

ジメトン - S - メチル (Dimeton-S-methyl) (原著、全 83 頁、1998 年発行)

1. 要約および評価、結論と勧告

1.1 要約と評価

1.1.1 同定、物理的・化学的特性および分析方法

ジメトン-S-メチルは鼻につんとくる臭気を有する淡黄色の油状液体で、果物、穀物、観賞植物および野菜のダニ類(Acarina)、総翅類(Thysanoptera)、膜翅類(Hymenoptera)および同翅類(Homoptera)の増殖防止に用いられる全身性・接触性有機リン殺虫・殺ダニ剤である。蒸気圧は 20 で 63.8 mPa であり、ほとんどの有機溶媒に溶けやすく、室温における水に対する溶解度は 3.3 g/litre と高く、オクタノール-水分配係数(log P_{ow})は 1.32 である。ジメトン-S-メチルは非水系溶媒中では安定である。

残留物および環境中の分析は有機溶媒抽出後、それぞれのスルホンへ酸化し、リン-特異検出器付きガスクロマトグラフィーを用いて行う。

1.1.2 ヒトおよび環境の暴露源

1957 年以前は、メチル-ジメトンはジメトン-S-メチルとジメトン-O-メチル異性体の混合物として市販されていた。

1957 年以後はジメトン-S-メチルが用いられるようになっている。乳化濃縮液製剤を作製し、穀物、果物、観賞植物および野菜へ噴霧剤として使用されている。ジメトン-S-メチルはその植物、土壌および哺乳動物の代謝物であるオキシジメトン-メチルに替えられつつある。

1.1.3 環境中の移動、分布および変化

ジメトン-S-メチルの加水分解による分解は溶液の pH に依存している；22 における半減期は pH 4 では 63 日、pH 7 では 56 日、pH 9 では 8 日である。土壌中では、生分解が主な分解経路である。ジメトン-S-メチルの土壌中での半減期は約 4 時間であるが、24 時間後でも、残存するオキシジメトン-メチルは適用したジメトン-S-メチル量の 20-30%に相当する。ジメトン-S-メチルの土壌中での収着係数(K_d)は 0.68 から 2.66 であり、土壌の組成に依存している。

光分解はジメトン-S-メチルの環境中での分解の主な機序の一つではない。

春小麦中での代謝は速やかであり、土壌中および哺乳動物中での代謝と同じである。

1.1.4 環境中濃度とヒトへの暴露

一般の人々への主な暴露は農作物中に残留するジメトン-S-メチルによる。FAO/WHO 合同残留農薬会議(JMPR)は許容 1 日摂取量(ADI)として 0.0003 mg/kg 体重を勧告した。ルーチンの分析法では、ジメトン-S-メチル、オキシジメトン-メチルとジメトン-S-メチルスルフォンを区別できないので、これら三化合物の総量の ADI としている。

濃縮剤の包装中、不適切な防護により作業者がジメトン-S-メチルの過度の皮膚暴露を受け、吸収した場合、コリン作用に基づく毒性を引き起こした。

ジメトン-S-メチルとジメトン-O-メチルの混合物(それぞれ 30 および 70%)の模擬噴霧試験 simulated spray activity にたずさわったボランティアが 8.8-27 mg/m³ の二つの活性成分混合物に暴露された場合、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性に対して有害な影響はみられなかった。

1.1.5 体内動態と代謝

ジメトン-S-メチルはラットの腸管から速やかに、ほとんど完全に吸収され、体内の組織に均一に(赤血球における高濃度分布を除く)分布した。体内で速やかに代謝され、尿中へ排泄される。血中濃度は約 2 時間の初期半減期で低下する。経口投与 24 時間後の体内には投与量の約 1%が存在する。ジメトン-S-メチルのラットにおける主代謝経路は側鎖の酸化で、スルホキシド(オキシジメトン-メチル)と少量ではあるが、さらに酸化されてスルホンを生ずる。その他の重要な代謝経路は O-脱メチル化である。

1.1.6 実験動物および *in vitro* 試験系に及ぼす影響

1.1.6.1 単回暴露

ジメトン-S-メチルはコリン作用に基づく毒性を引き起こす。哺乳動物に対する LD₅₀ 値は 7-100 mg/kg 体重の範囲であり、投与経路と動物種に依存している。

