

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 2000)

名 称：N,N-ジメチルホルムアミド

別 名：Dimethylformamide、N,N-ジメチルホルムアミド、

N, N-ジメチルホルムアミド A、N-formyldimethylamine、DMF

化 学 式：C₃H₇NO/ HCON(CH₃)₂

分 子 量：73.09

CAS 番号：68-12-2

労働安全衛生法施行令（名称等を表示すべき有害物）第 14 の 13 号

労働安全衛生法施行令別表 9（名称等を通知すべき有害物）第 299 号

がん原性に係る指針対象物質

2. 物理化学的情報 (ICSC 2000)

(1) 物理化学的性状

外観：特徴的な臭気のある無色～黄色の液体

比重（水=1）：0.95

沸 点：153 °C

蒸気圧：約 492 Pa(25°C)

蒸気密度（空気=1）：2.5

融 点：-61 °C

引火点 (C.C.)：58 °C

発火点：445 °C

爆発限界(空気中)：2.2～15.2

vol %(空気中)(100°C)

溶解性（水）：混和する

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.87

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 2000)

ア 火災危険性：引火性。火災時に刺激性もしくは有毒なフュ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：加熱や燃焼により分解し、窒素酸化物を含む有毒なフュームを生じる。

酸化剤、硝酸塩、ハロゲン化炭化水素と激しく反応する。ある種のプラスチックやゴムを侵す。

3. 生産・輸入量／使用量／用途（経産省 2015）（化工日 2014）

製造・輸入数量：23,908 トン（平成 25 年度）

用途：人工皮革またはウレタン系合成皮革、スパンデックス繊維、分析化学用（溶媒、ホルミル化試薬）、有機合成用の溶媒（染料および中間体の合成用、農薬、医薬品）、各種

ポリマーの溶媒（特にアクリロニトリル型重合体の溶剤）、触媒（セルロースのアセチル化）、ガス吸収剤（ブタジェン、アセチレン、エチレン、プロピレン、亜硫酸、硫化水素、青酸、三フッ化ホウ素、無水硫酸など、窒素、水素、飽和炭化水素はほとんど吸収しない）、色素の溶剤（リントングステン酸と化合したローダミンやビクトリアブルーなどの色素を N, N-ジメチルホルムアミドに溶かし、特殊インキや繊維製品プリントに用いる）。

製造業者：三菱レイヨン、三菱ガス化学、日産化学工業、輸入：エアープロダクツジャパン、タミンコ

4. 健康影響

【体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）】

吸収および分布

- ・ 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 N,N-ジメチルホルムアミド（以下 DMF と略す）蒸気を皮膚および肺を介して 4 時間ばく露を 2 回行った。皮膚ばく露は全身ばく露チャンバー内で、肺ばく露は、チャンバーに接続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。経皮ばく露および吸入ばく露の濃度は、各々、 7.1 ± 1.0 ppm および 6.2 ± 1.0 ppm であった。ばく露後 72 時間まで経時的に尿を採取し、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、皮膚および肺を介した DMF 蒸気の吸収は、各々、40.4 および 59.6 % と推定された。尿中 NMF 濃度は、NMF の総排泄量および各採取時点の 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 4.75 ± 1.63 時間、経気道ばく露で 2.42 ± 0.63 時間であった (Nomiyama et al. 2001)。
- ・ 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、DMF の肺保持は約 90 % であった。尿から回収された代謝物の約 20 % が皮膚吸収によるものであった (Mraz & Nohova 1992) (AEGL 2011)。
- ・ 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あるいは頭部のみを吸入ばく露した結果、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（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 蒸気吸収に皮膚ばく露が大きく寄与していた。著者らはまた、頭部ばく露装置の 1 回換気量と DMF 濃度の測定から、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 (Hurtt 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) (AEGL 2011)。
- ・ 565、2,250 ppm の DMF に 4 時間吸入ばく露された雌ラットで、DMF およびその代謝物の分布は、血液で僅かに高濃度であったが、血液、肝臓、腎臓、脳および副腎の間でかなり均一で、DMF およびその代謝物は、565 ppm の DMF にばく露後 20 時間後および 2,250 ppm 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)。

