

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

リスク評価書

No. 〇〇 (初期)

N, N-ジメチルホルムアミド
(N, N-Dimethylformamide)

目次

本文	2
別添1 有害性総合評価表	8
別添2 有害性評価書	14
別添3 ばく露作業報告集計表	略
別添4 測定分析法	略

18

19 1 物理化学的性質

20 (1) 化学物質の基本情報 (ICSC 2014) (IARC 2018)

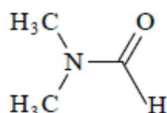
21 名 称 : N,N-ジメチルホルムアミド

22 別 名 : ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、

23 N,N-Dimethylmethane amide、Dimethylformamide、formic acid dimethyl
24 amide、N-formyldimethylamine、DMF、DMFA

25 化学式 : C_3H_7NO / $HCON(CH_3)_2$

26 構造式 :



27
28 分子 量 : 73.09

29 CAS番号 : 68-12-2

30 労働安全衛生法施行令第18条、18条の2、別表9 (名称等を表示し、又は通知すべき危険物
31 及び有害物)第299号

32 労働安全衛生法施行令 別表第6の2 (有機溶剤) 第2種有機溶剤

33 労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障
34 害を防止するための指針 (がん原性指針) 対象物質

35
36

37 (2) 物理化学的性状 (ICSC 2014)

外観 : 特徴的な臭気のある無色～黄色の液体

引火点 (C.C.) : 58°C

比重 (水=1) : 0.95

発火点 : 445°C

沸 点 : 153 °C

爆発限界 (空気中) : 2.2～15.2 vol % (空
38 気中) (100°C)

蒸気圧 : 0.49 kPa (25°C)

溶解性 (水) : 混和する

蒸気密度 (空気=1) : 2.5

オクタノール/水分配係数 log Pow : -0.87

融 点 : -61 °C

換算係数 : 1 ppm=2.99 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.33 ppm (25°C)

38

39 (3) 物理的・化学的危険性 (ICSC 2014)

40 ア 火災危険性 : 引火性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

41 イ 爆発危険性 : 58 °C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

42 ウ 物理的危険性 : -

43 エ 化学的危険性 : 加熱すると分解する。窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。強
44 酸化剤、ハロゲン、ハロゲン化炭化水素及び硝酸塩と激しく反応する。ある種のプラ
45 スチック及びゴムを侵す。

46

47 (4) 生産・輸入量/使用量/用途

48 製造・輸入数量：34,336 t (2019年度) (経済産業省 2015)
49 38,000 t 推定 (2019) (化工日 2021)

50

51 用途：多くの有機合成のメチル化剤、中間物アニソール・香料ネロリンの合成、医薬品
52 (ピリン剤,カフェイン,ビタミンなど)の合成、メチルヒドロキノンやポリメチ
53 シアニン染料及びメチルセルロースの製造、芳香族炭化水素の抽出用溶剤、安定
54 剤 (無水硫酸,ジシアノエチレンモノマー) (化工日 2021)

55 製造業者：辻本化学工業 (化工日 2021)

56

57 2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

58 (1) 発がん性

59 ○ヒトに対しておそらく発がん性がある

60 根拠：航空機の修理施設で雇用された153人の白人男性労働者で、N,N-ジメチルホルムア
61 ミド(以下DMFと略す)のばく露により精巣がんの発生を示唆する報告がある。日本バ
62 イオアッセイ研究センターで行われたラット及びマウスを用いた吸入ばく露による発
63 がん性試験において、肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫の増加がみられ、がん原性
64 を示す明らかな証拠と考えられた。

65 (各評価区分)

66 IARC：グループ2A (2018)

67 ACGIH：A3 (2018)

68 日本産業衛生学会：2A (2020)

69 DFG MAK: 4 (2015)

70 EU CLP：情報なし

71 NTP RoC14th：情報なし

72

73 ○閾値の有無：判断できない

74 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

75

76 閾値ありの場合

77 LOAEL=200 ppm

78 根拠：BDF1マウス (1群雌雄各50匹)に、0、200、400、800 ppmのDMFを6時間/日、5日間
79 /週、104週間、全身吸入ばく露した。104週における生存率は、雄では対照群と差は
80 なかったが、雌は400 ppm以上の群で低下した。体重増加の抑制は雄の全ばく露群と
81 雌の800 ppm群にみられた。雌雄の全ばく露群で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞がん、
82 雄の200及び400 ppm群で肝芽腫、雌雄の全ばく露群で肝細胞腺腫、肝細胞がん又は
83 肝芽腫(合計)の発生率の増加が認められた。前腫瘍性病変と考えられる変化として、
84 雌雄の全ばく露群で肝臓の好酸性小増殖巣が、雄の全ばく露群で明細胞性小増殖巣の
85 増加が認められた。

86

87 不確実係数 UF = 1,000

88 根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL変換 (10)、がんの重大性 (10)

89 評価レベル = 0.15 ppm (0.45 mg/m³)
90 計算式 : 200 ppm×6/8 ×1/1,000=0.15 ppm (0.45 mg/m³)

91

92

93 ○リスクレベルの算出

94 (IRIS 2012) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2011)にユニットリ
95 スクに関する情報なし。

96

97 (2) 発がん性以外の有害性

98 ○急性毒性

99 致死性

100 ラット

101 吸入毒性 : LC₅₀ = 1,948 ppm (4時間)

102 経口毒性 : LD₅₀ = 2,000 mg/kg体重

103 経皮毒性 : LD₅₀ = 3,500 mg/kg体重

104

105 マウス

106 吸入毒性 : LC₅₀ = 9,400 mg/m³ (3,300 ppm) (2時間)

107 経口毒性 : LD₅₀ = 2,900 mg/kg体重

108

109 ウサギ

110 経口毒性 : LD₅₀ = 5,000 mg/kg体重

111 経皮毒性 : LD₅₀ = 4,720 mg/kg体重

112

113 健康影響

114 ・Wistarラット (雌雄各3匹)に、3,700 ppmのDMFを1又は3時間ばく露した結果、全てのラ
115 ットが生存し、過剰な毛づくろいがみられた。7時間のばく露では嗜眠がみられた。

116 ・SDラット (1群6匹)に、約140、280、560、1,120、2,250 ppmのDMFを4時間吸入ばく露
117 し、20時間後、血清ソルビトール脱水素酵素 (SDH)を指標に肝障害を検討した。280又は
118 560 ppmにばく露したラットで SDHの有意な上昇(p <0.05)がみられた。他の全てのばく
119 露群 (1,120及び2,250 ppm含む)では対照群と変わらなかった。2,250 ppmのラットの肝
120 臓の組織学的検索では異常はみられなかった。

121 ・SDラット (1群雌雄10匹)に、2.23、4.92、5.1、5.85 mg/L (736、1,624、1,683、1,930 p
122 pm)の DMF蒸気を4時間全身吸入ばく露した。2.23 mg/Lで死亡はみられず、一般状態の
123 変化もみられなかった。他の3濃度で呼吸困難 (不規則又は間欠呼吸)と被毛粗剛がみられ、
124 5.1 mg/L の雌3匹において僅かな頭部脱毛がみられた。死亡は3日後からみられ、4.92 m
125 g/Lの雄で2/10、雌で1/10が死亡、5.1 mg/Lは全て生存、5.85 mg/Lの雄で3/10が死亡、雌
126 は死亡なしであった。生存動物はばく露後6~7日で状態が回復し、剖検で肉眼病変はみら
127 れなかったが、死亡動物は肝臓の脱色、胸腺の出血、脾臓と胃粘膜の点状出血などがみら
128 れた。LC50は雌雄ともに>5.85 mg/L/4時間であった。

129 ・DMFの感覚刺激作用を評価するために、ICRマウス雄(1群4匹)に、0、55、154、550、
130 1,658、2,110 ppmのDMFを10分間吸入ばく露(頭部のみ)した。ばく露中、呼吸数を全
131 身プレシスモグラフにより測定した。1,658及び2,110 ppm群の呼吸数は、対照群に比較
132 し、各々、12.8%及び28.3%減少した。RD₅₀は、呼吸数の減少が28%にとどまったこと
133 と、試験装置が2,110 ppm以上の蒸気濃度を発生させることができなかったことから算出
134 できなかった。

135

136 ○皮膚刺激性/腐食性：あり

137 根拠：DMFが偶発的に体の約20%にかかった52歳の男性は、肌を洗浄後、再び着衣し、車
138 で帰宅した(45分)。即時症状(immediate symptoms)は皮膚の炎症や充血に限定されて
139 いた。

140 ・21歳の男性は、工作中DMFに偶発的にばく露し(ばく露量及び経路は明らかではない)入
141 院した。手と前腕に紅斑性発疹が生じた(DMFとの直接皮膚接触を示唆する)。

142 ・マウスの皮膚に500 mg/kg体重のDMFを適用した結果、2~3時間の一過性の刺激性がみ
143 られ、2,500及び5,000 mg/kg体重では軽度の刺激性がみられた。

144 ・モルモットの皮膚にDMFを21日間適用した結果、刺激性濃度の平均値は31%(17~56%)
145)であった。

146 ・4匹のウサギの皮膚に0.5 mLのDMFを20時間、半閉塞適用した結果、閉塞パッチの除去
147 後4匹中1匹で軽度の紅斑がみられたが、翌日には消失した(MAK 2010)。

148 ・ウサギの皮膚に100、200、500 mg/kg体重のDMFを適用した結果、刺激性はみられな
149 かった。2,000 mg/kg体重を6時間/日、15回/4週間、適用でも皮膚への刺激性はみられな
150 かった。

151 ・ラットの剃毛した皮膚にDMF原液を24時間閉塞適用した結果、刺激性はみられなかった。

152 ・ラットの皮膚に960、1,920 mg/kg体重で28日間反復適用した結果、刺激性はみられな
153 かった。

154

155 ○眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり

156 根拠：ブルガリアのポリアクリロニトリル繊維の製造工場でDMFを3~5年間ばく露された
157 29人の労働者と28人の非ばく露労働者の研究で、10~20 ppm又はその3~6倍のDMFの
158 ばく露で眼に対する刺激性がみられた。

159 ・ウサギの結膜嚢にDMFの25%水溶液0.1 mLを単回点眼した結果、影響はみられず、50
160 %水溶液で軽度の刺激性がみられ、75%水溶液及び原液では重篤な刺激性がみられた。

161 ・ウサギの眼に0.1 mLのDMFを点眼した結果、中等度の角膜傷害と結膜の充血がみられ、
162 2~3日後で顕著となった。14日後まで軽度の結膜充血と重篤な傷害、軽度の表面歪み及び
163 下層の血管新生を伴った中等度の角膜傷害がみられた。

164

165 ○皮膚感作性：なし

166

167 ○呼吸器感作性：報告なし

168

○反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)

LOAEL= 22 mg/m³

根拠：平均ばく露濃度22 mg/m³ (7.3 ppm)のDMF (範囲8~58 mg/m³ (2.6~19.1 ppm))に、平均5年間 (範囲1 ~15年)ばく露した100人の男性労働者 (平均年齢36歳、範囲21~56歳)の疫学調査が実施された。対照群には、ばく露者とマッチした100人を用い、さらに飲酒、喫煙及びカフェイン摂取を一致させた。ばく露群の職歴が点検され、事故によるDMFばく露の経験者を除外した。ばく露群では、頭痛、消化不良、非特異的な心臓窮迫 (cardiac distress)及び肝機能障害を示唆する消化器障害の訴えが頻繁にみられ、流涙、咳及び喉の乾きを含む呼吸器の刺激症状の増加、 γ -GT Pレベルの有意な増加がみられた。数人のばく露労働者では、飲酒時、ジスルフィラム服用後に類似した反応がみられた。他の肝障害の徴候として、有意差はなかったが血清ASTとALT活性の上昇及び肝の腫大がみられた。IRISは消化器障害及び軽度の肝臓異常に基づき、LOAELを22 mg/m³ (7.3 ppm)としている。

不確実係数 UF = 10

根拠：LOAEL→NOAEL変換 (10)

評価レベル = 0.73 ppm (2.2 mg/m³)

計算式：22 mg/m³×1/10 =2.2 mg/m³

<参考>

LOAEL = 50 ppm

根拠：F344 ラット (1群雌雄各10匹)に0、50、100、200、400、800 ppmのDMFを、6時間/日、5日間/週、13週間全身吸入ばく露した。雌雄とも投与の影響と思われる死亡はみられなかった。一般状態でも特記すべき所見はみられなかった。体重は雌雄とも400 ppm以上の群で増加の抑制がみられた。摂餌量は、雄は800 ppm群で、雌は200 ppm以上の群で抑制がみられた。血液学的検査では、雄は50 ppm以上の群で血小板数の増加とMCVの減少、100 ppm以上の群で赤血球数の増加、200 ppm以上の群でMCHの減少、400 ppm以上の群ではMCHCの減少、プロトロンビン時間及びAPTTの短縮がみられ、800 ppm群では単球比の増加がみられた。雌は100 ppm以上の群で血小板数の増加、200 ppm以上の群で赤血球数の増加とMCV及びMCHの減少、800 ppm群でプロトロンビン時間の延長がみられた。血液生化学的検査では雄は50 ppm以上の群で総コレステロール及びリン脂質の増加、400 ppmを除く50 ppm以上の群で総蛋白の増加、400 ppmを除く100 ppm以上の群でアルブミンの増加、400 ppm以上の群でグルコースの減少、800 ppm群は総ビリルビンの増加とAST、ALT及びLDH活性の上昇、トリグリセライドの減少がみられた。雌は50 ppm以上の群で総コレステロールとリン脂質の増加、200 ppm以上の群でトリグリセライドの増加、400 ppm以上の群で総ビリルビンの増加とALT、ALP及び γ -GTP活性の上昇、800 ppm群でLDH及びAST活性の上昇がみられた。臓器重量では雌雄の50 ppm以上の群で肝臓の高値、雄の400 ppm以上の群で精巣の高値がみられた。雌では200 ppm以上の群で腎臓の高値、800 ppm群で胸

209 腺の低値がみられた。病理組織学的検査では、雄は 200 ppm 以上の群で肝臓の単細胞壊死と小葉中心性肝細胞肥大がみられ、400 ppm 以上の群でヘモジデリン沈着と細胞分裂像増加もみられた。雌は 200 ppm 以上の群で肝臓に単細胞壊死、ヘモジデリン沈着及び細胞分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及びヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた。

216

217 不確実係数 UF = 100

218 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL変換 (10)

219 評価レベル = 0.38 ppm (1.13 mg/m³)

220 計算式：50 ppm×6/8×1/100 =0.38 ppm

221

222 ○生殖毒性：あり

223 NOAEL = 150 ppm

224 根拠：ウサギ(1群 15匹)に 0、50、150、450 ppm の DMF を妊娠 7-19 日に 6 時間/日で吸入ばく露した結果、450 ppm で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児に体重減少や奇形（臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨の異常、二分脊椎）、変異の増加が認められた。

228

229 不確実係数 UF = 10

230 根拠：種差(10)

231 評価レベル = 11.25 ppm (33.64 mg/m³)

232 計算式：150 ppm×6/8×1/10(種差)=11.25ppm (33.64mg/m³)

233

234 <参考>

235 ヒトにおいて以下の報告(Chang et al. 2004)がされている。

236 台湾の合成皮革工場のDMFばく露労働者12人と、近隣の製造工場の社会経済的にマッチした非DMFばく露労働者8人を対象に、気中のDMFばく露濃度、各労働者の勤務直後の尿中N-メチルホルムアミド (NMF)濃度及び精液量、精子の濃度、形態並びに運動性を測定した。ばく露作業者のDMFばく露濃度は11.4±3.9 ppm、尿中NMF濃度は17.9±8.9 mg/Lであった。DMFばく露群労働者の精子の運動性は、非DMFばく露労働者に比較し有意に低下していた。運動性パラメータは尿中NMFと用量反応的に関連していたが、気中のDMFばく露濃度とは関連していなかった。他の精液パラメータは非DMFばく露労働者に比較し減少したが有意ではなかった。

244

245 ○遺伝毒性：判断できない

246 根拠：5.8 ppmのDMFにばく露された22人の工場労働者において、姉妹染色分体交換 (SCE)の発生率が有意に高かったとの報告があるが、その増加は僅かであった。10～24.8 ppmのDMFにばく露された85人の労働者の報告ではSCEの増加は観察され

249 ていない。DMFにばく露された労働者において、染色体異常の発生率が、対照者と
250 比較して増加したと報告されているが、アクリロニトリルにもばく露されていた。
251 DMFにばく露された労働者の末梢血液細胞において、comet extent、tail extent
252 、Olive tail moment及びtail DNA/total DNA (%)に対照者と比較して有意な差
253 がみられた。DMFにばく露された男性労働者で尿中にDNA付加体が検出された。
254 実験的にはDMFは*in vitro*で細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ
255 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試
256 験で、*in vivo*ではマウスを用いた小核試験で各々1件の陽性報告があるが、多くの
257 同種の試験及び他種の試験では陰性であった。ラット及びマウスを用いた優性致死
258 試験は陰性であった。

259
260 生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。

261 根拠：職業的にDMFにばく露された労働者において、末梢リンパ球の姉妹染色分体交換
262 (SCE)の発生率の僅かではあるが有意な上昇、DMFとアクリロニトリルのばく露
263 で、染色体異常の発生率の増加、対照者と比較して末梢血液細胞における comet
264 extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)の有意な差、
265 尿中のDNA付加体の検出が報告されている。実験的には*in vitro*で、細菌を用い
266 た復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒ
267 ト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で各々1件の陽性報告があったが、他の
268 同種の試験では陰性であった。*In vivo*では、ラットを用いたコメットアッセイで陽
269 性、マウスを用いた小核試験で1件の陽性報告があったが他の小核試験は陰性であ
270 った。マウスを用いた姉妹染色分体交換試験、ラットを用いた染色体異常試験及び
271 ラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であった。

272
273 ○神経毒性：報告なし

274
275 (3) 許容濃度等

276 ACGIH TLV-TWA : 5 ppm (設定年 2018)、Skin (設定年1966)

277 根拠：TLV-TWA 5 ppm (15 mg/m³)がDMFの職業ばく露に勧告される。この値は肝臓に
278 対する有害作用及び眼と上気道に対する刺激性を最小化することを意図する。ラ
279 ット及びマウスに0、25、100、400 ppmのDMFを2年間吸入ばく露した試験 (Mall
280 ey et al. 1994)におけるDMFによる肝臓の形態学的変化(例えば肝臓重量の増加、
281 小葉中心性肝細胞肥大)に基づき、25 ppmがラットでのNOAEL及びマウスでのLO
282 AELであった。いくつかの要因がTLV-TWA値を導き出した基礎として上記のデー
283 タを支持している。DMFにばく露された労働者のいくつかの疫学研究で、肝臓酵
284 素の変化及びアルコール不耐性は10 ppm未満で起こるが、経皮ばく露の可能性が
285 大きいため、大気中濃度測定ではDMFの全ばく露を過小評価している可能性がある
286 がある。又げっ歯類における代謝はヒトと質的に類似している。最後にヒト (WHO 1
287 991)と動物 (Kennedy and Sherman 1986)における研究で、眼と上気道の刺激性が
288 示されており、少数の労働者の研究では、10 ppm以下の濃度 (Tomasini et al.198

289 3、Cirla et al. 1984、Cai et al. 1992)で、刺激性の可能性を示唆しているが、労
290 働者の研究はいくつかの限界があり、複数の溶剤の複合ばく露の可能性がある。
291 ラット (マウスではなく)の亜急性試験は、眼と上気道の刺激性を高濃度のDMF (
292 >400 ppm)でのみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。

293 ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et
294 al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973, Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)
295 を含む全身毒性は、Skin 表記を正当化する。経皮ばく露はこの物質の全ての毒性
296 に著しく寄与しているので、気中 TLV-TWA は DMF との皮膚接触の防止に依存し
297 ている。

298 200 ppm 又はそれ以上の DMF に2年間吸入ばく露されたラットとマウスに肝細胞
299 がんの発生 (Senoh et al. 2004)がみられたこと、DMF にばく露された労働者の疫
300 学研究で、ばく露に関連したがんの明確な過剰発生がみられなかったこと、及び
301 遺伝毒性の大部分は陰性であったことから、がん原性は A3 (確認された動物発が
302 ん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)である。

303 RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。

304 ACGIH : BEI 尿中 N-メチルホルムアミド* ; 30 mg/L

305 尿中N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン ; 30 mg/L Sq (設定年2017)

306 *N-メチルホルムアミド(NMF)と N-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド
307 (HMMF)の合計

308 根拠 : NMF と HMMF を合計した総 NMF は、DFM のすべての経路からのばく露による
309 肝臓障害から殆どすべての労働者を保護することを意図する。DMF の液体及び蒸
310 気は皮膚から大量に吸収されるので、大気からだけのばく露に基づく BEIs は、保護
311 のためには不十分である。尿中の総 NMF の健康に基づく BEI を支持する十分なデ
312 ータがある。

313 1日の労働後に採取された尿の総 NMF が、DMF ばく露のモニタリングに勧告され
314 る。尿中 30 mg/L の総 NMF の BEI は、その日のばく露を反映し、肝臓機能の変化
315 から殆どすべての労働者を保護する。アルコール不耐性又はアルデヒド脱水素の
316 欠損した労働者は、勧告された BEI 以下で顔面紅潮を示すかもしれない。

317 N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン(AMCC)の BEI は、肝臓障害から
318 ばく露経路にかかわらず殆どすべての労働者を保護することを意図する。AMCC
319 は毒性のある DMF の中間代謝物メチルイソシアネートの代謝物で、DMF ばく露
320 後 NMF よりゆっくりと排泄される。尿中 AMCC 濃度は、DMF ばく露の潜在的な
321 毒性と週の総ばく露の両方の指標に役立つ。尿中 AMCC と肝臓に対する作用に関
322 連するデータは限定的である。

323 AMCC の BEI は、1週間の労働の最終日の労働後に採取した尿で、30 mg/L であ
324 る。

325
326 日本産業衛生学会 : 10 ppm (30 mg/m³)、皮 (1974 年提案)、生殖毒性 第2群 (2014年提
327 案)

