.5
	タマネギ, 乾球		0.05
	タマネギ (span.)	30	
	オレンジ	7	1.0
	コショウ		0.75

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	サヤエンドウ飼料	21	2.0
	サヤエンドウ干草	21	8.0
	ナシ	30	0.3
	サヤエンドウ	21	0.3
	プラム	35	1.0
	ジャガイモ	7	0.1
	プルーン	35	
	カボチャ	14	0.3
	ラズベリー	7	2.0
	サフラワー	7	1.0
	サヤマメ飼料	2.0	
	サヤマメ	0.5	
	ソルガム	2.0	
	(小麦粉を除く粉砕分)		
	ソルガム 飼料	21	2.0
	ソルガム粒	45	0.75
	スペアミント	14	
	イチゴ	3	
	サトウダイコン	30	0.3
	サトウダイコンの葉	30	0.5
	夏カボチャ	1	1.0
	カブ	7	0.3
	カブの葉	21	2.0
	クルミ	30	0.3
	冬カボチャ	14	0.3
	肉、脂肪と		0.01
	ウシ、ヤギ、ウマ、ブタの とヒツジの肉の副産物		
	乳		0.01

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
ユーゴスラビア	農作物	28	
	果物	28	0.5 6)
	ブドウ	28	
	ホップ	28	
	サトウダイコン	28	0.5 6)
	その他食品作物		0.05 6)

- 1) =デメトン-0、デメトン-S、デメトン-0-メチル、デメトン-S-メチルとオキシデメトン-メチルを含むデメトン
- 2) =検出限界値またはその前後のレベル
- 3) =オキシデメトン-メチル、デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホンの総和はデメトン-S-メチルと表される。
- 4) =短い生育期間の作物への散布はない
- 5) =オキシデメトン-メチル、デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホンの総和はそれぞれデメトン-S-メチルとして算出または表される
- 6) =オキシデメトン-メチル、デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホンの総和
- 7) =仮の
- 8) =処方に応じて
- 9) =オキシデメトン-メチルとデメトン-S-メチルスルホンの総和はデメトン-S-メチルスルホンとしてそれぞれ算出または表される
- 10) =カリフォルニア州とアリゾナ州で、散布量に応じて
- 11) =その他の州

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
デメトン-S-メチル スルホン("Gusathion MS"中)			
オーストリア 1)	穀物		0.2
	果物		0.4
	ジャガイモ		0.2
	サトウダイコン		0.4
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4
	その他作物		0.05
ベルギー 1)	ニンジン		0
	果物	42	
	果物 (柑橘系を除く)		0.4
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4
ブラジル 1)	リンゴ		1.0
	大麦		0.2
	綿		0.1
	キュウリ		0.2
	ナス		0.2
	トウモロコシ		0.2
	メロン		0.2
	オオトムギ		0.2
	モモ		1.0
	ナシ		0.5
	プラム		1.0
	ジャガイモ		0.2
	カボチャ		0.2

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
デンマーク	マルメロ		0.5
	米		0.2
	ハイビスカス		0.05
	ライ麦		0.2
	ソルガム		0.2
	トマト		0.5
	スイカ		0.2
	小麦		0.2
	卵 (殻のない)		0.05 2)
	肉		0.05 2)
	牛乳		0.05 2)
	ニンジン		0.05 2)
	穀物 (生)		0.2
	果物		0.5
	ブドウ		0.5
	ジャガイモ		0.2
	野菜 (ニンジンを除く)		0.5
	その他根菜類		0.5
	動物性脂肪		0.05 2)
	卵		0.05 2)
肉		0.05 2)	
牛乳		0.05 2)	
乳製品		0.05 2)	
ヨーロッパ 共同体 3)	ニンジン		0
	その他作物		0.4

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
フランス	ビート	21		
	ニンジン		0	4)
	果物	21	0.4	4)
	ブドウ	21		
	ジャガイモ	21		
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4	4)
ドイツ連邦 共和国	穀物		0.2	1)
	サクランボ	28	0.5	1)
	スグリ		2.0	1)
	ブドウ	49	2.0	1)
	モモ		1.0	1)
	プラム	35	1.0	1)
	ナシ状果実	28	1.0	1)
	ジャガイモ		0.2	1)
	プルーン	35		
	サトウダイコン		0.1	1)
	野菜 (ニンジンを除く)		0.1	1)
	その他果物		0.5	1)
	その他食用作物		0.05	1)
	イタリア	リンゴ	35	
ビート		35		
ニンジン			0	3)
柑橘類果実		35		
果物			0.4	3)
ブドウ		35		
モモ		35		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
ルクセンブルグ 5)	ナシ	35	
	ジャガイモ	35	
	野菜 (ニンジンを除く)	35	0.4 3)
	ニンジン		0.05
	穀物		0.2
	スグリ		2.0
	ブドウ		2.0
	プラム		1.0
	ナシ状果実		1.0
	ジャガイモ		0.2
	野菜 (ニンジンを除く)		0.5
	その他果物		0.5
	その他食用作物		0.05
	オランダ 4)	豆	
液果類(屋外栽培)			0.4
アブラナ科			0.4
穀物			0.05
サヤエンドウ			0.4
ジャガイモ			0.05
ポルトガル	リンゴ	21	
	柑橘類果実	91	
	牧草	14	
	ナシ	21	

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
南アフリカ 4)	リンゴ		0.4
	アンズ		0.4
	豆		0.2
	柑橘類果実		0.5
	綿の種		0.1
	アブラナ科		0.2
	ナス		0.2
	トウモロコシ (緑)		0.2
	オリーブ		0.1
	タマネギ		0.1
	モモ		0.4
	ピーナッツ		0.1
	ナシ		0.4
	コショウ		0.2
	プラム		0.4
	ジャガイモ		0.2
	ルイボス茶		0.1
	ソルガム		0.2
	トマト		0.2
	小麦		0.2
スペイン	ニンジン		0 3)
	綿	28	
	果物		0.4 3)
	ナシ状果果実	28	0.4 3)
	核果	28	0.4 3)
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4 3)

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
スウェーデン 4)	ぬか		0.2
	穀物		0.2
	小麦粉 (穀物)		0.2
	果物		0.4
	オート麦フレーク		0.1
	ジャガイモ		0.2
	野菜		0.4
	小麦フレーク		0.1
スイス	果物	42	0.4 6)
	サトウダイコン	42	0.4 6)
アメリカ	アルファルファ、もみ殻 と干草 (種子用)		11.0
	アルファルファ、 グリーンアップル		5.0 1.0
	ブラックベリー		2.0
	ブロッコリー		1.0
	芽キャベツ		1.0
	キャベツ		1.0
	カリフラワー		1.0
	クローバー、もみ殻と 干草 (種子用に栽培)		11.0
	グリーンクローバー、 綿の種		5.0 0.1
	キュウリ		1.0
	ナス		1.0
	ハシバミ		0.3
	グレープフルーツ		1.0
	ブドウ		0.1

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	レモン		1.0
	レタスの球		2.0
	ライマメ飼料		2.0
	ライマメ		0.5
	トウモロコシ, 飼い葉と 飼料		3.0
	トウモロコシ, 粒 (フレッシュコーン、スイートコーン 粒と穂軸を含む)		0.5
	メロン		0.3
	ミントの干草		12.5
	タマネギ, 乾球		0.05
	オレンジ		1.0
	エンドウマメ 飼料		2.0
	エンドウマメ 干草		8.0
	ナシ		0.3
	サヤエンドウ		0.3
	ペパーミント (乾燥)		12.5
	コショウ		0.75
	プラム (フレッシュプルーン)		1.0
	ジャガイモ		0.1
	カボチャ		0.3
	ラズベリー		2.0
	サフラワー		1.0
	スナップビーン飼料		2.0
	スナップビーン		0.5
	ソルガム 飼料		2.0
	ソルガムの粒		0.75
	ソルガム (小麦粉を除く粉碎分)		2.0
	夏カボチャ		1.0

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	冬かぼちゃ		0.3
	イチゴ		2.0
	サトウダイコン		0.3
	サトウダイコンの葉		0.5
	カブ		0.3
	カブの葉		2.0
	クルミ		0.3
	肉, 脂肪		0.01
	牛、ヤギ、ウマ、ブタとヒツジ の副産物		
	牛乳		0.01
ユーゴスラビア 4)	果物		0.5
	サトウダイコン		0.5
	その他食用作物		0.05

- 1) =デメトン-S-メチル スルホン、デメトン-S-メチルとオキシデメトン-メチルの総和はデメトン-S-メチルと表される
- 2) =検出限界値またはその前後のレベル
- 3) =デメトン-S-メチル スルホン、デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルの総和はそれぞれデメトン-S-メチル スルホンとして算出または表される。
- 4) =デメトン-S-メチル スルホン、デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルの総和。
- 5) =デメトン-S-メチル スルホン、デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルの総和はそれぞれデメトン-S-メチルとして算出または表される。
- 6) =デメトン-S-メチル スルホンとオキシデメトン-メチルの和は、それぞれデメトン-S-メチル スルホンとして算出または表される。

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
デメトン-S-メチル				
オーストラリア 1)	穀物	21	0.5	
	綿	21		
	農作物	21		
	ハーブ		0.5	
	ホップ	21	0.5	
	マカデミアナッツ		0.05	2)
	油糧種子		0.5	
	牧草	3		
	ナシ状果実	21	0.5	
	ジャガイモ	21		
	セイヨウアブラナ	21		
	根菜 作物	21		
	貯蔵食	3		
	核果	21	0.5	
	イチゴ		0.5	
	タバコ	21		
	トマト	21	0.5	
	野菜	21	0.5	
	水		0.03	
	オーストリア	穀物	35	0.4
農作物		35		
果物		35	0.4	3)
ブドウ		35	0.05	3)
ジャガイモ		35	0.2	3)
サトウダイコン		35	0.4	3)
野菜 (ニンジンを除く)		35	0.4	3)

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
	その他登録された 作物		0.05	3)
ベルギー	ビート	28		
	ニンジン	28	0	3)
	果物 (柑橘類を除く)	28	0.4	3)
	ホップ	28		
	牧草	10		
	ジャガイモ	28	0.1	3)
	野菜 (ニンジンを除く)	28	0.4	3)
ブラジル 1)	リンゴ	21	1.0	
	大麦	21	0.2	
	綿	14	0.2	
	キュウリ	21	0.2	
	ナス	21	0.2	
	トウモロコシ	21	0.2	
	メロン	21	0.2	
	オオトムギ	21	0.2	
	モモ	21	1.0	
	ナシ	21	0.5	
	プラム	21	1.0	
	ジャガイモ	7	0.2	
	カボチャ	21	0.2	
	マルメロ	21	0.5	
	米	21	0.2	
	ハイビスカス	21	0.05	
	ライ麦	21	0.2	
	ソルガム	21	0.2	
	トマト	21	0.5	
	小麦	21	0.2	

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
フランス	卵 (殻なし)		0.05 2)
	肉		0.05 2)
	牛乳		0.05 2)
	ニンジン		0 6)
	果物		0.4 6)
	野菜 (ニンジンを除く)		0.4 6)
ドイツ連邦 共和国	穀物		0.2 3)
	スグリ		2.0 3)
	飼い葉 ビート	28	
	ブドウ		2.0 3)
	モモ		1.0 3)
	プラム		1.0 3)
	ナシ状果実		1.0 3)
	ジャガイモ	14	2.0 3)
	サトウダイコン	28	0.1 3)
	野菜 (ニンジンを除く)		0.5 3)
	その他果物		0.5 3)
英国	その他食用作物		0.05 3)
	リンゴ、アンズ、豆、 ビートの根、ブラックベリー、 アブラナ科、ニンジン、 セロリ、穀物 (大麦と小麦を除く)、 サクランボ、キュウリ (温室)、スグリ		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	(クロ、アカ、シロ), 飼い葉 ビート, グーズベリー、レタス (屋外栽培と温室栽培), ローガンベリー、飼料ビート、 ナッツ、 パースニップ、 モモ、 ナシ(原文表記はDears)、 サヤエンドウ、 プラム、 ジャガイモ、 ラズベリー、 イチゴ、 サトウダイコン、 トマト (温室)	21	
	大麦、 牧草、 小麦	14	
	飼い葉 ビート (貯蔵牧草)	10	
	飼料ビート (貯蔵牧草)		
ハンバリー	一般作物	30	0.5
イスラエル	リンゴ		1.0
	ブルーベリー		2.0
	豆		0.2
	アブラナ科		0.2
	ブロッコリー		0.2
	穀物		0.2
	柑橘類果実		0.5
	綿の種		0.1
	ナス		0.2
	飼い葉		5.0
	飼料		10.0
	ブドウ		2.0
	レタス		0.5
	モモ		1.0
	ナシ		0.5

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	サヤエンドウ		0.2
	コショウ		0.2
	プラム		1.0
	ジャガイモ		0.2
	カボチャ		0.2
	イチゴ		0.5
	サトウダイコン		0.1
	トマト		0.2
	ズッキーニ		0.5
	卵 (殻なし)		0.05
	肉 とウシ		0.05
	ブタ、トリとヒツジの脂肪		
	牛乳		0.05
	乳製品		0.05
イタリア	ニンジン	20	0 4)
	果物	20	0.4 4)
	野菜	20	0.4 4)
	(ニンジンを除く)		
ルクセンブルグ 7)	ニンジン		0.05
	穀物		0.2
	スグリ		2.0
	ブドウ		2.0
	プラム		1.0
	ナシ状果実		1.0
	ジャガイモ		0.2
	野菜		0.5
	(ニンジンを除く)		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
オランダ 5)	その他果物		0.5
	その他食用作物		0.05
	豆		0.4
	液果類 (屋外栽培)		0.4
	アブラナ科		0.4
	穀物		0.5
	サヤエンドウ		0.4
	ジャガイモ		0.05
ニュージーランド	アルファルファ	7	
	リンゴ	21/35 8)	
	ソラマメ	21/35 8)	
	芽キャベツ	21/35 8)	
	キャベツ	21/35 8)	
	カリフラワー	21/35 8)	
	穀物	21/35 8)	
	カモガヤ	21/35 8)	
	スグリ	21/35 8)	
	(アカとクロ)		
	茎のついたマロー	21/35 8)	
	牧草	14	
	ナシ	21/35 8)	
	ジャガイモ	21/35 8)	
	セイヨウアブラナ	21/35 8)	
	ラズベリー	21/35 8)	
	イチゴ	21/35 8)	
カブ	21/35 8)		

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)	
ノルウエー	液果類	28 9)		
	穀物	28 9)		
	ナシ状果実	28 9)		
ペルー	柑橘類果実	28		
	ウリ科植物	28-42		
	小麦	14		
ポーランド	リンゴ, ニンジン, カリフラワー, サクランボ (早期品種を除く)、 ケールキャベツ、ディル マスタード、モモ、ナシ、 サヤエンドウ、プラム、ラズベリー、 ルタバガ、ほうれん草、 イチゴ	42	0.4	
	ニンジン (動物の飼料)、 フィールド豆、飼い葉 ビート、ホップ、サヤエンドウ (動物の飼料)、ジャガイモ、 セイヨウアブラナ、サトウダイコン、 タバコ	42		
	果物、野菜		0.4	
	リンゴ	21	0.4	
	アズ	21	0.4	
	豆	10	0.2	
	柑橘類果実		0.5	
	綿 (飼料として)	21	0.1	
	南アフリカ 5)			

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
	綿 (収穫)	5	
	アブラナ科	10-14	0.2
	ナス	21	0.2
	トウモロコシ	21	0.2
	トウモロコシ (グリーン)		0.2
	オリーブ	90	0.1
	タマネギ (グリーン)	21	0.1
	モモ	21	0.4
	ピーナッツ	21	0.1
	ナシ	21	0.4
	サヤエンドウ	21	
	コショウ	14	0.2
	プラム	21	0.4
	ジャガイモ	21	0.2
	ルイボス茶		0.1
	ソルガム	21	0.2
	トマト	21	0.2
	小麦	21	0.2
スペイン 4)	ニンジン		0
	果物		0.4
	野菜		0.4
	(ニンジンを含む)		
スウェーデン 5)	ぬか		0.2
	穀物	28	0.2
	小麦粉 (穀物)		0.1
	果物	28	0.4
	(液果類を含む)		
	オート麦フレーク		0.1

表 10. (つづき)

国	農作物/農産物	安全な 間隔 (日)	MRL (mg/kg)
ユーゴスラビア 5)	ジャガイモ	28	0.2
	野菜 (根菜類を含む)	28	0.4
	小麦フレーク		0.1
	果物		0.5
	サトウダイコン		0.5
	その他食用作物		0.05

勧告 (原文、57 ページ)

以下の最大残留基準が、ガイドライン用量として用いるのに適切であるとして記録される。

	GL (mg/kg)	GL の基礎となる 間隔 (日)
サクランボ	1	35
鱗茎野菜	0.1	21
アブラナ属葉物野菜	0.2	21
トマト	0.2	3
コショウ	1	14
穀物	0.2 (同じ用量で“生の穀物”に置換えられる)	

下記も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[demeton-S-Methyl and related compounds \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)

[demeton-S-Methyl and Related Compounds \(Pesticide Residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology\)](#)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1984.....	1
EVALUATIONS 1984	1
Explanation	1
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	2
USE PATTERN.....	2
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	3
FATE OF RESIDUES	3
In animals	3
In soil	3
RESIDUES IN FOOD IN COMMERCE OR AT CONSUMPTION	25
NATIONAL MAXIMUM RESIDUE LIMITS	26
APPRAISAL	26
RECOMMENDATIONS.....	57
REFERENCES	57

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
GL	guideline level	ガイドラインレベル
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
MRL	Maximum residue level	残留基準
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 697.Demeton-S-methyl (Pesticide residues in food: 1984 evaluations))

デメトン-S-メチルの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性(経口)	若齢水牛	25%のデメトン-S-メチルを含有するメタシストックス 180 mg/kg 単回経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 全ての水牛はコリンエステラーゼ毒性の典型的な兆候を示した。 投与後、未治療の水牛は約2時間で死亡し、治療をした水牛は23時間で死亡し、治療により延命はしたが死亡の回避はできなかった。 	3	3
生殖毒性：催奇形性(経口)	ウサギ	0、3、6、12 mg/kg/日 強制経口投与 妊娠 6～18日	<p>12 mg/kg/日まで、ウサギにおける催奇形性は示されなかった。 ※12 mg/kg/日で観察された胎児毒性影響 (胎児体重の減少) は疑わしいものであった</p> <ul style="list-style-type: none"> 12 mg/kg/日群にて以下の影響：投与後4時間から10時間で全てのウサギに下痢症状あり。飼料摂取量は対照群と比較して、妊娠6～18日で7.3%、妊娠19～24日で16.6%減少。体重増加は、対照群と比較して、妊娠6～18日で6.9%減少。胎児体重には、対照群と比較して6.6%の減少。 3 mg/kg/日群の2胎児、6 mg/kg/日群の1胎児に、外表奇形と内臓奇形。骨格検査では、3、6、12mg/kg/日群でそれぞれ2匹、1匹、1匹の胎児で、骨格奇形。全群に胸骨分節の骨化不整および/またはその他の骨格変異が散見。 	3	4
遺伝毒性：in vitro 復帰突然変異誘発試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		S138、S211で代謝活性化の存在下/非存在下とも陰性。	5	7
遺伝毒性：in vitro エームスサルモネラ/マイクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA1537で代謝活性化の存在下/非存在下とも陰性。 TA100、TA1535で代謝活性化の存在下/非存在下とも陽性。	5	7

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	5	7
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 優勢致死試験	マウス		陰性	5	7

デメトン-S-メチルスルホンの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 復帰突然変異誘発試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		S138 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。 S211 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	6	8
遺伝毒性： <i>in vitro</i> エームス サルモネラ/マイクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA1537、TA1535 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。 TA100 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	6	8
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	5	8
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 優勢致死試験	マウス		陰性	5	8
遺伝毒性： <i>in vitro</i> ラット初代肝細胞不定期 DNA 合成試験	ラット		陰性	5	8
遺伝毒性： <i>in vitro</i> マウスリンフォーマ前進突然変異試験	マウス		S138 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	5	8
遺伝毒性： <i>in vitro</i> ヒト白血球試験	ヒト		陽性	5	8
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 姉妹染色分体交換試験	リンパ球, ヒト男性		陽性	6	9
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	6	9
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	6	9

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陽性	6	9
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陽性	6	9
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 姉妹染色分体交換(骨髄)	チャイニーズハムスター		陰性	6	9
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 優勢致死試験	マウス NMRI		陰性	6	9

オキシデメトン-S-メチルの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 復帰突然変異誘発試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		S138、S211 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。	7	10
遺伝毒性： <i>in vitro</i> サルモネラ/マイクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA100 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	7	10
遺伝毒性： <i>in vitro</i> エームス・サルモネラ/マイクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA1537 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。 TA100、TA1535 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	7	10
遺伝毒性：組み換え試験	枯草菌		H17、M45 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。	7	10

食品中の殺虫剤の残留物 - 1984

FAO /WHO 共同主催

1984 年度評価 (原文、1 ページ)

モノグラフ

FAO / WHO 合同残留農薬専門家会議のデータと勧告
1984 年 9 月 24 日～ - 10 月 3 日までローマにて

国際連合食糧農業機関
ローマ 1985

デメトン-S-メチル

1 日摂取許容量の評価 (原文、1 ページ)

生化学的観点 (原文、1 ページ)

吸収、分布と排出 (原文、1 ページ)

SD 系雄ラットに ^{14}C - デメトン-S-メチルを 0.1、0.5、5、10 mg/kg の用量で単回経口投与、または 0.5、1 mg/kg で静脈内投与し、放射活性の吸収、分布、排出が測定された。追加の雌ラットには 0.5 mg/kg で単回経口投与した。試験物質は経口投与の後、迅速にほぼ完全に吸収された。0.5 または 5mg/kg で経口投与された放射活性の 50%以上が約 3 時間で排泄され、約 90%が 8 時間以内に排泄された。48 時間以内に尿中に排泄された放射活性は投与量の 98~99%をしめた。糞便中には 0.5~2%、呼気には 0.2%であった。2 時間で体内に残った放射活性は投与量の約 61%(約 39%がその時点で

