

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

有害性評価書

No. ○○（有害性）

ジメチルカルバモイル＝クロリド
(Dimethylcarbamoyl chloride)

目次

本文	1
別添 1 有害性総合評価表	○
別添 2 有害性評価書	○

2010年 月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理的性状等

2 名 称：ジメチルカルバモイル=クロリド

3 別 名：ジメチルカルバミン酸クロリド、DMCC

4 化 学 式：C₃H₆ClNO

5 分 子 量：107.54

6 CAS 番号：79-44-7

7 労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 290 号

8

9 2 物理化学情報

10 (1) 物理的・化学的性状

外観：無色/淡黄色で不快な刺激臭の液体	発火点：410 °C
比重 (水=1)：1.1678 (20°C/4°C)	爆発限界 (空気中)：4.8 ~ 19.2 vol%、
沸 点：167-168 °C	溶解性 (水)：激しく反応する
蒸気圧：259 Pa (20°C)	オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.72
蒸気密度 (空気=1)：3.73	換算係数：1ppm = 4.40 mg/m ³ (25°C) 1mg/m ³ = 0.23 ppm (25°C)
融 点：-33 °C	
引火点 (C. C.)：82°C	

11

12 (2) 物理的・化学的危険

13 ア 火災危険性：可燃性

14 イ 爆発危険性：報告なし

15 ウ 物理的危険性：報告なし

16 エ 化学的危険性：水と激しく反応して、ジメチルアミン、二酸化炭素、塩化水素
17 を生じる。分解が起こるまで加熱される場合、有毒なフューム (塩化水素と窒素
18 酸化物) を生じる。

19

20 3 生産・輸入量/使用量/用途

21 生産量：報告なし

22 輸入量：報告なし

23 用 途：医薬、殺虫剤、顔料を製造する中間体、写真層の硬化にも使用できる

24 製造業者：報告なし

25

26

27

28 2 有害性評価 (詳細を別添 1 及び別添 2 に添付)

- 1 (1) 発がん性
2 ○発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある
3 根拠：IARC：2A ACGIH 2A
4 ○閾値の有無の判断：閾値なし
5 根拠：*in vivo* および *in vivo* 変異原性試験の結果で、変異原性が認められた。
6
7 ○ユニットリスクに関する情報なし
8
9 (2) 発がん性以外の有害性
10 ○急性毒性：吸入毒性： $LC_{50} = 180 \text{ ppm (6h)}$ (ラット)
11 経口毒性： $LD_{50} = 1000 \text{ mg/kg}$ (ラット)
12 腹腔内投与： $LD_{50} = 300 \text{ mg/kg}$ (マウス)
13 ○皮膚腐食性／刺激性：あり
14 ○皮膚感作性：なし
15 ○生殖毒性：報告なし
16
17 (3) 許容濃度等
18 ○ACGIH TLV-TWA $0.005 \text{ ppm (} 0.022 \text{ mg/m}^3\text{)}$
19
20 (4) 評価値
21 ○一次評価値：評価値なし
22 発がん性の閾値がないとみなされる場合であり、ユニットリスクについての情
23 報がないことから、一次評価値なし。
24 ○二次評価値：0.2ppm (ACGIH)
25 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が提言しているばく露限界値 (TLV-TWA)
26 を二次評価値とした。
27
28

有害性総合評価表

物質名：ジメチルカルバモイル=クロリド

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	致死性 ラット 吸入毒性：LC ₅₀ = 180 ppm (6h) 経口毒性：LD ₅₀ = 1000 mg/kg マウス 腹腔内投与：LD ₅₀ = 300 mg/kg
イ 刺激性/腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠： ウサギの目と皮膚に中等度の刺激性を示す。ヒトへの影響については報告がない。
ウ 感作性	皮膚感作性：モルモットに対して感作性なし 呼吸器感作性：報告なし
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	反復投与の NOAEL 等を判断するに適切なデータはなかった。
オ 生殖・発生毒性	報告なし
カ 遺伝毒性(変異原性を含む)	遺伝毒性：あり 根拠： <i>in vivo</i> 変異原性試験である小核試験で陽性である。さらに、 <i>in vitro</i> 変異原性試験(復帰突然変異試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、突然変異試験)においてもほとんど陽性であることから遺伝毒性ありと判断した。
キ 発がん性	発がん性の有無：人に対しておそらく発がん性がある。 根拠：IARC：2A ACGIH A2 閾値の有無：なし 根拠： <i>in vivo</i> および <i>in vivo</i> 変異原性試験の結果で、変異原性が認められた。 閾値なしの場合 ユニットリスクに関する情報はない (参考)閾値ありの場合