328 根拠 : 許容濃度の設定に参考となる得る資料としてつぎの文献が見いだされた。

- 329 ①Massmannは、ラット及びネコに100、230、450 ppmのDMFを1日8時間120日
330 間吸入させ、ラット、ネコともに450 ppmばく露群のみに死亡例を見いだした。
331 又100 ppmではネコのみ中毒症状を100 ppmではネコ、ラットともに異常を
332 認めなかったが、病理組織所見では100 ppm、65日間、ばく露のラットにすでに
333 肝の脂肪変性と細胞壊死を、高濃度ばく露では広汎な肝障害を認めている。又、
334 アクリルニトリルからポリアクリルニトリル繊維を製造する現場において、気中D
335 MF濃度は大部分が10 ppm以下、ほとんどが20 ppm以下であり、まれに30 ppm
336 を示す作業環境で働く労働者に、肝障害などの健康障害は認められないが、胃痛
337 、頭痛、食欲不振、悪心などの自覚症が多く、又、正常範囲内ではあるが心電図
338 の変化を示した例のあることを報告している。この二つの成績から Massmannは
339 、20 ppmを許容濃度として提案している。この際動物実験の成績から許容濃度を
340 考えるに当たっては動物に慢性障害が現れない濃度の1/5の値を用いるべきである
341 とのElkinの考えにもとづいている。
- 342 ②Hofmannは、ネコを用いた実験で、300 ppm、1日6時間、10ヶ月間のばく露によ
343 り臨床的にも組織学的にも変化を認めず、DMFの許容濃度として100 ppmを提案
344 している。
- 345 ③Claytonらは23 ppm 5.5時間と426 ppm、30分間 合計6時間(時間荷重平均57 pp
346 m)の吸入を58回、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌについて実施し、
347 イヌ以外では臨床的所見を認めなかったが、イヌでは心臓血管系の異常所見(脈拍
348 数、収縮期血圧の低下など)と、心筋の退行変性の組織像を認めている。又血清コ
349 レステロールの増加(ラット、ウサギ、イヌ)、アルカリフォスファターゼの上昇、
350 血清コリンエステラーゼ活性値の軽度上昇及びBSF値の上昇(イヌ)、肝の脂肪含
351 有の軽度増加(ラット)、肝重量の増加(モルモット以外)を認め、組織学的には、肝
352 、脾、腎、副腎及び胸腺に変化を認めている。彼等はこの実験結果と上記Ma
353 ssmannの現場調査の報告を考えあわせて、20 ppmは時間荷重平均ではなく、天
354 井濃度と考えるべきであるとしている。
- 355 ④Martelli は、DMF作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝腫なら
356 びに結膜の熱感などの症状と肝障害を認め、作業場の気中濃度は50 ppm以下に保
357 つべきであるとしている。
- 358 ⑤Reinlらはポリアクリルニトリル繊維の紡糸工場の13例の中毒事例を報告している
359 。その気中DMF濃度は、多くは20 ppm以下であるが、それ以上の高濃度ばく露
360 により、中毒例が発生しており、急性中毒では躯幹の痙攣、強い痛みのある便秘
361 、嘔吐を起し、慢性中毒では、胃痛、食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛、便秘、軀
362 幹痛などの自覚症と尿中ウロビリノーゲン、ウロビリンの増加、血清AST、ALT
363 の上昇、肝腫、4例の黄疸などの明らかな肝障害の発生を認めている。
- 364 ⑥わが国での現場の症例としては、伊藤・原の報告がある。数十ppmのDMFばく露
365 によって、胃・肝の障害を主症状とする中毒患者の発生を認めている。環境改善
366 完了後の作業者のばく露濃度は、おおむね5～15 ppmであり、この濃度では異常
367 所見者が見いだされていないことから、10 ppmという許容濃度は妥当なもの
368 と判断されている。

369 以上の資料、とくにClaytonらの動物実験、Massmannの現場調査の成績から考
370 えて、8時間荷重平均の許容濃度としては、10 ppmを採択するのが妥当であると
371 考える。なお、DMFは経皮的にも吸収されることが動物実験によって認められて
372 いるので、経皮吸収に対する注意も必要である。

373 DMF によるヒトへの明確な証拠を示す生殖毒性の報告はない。一方、動物で
374 は胎児毒性や催奇形性がみられることからDMFを生殖毒性 第2群とする。

375

376 DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (設定年2005)、ピークばく露制限カテゴリーII(エク
377 カーションファクター2) (15分間の平均値がMAK値の2倍まで) (設定年2011)、H
378 (設定年1969)、妊娠リスクグループB (設定年2017)

379 根拠 : **MAK値** : MAK値導出の出発点は、小葉中心性肝細胞肥大のBMDL₀₅及びマウス肝
380 臓の単細胞壊死のLOAEL 25 ppm、ラット肝臓の単細胞壊死のNOAEL 25 ppm
381 である (Malley et al.1994)。ラット、マウス及びヒトの種差に関する考察に基づ
382 いて、ヒトは発がん性試験で使用されたマウスよりもN,N-ジメチルホルムアミド
383 の肝臓毒性作用に対する感受性が低く (Malley et al. 1994)、ラットのNOAELが
384 MAK値導出のためのより適切な出発点であると考えられる。

385 MAK値の算出では、職場での呼吸量の増加を考慮に入れる必要がある。動物実験
386 と比較して、職場での呼吸量の増加は摂取量が1.5倍に増加し、職場での1日のば
387 く露時間(6時間ではなく8時間)が1.33倍長くなる (根拠「職場での呼吸量の増加」
388 2017)。重要な発がん性試験では、マウスは全身ばく露された。しかし、N,N-ジ
389 メチルホルムアミドは気相から皮膚及び肺を介してほぼ同量が吸収されるため(補
390 遺2016)、身体活動が増加しても皮膚吸収は同じであると仮定した場合、皮膚及び
391 吸入摂取による総負荷に占める呼吸量の増加の割合は、1.5から1.25に減少する。
392 したがって、より長い毎日の職場負荷と合わせて、動物実験のNOAELは、職場条
393 件下で対応する濃度の1.7倍(1.25×1.33)である。マウスにおける小葉中心性肝細胞
394 肥大のBMDL 7.8 ppmに基づいて、呼吸量の増加 (1 : 1.7)とマウスの特有の感度
395 を考慮に入れると、4.5 ppmの濃度が得られ、動物試験データをヒトに外挿する
396 際の係数は不要である。したがって、以前のMAK値である5 ppmが保持される。
397 肝臓の単細胞壊死のNOAELがLOAELの25 ppmの3分の1、つまり8.3 ppmであ
398 ると仮定すると、これも5 ppmのMAK値になる。25 ppmのラットのNOAELに
399 基づいて、動物実験からヒトへのデータの外挿(1 : 2)と一回換気量の増加(1 : 1.7)
400 を考慮すると、7.4 ppmの濃度が得られる。これにより、5 ppmのMAK値が確認
401 される。サル13週間の試験 (Hurtt et al. 1992)のNOAEL 500 ppmからのM
402 AK値は高くなる。動物数が少ないことを考慮に入れる必要がある。したがって、
403 60匹のラット又はマウスを用いた発がん性試験よりも計算の信頼性は低くなる (
404 MAK2019)。

405 **ピークばく露制限** : 2012年の補遺では、DMFのピークばく露制限カテゴリーは、
406 全身作用のため、カテゴリーIIに割り当てられた。DMFの半減期は1~2時間であ
407 るため、エクサーションファクター2 (15分間の平均値がMAK値の2倍まで)が
408 確立された。これに関する新しいデータはない。したがって、エクサーション

409 ファクター2が維持される (MAK2019)。
410 **生殖毒性**：妊娠リスクグループBへの割り当ては維持される。2017年の補遺では
411 、妊娠リスクグループCの前提条件として、1 ppmのDMFのばく露では、発生毒
412 性作用は想定されないと述べられていた。呼吸量の増加(1：1.7「MAK値」を参照
413)を考慮しても、31 ppmのNOAELは、1 ppmの濃度に対して十分に大きい。し
414 たがって、グループCの条件についての言及も維持される (MAK2019)。
415 **発がん性と生殖細胞変異原性**：ヒトでの観察や動物実験により、肝臓が特異的な
416 標的臓器であることが示されており、血清中の肝臓特異的酵素の増加や肝細胞の
417 増殖が認められている。長期吸入ばく露後、DMFは、800 ppmの高ばく露群の雄
418 ラット及び200 ppm以上の全ばく露群のマウスにおいて、肝細胞がんの発生率の
419 有意な増加を誘発した。
420 多数の*in vitro*及び*in vivo*試験により、DMFには遺伝毒性や生殖細胞変異原性が
421 ないことが示されている (補足「ジメチルホルムアミド」2010年版(2006年ドイツ
422 語)の翻訳を参照)。長期試験の結果、肝臓の腫瘍は慢性的な毒性-再生変化が起こ
423 るまで発生しないことがわかった。したがって、今回発見された腫瘍は、主に慢
424 性的な損傷の結果と考えられる。このことから、壊死性変化を引き起こさないば
425 く露は、がんリスクの増加とは無関係と結論づけられる。このような作用機序に
426 より、DMFは発がん性物質のカテゴリー4に分類される。又、長期ばく露におい
427 ても、5 ppmのMAK値は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。
428 **皮膚吸収**：DMFの非常に速く皮膚に浸透する能力は、「H」の指定を保持する必
429 要がある (MAK 2010)。
430 **感作性**：DMFの感作性の証拠はないので、「Sa」又は「Sh」に指定されない(M
431 AK 2010)。

432
433 NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³) [skin]
434 OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin]
435 UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)
436 Short-term exposure limit10 ppm (30 mg/m³) Sk
437 OARS WEEL : 設定なし

438 439 (4) 評価値

440 ○一次評価値：0.15 ppm

441 根拠：ヒトに対しておそらく発がん性があるが、遺伝毒性は判断できない。ユニットリス
442 クに関する情報はなく生涯過剰発がん 1×10⁻⁴レベルに相当するばく露濃度が設定で
443 きない。がん原性指針の対象とする根拠としている動物試験において、閾値ありと
444 して導き出された最小毒性量 (LOAEL) から不確実係数を考慮して算定した評価レ
445 ベル0.15 ppmを一次評価値とする。

446
447 ※一次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合
448 に、
449 それ以下の ばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。閾値

450 のない発がん性の場合は過剰発生率 10^{-4} に対応した濃度で設定する等、有害性に
451 即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

452 ○二次評価値：5 ppm

453 米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が勧告している許容濃度を2次評価値とした。

454 ※二次評価値：労働者が勤労生涯を通じて週40時間、当該物質にばく露した場合にも、
455 当該ばく露に起因して労働者が健康に悪影響を受けることはないであろうと推測され
456 る濃度で、これを超える場合はリスク低減措置が必要。「リスク評価の手法」に基づ
457 き、原則として日本産業衛生学会の許容濃度又はACGIHのばく露限界値を採用して
458 いる。

459

460
461
462

別添 1

有害性総合評価表

物質名： N,N-ジメチルホルムアミド

有害性の種類	評価結果
ア 急性毒性	<p><u>致死性</u></p> <p><u>ラット</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 1,948 ppm (4 時間)</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 2,000 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 3,500 mg/kg 体重</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC₅₀ = 9,400 mg/m³ (3,300 ppm) (2 時間)</p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 2,900 mg/kg 体重</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>経口毒性：LD₅₀ = 5,000 mg/kg 体重</p> <p>経皮毒性：LD₅₀ = 4,720 mg/kg 体重</p> <p><u>健康影響</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Wistar ラット (雌雄各 3 匹)に、3,700 ppm の N,N-ジメチルホルムアミド (以下 DMF と略す)を 1 又は 3 時間ばく露した結果、全てのラットが生存し、過剰な毛づくろいがみられた。7 時間のばく露では嗜眠がみられた。 ・ SD ラット (1 群 6 匹)に、約 140、280、560、1,120、2,250 ppm の DMF を 4 時間吸入ばく露し、20 時間後、血清ソルビトール脱水素酵素 (SDH)を指標に肝障害を検討した。280 又は 560 ppm にばく露したラットで SDH の有意な上昇(p < 0.05)がみられた。他の全てのばく露群 (1,120 及び 2,250 ppm 含む)では対照群と変わらなかった。2,250 ppm のラットの肝臓の組織学的検索では異常はみられなかった。 ・ SD ラット (1 群雌雄 10 匹)に、2.23、4.92、5.1、5.85 mg/L (736、1,624、1,683、1,930 ppm)の DMF 蒸気を 4 時間全身吸入ばく露した。2.23 mg/L で死亡はみられず、一般状態の変化もみられなかった。他の 3 濃度で呼吸困難 (不規則又は間欠呼吸)と被毛粗剛がみられ、5.1 mg/L の雌 3 匹において僅かな頭部脱毛がみられた。死亡は 3 日後からみられ、4.92 mg/L の雄で 2/10、雌で 1/10 が死亡、5.1 mg/L は全て生存、5.85 mg/L の雄で 3/10 が死亡、雌は死亡なしであった。生存動物はばく露後 6~7 日で状態が回復し、剖検で肉眼病変はみられなかったが、死亡動物は肝臓の脱色、胸腺の出血、脾臓と胃粘膜の点状出血などがみられた。LC₅₀ は雌雄ともに >5.85 mg/L/4 時間であった。 ・ DMF の感覚刺激作用を評価するために、ICR マウス雄 (1 群 4 匹)に、

有害性の種類	評価結果
	<p>0、55、154、550、1,658、2,110 ppm の DMF を 10 分間吸入ばく露（頭部のみ）した。ばく露中、呼吸数を全身プレチスモグラフにより測定した。</p> <p>1,658 及び 2,110 ppm 群の呼吸数は、対照群に比較し、各々、12.8%及び 28.3%減少した。RD₅₀ は、呼吸数の減少が 28%にとどまったことと、試験装置が 2,110 ppm 以上の蒸気濃度を発生させることができなかつたことから算出できなかつた。</p>
イ 刺激性/ 腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：DMF が偶発的に体の約 20 %にかかった 52 歳の男性は、肌を洗浄後、再び着衣し、車で帰宅した（45 分）。即時症状（immediate symptoms）は皮膚の炎症や充血に限定されていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 21 歳の男性は、仕事中 DMF に偶発的にばく露し（ばく露量及び経路は明らかではない）入院した。手と前腕に紅斑性発疹が生じた（DMF との直接皮膚接触を示唆する）。 ・ マウスの皮膚に 500 mg/kg 体重の DMF を適用した結果、2～3 時間の一過性の刺激性がみられ、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重では軽度の刺激性がみられた。 ・ モルモットの皮膚に DMF を 21 日間適用した結果、刺激性濃度の平均値は 31 %（17～56 %）であった。 ・ 4 匹のウサギの皮膚に 0.5 mL の DMF を 20 時間、半閉塞適用した結果、閉塞パッチの除去後 4 匹中 1 匹で軽度の紅斑がみられたが、翌日には消失した（MAK 2010）。 ・ ウサギの皮膚に 100、200、500 mg/kg 体重の DMF を適用した結果、刺激性はみられなかつた。2,000 mg/kg 体重を 6 時間/日、15 回/4 週間、適用でも皮膚への刺激性はみられなかつた。 ・ ラットの剃毛した皮膚に DMF 原液を 24 時間閉塞適用した結果、刺激性はみられなかつた。 ・ ラットの皮膚に 960、1,920 mg/kg 体重で 28 日間反復適用した結果、刺激性はみられなかつた。 <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ブルガリアのポリアクリロニトリル繊維の製造工場で DMF を 3～5 年間ばく露された 29 人の労働者と 28 人の非ばく露労働者の研究で、10～20 ppm 又はその 3～6 倍の DMF のばく露で眼に対する刺激性がみられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ウサギの結膜嚢に DMF の 25 %水溶液 0.1 mL を単回点眼した結果、影響はみられず、50 %水溶液で軽度の刺激性がみられ、75 %水溶液及び原液では重篤な刺激性がみられた。 ・ ウサギの眼に 0.1 mL の DMF を点眼した結果、中等度の角膜傷害と結膜

有害性の種類	評価結果
	<p>の充血がみられ、2～3日後で顕著となった。14日後まで軽度の結膜充血と重篤な傷害、軽度の表面歪み及び下層の血管新生を伴った中等度の角膜傷害がみられた。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：なし 根拠：モルモットを用いたマキシミゼーション試験で DMF は陰性であった。マウス局所リンパ節アッセイ(LLNA)で、マウス(系統不明)の両耳に、25 µL の DMF を 3 日間連続塗布した、耳介リンパ節のわずかな活性化(重量及び細胞数の増加)がみられたが、明確な感作性を示すものではなかった。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし。</p>
エ 反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発がん性/神経毒性は別途記載)	<p>LOAEL= 22 mg/m³ 根拠：平均ばく露濃度 22 mg/m³ (7.3 ppm) の DMF (範囲 8～58 mg/m³ (2.6～19.1 ppm)) に、平均 5 年間 (範囲 1～15 年) ばく露した 100 人の男性労働者 (平均年齢 36 歳、範囲 21～56 歳) の疫学調査が実施された。対照群には、ばく露者とマッチした 100 人を用い、さらに飲酒、喫煙及びカフェイン摂取を一致させた。ばく露群の職歴が点検され、事故による DMF ばく露の経験者を除外した。ばく露群では、頭痛、消化不良、非特異的な心臓窮迫 (cardiac distress) 及び肝機能障害を示唆する消化器障害の訴えが頻繁にみられ、流涙、咳及び喉の乾きを含む呼吸器の刺激症状の増加、γ-GTP レベルの有意な増加がみられた。数人のばく露労働者では、飲酒時、ジスルフィラム服用後に類似した反応がみられた。他の肝障害の徴候として、有意差はなかったが血清 AST と ALT 活性の上昇及び肝の腫大がみられた。IRIS は消化器障害及び軽度の肝臓異常に基づき、LOAEL を 22 mg/m³ (7.3 ppm) としている。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠：LOAEL→NOAEL 変換 (10) 評価レベル = 0.73 ppm (2.2 mg/m³) 計算式：22 mg/m³ × 1/10 = 2.2 mg/m³</p> <p><参考> LOAEL = 50 ppm 根拠：F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹) に 0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を、6 時間/日、5 日間/週、13 週間全身吸入ばく露した。雌雄とも投与の影響と思われる死亡はみられなかった。一般状態でも特記すべき所見はみられなかった。体重は雌雄とも 400 ppm 以上の群で増加の抑制がみら</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>れた。摂餌量は、雄は 800 ppm 群で、雌は 200 ppm 以上の群で抑制がみられた。血液学的検査では、雄は 50 ppm 以上の群で血小板数の増加と MCV の減少、100 ppm 以上の群で赤血球数の増加、200 ppm 以上の群で MCH の減少、400 ppm 以上の群では MCHC の減少、プロトロンビン時間及び APTT の短縮がみられ、800 ppm 群では単球比の増加がみられた。雌は 100 ppm 以上の群で血小板数の増加、200 ppm 以上の群で赤血球数の増加と MCV 及び MCH の減少、800 ppm 群でプロトロンビン時間の延長がみられた。血液生化学的検査では雄は 50 ppm 以上の群で総コレステロール及びリン脂質の増加、400 ppm を除く 50 ppm 以上の群で総蛋白の増加、400 ppm を除く 100 ppm 以上の群でアルブミンの増加、400 ppm 以上の群でグルコースの減少、800 ppm 群は総ビリルビンの増加と AST、ALT 及び LDH 活性の上昇、トリグリセライドの減少がみられた。雌は 50ppm 以上の群で総コレステロールとリン脂質の増加、200ppm 以上の群でトリグリセライドの増加、400 ppm 以上の群で総ビリルビンの増加と ALT、ALP 及び γ-GTP 活性の上昇、800 ppm 群で LDH 及び AST 活性の上昇がみられた。臓器重量では雌雄の 50 ppm 以上の群で肝臓の高値、雄の 400 ppm 以上の群で精巢の高値がみられた。雌では 200 ppm 以上の群で腎臓の高値、800 ppm 群で胸腺の低値がみられた。病理組織学的検査では、雄は 200 ppm 以上の群で肝臓の単細胞壊死と小葉中心性肝細胞肥大がみられ、400 ppm 以上の群でヘモジデリン沈着と細胞分裂像増加もみられた。雌は 200 ppm 以上の群で肝臓に単細胞壊死、ヘモジデリン沈着及び細胞分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及びヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた。</p> <p>不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL 変換 (10) 評価レベル = 0.38 ppm (1.13 mg/m³) 計算式：50 ppm×6/8×1/100 =0.38 ppm</p>
オ 生殖毒性	<p>生殖毒性：あり NOAEL = 150 ppm 根拠：ウサギ(1 群 15 匹)に 0、50、150、450 ppm の DMF を妊娠 7-19 日に 6 時間/日で吸入ばく露した結果、450 ppm で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児に体重減少や奇形（臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨の異常、二分脊椎）、変異の増加が認められた。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>根拠：種差(10) 評価レベル = 11.25 ppm (33.64 mg/m³) 計算式：150 ppm×6/8×1/10(種差)=11.25ppm (33.64mg/m³)</p> <p><参考>ヒトにおいて以下の報告(Chang et al. 2004)がされている。 台湾の合成皮革工場の DMF ばく露労働者 12 人と、近隣の製造工場の社会経済的にマッチした非 DMF ばく露労働者 8 人を対象に、気中の DMF ばく露濃度、各労働者の勤務直後の尿中 N-メチルホルムアミド (NMF)濃度及び精液量、精子の濃度、形態並びに運動性を測定した。ばく露作業者の DMF ばく露濃度は 11.4±3.9 ppm、尿中 NMF 濃度は 17.9±8.9 mg/L であった。DMF ばく露群労働者の精子の運動性は、非 DMF ばく露労働者に比較し有意に低下していた。運動性パラメータは尿中 NMF と用量反応的に関連していたが、気中の DMF ばく露濃度とは関連していなかった。他の精液パラメータは非 DMF ばく露労働者に比較し減少したが有意ではなかった。</p>
カ 遺伝毒性	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：5.8 ppm の DMF にばく露された 22 人の工場労働者において、姉妹染色分体交換 (SCE)の発生率が有意に高かったとの報告があるが、その増加は僅かであった。10～24.8 ppm の DMF にばく露された 85 人の労働者の報告では SCE の増加は観察されていない。DMF にばく露された労働者において、染色体異常の発生率が、対照者と比較して増加したと報告されているが、アクリロニトリルにもばく露されていた。DMF にばく露された労働者の末梢血液細胞において、comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に対照者と比較して有意な差がみられた。DMF にばく露された男性労働者で尿中に DNA 付加体が検出された。実験的には DMF は <i>in vitro</i> で細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、<i>in vivo</i> ではマウスを用いた小核試験で各々 1 件の陽性報告があるが、多くの同種の試験及び他種の試験では陰性であった。ラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であった。</p> <p>生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。</p> <p>根拠：職業的に DMF にばく露された労働者において、末梢リンパ球の姉妹染色分体交換 (SCE)の発生率の僅かではあるが有意な上昇、DMF とアクリロニトリルのばく露で、染色体異常の発生率の増加、対照者と比較して末梢血液細胞における comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)の有意な差、尿中の DNA 付加体の検出が報告されている。実験的には <i>in vitro</i> で、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフ</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>オーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で各々1件の陽性報告があったが、他の同種の試験では陰性であった。<i>In vivo</i>では、ラットを用いたコメットアッセイで陽性、マウスを用いた小核試験で1件の陽性報告があったが他の小核試験は陰性であった。マウスを用いた姉妹染色分体交換試験、ラットを用いた染色体異常試験及びラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であった。</p>
キ 発がん性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：航空機の修理施設で雇用された 153 人の白人男性労働者で、DMF のばく露により精巣がんの発生を示唆する報告がある。日本バイオアッセイ研究センターで行われたラット及びマウスを用いた吸入ばく露による発がん性試験において、肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫の増加がみられ、がん原性を示す明らかな証拠と考えられた。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p><u>閾値なしの場合</u></p> <p>ユニットリスクに関する報告なし</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p> <p>LOAEL=200 ppm</p> <p>根拠：BDF1 マウス（1 群雌雄各 50 匹）に、0、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/週、104 週間、全身吸入ばく露した。104 週における生存率は、雄では対照群と差はなかったが、雌は 400 ppm 以上の群で低下した。体重増加の抑制は雄の全ばく露群と雌の 800 ppm 群にみられた。雌雄の全ばく露群で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞がん、雄の 200 及び 400 ppm 群で肝芽腫、雌雄の全ばく露群で肝細胞腺腫、肝細胞がん又は肝芽腫（合計）の発生率の増加が認められた。前腫瘍性病変と考えられる変化として、雌雄の全ばく露群で肝臓の好酸性小増殖巣が、雄の全ばく露群で明細胞性小増殖巣の増加が認められた。</p> <p>不確実係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL 変換 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.15 ppm (0.45 mg/m³)</p> <p>計算式：200 ppm×6/8 ×1/1,000=0.15 ppm (0.45 mg/m³)</p>