は既に排泄されていた)、24時間で約1.3%、48時間で0.5%そして10日で0.2%であった。試験で回収された放射活性は合わせて平均して90~100%であった。排泄物中の回収の割合は投与量、投与経路、動物の性別とは概して無関係であった。消失速度は用量に比例していた。胆管瘻のある雄ラットに0.5mg/kgの¹⁴C-デメトン-S-メチルを十二指腸内に投与する別の試験で、投与された放射活性の約3%が24時間以内に胆汁に排泄された。

試験物質5mg/kgを経口投与した後約1時間で、血液中の放射線活性はピークに達した。投与後0~6時間で、血液中の半減期は約2時間と算出された。投与後6~24時間で半減期は約6時間、24時間後の半減期は相当に長かった。24時間後の血液中の放射活性のほとんどが赤血球中に高く滞留し、10日目までは他のどの臓器や組織よりも放射活性が有意に高値であった。24時間後の血清中の濃度は赤血球と比較して低く、10日目ではごくわずかであった。さまざまな臓器や組織での放射活性の分布は2時間の時点では比較的均一であった。放射活性は脂肪組織や細網内皮系器官(肝臓、脾臓、骨髄)には集中しなかった。投与2日までに、ほとんどの臓器と組織の放射線は、血液と赤血球を除き、130分の1になった。10日目で、放射活性は血液と赤血球を除き、大半の臓器と組織でほとんど検知されなかった。別の試験で、全身オートラジオグラフィーにより体内組織における放射活性の分布についてのこれまでの見解が確認されたが、松果腺、甲状腺、いくつかの生殖腺(カウパー腺、精囊、副生殖腺)に放射活性の局所的な蓄積があることも示された(Weber, Patzschke and Wegner, 1978)。

生体内変化 (原文、3 ページ)

1978年にWeber、Patzschke、Wegnerが実施した試験より、ラットの尿検体が収集され、ラットによる親化合物と代謝物を同定・定量するために、薄層クロマトグラフィーと放射活性計数法に供された。5または10mg/kgの¹⁴C-デメトン-S-メチルを単回経口投与した雄ラットの0~8時間、8~24時間の検体が回収された。投与量の約92%の放射活性が8時間以内に尿中から回収された。デメトン-S-メチルの主な代謝経路は、対応するスルホキシドを形成するための側鎖酸化であった。対応するスルホン形成するための、同じ側鎖のさらなる酸化がわずかに観察された。スルフィド、スフホキシド、スルホン成分に対応する3種類のO-脱メチル化代謝産物もまた尿中で同定され、O-メチルホスホリックエステル群の開裂とそれに続くメチル化およびスルホキシド化の結果と推定される2種類の追加の代謝産物も同様であった。親化合物のデメトン-S-メチルはほぼ完全に代謝され、尿中には検出されなかった(<1%)。尿検体の約99%の放射活性は、経口投与量の95%に相当し、以下のように同定され、定量された: デメトン-S-メチル(不変の親化合物)、<1%; デメトン-S-メチルスルホキシド、58%; デメトン-S-メチルスルホン、6%; O-デメチル-デメトン-S-メチル、6%; O-デメチル-デメトン-D-メチルスルホキシド、6%; O-デメチル-デメトン-S-メチルスルホン、4%; メチルスルフィニル-2-エチルスルフィニルエタン、8.4%; メチルスルフィニル-2-エチルスルホニルエタン、10.4%。尿中の放射活性1%未満のその他代謝物は調査されなかった。グルクロニダーゼまたはスルファターゼによる尿処理は、グルクロニドまたはスルフェイト抱合体の存在を示唆しなかった(Ecker, 1978; Ecker and Collin, 1983)。

毒物学性試験 (原文、3 ページ)

急性毒性

若齢水牛 (buffalo calves)

若齢水牛 (10~12 か月齢) の雄 7 頭に、25%のデメトン-S-メチルを含有するメタシストックスを 180 mg/kg の用量で単回経口投与した。毒性の最初の兆候は、15~35 分後で、2 頭の若年水牛はアトロピン、D-ツボクラリン、ブドウ糖の反復治療を受けた。他の 2 頭は、アトロピン、ガラミン、グルコースで反復治療された。3 頭の水牛は治療を受けなかった。全ての若齢水牛はコリンエステラーゼ毒性の典型的な兆候を示した。試験物質の投与後、未治療の水牛は約 2 時間で死亡し、治療をした水牛は 23 時間で死亡し、治療により延命はしたが死亡の回避はできなかった (Mitra, Sud and Bahga, 1978)。

催奇形性試験

ウサギ

E 154 (デメトン-S-メチル、キシレン中に活性成分 52.2 %) を各群 16 匹のチンチラ雑種ウサギの妊娠 6 日から 18 日に、0 (対照)、3、6、12 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。死亡、外観、行動を 1 日に 2 回観察した。体重を毎日記録し、飼料摂取量を試験中 6 回測定した。妊娠 28 日に帝王切開し胎児を検査した。胎児数、胎児体重、胎児の性別、胎児の外観検査結果を記録し、胎児の内臓および骨格検査を行った。

妊娠ウサギの死亡はみられなかった。対照群、低用量群、中用量群における全ての妊娠ウサギの外観および行動は正常であった。高用量群で、投与後 4 時間から 10 時間で全てのウサギに下痢が観察された。下痢は投与後 1~2 時間に始まり、6~24 時間持続した。低用量群、中用量群の妊娠ウサギの飼料摂取量には投与に関連した変化はみられなかった。高用量群では、飼料摂取量は対照群と比較して、妊娠 6 日~18 日で 7.3%、妊娠 19 ~24 日で 16.6%減少した。低用量群、中用量群の妊娠ウサギの体重増加には、投与に関連した変化はみられなかった。高用量群の体重増加は、対照群の体重増加と比較して、妊娠 6 ~18 日で 6.9%減少した。高用量群のウサギで観察された下痢、体重の減少、飼料摂取量の減少は、被験物質に起因するものであった。一腹当たりの胎児数は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ 15、16、15、16 であった。対照群の 1 匹と 6 mg/kg/日群の 1 匹のウサギでは、着床は認められなかった。妊娠ウサギに流産はみられなかった。生殖パラメーターについては、母動物あたりの着床数、着床前胚死亡、着床後胚死亡、吸収胚、生存胎児と死亡胎児、性比に投与に関連した変化はみられなかった。検査胎児数は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ 124、129、126、138 であった。低用量群、中用量群の胎児体重には投与に関連した変化はみられなかったが、高用量群の胎児体重には、対照群と比較して 6.6%の減少が観察された。この減少は、母動物における毒性影響に関連している可能性、あるいは被験物質に起因する胎児毒性影響の可能性が考えられる。

胎児の外表および内臓検査では、被験物質に起因する所見は示されなかった。3 mg/kg/日群の 2 例の胎児(同母動物)および 6 mg/kg/日群の 1 例の胎児に、外表奇形と内臓奇形が観察された。骨格検査では、低、中および高用量群でそれぞれ 2、1 および 1 匹の胎児で、骨格奇形がみられた。更に、全群に胸骨分節の骨化不整(irregular ossified sternbrae) および/またはその他の骨格変異(minor skeletal variations)が散見された。本試験では 12 mg/kg/日の用量まで、ウサギにおける催奇形性は示されなかった。最高用量の 12 mg/kg/日で観察された胎児毒性影響(胎児体重の減少)は疑わしいものであった(Becker, 1983)。

突然変異試験(原文、5 ページ)

デメトン-S-メチルの変異原性の可能性についての試験結果については、表 1 を参照。

論評(原文、6 ページ)

ラットへの経口投与後、デメトン-S-メチルは急速にほぼ完全に吸収された。5 mg/kg までの用量の単回投与では、約 3 時間で 50%以上が排泄され、約 90%が 8 時間以内に排出された。48 時間までには、0.5%のみ体内に残留した。少なくとも 10 日間で赤血球への結合が起こった。排泄は、ほとんどが尿中からであった。親化合物はほぼ完全に代謝され、尿中には検出されなかった(<1%)。尿中に同定された化合物はオキシデメトンメチル(58%)、デメトン-S-メチルスルホン(6%)、3 種類の O-脱メチル化した代謝物(16%)、2 種類の追加の代謝物(19%)であった。

ウサギの催奇形性試験では、催奇形性は観察されなかったが、母体毒性が起こった最高用量で、胎児の平均体重の若干の減少が見られた。

デメトン-S-メチルの突然変異試験は、多くの invitro 試験が不確実なものであったが、invivo 試験では陰性だった。

ADI の設定前に必要な追加試験または情報(原文、6 ページ)

必要なもの:

- 第二の動物種における催奇形性試験
- 生殖発生毒性試験
- 齧歯類における長期投与試験
- イヌにおける 6 ヶ月またはより長期の投与試験
- メンドリにおける遅発性神経毒性試験

表 1. デメトン-S-メチルの突然変異試験

試験の種類	試験材料	純度	結果	文献	
In vitro			活性	非活性	
復帰突然変異誘発試験	出芽酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)				Hoom, 1983
	S138	不明	陰性	陰性	
	S211	"	陰性	陰性	
エームス サルモネラ/マイクロソーム試験	ネズミチフス菌 (<i>Salmonella typhimurium</i>)				
	TA98	"	陰性	陰性	Herbold, 1980c
	TA100	"	陽性	陽性	
	TA1535	"	陽性	陽性	
	TA1537	"	陰性	陰性	
In vivo					
小核試験(骨髄)	マウス Bor:NMRI	"	陰性		Herbold, 1980b
優勢致死試験	マウス NMRI	"	陰性		Herbold, 1980a

表 1. デメトン-S-メチルスルホンの突然変異試験

試験の種類	試験材料	純度	結果	文献	
In vitro 復帰突然変異誘発試験	出芽酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)		活性	非活性	
	S138	不明	陰性	陰性	De Graff, 1983
	S211	"	陽性	陽性	
エームス サルモネラ/マイクロソーム試験	ネズミチフス菌 (<i>Salmonella typhimurium</i>)				
	TA98	"	陰性	陰性	Herbold, 1980b
	TA100	"	陽性	陽性	
	TA1535	"	陰性	陰性	
	TA1537	"	陰性	陰性	
In vivo 小核試験(骨髄)	マウス Bor:NMRI	"	陰性		Herbold, 1981
優勢致死試験	マウス NMRI	"	陰性		Herbold, 1980a
In vitro ラット初代肝細胞不定期 DNA 合成試験	雄ラット Fischer 344	不明	陰性		Myhr, 1983
マウスリンフォーマ前進突然変異試験	マウス Fischer L5178Y	"	陽性	陽性	Witterland, 1984
ヒト白血球試験	ヒト	"	陽性		Vaidya & Patankar, 1980

表 1. (つづき)

試験の種類	試験材料	純度	結果	文献
姉妹染色分体交換 試験	リンパ球, ヒト男性	*	陽性	Pandita, 1983
In vivo				
小核試験(骨髄)	マウス Bor:NMRI	不明	陰性	Herbold, 1980a
小核試験(骨髄)	マウス Bor:NMRI	〃	陰性	Herbold, 1981
In vivo				
小核試験(骨髄)	マウス Swiss	不明	陽性	Vaidya & Patankar, 1980
小核試験(骨髄)	マウス Swiss	*	陽性	Pandita, 1983
姉妹染色分体交換(骨髄)	チャイニーズハムスター	不明	陰性	Herbold, 1983
優勢致死試験	マウス NMRI	〃	陰性	Herbold, 1980c

* 試験物質は Metasystox R 殺虫剤

表 1. オキシデメトン-S-メチルの突然変異試験

試験の種類	試験材料	純度	結果		文献
In vitro			活性	非活性	
復帰突然変異誘発試験	出芽酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)				Jagannath, 1980
	S138	不明	陰性	陰性	
	S211	"	陰性	陰性	
サルモネラ・マイクロソーム試験	ネズミチフス菌 (<i>Salmonella typhimurium</i>)				Pandita, 1983
	TA98	*	陽性	陽性	
	TA100	*	陽性	陽性	
エームス・サルモネラ/マイクロソーム試験	ネズミチフス菌 (<i>Salmonella typhimurium</i>)				Herbold, 1980b
	TA98	不明	陰性	陰性	
	TA100	"	陽性	陽性	
	TA1535	"	陽性	陽性	
	TA1537	"	陰性	陰性	
組み換え試験	枯草菌				Jagannath, 1980
	H17	"	陰性	陰性	
	M45	"	陰性	陰性	

望ましい:

ヒトでの観察

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Demeton-S-Methyl \(EHC 197, 1997\)](#)

[Demeton-S-Methyl \(ICSC\)](#)

[Demeton-S-Methyl \(PDS\)](#)

[Demeton-S-Methyl \(Pesticide residues in food: 1979 evaluations\)](#)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1984.....	1
EVALUATIONS 1984	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
Absorption, Distribution and Excretion.....	1
Biotransformation.....	3
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	3
SPECIAL STUDIES ON MUTAGENICITY	5
COMMENTS.....	6
FURTHER WORK OR INFORMATION NEEDED BEFORE AN ADI CAN BE ESTABLISHED	6
REFERENCES	11

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid	デオキシリボ核酸
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 698. Demeton-S-methyl sulphone (Pesticide residues in food: 1984 evaluations))

デメトン-S-メチルスルホンの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	雄ラット (非絶食)		LD ₅₀ : 37~44 mg/kg	3	4
急性毒性 (経口)	雄ラット (絶食)		LD ₅₀ : 23 mg/kg	3	4
亜急性毒性 (経口)	イヌ	0、1、5、25 ppm 混餌投与 13 週間	<p>コリンエステラーゼ NOEL : 1.0 ppm (0.3 mg/kg/日に相当)。 身体的作用の NOEL : 25ppm(7.4 mg/kg/日に相当)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与に起因する死亡なし。飼料摂取量、平均体重、血液学検査、臨床化学検査と尿検査等に以上なし。 25ppm 群 : 雄で 2 週目以降、雌で 7 週目以降、血漿コリンエステラーゼ活性が有意に低下。雄雌ともに 4 週目以降、赤血球コリンエステラーゼ活性が有意に低下。雌で、脳のコリンエステラーゼ活性が有意に低下。 5ppm 群 : 雄で 9 週目以降、赤血球コリンエステラーゼ活性が有意に低下。 	3	4
生殖毒性 (経口)	ラット	0、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日 強制経口投与 妊娠 6~15 日	<ul style="list-style-type: none"> 3.0 mg/kg/日群 : 全ラットで、震戦、高呼吸数、眼球突出、固形便、わき腹のへこみ等の毒性影響あり。 1.0 および 3.0 mg/kg/日群 : 母体体重が有意に減少。 着床数、着床後胚死亡数、生存胎児数および死亡胎児数に有意差なし。 発育不全胎児を有する母体の発生率は 1.0mg/kg/日群で 1/19 児、3.0 mg/kg/日群で 3/22 であったが、これは過去の対照背景データ (30 の対照群) の発育不全の胎児を有する母体の発現率の範囲内であった。 	4	6

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	ウサギ	0、0.5、1.0、 2.0 mg/kg/日 強制経口投与 妊娠 6～18 日	2.0 mg/kg/日以下の用量を投与したウサギで、胎児毒性または催奇形性は観察されなかった。 <ul style="list-style-type: none"> 生殖パラメーター(母動物1匹あたりの着床数、着床前胚死亡数、着床後胚死亡数、生存胎児数、死亡胎児数または胎児性比)に投与に関連した影響なし。 胎児体重に投与に関連した影響なし。 全群にて胸骨分節骨化の不整とその他の骨格変異が散見されたほかは、外表、内臓および骨格検査で異常なし。 	5	7

以下は、原文 (697. Demeton-S-methyl (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)) に掲載されているデータであるが、デメトン-S メチルスルホンに関するデータであるため以下に再掲した。下表のページ番号は、和訳版 (文書名: デメトン-S-メチル_JMPR_04) のページ番号を示す。

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性: <i>in vitro</i> 復帰突然変異誘発試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		S138 で代謝活性化の存在下/非存在下とも陰性。 S211 で代謝活性化の存在下/非存在下とも陽性。	6	8
遺伝毒性: <i>in vitro</i> エームス サルモネラ/ミクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA1537、TA1535 で代謝活性化の存在下/非存在下とも陰性。 TA100 で代謝活性化の存在下/非存在下とも陽性。	6	8
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	5	8
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 優勢致死試験	マウス		陰性	5	8
遺伝毒性: <i>in vitro</i> ラット初代肝細胞不定期DNA合成試験	ラット		陰性	5	8
遺伝毒性: <i>in vitro</i> マウスリンフォーマ前進突然変異試験	マウス		S138 で代謝活性化の存在下/非存在下とも陽性。	5	8

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性: <i>in vitro</i> ヒト白血球試験	ヒト		陽性	5	8
遺伝毒性: <i>in vitro</i> 姉妹染色分体交換試験	リンパ球, ヒト男性		陽性	6	9
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	6	9
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陰性	6	9
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陽性	6	9
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 小核試験(骨髄)	マウス		陽性	6	9
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 姉妹染色分体交換(骨髄)	チャイニーズ ハムスター		陰性	6	9
遺伝毒性: <i>in vivo</i> 優勢致死試験	マウス NMRI		陰性	6	9

食品中の殺虫剤の残留物 - 1984

FAO /WHO 共同主催

1984 年度評価 (原文、1 ページ)

モノグラフ

FAO / WHO 合同残留農薬専門家会議のデータと勧告
1984 年 9 月 24 日～ 10 月 3 日までローマにて

国際連合食糧農業機関
ローマ 1985 年

デメトン-S-メチルスルホン (原文、1 ページ)

1 日摂取許容量の評価 (原文、1 ページ)

生化学的観点 (原文、1 ページ)

吸収、分布と排出 (原文、1 ページ)

¹⁴C-デメトン-S-メチルスルホンを 0.1、0.5、5、10 mg/kg の用量で単回経口投与、あるいは 0.5、1 mg/kg の用量で静脈内投与した雄ラットにおいて、放射活性の吸収、分布、排出を測定した。追加の雌ラットには、0.5 mg/kg の用量で経口投与した。試験物質は経口投与後、ほぼ完全に迅速に吸収された。0.5 または 5 mg/kg の用量で経口投与された放射活性の 50%以上が約 3 時間で排出され、

約90%が10時間以内に排出された。48時間以内に、尿中に排出された放射活性は投与量の97~99%の割合をしめた。糞便中には0.6~2.5%、呼気には0.1%以下であった。体内に残った放射活性は、2時間で用量の約50%（約50%がその時点では既に排出されていた）、24時間で約1%、48時間で0.7%そして10日で0.27%であった。試験で回収された全放射活性は、平均して90~110%であった。排出物での回収割合は、用量レベル、投与経路、動物の性別とはほとんど無関係であった。消失速度は用量に比例していた。胆管瘻のある雄ラットに0.5 mg/kgの¹⁴C-デメトン-S-メチルスルホンを十二指腸内に投与した別の試験では、投与した放射活性の約4%が24時間以内に胆汁に排出された。

試験物質5 mg/kgを経口投与した後、放射活性の血中レベルは約1時間でピークに達した。投与0~6時間後、血中半減期は約2時間になると算出され、投与後6~24時間での半減期は約7時間で、24時間以降の半減期は相当に長かった。24時間後の血液中の放射活性のほとんど全てが、赤血球中に高濃度で滞留し、10日目では他のどの臓器や組織よりも放射活性がかなり高かった。24時間後の血清中の濃度は赤血球と比較して非常に低く、10日目ではごくわずかであった。様々な臓器や組織への放射活性の分布は、2時間では比較的均一であった。放射活性は脂肪組織または細網内皮系器官（肝臓、脾臓、骨髄）には集積しなかった。投与2日後、殆どの臓器と組織の放射活性は、血液と赤血球を除き、75分の1になった。10日目で、放射活性は肺、血液と赤血球を除き、大半の臓器と組織でほとんど検出できなくなった。別の試験で、全身オートラジオグラフィにより体内組織の放射活性の分布についてこれまでの所見が検証されたが、松果腺と生殖腺（カウパー腺、精囊、副生殖腺）に放射活性の局所的な蓄積を示した(Weber, Patzschke and Wegner, 1978)。

生体内変化 (原文、3ページ)

10 mg/kgの¹⁴C-デメトン-S-メチルスルホンを単回経口投与したSD雄ラットから採取した尿の検体を化学分析し、未変化の親化合物と代謝物の同定と定量を行った。1978年に、この試験で使用された0~8時間および8~24時間の尿の検体は、Weber, Patzschke, Wegnerらによる試験において活用された4匹のラットから回収された。投与された放射活性の約90%が8時間で尿中に回収され、更に5%が24時間で回収された。化合物は薄層クロマトグラフィーおよび高圧液体クロマトグラフィーにより分離された。放射活性は幾つかの計数法で試験された。主要な代謝物を同定するために化学合成と併せて質量分析法が使用された。この代謝物は、0-メチルホスホリックエステル基、メチルチオエーテル基のメチル化とスルホキシド化の開裂後におそらく形成されたメチルスルフィニル-2-エチルスルフォニルエタンと同定された。0~8時間の尿の検体の放射線の同定と割合は：デメトン-S-メチルスルホン（未変化の親化合物）；30%、0-ジメチルデメトン-S-メチルスルホン；20%、メチルスルフィニル-2-エチルスルホニルエタン；40%。残りの不明な代謝物は放射活性全体のそれぞれ5%未満であった。0~8時間の検体と同じラットから採取した8~24時間の尿検体は、親化合物と代謝産物の分布は同じであったが、放射活性含有量は大幅に低かった (Ecker and Wunsche, 1980)。

酵素とその他の生化学的パラメーターへの影響 (原文、3ページ)