- 70 • 妊娠ラットに 100 mg/kg の ^{14}C -DMF を妊娠 12 日あるいは妊娠 18 日に単回経口投与し、
71 48 時間に亘って代謝組織プロファイル、経時的分布および乳汁への移行が検討された。
72 DMF 投与により、母体の体重増加および妊娠子宮重量を減じた体重増加の抑制ならびに
73 摂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た。
74 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、迅速に分布
75 し、投与後 1 時間以内に全ての組織でピーク濃度に達し、4 時間まで上昇したままで、
76 その後低下した。胎盤およ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
77 ～8 時間で、各々、64～70 %および 79～93 %で、48 時間後には、各々、母体血漿中の
78 約 3～4 倍の濃度に達し、分布および排泄の二相性が示唆された。消化管を除いて投与量
79 に対する比率が最も高い部位は胎児、続いて羊水、母体肝臓および胎盤で、投与量の 6.52 %
80 ～2.41 %の範囲であった。DMF、N-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド (以下
81 HMMF と略す) および NMF の放射活性レベルは、母体血漿、胎盤、羊水および胎児で
82 大体同じ、DMF レベルは、ばく露 1 時間で最も高く、HMMF と NMF は、ばく露 16 時
83 間で最も高かった。微量の N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル) システイン (以下
84 AMCC と略す) およびホルムアミドが回収された。著者らは、母体血漿、胚または胎児、
85 胎盤および羊水は同じコンパートメントに属し、DMF およびその代謝物は胎盤を介して
86 受動拡散され、したがって、DMF の HMMF、NMF、ホルムアミドおよび AMCC への代
87 謝に、胎盤および胎児の寄与は小さいと結論した。分娩後 14 日の授乳ラットに ^{14}C -DMF
88 を投与した結果、投与後 24 時間までの乳汁中の DMF、HMMF および NMF の濃度は、
89 母体血漿中濃度と同様であった(Saillenfait et al. 1997) (AEGL 2011)。

90 代謝

- 91 • 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
92 (CYP2E1) がラットおよびヒトにおいて DMF の代謝に重要である (Mraz et al. 1993)
93 (Amato et al. 2001)。ヒト、サル、イヌ、ラットおよびマウスの主な尿中代謝物は HMMF
94 で、これは NMF とホルムアミドに分解される (Gescher の総説 1993) (AEGL 2011)。初
95 期の研究では、NMF 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
96 が、初期のガスクロマトグラフィー分析の条件では、HMMF が熱分解され NMF が生じ
97 ていることが判明した。サル、ラットおよびマウスに DMF を急性吸入ばく露後の血漿
98 DMF およびその代謝物の濃度を測定した研究で、適切な方法が用いられた場合 HMMF
99 と NMF の両方が回収され、関連した他物質の各濃度が変化するが、HMMF が主な尿中
100 代謝物であった報告された (Hundley et al. 1993a,b) (AEGL 2011)。
- 101 • HMMF および NMF はさらにホルムアミドに代謝される。別の代謝経路はホルミル基の
102 酸化で、肝毒性の原因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
103 ンで抱合され S-(N-メチルカルバモイル) グルタチオン (以下 SMG と略す) となり、最終
104 的に尿中代謝物 AMCC が生じる (Mraz & Turecek 1987) (Mraz et al. 1989) (AEGL
105 2011)。
- 106 • 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
107 中 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
108 倍、雌サルで 35～54 倍に増加した(Hurt et al. 1992)。4 匹の雄 CD7BR ラットおよび 4

匹の雄マウスに 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 は、ばく露濃度の 2 倍 (250 から 500 ppm) の増加で、各々、8 倍および 29 倍に増加した。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 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 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)。