有害性の種類	評価結果
ク 神経毒性	神経毒性：報告なし
ケ 許容濃度の設定	<p>ACGIH TLV：TWA 5 ppm (設定年 2018)、Skin (設定年 1966)</p> <p>根拠：TLV-TWA 5 ppm (15 mg/m³)がDMFの職業ばく露に勧告される。この値は肝臓に対する有害作用及び眼と上気道に対する刺激性を最小化することを意図する。ラット及びマウスに0、25、100、400 ppmのDMFを2年間吸入ばく露した試験 (Malley et al. 1994)におけるDMFによる肝臓の形態学的変化(例えば肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大)に基づき、25 ppmがラットでのNOAEL及びマウスでのLOAELであった。いくつかの要因がTLV-TWA値を導き出した基礎として上記のデータを支持している。DMFにばく露された労働者のいくつかの疫学研究で、肝臓酵素の変化及びアルコール不耐性は10 ppm未満で起こるが、経皮ばく露の可能性が大きいいため、大気中濃度測定ではDMFの全ばく露を過小評価している可能性がある。又げっ歯類における代謝はヒトと質的に類似している。最後にヒト (WHO 1991)と動物 (Kennedy and Sherman 1986)における研究で、眼と上気道の刺激性が示されており、少数の労働者の研究では、10 ppm以下の濃度 (Tomasini et al.1983、Cirla et al. 1984、Cai et al. 1992)で、刺激性の可能性を示唆しているが、労働者の研究はいくつかの限界があり、複数の溶剤の複合ばく露の可能性もある。ラット (マウスではなく)の亜急性試験は、眼と上気道の刺激性を高濃度のDMF (>400 ppm)でのみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。</p> <p>ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973、Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)を含む全身毒性は、Skin表記を正当化する。経皮ばく露はこの物質の全ての毒性に著しく寄与しているので、気中TLV-TWAはDMFとの皮膚接触の防止に依存している。</p> <p>200 ppm又はそれ以上のDMFに2年間吸入ばく露されたラットとマウスに肝細胞がんの発生 (Senoh et al. 2004)がみられたこと、DMFにばく露された労働者の疫学研究で、ばく露に関連したがんの明確な過剰発生がみられなかったこと、及び遺伝毒性の大部分は陰性であったことから、がん原性はA3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)である。RSEN及びDSENを勧告する十分なデータはなかった。</p> <p>ACGIH：BEI 尿中N-メチルホルムアミド*；30 mg/L 尿中N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン；30 mg/L Sq (設定年 2017)</p> <p>* N-メチルホルムアミド(NMF)とN-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド (HMMF)の合計</p> <p>根拠：NMFとHMMFを合計した総NMFは、DFMのすべての経路からの</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>ばく露による肝臓障害から殆どすべての労働者を保護することを意図する。DMF の液体及び蒸気は皮膚から大量に吸収されるので、大気からだけのばく露に基づく BEIs は、保護のためには不十分である。尿中の総 NMF の健康に基づく BEI を支持する十分なデータがある。</p> <p>1 日の労働後に採取された尿の総 NMF が、DMF ばく露のモニタリングに勧告される。尿中 30 mg/L の総 NMF の BEI は、その日のばく露を反映し、肝臓機能の変化から殆どすべての労働者を保護する。アルコール不耐性又はアルデヒド脱水素の欠損した労働者は、勧告された BEI 以下で顔面紅潮を示すかもしれない。</p> <p>N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン(AMCC)の BEI は、肝臓障害からばく露経路にかかわらず殆どすべての労働者を保護することを意図する。AMCC は毒性のある DMF の中間代謝物メチルイソシアネートの代謝物で、DMF ばく露後 NMF よりゆっくりと排泄される。尿中 AMCC 濃度は、DMF ばく露の潜在的な毒性と週の総ばく露の両方の指標に役立つ。尿中 AMCC と肝臓に対する作用に関連するデータは限定的である。</p> <p>AMCC の BEI は、1 週間の労働の最終日の労働後に採取した尿で、30 mg/L である。</p> <p>日本産業衛生学会：10 ppm (30 mg/m³)、皮 (1974 年提案)、生殖毒性 第 2 群 (2014 年提案)</p> <p>根拠：許容濃度の設定に参考となる得る資料としてつぎの文献が見いだされた。</p> <p>①Massmann は、ラット及びネコに 100、230、450 ppm の DMF を 1 日 8 時間 120 日間吸入させ、ラット、ネコともに 450 ppm ばく露群のみに死亡例を見いだした。又 100 ppm ではネコのみに中毒症状を 100 ppm ではネコ、ラットともに異常を認めなかったが、病理組織所見では 100 ppm、65 日間、ばく露のラットにすでに肝の脂肪変性と細胞壊死を、高濃度ばく露では広汎な肝障害を認めている。又、アクリルニトリルからポリアクリルニトリル繊維を製造する現場において、気中 DMF 濃度は大部分が 10 ppm 以下、ほとんどが 20 ppm 以下であり、まれに 30 ppm を示す作業環境で働く労働者に、肝障害などの健康障害は認められないが、胃痛、頭痛、食欲不振、悪心などの自覚症が多く、又、正常範囲内ではあるが心電図の変化を示した例のあることを報告している。この二つの成績から Massmann は、20 ppm を許容濃度として提案している。この際動物実験の成績から許容濃度を考えるに当たっては動物に慢性障害が現れない濃度の 1/5 の値を用いるべきであるとの Elkin の考えにもとづいている。</p> <p>②Hofmann は、ネコを用いた実験で、300 ppm、1 日 6 時間、10 ヶ月間のばく露により臨床的にも組織学的にも変化を認めず、DMF の許容濃度とし</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>て 100 ppm を提案している。</p> <p>③Clayton らは 23 ppm 5.5 時間と 426 ppm、30 分間 合計 6 時間(時間荷重平均 57 ppm)の吸入を 58 回、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌについて実施し、イヌ以外では臨床的所見を認めなかったが、イヌでは心臓血管系の異常所見(脈拍数、収縮期血圧の低下など)と、心筋の退行変性の組織像を認めている。又血清コレステロールの増加(ラット、ウサギ、イヌ)、アルカリフォスファターゼの上昇、血清コリンエステラーゼ活性値の軽度上昇及び BSF 値の上昇 (イヌ)、肝の脂肪含有の軽度増加(ラット)、肝重量の増加 (モルモット以外)を認め、組織学的には、肝、膵、脾、腎、副腎及び胸腺に変化を認めている。彼等はこの実験結果と上記 Massmann の現場調査の報告を考えあわせて、20 ppm は時間荷重平均ではなく、天井濃度と考えるべきであるとしている。</p> <p>④Martelli は、DMF 作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝腫ならびに結膜の熱感などの症状と肝障害を認め、作業場の気中濃度は 50 ppm 以下に保つべきであるとしている。</p> <p>⑤Reinl らはポリアクリルニトリル繊維の紡糸工場の 13 例の中毒事例を報告している。その気中 DMF 濃度は、多くは 20 ppm 以下であるが、それ以上の高濃度ばく露により、中毒例が発生しており、急性中毒では躯幹の痙攣、強い痛みのある便秘、嘔吐を起こし、慢性中毒では、胃痛、食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛、便秘、躯幹痛などの自覚症と尿中ウロビリノーゲン、ウロビリンの増加、血清 AST、ALT の上昇、肝腫、4 例の黄疸などの明らかな肝障害の発生を認めている。</p> <p>⑥わが国での現場の症例としては、伊藤・原の報告がある。数十 ppm の DMF ばく露によって、胃・肝の障害を主症状とする中毒患者の発生を認めている。環境改善完了後の作業者のばく露濃度は、おおむね 5~15 ppm であり、この濃度では異常所見者が見いだされていないことから、10 ppm という許容濃度は妥当なものと判断されている。</p> <p>以上の資料、とくに Clayton らの動物実験、Massmann の現場調査の成績から考えて、8 時間荷重平均の許容濃度としては、10 ppm を採択するのが妥当であると考え。なお、DMF は経皮的にも吸収されることが動物実験によって認められているので、経皮吸収に対する注意も必要である。DMF によるヒトへの明確な証拠を示す生殖毒性の報告はない。一方、動物では胎児毒性や催奇形性がみられることから DMF を生殖毒性 第 2 群とする。</p> <p>DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2005)、ピークばく露制限カテゴリ II(エクスカージョンファクター2) (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで) (設定年 2011)、H (設定年 1969)、妊娠リスクグループ B (設定年 2017)</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>根拠：MAK 値：MAK 値導出の出発点は、小葉中心性肝細胞肥大の BMDL₀₅ 及びマウス肝臓の単細胞壊死の LOAEL 25 ppm、ラット肝臓の単細胞壊死の NOAEL 25 ppm である (Malley et al.1994)。ラット、マウス及びヒトの種差に関する考察に基づいて、ヒトは発がん性試験で使用されたマウスよりも N,N-ジメチルホルムアミドの肝臓毒性作用に対する感受性が低く (Malley et al. 1994)、ラットの NOAEL が MAK 値導出のためのより適切な出発点であると考えられる。</p> <p>MAK 値の算出では、職場での呼吸量の増加を考慮に入れる必要がある。動物実験と比較して、職場での呼吸量の増加は摂取量が 1.5 倍に増加し、職場での 1 日のばく露時間(6 時間ではなく 8 時間)が 1.33 倍長くなる (根拠「職場での呼吸量の増加」2017)。重要な発がん性試験では、マウスは全身ばく露された。しかし、N,N-ジメチルホルムアミドは気相から皮膚及び肺を介してほぼ同量が吸収されるため(補遺 2016)、身体活動が増加しても皮膚吸収は同じであると仮定した場合、皮膚及び吸入摂取による総負荷に占める呼吸量の増加の割合は、1.5 から 1.25 に減少する。したがって、より長い毎日の職場負荷と合わせて、動物実験の NOAEL は、職場条件下で対応する濃度の 1.7 倍(1.25×1.33)である。マウスにおける小葉中心性肝細胞肥大の BMDL 7.8 ppm に基づいて、呼吸量の増加 (1 : 1.7)とマウスの特有の感度を考慮に入れると、4.5 ppm の濃度が得られ、動物試験データをヒトに外挿する際の係数は不要である。したがって、以前の MAK 値である 5 ppm が保持される。肝臓の単細胞壊死の NOAEL が LOAEL の 25 ppm の 3 分の 1、つまり 8.3 ppm であると仮定すると、これも 5 ppm の MAK 値になる。25 ppm のラットの NOAEL に基づいて、動物実験からヒトへのデータの外挿(1 : 2)と一回換気量の増加(1 : 1.7)を考慮すると、7.4 ppm の濃度が得られる。これにより、5 ppm の MAK 値が確認される。サルの 13 週間の試験 (Hurtt et al. 1992)の NOAEL 500 ppm からの MAK 値は高くなる。動物数が少ないことを考慮に入れる必要がある。したがって、60 匹のラット又はマウスを用いた発がん性試験よりも計算の信頼性は低くなる (MAK2019)。</p> <p>ピークばく露制限：2012 年の補遺では、DMF のピークばく露制限カテゴリーは、全身作用のため、カテゴリーII に割り当てられた。DMF の半減期は 1~2 時間であるため、エクスカージョンファクター 2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで)が確立された。これに関する新しいデータはない。したがって、エクスカージョンファクター 2 が維持される (MAK2019)。</p> <p>生殖毒性：妊娠リスクグループ B への割り当ては維持される。2017 年の補遺では、妊娠リスクグループ C の前提条件として、1 ppm の DMF のばく露では、発生毒性作用は想定されないと述べられていた。呼吸量の増加(1 : 1.7「MAK 値」を参照)を考慮しても、31 ppm の NOAEL は、1 ppm の濃度に対して十分に大きい。したがって、グループ C の条件についての言及も</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>維持される (MAK2019)。</p> <p>発がん性と生殖細胞変異原性：ヒトでの観察や動物実験により、肝臓が特異的な標的臓器であることが示されており、血清中の肝臓特異的酵素の増加や肝細胞の増殖が認められている。長期吸入ばく露後、DMF は、800 ppm の高ばく露群の雄ラット及び 200 ppm 以上の全ばく露群のマウスにおいて、肝細胞がんの発生率の有意な増加を誘発した。</p> <p>多数の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験により、DMF には遺伝毒性や生殖細胞変異原性がないことが示されている (補足「ジメチルホルムアミド」2010 年版 (2006 年ドイツ語)の翻訳を参照)。長期試験の結果、肝臓の腫瘍は慢性的な毒性-再生変化が起こるまで発生しないことがわかった。したがって、今回発見された腫瘍は、主に慢性的な損傷の結果と考えられる。このことから、壊死性変化を引き起こさないばく露は、がんリスクの増加とは無関係と結論づけられる。このような作用機序により、DMF は発がん性物質のカテゴリ-4 に分類される。又、長期ばく露においても、5 ppm の MAK 値は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。</p> <p>皮膚吸収：DMF の非常に速く皮膚に浸透する能力は、「H」の指定を保持する必要がある (MAK 2010)。</p> <p>感作性：DMF の感作性の証拠はないので、「Sa」又は「Sh」に指定されない (MAK 2010)。</p> <p>NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³) Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk OARS WEEL : 設定なし</p>

463

464

別添2 有害性評価書

物質名： N,N-ジメチルホルムアミド

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2014) (IARC 2018)

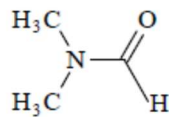
名 称：N,N-ジメチルホルムアミド

別 名：ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、

N,N-Dimethylmethane amide、Dimethylformamide、formic acid dimethyl amide、N-formyldimethylamine、DMF、DMFA

化学式：C₃H₇NO/ HCON(CH₃)₂

構造式：



分子量：73.09

CAS 番号：68-12-2

労働安全衛生法施行令第18条、18条の2、別表9(名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物)第299号

労働安全衛生法施行令 別表第6の2(有機溶剤)第2種有機溶剤

労働安全衛生法第28条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針(がん原性に係る指針)対象物質

2. 物理化学的情報)

(1)物理化学的性状 (ICSC 2014)

外観：特徴的な臭気のある無色～黄色の液体

引火点 (C.C.)：58°C

比重 (水=1)：0.95

発火点：445°C

沸点：153°C

爆発限界 (空気中)：2.2～15.2 vol % (空気中) (100°C)

蒸気圧：0.49 kPa (25°C)

溶解性 (水)：混和する

蒸気密度 (空気=1)：2.5

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.87

融点：-61°C

換算係数：1 ppm=2.99 mg/m³ (25°C)

1 mg/m³=0.33 ppm (25°C)

(2)物理的・化学的危険性 (ICSC 2014)

ア 火災危険性：引火性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：58°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。

ウ 物理的危険性：—

エ 化学的危険性：加熱すると分解する。窒素酸化物などの有毒なフェームを生じる。強

酸化剤、ハロゲン、ハロゲン化炭化水素及び硝酸塩と激しく反応する。

ある種のプラスチック及びゴムを侵す。

496

497 3. 生産・輸入量／使用量／用途

498 製造・輸入数量：34,336 t (2019 年度) (経産省 2015)

499 38,000 t 推定 (2019) (化工日 2021)

500 用途：多くの有機合成のメチル化剤、中間物アニソール・香料ネロリンの合成、医薬品 (ピリ
501 ン剤, カフェイン, ビタミンなど) の合成、メチルヒドロキノンやポリメチシアニン染料
502 及びメチルセルロースの製造、芳香族炭化水素の抽出用溶剤、安定剤 (無水硫酸, ジシ
503 アノエチレンモノマー) (化工日 2021)

504 製造業者：辻本化学工業 (化工日 2021)

505

506 4. 健康影響

507 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

508 吸収及び分布

- 509 ・ 13 人の健康男性ボランティア (平均年齢：22.7 歳、範囲：20～27 歳) に、10 ppm 未満の
510 N,N-ジメチルホルムアミド (以下 DMF と略す) 蒸気を皮膚及び肺を介して 4 時間ばく露を
511 2 回行った。経皮ばく露は全身ばく露チャンバー内で、吸入ばく露は、チャンバーに接続
512 された人工呼吸器を用いてチャンバーの外でばく露した。経皮ばく露及び吸入ばく露の
513 濃度は、各々、 7.1 ± 1.0 ppm 及び 6.2 ± 1.0 ppm であった。ばく露後 72 時間まで経時的に尿
514 を採取し、N-メチルホルムアミド (以下 NMF と略す) 濃度を測定した。その結果、皮膚及
515 び肺を介した DMF 蒸気の吸収は、各々、40.4 及び 59.6 % と推定された。尿中 NMF 濃度
516 は、NMF の総排泄量及び各採取時点の NMF の絶対量と良い相関を示し、クレアチニン
517 補正 NMF 濃度が最もよく相関した。尿中 NMF の生物学的半減期は、経皮ばく露で
518 4.75 ± 1.63 時間、吸入ばく露で 2.42 ± 0.63 時間であった (Nomiyama et al. 2001)。
- 519 ・ 男女のボランティアグループに、3、10、20 ppm の DMF を 8 時間吸入ばく露した結果、
520 DMF の肺吸収は約 90 % であった。尿から回収された代謝物の約 20 % が皮膚吸収による
521 ものであった (Mraz & Nohova 1992) (AEGL 2011)。
- 522 ・ カニクイザル (1 群 1 匹) に、500 ppm の DMF を 6 時間全身吸入ばく露又は頭部のみを吸
523 入ばく露した結果、ばく露後 0.5～18 時間に採取された血漿の DMF 血中濃度曲線下面積
524 (AUC) は、全身ばく露のサルでは頭部ばく露のサルの 3 倍であり、DMF 蒸気吸収に皮膚
525 ばく露が大きく寄与していた。著者らは又、頭部ばく露装置の 1 回換気量と DMF 濃度の
526 測定から、気道から吸収された DMF 量を検討し、肺吸収はほぼ 100 % と報告した (Hurt
527 et al. 1991)。DMF は水素結合により水に溶解し気道における蒸気圧が低下するため、呼
528 気中には無視できる量の DMF しか見出されないと述べられている (Lundberg et al. 1983)
529 (AEGL 2011)。
- 530 ・ 565、2,250 ppm の DMF に 4 時間吸入ばく露された雌ラットで、DMF 及びその代謝物の
531 分布は、血液で僅かに高濃度であったが、血液、肝臓、腎臓、脳及び副腎の間でかなり
532 均一で、DMF 及びその代謝物は、565 ppm の DMF にばく露後 20 時間後及び 2,250 ppm
533 にばく露後 48 時間後の組織では検出されなかった (Lundberg et al. 1983) (AEGL 2011)。
- 534 ・ 妊娠 SD ラットに 100 mg/kg の ^{14}C -DMF を妊娠 12 日又は妊娠 18 日に単回経口投与し、
535 48 時間に亘って代謝組織プロファイル、経時的分布及び乳汁への移行が検討された。

536 DMF 投与により、母体の体重増加及び妊娠子宮重量を減じた体重増加の抑制ならびに摂
537 餌量の減少がみられ、母体毒性を起こした。発生毒性は胎児体重の減少により示され
538 た。妊娠 12 日と妊娠 18 日で同様の結果が得られ、妊娠 12 日で、放射活性は、投与後 1
539 時間以内に全ての組織でピークに達し、4 時間まで上昇したままで、その後低下した。胎
540 盤及び胚の総放射活性の母体血漿中濃度に対する比率は、投与後 0.5~8 時間で、各々、
541 64~70 %及び 79~93 %で、48 時間後には、各々、母体血漿中の約 3~4 倍の濃度に達
542 し、分布及び排泄の二相性が示唆された。消化管を除いて投与量に対する比率が最も高
543 い部位は胎児、続いて羊水、母体肝臓及び胎盤で、投与量の 6.52 %~2.41 %の範囲であ
544 った。DMF、N-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド (以下 HMMF と略す)及び
545 NMF の放射活性レベルは、母体血漿、胎盤、羊水及び胎児で大体同じ、DMF レベルは、
546 ばく露後 1 時間で最も高く、HMMF と NMF は、ばく露後 16 時間で最も高かった。微量
547 の N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン (以下 AMCC と略す)及びホルムア
548 ミドが回収された。著者らは、母体血漿、胚又は胎児、胎盤及び羊水は同じコンパート
549 メントに属し、DMF 及びその代謝物は胎盤を介して受動拡散され、したがって、DMF の
550 HMMF、NMF、ホルムアミド及び AMCC への代謝に、胎盤及び胎児の寄与は小さいと結
551 論した。分娩後 14 日の授乳ラットに ¹⁴C-DMF を投与した結果、投与後 24 時間までの乳
552 汁中の DMF、HMMF 及び NMF の濃度は、母体血漿中濃度と同様であった (Saillenfait et
553 al. 1997) (AEGl 2011)。

554

555 代謝及び排泄

- 556 • DMF はメチル基の水酸化によって主に代謝され、肝臓のチトクローム P450 2E1
557 (CYP2E1)がラット及びヒトにおいて DMF の代謝に重要である (Mraz et al. 1993) (Amato et
558 al. 2001)。ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの主な尿中代謝物は HMMF で、これは
559 NMF とホルムアミドに分解される (Gescher 1993) (AEGl 2011)。初期の研究では、NMF
560 が、尿中に回収された主な DMF の代謝物であると報告されているが、初期のガスクロマ
561 トグラフィー分析の条件では、HMMF が熱分解され NMF が生じていることが判明し
562 た。サル、ラット及びマウスに DMF を急性吸入ばく露後の血漿 DMF 及びその代謝物の
563 濃度を測定した研究で、適切な方法が用いられた場合 HMMF と NMF の両方が回収さ
564 れ、関連した他物質の各濃度が変化するが、HMMF が主な尿中代謝物であったと報告さ
565 れた (Hundley et al. 1993a,b) (AEGl 2011)。
- 566 • HMMF 及び NMF はさらにホルムアミドに代謝される。この時、酸化的脱メチル化によ
567 りホルムアルデヒドが生成される。別の代謝経路はホルミル基の酸化で、肝毒性の原因
568 らしい未同定の反応性中間体となる。反応性中間体は、グルタチオンで抱合され S-(N-メ
569 チルカルバモイル)グルタチオン (以下 SMG と略す)となり、最終的に尿中代謝物 AMCC
570 が生じる (Mraz & Turecek 1987) (Mraz et al. 1989) (AEGl 2011) (IARC (2018))。
- 571 • 雌雄各 2 匹のカニクイザルに 30、100、500 ppm の DMF を 6 時間吸入ばく露後の血漿中
572 DMF の AUC は、ばく露濃度の 5 倍 (100 から 500 ppm)の増加で、雄サルで 19~37 倍、
573 雌サルで 35~54 倍に増加した (Hurtt et al. 1992)。4 匹の雄 CD7BR ラット及び 4 匹の雄マ
574 ウスに 10、250、500 ppm の DMF を 1、3、6 時間吸入ばく露後の血漿中 DMF の AUC
575 は、ばく露濃度の 2 倍 (250 から 500 ppm)の増加で、各々、8 倍及び 29 倍に増加した。

576 これに対して、同じばく露濃度の増加で代謝物 NMF と HMMF (合計)の AUC は増加しな
577 かったことから (Hundley et al. 1993a)、DMF の代謝は飽和すると考えられた (Hundley et
578 al. 1993b)。ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究により、DMF が NMF から SMG
579 への酸化を競合的に阻害することが見出された (Mraz et al. 1993) (AEGL 2011)。

580 ・10 人の健康なボランティア (男性 5 人、女性 5 人、年齢 26~56 歳)に 20 ppm の DMF を
581 8 時間ばく露し、雄のマウス、ラット及びハムスターに、0.1、0.7、7 mmol/kg 体重の
582 DMF を腹腔内投与した結果、ヒトの吸収量は動物の最低投与用量の吸収量の 1/2 であっ
583 た。ばく露後 72 時間にヒトで回収された主要な尿中代謝物の投与量に対する比率は、
584 HMMF で 16-49 %、ホルムアミド (前駆体の N-(ヒドロキシメチル)ホルムアミド (HMF)
585 かもしれない)で 8~24 %、AMCC で 10~23 %であったが、げっ歯類では、HMMF で 8~
586 47 %、ホルムアミドで 8~38 %、AMCC で 1~5 %であった。著者は、「DMF の代謝でヒ
587 トとげっ歯類の間に定量的な差を観察したのは初めてのことである。」と結論したが、げ
588 っ歯類は、非経口注射経路を介してばく露されたこと、ヒトよりもはるかに高い用量を
589 急速投与されていることに注意が必要である (Mraz et al. 1989) (AEGL 2011)。