工業グレードのデメトン-S-メチルスルホンの水溶液を、ジャイアントチンチラウサギの刈り込んだ背中皮膚に、気泡ゴムパッドで500および50 mg/kg/日の用量で単回塗布し24時間暴露した。500 mg/kgの用量で血清および赤血球のコリンエステラーゼ活性が最低でも7日間低下した。50 mg/kgの用量では、コリンエステラーゼ活性は影響を受けなかった。50および10 mg/kg/日の用量での皮膚への塗布で4回連続の24時間暴露をした時、血清のコリンエステラーゼ活性は処置後最低でも5日間、低下が持続した。処置終了時の赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下は、処置終了時から5日後にはみられなくなり、対照レベルまで回復した。各群雄5匹と雌5匹のウサギに、0(対照)および2.5 mg/kg/日の用量を皮膚に塗布し、14回連続で24時間暴露した時、血清と赤血球のコリンエステラーゼ活性は影響されなかった。更に、処置されたウサギと対照のウサギの間には、外観、行動または体重の違いは観察されなかった。最低限の血液学、臨床化学と尿検査の実験室測定もまた処置されたウサギと対照のウサギの間に違いを示さなかった (Kimmerle and Solmecke, 1972)。

毒性試験 (原文、4 ページ)

急性毒性 (原文、4 ページ)

7 製造バッチのデメトン-S-メチルスルホン(E 158、 M 3/158、純度は約 97.7%)について、急性経口 LD₅₀が測定された。非絶食雄ラットの試験では、LD₅₀は37~44 mg/kgの範囲であった。別の絶食雄ラットでの試験ではLD₅₀は23 mg/kgであった(Mihail、 1980; Mihail、 1981)。

短期試験 (原文、4 ページ)

イヌ

デメトン-S-メチルスルホン (e 158, M 3/158、測定純度 100.3%) を 0(対照)、1、5、25 ppm の濃度で 17~21 週齢の純血種のビーグル犬に 13 週間混餌投与した。試験中に測定された飼料分析、飼料摂取量、動物の体重のデータに基づいて算出された平均用量は 0 (対照)、0.3、1.5、7.4 mg/kg/日であった。各群は雌雄各 4 匹で構成された。1 日に数回、外観と行動が確認された。体重は週に 1 回記録された。神経反射と眼底検査を投与前および投与後 6 および 12 週目に実施した。これらの検査と同日に標準的な血液検査、臨床化学検査と尿検査を行なった。血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性を投与前、投与後 2、4、7、10、13 週に測定した。脳のコリンエステラーゼ活性は試験終了時に測定した。全てのイヌを剖検した。脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺、膵臓、精巣、前立腺、卵巣、下垂体、甲状腺と副腎の重量を記録した。全てのイヌの 13 の主要な臓器と組織を病理組織学的に検査した。対照群と 25ppm 投与群のイヌについては、加えて他の 13 の臓器と組織も組織学的に検査した。

25ppm 群の雌 1 匹は、10 週目に右あごに重篤な急性感染症を起こし、膿瘍が“子供の拳の大きさ”にまで急速に大きくなり飼料摂取の妨げとなったため、11 週目に屠殺した。このイヌの死は試験物質に起因するものではなかった。試験期間中、他の死亡はなかった。全てのイヌの一般状態と行動

は、試験中正常であった。神経反射と眼底検査では異常を認めなかった。飼料摂取量および摂水量は、投与群および対照群で雌雄ともそれぞれ同等であった。平均体重は投与群と対照群の雄雌それぞれで試験期間中同等であった。血液学検査、臨床化学検査と尿検査では、試験物質に起因する変化は認められなかった。血漿コリンエステラーゼの活性は、25ppm 群の雄で 2 週目から試験終了時まで、25ppm 群の雌で 7 週目から試験終了時まで有意に減少した。赤血球コリンエステラーゼ活性の減少は血漿コリンエステラーゼより顕著であった。25ppm 群の雄雌ともに 4 週目から試験終了時まで、5ppm 群の雄イヌは 9 週目から試験終了時まで、統計的に有意な活性減少が認められた。25ppm 群の雌では脳のコリンエステラーゼ活性が有意に低下したが、雄では影響はみられなかった。剖検では、いくつか軽微な変化を認めたが同年齢のイヌに一般的に見られるものであった。25ppm 群雄の甲状腺の絶対重量と、25ppm 群雌の心臓の絶対重量が増加傾向を示した。病理組織学的観察では臓器重量増加を示唆するような所見が無かったため、臓器重量変化には生物学的意義はない。臓器と組織の顕微鏡検査では、試験物質に起因する病変を認めなかった。観察された病変は同年齢のイヌにしばしば見られるもので、全群で観察された。この試験結果からコリンエステラーゼ NOEL は 1.0 ppm である (0.3 mg/kg/日に相当)。身体的作用の NOEL は 25ppm である (7.4 mg/kg/日に相当) (Hoffman, Luckhaus and Dycka, 1975)。

催奇形性試験 (原文、6 ページ)

ラット

各群 25 匹の BAY:FB 30 系ラットの妊娠 6 日から 15 日に E 158 (デメトン-S-メチルスルホン、純度 97.7 %) を 0 (対照)、0.3、1.0、3.0 mg/kg/日の用量で、強制経口投与した。妊娠期間中、妊娠ラットの外観と行動については毎日観察し、また体重測定を行った。妊娠 20 日に帝王切開し、着床数、胚死亡数と胎児の生存数および死亡数を調べた。胎盤および胎児重量を測定し、胎児の性別と外表異常を調べた。胎児の約 30 %については内臓異常を改良ウィルソン法で調べ、残りの胎児については骨格異常をアリザンレッド S での骨染色後に調べた。

対照群、0.3 および 1.0 mg/kg/日の用量群では外観と行動の異常や死亡は認められなかった。3.0 mg/kg/日の用量群の全ての妊娠ラットで、震戦 (tremor)、高呼吸数 (high respiration rate)、眼球突出 (protusio bulbi)、固形便 (passing of hard stools)、わき腹 (hollow flanks) のへこみ等の毒性影響がみられた。母体体重は、1.0 mg/kg/日の用量群で妊娠 6 日～15 日の間、3.0 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～15 日と全妊娠期間において有意に減少した。胎児数は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ 21、22、19、22 であった。対照群と投与群との間で、着床数、着床後胚死亡数、生存胎児数および死亡胎児数に有意な差は認められなかった。投与群の胎盤重量、胎児の重量と性別の割合は、対照群と同等であった。発育不全 (3 グラム未満) の胎児の数は、対照群、低用量群、中用量群および高用量群でそれぞれ 0/248、0/279、1/234 および 6/262 であった。1 腹あたりの発育不全の胎児の平均数は、対照群、低用量群、中用量群および高用量群でそれぞれ 0.00、0.00、0.05 および 0.27 であった。この異常は 1.0mg/kg/日群で 1/19 児、3.0 mg/kg/日群で 3/22 児に観察された。本試験での発生率 (3/22 まで) は、試験報告書で提示された過去の対照背景データ (30 の対照群) の発育不全の胎児を有する母体の発現率の範囲内であった。胎児の発現率を示す過

去の対照背景データは提示されなかった。[注 -1979年のMachemerによるオキシデメトン-メチルに関する試験でも同様の胎児異常が観察されていることを考え合わせると、本試験における発育不全胎児の発現率の増加はおそらく被験物質と関連していると考えられる]。本試験におけるその他の内臓および骨格奇形はほとんどなく、被験物質との関連はないと考えられる。特に、本試験では大脳半球の発育不全を示した胎児はみられなかった。[注 -本試験におけるオキシデメトン-メチル投与と発育不全胎児発現との因果関係は、1979年のMachemerによるオキシデメトン-メチルに関する試験により明確になった]。投与群の骨格変異を有する胎児数は、対照群と同等であった (Roetz, 1982)。

ウサギ

各群16匹のチンチラハイブリッド種のウサギの妊娠6日から18日にE 158 (デメトン-S-メチルスルホン、純度97.7%)を、0 (対照)、0.5、1.0、2.0 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。3.0および6.0 mg/kg/日を投与したとき、下痢、体重の減少、飼料摂取量の減少と死亡がみられた予備試験の結果に基づいて、これらの用量を設定した。母動物については1日2回、死亡、外観、行動について観察した。体重を毎日記録し、飼料摂取量を試験期間中6回測定した。妊娠28日に妊娠ウサギを帝王切開し、胎児数、胎児体重、胎児の性別を記録し、胎児については外表、内臓および骨格異常検査を行った。

妊娠ウサギの死亡はなかった。全群の全てのウサギの外観と行動は正常であった。試験期間を通して、投与群と対照群との間に体重と飼料摂取量の差はみられなかった。児動物の数は対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ15、15、16、16であった。対照群のウサギ1匹と0.5 mg/kg/日群の1匹は着床がみられなかった。流産は観察されなかった。生殖パラメーターについては、母動物1匹あたりの着床数、着床前胚死亡数、着床後胚死亡数、生存胎児数、死亡胎児数または胎児性比に投与に関連した影響はみられなかった。胎児の数は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ134、120、140、143であった。胎児体重に投与に関連した影響はなかった。全ての群において胸骨分節骨化の不整とその他の骨格変異が散見されたほかは、外表、内臓および骨格検査で異常は認められなかった。本試験では2.0 mg/kg/日以下の用量を投与したウサギにおいては、胎児毒性または催奇形性は観察されなかった (Becker, 1983)。

突然変異試験

突然変異試験の結果は表1を参照のこと。

コメント (原文、8ページ)

デメトン-S-メチルスルホンをラットに経口投与すると、急速にそしてほぼ全量が吸収された。単回投与後3時間以内に50%以上が、約10時間以内に90%が排出された。48時間まで体内に残留しているのは0.7%のみであった。少なくとも10日間は赤血球に結合していた。殆ど全てが尿中に排出される。尿中に同定された化合物は、未変化の親化合物(30%)、O-ジメチル化した親化合物(20%)、

メチルスルフィニル-2-エチルスルファニルエタン(40%)であった。2種類の未同定な代謝物がそれぞれ5%以下を占めた。

イヌでの13週間の混餌投与試験で、赤血球のコリンエステラーゼ低下作用のNOELは1ppm(0.3mg/kg/日に相当)、と血漿と脳のコリンエステラーゼ低下作用については5ppm(1.5mg/kg/日に相当)であった。デメトン-S-メチルスルホンに起因するその他の影響は25ppm(7.4mg/kg/日に相当)までの用量では観察されなかった。

ラットの催奇形性試験では、最高用量の3.0mg/kg/日で発育不全の胎児が増加した。この試験報告書に添付提出された過去の対照データでは、発育不全の胎児の出現頻度は正常範囲内であるとしているが、他のラットの試験でもオキシデメトン-メチルと同じ奇形の発生に因果関係がある(Machemer, 1979)ことから、この試験での発育不全の胎児の増加はおそらく試験物質に関連しているとみなされるべきである。同じ用量で、コリン作用性の中毒症状や平均体重の減少等の母体毒性も観察された。最高用量2.0mg/kg/日までのウサギによる催奇形性試験では、胚毒性、胎児毒性または催奇形性は認められなかった。

デメトン-S-メチルスルホンの変異原性試験では、多くの in vitro 試験は不確かなものであり、in vivo 試験は陰性であった。

ADIの設定前に必要な追加試験または情報

必須試験:

繁殖試験

齧歯類での長期投与試験

イヌでの6ヶ月またはより長期の投与試験

望ましい試験:

ヒトでの観察

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD – 1984.....	1
EVALUATIONS 1984	1
DEMETON-S-METHYL SULFONE	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
Absorption, Distribution and Excretion.....	1
Biotransformation	3
Effects on Enzymes and Other Biochemical Parameters.....	3
TOXICOLOGICAL STUDIES	4
Acute Toxicity	4
Short-term studies	4
Special Studies on Teratogenicity.....	6
Comments	8
REFERENCES	9

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 699. Demeton-S-methyl sulfoxide (Pesticide residues in food: 1984 evaluations))

デメトン-S-メチル-スルホキシド (オキシデメトン-メチル) の毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ヒト(妊娠5ヶ月の女性)	12グラム 単回摂取	3.5時間後、血液のコリンエステラーゼ活性は正常値の10%まで低下。14日間の集中治療の後、退院。 その後、正常な子供を出産。子供のフォローアップ検査でも異常なし。	9	15
亜急性毒性 (経皮)	ウサギ 剃毛無 処置皮膚、搔傷皮膚	0、0.5、5.0 mg/kg/日(最初の2回の暴露のみ0、2、20 mg/kg/日) 6時間暴露 週5回、3週間塗布	コリンエステラーゼ NOEL : 0.5 mg/kg/日。 ・ 血漿のコリンエステラーゼ活性に影響なし。 ・ 試験終了時、5.0 mg/kg/日群の、無処置皮膚および搔傷皮膚のいずれの雌雄で、赤血球のコリンエステラーゼ活性が低下、雌では脳のコリンエステラーゼ活性も低下。	3	4
慢性毒性 (経口)	イヌ	0、0.025、0.25、2.5 mg/kg/日 強制経口投与 12ヶ月	血漿コリンエステラーゼ NOEL : 0.025 mg/kg/日 赤血球および脳コリンエステラーゼ NOEL : 0.25 mg/kg/日 ・ 0.25、2.5mg/kg/日で、血漿コリンエステラーゼ活性の低下。投与期間中の全サンプリング時期で低下し、用量関係性あり。 ・ 0.25mg/kg/日で、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の低下。	4	6
生殖毒性：催奇形性 (経口)	ラット	[1回目] 0、0.3、1.0、3.0mg/kg/日 [2回目] 0、3.0mg/kg/日 強制経口投与 妊娠6～15日	3.0 mg/kg/日群において： ・ 妊娠6～15日に一過性の下痢の発生率がわずかに増加。 ・ 体重増加の有意な低下(1回目試験のみ) ・ 発育不全の胎児(3グラム未満)の発現率が統計学的に有意に増加。 ・ 終脳形成不全の発現率が増加。投与との関連性あり。 3.0 mg/kg/日での発育不全胎児・後脳の低形成の発生率の有意な増加と、軽度の母体毒性との関連性については不明。	6	9
生殖毒性：催奇形性 (経口)	ウサギ	0、0.1、0.4、1.6 mg/kg/日 強制経口投与 妊娠7日～19日	最高1.6 mg/kg/日までの用量で、胎児の内臓および骨格の奇形を誘発しなかった、胚毒性、胎児毒性も観察されなかった。	7	12

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性 (経口)	マウス	0、10、30、 100ppm 混餌投与 2年間	<ul style="list-style-type: none"> 肺および肝臓腫瘍、多種臓器での悪性リンパ腫、雌の子宮腫瘍が高頻度に認められたが、投与群と対照群で同等の頻度で発生していた。 発生した腫瘍の悪性度、発症までの期間、発症率は投与の影響を受けていなかった。 体細胞への影響 NOEL (somatic NOEL) は30ppmであった。 	8	13
眼刺激性	ウサギ	眼に5分間	<ul style="list-style-type: none"> 24時間まで：結膜の軽度の発赤。 1時間後：結膜の軽度の腫れ。 24時間暴露した3匹のウサギの眼においてもほぼ同様の測定結果であった。 	3	4
皮膚刺激性	ウサギ	無処置皮膚 または搔傷 皮膚に塗布	<ul style="list-style-type: none"> 72時間までに、紅斑・浮腫なし。 一次刺激スコアは0であった。 	3	4

以下は、原文 (697. Demeton-S-methyl (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)) に掲載されているデータであるが、デメトン-Sメチルスルホンに関するデータであるため以下に再掲した。下表のページ番号は、和訳版 (文書名：デメトン-S-メチル_JMPR_04) のページ番号を示す。

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性：in vitro 復帰突然変異誘発試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		S138、S211 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。	7	10
遺伝毒性：in vitro サルモネラ/マイクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA100 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	7	10
遺伝毒性：in vitro エームス・サルモネラ/マイクロソーム試験	<i>Salmonella typhimurium</i>		TA98、TA1537 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。 TA100、TA1535 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陽性。	7	10
遺伝毒性：組み換え試験	枯草菌		H17、M45 で代謝活性化の存在下／非存在下とも陰性。	7	10

食品中の残留物 - 1984

FAO /WHO 共同主催

1984 年度評価 (原文、1 ページ)

モノグラフ

FAO / WHO 合同残留農薬専門家会議のデータと勧告
1984 年 9 月 24 日～ 10 月 3 日までローマにて

国際連合食糧農業機関
ローマ 1985 年

デメトン-S-メチルスルホキシド (原文、1 ページ)

(オキシデメトン-メチル)

1 日許容摂取量の評価 (原文、1 ページ)

生化学的観点 (原文、1 ページ)

吸収、分布と排出 (原文、1 ページ)

精製したオキシデメトン-メチルを、絶食した雄のウイスター・ラットに 5 mg/kg の用量で単回経口投与した。血中と選別された臓器におけるオキシデメトン-メチルとそのスルホンのデメトン-S-メチルスルホンの濃度を、間隔をとって 24 時間まで測定した。0～24 時間の尿および糞便検体についても、この 2 種類の化合物を分析した。血液および臓器の抽出物におけるこの 2 種類の化合物の分離には、薄層クロマトグラフィーを使用した。ガス液体クロマトグラフィーで全ての定量分析を

行った。オキシデメトン-メチルは迅速に吸収された。体内臓器における分布は30分でピークになり、その後24時間以内で検出限界レベルまで低下した。分析した臓器では、スルホンの残留物は一般的にオキシデメトン-メチル残留物の20-40%であった。投与量の約45%は24時間以内に尿で回収され、未変化の親化合物としてほぼそのまま存在した。糞便には、ごくわずかの親化合物またはそのスルホンが回収された。オキシデメトン-メチルとそのスルホンの血中濃度は血液のコリンエステラーゼ活性の測定結果とよく相関し、2時間で最小レベルまで急速に低下し、その後徐々に回復した(Oyama Takase, 1977)。

^{14}C -オキシデメトン-メチルを0.1、0.5、5、10 mg/kgの用量で単回経口投与、あるいは0.5、1 mg/kgの用量で静脈内投与した雄ラットにおいて、放射活性の吸収、分布、排出を測定した。追加の雌ラットには、0.5 mg/kgの用量で経口投与した。試験物質は経口投与後、ほぼ完全に迅速に吸収された。0.5 または 5mg/kgの用量で経口投与された放射活性の50%以上が約3時間で排泄され、約90%が9時間以内に排出された。48時間以内に、尿中に排出された放射活性は投与量の98~99%の割合をしめた。糞便中には0.6~1.2%、呼気には0.1%以下であった。体内に残った放射活性は、2時間で用量の約60% (約40%がその時点では既に排出されていた)、24時間で1.3%、48時間で0.4% として10日で0.1%であった。試験で回収された全放射活性は、平均して91~101%であった。排泄物での回収割合は、用量レベル、投与経路、動物の性別とはほとんど無関係であった。消失速度は用量に比例していた。胆管瘻のある雄ラットに0.5 mg/kgの ^{14}C -オキシデメトン-メチルを十二指腸内に投与した別の試験では、投与した放射活性の3.5%のみが24時間以内に胆汁に排泄された。

試験物質5 mg/kgを経口投与した後、放射活性の血中レベルは約1時間でピークに達した。投与0~6時間後、血中半減期は約1.5時間になると算出され、投与後6~24時間*での半減期は約5時間で、24時間以降の半減期は相当に長かった。24時間後の血液中の放射活性のほとんど全てが、赤血球中に高濃度で滞留し、10日目では他のどの臓器や組織よりも放射活性がかなり高かった。24時間後の血清中の濃度は赤血球と比較して非常に低く、10日目ではごくわずかであった。様々な臓器や組織への放射活性の分布は、2時間では比較的均一であった。放射活性は脂肪組織または細網内皮系器官(肝臓、脾臓、骨髄)には集積しなかった。投与2-3日後までに、血液と赤血球を除くほとんどの臓器と組織の放射活性は、検出限界以下になった。10日目で、この2つの組織と副腎の放射活性はごく低レベルでまだ存在した。別の試験で、全身オートラジオグラフィーにより体内組織の放射活性の分布についてこれまでの所見が検証されたが、松果腺、甲状腺、生殖腺(カウパー腺、精嚢、副生殖腺)に放射活性の局所的な蓄積を示した(Weber, Patzschke and Wegner, 1978)。

生体内変化 (原文、3 ページ)

1978年にWeber, Patzschke と Wegner が行った実験よりラットの尿検体が回収され、親化合物と代謝産物を同定・定量するため、薄層クロマトグラフィーと放射活性計測法に供された。10 mg/kg の ^{14}C -オキシデメトン-メチルを単回経口投与した雄ラットの0~8時間および8~24時間の検体と、5

* 原文では“from six to 214 hours”と記載されていたが、“from six to 24 hours”の誤記載と解釈した。

mg/kg を単回経口投与した雄ラットの0~24時間の検体が回収された。投与された放射活性の約92%が8時間以内に尿中に回収された。オキシデメトン-メチル（デメトン-S-メチルスルホキシド）の代謝経路には、側鎖のスルホキシド基の酸化による対応するスルホンへの形成と、全てではなく幾つかのラットにおいてわずかな程度であるが、同じスルホキシド基の還元による対応するスルフィドの形成が含まれた。スルフィドへの還元は投与後8時間で観察されたのみで、個々の動物の嫌気性微生物学的活性の結果であった可能性がある。スルホキシド、スルホン、スルフィド部位の対応する3つのO-脱メチル化代謝産物も、2つの追加代謝産物と同様に尿で同定され、おそらくO-メチル-ホスホリクエステル基の開裂とその後続くメチル化およびスルホキシド化のステップの結果であると考えられる。0~24時間の尿検体の約97~99%の放射活性は、経口投与された5mg/kgの用量の約95%に相当し、次のように同定、定量された。デメトン-S-メチルスルホキシド(未変化の親化合物)、65%; デメトン-S-メチルスルホン、6%; O-デメチル-デメトン-S-メチル スルホキシド、6%; O-デメチル-デメトン-S-メチルスルホン、4%; O-デメチル-デメトン-S-メチル、<2%; メチルスルフィニル-2-エチルスルフィニルエタン、6%; メチルスルフィニル-2-エチルスルフォニルエタン、10%。尿のグルクロニダーゼまたはスルファターゼによる処理では、グルクロナイドまたはスルフェイト抱合体の存在は示唆されなかった。(Eckerm 1978; Ecker and Colln, 1983)。