	<p>試験で得られた LOAEL= 0.3 ppm</p> <p>根拠： 雄ラット（100匹）に0.3 ppmのDMCCを6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露した試験では、喉頭扁平上皮がんと気管支扁平上皮がんが各1例ずつ認められた。ラットでは、自然発生の喉頭および気管支の扁平上皮がんは非常にまれである。</p> <p>不確実性係数 UF = 1000 根拠：種差(10)、LOAEL から NOAEL への変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 3.8×10^{-4} ppm 計算式：$0.3 \times 1/1000 \times 6/8 \times 1/(45/75) = 3.8 \times 10^{-4}$ ppm (1.7×10^{-3} mg/m³) (労働年数(45/75)、労働時間 8 時間への補正を行った。)</p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TWA : 0.005 ppm (0.022 mg/m³)、経皮吸収 STEL : 設定なし</p> <p>根拠： 標的臓器と作用強度を評価する詳細なばく露毒性試験は行われていないが、ラットを用いた 0.5 ppm の用量で行った 6 週間、および 0.3 ppm の用量で行った 1 年間の吸入ばく露試験では、気道においてわずかながら腫瘍の発生が認められた（発生頻度 5% 未満）。勧告される TLV-TWA 0.005 ppm は、げっ歯類に影響が認められたばく露量より十分に低く、DMCC による有害性に対する保護としては十分な余地をもつことを意図している。</p> <p>DMCCは、吸入および経皮投与によりげっ歯類に鼻腔および皮膚の扁平上皮がんを誘発することと、変異原性試験で陽性の結果が得られていることから、「動物に対して発がん性であるが、ヒトに対する発がん性が疑われる物質」とされるA2に分類・記載される。マウスにおけるDMCCの反復経皮投与により腫瘍の発生が認められたことから「Skin」の表示を勧告している。一方、感作性の表示およびTLV-STELを勧告するまでの十分なデータは得られていない。</p> <p>日本産業衛生学会等 設定なし</p>

有害性評価書

物質名：ジメチルカルバモイル=クロリド

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：ジメチルカルバモイル=クロリド

別 名：ジメチルカルバミン酸クロリド、DMCC

化 学 式：C₃H₆ClNO

分 子 量：107.54

CAS 番号：79-44-7

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 290 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：無色/淡黄色で不快な刺激臭の液体	発火点：410 °C
比重 (水=1)：1.1678 (20°C/4°C)	爆発限界 (空気中)：4.8 ~ 19.2 vol%、
沸 点：167-168 °C	溶解性 (水)：激しく反応する
蒸気圧：259 Pa (20°C)	オクタノール/水分配係数 log Pow : -0.72
蒸気密度 (空気=1)：3.73	換算係数：1ppm = 4.40 mg/m ³ (25°C)
融 点：-33 °C	1mg/m ³ = 0.23 ppm (25°C)
引火点 (C.C.)：82°C	

(2) 物理的・化学的危険¹⁾

ア 火災危険性：可燃性

イ 爆発危険性：報告なし

ウ 物理的危険性：報告なし

エ 化学的危険性：水と激しく反応して、ジメチルアミン、二酸化炭素、塩化水素を生じる。
分解が起こるまで加熱される場合、有毒なフェーム(塩化水素と窒素酸化物)を生じる。

3. 生産・輸入量/使用量/用途

生産量：報告なし

輸入量：報告なし

用 途：医薬、殺虫剤、顔料を製造する中間体、写真層の硬化にも使用できる¹⁾

製造業者：報告なし

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対するジメチルカルバモイル=クロリド（以下 DMCC と略す）の急性毒性試験結果を以下にまとめる²⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC50	データなし	180 ppm 6h	データなし
経口、LD50	データなし	1000 mg/kg 体重	データなし
経皮、LD50	データなし	データなし	データなし
腹腔内 LD50	300 mg/kg	データなし	データなし

健康影響

・

イ 刺激性及び腐食性

ウサギの目と皮膚に中等度の刺激性を示す³⁾。

ウ 感作性

モルモットの試験で感作性は認められなかった³⁾。その他に感作性に関する情報は調査した範囲では得られなかった。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