590 ・ボランティア (男性 4 人、年齢 25~50 歳)に 26 ppm の DMF を、ボランティア (男性 3
591 人、女性 1 人、年齢 20~50 歳)に 87 ppm の DMF を 4 時間ばく露した結果、尿中の DMF
592 の代謝物 (NMF として報告)の約 50~70 %がばく露終了後 4 時間以内に回収された。ホ
593 ルムアミドの尿中排泄はやや遅れ、主にばく露後 4~20 時間に起こり、かなりの量が 20
594 ~68 時間ばく露後に検出された。低濃度の DMF 未変化体が 87 ppm でばく露されたボラ
595 ンティアの尿中にみられた。ボランティア (男性 4 人、年齢 25~50 歳)に 21 ppm の DMF
596 を 4 時間/日で 5 日間反復ばく露後の DMF の血中濃度は急激に減少し、ばく露後 4 時間
597 で検出できず、血液及び尿分析結果から、反復ばく露で代謝物 NMF の蓄積はみられな
598 かった (Kimmerle & Eben 1975b) (AEGL 2011)。

599 ・ボランティア (男性 5 人、女性 5 人、年齢 25~56 歳)に 3.3、10、20 ppm の DMF を 8 時間
600 ばく露し、ばく露後 120 時間に亘って尿中代謝物を測定した結果、最大の排泄は DMF 及
601 び HMMF で 6 時間から 8 時間の間、HMF で 8 時間から 14 時間の間、AMCC で 24~34
602 時間の間で起こり、消失半減期は、各々、2、4、7 及び 23 時間であった。尿中代謝物は
603 20 ppm のばく露で 120 時間後まで検出された。Mraz (1993)らは、DMF は CYP2E1 活性を
604 阻害し、代謝を阻害すると述べており、著者らは、この阻害が AMCC の尿中排泄の遅延
605 原因であるとしている (Mraz & Nohova 1992) (AEGL 2011)。

606 ・1 群 6 匹の雄ラットに、21、146、2,005 ppm の DMF を 3 時間又は 29、170 ppm を 6 時間
607 ばく露、又は 2 匹の雄イヌに 20、170 ppm の DMF を、2 匹の雌イヌに 31、134 ppm の
608 DMF を 6 時間ばく露した結果、代謝物質の種類は種間で差がなかったが、DMF の血液及
609 び尿中の代謝物は、ラットと比較しイヌで長く検出された。たとえば、170 ppm ばく露後
610 の代謝物はイヌの尿中に 6 日後に検出されたが、ラットではばく露後 24 時間までで、同
611 様のパターンが 20 ppm のばく露後でも観察された。排泄のこれらの違いは、体重と代謝
612 率に関連しているかもしれない：小動物は大動物よりも高率に DMF を代謝し、より迅速
613 に化学物質を排泄する (Kimmerle & Eben 1975a) (AEGL 2011)。

- DMF の代謝を図 1 に示す。DMF の毒性には 3 つの代謝が重要な役割を果たしていると考えられる (i)イソシアネートメチル及びその等価物による N-メチルカルバモイル化、(ii)カルバモイルラジカルによるフリーラジカル損傷、(iii)酸化的脱メチル化によるホルムアルデヒドの生成である。代謝活性化を担う主な酵素は CYP2E1 である (IARC



2018)。

図 1 DMF の代謝 (IARC (2018)より引用)

614 (1)実験動物に対する毒性

615 ア 急性毒性

616 致死性

617 ・実験動物に対する DMF の急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2018) (環境省
618 2002) (EHC 1991)。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	10 gm/m ³ (3,300 ppm)/時間不明 9400 mg/m ³ (3,100 ppm)/2h	3,421 ppm/1h 3,421 ppm/3h1,948 ppm/4h	—
経口、LD ₅₀	2,900 mg/kg 体重	2,000 mg/kg 体重	5,000 mg/kg 体重

	マウス	ラット	ウサギ
	3,750 mg/kg 体重 3,950 mg/kg 体重 5,400 mg/kg 体重 5,550 mg/kg 体重 6,200 mg/kg 体重 6,420 mg/kg 体重	3,000 mg/kg 体重 3,200 mg/kg 体重 3,920 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重 4,320 mg/kg 体重 7,170 mg/kg 体重	
経皮、LD ₅₀	>5,000 mg/kg 体重	3,500 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重 11,140 mg/kg 体重 11,000 mg/kg 体重	4,720 mg/kg 体重

619

健康影響

620

• Wistar ラット (雌雄各 3 匹)に、3,700 ppm の DMF を 1 又は 3 時間ばく露した結果、全
621 てのラットが生存し、過剰な毛づくろいがみられた。7 時間のばく露では嗜眠がみられ
622 た (AEGL 2011)。

623

• SD ラット (1 群 6 匹)に、約 140、280、560、1,120、2,250 ppm の DMF を 4 時間吸入ば
624 く露し、20 時間後、血清ソルビトール脱水素酵素 (以下 SDH と略す)を指標に肝障害
625 を検討した。280 又は 560 ppm にばく露したラットで SDH の有意な上昇 ($p < 0.05$)がみ
626 られた。他の全てのばく露群 (1,120 及び 2,250 ppm 含む)では対照群と変わらなかつ
627 た。2,250 ppm のラットの肝臓の組織学的検索で異常はみられなかった (AEGL 2011)。

628

• SD ラット (1 群雌雄 10 匹)に、2.23、4.92、5.1、5.85 mg/L (736、1,624、1,683、1,930
629 ppm)の DMF 蒸気を 4 時間全身吸入ばく露した。2.23 mg/L で死亡はみられず、一般状
630 態の変化もみられなかった。他の 3 濃度で呼吸困難 (不規則又は間欠呼吸)と被毛粗剛
631 がみられ、5.1 mg/L の雌 3 匹において僅かな頭部脱毛がみられた。死亡は 3 日後から
632 みられ、4.92 mg/L の雄で 2/10、雌で 1/10 が死亡、5.1 mg/L は全て生存、5.85 mg/L の
633 雄で 3/10 が死亡、雌は死亡なしであった。生存動物はばく露後 6-7 日で状態が回復
634 し、剖検で肉眼病変はみられなかったが、死亡動物は肝臓の退色、胸腺の出血、脾臓
635 と胃粘膜の点状出血などがみられた。LC₅₀は雌雄ともに>5.85 mg/L/4 時間であった
636 (SIDS 2001)。

637

• DMF の感覚刺激作用を評価するために、ICR マウス雄(1 群 4 匹)に、0、55、154、
638 550、1,658、2,110 ppm の DMF を 10 分間吸入ばく露(頭部のみ)した。ばく露中、呼吸
639 数を全身プレチスモグラフにより測定した。1,658 及び 2,110 ppm 群の呼吸数は、対照
640 群に比較し、各々、12.8%及び 28.3%減少した。RD₅₀は、呼吸数の減少が 28%にとど
641 まったことと、試験装置が 2,110 ppm 以上の蒸気濃度を発生させることができなかつた
642 ことから算出できなかつた (Kennedy & Sherman 1986) (AEGL 2011)。

643

イ 刺激性及び腐食性

645

• マウスの皮膚に 500 mg/kg 体重の DMF を適用した結果、2~3 時間の一過性の刺激性が
646 みられ、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重では軽度の刺激性がみられた (EHC 1991)。

647

• モルモットの皮膚に DMF を 21 日間適用した結果、刺激性濃度の平均値は 31 % (17~
648 56 %)であった (EHC 1991)。

- 649 • 4 匹のウサギの皮膚に 0.5 mL の DMF を 20 時間、半閉塞適用した結果、閉塞パッチの
- 650 除去後 4 匹中 1 匹で軽度の紅斑がみられたが、翌日には消失した (MAK 2010)。
- 651 • ウサギの皮膚に 100、200、500 mg/kg 体重の DMF を適用した結果、刺激性はみられな
- 652 かった。2,000 mg/kg 体重を 6 時間/日、15 回/4 週間、適用でも皮膚への刺激性はみら
- 653 れなかった (MAK 2010)。
- 654 • ラットの剃毛した皮膚に DMF 原液を 24 時間閉塞適用した結果、刺激性はみられな
- 655 かった (MAK 2010)。
- 656 • ラットの皮膚に 960、1,920 mg/kg 体重で 28 日間反復適用した結果、刺激性はみられな
- 657 かった (EHC 1991)。
- 658 • ウサギの結膜嚢に DMF の 25 %水溶液 0.1 mL を単回点眼した結果、影響はみられず、
- 659 50 %水溶液で軽度の刺激性がみられ、75 %水溶液及び原液では重篤な刺激性がみられ
- 660 た (EHC 1991)。
- 661 • ウサギの眼に 0.1 mL の DMF を点眼した結果、中等度の角膜傷害と結膜の充血がみら
- 662 れ、2-3 日後で顕著となった。14 日後まで軽度の結膜充血と重篤な傷害、軽度の表面
- 663 歪み及び下層の血管新生を伴った中等度の角膜傷害がみられた (Kennedy & Sherman,
- 664 1986) (EHC 1991)。

665

666 ウ 感作性

- 667 • モルモットを用いたマキシミゼーション試験で DMF は陰性であった (EHC 1991)。
- 668 • マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA)で、マウス (系統不明)の両耳に、25 μ L の DMF
- 669 を 3 日間連続塗布した。耳介リンパ節のわずかな活性化(重量及び細胞数の増加)がみら
- 670 れたが、明確な感作性を示すものではなかった (Ulrich et al. 2001) (ACGIH 2018)。
- 671 • マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA)で、マウス (系統不明)の両耳に、25 μ L の DMF
- 672 を 3 日間連続塗布した。耳介リンパ節の^[3H]チミジン取込みが増加したが、著者らは
- 673 DMF を LLNA の溶媒として用いることに大きな影響はないと結論している (Montelius
- 674 et al. 1996, 1998) (ACGIH 2018)。

675 •

676 エ 反復投与毒性(生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性評価は別途記載)

677 吸入ばく露

678 [ラット]

- 679 • F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹)に 0、100、200、400、800、1,600 ppm の DMF を、6 時
- 680 間/日、5 日間/週、2 週間全身吸入ばく露した。1,600 ppm 群で自発運動の減少とともに
- 681 雄 3 例、雌 7 例の死亡がみられ、雄では生存例にも自発運動の減少、円背位及び立毛
- 682 を認める例があった。雄の 800 ppm 群、雌の 400 及び 800 ppm 群で体重増加の抑制が
- 683 みられ、1,600 ppm 群の雌雄には体重の減少がみられた。摂餌量は、雄は 800 ppm 以上
- 684 の群で、雌は 400 ppm 群と 1,600 ppm 群で抑制がみられた。血液学的検査では、雌雄
- 685 ともに 1,600 ppm 群で網赤血球比の増加がみられ、雌ではリンパ球比の低下もみられ
- 686 た。血液生化学的検査では、雄は 400 ppm 以上の群で、総コレステロール及びグルコ
- 687 ースの減少、400 ppm と 1,600 ppm でリン脂質の増加、800 ppm 以上の群でカリウムの
- 688 増加、AST 及び ALT 活性の上昇、1,600 ppm 群で総ビリルビン、ナトリウム増加、 γ -G

689 T P 活性の上昇がみられた。雌は 100 ppm 以上の群でリン脂質の増加、400 ppm 群でグ
690 ルコースの減少、800 ppm 以上の群では総コレステロールの増加、AST 及び ALT 活性
691 の上昇、1,600 ppm 群でカルシウムの増加と γ -G T P 活性の上昇がみられた。臓器重量
692 では、雄は 800 ppm 以上の群で腎臓の高値と胸腺の低値、1,600 ppm 群で肝臓の高値が
693 みられ、雌は 400 ppm 以上の群で腎臓の高値、800 ppm 以上の群で胸腺の低値、1,600
694 ppm 群の生存例で肺の高値がみられた。病理組織学的検査では、雄は 800 ppm 以上の
695 群で肝臓の単細胞壊死、1,600 ppm 群で死亡例は、肝臓の小葉中心性壊死、精巣の出血
696 及び精原細胞の壊死、胸腺の出血及び核崩壊、脾臓の核崩壊、骨髄の鬱血及び出血、
697 心臓の出血が認められ、生存例でも肝臓の単細胞壊死及び巣状壊死とこれに伴う線維
698 化が認められ、精巣の出血及び精原細胞の壊死、胸腺の萎縮も認められた。雌は 800
699 ppm 群で肝臓の単細胞壊死が認められ、1,600 ppm 群の死亡例では肝臓の小葉中心性壊
700 死、肺の鬱血、胸腺の出血及び核崩壊、脾臓の核崩壊、骨髄の鬱血及び出血、心臓及
701 び脳出血が認められ、生存例では肝臓に巣状壊死がみられ、これに伴った線維症と
702 細胞分裂像増加も認められた。又、胸腺の萎縮、心臓の巣状壊死及び肉芽形成も認め
703 られた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

704 • 3、4、5、8 及び 12 週齢の SD ラット雌 (1 群 5 匹)に 0、200 ppm の DMF を 8 時間/
705 日、7 日/週、4 週間全身吸入ばく露した結果、3 週齢のラットにおいてのみ ALT 及び
706 AST レベルが有意に増加した。全てのばく露群で肝臓の小葉中心帯に病理組織学的変
707 化が認められ、主要な変化は肝細胞の混濁腫脹で示される変性であった。いくつかの
708 例では、軽度の脂肪変性も認められた。肝障害は若いラットでより顕著であった。ト
709 ランスアミナーゼの上昇と肝臓の病理学的変化の程度の間に関係がみられた。次に、3
710 週齢の雌性 SD ラット (1 群 15 匹)に 0、200 ppm の DMF を 1 又は 8 時間/日、4 週間全
711 身吸入ばく露し、各群 5 匹を、ばく露 1、2 又は 4 週間後に解剖した。ばく露 1 週間後
712 の両ばく露群で、AST 及び ALT 活性の上昇がみられた。肝臓における病理組織学的変
713 化は前実験と同じであった。変性は 1 時間ばく露群と比較し 8 時間ばく露群でより広
714 範で、8 時間/日、ばく露後 1 週間群で最も広範であった。ばく露後 2 及び 4 週間後
715 では、肝細胞の変性と著しい再生が両ばく露群に認められた (Tanaka 1971) (AEG
716 2011)。

717 • F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹)に、0、150、300、600、1,200 ppm (平均測定濃度 149、
718 302、587、及び 1,184 ppm)の DMF を 6 時間/日、5 日/週、12 週間吸入ばく露した。300
719 ppm 雄で 1 匹、1,200 ppm の雌雄で各 1 匹死亡がみられた (死亡日不明)。鼻の血性分泌
720 物 (crusty nose)が全てのばく露群で頻繁に観察されたが、ばく露濃度依存性はなかつ
721 た。1,200 ppm の雌雄で体重が減少した。雌雄で血清コレステロールのばく露濃度依存
722 性の増加がみられ、600 及び 1,200 ppm では有意であった。1,200 ppm の雌で、中心静
723 脈の近くの肝細胞崩壊、線維化、クッパー細胞、マクロファージ及び肝細胞における
724 黄褐色の色素沈着、肝巨細胞化に伴う核と細胞サイズの変化及び肝細胞の細胞質の暗
725 い染色性が認められた。600 ppm の雌では、肝の色素沈着は少なく、崩壊又は線維化
726 は認められず、核の大きさと細胞質の変化は 1,200 ppm より少なかった。300 ppm の雌
727 の肝病変は、かろうじて識別可能な核の大きさ及び細胞質の変化であった。著者ら
728 は、崩壊や線維化が殆ど又はまったくない例を除いて、同様の肝臓の変化がばく露群

729 の雄で観察されたと述べている。1,200 ppm 群で死亡した雌雄各 1 匹の肝臓では広範な
730 崩壊、壊死及び色素沈着が認められ、1 匹の肝臓で(性別不明)無数の有糸分裂像が認め
731 られた (Craig et al. 1984) (AEGLE 2011) (IRIS 1990)。

732 • F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹)に 0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を、6 時間/
733 日、5 日/週、13 週間全身吸入ばく露した。雌雄とも死亡はみられなかった。一般状態
734 でも特記すべき所見はみられなかった。雌雄とも 400 ppm 以上の群で体重増加の抑制
735 がみられた。摂餌量は、雄は 800 ppm 群で、雌は 200 ppm 以上の群で抑制がみられ
736 た。血液学的検査では、雄は 50 ppm 以上の群で血小板数の増加と平均赤血球容積
737 (MCV)の減少、100 ppm 以上の群で赤血球数の増加、200 ppm 以上の群で平均赤血球へ
738 モグロビン(MCH)の減少、400 ppm 以上の群では平均赤血球へモグロビン濃度
739 (MCHC)の減少、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
740 の短縮がみられ、800 ppm 群では単球比の増加がみられた。雌は 100 ppm 以上の群で
741 血小板数の増加、200 ppm 以上の群で赤血球数の増加と MCV 及び MCH の減少、800
742 ppm 群でプロトロンビン時間の延長がみられた。血液生化学的検査では雄は 50 ppm 以
743 上の群で総コレステロール及びリン脂質の増加、400 ppm を除く 50 ppm 以上の群で総
744 蛋白の増加、400 ppm を除く 100 ppm 以上の群でアルブミンの増加、400 ppm 以上の群
745 でグルコースの減少、800 ppm 群は総ビリルビンの増加と AST、ALT 及び LDH 活性の
746 上昇、トリグリセライドの減少がみられた。雌は 50 ppm 以上の群で総コレステロール
747 とリン脂質の増加、200 ppm 以上の群でトリグリセライドの増加、400 ppm 以上の群で
748 総ビリルビンの増加と ALT、ALP 及び γ -GTP 活性の上昇、800 ppm 群で LDH 及び
749 AST 活性の上昇がみられた。臓器重量では雌雄の 50 ppm 以上の群で肝臓の高値、雄の
750 400 ppm 以上の群で精巢の高値がみられた。雌では 200 ppm 以上の群で腎臓の高値、
751 800 ppm 群で胸腺の低値がみられた。病理組織学的検査では、雄は 200 ppm 以上の群
752 で肝臓の単細胞壊死と小葉中心性肝細胞肥大がみられ、400 ppm 以上の群でヘモジデ
753 リン沈着と肝細胞の分裂像増加もみられた。雌は 200 ppm 以上の群で肝臓に単細胞壊
754 死、ヘモジデリン沈着及び肝細胞の分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に小葉中
755 心性肝細胞肥大がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及
756 びヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少
757 数例にみられた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

758 • F344 ラット (1 群雌雄各 30 匹)に、0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/
759 日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した (NTP Toxicity Reports Series. Number 22 (NPT tox
760 22))。全ての動物は生存した。400 及び 800 ppm 群で時々鼻及び眼の排出物がみられ、
761 軽度の刺激性がみられた。400 ppm 以上の雌雄で体重の減少及び体重増加の抑制と、
762 ALT、SDH)、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ及び胆汁酸塩の変化がみられた。全ての
763 ばく露群で血清コレステロールが増加した。100 ppm 以上の雄及び全てのばく露群雌
764 で肝臓の絶対及び相対重量が僅かに増加した。400 ppm 以上の雌雄で、僅か～中等度
765 の中心静脈周辺の肝細胞の壊死及び金褐色の色素を含むマクロファージの存在がみら
766 れた。800 ppm の雌で発情周期の延長がみられた。腎機能、血圧、心電図、精子運動
767 性では、ばく露関連の影響は観察されなかった。NTP は 200 ppm で肝臓に病理組織学

768 的变化がみられなかったことから、NOAEL を 200 ppm としている (Lynch et al. 2003)
769 (NTP 1992) (AEGL 2011)。
770 ・ F344 ラット (1 群雌雄各 50 匹)に 0、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日/
771 週、104 週間全身吸入ばく露した結果、生存率は雄では対照群と差はみられず、雌では
772 800 ppm 群で低下した。全ばく露群に DMF ばく露による一般状態の異常はみられなか
773 った。体重は、雌雄とも全ばく露群で濃度依存性の増加抑制を示した。摂餌量は、雌
774 雄とも全ばく露群でばく露 1 週目に低値がみられ、雄の 800 ppm 群ではその後も低値
775 で推移し、雌では濃度依存性の低値で推移した。血液学的検査では、雄でばく露濃度
776 に対応していないが MCV の減少と血小板数の増加がみられた。雌では全ばく露群に
777 MCV、MCH の減少、400 ppm 以上の群に赤血球数の増加、ヘモグロビン濃度、ヘマト
778 クリット値及び MCHC の減少、800 ppm 群に血小板数の増加がみられた。血液生化学
779 的検査では、雄で全ばく露群に総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質及びカル
780 シウムの増加、ALT、 γ -GTP 及び AST 活性の上昇並びにナトリウムの減少、400 ppm
781 以上の群に ALP 活性の上昇、800 ppm 群にグルコースの減少と LDH 活性の上昇がみら
782 れた。雌では、全ばく露群に総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質及び尿素窒
783 素の増加、ALT、 γ -GTP 及び AST 活性 (統計的有意差なし)の上昇、400 ppm 以上の群
784 に ALP 活性の上昇、800 ppm 群に CPK 活性の上昇とカリウム及び無機リンの増加がみ
785 られた。尿検査では、雌の 800 ppm 群に pH の低下、蛋白の陽性度とケトン体の陽性例
786 の増加がみられた。病理組織学的検査の結果、肝臓では雌雄の 800 ppm 群で、小葉中
787 心性の肝細胞壊死による死亡例がみられたが、104 週間まで生存した動物の肝臓では、
788 これを含む壊死性変化の増加は認められなかった。又、雄の全ばく露群に肝海綿状変
789 性の増加が認められた。雄の 400 ppm 以上の群で明細胞性小増殖巣と好酸性小増殖巣
790 の増加、800 ppm 群で好塩基性小増殖巣と混合性小増殖巣の増加が認められた、雌の
791 全ばく露群で明細胞性小増殖巣と好塩基性小増殖巣の増加、400 ppm 以上の群で好酸
792 性小増殖巣の増加が認められた。他の臓器では、雄では全ばく露群で鼻腔に鉍質沈着
793 の増加が、400 ppm 以上の群で腎臓に好酸体の増加が認められ、800 ppm 群で腎機能障
794 害の増悪、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化の増加と異物性鼻炎の減少が認められ
795 た。雌では全ばく露群で鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の減少、400 ppm 以上の群
796 で骨髄に肉芽の増加が認められ、800 ppm 群で脾臓のヘモジデリンの沈着と髄外造血
797 及び骨の骨硬化症(自然発生病変)の減少が認められた (Senoh et al. 2004) (JBRC
798 2000a)。
799 ・ SD ラット (1 群雌雄各 87 匹)に、0、25、100、400 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/
800 週、2 年間吸入ばく露した。100 ppm 以上の群の雄と 400 ppm 群の雌で体重が減少し、
801 100 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。100 ppm 以上の群の雌雄で、
802 SDH 活性、肝臓相対重量、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性のリポフスチン及びヘ
803 モジデリン蓄積が増加した。400 ppm 群の雌雄で肝細胞の小葉中心性単細胞壊死、100
804 ppm 以上の群の雄で肝限局性嚢胞性変性、100 ppm 以上の群の雄と 400 ppm 群の雌で
805 肝明細胞性細胞巣及び 400 ppm 群の雌で好酸性細胞巣が増加した (Malley et al.1994)
806 (AEGL 2011)。
807

808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847

[マウス]

