

## 有害性総合評価表

物質名：N,N-ジメチルアセトアミド

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：LC<sub>50</sub> = 2,475 ppm (8,811 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 4,300 mg/kg bw</p> <p>経皮毒性：LD<sub>50</sub> = &gt;2,000 mg/kg bw</p> <p>腹腔内投与：LD<sub>50</sub> = 2,750 mg/kg bw</p> <p>静脈投与：LD<sub>50</sub> = 2,640 mg/kg bw</p> <p><u>マウス</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 2,016 ppm (7,200 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = 4,620 mg/kg bw</p> <p>経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 9,600 mg/kg bw</p> <p>腹腔内投与：LD<sub>50</sub> = 2,250 mg/kg bw</p> <p>静脈投与：LD<sub>50</sub> = 3,020 mg/kg bw</p> <p><u>ウサギ</u></p> <p>吸入毒性：LC<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p>経口毒性：LD<sub>50</sub> = &gt;5,000 mg/kg bw</p> <p>経皮毒性：LD<sub>50</sub> = 2,240 mg/kg bw</p> <p>腹腔内投与：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p>静脈投与：LD<sub>50</sub> = 情報なし</p> <p><u>健康影響</u></p> <p><u>実験動物への影響</u></p> <p>ラットとマウスを用いた急性毒性試験の致死用量は、吸入経路では LC<sub>50</sub> 値が 2,000～2,500 ppm、経口経路では 4,300～4,600 mg/kg bw、腹腔内投与では 2,300～2,700 mg/kg bw、静脈内投与では 2,600～3,000 mg/kg bw の範囲にあり、大きな種差は認められなかった。しかし、経皮投与では、LD<sub>50</sub> 値は大きく異なり、マウス、ラット、ウサギの間に大きな種差があることが判明した。</p> <p><u>ヒトへの影響</u></p> <p>・ジメチルアセトアミドおよびエチレンジアミンに 90 分間閉鎖空間内で誤ってばく露した（ばく露経路は吸入および経皮と考えられる）1 人の労働者に、幻覚症状や幻影、皮膚火傷、蜂巣炎、両眼の結膜炎、肝臓の炎症、二次的凝血障害、横紋筋融解症およびグレード 2 の食道炎などの臨床的所見が認められた。ばく露 6 日後の N-モノメチルアセトアミド（N,N-ジメチルアセトアミドの代</p>

	<p>謝物) の尿中濃度は 61 ppm (217 mg/m<sup>3</sup>)であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N,N-ジメチルアセトアミドはヒトに対して高い経皮吸収性を示す。</li> <li>• NIOSH は、N,N-ジメチルアセトアミド急性中毒を防止するために、IDLH(Immediately Dangerous to Life or Health: 労働者に対する急性中毒の指標値)として 300 ppm を勧告</li> </ul>
イ 刺激性/腐食性	<p>皮膚刺激性/腐食性：あり</p> <p>根拠：ウサギの皮膚に 10 mg の N,N-ジメチルアセトアミドを塗布し、24 時間後の反応を調べた open irritation test の結果では、反応は軽度であった。</p> <p>眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり</p> <p>根拠：ウサギに無希釈の N,N-ジメチルアセトアミドを点眼した場合、Smyth らの評価法でスコア 3 と評価された。これは狭範囲で角膜壊死が生じていることを示唆する。なおこの角膜障害は可逆的である。</p>
ウ 感作性	<p>皮膚感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。</p> <p>呼吸器感作性：調査した範囲内では、報告は得られていない。</p>
エ 反復投与毒性(生殖・発生毒性/遺伝毒性/発がん性は除く)	<p>反復投与毒性：あり</p> <p>(1) NOAEL = 25 ppm (ラット、吸入ばく露、2 年間試験)</p> <p>根拠：ラット (SD ラット、雌雄、1 群 87 匹、総匹数 697 匹) に 25、100 または 350 ppm (それぞれ 89、356 または 1,246 mg/m<sup>3</sup>に相当) の N,N-ジメチルアセトアミドを、6 時間/日、5 日/週で 2 年間反復吸入ばく露した。3、6、12、18 および 24 ヶ月に臨床病変を評価し、12 ヶ月に中間評価のために屠殺した。肝細胞増殖は 2 週間、3 ヶ月および 12 ヶ月に調べた。その結果、ばく露実験中に動物の死亡は認められなかった。体重減少および、体重増加率の減少は 350 ppm ばく露群 (雌雄) で認められたが、毒性の臨床学的兆候や血液学的パラメーターの変化は全ての群で観察されなかった。血清ソルビトール脱水素酵素(SDL)濃度および血清グルコース濃度が、雌の 100 または 350 ppm ばく露群で有意に上昇した。また肝臓に形態学的な変化が認められ、100 または 350 ppm ばく露群で肝臓重量が有意に増加し (絶対重量および体重当たりの相対重量で増加)、嚢胞様変性巣、紫斑、胆管過形成 (350 ppm ばく露群のみ) が生じ、さらにクッパー細胞にリポフスチンおよびヘモシデリンの沈着が観察された。これらに加え、雄の 350 ppm ばく露群では腎臓重量の有意な増加を観察し (絶対重量および体重当たりの相対重量で増加)、肉眼的および鏡検的な変化と一致していたことから、慢性進行性腎症の重症度が増した結果と考えられる。なお肝細胞の増殖は観察されなかつ</p>

