

クロルジメフォルム Chlordimeform
(原著、全 159 頁、1998 年発行)

1. 要約

1.1 同定、物理的・化学的特性および分析方法

クロルジメフォルムは中等度の塩基であり、強酸と安定な塩を形成する。純粋なクロルジメフォルムとその塩酸塩は無色の結晶性固体である。クロルジメフォルム塩基の融点は 32 であり、塩酸塩の融点は 225-227 である。クロルジメフォルム塩基は水に溶解し難く (250 mg/litre)、有機溶媒には容易に溶けるのに対し、塩酸塩は水に容易に溶解し、有機溶媒には溶解し難い。クロルジメフォルム塩基の蒸気圧は 20 で 48 mPa であり、 $\log K_{ow}$ は 2.89 である。植物、土壌、水および尿中のクロルジメフォルムを検出し、定量するための様々な分析法がある。

1.2 ヒトおよび環境の暴露源

クロルジメフォルムは天然には見いだされない。フィルスマイヤー試薬(Vilsmeier reagent: $POCl_3$, $SOCl_2$ または $COCl_2$ とジメチルフォルムアミドとの反応によって得られる)と 4-クロロ-o-トルイジンまたは o-トルイジンとの縮合後、生成した中間体の塩素化によって工業的に製造される。広いスペクトルを有するダニ駆除剤として使用され、ダニ類とマダニ(mites and ticks)の自動力のある種類(motile forms)およびある種の鱗翅目の昆虫類(Lepidoptera insects)の卵と初期の中間形態(early instars)に対して主に作用する。接触と同様に、気相中でも有効である。この薬剤の使用当初は、梨状果(pome fruits)、石果(stone fruits)、菜類(cole crops)、野菜、ブドウ、ホップ、柑橘類、リンゴ、西洋梨、サクランボおよびイチゴなどの種々の作物に使用した。牛のダニ防除のための牛用浸液(cattle dips)にも用いられた。若干の国では、イネにも使用され続けたが、最近ではその用途が一般に綿に限定された。大部分の国では、1988/1989 年に登録を自主的に撤回した。中国では、1992 年に製造を中止し、1993 年には販売を中止した。

1.3 環境中の移動、分布および変化

クロルジメフォルムは中程度の蒸気圧を有するが、植物表面からの蒸発は予想されるよりも少ない。クロルジメフォルムの加水分解に対する安定性は pH に強く依存する；酸性条件下では安定であるが、アルカリの条件下では速やかに加水分解される。クロルジメフォルムは溶解した有機物質に吸着される可能性がある。

土壌中では、クロルジメフォルムが主に微生物の働きで消失し、一部には化学的な加水分解による消失が関与する。水溶性であるにもかかわらず、浸出するという証拠はほとんどなく、これは粘土鉱物、土壌中の有機物質への吸着と生分解によると考えられる。主な代謝物はN-フォルミル-4-クロロ-o-トルイジンと4-クロロ-o-トルイジンである。

クロルジメフォルムの土壌から植物への取り込みは少ないが、測定可能であり、植物を食べる害虫(plant-feeding pests)に作用を及ぼすに十分な量である。葉に散布した場合、クロルジメフォルムはクチクラ層を透過するだけであり、限られている。クロルジメフォルムは植物体内で速やかに分解する。試験した植物の全てが4-クロロ-o-トルイジンを生成するわけではないが、主な代謝物はデメチルクロルジメフォルム、N-フォルミル-4-クロロ-o-トルイジンと4-クロロ-o-トルイジンである。

土壌中で、クロルジメフォルムとその代謝物は一次反応速度で消失し、半減期は20-40日である。

生物蓄積試験で、水生生物によるクロルジメフォルムの取り込みは少なく、速やかに浄水に浄化されることが証明されている。

1.4 環境中濃度とヒトへの暴露

大気中および水中濃度は測定されていない。水田に散布後、表面から5 cmの土壌中には2900 µg/kgまで残留し、次の5 cmの土壌中には150 µg/kgまで残留することが判明している。

最大残留濃度は種々の未加工の農産物について設定されているが、ある場合には、加工食品中に残留することもある。クロルジメフォルムの公定の最大残留基準 Codex maximum residue limits は撤回されている。

クロルジメフォルムへの職業的暴露は製造、製剤化および散布中に起こる。最近、クロルジメフォルムとその代謝物の尿中への総排泄量が暴露のモニターに利用されている。尿中濃度は皮膚への汚染程度とよく相関している。綿生産の農業従事者がクロルジメフォルムの尿中排泄調査を広範囲にわたって受けたところ、荷を積む人(loaders)、洗う人(washers)と機械工が最も暴露レベルが高く、信号手と操縦士では暴露レベルが低かった。