毒性試験 (原文、4 ページ)

眼および皮膚刺激性試験 (原文、4 ページ)

NZW ウサギでの皮膚または眼を用いて標準的な試験方法でR 2170 (オキシデメトン-メチル、純度94.7%)の刺激性を検査した。6匹のウサギの無処置皮膚または搔傷皮膚に塗布したところ、72時間までには紅斑または浮腫は観察されなかった。一次刺激スコアは0であった。5匹のウサギの眼に試験物質を5分間暴露すると、結膜の軽度の発赤(Slight conjunctival reddening)が暴露後24時間までみられ、1時間後には結膜の軽度の腫れ(Slight conjunctival swelling)が観察された。24時間暴露した3匹のウサギの眼においてもほぼ同様の測定結果であった。7日間の観察で、全てのウサギでその他のすべての測定評価は0であった(Thyssen, 1981)。

短期試験

ウサギ (原文、4 ページ)

NZW ラビットの皮膚にR 2170 (オキシデメトン-メチル、純度94.7%)を週5回、3週間塗布した。各群雌雄各6匹で構成され、各性3匹は剃毛無処置皮膚に、他の各3匹は剃毛後搔傷させた皮膚にそれぞれ6時間暴露した。初回および2回の用量は0(対照)、2、20 mg/kg/日であったが、2度の暴露後、処置動物にコリン作用性の中毒兆候(約3.5時間継続した軽度の筋振戦)が観察されたため、3回目以降の用量を0(対照)、0.5、5.0 mg/kg/日に低減した。一般状態と行動を毎日記録し、体重は毎週計測した。各暴露後に、塗布個所の発赤と浮腫を評価した。基本的な血液学検査、臨床化学検査と尿検査を、試験の開始時および終了時に行った。血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性の測定は、試験開始時、10回暴露後、試験終了時に実施した。脳のコリンエステラーゼ活性もま

た測定された。全てのウサギを最終暴露後 24～48 時間に剖検した。心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣と甲状腺の臓器重量を記録した。対照群および高用量群の全動物について、上記の器官に加えて、精巣上体、子宮、塗布部および未処置部の皮膚について病理組織検査を行った。

高用量群雌ウサギ 1 匹が脊椎骨折のため、試験期間中に死亡した。暴露 2 日目のコリン作用性の中毒症状以外は、全てのウサギの一般状態と行動は正常であった。投与群の雌雄の平均体重は対照群のそれぞれの体重と同等で、試験中は比較的一定していた。塗布個所では搔傷による一過性の軽度の発赤と継続的な程度の浮腫が観察されたが、オキシデメトン-メチルを投与した動物でその程度の増悪は認めなかった。血液学、臨床化学と尿検査の結果は陰性であった。血漿のコリンエステラーゼ活性に影響は見られなかった。試験終了時、高用量投与群の、無処置皮膚および搔傷皮膚のいずれの雌雄で、赤血球のコリンエステラーゼ活性は低下し、雌では脳のコリンエステラーゼ活性も低下していた。剖検時、試験物質に関連した影響は観察されなかった。臓器重量と臓器/体重比のわずかな違いは、おそらく生物学的な意義はない。病理組織検査では試験物質に起因する変化は認められなかった。この試験におけるコリンエステラーゼ NOEL は、0.5 mg/kg/日であった (Mihail and Nash, 1982)。

イヌ (原文、6 ページ)

純系ビーグル犬 4 群にオキシデメトン-メチル (R 2170) を、0 (水道水 対照)、0.025、0.25 と 2.5 mg/kg/日の用量で 12 ヶ月間投与した。各群は、投与開始時に 21～25 週齢の雌雄各 6 匹で構成されていた。試験物質 (純度 51.1%) を水道水に溶解し強制経口投与した。イヌは個別飼育し、強制経口投与後 1～3 時間に給餌した。試験物質は、飼料中では不安定であるが水道水中では少なくとも 8 日間安定であるので、胃内に挿管投与した。一般状態、行動および中毒症状の有無を毎日観察した。飼料摂取量と摂水量を測定した。体重は毎週記録された。栄養状態、体温、脈拍等の一般健康状態臨床検査、神経学的検査 (例、反射) および眼底検査を試験期間中定期的に行った。詳細な血液学検査、臨床化学検査と尿検査を-2、3、6、13、26、39、52 週に行った。血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性を-2、-1、3、6、13、26、39、52 週に、そして脳組織 (嗅球) のコリンエステラーゼ活性を試験終了時に測定した。全てのイヌを剖検した。脳、心臓、精巣、卵巣、肝臓、肺、脾臓、副腎、腎臓、膵臓、前立腺、甲状腺と雄イヌの胸腺の臓器重量を測定した。対照群と高用量群の各イヌから 37 の器官および組織のフルセットを採取し固定したが、低用量および中用量群のイヌからは少数の組織を採取した。試験成績報告書には対照群と高用量群の病理組織検査結果のみが提出された。

中用量投与群の雌 1 匹は、健康状態が著しく悪化したため 8 週目に屠殺した。この動物の病理学的検査から、化膿性気管支炎/肺炎により瀕死状態に陥ったと診断され、オキシデメトン-メチルの投与に起因した死ではなかった。その他の全てのイヌにおいては、試験期間中、正常な外観と行動が観察された。コリン作用性影響などの中毒兆候は、全時点で、いずれのイヌにも観察されなかった。投与群イヌの飼料摂取量と摂水量は、対照群イヌと同等であった。試験物質に起因する病理学的変化が無いことと一致して、臨床検査、神経学的検査と眼底検査の成績は一貫して陰性であった。投与群の全ての雌雄の平均体重は試験全体を通して、対照群の雌雄のそれと同等であった。-1 週目

の対照群、低用量群、中用量群、高用量群それぞれの平均体重は、雄イヌは8.5、8.2、8.5、8.2 kg、雌イヌは7.3、7.6、7.8、7.7 kgであった。52週では、対照群、低用量群、中用量群、高用量群それぞれの平均体重は雄イヌは13.3、13.4、14.3、12.8 kg、雌イヌは11.6、11.7、12.2、11.9 kgであった。試験期間中の合計平均体重増加は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ、雄イヌは4.8、5.2、5.8、4.6 kg、雌イヌは4.3、4.1、4.4、4.2 kgであった。血液学、臨床化学および尿検査の結果から、投与群の雌雄と対照群の雄雌と比較して、投与に誘発された変化はなかった。

中用量群、高用量群の雌雄の平均血漿コリンエステラーゼ活性は、試験物質投与期間中の全サンプリング時期、すなわち3、6、13、26、39、52週において、対照群雌雄のそれぞれより活性が低下していた。活性の低下は用量関係性があった。全試験期間中の平均低下率は、対照群の雌雄の値を100%とすると、中用量群の雄イヌで15~22%、雌イヌで6~20%であった。同様に、高用量群の平均低下率は雄イヌで37~48%、雌イヌで40~45%であった。これらの測定値に一貫性と用量相関性があることから、中用量0.25 mg/kg/日と高用量2.5 mg/kg/日では、試験物質により血漿のコリンエステラーゼ活性が低下することが示された。0.025mg/kg/日の低用量では、血漿のコリンエステラーゼ活性はほとんどあるいは全く低下しなかった。試験物質による赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下もまた、2.5 mg/kg/日の高用量で観察された。高用量群の雌雄での赤血球の平均コリンエステラーゼ活性は、試験物質の投与全期間において、対照群の雌雄の活性を下回り、平均低下率は、対照群の値を100%として、雄イヌで33~45%、雌イヌで41~53%であった。中用量の0.25 mg/kg/日での赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は一貫性がなくまた意義は明らかでなかった。低用量の0.025 mg/kg/日では、赤血球のコリンエステラーゼ活性の阻害はなかった。脳のコリンエステラーゼ活性もまた高用量群で低下した。脳のコリンエステラーゼ活性の平均低下率は、対照群の値を100%として、2.5 mg/kg/日群の雄イヌで45%、雌イヌで47%であった。0.25 mg/kg/日群の脳のコリンエステラーゼ活性の平均低下率は雄イヌと雌イヌそれぞれ10%と13%であり、その意義は不明である。0.025 mg/kg/日群では低下は観察されなかった。

剖検時に、対照群と投与群に偶発的な所見がみられたが、試験物質とは無関係であった。雄イヌの平均臓器重量測定の結果、高用量と/又は中用量群の心臓と胸腺の絶対重量と臓器重量/体重比率の低下と、精巣および膵臓の平均臓器重量/体重比率のわずかな増加が認められた。雌イヌは、高用量と中用量群において、肝臓の平均絶対臓器重量と臓器重量/体重比、膵臓の平均絶対重量、腎臓の臓器重量/体重比が対照群の値よりわずかに高値であった。こうした臓器重量の変化に関連するデータは臨床的あるいは実験室検査や病理組織検査から得られていない。従って臓器重量の変化は試験物質に直接関連づけることはできない。臓器/組織の病理組織学的検査では、試験物質に起因する変化を認めなかった。対照群と投与群の双方で認められた偶発性の病変は、同年齢のイヌにしばしば観察される種のものであった。本試験における血漿コリンエステラーゼNOELは、0.025 mg/kg/日で、赤血球および脳コリンエステラーゼのNOELは0.25 mg/kg/日である。オキシデメトン-メチルによる体細胞の変化は、2.5 mg/kg/日までの用量では観察されなかった (Hoffman and Ruhl, 1984)。

催奇形性試験 (原文、8 ページ)

ラット (原文、9 ページ)

初回の試験においては、4群の妊娠ラットにオキシデメトン-メチルを妊娠6日から15日まで0 (対照)、0.3、1.0、3.0mg/kg/日の用量で強制経口投与した。非妊娠雌ラットを用いた用量設定試験で、5.0mg/kg/日で震動と顕著な体重増加への影響が示されたが、2.5mg/kg/日では10日間投与による明白な毒性が示されなかったことに基づいて、用量が選定された。試験開始時の月齢が2.5~3.5ヶ月のFB 30 (Long Evans) 妊娠ラット (20~23匹/群) に10mg/kg/日のR2170 (93.5%のオキシデメトン-メチル) を0.5%の含水クレモールEL エマルジョンとして投与した。ラットは個別飼育され、水と飼料を自由摂取させた。母動物については、死亡、外観、行動を毎日検査した。体重は、妊娠0、20日および被験物質を投与した全ての日に測定した。妊娠20日に胎児を帝王切開により摘出した。着床数、生存胎児数、死亡胎児数、発育不全の胎児数 (3グラム未満)、胎児の性比を記録した。胎児体重および胎盤重量を測定した。全胎児について外表異常を調べた。ウィルソン改良法により、約30%の胎児の内臓の異常について検査した。残りの70%に胎児については内臓を摘出し、腹部と胸郭器官の検査後、アリザリンレッドで染色し骨格異常を検査した。2回目の試験では、各群25匹の妊娠ラットに0 (対照) または3.0mg/kg/日でオキシデメトン-メチルを投与した。この試験のラットについては初回の試験のラットと同様に処置した。

初回試験において、対照群の1匹と中用量群の1匹のラットが被験物質とは関連のない原因で死亡した。初回の試験で、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ3、1、5匹のラットに妊娠6日から15日の間に一過性の下痢が観察された。2回目の試験では、同じ時期に対照群で4匹、投与群で8匹に一過性の下痢が観察された。下痢はしばしば自然発生的に観察されることが報告されているが、両試験の3.0mg/kg/日で観察された発生は、被験物質投与と関連している可能性があると考えられた。初回の試験においては、妊娠6日から15日の間の体重増加が対照群と比較して約16%の有意な減少が高用量群で観察されたが、低用量群または中用量群のラットでは体重増加抑制は観察されなかった。2回目の試験の被験物質投与群には、体重増加の低下は観察されなかった。いずれの試験とも全妊娠期間中 (妊娠0日~20日) の体重増加には、有意の低下は観察されなかった。有意でない、わずかな体重増加の低下は、初回試験の高用量群と2回目試験の投与群のラットの妊娠0日~20日の間で観察された。

初回の試験では、対照群とオキシデメトン-メチル投与群の各20母体の胎児を検査した。2回目の試験では、対照群の24母体の胎児と投与群の23母体の胎児を検査した。いずれの試験でも、被験物質は妊娠率、着床数、生存胎児数および死亡胎児数、吸収胚数、胎児の性比、胎盤重量、胎児体重に生物学的に有意な作用を示さなかった。胎児の外表検査では被験物質に起因する奇形は観察されなかったが、発育不全の胎児 (3グラム未満) の発現率の統計的に有意な増加が両試験の3.0mg/kg/日で観察された。初回の試験における、発育不全の胎児 (胎児数/検査胎児数) は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ2/242、6/257、2/237、10/243であった。平均の発育不全胎児数/母体数の値はそれぞれ0.10、0.30、0.10、0.50であった。2回目の試験における発育不全胎児数/検査胎児数は、対照群と投与群でそれぞれ1/288と9/257であった。平均の発育不全胎

児均数/母体数の値は、それぞれ 0.08 と 0.39 であった。3.0 mg/kg/日における発育不全胎児の発現率の上昇には被験物質投与との関連性がみられた。

[注 – 発育不全胎児に関する過去の対照背景データは、同じ試験研究所からの同系統のラットについて、1982 年に Roetz の報告で示されている。群あたりの平均母体数が 23 である対照群 30 群 (1978-1981) における発育不全胎児を有する母動物数は以下の通り：7 群について、発育不全胎児を有する動物は 0 匹；10 群について 1 匹；7 群について 2 匹；5 群について 3 匹；1 群について 4 匹。初回の実験では、3 mg/kg/日 で 4/20 のに発育不全の胎児が観察され、2 回目の実験では、3 mg/kg/日 で 6/23 の母動物に発育不全の胎児がみられた。初回実験における発現率は極限の上限値であり、2 回目の実験での発現率は過去の対照背景データの範囲を超えている。]

初回の実験では高用量群において、終脳の形成不全 (hypoplasia of the telencephalon) の統計学的に有意な発現率の上昇が観察された。脳形成不全 (brain hypoplasia) を有する胎児数/検査胎児数は対照群、低用量群、中用量群と高用量群でそれぞれ 2/242、8/257、2/237、17/243 であった。母体あたりの脳形成不全を有する胎児数はそれぞれ 0.10、0.40、0.10、0.85 であった。2 回目の試験で、終脳の形成不全を有する胎児数は対照群で 0/288、投与群で 3/257 であった。3.0 mg/kg/日 で、終脳形成不全の発現率の増加と被験物質投与との関連性がみられた。その他の内臓および骨格の異常として、骨化の遅延および骨格変異を含めて、全ての投与群と対照群に散見されたが、オキシデメトンメチルの投与とは関連性はみられなかった。

胎児の発育不全と終脳形成不全の発現率の増加は 3.0 mg/kg/日のみで観察されたため、3.0 mg/kg/日でのみ観察された母体毒性とこれらの影響との関連性について考察する必要がある。この用量における母体毒性は、両試験の妊娠 6 日～15 日の間に一過性の下痢の発生率がわずかに増加したこと、約 16%の体重増加の有意な低下が最初の試験では観察された (2 回目の同期間では観察されなかった) ことである。最初の試験においては妊娠 0 日～20 日体重増加の低下は認められていない。これらの軽度の母体毒性発現には、おそらくコリンエステラーゼの低下が伴っており、母体毒性だけが異常発現の原因であるかどうかは疑わしい (Machemer, 1979)。

ウサギ (原文、12 ページ)

HCG で前処理し人工授精した雌アメリカンダッチウサギ (17 匹/群) に、0 (蒸留水 対照)、0.1、0.4、1.6 mg/kg/日のオキシデメトンメチルを強制経口投与した。先に行われた 3 mg/kg/日以上の用量を用いた用量設定試験では、重篤な体重増加の低下、繁殖成績の低下が観察された。

50% Metasystox-R の蒸留水中での 0.05%溶液を、妊娠 7 日から 19 日まで投与した。妊娠 28 日に雌ウサギを解剖し、着床所見を調べた。黄体数、着床数、胚吸収数、着床前および着床後の胚死亡数を記録した。胎児数、胎児体重、生存胎児数、胎児の性比を調べた。全ての胎児について外表、内臓、骨格異常の検査を行った。

対照群、低用量群、中用量群でそれぞれ 1 匹ずつ、3 匹のウサギが呼吸器の感染症により試験期間中に死亡した。試験期間を通してオキシデメトンメチルを投与した母体の体重は対照群の体重と

同等であった。母体毒性として、一過性の用量反応性の軟便が、高用量投与群で8/17、中用量投与群で5/17、観察された。解剖時に、ノセマ感染症(nosematosis)を示唆する陥凹した腎臓(pitted kidneys)が散見された。妊娠率は対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ17/17、15/17、16/17、14/17であった。試験期間中、対照群の4匹が流産し、高用量の1匹は解剖時に吸収胚のみが観察された。試験終了時の検査のための胎児は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群のそれぞれ12、15、16、13例の母体から得られた。

雌ウサギ1匹あたりの吸収胚数は対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ0.8、0.6、0.8、1.6であり、着床後胚死亡の割合は18.1%、10.0%、24.4%であった^{*}。高用量群では吸収胚数と着床後胚死亡数のわずかな上昇がみられたが、いずれの値にも対照値と間に有意の差は認められなかった。更に、先に行われた用量設定試験において、12 mg/kg/日までの用量では胚吸収の増加は観察されなかった。投与群の黄体数、着床数、着床前胚死亡数、母体あたりの胎児数、胎児死亡率、胎児体重、生存胎児数および胎児の性比は対照群と同様であった。

対照群 87 匹、低用量群 120 匹、中用量群 91 匹、高用量群 97 匹の胎児が検査されたが、内臓および骨格の奇形は観察されなかった。対照群およびオキシデメトン-メチル投与群に、少数の形態異常および変異が観察されたが、これらは催奇形試験でしばしば観察される変化であり、用量依存性はなく、投与との関連性はないと考えられた。骨格の異常発生(Abnormal skeletal development)、骨化遅延(delayed ossification)、自然発生でしばしば観察される変異の増加は、被験物質の投与によって増加しなかった。オキシデメトン-メチルは妊娠ウサギに 1.6 mg/kg/日までの用量で投与した時、胎児の内臓および骨格の奇形を誘発しなかった。更に、胚/胎児毒性も観察されなかった(Clemens and Hartnagel Jr., 1984)。

発がん性試験 (原文、13 ページ)

マウス (原文、13 ページ)

オキシデメトン-メチル 0 (対照)、10、30、100ppm の飼料を、SPF CF-1 マウス群に 2 年間自由に摂取させた。試験物質は R 2170 (Metosystox R) で、純度は 91.4~93.7% であった。マウス (対照群と各投与群それぞれ雌雄各 70 匹) は投与開始時に 6~8 週齢であり、個別飼育された。投与開始後 12 ヶ月目に、各群の雌雄 10 匹を屠殺して検査し、24 ヶ月で全ての生残マウスを同様に屠殺し検査した。外観、行動、活動性、被毛状態、食欲と口渴の一般状態を毎日観察した。体重は、14 週までは毎週記録し、その後は 3 週に 1 度記録した。飼料摂取量は 7 日間隔で計測した。12 ヶ月目および 24 ヶ月目に、各群の雌雄各 10 匹について標準的血液検査および臨床化学検査を行った。尿検査とコリンエステラーゼ活性測定は行わなかった。試験期間中に死亡した全マウスおよび瀕死状態のために屠殺した全マウス、12 ヶ月目と 24 ヶ月目に屠殺した全マウスを剖検した。心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の臓器重量を測定した。以下の臓器/組織を全てのマウスから採取・固定し、病理組織検査を行った: 心臓、肺、肝臓、膵臓、胃、腎臓、膀胱、精巣あるいは卵巣、子宮 (雌)、下垂

^{*} 訳注: 原文でも割合の数字はこの 3 つのみであった

体、甲状腺（切片標本にある場合は上皮小体も）、副腎、脾臓、骨、骨格筋、脳、肉眼的に腫瘍が疑われる全ての病変。オキシデメトン-メチルを投与したマウスの一般状態は、対照群のマウスと同等であった。平均飼料摂取量は、摂取グラム数/マウス/日の単位で見ると、中用量群と高用量群の雄マウスと高用量群の雌マウスでわずかに減少していた。低用量群、中用量群、高用量群の雄および雌マウスの試験物質の平均摂取量は、それぞれ2 および 2、4 および 6、16 および 18 mg/kg/日であった。高用量群の雄および雌マウスの平均体重は、試験物質投与の1週間目で約10%低下した。それ以降は、高用量群の雄マウスは、全試験期間中一貫して、そして特に26週以降は低体重であった。高用量群の雌マウスはすぐにもとの体重を回復しそれ以降の試験期間中は対照群の雌と同等の体重であった。低用量群、中用量群の雌雄マウスの平均体重は、対照群雌雄の平均体重と試験期間中同様であった。高用量群の雄の体重低下は試験物質に起因していた。試験期間中の死亡率は全投与群と対照群で同等であった。試験終了時のマウスの生残数は、1群あたり60匹のうち、対照群、低用量群、中用量群、高用量群のそれぞれで、雄マウスは17、24、24、22、雌マウスは17、20、27、24であった。血液学検査では試験物質による一貫した変化は認められなかった。同様に、臨床化学検査でも、試験物質による生物学的に意味のある変化は認めなかった。24ヶ月時に、投与群の雌雄でBUNとクレアチニンの有意な低下が認められたが、試験物質の毒性影響によるものではなかった。