たことから、著者らはこれらの実験条件下では N,N-ジメチルアセトアミドはラットに発がん性を示さないとしている。なお、著者らは、肝臓の傷害を指標として NOAEL は 25 ppm (89 mg/m<sup>3</sup>)であると判断した。

本有害性評価書は、肝臓指標値の量-反応関係を原著論文で検討し、この NOAEL 値の推定は妥当であると確認した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数：UF=10

根拠：種差 (10)

評価レベル=1.9 ppm

計算式 = 25 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 1.88 ppm

(2) NOAEL = 25 ppm (マウス、吸入ばく露、18 ヶ月間試験)

根拠：マウス (ICR、雌雄、各群 78 匹、総匹数 624 匹) に 25、100 または 350 ppm (それぞれ 89、356 または 1,246 mg/m<sup>3</sup>に相当) の N,N-ジメチルアセトアミドを、6 時間/日、5 日/週で 18 ヶ月間まで反復吸入ばく露した。臨床的所見は 3、6、12 および 18 ヶ月後に評価し、また肝細胞の増殖は 2 週間後、3、12 ヶ月後に検討した。その結果、実験期間中に死亡は観察されず、体重減少や体重増加率の低下、さらには毒性の臨床的兆候および血液学的パラメーターの変化も認められなかった。しかし肝臓に形態学的変化があり、100 ppm ばく露群の雌雄および 350 ppm ばく露群の雌で肝臓重量が有意に増加した (絶対重量および体重当たりの相対重量で増加)。またクッパー細胞にリポフスチンおよびヘモシデリンの沈着が観察され、さらに肝小葉中心部に壊死を認めた。ICR マウスは両眼に広範性の網膜萎縮が生じやすい系統であるが、雌の 350 ppm ばく露群でその頻度が有意に増加した。なお肝細胞の増殖は認められず、また軽度生じた肝細胞の肥大は酵素群の誘導によるものではなかったことから、おそらく障害とは考えられない。この報告の著者らはこれらの実験条件下では N,N-ジメチルアセトアミドはマウスに発がん性を示さないとしている。なお、著者らは、NOAEL は 25 ppm (89 mg/m<sup>3</sup>)であると判断した。

本有害性評価書では、この NOAEL 値の推定は妥当であると判断した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF=10

根拠：種差 (10)

評価レベル=1.9 ppm

計算式 = 25 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 1.88 ppm

(3) NOAEL= 40 ppm (ラット、吸入ばく露、6 ヶ月試験)