1.5 実験動物およびヒトにおける体内動態と代謝

クロルジメフォルムは消化管および哺乳動物の皮膚から速やかに吸収される。排泄も速やかで、約80%は尿中へ、10-15%は糞中へ排泄される。おおよそ10日後の全組織中への残留レベルは低く、生物蓄積の証明はない。ヒトの皮膚へ適用後、尿中への速やかな排泄が同じように見られる。

数種のクロルジメフォルムの酸化および抱合代謝物が尿中へ排泄され、デメチルクロルジメフォルム、N-フォルミル-4-クロロ-o-トルイジンと4-クロロ-o-トルイジンが主な代謝物である。In vitro 試験においても、同様な代謝物が生成し、4-クロロ-o-トルイジンが主代謝物である。

1.6 実験動物および in vitro 試験系に及ぼす影響

数種の実験動物に経口投与および皮膚へ塗布で試験した場合のクロルジメフォルムの急性毒性は中程度である。ラットで試験した場合、主代謝物は経口毒性が低い。クロルジメフォルムはウサギで、わずかな皮膚および眼刺激性を示す。マウスおよびラットにクロルジメフォルムまたはその代謝物を短期間または長期間暴露させた場合、血液学的パラメータに投与に関連した変化が認められ、高用量では、胆管と膀胱上皮に過形成がみられるというある程度の証明がある。クロルジメフォルムはラットにおいて腫瘍発生頻度の増加を示さない。マウスにクロルジメフォルム、N-フォルミル-4-クロロ-o-トルイジンまたは4-クロロ-o-トルイジンを混餌投与した場合、悪性血管内皮腫に分類される血管由来の出血性悪性腫瘍が用量に相関して増加し、死亡率が用量に相関して増加する。

クロルジメフォルムは生殖毒性のパラメータに影響を及ぼさず、催奇形性の可能性も示さない。

クロルジメフォルムの in vitro および in vivo における遺伝毒性試験が広範囲に実施されている。製剤化されていないクロルジメフォルムについて調べた試験においては陽性の結果は報告されていない。さらに、N-フォルミル-4-クロロ-o-トルイジンと4-クロロ-o-トルイジンによって誘発される変異原性に関しては、散発的であり、確証されていない幾つかの報告がある。1つの報告では、クロルジメフォルムと4-クロロ-o-トルイジンによる細胞形質変換の誘発が述べられている。投与されたマウスとラットの肝臓ではDNAとの結合が起こる。1つの主な疎水性付加物の量はラットよりマウスで多いことが認められている。

心血管の変化、低体温症、興奮性亢進、中枢の視覚および聴覚機能に及ぼす影響、生体アミンおよび薬物代謝酵素の変化など、クロルジメフォルムは動物において薬理的、生化学的種々の作用を誘発する。

1.7 ヒトに及ぼす影響

急性中毒では疲労感、吐き気、食欲低下を起こし、重症例では、嗜眠、チアノーゼ、尿意促進、膀胱炎、心血管作用(頻脈、除脈、ECGの変化)、昏睡およびショックを起こす。通常、急性中毒から完全に回復する。

クロルジメフォルムに慢性的に暴露された場合、追加される症状として、腹部痛、皮膚のかゆみと発疹(皮膚への暴露)、および肉眼的、顕微鏡的血尿が含まれる。慢性暴露の臨床症状を示す多くの症例は農業従事者と同様に、クロルジメフォルム製造工場の作業者について報告されている。

職業的暴露後の疫学調査で、代謝物の4-クロロ-o-トルイジンへの暴露とヒト膀胱がんの発生頻度との間に強い相関性が示されている。クロルジメフォルムへの暴露とヒト膀胱がん発生との間の相関については、現在は、説得力の弱い証拠のみである。

1.8 実験室および野外試験における他の生物に及ぼす影響

クロルジメフォルムを土壌へ散布後、土壌中の真菌類、細菌類または放線菌類に対して著明な影響は及ぼさない。

淡水の無脊椎動物に関する実験的な毒性データはない。幼生期のカキ larval oysters の成長はクロルジメフォルムの EC₅₀ である 5.7 mg/litre で抑制された。唯一の甲殻類についての試験であるが、pink shrimp についての 96 時間の LC₅₀ は、7.1 mg/litre であり、魚類についての 96 時間の LC₅₀ 値は 1 から 54 mg/litre の範囲であった。水生生物についての慢性毒性データは入手されていない。実験的データと野外試験データを加味すれば、クロルジメフォルムは広範囲の陸生非標的節足動物に対して有毒であることを示している。

ハチ類に対する LD₅₀ は、接触毒性では 120 µg/g であり、経口毒性では 187 µg/g であることが報告されている。散布して 3 時間後のアルファルファに残留する薬剤に、ハチ類を暴露させた場合、野外での死亡はみられなかった。