剖検では、オキシデメトン-メチルに起因する病理学的変化を認めなかった。肺と肝臓での腫瘍と結節が観察されたが、対照群と投与群のいずれにも見られる偶発的な変化であった。臓器重量と臓器/体重比の測定から、高用量群雄マウスの肺の絶対重量の軽度の増加と、高用量群雌マウスの脾臓絶対重量の軽度の低下を認めた。病理組織検査では、ほとんどのマウスに加齢性腎症(senile nephropathy)を、ほとんどの雌マウスに卵巣の嚢胞化(cystic alterations in the ovaries)と子宮内膜腺の嚢胞状拡張(cystic dilatations of endometrial glands)を認めた。その他の非腫瘍性の所見は同月齢のマウスに一般的に観察されるものであった。肺と肝臓の腫瘍、多種臓器での悪性リンパ腫、雌マウスの子宮腫瘍が高頻度に認められたが、これらの腫瘍は対照群と投与群に同等の頻度で発生した。各腫瘍の悪性度、発症までの期間、発症率は、試験物質に影響されていなかった。本試験での体細胞への影響 NOEL (somatic NOEL)は、30ppmであった(Krotlinger, Loser and Kaliner, 1981)。

ヒトへの暴露（原文、15 ページ）

妊娠5ヶ月の41歳の女性が約12グラムのオキシデメトン-メチルを摂取した。3.5時間後に入院した時に、コリンエステラーゼ作用性の特徴的中毒症症状が観察され、血液のコリンエステラーゼ活性は正常値の10%まで低下した¹。14日間の集中治療の後、患者は退院した。妊娠期間最後の4ヶ月は無事で、正常な子供を出産した。子供のフォローアップ検査ではいかなる異常も認められなかった(Carrington da Cost, et al, 1982)。

¹ 訳注：原文にて、10に単位は記載されていなかった。

突然変異性試験 (原文、15 ページ)

オキシデメトン-メチルの突然変異性の試験の結果は表 1 を参照のこと²。

コメント (原文、15 ページ)

ラットへオキシデメトン-メチルを経口投与すると、急速にそしてほぼ全量が吸収された。5 mg/kg 以下の用量を単回投与すると、3 時間以内に約 50%が、9 時間以内に 90%が排出された。投与後 48 時間までに体内残留量は 0.4%のみとなった。赤血球との結合は少なくとも 10 日間は続く。ほとんどが尿から排出される。尿中に同定された化合物は未変化の親化合物 (65%)、対応するスルホン (6%)、3 種類の O-脱メチル化代謝物 (12%)、2 種類の追加代謝物 (16%) であった。

1 年間のイヌによる強制経口投与試験では、血漿のコリンエステラーゼ低下 NOEL は、0.025 mg/kg/日、赤血球および脳コリンエステラーゼ低下については 0.25 mg/kg/日であった。オキシデメトン-メチルに起因するその他の影響は 2.5 mg/kg/日以下の用量では観察されなかった。

ラットでの催奇形性試験では、3.0 mg/kg/日の最高用量で発育不全胎児と後脳の低形成の発生率が有意に増加し、オキシデメトン-メチルの投与に起因すると考えられた。同用量で観察された軽度の母体毒性とこれらの結果が関連しているかどうかは不明である。ウサギの催奇形性試験では、最高 1.6 mg/kg/日までの用量で、胚毒性、胎児毒性、催奇形は認められなかった。

マウスでの 2 年間の発がん性試験で、オキシデメトン-メチルの投与に起因する腫瘍は認めなかった。

オキシデメトン-メチルの各種変異原性試験では、invitro および invivo 試験とも、結果は様々であった。

オキシデメトン-メチルの各毒性試験の結果は以下の通りである。イヌの 1 年間の強制経口投与試験では血漿のコリンエステラーゼ活性の低下を根拠に NOEL は 0.025 mg/kg 体重、ラットの 90 日間混餌投与試験では赤血球コリンエステラーゼ活性の低下を根拠に NOEL は 1 ppm (0.05 mg/kg 体重に相当)、ヒトの 60 日間試験では血清と赤血球のコリンエステラーゼ活性の低下を根拠に NOEL は 0.05 mg/kg 体重とされた。

しかしながら、いくつかのラットを用いたオキシデメトン-メチルの短期毒性試験で、低用量において肝毒性が観察されており、この懸念を引き続き考慮すべきである。現在進行中のラット慢性混餌投与試験の最終報告書の提出を待って、ADI 設定を再考する。

² 訳注:原文中には表 1 が掲載されていない。”697.Demeton-S-methyl (Pesticide residues in food: 1984 evaluations)”(デメトン-S-メチルの 1984 年度評価) に掲載されている表 1 のうち、デメトン-S-メチルスルホンに該当する部分を指していると思われる。

ADI 設定前の追加研究又は情報 (原文、17 ページ)

必要なもの:

ラットでのオキシデメトン-メチルの慢性混餌投与試験の最終報告書の提出

望ましいもの:

ヒトでの更なる観察。

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Demeton-S-Methyl Sulfoxide \(FAO Meeting Report PL/1965/10/1\)](#)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1984.....	1
EVALUATIONS 1984	1
DEMETON-S-METHYL-SULPHOXIDE.....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
Absorption, Distribution and Excretion	1
Biotransformation	3
TOXICOLOGICAL STUDIES	4
Special Study on Eye and Skin Irritation	4
Short-Term Studies	4
Rabbit.....	4
Dog	6
Special studies on Teratogenicity	8
Rat	9
Rabbit.....	12
Special Study for Carcinogenicity	13
Mice.....	13
Human Exposure	15
Special Studies on Mutagenicity	15
Comments	15
FURTHER WORK OR INFORMATION BEFORE AN ADI CAN BE ESTABLISHED	17
REFERENCES	17

略称等

略称等	正式名称（英語）	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
SPF	specific pathogen - free	特定病原菌フリー
WHO	World Health Organization	世界保健機関

デメトン-S-メチルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書：JMPR, 790.Demeton-S-Methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology))

デメトン-S-メチルの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	イヌ	0、1、10、100(37日目以降は50に低減)ppm 混餌投与 1年間	NOAEL：飼料中 1 ppm (0.036 mg/kg 体重/日相当) 100 ppm 群 (37 週以降は 50 ppm に低減)：6/12 匹にコリンエステラーゼ阻害の臨床的兆候と、腎近位尿細管に多発性の萎縮/肥大が引き起こされたが、尿には変化はなかった。血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性阻害 10 ppm 群：血漿、赤血球、脳(雄のみ)のコリンエステラーゼ活性阻害。	1	1
慢性毒性 (経口)	マウス	0、1、15、75ppm 混餌投与 21 ヶ月	脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL：飼料中濃度で 1 ppm、0.24 mg/kg 体重/日相当) ・ 75 ppm：体重増加と飼料摂取に一時的減少あり。 ・ 15 および 75 ppm 群：血漿および脳のコリンエステラーゼ活性は減少。 ・ 臨床的兆候と死亡率には、投与による影響なし。 ・ 腫瘍性の病変なし。	2	2
慢性毒性 (経口)	ラット	0、1、7、50ppm 混餌投与 24 ヶ月	脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL：飼料中濃度 1 ppm (0.95 mg/kg 体重/日相当) ・ 50 ppm：毒性の兆候と体重減少。 ・ 7 および 50 ppm：用量関連性の血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性阻害。 ・ 50 ppm 群：網膜萎縮と角膜炎の発生に著しい増加。しかし、網膜萎縮の発生率は、対照群を含み全群で高かった。 ・ 投与に関連した腫瘍性の病変なし。	2	3
生殖毒性 (経口)：2 世代繁殖試験	ラット	0、1、5、25 ppm 混餌投与 2 世代	NOAEL：飼料中濃度 1 ppm (0.07～0.08 mg/kg 体重/日 相当) ・ F0 世代：25 ppm 群で、体重増加の低下、飼料摂取の低下、産まれた児童物数とその生存率が減少、哺育率も減少、児動物の体重増加が有意に低下。 ・ F1b 世代：25ppm 群の雄で体重増加の有意な低下、出生児数の減少。5 および 25 ppm 群で、出生児数の減少、児動物の生存率が低下。	3	4

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性：催奇形性(経口)	ラット	0、0.3、1、3 mg/kg 体重 経口投与 妊娠 6～15 日	NOAEL は 1 mg/kg 体重/日。 (母体毒性に基づく) ・ 全用量で、胎児毒性または催奇形性のエビデンスなし。 ・ 3 mg/kg 体重/日で母動物に体重増加の低下あり。	4	6
遺伝毒性：DNA 損傷	E.coli	0.65-10 mg/ プレート	陰性	4	6
遺伝毒性：前進突然変異	マウスリンパ腫	50-500 ug/ml	陽性	4	6
遺伝毒性：姉妹染色体交換	チャイニーズハムスター骨髄	5-20 mg/kg	陰性	4	6
遺伝毒性			入手可能な全ての in vitro および in vivo の短期試験のレビューの後、会議は遺伝毒性についてのエビデンスはないと結論づけた。	19	27
神経毒性(経口)	メンドリ	100 (a.i.) mg /kg 体重 2 回強制経口投与	遅発性の神経毒性なし。 100 (a.i.) mg /kg 体重は、LD ₅₀ レベルの用量	3	5
神経毒性(経口)	メンドリ	80 (a.i.) mg /kg 体重 2 回強制経口投与	神経障害標的エステラーゼの阻害なし。	3	5
感作性試験	モルモット	皮内誘発：0.1% 局所誘発、1 回目投与：10% 2 回目投与：1%	マキシマイゼーションテスト：皮膚への感作性あり。 ・ 1 回目：全 20 匹が陽性。 ・ 2 回目：20 匹のうち 16 匹が陽性。	5	7
感作性試験	モルモット	局所誘発、1 回目投与：10% 2 回目投与：20%	ビューラーの皮膚パッチテスト：皮膚への感作性の可能性なし。	5	7

デメトン-S-メチルスルホンの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
------	-------	----------------	----	--------------	-------------

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 (経口)	イヌ	0、1、10、 100ppm 混餌投与 1年間	<p>脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL：飼料中濃度 10 ppm (0.36 mg/kg/体重/日 相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> 100 ppm 群：典型的なアセチルコリンエステラーゼ阻害の症状(震え、緊張性けいれん、運動障害)。赤血球のコリンエステラーゼ活性は雄で 50~80%、雌で 60~85%、低下。脳のコリンエステラーゼ活性は雄で 50%、雌では3匹でわずかに低下。 	6	8
慢性毒性 ／発がん性(経口)	マウス	0、1、5、 25ppm 飲料水中投与 24ヶ月間	<p>脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL：飲料水中濃度で 1 ppm (9.25 mg/kg 体重/日 相当)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 25 ppm 群：試験当初 4 週間に体重増加の遅れ、試験当初 26 週間(雄)と 52 週間(雌)で飼料摂取量の減少、血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性の低下、血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加。 5ppm 群：脳のコリンエステラーゼ活性の低下。 投与群において、腫瘍性または非腫瘍性の病変なし。 	6	9
慢性毒性 ／発がん性(経口)	ラット	飲料水中濃度 0、1、5、 25ppm 24ヶ月間	<p>赤血球および脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL：飲料水中濃度で 1 ppm (0.06 mg/kg 体重/日相当)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 25 ppm 群：下痢、震えあり(コリンエステラーゼ阻害の兆候)、体重増加の遅れ、血漿尿素量の増加(ただし、数値は過去の対照データの範囲内)、赤血球・脳のコリンエステラーゼ活性の低下、対照群と比較して労齢性ネフロパシーが増加。 5 ppm 群：赤血球・脳のコリンエステラーゼ活性の低下。 腫瘍性の病変の増加なし。 	7	9

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性：2世代繁殖試験(経口)	ラット	飲料水中濃度 0、1、5、25ppm 2世代	NOAEL：飲料水中濃度で 2 ppm (0.11 mg/kg 体重/日相当) <ul style="list-style-type: none"> • F₀ 世代：25 ppm 群の全ラットに時折震えあり。25 ppm の雌雄および 5ppm の雄で体重増加の低下。25 ppm 群で妊娠指数(87%)は低下、児動物の数とその生存率低下した(76～92%)。児動物の体重増加は 25ppm 群で有意に低下。 • F_{1b} 世代：5ppm の雌および 25 ppm の雌雄で体重低下。25 ppm 群で妊娠指数(67～78%)は低下、出産児動物数は 5 および 25ppm 群で低下し(それぞれ 9.1、5.6 匹/腹、対照群では 11.2 匹)、生存率は 25ppm 群のみで低下。 • 解剖の結果、全群で投与に関連した変化は見られなかった。 	7	10
遺伝毒性			入手可能な全ての <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 短期試験のレビューの後、会議は、遺伝毒性のエビデンスはないと結論づけた。	19	27
遺伝毒性：前進突然変異	マウスのリンパ腫細胞	25～500 μg/ml	陽性	8	11
遺伝毒性：不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	1.01～251.25 μg/ml	陰性	8	11
皮膚感受性	モルモット	局所誘発、1回目投与：5% 2回目投与：0.5%	ビューラー皮膚パッチテスト：皮膚の感受性の可能性があることを示唆。 <ul style="list-style-type: none"> • 初回：全 12 匹のうち 6 匹が陽性。 • 2回目：全 12 匹のうち、7 匹が陽性。 	8	11

オキシデメトン-メチルの毒性データ

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ ：61 mg/kg 体重	11	16
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ ：32 mg/kg 体重	11	16
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ ：48 mg/kg 体重	11	16
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ ：119 mg/kg 体重	11	16
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ ：96 mg/kg 体重	11	16

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (皮下)	ラット	24 時間暴露	LD ₅₀ : 152 mg/kg 体重	11	16
急性毒性 (皮下)	ラット	24 時間暴露	LD ₅₀ : 112 mg/kg 体重	11	16
急性毒性 (吸入)	ラット	4 時間暴露	LC ₅₀ : 0.471 mg/kg 体重	11	16
急性毒性 (吸入)	ラット	4 時間暴露	LC ₅₀ : 0.443 mg/kg 体重	11	16
急性毒性 (吸入)	ラット	4 時間暴露	LC ₅₀ : 0.427 mg/kg 体重	11	16
急性毒性 (皮下)	ウサギ	24 時間暴露	LD ₅₀ : 844 mg/kg 体重	11	16
急性毒性 (皮下)	ウサギ	24 時間暴露	LD ₅₀ : 918 mg/kg 体重	11	16
亜急性毒性 (経口)	ラット	0、3、9、 50ppm 混餌投与 14 日間	NOAEL は 3ppm (雄 : 0.221mg/kg 体重相当、雌 : 0.21mg/kg 体重相当) <ul style="list-style-type: none"> ・ 9 および 50 ppm 群の雄で、体重増加の低下 ・ 血漿コリンエステラーゼ活性 : 3、9、50ppm 群でそれぞれ、6~18%、18~50%、70~87% 阻害 ・ 赤血球コリンエステラーゼ活性 : 3、9、50ppm 群でそれぞれ、4~16%、22~36%、47~51% 阻害。 ・ 脳コリンエステラーゼ活性 : 3、9、50ppm 群でそれぞれ、12~20%、36~57%、79~82% 阻害 	10	14
亜急性毒性 (経皮)	ラット	0、0.3、1、 5mg/kg 体重 経皮塗布 14 日間	NOAEL : 0.3 mg/kg 体重 <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重や飼料摂取量に投与による影響なし。肉眼での病理検査で、投与に関する影響なし。 ・ 14 日目のコリンエステラーゼ活性 : 0.3、1.0、5.0 mg/kg 群それぞれで、血漿では 11~24%、30~55%、赤血球では 7~11%、37~46%、脳では 4~11%、12~16%、48~60% 阻害 (原文において、血漿と赤血球については、2つのデータしか記載されていない。) 	10	14

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性(経口)	ラット	0、0.15、0.45、2.5 mg/kg 体重 強制経口投与 14 日間	NOAEL : 0.15mg/kg 体重 <ul style="list-style-type: none"> 血漿コリンエステラーゼ活性 : 0.15、0.45、2.5mg/kg 体重群でそれぞれ、0~16%、19~31%、45~60% 阻害。 赤血球コリンエステラーゼ活性 : 0.15、0.45、2.5mg/kg 体重群でそれぞれ、6~9%、15~28%、48~49% 阻害。 脳コリンエステラーゼ活性 : 0.15、0.45、2.5mg/kg 体重群でそれぞれ、では 11%、23~29%、66~68% 阻害。 	10	15
亜急性毒性(経口)	ラット	0、1、10、100ppm 混餌投与 3 ヶ月	NOAEL: 飼料中濃度で 1ppm、0.98~0.09 mg/kg 体重/日相当。 <ul style="list-style-type: none"> 100 ppm 群 : 雄で飼料摂取量が低下し、雄雌で体重増加が低下。コリンエステラーゼ活性は、43~90%(血漿)、約 35%(赤血球)、41~78%(脳)、低下。肝臓毒性の生化学的パラメータに差異が示されたが、過去の対照データの範囲内であった。 10ppm 群 : コリンエステラーゼ活性は、27~45%(血漿)、約 25%(赤血球)、67%まで(脳)低下。 	11	15
亜急性毒性(経皮)	ウサギ	0、0.3、1.8、10.8 mg/kg 体重 皮を剃った背中に塗布 19 日の間に 15 回、6 時間/日	NOAEL : 20.8 mg/kg 体重/日 <ul style="list-style-type: none"> 全てのウサギは毒性の兆候なく全試験で生存。 体重、飼料摂取量、血漿・赤血球・脳の ChE 活性を含めた血液学および化学的臨床パラメータに影響なし。 	12	17
慢性毒性(経口)	イヌ	投与量記載なし 1 年間	1984 年会議で既に評価された試験の完全な病理組織学的報告。 <ul style="list-style-type: none"> 全動物の組織学的検査で、投与に関連した変化なし。 脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL : 0.125 mg/kg 体重/日。 	12	18

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
慢性毒性 ／発がん性(経口)	ラット	0、1、10、 100ppm 混餌投与 27ヶ月	<p>脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOAEL : 1ppm (分析では 0.57 ppm) (0.03-0.04 mg/kg 体重/日に相当)</p> <ul style="list-style-type: none"> 全投与群で、死亡率の増加も、血液学的または臨床化学的パラメータ (コリンエステラーゼ阻害は除く) の変化もなし。 10ppm および 100ppm 群 : 血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性は 3、6、12、24ヶ月目で、有意に低下。脳コリンエステラーゼ活性も低下。 100ppm 群 : 頸部リンパ節の肥大および／または発赤、喉頭部の炎症、気管支肺炎を有するラット数の増加。 	13	18
生殖毒性 (経口) : 2 世代繁殖 試験	ラット	0、1、10、 50 ppm 混餌投与 2 世代	<p>NOAEL : 飼料中濃度 1 ppm 、 0.050 mg/kg 体重/日相当。</p> <ul style="list-style-type: none"> F₀ 世代 : 50 ppm 群で、飼料摂取量の低下、体重増加の低下、妊娠指数の低下、産児動物の数・生存率の低下、哺育率は F_{1a} 世代の全ての投与群で対照群より低下。10 ppm 群で、試験の後半でのみ体重増加が低下。 F_{1b} 世代 : 10 ppm 群の雄および 50ppm 群の雌雄両方で、体重が減少。50 ppm 群の 2 回目の交配で妊娠指数が低下。50 ppm 群で出産児動物数が減少。 病理組織検査で、50 ppm 群の雄において精巣上体上部の上皮の尖端部と基底細胞質にスポンジ状の変性を認めた。 	13	19
生殖毒性 (経口) : 2 世代繁殖 試験	ラット	0、3、9、50 ppm	<p>精巣上体の病変をより特徴付けるための試験。</p> <ul style="list-style-type: none"> コリンエステラーゼ活性(血漿、赤血球、脳)は、用量関連性をもって阻害。 精巣重量および精子の数、形態、運動性には有意な違いなし。 精巣上体の本体上皮の空砲化は、重症度、開始時期、投与を停止後の空砲化の回復時期について、用量依存性であった。 8ヶ月間の混餌投与で 3 ppm(0.15 mg/kg 体重/日相当)では、空砲形成は認められなかった。 	14	20

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性：催奇形性(経口)	ラット		ラットまたはウサギにおいては、それぞれ 4.5 mg/kg 体重/日、1.6 mg/kg 体重/日までの経口用量では、オキシデメトン-メチルは胎児毒性も催奇形性も示さなかった。これらの用量は、脳の ChE 活性を阻害し臨床的兆候を起こした(ラットのみ)。	15	
生殖毒性：催奇形性(経口)	ウサギ	0、0.1、0.4、1.6 mg/kg 体重 強制経口投与 妊娠 7～19 日目	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加と血漿コリンエステラーゼ活性への影響なし。 1.6 mg/kg 体重群：赤血球コリンエステラーゼ活性は 20 日目に 43% 阻害。脳コリンエステラーゼ活性は 20 日目に 21%、29 日目に 22% 阻害。 脳コリンエステラーゼ活性が有意に阻害された用量では、胎児毒性または催奇形性でない。 	15	
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 不定期 DNA 合成試験	ラット 肝細胞	0.01-1.0 μ l/ml	陰性	17	25
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 姉妹染色体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	活性化系の非存在下： 0.08-9.6 μ l/ml 活性化系の存在下： 0.6-5 μ l/ml	陽性	17	25
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	活性化系の非存在下： 1-2.5 mg/ml 活性化系の存在下： 2-5 mg/ml	陽性	17	25
遺伝毒性： <i>in vitro</i> 染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	活性化系の非存在下： 0.13-2 μ l/ml 活性化系の存在下： 0.6-5 μ l/ml	陽性（非存在下） 疑わしい（存在下）	17	25
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 細胞遺伝学的試験	チャイニーズハムスター	40 mg/kg 体重 (i.p.)	陰性	18	25
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 慢性致死試験	マウス	0.9-1.75 or 3.5 mg/kg 体重 (i.p.)	陰性	18	25