ハムスターに 1 ppm DMCC を 6 時間/日、5 日/週、30 日間吸入ばく露した試験では、体重と生存率に影響はなかった³⁾。

ラットの吸入試験で、鼻粘膜、喉、肺の損傷がみられた（詳細な記載なし）³⁾。

経口投与

調査した範囲内では、報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性（変異原性）

DMCC の遺伝毒性試験結果を以下の表に示す⁴⁾。

DMCCは、*in vitro*では、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を用いた姉妹染色分体交換試験、ラット細胞を用いた不定期DNA合成試験、マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験など多くの試験で陽性を示す。また、マウスを用いた*in vivo*試験では、姉妹染色分体交換試験では陰性を示すが、小核試験3件のうち2件で陽性を示す。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA100 (S9-)	+
		ネズミチフス菌 TA100 (S9+)	+
		ネズミチフス菌 TA1535 (S9-)	+
		ネズミチフス菌 TA1535 (S9+)	+
		大腸菌 (S9-)	+
		大腸菌 (S9+)	+
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	+
	遺伝子変換試験	酵母	+
	DNA鎖切断試験	大腸菌	+
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞 (S9-)	-
	染色体異常試験	酵母 (S9+)	+
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞	+	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICRマウス	+
		B6C3F1マウス	+
		CD-1マウス	-
	姉妹染色分体交換試験	CBA/Jマウス	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	+
	相互転座試験	ショウジョウバエ	-

－：陰性　＋：陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

DMCCの吸入ばく露発がん性試験がハムスター及びラットを用いて行われた^{3),4)}。

雄ゴールデンハムスターに1 ppm 濃度のDMCCを6時間/日、5日/週、生涯吸入ばく露した試験では、鼻腔扁平上皮がんの発生頻度は投与群 (50/99) で対照群 (0/50) と比較して有意に増加した⁴⁾。

雄ラットに0.5, 1.0, 2 ppm のDMCCを6時間/日、5日/週、6週間吸入ばく露し、2年間観察したところ、鼻腔前部あるいは鼻咽頭部の腫瘍（主に扁平上皮がん）の発生率が、0.5 ppm 群で4%、1.0 ppm群で39%、2 ppm群で89%であった（動物数不明）³⁾。

雄ラット100匹に0.3 ppm のDMCCを6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露した試験では、喉頭扁平上皮がんと気管支扁平上皮がんが各1例ずつ認められた（詳細な記載なし）³⁾。

雄ラットに1 ppmのDMCCを50週間吸入ばく露した試験では、28週時点で死亡例が認められなかったが、52週に全例死亡した。鼻腔扁平上皮がんが高い頻度で認められ、98匹の動物に94個のがんが認められた（IARCは詳細な記載がないとしている）^{3),4)}。

経口投与/経皮投与・その他の経路等

経皮投与

DMCCの経皮および腹腔内投与発がん性試験が雌ICR/Ha Swissマウスを用いて行われた⁴⁾。

雌ICR/Ha SwissマウスにDMCCを2 mg（溶媒：0.1 ml acetone）、3回/週、615日間塗布投与した試験で、皮膚腫瘍の発生頻度はDMCC群で32/50であり、その内訳は乳頭腫1例、扁平上皮がん27例、角化性棘細胞腫4例であった。溶媒群では皮膚腫瘍は認められなかった⁴⁾。

雌ICR/Ha SwissマウスにDMCCを5 mg（溶媒：0.1 ml acetone）、1回塗布投与し、2週間後から5 µg phorbol myristyl acetate (PMA)を3回/週投与した。実験開始後55週に皮膚腫瘍の発生頻度はDMCC単独群で0/30、5 µg PMA単独群で3/30（乳頭腫2例、肉腫1例）、DMCC→PMA群で10/50（乳頭腫2例、扁平上皮がん7例、角化性棘細胞腫1例）であった⁴⁾。

雌ICR/Ha SwissマウスにDMCCを0.43, 4.3 mg（溶媒：0.1 ml Tricaprylin）、1回/週、365日間皮下投与し、一生観察した試験で、注射部位での腫瘍の発生率は、溶媒群で1/30（血管腫）、0.43および4.3mg DMCC群でそれぞれ9/30、22/30であった（組織型不明）⁴⁾。