- ・ BDF1 マウス (1 群雌雄各 10 匹)に 0、100、200、400、800、1,600 ppm の DMF を、6 時間/日、5 日間/週、2 週間全身吸入ばく露した。雌雄とも死亡はなく、一般状態に変化はみられなかった。雌雄の 1,600 ppm 群で体重増加の抑制がみられた。摂餌量は、雄は 800 ppm 群で、雌は 800 ppm 以上の群で抑制がみられた。血液学的検査では、雄は一部の項目に変化がみられたが、濃度に依存した変化ではなかった。雌は 100 ppm 以上の群で血小板数の増加、1,600 ppm 群で赤血球数及びヘモグロビン濃度の増加、分葉核好中球比の上昇、リンパ球比の低下がみられた。血液生化学的検査では雄は 1,600 ppm 群でアルブミン及び総コレステロールの増加、A/G 比、AST 及び ALT 活性の上昇がみられた。雌は 400 ppm を除く 100 ppm 以上の群で、総コレステロールの増加、800 ppm 群で AST 活性の上昇がみられた。1,600 ppm 群ではアルブミンの増加、ALT 活性の上昇、グルコースの低下がみられた。臓器重量では、雄は 400 ppm 以上の群で肝臓の高値、1,600 ppm 群では胸腺の低値がみられた。雌は 200 ppm と 1,600 ppm 群で肝臓の高値、1,600 ppm 群で腎臓及び肺の高値と胸腺の低値がみられた。病理組織学的検査では雄は 200 ppm 以上の群で肝臓の小葉中心性変性が認められ、200 ppm 群のみ巣状壊死が認められた。1,600 ppm 群では、肝臓の単細胞壊死 (軽度～強度)と胸腺の萎縮が認められた。雌は 800 ppm 群で肝臓の小葉中心性変性と心臓の炎症、1,600 ppm 群で肝臓の小葉中心性変性及び単細胞壊死(軽度～強度)、胸腺の萎縮、肺の胸膜炎が認められた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。
- ・ B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹)に 0、150、300、600、1,200 ppm (平均測定濃度、149、302、587、1,184 ppm)の DMF を 6 時間/日、5 日/週、12 週間ばく露した。150 ppm の雄 1 匹、600 ppm の雄 2 匹及び 1,200 ppm の雄 5 匹と 1,200 ppm の雌 3 匹が瀕死又は死亡した。体重にばく露の影響はみられず、血液学又は臨床化学パラメータには、毒性の徴候又は異常は観察されなかった。死亡動物の剖検から、1,200 ppm の雌雄各 1 匹に肝細胞の単細胞壊死がみられた。生存動物の剖検の結果、600 ppm の雌雄各 1 匹、1,200 ppm の雌 2 匹の肝臓で退色及び変性の病巣が観察された。雄の肝臓の変化は、1,200 ppm の 3 匹と 600 ppm の 2 匹に黄褐色の色素を含む食細胞の存在と崩壊の領域がみられた。300 ppm の雄 1 匹には大きな凝固壊死巣が認められた。雌では、肝臓の壊死は、150、600 及び 1,200 ppm で 1、1 及び 2 匹に観察された。又、色素を含む食細胞は、600 及び 1,200 ppm の 3 匹にのみ存在していた。全ばく露群に濃度依存性の中心静脈周囲の肝細胞の巨細胞化がみられた (Craig et al. 1984) (AEGL 2011)。
- ・ BDF1 マウス (1 群雌雄各 10 匹)に 0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を、6 時間/日、5 日間/週、13 週間全身吸入ばく露した。雌雄とも死亡はなく、一般状態に変化はみられなかった。雄は全ばく露群に体重増加の抑制がみられ、雌では変化はみられなかった。摂餌量は、雄は 800 ppm 群で抑制、雌では変化はみられなかった。血液学的検査では、雄は 50 ppm 以上の群で血小板数の増加、800 ppm を除く 50 ppm 以上の群で MCV の減少、100 ppm～400 ppm 群でヘマトクリット値の減少、200 ppm と 400 ppm 群でヘモグロビン濃度と MCH の減少、800 ppm 群で白血球数の減少がみられた。雌は 100 ppm 以上の群で血小板数の増加、800 ppm を除く 100 ppm 以上の群で MCV の減少、200 ppm 以上の群でリンパ球比の増加と分葉核好中球比の減少、200 ppm と 400

848 ppm 群で MCH の減少がみられた。血液生化学的検査では雄は 100 ppm と 400 ppm 群
849 で総コレステロールの増加、100 ppm で ALP 活性の低下、800 ppm 群で ALP 活性の上
850 昇、800 ppm 群で A/G 比の増加、ALT、AST 及び LDH 活性の上昇がみられた。雌は
851 50 ppm 以上の群で総コレステロールの増加、100 ppm~400 ppm 群で ALP 活性の低
852 下、200 ppm 以上の群で ALT 活性の上昇、800 ppm 群で尿素窒素の増加、A/G 比の上
853 昇及び LDH 活性の上昇がみられた。臓器重量では、雄は 50 ppm 以上の群で肝臓の高
854 値、雌雄の 800 ppm 群で肺の高値がみられた。病理組織学的検査では、雄は 200 ppm
855 群で腎臓の近位尿細管空胞化の減少が認められ、400 ppm 群では、腎臓の近位尿細管
856 空胞化の減少する個体が増加し、800 ppm 群では、全例に肝臓の単細胞壊死と小葉中
857 心性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管空胞化の減少が認められた。雌は 50 ppm 群で肝臓
858 の単細胞壊死、800 ppm 群で肝臓の小葉心性肝細胞肥大が認められた。雄の 200 ppm
859 と 800 ppm 群で尿 pH の低下がみられた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

860 ・B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹)に、0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時
861 間/日、5 日/週、13 週間全身吸入ばく露した (NPT tox 22)。ばく露関連死は観察されな
862 かった。800 ppm の雌雄で体重増加が抑制された。全てのばく露群で肝重量の濃度依
863 存性の増加がみられ、200 ppm 以上で有意であった。全ての雄ばく露群と 100 ppm 以
864 上の雌で、僅か~軽度の小葉心性肝細胞肥大がみられた。雌で用量依存性の発情周
865 期の延長がみられた。雄の精子運動性は、ばく露関連の影響は観察されなかった
866 (Lynch et al. 2003) (NTP 1992) (AEGLE 2011)。

867 ・BDF1 マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、0、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/
868 日、5 日/週、104 週間全身吸入ばく露した結果、生存率は、雄では対照群と差はみら
869 れず、雌では 400 ppm 群で低下した。全ばく露群で一般状態に異常はみられなかつ
870 た。体重は、雄の全ばく露群で濃度依存性の増加抑制がみられ、雌では 800 ppm 群で
871 増加抑制がみられた。摂餌量は、雌雄とも全ばく露群でばく露開始から 1 週目に低値
872 がみられ、雄の 800 ppm 群では 5 週から 78 週まで、雌の 800 ppm 群では 30 週までと
873 102 週及び 104 週で低値がみられた。血液学的検査では、雌雄の全ばく露群で MCV、
874 MCH、MCHC 及び好酸球比の減少と血小板数の増加がみられ、雄の全ばく露群で、赤
875 血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、雌の全ばく露群でリンパ球比
876 の減少がみられた。血液生化学的検査では、雌雄の全ばく露群で総蛋白、総コレステ
877 ロール及びカルシウムの増加、AST、ALT、LDH、ALP 及び CPK 活性の上昇がみられ
878 た。雄の全ばく露群でカリウムの減少、400 ppm 以上の群でアルブミンと尿素窒素の
879 増加及びグルコースの減少、800 ppm 群で総ビリルビンの増加がみられた。雌の全ば
880 く露群で、アルブミン、総ビリルビン及び尿素窒素の増加、400 ppm 以上の群で無機
881 リンの増加とクロールの減少がみられた。尿検査では、雄の 400 ppm 以上の群で蛋白
882 の陽性度とケトン体の陽性例の減少、雌の 800 ppm 群で蛋白の陽性度の減少がみられ
883 た。病理組織学的検査の結果、肝臓では、雄の全ばく露群で好酸性小増殖巣や明細胞
884 性小増殖巣の増加と小葉中心性の核異型及び単細胞壊死や小葉心性肝細胞肥大が認
885 められた。雌の全ばく露群で好酸性小増殖巣の増加と小葉心性肝細胞肥大が観察さ
886 れ、単細胞壊死の増加は認められなかった。800 ppm 群に小葉中心性の核異型の増加
887 が認められた。他の臓器では、雄の全ばく露群で鼻腔に嗅上皮のエオジン好性変化の

888 減少と脾臓に髄外造血の増加、400 ppm 以上の群で腎臓に硝子滴の増加と副腎の皮質
889 過形成の減少、800 ppm 群で鼻腔の骨肥厚の発生と嗅上皮の呼吸上皮化生の増加、肺
890 に泡沫細胞の出現の増加が認められた。雌の全ばく露群で鼻腔に嗅上皮の呼吸上皮化
891 生の増加、副腎に紡錘形細胞増生の減少、脾臓に髄外造血の増加、800 ppm 群で鼻腔
892 の骨肥厚の発生、鼻腺の呼吸上皮化生、嗅上皮のエオジン好性変化及び呼吸上皮のエ
893 オジン好性変化の増加、肺に炎症性細胞浸潤の減少、下垂体に過形成の減少、子宮に
894 嚢胞状内膜過形成の減少が認められた (Senoh et al. 2004) (JBRC 2000b)。

895 ・ICR マウス(雌雄各 78 匹)に、0、25、100、400 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/週、
896 18 ヶ月間吸入ばく露した。100 又は 400 ppm の雌雄で体重及び体重増加が増加した。
897 100 ppm 以上の群の雄と、400 ppm 群の雌で、肝臓の絶対及び相対重量は増加した。す
898 べてのばく露群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大がみられ、肝細胞の小葉中心性単細
899 胞壊死及びリポフスチンとヘモジデリンの蓄積を伴うクッパー細胞の過形成の発生率
900 が増加し、好酸性細胞巣及び混合細胞巣は濃度依存性に増加した (Malley et al.1994)
901 (AEGl 2011)。

902

903 [サル]

904 ・成熟カニクイザル(雄 2 匹)に、500 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日/週、2 週間吸入ばく
905 露した結果、毒性徴候はみられず、血液学及び血清生化学パラメータの異常もみられ
906 なかった (Hurtt et al.1991) (AEGl 2011)。

907 ・成熟カニクイザル (雄 5 匹、雌 3 匹)に、0、30、100、500 ppm の DMF を、6 時間/日、
908 5 日/週、13 週間ばく露した結果、一般状態、体重、血液学的検査、血清生化学検査、
909 尿検査、精液検査及び剖検所見に、ばく露関連の変化は観察されなかった (Hurtt et
910 al.1992) (AEGl 2011)。

911

912 経口投与/経皮投与

913 ・SD ラット (1 群雌雄各 10 匹)に、200、1,000、5,000 ppm の DMF を含む飼料を 90 日間
914 混餌投与 (約 12、60、300 mg/kg 体重/日)した結果、全ての群で死亡はみられなかつ
915 た。1,000 ppm の雌で肝臓相対重量が僅かに増加したが、病理組織学的所見との相関は
916 みられなかった。又、高コレステロール血症及びリン脂質の上昇がみられ、白血球数
917 の増加と赤血球数の減少がみられた。5,000 ppm の雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の
918 減少がみられた。僅かな貧血、白血球増加、高コレステロール血症及びリン脂質濃度
919 の上昇がみられた。肝臓相対重量の増加と病理組織学的検査で軽度の肝障害がみられ
920 た。1,000 及び 5,000 ppm の肝臓相対重量の増加に用量依存性があった (Kennedy &
921 Sherman 1986) (SIDS 2003)。

922 ・ラットに 215、430、960、4,800 mg/kg 体重/日の DMF を 30 日間の経皮投与した結果、
923 用量依存性の ALT、AST、ALP、コリンエステラーゼ、 γ -GTP、血清及び肝ホモジネー
924 トの脂質の変化がみられた (Bainova & Antov 1980) (EHC 1991)。

925 ・ウサギに 2,000 mg/kg 体重/日の DMF を 9 日間経皮投与した結果、食欲不振、チアノー
926 ゼ、肝臓の壊死を伴う死亡がみられた (Kennedy& Sherman 1986) (EHC 1991)。

927

928 オ 生殖毒性

929 吸入ばく露

- 930 ・SD ラット (1 群 17~18 匹)に、0、221、522 ppm の DMF を妊娠 4~8 日に 6 時間/日吸
931 入ばく露し、妊娠 20 日に帝王切開した。522 ppm 群で妊娠 13 日以前の早期吸収胚数
932 と吸収胚率の増加が見られた。221 及び 522 ppm 群で平均胎児体重が減少したが、胎
933 児の外表、骨格に奇形や変異は認められなかった (AEGL 2011)。
- 934 ・SD ラット (1 群 21 匹)に、0、30、300 ppm の DMF を妊娠 6~15 日に 6 時間/日で吸入
935 ばく露した。妊娠 21 日に帝王切開した。300 ppm 群の母動物で妊娠 6~15 日に体重増
936 加の抑制がみられた (対照群の 78%、 $p<0.05$)。300 ppm 群で胎児の平均体重が減少し
937 した (対照群の 96%、 $p<0.05$)。胎児の骨格の骨化に変化はみられず、ばく露に関連した
938 奇形は認められなかった (Lewis et al.1992) (AEGL 2011)。
- 939 ・雌雄の F344 ラット及び B6C3F1 マウスに DMF を 13 週間全身吸入ばく露した試験
940 (NPT tox022)で、0、50、200、800 ppm の DMF ばく露群の膣細胞診及び精子検査が実
941 施された。発情周期の延長がラットでは 800 ppm 群で、マウスでは用量依存的にみら
942 れた。雄の精子運動性には、ばく露の影響はみられなかった (NPT 1992) (ACGIH
943 2018)。
- 944 ・ウサギ(1 群 15 匹)に、0、50、150、450 ppm の DMF を妊娠 7~19 日に 6 時間/日で吸
945 入ばく露した結果、450 ppm で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児に体重減少や
946 奇形 (臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨の異常、二分脊椎)、変異の増加が認められた
947 (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。

948

949 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 950 ・ラットに 0、166、503、1,510 mg/kg 体重の DMF を妊娠 6~15 日に経口投与した結果、
951 503 mg/kg 以上で母動物に体重増加抑制がみられ、胎児に吸収胚の増加、胎児・胎盤重
952 量の減少、奇形 (尾の低形成、小顎症、肋骨・胸骨・脊椎の異常、口蓋裂、鎖肛、全
953 身浮腫、開眼)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- 954 ・ウサギに 0、100、200、400 mg/kg 体重の DMF を妊娠 6~18 日に経皮投与 (閉鎖適用)
955 した結果、400 mg/kg で母体に軽度の体重増加抑制がみられ、胎児に奇形 (臍帯ヘルニ
956 ア、胆のう欠損)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- 957 ・マウスに 0、1,000、4,000、7,000 ppm の DMF を飲水投与し、一世代試験を実施した。
958 その結果、1,000 ppm 以上で F0 の雌雄動物に肝臓重量の増加がみられ、4,000 ppm 以
959 上で受胎能の低下、7,000 ppm で体重減少がみられた。交配試験では 1,000 ppm 以上で
960 F2 の同腹児数及び生存児体重の減少、頭骨・距骨の奇形、生殖能の減少、4,000 ppm
961 以上で F1 の生後生存率の低下、体重減少がみられた (Fail et al. 1998) (産衛 2014)。

962

963 カ 遺伝毒性

- 964 ・DMF は *in vitro* で、細菌を用いた復帰突然変異試験の S9mix 存在下で 1 件の陽性報告
965 があるが、他の多くの試験は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。ネズミチフス
966 菌 TA1535 の *umu* 試験、酵母の RAD54 発現試験も陰性であった。ヒト及びマウス初代
967 肝細胞、並びにヒト培養細胞株を用いた不定期 DNA 合成試験は、S9mix の有無にかか

968 わらず陰性であった。ヒト肝細胞を用いた DNA 切断及び DNA 酸化は陽性、ヒトリン
 969 パ芽球様細胞を用いた DNA 損傷は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣
 970 (CHO)細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。
 971 マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験の S9mix 非存在下で 1 件の陽性
 972 報告があるが、他の報告は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。CHO 細胞、ラッ
 973 ト肝細胞 (RL1)及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で 1 件の陽性報告が
 974 あるが、他の報告は陰性であった。In vivo では、ラットを用いたコメットアッセイは陽
 975 性、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。ラットを用いた染色体異
 976 常試験は陰性、マウスを用いた小核試験で 1 件の陽性報告があるが他の報告は陰性で
 977 あった。ラット及びマウスを用いた優性致死試験及びショウジョウバエを用いた伴性
 978 劣性致死試験は陰性であった (IARC 1999) (IARC 2018) (MAK 1997) (厚労省)。

979

980 生殖細胞変異原性

981 • DMF は *in vitro* で、細菌を用いた復帰突然変異試験の S9mix 存在下で 1 件の陽性報告
 982 があるが、他の多くの試験は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。マウスリンフ
 983 オーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験の S9mix 非存在下で 1 件の陽性報告がある
 984 が、他の報告は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。CHO 細胞及びラット肝細胞
 985 (RL1)を用いた染色体異常試験は陰性、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で
 986 1 件の陽性報告があるが、もう 1 件の報告は陰性であった。In vivo では、ラットを用い
 987 たコメットアッセイは陽性、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。
 988 ラットを用いた染色体異常試験は陰性、マウスを用いた小核試験で 1 件の陽性報告が
 989 あるが他の報告は陰性であった。ラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であ
 990 った (IARC 1999) (IARC 2018) (MAK 1997) (厚労省)。

991

試験方法		使用細胞種・動物種・用量	結果
<i>In vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、 100 ~10,000 µg/plate (±S9mix)	—
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538、0.65×10 ⁻⁵ - 1.3×10 ⁻³ M (±S9mix)	—
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538、10~10,000 µg/plate (±S9mix)	—
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA1537、 4 - 2,500 µg/plate (±S9mix)	—
		TA98、TA1538、4 - 2,500 µg/plate (-S9mix) (+S9mix)	+
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA98、TA1537、 大腸菌WP2uvrA /pKM101、0.005~5 % (±S9mix)	—
	umu試験	ネズミチフス菌TA1535、4% (v/v) (+S9mix)	—
	RAD54-GFPアッセイ	酵母GenT01/GenC01 (control strain)、~257 mM (18 800 µg/mL) (RAD54 : DNA修復遺伝子)	—
	不定期DNA合成試験	ヒト肝細胞初代培養、~10 mM	—
		B6C3F1マウス及びシリアンハムスターの初代肝細胞、10 ⁻² M、18時間 (非代謝活性化)	—
HeLa S3細胞、0.01~100 µg/mL (±S9mix)		—	
ヒト線維芽細胞(W1-38)、1.1~90 µg/mL (-S9mix) 2-30 µg/mL (+S9mix)		—	

試験方法	使用細胞種・動物種・用量	結果	
	ヒト線維芽細胞(皮膚由来)、0.032~100 µg/mL (+S9mix)	-	
二本鎖DNA切断	ヒト肝細胞、1.5~100 mM (リン酸化ヒストンH2AX(γH2AX)を指標)	+	
DNA酸化	ヒト肝細胞HL-7702、40、100 mM (8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン(8-OH-dG)を指標)	+	
DNA損傷	ヒトリンパ芽球様細胞TK6、~10 mM(731 µg/mL) Green Screen HC GADD45α-GFP遺伝毒性アッセイ	-	
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞、0.00625~0.1% (±S9mix)	-	
	CHO細胞、50~5,000 µg/mL (-S9mix)	-	
	160~5,000 µg/mL (+S9mix)	-	
	CHO細胞、0.1~100 µg/mL (±S9mix)	-	
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマL5178Y細胞、0.125 ~5.0 µL /mL (±S9mix)	-	
	マウスリンフォーマL5178Y細胞、46.9~3,000 µg/mL、4時間 (±S9mix)	-	
	マウスリンフォーマL5178Y細胞、1.3~5.0 µL/mL、4時間 (±S9mix)	-	
	マウスリンフォーマL5178Y細胞、312.5~5,000 µL/mL、4時間 (-S9mix)	+	
	(+S9mix)	-	
	ヒト肺線維芽細胞 (HSC172) (ジフテリア毒素耐性)、0.2~0.5 mg/mL (±S9mix)	-	
染色体異常試験	CHO細胞、1,600~5,000 µg/mL (-S9mix)	-	
	1,000~5,000 µg/mL (+S9mix)	-	
	RL1細胞、75~300 µg/mL (-S9mix)	-	
	ヒト末梢血リンパ球、1.1×10 ⁻² ~1.1 M (-S9mix)	-	
	ヒト末梢血リンパ球、10 ⁻⁷ ~10 ⁻² M (-S9mix)	+	
<i>In vivo</i>	コメットアッセイ	Wistarラット雌、リンパ球、50 mg/kg体重/日、14日間経口投与 (comet tail, average tail length, and tail moment)	+
	姉妹染色分体交換試験	CBA/Jマウス雄、骨髄細胞、2,500 mg/kg、腹腔内投与	-
	染色体異常試験	ラット雌雄、骨髄細胞、10~ 400 ppm、7時間/日、1又は5日間吸入ばく露	-
	小核試験	ICRマウス、骨髄細胞、0.4 ~1.6 mL/kg、腹腔内投与	-
		ICRマウス雄、骨髄細胞、0.425 ~1.70 mL/kg、腹腔内投与	-
		BALB/cマウス雄、骨髄細胞、0.2 ~2,000 mg/kg、腹腔内投与	-
		B6C3F1マウス、骨髄細胞、50% ~80%LD50、腹腔内投与	-
		Kunmingマウス雌雄、骨髄細胞、0.1 ~20 mg/kg、腹腔内投与	+
	優性致死試験	ラット雄、30~300 ppm、6時間/日、5日間吸入ばく露	-
		ラット雄、10、400 ppm、7時間/日、5日間	-
		NMRIマウス雄、400 µl/kg、腹腔内投与.	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエCanton-S 雄、3日間混餌又は1回注入投与(40,000 ppm)	-

- : 陰性 + : 陽性

992 キ 発がん性

993 吸入ばく露

994 ・F344 ラット (1 群雌雄各 50 匹)に、0、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間
 995 /週、104 週間全身吸入ばく露した。104 週における生存率は、雄では対照群と差はな
 996 かったが、雌では 800 ppm 群で対照群に比べ低下した。体重増加の抑制は雌雄とも全
 997 ばく露群でみられ、摂餌量の低値が雄の 800 ppm 群と雌の全ばく露群でみられた。雄
 998 の 400 ppm 以上と雌の 800 ppm で肝細胞腺腫、雌雄の 800 ppm で肝細胞がん、雄の
 999 400 ppm 以上と雌の 800 ppm で肝細胞腺腫又は肝細胞がん (合計)の発生率の増加が認
 1000 められた。前腫瘍性病変として、雄の 400 ppm 以上及び雌の 200 ppm 以上で肝臓の明
 1001 細胞性小増殖巣、雌雄の 400 ppm 以上で好酸性小増殖巣、800 ppm の雄で好塩基性小
 1002 増殖巣、混合性小増殖巣及び明細胞性小増殖巣の増加がみられた (Senoh et al. 2004)
 1003 (JBRC 2000a)。

表 1 DMF のがん原性試験における腫瘍発生数 (ラット) (Senoh et al. 2004)

濃度	対照群	200 ppm 群	400 ppm 群	800 ppm 群	Peto 検定
雄(動物数) (50) (50) (50) (50)					
肝臓 肝細胞腺腫	1		3	13**	20** ↑↑
肝臓 肝細胞がん	0		1	0	24* ↑↑
肝細胞腺腫 +肝細胞がん	1	4	13**	33*	↑↑
雌(動物数) (49) (50) (50) (50)					
肝臓 肝細胞腺腫	1	1	6	16**	↑↑
肝臓 肝細胞がん	0	0	0	5*	↑↑
肝細胞腺腫 +肝細胞がん	1	1	6	19**	↑↑

* P<0.05 **P<0.01 (Fisher 検定)