種々の鳥類についての混餌による LC₅₀ は >1000 - >5000 mg/kg 飼料の範囲であった。

1.9 ヒトの健康リスクと環境に及ぼす影響の評価

おそらくは、不適切な安全予防対策の結果、製造または使用中の大量暴露が作業者に急性中毒の症候を引き起こした。製造および使用が世界的に中止されることが公表されたので、急性中毒はもはや起こらないであろう。しかし、慢性暴露に関連したリスク、特に膀胱がんのリスクは長いこと懸念され続けるであろう。著しく暴露された製造工場の従業員、あるいはクロルジメフォルムを大量に使用した農村の人々の健康診断を継続すべきである。

クロルジメフォルムはもはや使用されていないので、環境に及ぼす定量的なリスクの評価は実施されていない。過去に使用したクロルジメフォルムの環境に及ぼす長期にわたる有害影響は考えにくい。

1.10 結論および勧告

クロルジメフォルムは暴露された人々に暴露直後の毒性と長期毒性を起こす可能性が強い。現在の情報は、ヒト膀胱がんの発生頻度の増加と 4-クロロ-o-トルイジンへの暴露および程度は少ないが、クロルジメフォルムへの暴露との間の関連性を支持している。

クロルジメフォルムは環境中に残存しないので、過去に使用した結果、長期間にわたり環境に有害影響を及ぼすとは思われない。

クロルジメフォルムの市販目的での今後の製造と使用は勧められない。既存の在庫品は安全な方法で処分すべきである。

クロルジメフォルムに職業的に暴露された人々は、尿の細胞診断および血尿の検査などの健康診断計画に参加すべきである。

2. 今後の研究

次のような調査が必要である：

- 1．暴露された人々についての疫学的調査。
- 2．ヒトにおける 4-クロロ-o-トルイジンまたはクロルジメフォルムへの暴露と膀胱がん発生との間の用量-反応相関に関する調査。

3. 国際機関によるこれまでの評価

クロルジメフォルムは 1983 年に国際がん研究機関(IARC)によって検討された。IARC はクロルジメフォルムの発がん性試験に関する報文は入手できなかったことを指摘した。しかし、4-クロロ-o-トルイジンの発がん性に関するデータを考慮し、マウスについての実験結果は、クロルジメフォルムの代謝物である 4-クロロ-o-トルイジンが実験動物において発がん性を有することの十分な証拠を提供していると結論した。ヒトに関する適切なデータはなかった。IARC は、入手できたデータはヒトに対するクロルジメフォルムの発がん性を評価するには不十分であったと結論した(IARC, 1983)。

クロルジメフォルムの分解産物であり、主な代謝物である 4-クロロ-o-トルイジンの発がん性は 1990 年に IARC によって評価された(IARC, 1990)。入手できた既報のデータに基づいて、4-クロロ-o-トルイジンの発がん性については、ヒトに関しては限定的な証拠であるが、実験動物に関しては十分な証拠があると結論した。4-クロロ-o-トルイジンとその強酸塩はヒトに対しておそらく発がん性を示す(Group 2A)に分類された。

クロルジメフォルムは 1971 年, 1975 年, 1978 年, 1979 年, 1980 年, 1985 年と 1987 年の FAO/WHO 合同残留農薬会議(JMPR)で検討された。1971 年、クロルジメフォルムの暫定的許容 1 日摂取量(ADI)を 0 - 0.01 mg/kg 体重と定め、暫定的最大残基準(MRLs)を多くの作物および牛肉と牛乳について設定した(FAO/WHO, 1972)。1975 年に、暫定的 ADI はそのままにして、新しく幾つかの暫定的 MRLs を設定した(FAO/WHO, 1976)。1978 年に、暫定的 ADI を 0 - 0.0001 mg/kg 体重と低くし、綿花と綿実以外の全ての作物についての暫定的 MRLs を撤回し、牛肉と牛乳についての MRLs は検出レベルと設定した(FAO/WHO, 1979)。1979 年, 1980 年と 1985 年に、0 - 0.0001 mg/kg 体重の暫定的 ADI の撤回を延期した(FAO/WHO, 1980, 1981, 1986)。1987 年に、クロルジメフォルムの暫定的 ADI は撤回された(FAO/WHO, 1988)。