1.1.6.2 短期暴露

初期の混餌試験では、ジメトン-S-メチル 50 mg/kg 飼料を与えたラットでは暴露 26 週後に脳および赤血球のコリンエステラーゼ活性がかなり低下したことを示した。200 mg/kg 飼料を与えたラットでは、暴露後はじめの 5 週間でコリン作用の徴候がみられた。

イヌにおける 1 年間の混餌試験で、脳コリンエステラーゼに及ぼす影響に基づき、無毒性量(NOEL)は 1 mg/kg 飼料(1 日 0.036 mg/kg 体重に相当)と設定した。

1.1.6.3 長期暴露

ジメトン-S-メチル 0, 1, 15 または 75 mg/kg を含む飼料で 21 カ月飼育したマウスについての NOAEL は、脳コリンエステラーゼの阻害に基づいて 1 mg/kg 飼料(1 日 0.24 mg/kg 体重に相当)であった。

ジメトン-S-メチル 0, 1, 7 または 50 mg/kg を含む飼料で飼育したラットについての NOAEL は、脳コリンエステラーゼの阻害に基づいて 1 mg/kg 飼料(1 日 0.05 mg/kg 体重に相当)であった。

両動物種ともに、腫瘍の発生頻度の増加はみられなかった。

1.1.6.4 皮膚および眼刺激性と感作性

ジメトン-S-メチルは弱い皮膚および眼刺激性を有する。モルモットにおける Magnusson と Klingman の maximization 試験では陽性の結果が得られたが、Buehler の表皮貼布試験では皮膚感作性は示さず、ジメトン-S-メチルの実際の使用に当たり、感作性は問題ないと推定されている。

1.1.6.5 生殖毒性、胚毒性および催奇形性

ラットを用いた二世代の混餌試験で、ジメトン-S-メチルは 5 mg/kg 飼料群で、出生児の生育性と体重の減少(F_{1b} 世代のみ)を引き起こした。NOAEL は 1 mg/kg 飼料で、1 日 0.07 mg/kg 体重に相当した。

ジメトン-S-メチルはラットとウサギにおいて、胚毒性も催奇形性も示さなかった。

1.1.6.6 変異原性と関連した端点 end-points

ジメトン-S-メチルは *in vitro* で点突然変異を誘発する。染色体に及ぼす影響は市販の製剤についてのみ *in vivo* で証明されている。ジメトン-S-メチルの遺伝毒性の可能性を適切に評価するには、入手し得る情報では不十分である。

1.1.6.7 遅発性神経毒性

経口での LD₅₀ に相当するジメトン-S-メチルを二ワトリで試験した場合、遅発性多発神経障害も、神経障害の標的部位のエステラーゼ(NTE: neuropathy target esterase)の阻害も引き起こさなかった。

1.1.6.8 代謝物の毒性

植物および哺乳動物におけるジメトン-S-メチルの 2 つの代謝物(すなわち、オキシジメトン-メチルとジメトン-S-メチルスルホン)も市販の殺虫剤であり、詳しく調べられている。この二化合物の毒性学的特徴は、定量的にも、定性的にも、ジメトン-S-メチルのそれと有意に異なっていないことが報告されている。

1.1.7 毒性発現機序 - 作用様式

ジメトン-S-メチルは直接的コリンエステラーゼ阻害薬であり、その毒性発現は神経末端におけるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)の阻害に関連している。ジメトン-S-メチルによって阻害された AChE は、ジメチル-リン酸化された AChE で予想されるように、約 1.3 時間の *in vitro* における半減期で自然に再活性化される。

1.1.8 ヒトに及ぼす影響

自殺未遂後、コリン作用症状を呈した急性中毒の数例が報告されている。妊婦を含めて、生存した患者は遅発性の影響を示さなかった。

市販製剤の包装中の不注意な職業的暴露後、数人の作業者には薬理的治療を要したコリン作用性の毒性を発現した。ジメトン-S-メチルはおそらくは皮膚を介して吸収された。同様に、不適切な作業条件下では、綿畑におけるジメトン-S-メチルの使用時に、過度の皮膚吸収が起こる可能性がある。

1.1.9 実験室および野外試験における他の生物に及ぼす影響

緑藻 green algae に対する 96 時間の EC_{50} は 8 から 37 mg/litre の範囲である。水生無脊椎動物に対する LC_{50} は 0.004 から 1.3 mg/litre の範囲である。96 時間 LC_{50} がニジマスの 0.59 mg/litre から、黄金色の鯉 golden orfe、金魚および鯉に対する約 40 mg/litre と魚類に対する毒性は一様でない。