- 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 8 時間ばく露し、雄のマウス、ラットおよびハムスターに、0.1、0.7、7 mmol/kg 体重の 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、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) 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 8~47 %、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り」と結論したが、げっ歯類は、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)。
- 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 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 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 20~68 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 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 時間で検出できず、血液および尿分析結果から、反復ばく露で代謝物 NMF の蓄積はみられなかった (Kimmerle & Eben 1975b) (AEGL 2011)。
- ボランティア (男性 5 人、女性 5 人、年齢 25~56) に 3.3、10、20 ppm の DMF を 8 時間ばく露し、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 および 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 時間の間で起こり、消失半減期は、各々、2、4、7 および 23 時間であった。尿中代謝物は 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 の尿中排泄の遅延原因であるとしている (Mraz & Nohova 1992) (AEGL 2011)。
- 1 群 6 匹の雄ラットに、21、146、2,005 ppm の DMF を 3 時間あるいは 29、170 ppm を 6 時間ばく露、あるいは 2 匹の雄イヌに 20、170 ppm の DMF を、2 匹の雌イヌに 31、134 ppm の 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 の血液および尿中の代謝物は、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、より迅速に化学物質を排泄する (Kimmerle & Eben 1975a) (AEGL 2011)。

ヒトの DMF の代謝経路を図 1 に示す。

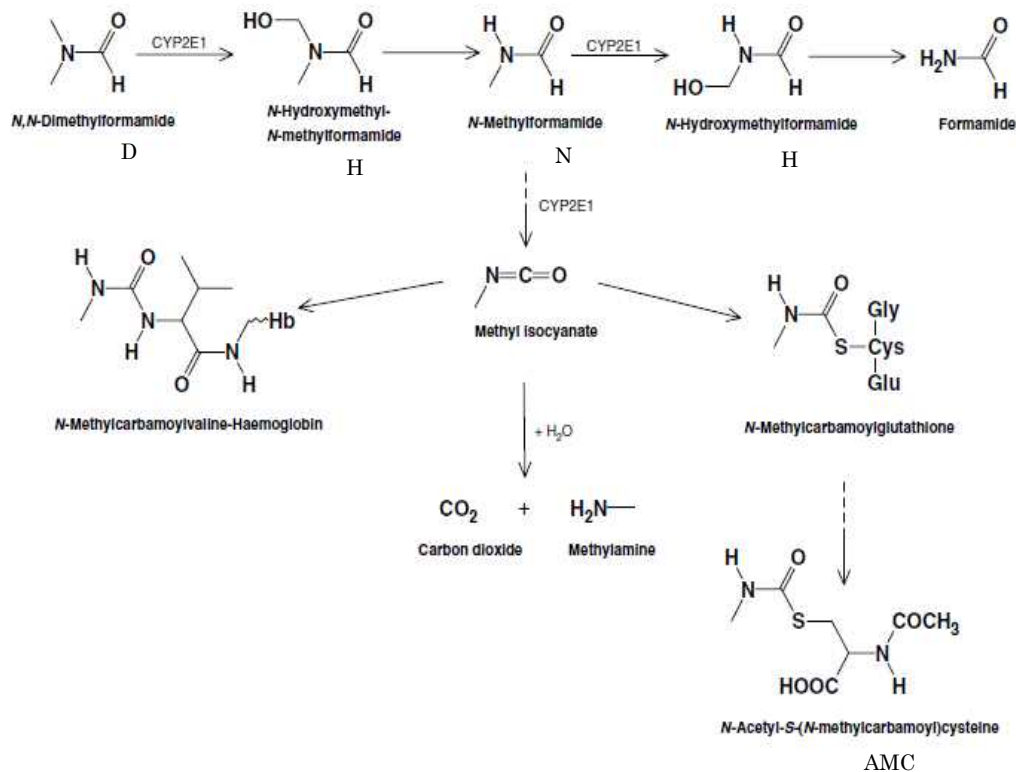


図 1 ヒトの DMF の代謝経路(MAK 2010 より引用)