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
遺伝毒性： <i>in vivo</i> 慢性致死試験	マウス	4.25 mg/kg 体重 i.p.	陰性	18	25
遺伝毒性			入手可能な全ての <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 短期試験をレビューした後、会議は、遺伝毒性のエビデンスはないと結論づけた。	20	28
神経毒性	メンドリ	200 mg /kg 体重 (およそその LD ₅₀) 強制経口投与 2回	投与群では毒性の兆候があり、平均 1.56 日間続いた。投与後、8 匹のメンドリが死亡し、生存したメンドリは神経障害を示さなかった。	14	21
皮膚感作性	モルモット	皮内誘発： 0.25% 局所誘発、1 回目投与： 25% 2 回目投 与：12.5%	マキシマイゼーションテスト：皮膚の感作性がある可能性を示唆。 ・ 1 回目：20 匹のうち 16 匹が陽性。 ・ 2 回目：20 匹のうち 16 匹が陽性。	16	
皮膚感作性	モルモット	誘発 (4 週間、5 日/週)には、0、3、10、30% 初回、2 回目：各動物の 4 つの異なる部位において 3、10、30、100%	Klecak テスト：皮膚への感作性があると判断された。 ・ 誘発：3%群および 10%群でそれぞれ、4/8 匹、6/8 匹に皮膚反応。 ・ 初回投与：100%群で全動物が陽性、対照群で 4/8 陽性。 ・ 2 回目投与：全投与動物で陽性、対照群で 2/8 陽性。少なくとも 1 群あたり 6/8 匹は 10-100% の投与濃度に反応。	16	
皮膚感作性	モルモット	誘発および 初回投与： 25%、2 回目 投与：5%	ビューラー皮膚パッチテスト：皮膚への感作性を有する可能性があることを示唆。 ・ 初回投与：10 匹が陽性(対照：0/12 匹)。 ・ 2 回目投与：3 匹が陽性(対照：3/12 匹)。	16	
皮膚刺激性	ウサギ	53% のオキシデメトン-メチル溶液 0.5 ml (メチルイソブチルケトン中) 密封パッチで 4 時間塗布	このような条件下では、オキシデメトン-メチルは軽度の皮膚刺激性があると判断された。 ・ 3/6 匹の動物にグレード 1 の紅斑が認められ、これは 72 時間までに回復。	17	24

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
眼刺激性	ウサギ	53% のオキシデメトン-メチル溶液 0.1 ml(メチルイソブチルケトン中) 目に点眼	オキシデメトン-メチルは眼への一次刺激性があると判断された。 <ul style="list-style-type: none">・ 24 時間までに、全てのウサギで角膜混濁。・ 結膜発赤と眼漏が 1 時間以内に観察された。・ 全ての兆候は 21 日目には消散したが、1 匹だけは結膜発赤と角膜混濁が終了時 (35 日) まで認められた。		

デメトン-S-メチルと関連の化合物

デメトン-S-メチル (原文、1 ページ)

解説 (原文、1 ページ)

デメトン-S-メチルは JMPRにより 1973年、1982年、1984年に評価された(Annex 1、FAO/WHO 1974a、1983a、1985b)。1984年に、ウサギ以外の動物種での催奇形性試験、繁殖試験、げっ歯類での長期試験、イヌの6ヶ月またはそれ以上の長期試験、メンドリでの遅発性神経毒性試験の提出が保留のため、ADIは設定されなかった。これらの試験は、現在のJMPRによる評価のため、その他の突然変異試験と皮膚刺激性試験と共に提出され、本モノグラフの付録に要約された。

毒物学性試験 (原文、1 ページ)

短期試験 (原文、1 ページ)

イヌ (原文、1 ページ)

純血種のビーグル犬による1年間の試験(n=6匹/性/群)で、0、1、10、100(1日目~36日目、37日目~試験終了日まで50に低減)ppmのデメトン-S-メチル(キシレン中に52.2%)を混餌投与した。1日2回、死亡と臨床的兆候を観察し、1日1回、飼料摂取量を観察した。体重は毎週測定された。血液学的、臨床化学的および尿検査パラメータは、試験前期間、1、2、3、4、5、6、8、10、12ヶ月目に測定された。聴覚検査と眼底検査は、試験前期間中に1回、3、6、12ヶ月目に行われた。試験終了時、イヌは屠殺され、病理学的測定、臓器重量、脳ChE活性、肝チトクロームP-450、トリグリセリド量、N-デメチラーゼ活性の測定を行った。

全イヌは試験中生存した。全イヌに下痢と嘔吐が観察され、高用量群で最も頻繁であった：これらの動物は50ppmに用量を低減する前に飼料摂取量の低下も示した。体重は全群で同等であった。聴覚試験と眼底検査では変化は観察されなかった。試験終了時の血液検査、臨床検査(ChE活性は除く)、尿検査のパラメータ、臓器重量は、いずれの投与群でも有意な変化を示さなかった。肝臓の生化学的パラメータはいずれの投与群でも変化しなかった。投与に関連した肉眼での病理変性はなかった。しかし、近位尿細管の多発性の萎縮/肥大(multifocal atrophy/hypertrophy of proximal tubules)が高用量群の雄3匹と雌3匹で示された。血漿のChE活性は対照群と比較して、10ppm群では雄で20-30%、雌で5-20%、50ppm群では45-65%(雄)、50-70%(雌)、赤血球のChE活性は10ppm群の雄で25-35%、雌で30-45%低下した。50ppm群でのより高い阻害が見られ、雄で80-90%、雌で55-65%の阻害であった。脳のChE活性は、10ppm群の雄で25%、50ppm群で64%(雄)と15%(雌)の低下であった。

NOAELは飼料中1ppm、0.036mg/kg体重/日相当となった(Bathe, 1983)。

長期/発がん性試験 (原文、2 ページ)

マウス (原文、2 ページ)

NMRI マウス (70 匹/群/性)にデメトン-S-メチル(キシレン中に約50%)を0、1、15、75ppmの濃度で、あるいはキシレン(75 ppm)を混餌投与した。各群がさらに2つのサブグループに分割され、1群(n=20)は12ヶ月で終了、もう1群は21ヶ月で終了した。デメトン-S-メチルの慢性投与の後の毒性と発がん性の可能性が評価された。終了時、マウスは解剖され、組織病理学検査が行われ血液学および臨床化学的パラメータ(血漿および赤血球のChE活性を含む)が測定された。脳のChE活性については、21ヶ月で10匹/群について測定した。

高用量群のマウスは、飼料摂取量が低下し(初めの4週間のみ有意に)、体重が減少(全試験期間を通じて雄で10%、雌は最初のみ)した。コリンエステラーゼ阻害作用の臨床的兆候は観察されなかった。血液学および臨床化学的パラメータは、高用量群の雄で対照群よりも低値であった血漿尿素と血漿と赤血球のChE活性以外は、投与による影響を受けなかった。赤血球のChE活性は高用量群でわずかに低下した(雄で70%、雌で38%)。投与群の組織学的検査では、腫瘍性そして非腫瘍性の病変を明らかにされなかった。

脳のChE活性阻害のNOAELは飼料中濃度1ppm(0.24-0.29 mg/kg 体重/日相当)であった(Schmidt & Bomhard, 1988)。

ラット (原文、3 ページ)

ウィスターラット(60匹/群/性)にデメトン-S-メチル(キシレン中約50%)を0、1、7、50ppmの濃度で、あるいは50ppmのキシレンを混餌投与した。各群は2つのサブグループに分割され、1群(n=10)は12ヶ月で終了し、もう1群は24ヶ月で終了した。デメトン-S-メチルの毒性と発がん性の可能性が評価された。終了時に、ラットは解剖され、組織学検査が行われ、脳のChE活性は10匹/群について測定された。

高用量群のラットで、脱毛(雌の50%まで)および下痢(50%以下の雄)がより有意に頻繁に観察された。中用量群の雄(5-10%)、高用量群の雄(10-20%)と雌(5%)で体重が低下した。血液学および臨床化学的パラメータは6、12、18、24ヶ月で測定され、血漿と赤血球のChE活性を除き、投与による影響はみられなかった。血漿と赤血球のChE活性は3、6、12、24ヶ月で測定され、中用量群で赤血球ChEが12-31%低下、高用量群で赤血球ChEが20-44%低下し、有意であった。脳のChE活性は、高用量群で67-75%、中用量群で15-47%低下した。組織学的検査では、投与群に腫瘍性の病変は示されなかった。網膜萎縮(retinal atrophy)の発生率の増加(他群での雄36-63%、雌61-70%と比較して、雄78%、雌92%)および角膜炎(keratitis)(他群での雄4-12%、雌0-2%と比較して、雄44%、雌22%)が50ppm群で観察された。

脳の ChE 活性阻害の NOAEL は、飼料中で 1 ppm (0.05-0.06 mg/kg 体重/日相当)であった (Schmidt & Western, 1988)。

繁殖試験 (原文、4 ページ)

SPF ラット(雄 10 匹と雌 20 匹)に、0、1、5、25 ppm のデメトン-S-メチルを混餌投与した。化合物はキシレンのプレミックス (約 50%) として使用された。追加対照群のラットに 25 ppm のキシレンを投与した。約 120 日齢で、F₀ 世代の親は 1 度交配した；28 日の授乳後 F_{1a} 世代は処分され、更に 14 日の待機期間の後、F₀ 親動物は再度交配した。選ばれた F_{1b} 児動物は 100 日齢で交配した；F_{2a} 世代は 28 日の授乳期間の後処分された。14 日の待機期間の後、F_{1b} 親動物は再度交配し、F_{2b} 児動物は 28 日の授乳期間の後処分された。化合物は、42-49 日齢の F₀ 世代ラットに投与され、続く世代にも中断せず継続した。

F₀ 世代:死亡したラットはなかった。投与に関連した兆候が観察されたラットはいなかった。体重増加は 25ppm 投与群の雄で 10%低下し、いくつかの雌でも低下した。飼料摂取量も、高用量群の雄で低下した (7%)。妊娠指数は投与による影響を受けなかった。25 ppm 投与群で、産まれた児動物数 (2 度目の交配) とその生存率 (1 回目と 2 回目の交配) は減少した。哺育率 (lactation index) も高用量群で低下した。出生時体重は全群で同等であったが、体重増加は 25 ppm 群の児動物で有意に低下した (8-10%)。

F_{1b} 世代:5 ppm 群の雌 1 匹と 25ppm 群の 1 匹に死亡が確認された；25ppm 群の同腹児の雄 1 匹と雌 1 匹も死亡した。解剖では投与に関連した変化は明らかにされなかった。投与に関連した兆候は観察されたラットはいなかった。体重の増加は、非投与群と比較して、低用量群の雄で散発的に低下し、中用量群、高用量群、キシレン投与群の雄で一貫して低下した；しかし、キシレン投与群と比較した時に (非投与のラットより 5~15% 軽かった)、25ppm 群の雄のみで体重増加は有意に低下した (約 15%)。25ppm 群とキシレンの投与群の雌は対照群と比較して体重が減少した (約 10%)；前者は後者よりも時折軽かった。妊娠指数は有意に低下しなかった。出生児数は 25 ppm 群で減少し、児動物の生存率もまた 5 および 25ppm 群で用量に相関して低下した (それぞれ対照群の 82-88% および 47-67%)。

化合物に関連した奇形はいずれの投与群にも見られなかった。

NOAEL は飼料中濃度で 1ppm、0.07-0.08 mg/kg 体重/日相当となった (Eiben, 1984)。

突然変異試験 (原文、5 ページ)

突然変異試験の追加試験の結果は表 1 で報告されている。

遅発性神経毒性試験（原文、5 ページ）

成体のメンドリ(n=20)に、100 (a. i.) mg/kg 体重 (ほぼ LD₅₀) のデメトン-S-メチル (キシレン中に 51.2%) を 2 回強制経口投与した。2 回目は初回の 21 日後に投与された。陽性対照群(n=5)にトリ-オルト-クレシルホスフェート (TOCP) を mg/kg 体重*で強制経口投与した。メンドリは、デメトン-S-メチルの投与 10 分前にアトロピン 100 mg/kg 体重を筋肉内投与し、6 時間後に 50 mg/kg 体重を皮下注射で投与した。生存したメンドリには 30 mg/kg のアトロピン皮下注射を、24、30、48 時間後に行った。2 回目の投与で、アトロピンの投与は 24 時間後まで保留された。メンドリは毒性の兆候が毎日観察された。デメトン-S-メチルを投与したメンドリは、コリンエステラーゼ毒性の兆候を有した。3 日目に回復が開始され、8 日目には 1 群を除く全ての投与群は、兆候がなくなった。2 回目の投与で、2 日目に回復が始まり、5 日目までに全ての投与群に兆候がなくなった。2 回目の投与後、1 匹が死亡し、生存したメンドリには神経障害は見られなかった。TOCP を投与群は歩行障害を示し、これは 10 日目に始まった。病理学的検査では、TOCP 投与した動物の末梢神経と髄質に中程度の軸差変性が示されたが、デメトン-S-メチルを投与群では示されなかった。

デメトン-S-メチルは LD₅₀ 近くの用量でメンドリの遅発性神経毒性を起こさなかった (Flucke & Kaliner, 1988)。

別の試験で、デメトン-S-メチル 80 mg (a. i.)/kg 体重を強制経口投与した後、1、2、7 日後に、メンドリの脳と脊髄での神経障害標的エステラーゼ (NTE) の阻害は見いだされなかった。陽性対照 (TOCP 100 mg/kg 体重) は、脳と脊髄の両方に NTE 阻害作用 (90%以上) を示した (Flucke & Eben, 1988)。

表 1. デメトン-S-メチルの突然変異試験の結果

試験系	試験材料	デメトン-S-メチル濃度	純度	結果	参考文献
DNA 損傷 (pol test; 活性化系の存在および非存在下)	E.coli	0.65-10 mg/プレート	93%	陰性 (3)	Herbold, 1983a
前進突然変異 (活性化系の存在および非存在下)	マウスリンパ腫	50-500 ug/ml	94%	陽性 (2)	Cifone, 1984
姉妹染色体交換	チャイニーズハムスター 骨髄	5-20 mg/kg	94%	陰性 (3)	Herbold, 1983b

- (1) 陽性対照(メチルメタンスルフォネート)は予測通りの陽性の結果をもたらした。
- (2) 陽性対照(エチルメタンスルホネート、ジメチルニトロサミン、チルコラントレン)は陽性の結果をもたらした。
- (3) 陽性対照(エンドキサン) が予測通りの陽性の結果をもたらした。

* 原文において数字が記載されていない

催奇形性試験（原文、6 ページ）

ラット（原文、6 ページ）

雌の受精ラット群(n=25) (BAY:FB 30 系)に、コーンオイルに溶解したデメトン-S-メチル（キシレン中 52.6%）を、0、0.3、1、3 mg/kg 体重で、妊娠 6 日目から 15 日目まで毎日経口投与した。膈スミアに精子が確認できた日を妊娠 0 日目とした。ラットの外見、行動と体重増加について、定期的に観測された。妊娠 20 日目に開腹分娩で児動物が取り出された。胎児の体重と性別が測定され、外見の異常と内臓と骨格の奇形が調べられた。

いずれの群も外見と行動の変化は観察されなかった。全てのラットは開腹分娩まで生存した。体重増加は高用量群で減少した（13%）。胎児の生存数、吸収胚数、胎児重量、奇形のあった胎児数、移植組織数（number of implants）は全群で同等であった。投与に関連した内臓または骨格の奇形は観察されなかった。

いずれの試験用量でも、胎児毒性または催奇形性のエビデンスはなかった。3 mg/kg 体重の用量は母体に毒性があった。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった（Renhof, 1985）。

感作性試験（原文、7 ページ）

モルモット(n=20)に Magnusson と Kligman のマキシマイゼーションテストを行い、デメトン-S-メチルの皮膚への感作性の可能性が評価された。使用されたデメトン-S-メチル（96.3%、3 回測定）の濃度は：皮内誘発（induction）では 0.1%、局所誘発および初回投与が 10%、2 回目は 1% であった。初回は 20 匹のモルモットの反応は陽性（対照は 4/10）で、2 回目は 16 匹が反応した（対照は 3/10）。結果は、デメトン-S-メチルは皮膚への感作性の可能性を有することを示した（Heimann, 1987a）。

別の試験では、モルモット(n=12)に Buehler の皮膚パッチテストを行った。使用されたデメトン-S-メチル（純度 95.6%、3 回測定）の濃度は、局所誘発（1 週間に 1 度、3 週間）および初回は 10%、2 回目は 20% であった。結果は、デメトン-S-メチルはこれらの条件では皮膚への感作性の可能性はないことを示した（Heimann, 1987b）。

デメトン-S-メチルスルホン（原文、7 ページ）

解説（原文、7 ページ）

デメトン-S-メチルスルホンは、1973 年、1982 年、1984 年に JMPR により評価された（Annex 1, FAO/WHO 1974a, 1983a, 1985b）。1984 年にげっ歯類の長期試験、繁殖試験、イヌでの 6 ヶ月またはより長期の投与試験の提出が保留であり、ADI は設定されなかった。これらの試験は、2 つの追加

の突然変異試験、皮膚の感作影響試験と共に、評価のために提出され、本モノグラフの付録でまとめられた。

毒物学的試験（原文、8 ページ）

短期試験（原文、8 ページ）

イヌ（原文、8 ページ）

1 年間の試験で純血種のビーグル犬 (n=4 匹/性/群) に 0、1、10、100ppm のデメトン-S-メチルスルホン (97.7% 純度) を混餌投与した。イヌの死亡数と臨床的兆候は 1 日 2 回、飼料摂取量は 1 日 1 回観察された。体重は毎週測定された。血液学的検査、血液生化学的検査と尿検査のパラメータが試験期間前、1、2、3、4、5、6、8、10、12 ヶ月目に測定された。聴覚試験と眼底検査は試験期間前に 1 度、投与の 3、6、12 ヶ月目に行われた。終了時に、イヌは屠殺され臓器重量、脳の ChE 活性、肝チトクローム P-450、トリグリセリド量、N-デメチラーゼ作用の病理学的測定が行われた。

対照群の雌 1 匹は横隔膜の破裂で死亡した。全てのイヌに下痢と嘔吐が観察され、高用量群ではもっとも頻繁で重症であった。100 ppm 投与群のイヌ数匹は、時折典型的な AChE 阻害の症状（震え (tremors)、緊張性けいれん (tonic spasm)、運動障害 (motility disturbances)）を示した。聴覚試験と眼底検査に変化は観察されなかった。体重は全群で同様であった。終了時の血液学的検査、血液生化学検査 (ChE 活性を除く)、尿検査、臓器重量はいずれの投与でも有意な変化はなく、肝臓の生化学パラメータも同様であった。投与に関係する肉眼での病理的变化は見られなかった。赤血球の ChE 活性は 100 ppm 群の雄および雌でそれぞれ 50~80%、60~85%、低下した。脳の ChE 活性は 100ppm 群の雄で 50%、雌では 3 匹でわずかに低下したのみであった。脳の ChE 活性は 10ppm 群の雄 2 匹で低下した。この低下は血漿および赤血球の ChE 阻害とは相関していなかった。

脳の ChE 阻害の NOAEL は、飼料中で 10ppm となり、12 ヶ月では 0.36 mg/kg 体重/日相当であった (Bathe, 1983)。

長期/発がん性試験（原文、9 ページ）

マウス（原文、9 ページ）

SPF 飼育の CFW1 マウス (50 匹/群/性) に デメトン-S-メチルスルホン (純度 99.3%) を飲料水で、0、1、5、25ppm の濃度で 24 ヶ月間投与した。追加の 5 匹/群は 3 ヶ月目に脳の ChE 活性の測定のために屠殺され、10 匹/群は 12 ヶ月目に解剖のために屠殺された； 5 匹の脳は ChE 活性の測定のために使用された。デメトン-S-メチルの長期投与後の毒性と発がん性の可能性が評価された。終了時に、10 匹/群のマウスが解剖され、組織学的検査が行われ、脳の ChE 活性が測定された。

投与に関係する兆候はいずれの群にも観察されなかった。体重増加は高用量群で遅れた；しかし

4週目以降は有意な差は見られなかった。高用量群では、最初の26週(雄)または52週(雌)で飼料摂取量も低下した(9~13%)。10匹/群について、6、12、18、24ヶ月目に行われた血液学および臨床化学的パラメータは、血漿のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性を除き投与による影響を受けなかった。用量依存性の血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加(25 ppm 群で80%まで)が、試験の最終部分で明白であった;しかし数値は正常値の範囲内に留まった。赤血球のChE活性は高用量群で有意に低下した(15~26%)。脳のChE活性は高用量群で低下し(41~61%)、中用量群で12ヶ月目および24ヶ月目で10~44%低下した。組織学的検査では投与群の非腫瘍性病変または腫瘍性病変の増加は明らかにならなかった。

脳のChE活性阻害のNOAELは、飲料水中で1ppm(0.25~0.32 mg/kg 体重/日に相当)であった(Suberg, 1988)。

ラット (原文、9ページ)

SPF飼育のウィスターラット(60匹/群/性)に、デメトン-S-メチルスルホン(純度99.3%)を飲料水中濃度0、1、5、25ppmで投与した。全群は2つのサブグループに分割された:1つのサブグループ(n=10)は12ヶ月目に屠殺され、2つめのサブグループは24ヶ月目に屠殺された。デメトン-S-メチルスルホンの慢性投与後の毒性および発がん性の可能性が評価された。終了時に、10匹/群のラットは解剖され、組織学的検査が行われ、脳のChE活性が測定された。高用量群のラットで下痢が有意に頻繁に観察され、高用量群の雌2匹には震えが観察された。高用量群で体重の増加は遅れたが終了時には有意な差は見られなかった。6、12、18、24ヶ月目に10匹/群で測定した血液学および臨床化学的パラメータは、血漿尿素、血漿、赤血球のChE活性を除いては、投与による影響はみられなかった。血漿尿素は18ヶ月および24ヶ月で高用量群の雌雄で7~27%増加した;しかし、数値は過去の対照データの範囲内であった。3、6、12、24ヶ月目の赤血球のChE活性は、中用量群で13~31%、高用量群で33~48%、有意に低下した。脳のChE活性は、高用量群で67~71%、中用量群で29~33%低下した。組織学的検査では投与群での腫瘍性の病変の増加は明らかにならなかった。25ppm群の全ての雄(対照では40/50)および34/47の雌(対照では20/50)に進行性の老年性ネフロパシーが観察された。