↑P<0.05 ↑↑P<0.01

1004 ・F344 ラット雄 (50 匹/群)に、0 (清浄空気)、200、400 ppm (v/v)の DMF 蒸気を 6 時間/
 1005 日、5 日間/週、104 週間吸入ばく露し、各吸入ばく露群に 0、800、1,600 ppm (w/w)の
 1006 DMF を 104 週間飲水投与した。肝細胞腺腫、肝細胞がん及びその合計の発生率は、対
 1007 照群又は濃度が一致する吸入ばく露単独群と飲水投与単独群のそれぞれと比較して、併
 1008 用ばく露群で増加した。併用ばく露によって誘発された肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生
 1009 率は、吸入と飲水の単一経路ばく露によって誘発された肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計
 1010 よりも大きかった。併用ばく露は腫瘍の悪性度を高めた (Ohbayashi et al. 2009)。

表 2 DMF のがん原性試験における腫瘍発生数 (ラット) (Ohbayashi et al.(2009))

吸入濃度(ppm)	0 ppm 群			200 ppm 群			400 ppm 群		
	0	800	1,600	0	800	1,600	0	800	1,600
動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
死亡又は瀕死	9	16	10	14	14	9	13	7	12
肝細胞腺腫	1	6 ^a	8 ^a	15 ^a	28 ^{abc}	45 ^{abc}	26 ^a	43 ^{abc}	46 ^{abc}
肝細胞がん	0	0	4 ^a	1	6 ^{abc}	14 ^{abc}	2	12 ^{abc}	14 ^{abc}
肝細胞腺腫 +肝細胞がん	1	6 ^a	12 ^a	16 ^a	30 ^{abc}	46 ^{abc}	26 ^a	45 ^{abc}	47 ^{abc}
低分化型肝細胞がん	0	0	1	0	5 ^{abc}	5 ^{ac}	2	9 ^{abc}	9 ^{abc}

- ^a 非吸入及び非飲水ばく露群に比較して、
^b 非吸入ばく露の各濃度の飲水群に比較して、
^c 同濃度の吸入ばく露の非飲水ばく露群に比較して、P<0.05 (カイ二乗検定)

- 1011 • SD ラット (1 群雌雄各 87 匹)に、0、25、100、400 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/
 1012 週、2 年間吸入ばく露した。100 ppm 以上の雌雄で体重増加の抑制がみられた。100
 1013 ppm 以上の雄と 400 ppm の雌で肝明細胞性小増殖巣、400 ppm の雌で好酸性小増殖巣
 1014 の増加がみられた。この試験条件下で DMF はラットに発がん性を示さなかった
 1015 (Malley et al. 1994) (AEGLE 2011)。
 1016 • BDF1 マウス (1 群雌雄各 50 匹)に、0、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日
 1017 間/週、104 週間全身吸入ばく露した。104 週における生存率は、雄では対照群と差は
 1018 なかったが、雌は 400ppm 以上の群で低下した。体重増加の抑制は雄の全ばく露群と
 1019 雌の 800 ppm 群にみられた。雌雄の全ばく露群で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞がん、
 1020 雄の 200 及び 400 ppm 群で肝芽腫、雌雄の全ばく露群で肝細胞腺腫、肝細胞がん又は
 1021 肝芽腫(合計)の発生率の増加が認められた。前腫瘍性病変として、雌雄の全ばく露群で
 1022 肝臓の好酸性小増殖巣が、雄の全ばく露群で明細胞性小増殖巣の増加が認められた
 1023 (Senoh et al. 2004) (JBRC 2000b)。

表 3 DMF のがん原性試験における腫瘍発生数 (マウス) (Senoh et al. 2004)

濃度	対照群	200 ppm 群	400 ppm 群	800 ppm 群	Peto 検定
雄(動物数) (50) (50) (49) (50)					
肝臓 肝細胞腺腫	6	36**	41**	41**	↑↑
肝臓 肝細胞がん	2	12**	16**	16**	↑↑
肝臓 肝芽腫	0	13**	7**	4	
肝臓 肝細胞腺腫 +肝細胞がん+肝芽腫	8	42**	46**	44**	↑↑
雌(動物数) (49) (50) (50) (49)					
肝臓 肝細胞腺腫	1	42**	47**	48**	↑↑
肝臓 肝細胞がん	3	25**	32**	35**	↑↑
肝臓 肝芽腫	0	0	4	0	
肝臓 肝細胞腺腫 +肝細胞がん+肝芽腫	3	45**	49**	49**	↑↑

* P<0.05 **P<0.01 (Fisher 検定)

↑P<0.05 ↑↑P<0.01

- 1024 • ICR マウス (1 群雌雄各 78 匹)に、0、25、100、400 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/
 1025 週、18 ヶ月間吸入ばく露した結果、400 ppm の雌雄で体重に影響はみられなかった。雌
 1026 雄の全てのばく露群で、好酸性小増殖巣及び混合性小増殖巣の濃度依存性の増加がみら
 1027 れた。この試験条件下で、DMF はマウスに発がん性を示さなかった (Malley et al.1994)
 1028 (AEGLE 2011)。

ク 神経毒性

- 1030 • 調査した範囲内では、報告は得られていない。

1031

- 1032 ケ その他の試験
- 1033 ・ハムスター胎児細胞を用いた形質転換試験では陰性であった (IARC 1999)。
- 1034 ・ハムスター-BHK21 細胞を用いた形質転換試験では陰性と陽性の報告があった (EHC
- 1035 1991)。
- 1036
- 1037 (2)ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)
- 1038 ・DMF はかすかなアミン臭を有している (Budavari et al. 1996) (AEGl 2011)。
- 1039 ・DMF の嗅覚閾値は 0.047~100 ppm の範囲で、100 ppm は recognition 閾値、0.047 ppm
- 1040 は detection 閾値なのか recognition 閾値なのか報告されていない(EPA 1992) (AEGl
- 1041 2011)。
- 1042 ・DMF の嗅覚閾値は 2.2 ppm と報告されており、故意に注意をそらされた人の 50 %未満
- 1043 が 10 ppm の許容濃度(TLV)で臭いを知覚すると報告されている (Amoore & Hautala
- 1044 1983) (AEGl 2011)。
- 1045
- 1046 ア 急性毒性
- 1047 ・DMF の急性致死データの報告はない (AEGl 2011)。
- 1048 ・DMF が偶発的に体の約 20 %にかかった 52 歳の男性は、肌を洗浄後、再び着衣し、車
- 1049 で帰宅した (45 分)。DMF の強烈な臭気が事故後の工場と男性の車内で認められた。
- 1050 即時症状 (immediate symptoms)は皮膚の炎症や充血に限定され、食欲不振が 1~2 日後
- 1051 に生じた。事故の 62 時間後心窩部痛が生じ、痛みは腹部、胸部及び大腿全体に広が
- 1052 り、続いて嘔吐が起こった。病院入院時、高血圧を呈し、足の脱力感と協調運動障害
- 1053 を訴えたが客観的な神経学的変化はみられなかった。僅かな腹部圧痛が認められた。
- 1054 白血球数及び血清抱合ビリルビンと総ビリルビン、AST 及び ALT 活性の上昇がみられ
- 1055 た。尿中ポルフォビリノーゲンが、患者が腹痛を経験した 3 日間陽性であった。心電
- 1056 図で僅かな ST 及び T 波の低下が認められたが退院前に正常に戻った。ばく露後 11 日
- 1057 目の肝臓の吸引生検で、僅かな隔壁性肝線維症及び単核細胞の集積がみられた。ばく
- 1058 露後 15 日目の退院時は何の症状もなかった (Potter 1973) (AEGl 2011)。
- 1059 ・21 歳の男性は、工作中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量及び経路は明らかではな
- 1060 い)入院した。入院では男性は背部に放散する腹部痛を訴えた。悪心、嘔吐、心窩部圧
- 1061 痛及び手と前腕に紅斑性発疹が生じた (DMF との直接皮膚接触を示唆する)。血清アミ
- 1062 ラーゼレベルは 2,400 IU/L に増加したが、胆嚢造影図及び経静脈性胆道造影は正常で
- 1063 あった。事故後、工場の記録で、28 歳の男性同僚が以前 DMF に偶発的にばく露後、
- 1064 病院に入院していたことが判明した。ばく露経路が明らかではなかったが、この患者
- 1065 は手と前腕に多くの紅斑性発疹があり、上腹部痛、悪心、嘔吐及び心窩部圧痛を呈し
- 1066 た。血清アミラーゼレベルは測定されなかったが、胆嚢造影図は正常であった。経過
- 1067 観察で、患者は心窩部痛を継続的に訴えた。工場の残りの 3 人の労働者の症状とし
- 1068 て、特に飲酒後において、間欠的な消化器症状、ばく露部位の紅斑、及び掻痒がみら
- 1069 れた (Chary 1974) (AEGl 2011)。
- 1070

- 1071 イ 刺激性及び腐食性
- 1072 ・ DMF が偶発的に体の約 20 %にかかった 52 歳の男性は、肌を洗浄後、再び着衣し、車
- 1073 で帰宅した (45 分)。即時症状 (immediate symptoms)は皮膚の炎症や充血に限定されて
- 1074 いた (Potter 1973) (AEGl 2011)。
- 1075 ・ 21 歳の男性は、工作中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量及び経路は明らかではな
- 1076 い)入院した。手と前腕の紅斑性発疹が生じた (DMF との直接皮膚接触を示唆する)。
- 1077 28 歳の男性が DMF に偶発的にばく露した。ばく露経路が明らかではなかったが、こ
- 1078 の男性は手と前腕に多くの紅斑性発疹があった (Chary 1974) (AEGl 2011)。
- 1079 ・ ブルガリアのポリアクリロニトリル繊維の製造工場では DMF を 3~5 年間ばく露された
- 1080 29 人の労働者と 28 人の非ばく露労働者の研究で、10~20 ppm 又はその 3~6 倍の
- 1081 DMF のばく露で眼に対する刺激性がみられた (Khinkova et al..1980) (ACGIH 2018)
- 1082
- 1083 ウ 感作性
- 1084 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。
- 1085
- 1086 エ 反復ばく露毒性 (生殖毒性、遺伝毒性、発がん性、神経毒性は別途記載)
- 1087 ・ 合成皮革工場では DMF にばく露した労働者における肝機能異常の有病率について横断的
- 1088 研究が行われた。対象は、75 人のばく露労働者 (平均雇用期間 3.8 年)と、年齢、性
- 1089 別、社会的身分及び居住地のマッチした 75 人の非ばく露者である。これらの労働者
- 1090 は、大体 10 ppm 未満の DMF にばく露されていたが、生物学的モニタリングにより過
- 1091 剰ばく露が時々あることが明らかになった。ばく露労働者は飲酒後、50 %が消化器
- 1092 症状を訴え、40 %はジスルフィラム服用後に生じる症状に類似した症状を訴えた (顔
- 1093 面紅潮[38 %]、動悸[30 %]、頭痛[22 %]、めまい[22 %]、身体潮紅[15 %]、振戦
- 1094 [14 %])。臨床化学パラメータの共分散分析で、対照群と比較しばく露労働者で ALT、
- 1095 AST、 γ -GTP 及び ALP 活性の上昇がみられた。ばく露労働者で異常なトランスアミナ
- 1096 ーゼ値を有していたのは 23 %で、対照群では 4 %であった。著者らは、8 時間 TWA 10
- 1097 ppm 未満の DMF の反復職業ばく露は肝機能を損なう可能性がある」と結論した (Fiorito
- 1098 et al. 1997) (AEGl 2011)。
- 1099 ・ 布にコーティングする工場労働者の中毒性肝炎の疑いに対して、臨床的、疫学的調査
- 1100 及び職場の環境評価が行われた。58 人の労働者が研究に参加し、全員少なくとも一種
- 1101 類の肝機能検査を受けた。46 人は、人口統計学的背景、職歴及び症状のアンケートを
- 1102 終了した。27 人は肝機能評価のため詳細な臨床評価を受けた。労働者は布コーティン
- 1103 グ過程において、換気の悪い区域で溶媒との直接の皮膚接触の防止措置のない状態で
- 1104 DMF にばく露された。アンケートや診療所のインタビューから、46 人中 31 人が胃腸
- 1105 障害、13 人が頭痛やめまい、11 人が飲酒後の顔面紅潮や動悸によって特徴づけられる
- 1106 アルコール不耐症の訴えがあった (飲酒回数は報告されていない)。58 人の労働者中 36
- 1107 人で AST 及び ALT 活性の上昇がみられ、19 人は正常上限の 2 倍、9 人は正常上限の 5
- 1108 倍であった。これら 36 人の従業員は、1 例以外は全て生産ラインの労働者であった
- 1109 (46 人中 35 人、非生産ラインの労働者 12 人中 1 人)。4 人の労働者の肝生検の組織学的
- 1110 検査で、中毒性の肝臓損傷がみられた。血清学的検査及び AST/ALT 比 1 未満によっ

1111 て、2人の感染性肝炎労働者、1人のアルコール性肝疾患労働者が除外された (Redlich
1112 et al. 1988) (AEGL 2011)。

1113 ・上記 Redlich らのコホート研究が再評価された。DMF ばく露を伴う仕事に就労してい
1114 たラテンアメリカ系男性労働者 41 人と、比較のために雇用前の集団から選ばれた非ば
1115 く露者 111 人において、全ての肝臓酵素プロファイルが測定された。対照群と比較
1116 し、ばく露群で ALT 活性の有意な上昇 ($P < 0.0001$)及び AST/ALT 比 ($1.0 <$ の比)の減少
1117 がみられたが、AST 活性に差はなかった。次の 14 ヶ月間の職場の継続的な監視で肝機
1118 能障害の新たな症例はなかった。これは、いくつかの技術的变化及び産業衛生上の変
1119 化とプロセスでの DMF 使用量の減少により、ばく露濃度が減少したためと考えられ
1120 た。著者らは、DMF の職場ばく露と肝障害の発生の因果関係は「ほぼ確実」と結論し
1121 た (Fleming et al. 1990) (AEGL 2011)。

1122 ・仕事で DMF にばく露された 126 人の男性労働者と 54 人の比較可能な非ばく露男性勞
1123 働者の肝機能が検討された。職場気中の DMF 濃度は $<0.1 \sim 37.9$ ppm の範囲で、ばく露
1124 群の尿中の DMF 代謝物 N-メチルホルムアミド(NMF)の濃度は、就業前 $0.05 \sim 22.0$
1125 mg/L、就業後 $0.9 \sim 100.0$ mg/L の範囲であった。飲酒後の顔面紅潮が非ばく露群で 4 %
1126 に対し、ばく露群で 70 %と高かった。ばく露群で γ -GTP 及び ALT 活性の有意な上昇
1127 がみられた。ばく露労働者はさらに DMF に高ばく露群 ($0.1 \sim 100$ ppm)と低ばく露群
1128 ($0.1 \sim 13.7$ ppm)に、全く飲酒しない群、飲酒 (<50 g/日)群及び飲酒 (>50 g/日)群に分類
1129 された。 γ -GTP、AST 及び ALT レベルに基づき全ての群について順位和が決定され
1130 た。その結果、慢性職業 DMF ばく露は肝機能を損ない、飲用アルコールは DMF の肝
1131 毒性と相乗的であった (Wrbitzky 1999) (AEGL 2011)。

1132 ・アクリル繊維工場で少なくとも 5 年間雇用され、8 時間 TWA 10ppm 未満の DMF にば
1133 く露された 54 人の労働者において、肝機能に変化は認められなかった。肝のパラメー
1134 タは、血清 ALT、AST、 γ -GTP 及び ALP 活性であった (Catenacci et al. 1984) (AEGL
1135 2011)。

1136 ・E.I. Dupont de Nemours & Co.によるコホート研究で、DMF ばく露と健康障害の関連が
1137 調べられた。2つの Dupont 工場 (Waynesboro と Camden)の労働者が、作業歴に基づ
1138 き、現在 DMF にばく露されている、以前 DMF にばく露された、又は DMF にばく露
1139 されていないの 3 群に分類され、5 年間の慢性疾患歴、定期健康診断の所見及び病欠欠
1140 勤について、ばく露労働者と対照群が比較された。全ての病気が調べられたが、特に
1141 肝臓、消化器系及び心血管系に焦点が当てられた。ばく露群と対照群の間に年齢及び
1142 人種分布に差がみられたので、比較は年齢調整率で行われた。調べられたパラメータ
1143 のいずれにおいても有意な過剰はみられなかった。しかし、高血圧の有病率の有意な
1144 減少が、Waynesboro 工場で現在 DMF にばく露されている労働者にみられたが、以前
1145 DMF にばく露した労働者ではみられなかった。1943 年に 3 ヶ月間にわたって DMF に
1146 ばく露した 12 人の労働者の血圧が検討され、4 人が異常値を示し、4 人中 3 人は、午
1147 前は正常、午後は低下した。4 人目は午前に高い拡張期がみられ、午後は正常であった
1148 (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1973) (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1944) (AEGL 2011)。

1149 ・平均ばく露濃度 22 mg/m^3 (7.3 ppm)の DMF (範囲 $8 \sim 58 \text{ mg/m}^3$ ($2.6 \sim 19.1 \text{ ppm}$))に、平均 5
1150 年間 (範囲 1~15 年)ばく露した 100 人の男性労働者 (平均年齢 36 歳、範囲 21~56 歳)

1151 の疫学調査が実施された。対照群には、ばく露者とマッチした 100 人を用い、さらに
1152 飲酒、喫煙及びカフェイン摂取を一致させた。ばく露群の職歴が点検され、事故によ
1153 る DMF ばく露の経験者を除外した。ばく露群では、頭痛、消化不良、非特異的な心臓
1154 窮迫 (cardiac distress) 及び肝機能障害を示唆する消化器障害の訴えが頻繁にみられ、流
1155 涙、咳及び喉の乾きを含む呼吸器の刺激症状の増加、 γ -GTP レベルの有意な増加がみ
1156 られた。数人のばく露労働者では、飲酒時、ジスルフィラム服用後に類似した反応が
1157 みられた。他の肝障害の徴候として、有意差はなかったが血清 AST と ALT 活性の上昇
1158 及び肝の腫大がみられた。IRIS は消化器障害及び軽度の肝臓異常に基づき、LOAEL は
1159 22 mg/m^3 (7.3 ppm) としている (Cirila et al.1984) (IRIS 1990)。

1160

1161 オ 生殖毒性

- 1162 ・製薬研究所の品質管理部門で働いている女性従業員 3 名において、3 年間で、3 例の妊
1163 娠 3 期の子宮内胎児死亡が報告された。しかし、これらの女性従業員は DMF 以外の化
1164 学物質にもばく露されていたと報告されている。又、DMF のばく露を示す職場の気中
1165 濃度や生物学的モニタリングのデータは報告されておらず、DMF ばく露に起因するか
1166 は明らかではない (Farquharson et al.1983) (AEGLE 2011)。日本産業衛生学会では、DMF
1167 によるヒトへの明確な証拠を示した報告ではないと判断されている (産衛 2014)。
- 1168 ・台湾の合成皮革工場の DMF ばく露労働者 12 人と、近隣の製造工場の社会経済的にマ
1169 ッチした非 DMF ばく露労働者 8 人を対象に、DMF ばく露濃度、各労働者の勤務直後
1170 の尿中 N-メチルホルムアミド(NMF)濃度及び精液量、精子の濃度、形態並びに運動性
1171 を測定した。ばく露作業者の DMF ばく露濃度は $11.4 \pm 3.9 \text{ ppm}$ 、尿中 NMF 濃度は
1172 $17.9 \pm 8.9 \text{ mg/L}$ であった。DMF ばく露群労働者の精子の運動性は、非 DMF ばく露労働
1173 者に比較し有意に低下していた。運動性パラメータは尿中 NMF と用量反応的に関連し
1174 ていたが、DMF ばく露濃度とは関連していなかった。他の精液パラメータは非 DMF
1175 ばく露労働者に比較し減少したが有意ではなかった (Chang et al.. 2004) (ACGIH
1176 2018)。

1177

1178 カ 遺伝毒性

- 1179 ・合成皮革製造工場働く 22 人の非喫煙女性において、末梢血リンパ球の姉妹染色分体
1180 交換 (SCE) の発生率が、ばく露 DMF 濃度 0.3、0.7 及び 5.8 ppm で、各々、 5.67 ± 1.35 、
1181 7.24 ± 1.53 及び 8.26 ± 1.76 となり、22 人の対応する対照者の SCE 発生率 (各々、
1182 6.57 ± 1.12 、 4.66 ± 0.56 及び 5.63 ± 1.56) と比較し、僅かではあるが有意に高かった。中等
1183 度のばく露群は、0.9 ppm のトルエンにもばく露されていた。ばく露期間は 1.1~9.9 年
1184 であった。DFG-MAK は、SCE の増加は僅かであったため、その生物学的重要性は、
1185 統計的有意性にもかかわらず疑問であるとしている (Seiji et al.1992) (MAK 2010b)。
- 1186 ・ばく露 DMF 濃度の中央値 10~24.8 ppm に 9.2 ± 5.7 年間ばく露された 85 人の男性労働
1187 者において、末梢血リンパ球の SCE 頻度の増加はみられなかった (Cheng et al.1999)
1188 (MAK 2010b)。
- 1189 ・DMF とアクリロニトリルに同時ばく露した 26 人の労働者 (各々、最大 8 ppm 及び
1190 17.6 mg/m^3) において、末梢血リンパ球の染色体異常、SCE 及び不定期 DNA 合成の発生

1191 率が、26人のマッチした対照者と比較して増加したと報告された (Major et al. 1998)。
1192 DFG-MAK は、この研究はアクリロニトリルの同時ばく露のために DMF の評価に使用
1193 できないとしている (MAK 2010b)。
1194 ・ DMF に職業的にばく露された労働者(ばく露期間 6~7 年)の末梢血液細胞において、
1195 comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に、対照労働者と
1196 比較して有意な差がみられた (P < 0.05) (IARC 2018)。
1197 ・ DMF 蒸気にはばく露された男性労働者(ばく露レベルは示されていない)の尿中の DNA 付
1198 加体を高感度 LC/MS 法で測定した。DMF の代謝中間体 Methylisocyanate から生成され
1199 る DNA 付加物 N4-(N-methylcarbamoyl)cytosine (N4-NMCC)が、職業的にばく露された
1200 被験者 32 人中 10 人で 31~172 ng/L の濃度で検出された (検出限界 8 ng/L)。DMF ばく
1201 露のない 24 人の被験者の尿では、N4-NMCC は検出されなかった (IARC 2018)。
1202 ・ 末梢血中の白血球におけるミトコンドリア DNA の変化(共通欠失 (Δ mtDNA4977)と
1203 mtDNA コピー数)が、合成皮革工場の男性労働者 13 人で検討された。DMF ばく露は、
1204 大気サンプリング (中央値、10.59 ppm、範囲、6.65-34.38 ppm)と、バイオマーカーで
1205 ある NMF (実際には HMMF+NMF、中央値、13.77 mg/L、範囲、7.47-73.64 mg/L)と
1206 AMCC (中央値、40.70 mg/L、範囲、6.76-442.24 mg/L)の尿分析により検討された。
1207 DMF ばく露労働者にみられた値は、年齢、勤続年数、喫煙、飲酒の習慣が一致した対
1208 照労働者の値よりも有意に高かった。さらに、10 ppm (許容ばく露限界)以上の濃度の
1209 DMF ばく露労働者とそれ以下の濃度の DMF ばく露労働者を比較すると、両パラメー
1210 タはばく露依存性を示すようであった。 Δ mtDNA4977 の頻度は、AMCC の尿中濃度が
1211 高い (40 mg/L 以上)労働者においても有意に上昇していた。一方、NMF 濃度が比較的
1212 高い (15 mg/L 以上)労働者では、mtDNA コピー数の上昇が認められた (IARC 2018)。