日本ウズラとカナリアに対する急性経口 LD_{50} は 10-50 mg/kg 体重である。ムクドリにおいては、2 mg/kg 体重の単回経口投与で、投与 3 時間後に 20%の脳 AChE 阻害がみられた。

ミミズに対する土壌中のジメトン-S-メチルの LC_{50} は 14 日間で 66 mg/kg である。ジメトン-S-メチルの急性経口および接触 LD_{50} はそれぞれ 0.21 と 0.6 μ g/ハチである。推定した割合で冬小麦に使用した場合、ジメトン-S-メチルは作物の葉 crop foliage の無脊椎動物類(主にオドリバエ Empididae flies)の数を著しく減少させたが、土壌表面の食虫性無脊椎動物類(entomophagous invertebrates)の数を減少させなかった。

1.2 結論

ジメトン-S-メチルは強毒性 highly toxic(WHO の分類によるクラス b) (WHO, 1996) の有機リン酸エステルの殺虫剤である。毒性発現機序は神経末端における AChE 阻害による。一般の人々への暴露は主に農産物に存在する残留物による。

優良作業規範(good work practices)、衛生基準(hygienic measures)と安全性予防手段(safety precautions)があれば、製造、適用中にジメトン-S-メチルは有害影響を引き起こさないであろう。慢性暴露による影響が起こるとは考えられない。

ジメトン-S-メチルは環境中には残存せず、生物へも蓄積しない。水生無脊椎動物に対する急性毒性は強く、魚類と鳥類に対しても毒性を示し、これらの生物に対しては強いが、中程度のリスク因子となる。しかし、重大な野外生物の殺害 (significant field kills of organisms) は、この化合物については報告されていない。非標的生物への暴露を最小にするための対策を講ずるべきである(たとえば、池・湖などへは噴霧しない、噴霧の吹き流し spray drift による暴露を最小にする)。

1.3 勧告

作業者および一般の人々の健康と福祉のため、必要とされている安全基準と優良適用規範に従うことができ、監督下におかれ、良く訓練された技能者だけに、ジメトン-S-メチルの取り扱いと適用を委託すべきである。

1.2 国際機関によるこれまでの評価

ジメトン-S-メチルは WHO(1996)により高い有害性(クラス b)に分類された。

ジメトン-S-メチルは 1972, 1973, 1979, 1982, 1984, 1989, 1992 年に FAO/WHO 合同残留農薬会議(JMPR)で評価された。1989 年の会議(FAO/WHO, 1990)では、ジメトン-S-メチル、オキシジメトン-メチルとジメトン-S-メチルスルフォンを評価し、NOAEL レベルを次のように設定した。

ジメトン-S-メチル: マウス: 1 mg/kg 飼料(1日 0.24 mg/kg 体重に相当)
 ラット: 1 mg/kg 飼料(1日 0.05 mg/kg 体重に相当)
 イヌ: 1 mg/kg 飼料(1日 0.036 mg/kg 体重に相当)

オキシジメトン-メチル: マウス: 30 mg/kg 飼料(1日 0.03 mg/kg 体重に相当)
 ラット: 0.57 mg/kg 飼料(1日 0.03 mg/kg 体重に相当)
 イヌ: 1日 0.125 mg/kg 体重

ジメトン-S-メチルスルフォン:

 ラット: 飲料水中 1 mg/litre(1日 0.06 mg/kg 体重に相当)
 イヌ: 10 mg/kg 飼料(1日 0.36 mg/kg 体重に相当)

ジメトン-S-メチルについての推定 ADI を 0-0.0003 mg/kg 体重と設定した。残留物を酸化後に定量し、ジメトン-S-メチルとして表されているため、この ADI はジメトン-S-メチル単独、またはオキシジメトン-メチルとジメトン-S-メチルスルフォンの混合物に適用される。

1992 年、JMPR はこれら 3 つの関連化合物についての残留データを概説した。大部分の登録ではジメトン-S-メチルをオキシジメトン-メチルに替えてつあるので、最近の数値はオキシジメトン-メチルだけについて得られたものであった。そこで、"ジメトン-S-メチ

ル、オキシジメトン-メチルおよびジメトン-S-メチルスルフォンの総和をオキシジメトン-メチルとして表す"と、この会議では残留の定義を変えることを決めた。MRLs(最大残留濃度)は 0.05 から 1 mg/kg 穀物と変動し、この値はジメトン-S-メチルについてより、オキシジメトン-メチルについての良く管理された試験から得られている。