根拠：ラット (1 群 5 匹) に 40、64.4、103 または 195 ppm (それぞれ 142、229、

367 または 694 mg/m<sup>3</sup>に相当) の N,N-ジメチルアセトアミドを 6 時間/日、5 日間/週で 6 ヶ月間反復して吸入ばく露させた実験において、体重増加率は減少したものの死亡は認められなかった。195 ppm ばく露群にけん怠感が観察され、病理組織学的には肝臓実質細胞に細胞質性障害、胆のう炎、血管周辺炎症、および巣状壊死を観察した。これ以外のばく露群では中毒の徴候を示すラットは観察されなかったが、103 ppm ばく露群では 5 匹中 3 匹に有意な肝臓の細胞変性および脂肪変性を認める事例があった。64.4 ppm ばく露群では 5 匹中 1 匹に肝細胞の軽微な変化（顆粒性細胞質と軽度の腫大）が認められた。

著者らは、論文で NOAEL について言及しなかったが、本有害性評価書では、肝臓の組織学的検査で肝細胞に 64.4 ppm と 103 ppm ばく露群で量一反応関係が認められると判断し、NOAEL 値を 40 ppm と推定した。

労働補正：労働時間補正 6/8、労働日数補正 5/5

不確実性係数 UF=10

根拠：種差 (10)

評価レベル= 3 ppm

計算式 = 40 ppm × 6/8 × 5/5 × 1/10 = 3 ppm

#### 低濃度 N,N-ジメチルアセトアミドの反復ばく露による労働者の健康影響

根拠：・ACGIH の TLV 決定理由書<sup>18)</sup>には下記 2 件の事例が報告されている：(1)

N,N-ジメチルアセトアミド (0~2 ppm。不定期に 11~34 ppm に変動) にばく露されたポリマー製造作業従事者に、めまいやけん怠感、脱力感が生じた。(2)N,N-ジメチルアセトアミド (0~3 ppm) にばく露された金属仕上げ作業従事者で、めまいやけん怠感、脱力感が生じた。

・Spies らは、低濃度 N,N-ジメチルアセトアミドのばく露（調査期間を通しての高濃度ばく露グループについての空气中レベルを 12 時間平均で 3.0 ppm (10.7 mg/m<sup>3</sup>)として評価) は、臨床的な肝障害作用を及ぼさないこと<sup>34)</sup>から、許容できるバイオロジカルインデックスとして、12 時間の労働時間として、35 mg/g クレアチニンを勧告した。

#### [神経毒性]

- ・N,N-ジメチルアセトアミド投与による実験動物への健康影響の中で、中枢・末梢神経系への影響は報告されていない。
- ・ばく露による労働者への健康影響の中で中枢・末梢神経への障害事例は、2 つの高濃度の事故ばく露に限定され、かつ、N,N-ジメチルアセトアミドのみならず、他の有害化学物質への同時ばく露による影響も神経症状に寄与していることが示唆される。