1213

1214 生殖細胞変異原性

1215 ・ 合成皮革製造工場で働く 22 人の非喫煙女性において、末梢血リンパ球の姉妹染色分体
1216 交換 (SCE)の発生率が、僅かではあるが有意に高かった。DMF にばく露された労働者
1217 において、染色体異常の発生率が、対照者と比較して増加したと報告されているが、
1218 アクリロニトリルにもばく露されていた。DMF にばく露された労働者の末梢血液細胞
1219 において、comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に対照
1220 者と比較して有意な差がみられた。DMF にばく露された男性労働者で尿中に DNA 付
1221 加体が検出された。

1222

1223 キ 発がん性

1224 ・ 航空機修理労働者 (コホート研究)

1225 DMF のヒト発がん性については、Ducatman ら (1986)が 1981 年~1983 年に発生し
1226 た 3 例の精巣胚細胞がんのクラスターの調査から始まった。この 3 例の精巣がん (期
1227 待値 1 未満)は、米国ノースカロライナ州にある米国海軍航空整備工場で F4 ファント
1228 ムジェット機の外装や外装電気部品の修理中に DMF にばく露された白人の修理工 153
1229 人に発生した。この発見を契機に、2つのグループの民間航空機修理労働者の精巣が
1230 んの評価が行われ、同じ論文で報告された。この 2つのグループの労働者は、カリフ

1231 オルニア州の海軍航空会社の整備施設で働いていた。これらのグループのうち第1グ
1232 ループは、ノースカロライナ州の労働者と同様に、F4 ファントムの修理も行って
1233 おり、DMF にばく露されていたが、第2グループの労働者は、F4 ファントムではな
1234 く、さまざまな海軍航空機の修理を行っており、DMF にはばく露されていなかった。
1235 カリフォルニアの施設では、F4 ファントムの作業歴のある男性 680 人のうち、4 人が
1236 精巣胚細胞がんと診断された。このグループの男性は、1970 年～1983 年の間に推定
1237 19,040 人年の経験があり、この所見は、国の罹患率と比較して 4 倍[4.21 ; 95%信頼区
1238 間 (CI), 1.15-10.78]の罹患率の増加を示している (P<0.02)。[ワーキンググループはこ
1239 の論文で報告された期待値が年齢調整されたものかどうかは明らかではなかったとし
1240 ている。] 対照的に、非ばく露労働者(F4 ファントムを修理しなかった)の 446 名の男
1241 性には、精巣胚細胞がんの診断はなかった。F4 ファントムの修理に関わったノースカ
1242 ロライナ州とカリフォルニア州の集団の中で、がん (5 つの精上皮腫と 2 つの胎児性がん)
1243 と診断された男性は、診断前に航空機の修理歴が長かった。

1244 海軍の航空修理施設 (軍用機の修理専用)では、修理作業者がテフロン・塗料や染
1245 料、溶剤、金属などを含む表面コーティング剤や、それに関連した乳化剤、界面活性
1246 剤にばく露される機会があった。2つの施設での F4 ファントムの修理に特有の比較的
1247 管理されていない工程として、80%DMF 溶液を屋外で電気ケーブルに吹き付け、ケー
1248 ブル表面のエラストマーコーティングを溶かすのに十分な量を使用していた。この作
1249 業は開放型で、特に換気はしていなかったが、かなりの量を吸入及び経皮的にばく露
1250 したと報告されている。調査時点では、このプロセスは 10 年以上使用されていなかっ
1251 た。正式なばく露モデルは作成されなかった。両施設の 7 人の症例(年齢層 30～46 歳)
1252 のうち、3 人がこのプロセスの設定と使用に直接関与したと報告し、他の症例は近く
1253 でばく露されたと回想している (Ducatman et al. 1986)。[ワーキンググループは、この
1254 軍用機整備士グループが DMF に呼吸器及び経皮的にばく露していることを認識して
1255 いた。この研究の限界は、定量的なばく露測定が行われなかったことと、がん発生率
1256 の追跡調査が労働者の雇用期間のみであったことであるとしている]。

1257 米国海軍に勤務する民間の修理作業者に関する上記の知見は、1974 年～1979 年まで
1258 の米国の現役軍人の精巣がんによる入院を評価する動機となった。この研究では、現
1259 役軍人に 143 例の精巣がんが発生した。全体として過剰なリスクは観察されなかった
1260 が、航空支援技術者では、標準化罹患比 (SIR)が 6.2 (95%CI, 1.9-13.0、5 例)であった
1261 (Garland et al. 1988)。[ワーキンググループは、現役の航空支援技術者全般が、DMF の
1262 特殊なプロセスで著しくばく露されている可能性は低いと考えている] (IARC 2018)。

1263 ・皮革労働者 (コホート研究、症例対照研究)

1264 Levin ら (1987)は、DMF が使用されていた皮革なめし工場 (米国ニューヨーク州フ
1265 ルトン郡)のスプレー工程で働いていた労働者に、精巣胚細胞がんが 3 例集中して発生
1266 したことを報告した。診断時の年齢は 25～36 歳で、1982 年～1984 年の間に発生し、
1267 診断前に 8～14 年間スプレー工程で働いていた。この報告書では、DMF と「染料」以
1268 外の他の潜在的なばく露については触れられていない (IARC 2018)。

1269 さらに調査では、米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH)の職員を含むチームが、
1270 同じ施設で部分的になめした皮のスプレー工程のエアサンプリングを行った。この調

1271 査の時点で、この施設はなめし工程で DMF の使用を中止していたため、エアサンプ
1272 リングでは DMF は検出されなかった。この調査では、DMF が過去にスプレー工程で
1273 使用されていたことが判明した。染料、顔料、表面コーティング剤、DMF を含む溶剤
1274 などのばく露が確認された。DMF 使用の中止後のサンプリングでは、2-ブトキシエタ
1275 ノールを含む数種類のグリコールエーテルが最大 10.9 ppm 検出された。上記の皮なめ
1276 し工場の労働者 80 人を対象とした精巣がんのコホート研究では、州の Surveillance,
1277 Epidemiology and End Results (SEER)のデータと比較して、SIRが 40.5 (95%CI, 8.1-
1278 118.4)であった (CDC 1989) (IARC 2018)。

1279 さらに CDC (1989)の報告では、1974 年 1 月～1987 年 3 月までの 20～54 歳の男性住
1280 民の精巣がん症例を対象に、郡レベルで行われた症例対照研究が紹介された。Levin ら
1281 (1987 年)の報告の 3 人の男性に加えて、さらに 7 人の症例が含まれている。又、同じ
1282 登録簿に登録されている、他のがんの診断を受けた同年齢の男性 129 人の対照群を用
1283 いた。10 例中 5 例に皮革関連の職歴があり、その結果、オッズ比(OR)は 5.8 (95%CI,
1284 1.5-22.0)であった (CDC 1989) (IARC 2018)。[ワーキンググループは、最初に検出され
1285 た疾患群を後付けで少人数の計算に含めることで、標準化罹患比の上昇という期待さ
1286 れる結果をもたらす可能性があることを指摘している]。対象となった皮なめし工場の
1287 労働者は、前向き精巣がんスクリーニングプログラムにも登録された。NIOSH の職員
1288 は、83 人の労働者のうち 51 人が参加し、1990 年現在、精巣がんの追加症例は見つか
1289 っていないと報告している (Calvert et al. 1990) (IARC 2018)。

1290

1291 ・化学製品製造労働者 (コホート研究、症例対照研究)

1292 大手化学メーカーが、米国のアクリル繊維製造工場では DMF のみ (2,530 人)、アクリ
1293 ロニトリルのみ (16 人)、どちらでもない (1,130 人)、又は両方(1,329 人)にばく露され
1294 た労働者を対象に、がん罹患率 (Chen et al.1988a)及びがん死亡率(Chen et al.1988b)の後
1295 ろ向きコホート研究を実施した。

1296 DMF のばく露があった 2 つのグループを 1 つの後ろ向きコホート (3,859 人)にまと
1297 めた。検討した期間 (1950～1970 年)の大部分でモニタリングデータは入手できなかつ
1298 たことから、ばく露は、労働者の委員会によって「低」、「中」、「高」に分類され
1299 た。がんの診断情報は、メーカーの社内がん登録から得たもので、雇用時に限定され
1300 ている。1956 年～1984 年までの最初のばく露又は最初の雇用から観察人年を算出し
1301 た。製造メーカーの登録データは、1973～1977 年の米国の SEER のがん登録データと
1302 比較された。DMF のみにばく露されたコホートでは、がんの発生例が 34 例記録され
1303 た (Chen et al. 1988a)。DMF のみにばく露されたコホートの精巣がんは、期待値 1.7 に
1304 比較し 1 例のみであった[標準化相対リスク (SRR), 0.59 ; 95%CI, 0.01-3.28]。口腔が
1305 んと咽頭がん(合計)は、DMF のみにばく露されたコホートでは有意に増加したが(観察
1306 数 8、期待値 1 [SRR, 8.00 ; 95%CI, 3.45-15.76])、DMF とアクリロニトリルの両方
1307 にばく露されたコホートでは増加しなかった。ばく露レベルに関連した用量反応関係
1308 は観察されなかった。

1309 Chen ら(1988b)は、同じ方法を用いて、同集団の全死因とがんによる死亡率を調査し
1310 た。メーカーの死亡率と比較して、口腔がんと咽頭がん(合計)及び肺がんの過剰死亡

1311 がみられたが有意ではなかった (Chen et al. 1988a)[ワーキンググループは、この DMF
1312 製造コホートのばく露特性は、先に引用した航空機修理や皮革加工の研究に比べてよ
1313 り完全であり、航空機や皮革加工の労働者に比べてばく露がよく管理されている印象
1314 を与える。製造現場の DMF 溶液は、一般的に濃度 5%まで、断続的に 5%を超えると
1315 報告されているが、これは航空機の修理工や皮革工が使用する 80%溶液よりも濃度が
1316 低く、大気中の濃度が DMF で 10 ppm を超える場合にはマスクを使用することになっ
1317 ていたが、先に述べた航空機の修理工や皮革工には関係しないようであるとしてい
1318 る] (IARC 2018)。

1319 その後、同じ化学メーカーが、Chen ら (1988a、1988b)が調査した 1 工場を含む 4 つ
1320 の製造施設の男性現役労働者を対象に、1956 年～1985 年まで、会社のがん登録に報告
1321 されたがん症例をもとに、DMF へのばく露に関する広範な症例対照研究を行った。研
1322 究対象集団には、現在雇用されている労働者の間で確認された症例のみが含まれた。
1323 各症例には、コホート全体から 2 人の対照者が、雇用年、出生年、性別、工場、給与
1324 レベルに基づいて症例労働者とマッチされた。この研究では、空気中の DMF とその
1325 尿中代謝物の測定を含め、先のがん罹患率及び死亡率の研究 (Chen et al. 1988a, 1988b)
1326 で用いられたものよりも詳細なばく露評価を行った。平均及びピーク時のばく露を考
1327 慮した。データが入手できない場合は、後年のばく露データを用いて外挿した。ばく
1328 露の分類はより包括的なものであったが、最終的には先のコホート研究で用いられた
1329 ものと同様で、「低」、「中」、「高」、「なし」である。大気中の DMF の幾何平均濃度
1330 は、低濃度群では 1～2 ppm (3～6 mg/m³)、高濃度群では 10 ppm (30 mg/m³)を超えてい
1331 た。高濃度群では、空気中の濃度が 50 ppm (149 mg/m³)を超える可能性があった。OR)
1332 の算出には、Mantel-Haenszel 法と多重ロジスティック回帰法を用いた。ばく露歴があ
1333 る場合の精巣がんの OR は 0.99 (90%CI, 0.22-4.44 ; ばく露 3 例)であった。ばく露の程
1334 度による精巣がんの OR は、低濃度ばく露では 0.86 (90%CI, 0.09-8.56)、中濃度ばく露
1335 では 11.6 (90%CI, 0.47-286 ; ばく露症例 2 人、ばく露対照 2 人)であった。高ばく露の
1336 カテゴリーでは症例はなかった。同じデータセットを、ばく露期間で検討した。精巣
1337 がんの OR は、ばく露期間が 10 年未満の労働者で 1.28 (90%CI, 0.14-7.12)、ばく露期
1338 間が 10 年以上の労働者では症例がなかった。口腔がんと咽頭がんは、全ての施設を合
1339 わせても有意な増加は認められず、その他の調査対象となったがん部位も同様であっ
1340 た。[ワーキンググループは、これらの研究の解釈は、精巣がんの症例数が少ないこと
1341 と、現役労働者に発生した症例に限定されていることで制限されていることを指摘し
1342 ている] (Warrath et al. 1989) (IARC 2018)。

1343

1344 発がんの定量的リスク評価

1345 ・ (IRIS 1990) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2020)に、ユニットリスク
1346 に関する情報なし(2021/08/06 検索)。

1347

1348 発がん性分類

1349 IARC : グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある (IARC 2018))

1350 根拠：航空機修理労働者及び皮革なめし工場労働者を対象とした研究で、DMF ばく露
1351 と精巣がんととの間に正の関連があることが示されたが、化学製品製造労働者を
1352 対象とした研究では精巣がんの過剰発生はなかった。これらの研究では偶然性
1353 や他の職業的ばく露による交絡を排除することはできなかった。以上から DMF
1354 のヒトにおける発がん性は限定的な証拠があるとした。
1355 ラットの2年間の吸入試験で、雌雄ともに肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞腺
1356 腫又はがん(合計)の発生率が増加し、最高用量では雌雄ともに肝細胞腺腫及び
1357 肝細胞がんの発生率が有意に増加した。マウスの2年間の吸入試験で、DMF
1358 のすべてのばく露群の雌雄において、肝細胞腺腫、肝細胞がん、及び肝細胞腺
1359 腫、肝細胞がん又は肝芽腫(合計)の発生率が増加し、用量反応関係がみられ
1360 た。又、雄では肝芽腫の発生率が増加した。雄ラットの吸入と経口投与(併用)
1361 の試験では、DMF は、併用、経口投与のみ、及び吸入のみの各群で、肝細胞
1362 腺腫、肝細胞腺腫又はがん(合計)の発生率が増加した。又、経口投与のみの1
1363 群及び吸入+経口投与の全群において、肝細胞がんの発生率が増加した。以上
1364 から DMF の動物における発がん性は十分な証拠があるとした。
1365 ヒトの発がん性について限定的な証拠、実験動物の発がん性で十分な証拠が
1366 あることからグループ 2A に分類されている。

1367

1368 日本産業衛生学会：2A(2020年提案)(産衛 2020b)

1369 根拠：日本産業衛生学会は、1991年にN、N-ジメチルホルムアミド(DMF、N,N-
1370 Dimethylformamide)の発がん性分類を2Bとした。一方、国際がん研究機関
1371 (IARC)は、1999年のモノグラフ vol.7で発がん性分類をグループ3とした。
1372 IARCは、新たな知見を踏まえて発がん性分類を評価し、2018年のモノグラフ
1373 vol.115でDMFについてグループ2Aとした。日本産業衛生学会は、DMFの発
1374 がん性分類について検討した。

1375 疫学研究は、航空機修理従事者、皮革なめし従事者、化学薬品製造従事者を
1376 対象としたものがある。米軍の航空機修理施設において、DMF 取扱い作業工程
1377 とその周辺業務に従事した白人男性153名から3名の精巣胚細胞腫瘍の発生が
1378 報告された。本事例を受け、DMF ばく露が確認されている航空機修理施設の男
1379 性680名(DMF ばく露群)とDMF ばく露がない同施設の男性446名(非ばく露群)
1380 を対象に調査が行われた。DMF ばく露群から4名の精巣胚細胞腫瘍の発生が確
1381 認され、非ばく露群からは腫瘍の発生が確認されなかった。DMF ばく露群の罹
1382 患率は、国家統計の罹患率に比し4.21倍(95%信頼区間；1.15-10.78、 $p<0.02$)高
1383 かった。米国の皮革なめしの吹き付け工程のDMF 取扱い作業従事者において3
1384 名の精巣腫瘍の症例が報告された。これを受け、皮革なめしの吹き付け工程従
1385 事男性80名を対象にコホート調査が行われた。標準化罹患比は、ニューヨーク
1386 州の期待罹患数を基に算出すると40.5(95%信頼区間、8.1-118.4)だった。さら
1387 にこの3名の症例を含む精巣腫瘍と診断された男性10名を症例群、同年齢の
1388 129名を対照群として症例対照研究が行われた。精巣腫瘍発生への皮革産業従
1389 事歴の寄与は、オッズ比5.8(95%信頼区間1.5-22.0)だった。

1390 動物実験は、BDF1 マウスと F344 ラット (雌雄 50 匹/群、6 週齢)に純度
1391 99.8%以上の DMF を 0、200、400、800 ppm の濃度で、1 日に 6 時間、週に 5
1392 日、104 週にわたり吸入ばく露した実験が行われている。その結果、雄マウス
1393 に肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫、雌マウスと雌雄ラットに肝細胞腺腫と肝
1394 細胞癌の有意($p<0.01$)な発生増加が認められた。又、雄の F344 ラット (50 匹/
1395 群、6 週齢)に純度 99.5%以上の DMF を 104 週間にわたり吸入ばく露、飲水投与
1396 又は吸入ばく露と飲水投与の複合投与をした実験でも、肝細胞腺腫や肝細胞癌
1397 の発生増加がみられている。これらの結果から、DMF の発がん性について動物
1398 実験からの証拠は十分であると考えられる。

1399 DMF は酸化ストレスが示唆されている。疫学調査においては、ばく露者の血
1400 中 superoxide dismutase(SOD)が非ばく露者に比し有意に増加していた。人の肝細
1401 胞を用いた *in vitro* 試験、人の白血病細胞を用いた *in vitro* 試験において 活性酸
1402 素種(ROS)の増加、人の結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験ではグルタチオンの減
1403 少が認められた。ラットを用いた *in vivo* 試験では、DMF の腹腔内投与により肝
1404 臓のグルタチオンの減少、マウスへの混餌によるグルタチオンの減少が認めら
1405 れた。マウスのリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 試験では、DMF の代謝物質であ
1406 る N-Methylformamide によってグルタチオンの減少が認められた。抗酸化作用
1407 を有するグルタチオンの減少は、酸化ストレスをもたらすと考えられる。又、
1408 DMF による細胞増殖が示唆されている。ヒト白血病細胞を用いた *in vitro* 試験
1409 で、アポトーシス、DNA 断片化、ラットを用いた *in vivo* 試験で肝細胞の細胞増
1410 殖が認められた。

1411 ヒト疫学研究における発がん性は、DMF 取扱い作業者に精巣腫瘍の症例がみ
1412 られるが、業務歴以外の人種、喫煙歴、精巣の疾患や外傷、混合ばく露等の危
1413 険因子による調整は十分でなく限定的と判断する。動物実験における発がん性
1414 は、マウス、ラットにおける吸入実験において DMF 投与による腫瘍発生の増
1415 加が認められていることから十分と判断する。発がんメカニズムは、DMF によ
1416 る酸化ストレス、細胞増殖が *in vitro* 試験、*in vivo* 試験により認められており十
1417 分であると判断する。以上から、日本産業衛生学会は、DMF の発がん性分類を
1418 第 2 群 B から第 2 群 A へ変更することを提案する。

1419
1420 EU CLP : 情報なし (EU CLP)

1421 NTP 14thROC : 情報なし (NTP 2016)

1422 ACGIH : A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明) (設定年
1423 2018) (ACGIH 2018)

1424 根拠 : 200 ppm 以上の DMF を 2 年間吸入ばく露されたラット及びマウスで肝細胞がん
1425 の発生がみられたこと、DMF にばく露された労働者の疫学研究で、ばく露に關
1426 連したがんの明確な過剰発生はみられていないこと、遺伝毒性試験の大部分は
1427 陰性であったことから A3 とする。

1428 US EPA : 情報なし (IRIS 1990)

1429 DFG MAK : 4 (設定年 2015) (MAK 2019)

1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469

ク 神経毒性

- ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

(3)許容濃度の設定

ACGIH TLV : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2018)、Skin (設定年 1966) (ACGIH 2018)

根拠 : TLV-TWA 5 ppm (15 mg/m³)が DMF の職業ばく露に勧告される。この値は肝臓に対する有害作用及び眼と上気道に対する刺激性を最小化することを意図する。

ラット及びマウスに 0、25、100、400 ppm の DMF を 2 年間吸入ばく露した試験 (Malley et al. 1994)における DMF による肝臓の形態学的変化(例えば肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大)に基づき、25 ppm がラットでの NOAEL 及びマウスでの LOAEL であった。いくつかの要因が TLV-TWA 値を導き出した基礎として上記のデータを支持している。DMF にばく露された労働者のいくつかの疫学研究で、肝臓酵素の変化及びアルコール不耐性は 10 ppm 未満で起こるが、経皮ばく露の可能性が大きいため、大気中濃度測定では DMF の全ばく露を過小評価している可能性がある。又げっ歯類における代謝はヒトと質的に類似している。最後にヒト (WHO 1991)と動物 (Kennedy and Sherman 1986)における研究で、眼と上気道の刺激性が示されており、少数の労働者の研究では、10 ppm 以下の濃度 (Tomasini et al.1983、Cirila et al. 1984、Cai et al. 1992)で、刺激性の可能性を示唆しているが、労働者の研究はいくつかの限界があり、複数の溶剤の複合ばく露の可能性がある。ラット (マウスではなく)の亜急性試験は、眼と上気道の刺激性を高濃度の DMF (>400 ppm)でのみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。

ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973、Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)を含む全身毒性は、Skin 表記を正当化する。経皮ばく露はこの物質の全ての毒性に著しく寄与しているので、気中 TLV-TWA は DMF との皮膚接触の防止に依存している。

200 ppm 又はそれ以上の DMF に 2 年間吸入ばく露されたラットとマウスに肝細胞がんの発生 (Senoh et al. 2004)がみられたこと、DMF にばく露された労働者の疫学研究で、ばく露に関連したがんの明確な過剰発生がみられなかったこと、及び遺伝毒性の大部分は陰性であったことから、がん原性は A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)である。

RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。

DMF は BEI が勧告される物質である (ACGIH 2018)。

ACGIH : BEI 尿中 N-メチルホルムアミド* ; 30 mg/L

尿中 N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン ; 30 mg/L Sq (設定年 2017) (ACGIH 2017)

* N-メチルホルムアミド(NMF)と N-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド (HMMF)の合計

1470 根拠：NMF と HMMF を合計した総 NMF は、DFM のすべての経路からのばく露による肝
1471 臓障害から殆どすべての労働者を保護することを意図する。DMF の液体及び蒸気は
1472 皮膚から大量に吸収されるので、大気からだけのばく露に基づく BEIs は、保護のため
1473 には不十分である。尿中の総 NMF の健康に基づく BEI を支持する十分なデータがあ
1474 る。

1475 1 日の労働後に採取された尿の総 NMF が、DMF ばく露のモニタリングに勧告され
1476 る。尿中 30 mg/L の総 NMF の BEI は、その日のばく露を反映し、肝臓機能の変化か
1477 ら殆どすべての労働者を保護する。アルコール不耐性又はアルデヒド脱水素の欠損
1478 した労働者は、勧告された BEI 以下で顔面紅潮を示すかもしれない。

1479 N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン (AMCC) の BEI は、肝臓障害か
1480 らばく露経路にかかわらず殆どすべての労働者を保護することを意図する。AMCC
1481 は毒性のある DMF の中間代謝物メチルイソシアネートの代謝物で、DMF ばく露後
1482 NMF よりゆっくりと排泄される。尿中 AMCC 濃度は、DMF ばく露の潜在的な毒性
1483 と週の総ばく露の両方の指標に役立つ。尿中 AMCC と肝臓に対する作用に関連する
1484 データは限定的である。

1485 AMCC の BEI は、1 週間の労働の最終日の労働後に採取した尿で、30 mg/L であ
1486 る (ACGIH 2017)。

1487

1488 日本産業衛生学会：10 ppm (30 mg/m³)、皮 (1974 年提案)、生殖毒性 第 2 群 (2014 年提案)
1489 (産業医学 1973) (産衛 2020a)