腹腔内投与

雌ICR/Ha Swissマウスに1mg DMCC（溶媒：0.05ml Tricaprylin）を1回/週投与し、450日間観察した試験では、肺良性腫瘍の発生頻度がDMCC群で14/30、溶媒群で10/30、無処置群で29/100であった。⁴⁾

経口投与

調査した範囲内では、報告は得られていない。

以上、ハムスターおよびラットにおける吸入ばく露試験で鼻腔扁平上皮がんの発生が増加し、マウスにおける塗布試験においても、皮膚扁平上皮がんの発生が増加した。

(2) ヒトへの影響（疫学調査及び事例）

ア 急性毒性

調査した範囲内では、急性毒性を評価できるデータは得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、刺激性及び腐食性を評価できるデータは得られていない。

ウ 感作性

調査した範囲内では、感作性に関する報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

調査した範囲内では、反復ばく露毒性に関する報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

DMCC にばく露した労働者 10 名（ばく露期間：4-17 年）と対照群 10 名の末梢リンパ球の染色体異数化を比較した結果、有意差はみられなかった⁴⁾。

キ 発がん性

DMCC にばく露した労働者 107 名（ばく露歴：6 か月～12 年）を対象とした研究で、死亡者の 6 名にがんを認めなかった。胸部 X 線検査において、肺がんは認められなかった³⁾。

DMCC にばく露した労働者 100 名（ばく露歴：1 か月～15 年）を対象とした研究で、研究期間内でがんの発生はみられなかった³⁾。

発がんの定量的リスク評価

ジメチルカルバモイル=クロリド) についてのユニットリスクに関する報告はない。^{5), 6), 7), 8)}
(7/13/09 確認した。)

発がん性分類

IARC : 2A ⁹⁾

産衛学会 : 2A (塩化ジメチルカルバモイル) ¹⁰⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2 ¹¹⁾

NTP 11th : RAC (Reasonably Anticipated to be a Human Carcinogen) ¹²⁾

ACGIH : A2 ¹³⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA : 0.005 ppm、Skin (2006) ¹³⁾

勧告根拠 ³⁾ (要約) :

DMCC の TLV-TWA として 0.005 ppm を勧告する。この値は、DMCC による有害性に対する保護としては十分な余地をもつ。これまでに、標的臓器と作用強度を評価する詳細な短期ばく露毒性試験は行われていないが、ラットを用いた 0.5 ppm の用量で行った 6 週間、および 0.3 ppm の用量で行った 1 年間の吸入ばく露試験では、気道においてわずかながら腫瘍の発生が認められた (発生頻度 5%未満)。これらの試験より得られた NOEL は、0.1~0.2 ppm であろうと推定された。勧告されている TLV-TWA は、げっ歯類に影響が認められたばく露量より十分に低く、DMCC による有害性の可能性を最小限とすることを意図している。

DMCC は、吸入および経皮投与によりげっ歯類にがんを誘発し、点突然変異や染色体異常など多くの変異原性試験で陽性を示す。疫学調査では DMCC は腫瘍を誘発したとの報告はないが、ヒトにおける発がん性の情報は極めて少ない。以上のように、DMCC は複数の動物種に対して、複数の投与経路により腫瘍を誘発したことから、「動物に対して発がん性であるが、ヒトに対して発がん性が疑われる物質」とされる A2 に分類・記載される。

マウスにおける DMCC の反復経皮投与により腫瘍の発生が認められたことから「Skin」の表示を勧告している。一方、感作性の表示および TLV-STEL を勧告するまでの十分なデータは得られていない。

日本産業衛生学会 : 設定なし ¹⁰⁾

DFG MAK : 設定なし ¹⁴⁾

引用文献

- 1) 中災防 製品安全データシート (ジメチルカルバモイル=クロリド)
(<http://www.jaish.gr.jp/enzen/gmsds/0798.html>)
- 2) NIOSH: RTECS (CD 版(2009))
- 3) ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for Dimethylcarbamoylchloride. (2007)

- 4) IARC : IARC Monograph Vol. 12. (1976). 、 Vol. 71. (1999)
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、 US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 7) WHO "Air Quality Guidelines - global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 8) California EPA (OEHHA)、 Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 9) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 10) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 卷 5 号 (2008)
- 11) (社) 日本化学物質安全・情報センター : EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 12) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AF0A>)
- 13) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2008)