<p>オ 生殖・発生 毒性</p>	<p>生殖・発生毒性：あり</p> <p>NOAEL (吸入ばく露ラット) = 100 ppm</p> <p>根拠：Crj:CD(CD)IGS ラット妊娠ラットに N,N-ジメチルアセトアミド 0, 100, 300, 450, 600 ppm を 1 日 6 時間 妊娠 6-19 日に吸入ばく露した。母動物の体重は 450, 600 ppm 群で有意に低下し、300 ppm 群で軽度の体重増加の抑制と肝細胞の肥大が認められた。300 ppm 群で胎児の体重と生存胎児数が有意に低下し、内臓と骨格の奇形を有する胎児数が 450 ppm と 600 ppm 群で増加し、外表奇形を有する胎児数は 600 ppm 群で増加した。観察された心臓血管系の奇形には心室中隔欠損(VSD)と VSD を伴う動脈幹遺残が含まれ、この奇形は 300 ppm から出現し、出生後の生存率に影響を及ぼす重症度の高い先天性心臓疾患と分類された。著者らは、300 ppm 群で胎児と母体毒性が認められたことから、NOAEL は 100 ppm であると判断した。</p> <p>本有害性評価書では、著者らの NOAEL 値の判断は妥当であると判断した。</p> <p>不確実性係数 UF = 10</p> <p>根拠：種差 (10)、</p> <p>評価レベル = 7.5 ppm (26.7 mg/m<sup>3</sup>)</p> <p>計算式 = 100 ppm × 6/8 × 1/10 = 7.5 ppm</p>
<p>カ 遺伝毒性 (変異原性を 含む)</p>	<p>遺伝毒性：判断できない</p> <p>根拠：ヒトでの報告については、遺伝毒性、変異原性ともに無い。</p> <p>一方、ネズミチフス菌や大腸菌および枯草菌を用いた変異原性試験のほとんどは陰性であった。また培養細胞を用いた染色体への影響や動物を用いた変異原試験も陰性との報告が多いが、幾つかの報告は陽性もしくは判断できないとしている。</p> <p>チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた姉妹染色分体交換試験が陽性、マウス脾臓細胞を用いた DNA 損傷修復試験での結果が不明瞭である。</p> <p>従って、遺伝毒性 (変異原性を含む) は現時点では判断できないと考えられる。</p>
<p>キ 発がん性</p>	<p>発がん性の有無：ヒトに対して発がん性が疑われる</p> <p>根拠：ラットに 18, 90, 450ppm、マウスに 12, 60, 300 ppm の N,N-ジメチルアセトアミドを 6 時間/日、5 日/週で 104 週反復して吸入ばく露させ、発がん性を調べたところ、雄ラットでは、肝細胞腺腫、さらに肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生増加が認められた。また、雄マウスでは肝細胞腺腫の発生増加が認められ、雌マウスでは肝細胞癌と肝細胞腺腫それぞれの発生増加が認められた (日本バイオアッセイ研究センター試験報告書 (2013))。</p>

	<p>なお、ACGIH は当該物質の発がん性を A4「ヒトに対して発がん性が分類できない物質」に分類している。</p> <p>(1) アクリル繊維工場で働いていた 671 人の労働者を対象とした後向きコホート調査では、対象労働者のうち 571 人は N,N-ジメチルアセトアミドに加え、アクリロニトリルのばく露も受けていた。小腸や結腸がんによる死亡と N,N-ジメチルアセトアミドおよび／またはアクリロニトリルばく露に関連は認められなかった。</p> <p>(2) ラットとマウスに 25、100 または 350 ppm の N,N-ジメチルアセトアミドを 6 時間/日、5 日/週で 2 年間反復して吸入ばく露させ、慢性毒性および発がん性を調べたが、ラット及びマウスともに、この条件下での発がんは認められなかった。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」評価結果の通り、復帰突然変異試験は陰性が多いが、不明瞭とする報告もあり、また遺伝毒性についても姉妹染色分体交換試験の結果が陽性と不明瞭が混在し、現時点では判断できない。従って、閾値の有無は判断できないと考えられる。</p> <p>[日本バイオアッセイ研究センター試験報告書 (2013) に基づき、閾値ありとして計算した場合]</p> <p>NOAEL = 60ppm</p> <p>根拠：マウスを用いた吸入による発がん性試験の結果から NOAEL を 60ppm として採用し計算する。</p> <p>不確実性係数 UF = 100 (種差 10、がんの重大性 10)</p> <p>労働補正 (6 時間/日、5 日/週ばく露のため)</p> <p>計算式：<math>60 \times 6/8 \times 1/100 = 4.5 \times 10^{-1} \text{ ppm}</math></p>
<p>コ 許容濃度の設定</p>	<p>ACGIH TLV-TWA：10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>)、(1986：設定年) Skin (経皮吸収に注意)</p> <p>勧告根拠：動物試験および労働現場での経験値に基づき、N,N-ジメチルアセトアミドの TLV-TWA 値を Skin の表記付きで 10 ppm を勧告する。これは肝障害や胎児への障害の可能性を減弱させるための濃度であり、N,N-ジメチルアセトアミドへの皮膚接触を防いだ場合という条件付きである。N,N-ジメチルアセトアミドにばく露された労働者での既報データが不足していることから、A4 (ヒトに対する発がん性ありと分類できない) の表記を勧告する。SEN 表記あるいは TLV-STEL 表記を提言する十分なデータは無い。</p>