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 ₁₀ H ₁₃ ClN ₂
化学構造：	(省略)
分子量：	196.7
一般名：	クロロジメフォルム
CAS 名：	<i>N</i> -(4-chloro-2-methylphenyl)- <i>N,N</i> -dimethyl-methanimidamide
IUPAC 名：	<i>N</i> 2-(4-Chloro- <i>o</i> -tolyl)- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dimethylformamidine
CAS 登録番号：	6164-98-3 (chlordimeform) 19750-95-9 (chlordimeform hydrochloride)
RTECS 番号：	LQ4375000
その他の名称：	Chlorphenamidine; chlorfenamidine; chlorophedine; chlorophenamide; chlorophenamidin; chlorophenamidine <i>N</i> -(4-chloro- <i>o</i> -tolyl)- <i>N,N</i> -dimethylformamidine; <i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -(2-methyl-4-chlorophenyl)-formamidine; <i>N,N</i> -dimethyl- <i>N</i> -(2-methyl-4-chlorophenyl)formadin; ENT 27335; ENT 27567; EP-333; <i>N</i> -(2-methyl-4-chlorophenyl)- <i>N,N</i> -dimethylformamidine
商品名：	Acaron; Bellotion Especial; Bermat; Bermatchlorfenamidine; C8514; Carzol; CDM; CDMS; CGS500; CGS800SP; Chlorfenamidme; Ciba 8514; Ciba C8514; COTIP 500EC; Fundal; Fundal 500; Fundex; Galecron; OMS-1209; Ovatoxion; OVINA; OVITIX; RS 141; Schering 36268; Sn 36268; Spanon; Spanone; SPIKE ULVAIR.

工業規格のクロロジメフォルムは純度が 95%以上で、次の不純物を含んでいる：
N-formyl-4-chloro-2-toluidine (*N*-formyl-4.-chloro-*o*-toluidine)； 4-chloro-2-toluidine
(4-chloro-*o*-toluidine hydrochloride)及び塩化ナトリウム。

クロロジメフォルムの遊離塩基は 1 リットル当たり 500g の乳化濃縮液として定められている。クロロジメフォルム・塩酸塩は、1kg 当たり 300 g または 800g の水溶性パウダー、1kg 当たり 20g の粉末、または 1kg 当たり 50g のグラニュール(小粒)とされている。

b 物理的・化学的特性

表 1 はクロロジメフォルム塩基とクロロジメフォルム塩酸塩の物理的および化学的特性のうちいくつかを示す。クロロジメフォルムの分子構造は、単結晶エックス線回折を用いて Gifkins と Jacobson(1980)により調査されている。

クロロジメフォルムは水 1 リットル当たり 250mg 溶解する。しかし有機溶媒には容易

に溶解する。酸と共に塩を生成し、塩酸塩は水に容易に溶ける。純粋であれば、クロロジメフォルムは無色の結晶を生成する。

クロロジメフォルムは 50%の含水メタノール中で pK_a 値 6.8 の中間強度の塩基であり (Voss et al., 1973)、強い酸と安定した塩を生成する。

クロロジメフォルムは、特にアルカリ中で光に敏感で、さらに中性およびアルカリ性水溶液中でゆっくり分解する。クロロジメフォルムの光分解の pH 依存度は Su & Zabik (1972 年) によって記されている。彼らは、25°C で最高 12 日まで、クロロジメフォルム・塩酸塩 (pH 3.1) の水溶液が水銀灯照射に影響されないことを観察している。一方、pH 7-8 の遊離塩基の溶液が *N*-formyl-4-chloro-*o*-toluidine および bis-formamide から成る混合物に同じ日数で分解している。クロロジメフォルムの光分解についても、シリカゲルクロマトグラフィープレート上で、長・短波長の紫外光線、蛍光灯および日光 (ガラス下) の 10~20 時間照射により調査している (Knowles & Sen Gupta, 1969 年)。主要な分解生成物は、日光または UV 光線のどちらかでも、*N*-formyl-4-chloro-*o*-toluidine であった。蛍光灯では、分解がほとんど起きなかった。日光は 10 時間で 12%の分解をもたらした。一方、UV では 20 時間で 25%の分解となった。UV 光線が 4-chloro-*o*-toluidine に照射された場合、無数の分解生成物が見つけれられたが、これらにはさらなる特徴付けは行われていない。

クロロジメフォルムには相対的に高い揮発性があり、従って、効率的な薫蒸作用能力がある。塩酸塩の揮発性は無視してよいものである。

表 1 クロロジメフォルムベース^aのいくつかの物理的および化学的特性

物性状態:	無色結晶化固体
沸点 (at 14 mmHg)	163-165°C
融点	32 °C
Log K _{ow}	2.89
蒸気圧 (at 20°C)	48 mPa (3.5 x 10 ⁻⁴ mmHg)
密度 (d ³⁰)	1.10
水溶解度(at 20 °C)	250 mg/litre
アセトン、ベンゼンクロロフォルム、エチル	>200 g/litre
アセトン、ヘキサン、メタノール中への溶解性(at 20 °C)	
pH 7 の半減期(水中 30 °C, 5%メタノール)	42 時間
pH 9 の半減期(水中 30 °C, 5% メタノール)	5 時間
反応性	酸と塩を生成

^a 出典： Worthing (1979 年); IARC (1978 年)