ジメトン-S-メチルは国際がん研究機関(IARC)によっては評価されていない。

1.1 物質の同定、物理的・化学的特性、分析方法

a 物質の同定

化学式：	C ₆ H ₁₅ O ₃ PS ₂
化学構造：	【省略】
分子量：	230.3
一般名：	ジメトン - S - メチル(demeton-S-methyl)
CAS 化学名：	S-[2-(ethylthio)ethyl] O,O-dimethyl phosphorothioate
IUPAC 名：	S-2-ethylthioethyl O,O-dimethyl phosphorothioate
一般名称および商品名：	A13-24963; BAY 18436; Bayer 18 436; Bayer 25/154; Demetox; DEP 836 349; Duratox; ethanethiol, 2-(ethylthio)-S-ester with O,O-dimethyl phosphorothioate; HSDB 6410; Isometasystox; Isomethylsystox; Metaisoseptox; Metaisosystox; Metasystox (I); metasystox forte; Metasystox I; Metasystox J; Metasystox 55 ; methyl demeton thioester; methyl isosystox; methyl-mercaptofos teolery; methyl-mercaptofos teolovy (USSR); methylmercaptofostiol (USSR); Mifatox; O,O-dimethyl S-(2-(ethylthio)ethyl)phosphorothioate; O,O-dimethyl S-ethylmercaptoethyl thiophosphate; O,O-dimethyl 2-ethylmercaptoethyl thiophosphate, thiolo isomer; phosphorothioic acid, O,O-dimethyl S-(2-(ethylthio)ethyl) ester; phosphorothioic acid, S-(2-(ethylthio)ethyl) O,O-dimethyl ester; S-(2-(ethylthio)ethyl); dimethyl phosphorothiolate; S-(2-(Ethylthio)ethyl) O,O-dimethyl phosphorothioate (8C1)(9C1); S-(2-(ethylthio)ethyl) O,O-dimethyl phosphorothioate; S-(2-ethylthio)ethyl O,O-dimethyl phosphorothioate; S-(2-ethylthioethyl)O,O-dimethyl phosphorothioate; S-2-Ethylthioethyl-dimethyl phosphorothioate; USP 2 571 989; 2-Ethylthioethyl dimethyl phosphorothioate.
CAS 登録番号：	919-86-8
RTECS 番号：	TG1750000
製剤:	BC(250 or 500ga.i./litre), DSM (Campbell), Metasystox5 5 (Bayer), Mepatox (FCC), BC (580 g/litre).
純度：	>90%
不純物：	O,O,S-trimethylthiophosphate (maximum of 1.5%) O-methyl-S-2-(ethylmercapto)-ethylthiophosphate (maximum of 3.0%)

2-ethylthioethylmercaptan	max	0.8%
bis(2-ethylthioethyl)-disulfide (maximum of 0.8%)		
Various ionic components (sulfonium compounds, organic salts)		
(total maximum of 2.5%)		
Oligomeric alkyl(thio) phosphates (maximum of 1.0%)		
Water (maximum of 0.1%)		

b 物理的・化学的特性

表 1 に、関連する物理的および化学的特性を要約する。

表 1 ジメトン-S-メチルのいくつかの物理的及び化学的特性

物性状態：	油液
色：	淡い黄色
臭気：	ニラを思わせる刺激臭
沸点：	74 °C at 6.65 Pa (0.05 mmHg) 92 °C at 26.6 Pa (0.20 mmHg) 102 °C at 53.2 Pa (0.40 mmHg) 118 °C at 133 Pa (1.00 mmHg)
蒸気圧：	21.3 mPa (1.6×10^{-4} mmHg) at 10 °C 63.8 mPa (4.8×10^{-4} mmHg) at 20 °C 193 mPa (1.45×10^{-3} mmHg) at 30 °C 400 mPa (3.8×10^{-3} mmHg) at 40 °C
相対密度 (20°C で)：	1.21
log n-オクタノール / 水分配係数:	log P _{ow} = 1.32
水溶性：	3.3 g/litre (室温)
有機溶媒溶解性：	ほとん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
安定性：	アルカリで加水分解、そしてスルフォキシド(オキシジメトン-メチル) および スルフォン(ジメトン-S-メチルスルホン)に酸化 水中の半減期： 11 日(37 °C で) 22 °C の半減期： 63 日(pH4 で) 56 日(pH 7 で) 8 日(pH 9 で)

>>> End of File <<