	<p>日本産業衛生学会：10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>)、(1990：設定年) 経皮吸収  <u>勧告根拠</u>：N,N-ジメチルアセトアミドは主に肝臓に悪影響を及ぼす。イヌとラットの6ヶ月間反復ばく露実験では、40 ppmの吸入または、0.1 ml/kg bw/日の皮膚塗布により、軽微ではあるが肝臓への影響が認められた。ばく露量を増加することによりその影響も強くなっていること、ヒトの障害事例では経皮吸収の寄与があるとは言え、20～25 ppmで黄疸が認められていることから、諸外国が定めているTWA 10 ppmについては疑問が残るもののこれより小さい値を提案するに足る情報は、今のところ見出し得ない。以上の理由から、N,N-ジメチルアセトアミドの許容濃度として10 ppm (経皮吸収)を提案する。</p> <p>DFG MAK：10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>)、ピーク暴露限度カテゴリー：II(2)、H (経皮吸収の危険性)、C (MAK, BAT 値を守れば、胚、胎児への障害を恐れる理由はない)</p> <p>NIOSH：10 ppm (35 mg/m<sup>3</sup>)、Skin  OSHA：10 ppm (35 mg/m<sup>3</sup>)、Skin  UK：TWA 10 ppm (36 mg/m<sup>3</sup>)、STEL 20 ppm (72 mg/m<sup>3</sup>)、Skin</p>
サ 特記事項	<p>N,N-ジメチルアセトアミドは経皮吸収性が極めて高いので、職場での取り扱いには特段の留意を必要とする。</p> <p>根拠：(1) 20～25 ppm (71～89 mg/m<sup>3</sup>に相当) のN,N-ジメチルアセトアミドに反復してばく露された労働者に黄疸が観察され、原因としてN,N-ジメチルアセトアミドの皮膚吸収が考えられるという事例がACGIHの許容濃度委員会に報告され、ACGIHと産業衛生学会の許容濃度提案理由書に記載されている。</p> <p>(2) プレハブ合成品を取り扱うまたは機械加工する工場でN,N-ジメチルアセトアミド(DMAC)のばく露量を測定した結果が報告されている。固定式モニタリングで環境測定を、また労働者個人ばく露および生物学的モニタリングを導入して測定を行った。その結果、固定式モニタリングでは比較的一定値を示したのに対し、個人ばく露測定では呼吸器周辺のばく露量が顕著に変動していた。この個人ばく露量とN,N-ジメチルアセトアミドの代謝物であるN-モノメチルアセトアミド(MMAC)の尿中排泄量との間に相関性は、5日間の労働時間内では認められなかった。調べたほとんどの労働者(8人中6人)では、吸入量(計算により概算)の約13%が代謝物として尿中排泄されたが、2人の労働者では約30%が代謝された。本論文で記述した個人ばく露測定値(気中DMAC濃度)と尿中MMAC濃度を6名の労働者で1週間にわたって測定した結果は、労働者1では6.1 ppm</p>

	<p>に対して 16.7 mg/L、労働者 6 では 22.0 ppm に対して 40.0 mg/L であった。N,N-ジメチルアセトアミドは容易に経皮吸収されるため、体内に取り込まれた総量や健康影響を推定するには、生物学的モニタリングは空气中濃度をモニタリングするよりも優れた方法であると結論付けた。</p> <p>(3) 業務用溶剤として使用される N,N-ジメチルアセトアミドのヒトの皮膚を介した浸透定常状態速度を測定した結果、N,N-ジメチルアセトアミドの浸透性は 1 時間あたり 107 g/m<sup>2</sup> (107 g/m<sup>2</sup>/h) であった。</p>
--	--