赤血球および脳のChE活性阻害のNOAELは、飲料水中で1ppm、0.06~0.10 mg/kg 体重/日相当となった(Suberg & Janda, 1988)。

繁殖試験 (原文、10ページ)

SPFラット(雄10匹と雌20匹)にデメトン-S-メチルスルホン製剤(純度97.7%)を飲料水中濃度0、1、5、25ppmで投与した。F₀世代の親動物は28日の授乳の後、約120日齢で交配した。F_{1a}世代は処分され、14日の待機期間の後、F₀の親動物は再び交配した。F_{1b}の選別された児動物は100日齢で交配した。F_{2a}世代は28日の授乳期間の後、処分された。14日の待機期間の後、F_{1b}の親動物は再び交配した。F_{2b}の児動物は28日の授乳の後、処分された。化合物は42~49日齢のF₀世代ラットに投与され、続く世代も中断せず継続した。

F₀ 世代: 対照群の妊娠ラット1匹が、瀕死状態で屠殺され、1 ppm 群の妊娠雌ラット1匹と 25 ppm 群の雌 2 匹の死亡が見つかった。解剖の結果投与に関連する変化は明らかにならなかった。高用量群の全ラットに、投与1週間目に時折震えが観察された。体重の増加は5 ppm 群の雄と 25 ppm 群の雌雄の両方で対照群と比較して低下した(約 10%の低下)。2 回目の交尾の後、25 ppm 群で妊娠指数は低下し(87%)、妊娠期間は若干長くなった。産児動物の数とその生存率は 25ppm 群の両方の交尾で低下した(76~92%)。体重の増加は 25ppm 群で有意に低下したが、出生時体重は全群で同等であった。

F_{1b} 世代: 25 ppm 群の雌ラット 2 匹の死亡が見つかり、1 匹が瀕死状態(肺炎)で屠殺され、F_{1b} の児動物のある母動物は時折痙攣を起こした。25ppm 群の解剖では、投与に関連した変化は明らかにならなかった。5 ppm 群の雌と 25ppm 群の雌雄の体重は低下した。25 ppm 群で妊娠指数(67~78%)は低下し、妊娠期間は若干長くなった。出産児動物数は 5 および 25ppm 群で低下し(それぞれ 9.1、5.6 匹/腹、対照群では 11.2 匹)、生存率は 25ppm 群のみで低下した。

NOAEL は飲料水中で 1 ppm、0.11 mg/kg 体重/日相当であった (Eiben & Janda, 1985)。

突然変異性試験 (原文、12 ページ)

追加の突然変異性試験の結果は表 1 に報告されている。

皮膚感作性試験 (原文、12 ページ)

デメトン-S-メチルスルホンの皮膚の感作性の可能性はモルモット(n=12)において、ビューラー皮膚パッチテストで評価された。使用されたデメトン-S-メチルスルホン(2 回の測定で、純度 97.5%~96.9%)の濃度は、局所誘発(1 週間に 1 回で、3 週間)および初回は 5%、2 回目は 0.5%であった。溶媒は滅菌生理食塩水であった。初回および 2 回目の結果、それぞれ 6 匹および 7 匹が陽性であった(溶媒対照では、それぞれ 0/12 および 2/12)。結果は、デメトン-S-メチルスルホンはこれらの状況下で皮膚の感作性の可能性があることを示した(Heimann, 1987)。

表 1. *IN VITRO* デメトン-S-メチルスルホンの突然変異性試験結果

試験系	試験材料	濃度	純度	結果	参考文献
前進突然変異 (代謝活性化の存在及び非存在下)	マウスのリンパ腫細胞 (L5178Y)	25-500 ug/ml	97.20%	陽性 (1)	Witterland, 1984
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	1.01-251.25 ug/ml	97.20%	陰性 (2)	Cifone, 1984

(1) 陽性対照(エチルメタンスルホネート、メチルコラントレン)が予測された反応をもたらした。

(2) 陽性対照(2-アセチルアミノフルオレン)が予測された陽性反応をもたらした。

オキシデメトン-メチル (原文、12 ページ)

解説 (原文、12 ページ)

オキシデメトン-メチルは、JMPRにより1973年、1982年、1984年に評価された(Annex 1, FAO/WHO 1974a, 1983a, 1985b)。1984年の会議ではいくつかのラットの短期試験で観察された肝臓の毒性について懸念を表明した。同会議ではまた、3.0 mg/kg 体重/日の用量群のラットにおける催奇形性試験で、発育不全の胎児と終脳の発育不全の発生率の増加が認められた。1984年の会議では、げっ歯類の長期投与試験の最終報告書の提出を待ち、ADI を割り当てなかった。この報告書はラットとウサギの催奇形性試験とその他いくつかの追加試験と併せて評価のために提出され、このモノグラフの付録にまとめられている。

生化学的観点 (原文、13 ページ)

吸収、排出、代謝 (原文、13 ページ)

^{14}C -オキシデメトン-メチル(2.5 mg/kg 体重)をSDラット(3匹/性/群)に、静脈内投与または皮膚塗布した。ラットは2、4、8、12、24、48、72時間後と、尿中の放射活性量がバックグラウンドの2倍未満の時に屠殺した。静脈内投与の雌雄の最終屠殺は、264時間目と653時間目であった。静脈内投与後、AChE阻害の兆候が明白であった。血漿の $t_{1/2}$ は静脈内投与で2時間後、皮膚塗布で3~4時間後であった。尿中の $t_{1/2}$ は静脈内投与の雄で5~14時間、雌で4~9時間後であった。皮膚の $t_{1/2}$ は150~200時間であった。最終の屠殺日に測定された尿での回収は、静脈内投与で67%(雄)~81%(雌)、皮膚塗布で33%(雄)~41%(雌)であった。経皮吸収は塗布量の50~52%と推定された。算出された経皮吸収率は雄と雌でそれぞれ0.15、0.17 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ であった (Bond, 1986)。

メンドリ (n=5)に毎日3日間、6.9 mg/kg 体重の ^{14}C -オキシデメトン-メチル (8 mCi/mMole、純度99.3%)を経口投与した。3回目の投与の4時間後、メンドリは屠殺された。卵の放射活性量は1日目で0.086ppm、2日目で0.198ppm、3日目で0.365 ppmであった。脂肪(0.026 ppm)と腎臓(1.4 ppm)を除き、ほとんどの試験臓器(肝臓、心臓、砂嚢、皮膚、胸、ももの筋肉)の放射活性量は、0.392 ~ 0.596 ppmであった。2-エチルスルフィニルエタンスルホニック酸と2-エチルスルホニルエタンスルホニック酸が見つかった腎臓と砂嚢を除く全ての臓器では、主なまたは唯一の代謝物は、デスメチルスルホンであった。腎臓とももに総放射活性の約10%の未同定の残留物が含まれた (Marsh, 1987)。

ヤギに7 mg/kg 体重の ^{14}C -オキシデメトン-メチル (純度、98.3%)を3日間経口投与した。ヤギは最終投与の2時間後に屠殺された。乳中の放射活性量は、午後では3.03~3.83 ppm、午前中では0.75~0.99 ppmであった。最高濃度は腎臓(13.02 ppm)で見られ、最低濃度は脂肪(0.62 ppm)であった。午前中の乳中には90%以上の未変化のオキシデメトン-メチルが含まれ、午後にはスルホンと

2 種類のその他の代謝物が見られた。筋肉、脂肪、肝臓と腎臓を含むその他の臓器は、未変化の化合物、スルホン、4 種類の他の代謝物（未同定）をさまざまな割合で含んだ(Merricks, 1987)。

雌のアカゲザル (*Macaca mulatta*) (n=4、4~11 kg. 体重)に ^{14}C -オキシデメトン-メチル(純度 98.3%、19.3 mCi/mM)を 23.5、127.6、604.3 μg を 24 時間、または 610.8 μg を 9 時間、局所塗布、あるいは 4.87 μg の用量で静脈内投与した。経皮吸収は低用量と中用量で約 22%、高用量で 24 時間の塗布で 33%、9 時間の塗布では 18%であった；個体間の差は大きかった。静脈内投与または皮膚塗布後の放射活性の総回収量は類似したものであった。

酵素とその他生化学的パラメータへの影響（原文、14 ページ）

ラット（原文、14 ページ）

SD ラット(5 匹/性/群)にオキシデメトン-メチル(54.8%の原液から 0、3、9、50ppm)を 14 日間混餌投与した。ラットは毒性の兆候、死亡数、体重、飼料摂取量を毎日観察された。試験終了屠殺時に肉眼の病理検査が行われ、血漿、赤血球と脳の ChE 活性が測定された。全ラットは毒性の兆候なく試験中生存した。9 および 50 ppm 群の雄で、体重増加の低下が観察された。肉眼での病理検査では投与に関する影響はみられなかった。ChE 活性は 3、9、50ppm 群でそれぞれ、血漿では 6~18%、18~50%、70~87%、赤血球では 4~16%、22~36%、47~51%、脳では 12~20%、36~57%、79~82%阻害された。NOAEL は 3ppm で、雄では 0.22、雌では 0.21mg/kg 体重相当であった (Hayes, 1987a)。

SD ラット(5 匹/性/群)の刈り上げた背中に、0、0.3、1、5mg/kg 体重のオキシデメトン-メチル(純度 94.6%)を 6 時間/日、14 日間塗布した。ラットは毒性の兆候、体重、飼料摂取量を毎日観察された。試験終了屠殺時に肉眼での病理検査が行われ、血漿、赤血球、脳の ChE 活性が測定された。全ラットは毒性の兆候なく試験期間中生存した。体重や飼料摂取量に投与による影響はなかった。肉眼での病理検査では、投与に関する影響はみられなかった。14 日目の 0.3、1.0、5.0 mg/kg 群それぞれの ChE 活性は、血漿では 11~24%、30~55%、赤血球では 7~11%、37~46%、脳では 4~11%、12~16%、48~60% 阻害された^{*}。NOAEL は 0.3 mg/kg 体重であった (Hayes, 1987b)。

SD ラット(5 匹/性/群)にオキシデメトン-メチル 0、0.15、0.45、2.5 mg/kg 体重(純度 94.6%)を 14 日間強制経口投与した。ラットは毒性の兆候、死亡数、体重、飼料摂取量を毎日観察された。試験終了屠殺時に肉眼での病理検査、血漿、赤血球、脳の ChE 活性が測定された。全ラットは試験期間中毒性の兆候もなく生存したる体重と飼料摂取量への。投与による影響はなかった。肉眼での病理検査は投与に関する影響はみられなかった。ChE 活性は 0.15、0.45、2.5mg/kg 体重群でそれぞれ、血漿では 0~16%、19~31%、45~60%、赤血球では 6~9%、15~28%、48~49%、脳では 11%、23~29%、66~68%阻害された。NOAEL は 0.15mg/kg 体重であった(Hayes, 1987c)。

^{*} 原文において、血漿と赤血球については、2つのデータしか記載されていなかった。

急性毒性（原文、15 ページ）

LD₅₀ および LC₅₀ の値は表 1 に報告されている。投与群の動物で観察された症状はコリン作用性の症状であった。死亡は通常、投与から 2 日以内に発生した。解剖が行われた場合には、特別な変化は示されなかった。

表 1. オキシデメトン-メチルの急性毒性¹

動物種	性別	経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	LC ₅₀ (mg/l)	参考文献
ラット	雄	経口	61 (1)	–	Sheets, 1988c
	雄		32 (2)	–	Mihail, 1984b
	雌		48 (1)	–	Sheets, 1988c
	雄		119 (3)	–	Sheets, 1988d
	雌		96 (3)	–	Sheets, 1988d
	雄	皮下 (24 時間暴露)	152 (4)	–	Mihail, 1984b
	雌		112 (4)	–	Mihail, 1984b
	雄&雌		(5)	0.471	Pauluhn, 1988
	雄		(3)	0.443	Shiotsuka, 1988
	雌		(3)	0.427	
ウサギ	雄	皮下 (24 時間暴露)	844 (3)	–	Sheets, 1988e
	雌		918 (3)	–	Sheets, 1988e

- (1) 純度 93.3%
- (2) 純度は未報告
- (3) メチル-イソ-ブチルケトン中 53%
- (4) 純度 91.5%
- (5) モノクロロベンゼン中 51.3%

吸入試験では、動的エアゾール噴霧 (Dynamic aerosol spraying) (エタノール/ポリエチレングリコール) が行われた。

短期試験（原文、15 ページ）

ラット（原文、15 ページ）

SPF ラット (30 匹/性/群) に 0、1、10、100ppm のオキシデメトン-メチル (イソプロピルアセトン中に 52.6~54.5%) を 3 ヶ月間混餌投与した。ラットは、臨床的兆候、体重、飼料摂取量を観察され

¹ 訳注：原文では、表 1 は次の「短期試験」の途中に掲載されていたが、急性毒性の項に移動した。

た。血漿および赤血球のChE活性は、1および3日目、1、4、13週目に測定された。血液学的検査および臨床化学検査は、4週および12/13週目に行われた。脳のChE活性、肝臓の混合機能オキシダーゼ、シトクロムP-450、トリグリセリド量が、1および13週目に10匹のラットで測定された。試験終了屠殺時に選択した組織の組織学的検査を10匹のラットで行った。

100ppm群で、雄で飼料摂取量が低下し、雄雌で体重増加が低下した(それぞれ20%、15~30%)。ChE活性は10ppm群で27~45%(血漿)、約25%(赤血球)、67%まで(脳)低下、100ppm群で43~90%(血漿)、約35%(赤血球)、41~78%(脳)、低下した。コリン作用性の症状はこの群で観察された。投与開始後1ヶ月で、100ppm群の雄雌両方で、アルカリホスファターゼ、GOT、GPTが上昇し、雄では尿素濃度も上昇した。試験終了屠殺時に、100ppm群の雄でアルカリホスファターゼ、GOT、グルタミン酸脱水素酵素が増加した。雌は対照群との差はみられなかった。100ppm群では、肝臓の混合機能オキシダーゼとトリグリセリド量が、1および13週目で低下した。しかしながら、肝臓毒性の全ての生化学的パラメータは過去の対照データの範囲内であった。100ppm群で尿量の低下と尿比重の上昇が観察された；2匹のラットで蛋白尿が上昇していた。100ppm群では、体重の減少の結果としてほとんどの臓器重量の減少が観察された(相対的な重量は正常あるいは正常より高い)。100ppm群では骨の成長帯の遅れが観察された。投与に関する組織学的変化はみられなかった。

NOAELは1ppm、0.98~0.09 mg/kg 体重/日相当であった。(Krötlinger & Janda, 1984).

ウサギ (原文、17 ページ)

ニュージーランドホワイトラビット(5匹/性/群)の皮を剥いた背中に0、0.3、1.8、10.8 mg/kg 体重の用量でオキシデトン-メチル(純度93.3%)を19日の間に15回、6時間/日塗布した。ウサギは最後の塗布の日に屠殺された。対照群と高用量群の追加群(5匹/性)が、回復群として使用され、14日の投与後期間の後で屠殺された。ウサギは毒性の兆候、死亡数、体重、飼料摂取量が毎日観察された。屠殺時に、肉眼検査が行われ、脳のコリンエステラーゼ活性が測定された。血漿および赤血球のChE活性、血液学的および一般的な化学的血漿パラメータが測定された。全てのウサギは毒性の兆候なく全試験で生存した。投与は、体重、飼料摂取量、血漿・赤血球・脳のChE活性を含めた血液学的および化学的臨床パラメータに影響を与えなかった。肉眼での病理検査では投与に関連する影響は明らかにならなかった。NOAELは20.8 mg/kg 体重/日であった(Sheets, 1988f)。

イヌ (原文、18 ページ)

1984年の会議で既に評価されたイヌにおける1年間の経口投与試験の、全動物についての完全な病理組織学的報告(Hoffman & Rühl, 1984)が提出された。投与に関連した組織学的変化は見いだされなかった。

脳ChE活性の阻害についてのNOAELは、0.125 mg (a. i.)/kg 体重を12ヶ月毎日であった(Hoffman & Rühl, 1984; Hoffman & Rühl-Fehlert, 1988)。

長期/発がん性試験 (原文、18 ページ)

ラット (原文、18 ページ)

フィッシャー344 ラット(50 匹/群/性)にオキシデメトン-S-メチル(メチルイソブチルケトン中 51.5%)を、0、1、10、100ppmの有効成分濃度で27ヶ月混餌投与した。デメトン-S-メチルの長期投与の後の毒性と発がん性の可能性が評価された。屠殺時にラットは解剖され、組織学的検査が行われ、脳のChE活性が測定された。脳のChE活性は、1ヶ月目にサテライト群でも測定された。体重は雄雌ともに高用量群で低下した(5~15%)。6ヶ月目以降に高用量群で、手触りの粗い毛皮(rough coat)、尿染色(urine stain)、軟便(loose stool)、足の痛み(sore feet)、尻尾の紅斑(tail rush)、鼻汁(nasal discharge)、皮膚の病斑(skin lesions)の発生増加が観察された。27ヶ月での死亡数は、対照群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ、44-66、48-64、60-68、56-66(雄-雌)であった。血液学および臨床化学的パラメータは、6、12、18、24、27ヶ月目に10匹/群で測定されたが、血漿および赤血球のChE活性を除いて投与による影響は見られなかった。血漿および赤血球のChE活性は3、6、12、24ヶ月目で測定され、中用量群、高用量群で有意に低下した。脳のChE活性は高用量群と中用量群で低下した(49-53%)。ChE活性の阻害が最小であったのは低用量群で、時折見られた。組織学的検査では、投与群に腫瘍性の病変(neoplastic lesions)の発生率の増加は明らかにならなかった。頸部リンパ節の肥大および/または発赤(enlarged and/or reddened cervical lymph nodes)、喉頭部の炎症(laryngeal inflammation)、気管支肺炎(bronchopneumonia)を有するラット数の増加が100ppmの用量群で観察された。

脳ChE活性の阻害についてのNOAELは、飼料中濃度1(分析では0.57)ppm、(0.03-0.04mg/kg体重/日に相当)であった(Hayes, 1984)。

繁殖試験 (原文、19 ページ)

ラット (原文、19 ページ)

SPF ラット(雄 10 匹および雌 20 匹)にオキシデメトン-S-メチル(メチルイソブチルケトン中 52.5%)を0、1、10、50ppmの用量で混餌投与した。F₀の親世代はおおよそ120日齢で一度交配した；28日の授乳後、F_{1a}世代は処分し、更に14日の待機期間の後F₀親動物は再び交配した。選別されたF_{1b}児動物は100日齢で交配した；F_{2a}世代は28日の授乳期間の後処分された。14日の待機期間の後、F_{1b}親動物は再び交配した；F_{2b}児動物は28日の授乳期間の後、処分された。化合物は、42~49日齢のF₀世代ラットに投与され、続く世代も中断せず継続した。

F₀世代:1ppm群の妊娠対照ラットの1匹が瀕死状態のため屠殺され、50ppm群の1匹が死亡した。解剖では投与に関連した変化は見出されなかった。高用量群で、投与後14週までに震え(tremors)が観察された。50ppm群で飼料摂取量が10%低下した。50ppm群の動物で試験期間中全体で体重増加が低下し、10ppm群では試験の後半でのみ低下した。50ppmの両方の交配で、妊娠指数が低下し、産児動物の数および生存率に低下がみられた。哺育率(lactation index)は、F_{1a}世代の全て

の投与群で対照群と比較して低下した;50 ppm 群でのみ、指数は過去の対照データよりも低かった。出生時の体重は全群で同等であった。

F_{1b} 世代: 1 ppm 群で 1 匹の雌ラットが死亡して見つかった;解剖では投与に関係した変化は見出されなかった。10 ppm 群の雄および 50ppm 群の雌雄両方で、体重が減少した。50 ppm 群の 2 回目の交配で妊娠指数は低下した。50 ppm 群で出産児動物数は減少した (7.9~8.3 匹/腹、対照群 10.8~11.1)。哺育率と出生時体重は投与による影響を受けなかった。しかし、50 ppm 群の F_{2a} 世代の体重はわずかに低下した。

病理組織検査では、50 ppm 群の雄ラットにおいて精巣上体上部の上皮の先端部と基底細胞質にスポンジ状の変性(spongy alteration in apical and basal cytoplasm of the epithelia of the cranial section of the corpus epididymis) が認められた。10 ppm 群の 1 匹にも同様の変性が認められた。

NOAEL は飼料中濃度 1 ppm、 0.050 mg/kg 体重/日相当となった (Krötlinger & Kaliner, 1985)。

精巣上体の病変をより特徴づけるために、雄の SD ラット(40-50 匹/群) に 0、3、9、50 ppm のオキシデメトン-メチル (メチルイソブチルケトン中濃度、65.8%) または 50 ppm のメチルイソブチルケトンを混餌投与した。2、4、6、8 ヶ月間の投与後、1 群あたり 9/10 匹を屠殺した。3.5、4、6、8 ヶ月後、2 つ目の 50 ppm 群のラットのうち 9/10 匹を混餌投与から外し、回復群として 18 日から 4 ヶ月まで対照飼料で維持した。試験終了解剖時、全ラットについて ChE 活性と生殖毒性を検査した。対照群のラット 1 匹の死亡が確認され、中用量群の 1 匹と高用量群の 2 匹が歯の問題と脱水症で瀕死期に屠殺された。投与に関係する兆候は認められなかった。飼料摂取および体重は、いずれの投与によっても有意な変化を示さなかった。ChE 活性(血漿、赤血球、脳)は、用量関連性をもって阻害された。精巣重量および精子の数、形態、運動性には有意な違いはみられなかった。精巣上体の本体上皮の空胞化は、開始時点と重症度の観点で、用量関連性があった。最初の空胞は 50 ppm 群では 2 ヶ月目に、9 ppm 群では 4 ヶ月目に観察された; 8 ヶ月目には高用量群の全ラットに重い空胞形成があったが、9 ppm 群では数匹のラットに最小レベルの空胞形成があった。空胞形成による細胞死は起こらず、投与飼料からの移行後、回帰した。回帰までの時間は、用量および時間に依存していた。メチルイソブチルケトンを投与したラットでは、なんの影響も見られなかった。0.15 mg/kg 体重/日相当である 3 ppm 群のラットには、空胞形成は認められなかった (Eigenberg, 1987)。