1490 根拠：許容濃度の設定に参考となる得る資料としてつぎの文献が見いだされた。

1491 ①Massmann は、ラット及びネコに 100、230、450 ppm の DMF を 1 日 8 時間 120 日間
1492 吸入させ、ラット、ネコともに 450 ppm ばく露群のみに死亡例を見いだした。又
1493 100 ppm ではネコのみに中毒症状を 100 ppm ではネコ、ラットともに異常を認めな
1494 かったが、病理組織所見では 100 ppm、65 日間、ばく露のラットにすでに肝の脂肪
1495 変性と細胞壊死を、高濃度ばく露では広汎な肝障害を認めている。又、アクリルニ
1496 トリルからポリアクリルニトリル繊維を製造する現場において、気中 DMF 濃度は
1497 大部分が 10 ppm 以下、ほとんどが 20 ppm 以下であり、まれに 30 ppm を示す作業環
1498 境で働く労働者に、肝障害などの健康障害は認められないが、胃痛、頭痛、食欲不
1499 振、悪心などの自覚症が多く、又、正常範囲内ではあるが心電図の変化を示した例
1500 のあることを報告している。この二つの成績から Massmann は、20 ppm を許容濃度
1501 として提案している。この際動物実験の成績から許容濃度を考えるに当たっては動
1502 物に慢性障害が現れない濃度の 1/5 の値を用いるべきであるとの Elkin の考えにもと
1503 づいている。

1504 ②Hofmann は、ネコを用いた実験で、300 ppm、1 日 6 時間、10 ヶ月間のばく露により
1505 臨床的にも組織学的にも変化を認めず、DMF の許容濃度として 100 ppm を提案して
1506 いる。

1507 ③Clayton らは 23 ppm 5.5 時間と 426 ppm、30 分間 合計 6 時間(時間荷重平均 57 ppm)
1508 の吸入を 58 回、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌについて実施し、イヌ
1509 以外では臨床的所見を認めなかったが、イヌでは心臓血管系の異常所見(脈拍数、収

1510 縮期血圧の低下など)と、心筋の退行変性の組織像を認めている。又血清コレステロ
1511 ールの増加(ラット、ウサギ、イヌ)、アルカリフォスファターゼの上昇、血清コリ
1512 ンエステラーゼ活性値の軽度上昇及びBSF値の上昇(イヌ)、肝の脂肪含有の軽度増
1513 加(ラット)、肝重量の増加(モルモット以外)を認め、組織学的には、肝、脾、脾、
1514 腎、副腎及び胸腺に変化を認めている。彼等はこの実験結果と上記 Massmann の現
1515 場調査の報告を考えあわせて、20 ppm は時間荷重平均ではなく、天井濃度と考える
1516 べきであるとしている。

1517 ④Martelli は、DMF 作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝腫ならび
1518 に結膜の熱感などの症状と肝障害を認め、作業場の気中濃度は 50 ppm 以下に保つべ
1519 きであるとしている。

1520 ⑤Reinl らはポリアクリルニトリル繊維の紡糸工場の 13 例の中毒事例を報告してい
1521 る。その気中 DMF 濃度は、多くは 20 ppm 以下であるが、それ以上の高濃度ばく露
1522 により、中毒例が発生しており、急性中毒では躯幹の痙攣、強い痛みのある便秘、
1523 嘔吐を起こし、慢性中毒では、胃痛、食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛、便秘、躯幹痛
1524 などの自覚症と尿中ウロビリノーゲン、ウロビリンの増加、血清 AST、ALT の上
1525 昇、肝腫、4 例の黄疸などの明らかな肝障害の発生を認めている。

1526 ⑥わが国での現場の症例としては、伊藤・原の報告がある。数十 ppm の DMF ばく露
1527 によって、胃・肝の障害を主症状とする中毒患者の発生を認めている。環境改善完
1528 了後の作業者のばく露濃度は、おおむね 5~15 ppm であり、この濃度では異常所見
1529 者が見いだされていないことから、10 ppm という許容濃度は妥当なもの判断され
1530 ている。

1531 以上の資料、とくに Clayton らの動物実験、Massmann の現場調査の成績から考え
1532 て、8 時間荷重平均の許容濃度としては、10 ppm を採択するのが妥当であると考え
1533 る。なお、DMF は経皮的にも吸収されることが動物実験によって認められているの
1534 で、経皮吸収に対する注意も必要である (産業医学 1973)。

1535 DMF によるヒトへの明確な証拠を示す生殖毒性の報告はない。一方、動物では
1536 胎児毒性や催奇形性がみられることから DMF を生殖毒性 第 2 群とする (産衛
1537 2014)。

1538

1539 DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2005)、ピークばく露制限カテゴリーII(エクスカージ
1540 ョンファクター2) (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで) (設定年 2011)、H (設
1541 定年 1969)、妊娠リスクグループ B (設定年 2017) (MAK 2019)

1542 根拠 : **MAK 値** : MAK 値導出の出発点は、小葉中心性肝細胞肥大の BMDL₀₅ 及びマウス肝
1543 臓の単細胞壊死の LOAEL 25 ppm、ラット肝臓の単細胞壊死の NOAEL 25 ppm である
1544 (Malley et al.1994)。ラット、マウス及びヒトの種差に関する考察に基づいて、ヒトは
1545 発がん性試験で使用されたマウスよりも N,N-ジメチルホルムアミドの肝臓毒性作用
1546 に対する感受性が低く (Malley et al. 1994)、ラットの NOAEL が MAK 値導出のための
1547 より適切な出発点であると考えられる。

1548 MAK 値の算出では、職場での呼吸量の増加を考慮に入れる必要がある。動物実験
1549 と比較して、職場での呼吸量の増加は摂取量が 1.5 倍に増加し、職場での 1 日のばく

1550 露時間(6 時間ではなく 8 時間)が 1.33 倍長くなる (根拠「職場での呼吸量の増加」
1551 2017)。重要な発がん性試験では、マウスは全身ばく露された。しかし、N,N-ジメチ
1552 ルホルムアミドは気相から皮膚及び肺を介してほぼ同量が吸収されるため(補遺
1553 2016)、身体活動が増加しても皮膚吸収は同じであると仮定した場合、皮膚及び吸入
1554 摂取による総負荷に占める呼吸量の増加の割合は、1.5 から 1.25 に減少する。したが
1555 って、より長い毎日の職場負荷と合わせて、動物実験の NOAEL は、職場条件下で対
1556 応する濃度の 1.7 倍(1.25×1.33)である。

1557 マウスにおける小葉中心性肝細胞肥大の BMDL 7.8 ppm に基づいて、呼吸量の増加
1558 (1 : 1.7)とマウスの特有の感度を考慮に入れると、4.5 ppm の濃度が得られ、動物試験
1559 データをヒトに外挿する際の係数は不要である。したがって、以前の MAK 値である
1560 5 ppm が保持される。肝臓の単細胞壊死の NOAEL が LOAEL の 25 ppm の 3 分の 1、
1561 つまり 8.3 ppm であると仮定すると、これも 5 ppm の MAK 値になる。

1562 25 ppm のラットの NOAEL に基づいて、動物実験からヒトへのデータの外挿(1 : 2)
1563 と一回換気量の増加(1 : 1.7)を考慮すると、7.4 ppm の濃度が得られる。これにより、
1564 5 ppm の MAK 値が確認される。

1565 サルの 13 週間の試験 (Hurtt et al. 1992)の NOAEL 500 ppm からの MAK 値は高くな
1566 る。動物数が少ないことを考慮に入れる必要がある。したがって、60 匹のラット又
1567 はマウスを用いた発がん性試験よりも計算の信頼性は低くなる (MAK2019)。

1568 **ピークばく露制限**：2012 年の補遺では、DMF のピークばく露制限カテゴリーは、全
1569 身作用のため、カテゴリーII に割り当てられた。DMF の半減期は 1~2 時間であるた
1570 め、エクスカージョンファクター 2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで)が確立さ
1571 れた。これに関する新しいデータはない。したがって、エクスカージョンファクター
1572 2 が維持される (MAK2019)。

1573 **生殖毒性**：妊娠リスクグループ B への割り当ては維持される。2017 年の補遺では、
1574 妊娠リスクグループ C の前提条件として、1 ppm の DMF のばく露では、発生毒性作
1575 用は想定されないと述べられていた。呼吸量の増加(1 : 1.7「MAK 値」を参照)を考慮
1576 しても、31 ppm の NOAEL は、1 ppm の濃度に対して十分に大きい。したがって、グ
1577 ループ C の条件についての言及も維持される (MAK2019)。

1578 **発がん性と生殖細胞変異原性**：ヒトでの観察や動物実験により、肝臓が特異的な標的
1579 臓器であることが示されており、血清中の肝臓特異的酵素の増加や肝細胞の増殖が
1580 認められている。長期吸入ばく露後、DMF は、800 ppm の高ばく露群の雄ラット及
1581 び 200 ppm 以上の全ばく露群のマウスにおいて、肝細胞がんの発生率の有意な増加
1582 を誘発した。

1583 多数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験により、DMF には遺伝毒性や生殖細胞変異原性が
1584 ないことが示されている (補遺「ジメチルホルムアミド」2010 年版(2006 年ドイツ語)
1585 の翻訳を参照)。長期試験の結果、肝臓の腫瘍は慢性的な毒性-再生変化が起こるまで
1586 発生しないことがわかった。したがって、今回発見された腫瘍は、主に慢性的な損傷
1587 の結果と考えられる。このことから、壊死性変化を引き起こさないばく露は、がんリ
1588 スクの増加とは無関係と結論づけられる。このような作用機序により、DMF は発が
1589 ん性物質のカテゴリー 4 に分類される。又、長期ばく露においても、5 ppm の MAK

- 1590 値は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。
- 1591 **皮膚吸収** : DMF の非常に速く皮膚に浸透する能力は、「H」の指定を保持する必要がある (MAK 2010)。
- 1592
- 1593 **感作性** : DMF の感作性の証拠はないので、「Sa」又は「Sh」に指定されない(MAK 2010)。
- 1594
- 1595 NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] (NIOSH)
- 1596 OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] (OSHA 1988)
- 1597 UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)
- 1598 Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk (UK/HSE 2020)
- 1599 OARS WEEL : 設定なし(OARS)

引用文献

- (ACGIH 2017) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2021 TLVs and BEILs with 9th Edition Documentation (CD-ROM), DIMETHYLFORMAMIDE (2017)
- (ACGIH 2018) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2021 TLVs and BEILs with 9th Edition Documentation (CD-ROM), DIMETHYLFORMAMIDE (2018)
- (AEGL 2011) Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) of Selected Airborne Chemicals. Volume 10, 1 N,N-Dimethylformamide Acute Exposure Guideline Levels (2011)
- (Amato et al. 2001) Amato G, Grasso E, Longo V, Gervasi PG. Oxidation of N,N-dimethylformamide and N,N-diethylformamide by human liver microsomes and human recombinant P450s. *Toxicol Lett.* 124: 11-19 (2001).
- (Amoore & Hautala 1983) Amoore JE & Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol.* 3: 272-290 (1983).
- (Bainova & Antov 1980) Bainova A & Antov G. Dermal toxicity of dimethylformamide in rats. In: Abstracts of the 5th International Symposium on Occupational Health in the Production of Artificial Fibres, Belgirate, Italy, 16-20 September, 1980, Modena, Permanent Commission and International Association on Occupational Health, pp. 73-74 (1980).
- (Budavari et al. 1996) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF eds. P. 549 in *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drug, and Biologicals*, 12th Ed. Whitehouse Station, NJ: Merck. (1996).
- (CalEPA 2020) California EPA: "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (updated 2020) (<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixa.pdf>)
- (Calvert et al. 1990) Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE. Testicular cancer, dimethylformamide, and leather tanneries. *Lancet* 1990; 336: 1253-4.
- (Catenacci et al. 1984) Catenacci G, Grampella D, Terzi R, Sala A, Pollini G. Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *G Ital Med Lav.* 6: 157-158 (1984).
- (CDC 1989) Centers for Disease Control (CDC). Testicular cancer in leather workers—Fulton County, New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1989; 38:105-6, 111-4.
- (Chang et al. 2004) Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY, Hsu PC. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1589-94.
- (Chary 1974) Chary S. Dimethylformamide: A cause of acute pancreatitis? *Lancet* 2(7876):356 (1974).
- (Chen et al., 1988a) Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*, 1988; 30: 813-8.
- (Chen et al., 1988b) Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1b). Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*, 1988; 30: 819-21.
- (Cheng et al. 1999) Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJ Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol.* 73: 282-287 (1999).
- (Cirla et al. 1984) Cirla AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P. Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *G Ital Med Lav.* 6: 149-156 (1984).
- (Craig et al. 1984) Craig DK, Weir RJ, Wagner W, Groth D. Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug Chem Toxicol.* 7: 551-571 (1984).
- (Ducatman et al. 1986) Ducatman, AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol.* 136: 834-836 (1986).
- (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1944) E.I. Dupont de Nemours & Co. The Toxicity of Dimethylformamide with Cover Sheets and Dated 09/24/84 (sanitized). EPA Document 86-890000768S. Microfiche No. OTS 0520887. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. (1944).

- (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1973) E.I. Dupont de Nemours & Co. An Epidemiology Study of Workers Exposed to Dimethylformamide with Attachments and Cover Sheets Dated 09/24/84. EPA Document No. 86-890000788. Microfiche No. OTS 0521260. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. (1973).
- (EHC 1991) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS): Environmental Health Criteria, 114, Dimethylformamide. WHO, Geneva (1991).
- (EPA 1992) EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Reference Guide to Odor Thresholds for Hazardous Air Pollutants Listed in the Clean Air Act Amendments of 1990. 1992 [online]. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=40610>)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) N,N-dimethylformamide (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/2384>)
- (Fail et al. 1998) Fail PA, George JD, Grizzle TB, et al. Formamide and dimethylformamide: Reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol.* 12: 317-32 (1998).
- (Farquharson et al. 1983) Farquharson RG, Hall MH, Fullerton WT. Poor obstetric outcome in three quality control laboratory workers. *Lancet.* 1(8331):983-984 (1983).
- (Fiorito et al. 1997) Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T. Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med.* 32: 255-260 (1997).
- (Fleming et al. 1990) Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA. Liver injury in workers exposed to dimethylformamide. *Scand J Work Environ Health.* 16: 289-292 (1990).
- (Garland et al. 1988) Garland FC, Gorham ED, Garland CF, Ducatman AM. Testicular cancer in US Navy personnel. *Am J Epidemiol.* 1988; 127: 411-4.
- (Gescher 1993) Gescher A. Metabolism of N,N-dimethylformamide: Key to the understanding of its toxicity. *Chem Res Toxicol* 6: 246-251 (1993).
- (Hellwig et al. 1991) Hellwig J, Merkle J, Klimish HJ, et al. Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem Toxicol.* 29: 193-201. (1991).
- (Hundley et al. 1993a) Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, Kennedy GL Jr. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposure to rats and monkeys. *Drug Chem Toxicol.* 16: 21-52. (1993a).
- (Hundley et al. 1993b) Hundley SG, McCooey KT, Lieder PH, Hurtt ME, Kennedy GL Jr. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposure in monkeys. *Drug Chem Toxicol.* 16: 53-79 (1993b).
- (Hurtt et al. 1991) Hurtt ME, McCooey KT, Placke ME, Kennedy GL. Ten-day repeated exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicol Lett.* 59: 229-237 (1991).
- (Hurtt et al. 1992) Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL Jr. Thirteen-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol.* 18: 596-601 (1992).
- (IARC 1999) Agents Classified by the IARC Monographs. Dimethylformamide. Vol 71, 1999 (https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf)
- (IARC 2018) Agents Classified by the IARC Monographs. Dimethylformamide. Vol 115, 2018 (https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5409/5f12a3cfc6a2291b8dca418b2d322642ccb8f0fc.pdf)
- (ICSC 2014) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 0457 (2014)
- (IRIS 1990) US EPA: Integrated Risk Information System (IRIS): Chemical Assessment Summary. N,N-Dimethylformamide (CASRN 68-12-2), Last Revised 10/01/1990 (https://iris.epa.gov/static/pdfs/0511_summary.pdf)
- (Kennedy & Sherman 1986) Kennedy GL & Sherman H. Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem Toxicol.* 9: 147-170 (1986).

- (Kimmerle & Eben 1975a) Kimmerle G & Eben A. Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs. *Int Arch Arbeitsmed.* 34: 109-126 (1975a).
- (Kimmerle & Eben 1975b) Kimmerle G & Eben A. Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. II. Studies in persons. *Int Arch Arbeitsmed.* 34: 127-136 (1975b).
- (Levin et al. 1987) Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E, Braithwaite M, Towne W. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet* 2: 1153 (1987).
- (Lewis et al. 1992) Lewis SC, RE Schroeder SC, Kennedy Jr GL. Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug Chem Toxicol.* 1992; 15: 1-14.
- (Lundberg et al. 1983) Lundberg I, Pehrsson A, Lundberg S, Kronevi T, Lidums V. Delayed dimethylformamide biotransformation after high exposures in rats. *Toxicol Lett.* 17: 29-34 (1983).
- (Lynch et al. 2003) Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ. Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci.* 2003; 72: 347-58.
- (MAK 1997) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : Dimethylformamid [MAK Value Documentation, 1997]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb6812e0008>)
- (MAK 2010b) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : Dimethylformamid [MAK Value Documentation, 2010b]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6812e0026b>)
- (MAK 2016) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : N,N-Dimethylformamid [MAK Value Documentation in German language, 2016]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb6812e6017>)
- (MAK 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : N,N-Dimethylformamid [MAK Value Documentation in German language, 2019]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb6812d0067>)
- (MAK 2020) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2020)
(https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2020/Iss2/Doc002/mbwl_2020_eng.pdf)
- (Major et al. 1998) Major J, Hudak A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Naray M, Nagy I, Tompa A. Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environ Mol Mutagen.* 31: 301–310 (1998).
- (Malley et al. 1994) Malley LA, Slone TW, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 23: 268-279 (1994).
- (Montelius et al. 1996) Montelius J, Boman A, Wahlkvist H, Wahlberg JE. The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate, vehicle than acetone/olive oil (4:1). *Contact Dermatitis.* 1996; 34: 428-30.
- (Montelius et al. 1998) Montelius J, Wahlkvist H, Boman A, Wahlberg JE. Murine local lymph node assay for predictive testing of allergenicity: two irritants caused significant proliferation. *Acta Derm Venereol.* 1998; 78: 433-7.
- (Mraz & Turecek 1987) Mraz J and Turecek F. Identification of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, a human metabolite of N,N-dimethylformamide and N-methylformamide. *J Chromatogr.* 414: 399-404 (1987).
- (Mraz et al. 1989) Mraz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Flek J. Differences between rodents and humans in the metabolic toxication of N,N-dimethylformamide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 98: 507-516 (1989).
- (Mraz & Nohova 1992) Mraz J and Nohova H. Absorption, metabolism and elimination of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health.* 64: 85-92 (1992).

- (Mraz et al. 1993) Mraz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD. Investigation of the mechanistic basis of N,N-dimethylformamide toxicity. Metabolism of N,N-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chem Res Toxicol*. 6: 197-207 (1993).
- (NIOSH 2019) NIOSH: NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Dimethylformamide. Page last reviewed: October 30, 2019 (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0226.html>)
- (NTP 1992) National Toxicology Program (NTP) Toxicity Report Series Number 22: NTP Technical Report on Toxicity Studies of N,N-Dimethylformamide (CAS NO: 68-12-2) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. (1992).
- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP: 米国国家毒性プログラム): 14th Report on Carcinogens (2016). (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf)
- (Nomiyama et al. 2001) Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka S, Miyauchi H, Yamauchi T, Sakurai H, Omae K. N,N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health*. 74: 224-8 (2001).
- (OARS) Occupational Alliance for Risk Science (OARS): OARS Workplace Environmental Exposure Levels (WEELs). OARS WEEL TABLE (https://www.tera.org/OARS/PDF_documents/OARS_WEEL_Table.pdf)
- (Ohbayashi et al. 2009) Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci*. 2009; 34: 53-63.
- (OSHA 1988) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database. DIMETHYLFORMAMIDE. Last Updated Date : 12/28/2020 (<https://www.osha.gov/chemicaldata/481>)
- (Potter 1973) Potter HP. Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Arch Environ Health*. 27: 340-341 (1973).
- (Redlich et al. 1988) Redlich CA, Beckett WS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA, Miller H, Sigal SL, Shalat SL, Cullen MR. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med*. 108: 680-686 (1988).
- (RTECS 2018) NIOSH: RTECS. Formamide, N,N-dimethyl. Updated December 2018 (<https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/LQ200B20.html>)
- (Saillenfait et al. 1997) Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundam Appl Toxicol*. 39: 33-43 (1997).
- (Senoh et al. 2003) Senoh H, Katagiri T, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to N, N-dimethylformamide. *J Occup Health*. 2003; 45: 365-75.
- (Senoh et al. 2004) Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health*. 2004; 46: 429-39.
- (Seiji et al. 1992) Seiji K, Inoue O, Cai SX, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M. Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide. *Int Arch Occup Environ Health*. 64: 65-67 (1992).
- (SIDS 2001) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report For SIAM 13, Dimethylformamide (2001) (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/DIMETHYLFORM.pdf>)
- (Tanaka 1971) Tanaka KI. Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat. *Int Arch Occup Health*. 28: 95-105 (1971).
- (UK/HSE 2020) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002(as amended)) (Fourth Edition 2020) (<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)

- (Ulrich et al. 2001) Ulrich P, Streich J, Suter W. Intralaboratory validation of alternative endpoints in the murine local lymph node assay for the identification of contact allergic potential: primary ear skin irritation and ear-draining lymph node hyperplasia induced by topical chemicals. Arch Toxicol. 2001; 74: 733-44.
- (Walrath et al. 1989) Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S. A case-control study of cancer among DuPont employees with potential for exposure to dimethylformamide. J Occup Med 31:432-438 (1989).
- (WHO/AQG-E) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000) (<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005” (http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- (Wrbitzky 1999) Wrbitzky R. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. Int Arch Occup Environ Health. 72: 19-25 (1999).
- (化工日 2021) 化学工業日報社：17221 の化学商品(2021)
- (環境省 2002) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価(第1巻) [17] N, N-ジメチルホルムアミド (2002) (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h26-01/pdf/chpt1/1-2-2-02.pdf>)
- (経産省 2021) 経済産業省：優先評価化学物質の製造・輸入数量(2019年度実績) (2021)
- (厚労省) 厚生労働省：職場のあんぜんサイト、変異原性試験(エームス・染色体異常)結果、N,N- Dimethylformamide (N,N-ジメチルホルムアミド) (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B68-12-2.pdf>)
- (産衛 2014) 日本産業衛生学会(JSOH)：生殖毒性物質暫定物質(2014)の提案理由、産業衛生学雑誌 56 巻 5 号(2014)
- (産衛 2020a) 日本産業衛生学会(JSOH)：許容濃度等の勧告(2020年度)、産業衛生学雑誌 62 巻 5 号 198 – 230 (2020)
- (産衛 2020b) 日本産業衛生学会(JSOH)：発がん性分類暫定物質(2020)の提案理由、N,N-ジメチルホルムアミド. 産業衛生学雑誌 62 巻 5 号 246-247 (2020)
- (産業医学 1973) 日本産業衛生学会(JSOH)：炭酸ガス, 二硫化炭素, ジメチルホルムアミド, 石綿粉塵の許容濃度についての提案、ジメチルホルムアミド 産業医学 15: 288-289 (1973)
- (JBRC 1997) 日本バイオアッセイ研究センター：N,N-ジメチルホルムアミドのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書、試験番号 0263、0264、0275、0276 (1997)
- (JBRC 2000a) 日本バイオアッセイ研究センター：N,N-ジメチルホルムアミドのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書、試験番号 0296 (2000)
- (JBRC 2000b) 日本バイオアッセイ研究センター：N,N-ジメチルホルムアミドのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書、試験番号 0297 (2000)