遅発性神経毒性試験 (原文、21 ページ)

メンドリ (原文、21 ページ)

成体のメンドリ(n=23)に、200 mg/kg 体重 (およその LD₅₀) の オキシデメトン-メチル (濃度 54%) を 2 回、強制経口投与した。2 回目の投与は、初回投与の 21 日後に行われた。陽性対照動物(n=8)には、tri-ortho-tolylphosphate (TOTP) 556 mg/kg 体重を投与した。オキシデメトン-メチルの投与後、30 分と 45 分にそれぞれ、アトロピン 50 mg/kg 体重と 2-PAM(ヨウ化プラリドキシム)31 mg/kg 体重 を筋肉内投与した。メンドリは週 2 回 perch test のため観察を行った。オキシデメトン-メチ

ル投与したメンドリには毒性の兆候があり、平均 1.56 日間続いた。オキシデメトン-メチルの投与後、8 匹のメンドリが死亡し、生存したメンドリは神経障害を発達させなかった。TOTP を投与したメンドリは 15~17 日目に運動機能障害 (locomotor impairment) の始まりを示した。組織学検査では、TOTP 投与したメンドリには腰仙髄と坐骨および脛骨神経に中程度の軸索変性 (axonal degeneration) が認められたが、オキシデメトン-メチル投与群では見られなかった。

オキシデメトン-メチルは、LD₅₀ の用量でメンドリに遅発性の多発神経毒性を引き起こさなかった (Hathaway, 1984)。

催奇形性試験 (原文、21 ページ)

ラット (原文、21 ページ)

交配した雌ラット群 (n=45) (チャールスリバー COBS CD) に、蒸留水に溶解したオキシデメトン-メチル (純度 90.6%) を、妊娠 6 日目から 15 日目 (膈スミアに精子が特定された日を妊娠 0 日とする) に、0、0.5、1.5、4.5 mg/kg 体重で毎日経口投与した。6 mg/kg 体重で投与されたラット 6/8 匹に震えが認められ、15 mg/kg 体重で投与したラット 7/8 匹が死亡した用量設定試験の結果に基づき、投与量が選択された。妊娠 16 日目に 5 匹、20 日目に 28 匹の雌を屠殺し (児動物は開腹分娩で取り出された)、分娩後 21 日目に 12 匹の雌を屠殺した。

妊娠 16 および 20 日目に、ChE 測定のために血液と脳の細胞を採取した。各群の代表的胎児 (n=20) から胎児の脳 ChE 活性を測定した。ラットは日常的に外見、行動、体重増加を観察した。胎児は計測され、性別と外表異常を検査し、内臓と骨格の奇形を検査した。

投与期間中、高用量群のラットの 98% に震えが観察された。低用量群の 1 匹が、おそらく投与とは無関係の腎臓の問題で死亡した。妊娠中の体重増加と投与期間中の飼料摂取量は、高用量群で有意に低下した。血漿、赤血球、脳の ChE 活性は、用量関連性をもって 16 日目に低下した (それぞれ 72%、56%、68% までの低下)。高用量群のラットのみで 20 日目に赤血球の ChE 活性が有意に低下した (40% まで) ; 脳の ChE 活性は用量関連性をもってまだ低下した (56% まで)。胎児生存数、吸収数、奇形や移植片 (implants) を有した胎児数、胎児重量は全群で同等であった。胎児の脳 ChE 活性は、いずれの投与でも有意に阻害されなかった。投与に関連した内臓または骨格の異常も認められなかった。F₁ 世代の一部は出産後 44 日間観察された ; 生存率、体重増加、発達指数、反射に変化は認められなかった。

いずれの用量でも胎児毒性又は催奇形性エビデンスはなかった。4.5 mg/kg 体重の用量で母体毒性の兆候を起し、全ての用量で ChE 活性が阻害された (Clemens, 1985)。

以前に行われた催奇形性試験 (Clemens & Hartnagel, Jr, 1984、1984 年に JMPR がレビュー) と同じ投与スケジュールで、アメリカンダッチラビットを用いた試験を実施し、ChE 活性における影響を測定した。用いられた投与量は 0、0.1、0.4、1.6 mg/kg 体重の経口投与であった。オキシデメ

トンメチル（メチルイソブチルケトン中、有効成分 53.5%）を、妊娠ウサギに妊娠 7～19 日目まで毎日、強制経口投与した。ウサギ(n=8 群/時点)は、20 日目と 29 日目に屠殺した。体重増加と血漿 ChE 活性への影響は認められなかった。高用量群で、赤血球の ChE 活性は 20 日目に 43% 阻害され、脳の ChE 活性は 20 日目に 21%、29 日目に 22% 阻害された。オキシデメトンメチルは、脳 ChE 活性が有意に阻害された用量では、胎児毒性または催奇形性でない(Bare, 1985)。

目および皮膚の刺激性および感作性試験（原文、23 ページ）

モルモット（原文、23 ページ）

モルモット(n=20)において、Magnusson & Kligman のマキシマイゼーション試験により、オキシデメトンメチルの皮膚への感作性の可能性が評価された。使用されたオキシデメトンメチル（モノクロロベンゼン中の純度 52.3%）の濃度は、皮内誘発(intra-dermal induction)では 0.25%、局所誘発(topical induction) および初回投与は 25%、2 回目は 12.5% であった。3 回目の投与は 6% モノクロロベンゼンで行った。初回と 2 回目は 16 匹のモルモットに陽性反応があった（対照は 0/10）。モノクロロベンゼンの投与はオキシデメトンメチルを投与したモルモットでは 8/16 が陽性の結果で、対照群は 1/10 であった。この結果はオキシデメトンメチルには皮膚の感作性がある可能性を示唆した(Mihail, 1985)。

雄のモルモット(8 匹/群)において Klecak テストを行った。誘発(4 週間、5 日/週)には、0、3、10、30%の濃度を使用した。30% 群は、毒性の兆候が出たため(2 匹の死亡を含む)、投与後 4 日目で停止した。初回投与(誘発開始後 4 週間)と 2 回目(誘発後 6 週間)は、各動物の 4 つの異なる部位において 3、10、30、100% の濃度で行った。

誘発(induction): 3%群および 10%群でそれぞれ、4/8 匹、6/8 匹に皮膚反応が認められた（対照では 0/8 匹）。

初回: 陽性反応は、対照群で 4/8 匹、全ての投与動物で 100%濃度に暴露された部位で認められた。

2 回目: 対照群の 2/8 匹が反応した。全ての投与動物に陽性反応が認められ、少なくとも 1 群あたり 6/8 匹は 10-100% の投与濃度に反応した。さらに、投与群では、皮膚の反応はより明白で長期にわたった。

オキシデメトンメチルは、このような条件下では、皮膚への感作性があると判断された (Mihail, 1986)。

オキシデメトンメチルの皮膚への感作性の可能性が、モルモット(n=12)を用いた Buehler のパッチテストで評価された。使用されたオキシデメトンメチル（モノクロロベンゼン中 51.7%）の濃度は、誘発(1 週間に 1 度、3 週間) および初回投与では 25%、2 回目は 5% であった。初回および 2 回目投与後、それぞれ 10 匹、3 匹が陽性であった（対照ではそれぞれ 0/12 匹、3/12 匹）。結果は、この

ような条件下では、オキシデメトン-メチルは皮膚への感作性を有する可能性があることを示唆した (Heimann, 1987)。

ウサギ (原文、24 ページ)

ニュージーランドホワイトラビットの雄 3 匹と雌 3 匹に、メチルイソブチルケトンで 53% のオキシデメトン-メチル溶液 0.5 ml を密封パッチで 4 時間塗布し、皮膚刺激性の可能性について評価した。3/6 匹の動物にグレード 1 の紅斑 (erythema) が認められ、これは 72 時間までに回復した。このような条件下では、オキシデメトン-メチルは軽度の皮膚刺激性があると判断された (Sheets, 1988a)。

ニュージーランドホワイトラビットの雄 3 匹と雌 3 匹に、メチルイソブチルケトン中で 53% のオキシデメトン-メチル溶液 0.1 ml を目に点眼して、目への刺激性が評価された。24 時間までに、全てのウサギで角膜混濁 (corneal opacity) が認められた。結膜発赤 (conjunctival redness) と眼漏 (ocular discharge) が 1 時間以内に観察された。全ての兆候は 21 日目には消散したが、1 匹だけは結膜発赤と角膜混濁が終了時 (35 日) まで認められた。オキシデメトン-メチルは眼への一次刺激性があると判断された (Sheets, 1988b)。

突然変異試験 (原文、24 ページ)

追加の突然変異試験の結果は表 2 で報告している。

表 2. オキシデメトン-メチルの突然変異試験の結果

試験系	試験材料	濃度	純度	結果	参考資料
In vitro:					
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	0.01-1.0 μ l/ml	94.60%	陰性 (1)	Curren, 1988
姉妹染色体交換	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	活性化系の非存在下: 0.08-9.6 μ l/ml 活性化系の存在下: 0.6-5 μ l/ml	94.60%	陽性 (2)	Putman, 1988
染色体異常	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	活性化系の非存在下: 1-2.5 mg/ml 活性化系の存在下: 2-5 mg/ml	95.20%	陽性 (3)	Taalman, 1987
染色体異常	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	活性化系の非存在下: 0.13-2 μ l/ml 活性化系の存在下: 0.6-5 μ l/ml	94.60%	陽性 (非存在下) 疑わしい (存在下)	Putman, 1988b

表 2 (つづき).

試験系	試験材料	濃度	純度	結果	参考文献
In vivo:					
細胞遺伝学的試験 (Cytogenic study)	チャイニーズハムスター	40 mg/kg 体重 (i.p.)	95.50%	陰性 (4)	Herbold, 1989
慢性致死試験	雄 CD-1 マウス	0.9-1.75 or 3.5 mg/kg 体重 (i.p.)	92.20%	陰性 (5)	Putman, 1988c
慢性致死試験	雄 CD-1 マウス	4.25 mg/kg 体重 i.p.	92.20%	陰性 (6)	Putman, 1987

- (1) 陽性対照 (7, 12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA)) は予測した陽性の結果を生じた。
(2) 陽性対照 (トリエチレンメラミン、シクロホスファミド) は予測した陽性の結果を生じた。
(3) 陽性対照 (ミトマイシン c、シクロホスファミド) は予測した陽性の結果を生じた。
(4) 陽性対照 (シクロホスファミド) は予測した陽性の結果を生じた。
(5) 陽性対照 (トリエチレンメラミン) は予測した陽性の結果を生じた。

コメント (原文、25 ページ)

デメトン-S-メチル (原文、25 ページ)

イヌでの1年間の混餌投与試験では、100 ppmの投与(後に50 ppmに低減された)により、6/12匹にChE阻害の臨床的兆候と、腎近位尿細管に多発性の萎縮/肥大(multifocal atrophy/hypertrophy of renal proximal tubules)が引き起こされたが、尿には変化はなかった。血漿、赤血球、脳(雄のみ)のChE活性は10 ppmで阻害された。脳のChE活性阻害に対するNOAELは、飼料中濃度1 ppm (0.936 mg/kg 体重/日相当)であった。

マウスにおける21ヶ月混餌投与試験では、75 ppmにおいて体重増加と飼料摂取に一時的減少があった。血漿および脳のChE活性は15および75 ppm群で減少した。臨床的兆候と死亡率は、投与による影響を受けず、腫瘍性の病変は認められなかった。脳のChE活性阻害に対するNOAELは、飼料中濃度で1 ppm、0.24 mg/kg 体重/日相当)であった。

ラットにおける24ヶ月混餌投与試験では、50 ppmで毒性の兆候と体重減少が引き起こされた。7および50 ppmで、用量関連性の血漿、赤血球、脳のChE活性阻害が実証された。50 ppm群でのみ、網膜萎縮(retinal atrophy)と角膜炎(keratitis)の発生に著しい増加が認められた。しかし、網膜萎縮の発生率は、対照群を含み全群で高かった。投与に関連した腫瘍性の病変は認められなかった。脳のコリンエステラーゼ活性阻害に対するNOAELは、飼料中濃度1 ppm (0.95 mg/kg 体重/日相当)であった。

デメトン-S-メチルは、LD₅₀レベルの用量では、メンドリに遅発性の神経毒性も神経障害標的エステラーゼの阻害も引き起こさなかった。

1世代あたり2同腹児を用いたラットにおける2世代繁殖試験では、25 ppm群において体重増加および飼料摂取の低下が認められた。生存児動物数と児動物の生存率は、5および25 ppm群で低下した。NOAELは飼料中濃度1 ppm (0.07 mg/kg 体重/日 相当)であった。

ラットにおける催奇形性試験では、3 mg/kg 体重/日で母動物に体重増加の低下がおこった。3 mg/kg 体重/日 (最高用量)を含めてこれ以下の用量では、胎児毒性または催奇形性の示唆は明らかではなかった。母体毒性に基づき、NOAELは1 mg/kg 体重/日であった。

入手可能な全ての *in vitro* および *in vivo*の短期試験のレビューの後、会議は遺伝毒性についてのエビデンスはないと結論づけた。

デメトン-S-メチルスルホン (原文、27 ページ)

イヌでの1年間の混餌投与試験では、100 ppmを投与されたイヌは、典型的なChE阻害の症状と、血漿、赤血球、脳のChE活性阻害を示した。脳のChE活性阻害に対するNOAELは、飼料中濃度で10 ppm (0.36 mg/kg/体重/日 相当)であった。

マウスでの2年間の試験では、飲料水中の25 ppmを投与されたマウスが、試験当初4週間に体重増加の遅れ、試験当初26週間(雄)と52週間(雌)で飼料摂取量の減少、血漿、赤血球、脳のChE活性の低下、血漿アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加を示した。脳および血漿のChE活性は5 ppm群でも低下した。投与に関係した腫瘍性または非腫瘍性の病変は、いずれの群でも認められなかった。脳のChE活性阻害に対するNOAELは、飲料水中濃度で1 ppm (9.25 mg/kg 体重/日 相当)となった。

ラットでの2年間の試験では、飲料水中濃度25 ppmで、ChE阻害の兆候、体重増加の遅れ、死亡率の増加、血漿尿素量の増加、血漿、赤血球、脳のChE活性の阻害、労齢性腎障害の発生率と重症度の上昇を引き起こした。血漿および脳のChE活性は5 ppm群でも低下した。腫瘍性の病変の増加は認められなかった。脳のChE活性阻害に対するNOAELは、飲料水中濃度で1 ppm (0.06 mg/kg 体重/日相当)となった。

1世代あたり2同腹児を用いたラットにおける2世代繁殖試験では、飲料水中濃度5および25 ppmで体重増加の低下が認められた。25 ppmでは、震えも時折観察された。25 ppm群(両世代)および5 ppm (F₁世代の群のみ)で、生存児動物数の減少が見られた。25 ppm群では児動物生存率も低下した。飲料水中濃度25 ppm (3.06 mg/kg 体重/日相当)を含め、これ以下の用量では催奇形性の影響は観察されなかった。NOAELは、飲料水中濃度で2 ppm (0.11 mg/kg 体重/日相当)であった。

入手可能な全ての *in vitro* および *in vivo*短期試験のレビューの後、会議は、遺伝毒性のエビデンスはないと結論づけた。

オキシデメトン-メチル（原文、28 ページ）

ラットでの 14 日間試験では、飼料中濃度 3ppm(0.21 mg/kg 体重/日 相当)、皮膚への塗布 0.3 mg/kg 体重/日、強制経口投与 0.15 mg/kg 体重/日で、毒性の兆候も脳 ChE 活性阻害も認められなかった。

ラットでの 3 ヶ月の混餌投与試験では、100 ppm の投与は、対応する対照群とは異なる肝臓毒性の生化学的指標で示されたが、過去の対照データの範囲内であった。NOAEL は、飼料中濃度で 1ppm、0.08 mg/kg 体重/日相当であった。

1984 年に JMPR によりレビューされたイヌでの 1 年間試験における全動物の組織学的検査では、投与に関連した変化は示されなかった。脳の ChE 活性阻害に対する NOAEL は、0.125 mg/kg 体重/日であった。

ラットでの 27 ヶ月試験では、飼料中のオキシデメトン-メチル製剤濃度 100 ppm を含め、これ以下で、死亡率の増加も、血液学的または臨床化学的パラメータ（ChE 阻害は除く）の変化も認められなかった。100 ppm の用量は ChE 阻害の兆候を引き起こしたが、10 ppm 群では ChE（血漿、赤血球、脳）活性の低下は症状を伴わなかった。脳の ChE 活性阻害に対する NOAEL は 27 ヶ月間の混餌投与で 1ppm(0.57 ppm 有効成分)、9.03 mg/kg 体重/日相当であった。

LD₅₀ レベルのオキシデメトン-メチル投与したメンドリは、遅発性神経毒性を発症しなかった。

1 世代あたり 2 同腹児を用いたラットにおける 2 世代繁殖試験では、飼料中濃度 50 ppm で、妊娠指数と児動物生存率の減少ならびに雄ラットの精巣上部上皮の空胞形成が引き起こされた。10 または 50 ppm では、体重増加の減少が引き起こされた。NOAEL は飼料中濃度 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日相当であった。精巣上部の病変をより特徴付けるため、雄ラットでの 50 ppm までの混餌投与試験が実施された。重症度、開始時期、投与を停止後の空胞化の回復時期は、用量依存性であった。精子数と死亡率は影響を受けなかった。空胞化のない状態に基づく NOAEL は、8 ヶ月間の混餌投与で 3 ppm、0.15 mg/kg 体重/日相当であった。

ラットまたはウサギにおいては、それぞれ 4.5 mg/kg 体重/日、1.6 mg/kg 体重/日までの経口用量では、オキシデメトン-メチルは胎児毒性も催奇形性も示さなかった。これらの用量は、脳の ChE 活性を阻害し臨床的兆候を起こした（ラットのみ）。

入手可能な全ての *in vitro* および *in vivo* 短期試験をレビューした後、会議は、遺伝毒性のエビデンスはないと結論づけた。

毒物学的評価（原文、29 ページ）

デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホン、オキシデメトン-メチル散布後の残留物は、酸化後に測定されデメトン-メチルとして表現されているため、会議ではこれら3つの化合物についてグループADIを割り当てた。

毒物学的影響を引き起こさない用量（原文、29ページ）

デメトン-S-メチル

マウス： 飼料中濃度 1 ppm、0.24 mg/kg 体重/日相当
ラット： 飼料中濃度 1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日相当
イヌ： 飼料中濃度 1 ppm、0.036 mg/kg 体重/日相当

デメトン-S-メチルスルホン

マウス： 飲料水中濃度 1 ppm、0.25 mg/kg 体重/日相当
ラット： 飲料水中濃度 1 ppm、0.06 mg/kg 体重/日相当
イヌ： 飼料中濃度 10 ppm、0.36 mg/kg 体重/日相当

オキシデメトン-メチル

マウス： 飼料中濃度 30 ppm、4 mg/kg 体重/日 相当 (ChE は測定されず)
ラット： 飼料中濃度 0.57 ppm、0.03 mg/kg 体重/日相当
イヌ： 0.125 mg/kg 体重/日

ヒトの1日摂取許容量の推定（原文、30ページ）

デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチル、デメトン-S-メチルスルホン

0-0.0003 mg/kg 体重（グループADI、単体または組み合わせで）。

この化合物の継続的評価に有益な情報を提供する研究

ヒトでの更なる観察

以下も参照：

[Toxicological Abbreviations](#)

[Demeton-S-methyl and related compounds \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)

[Demeton-S-methyl and related compounds \(Pesticide residues in food: 1984 evaluations\)](#)

原文目次

DEMETON-S-METHYL AND RELATED COMPOUNDS	1
DEMETON-S-METHYL	1
EXPLANATION	1
TOXICOLOGICAL STUDIES	1
Short-term studies	1
Dogs.....	1
Long-term/carcinogenicity studies	2
Mice.....	2
Rats	3
Reproduction study	4
Special studies on delayed neurotoxicity.....	5
Special study on teratogenicity.....	6
Rats	6
DEMETON-S-METHYL SULFONE	7
EXPLANATION	7
TOXICOLOGICAL STUDIES	8
Short-term studies	8
Dogs.....	8
Long-term/carcinogenicity studies	9
Mice.....	9
Rats	10
Reproduction study	10
OXYDEMETON-METHYL	12
EXPLANATION	12
Biochemical aspects	13
Absorption excretion, metabolism.....	13
Effects on enzymes and other biochemical parameters	14
Rats	14
Acute toxicity	15
Short-term studies	15
Rats	15
Rabbits.....	17
Dogs.....	18
Long-term/carcinogenicity studies	18
Rats	18
Reproduction study	19
Rats	19
Hens	21
Special studies on teratogenicity.....	21

Rats	21
Rabbits.....	24
Special studies on mutagenicity.....	24
Demeton-S-methyl.....	25
Demeton-S-methylsulfone	27
Oxydemeton-methyl	28
TOXICOLOGICAL EVALUATION	29
Level causing no toxicological effect.....	29
Estimate of acceptable daily intake for humans.....	30
REFERENCES	30
DEMETON-S-METHYL	30
DEMETON-S-METHYL SULFONE	31
OXYDEMETON-METHYL	32

略称等

略称等	正式名称 (英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid	デオキシリボ核酸
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NTE	neuropathy target. esterase	神経障害標的エステラーゼ
PAM	2-pyridine aldoxime methiodide	2-ピリジン-アルドキシム-メチオジド
SPF	specific pathogen - free	特定病原菌フリー
TOCP	Phosphoric acid tri-ortho-tolyl ester、 triorthocresyl phosphate	リン酸トリオルトクレシル
TOTP	tri-ortho-tolylphosphate	リン酸トリオルトクレシル
WHO	World Health Organization	世界保健機関