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する DMF の急性毒性試験結果を以下にまとめる(NIOSH) (環境省 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)/2 時間	3,421 ppm/1 時間 1,948 ppm/4 時間	情報なし
経口、LD ₅₀	2,900 mg/kg 体重 3,750 mg/kg 体重 3,950 mg/kg 体重	2,000 mg/kg 体重 3,000 mg/kg 体重 3,200 mg/kg 体重	5,000 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	3,920 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

健康影響

- Wistar ラット（雌雄各 3 匹）に、3,700 ppm の DMF を 1 あるいは 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（AEGL 2011）。
- 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 あるいは 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 および 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異常はみられなかった（AEGL 2011）。
- 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、臨床徴候もみられなかった。他の 3 濃度で呼吸困難（不規則あるいは間欠呼吸）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（SIDS 2001）。

イ 刺激性および腐食性

- 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 および 5,000 mg/kg 体重では軽度の刺激性がみられた（EHC 1991）。
- 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（EHC 1991）。
- 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かった（MAK 2010）。

- ・ 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 (MAK 2010)。
- ・ 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った (EHC 1991)。
- ・ 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 %水溶液および原液では重篤な刺激性がみられた (EHC 1991)。
- ・ 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、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、軽度の表面歪みおよ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 (EHC 1991)。

ウ 感作性

- ・ 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)。

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)

吸入ばく露

[ラット]

- ・ 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、円背位および立毛を認める例があった。雄の 800 ppm 群、雌の 400 および 800 ppm 群で体重増加の抑制がみられ、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 以上の群で、雌は 400 ppm 群と 1600 ppm 群で抑制がみられた。血液学的検査では、雌雄ともに 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、総コレステロールおよびグルコースの減少、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増加、AST および 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 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 および ALT 活性の上昇、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 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、精巢の出血および精原細胞の壊死、胸腺の出血および核崩壊、脾臓の核崩壊、骨髓の鬱血および出血、心臓の出血が認められ、生存例でも肝臓の単細胞壊死および巣状壊死とこれに伴う線維化が認められ、精巢の出血および精原細胞の壊死、胸腺の萎縮も認められた。雌は 800 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死、肺の鬱血、胸腺の出血および核崩壊、脾臓の核崩壊、骨髓の鬱血および出

血、心臓および脳の出血が認められ、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細胞分裂像増加も認められた。また、胸腺の萎縮、心臓の巣状壊死および肉芽形成も認められた (JBRC 1997)。

- 3、4、5、8 および 12 週齢の雌性 SD ラット (1 群 5 匹) に 0、200 ppm の DMF を 8 時間/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 および 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相関がみられた。次に、3 週齢の雌性 SD ラット (1 群 15 匹) に 0、200 ppm の DMF を 1 あるいは 8 時間/日、4 週間全身吸入ばく露し、各群 5 匹を、ばく露 1、2 あるいは 4 週間後に解剖した。ばく露 1 週間後の両ばく露群で、AST および ALT の増加がみられた。肝臓における病理学組織的变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範で、8 時間/日、1 週間ばく露群で最も広範であった。ばく露 2 および 4 週間後では、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) (AEGL 2011)。
- 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、302、587、および 1,184 ppm) の DMF を 6 時間/日、5 日/週、12 週間吸入ばく露した。300 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)。鼻の血性分泌物 (crusty nose) が全てのばく露群で頻繁に観察されたが、投与濃度依存性はなかった。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投与濃度依存性の増加がみられ、600 および 1,200 ppm では統計学的に有意であった。1,200 ppm の雌で、中心静脈の近くの肝細胞崩壊、線維化、クッパー細胞、マクロファージおよび肝細胞における黄褐色の色素沈着、肝巨細胞化に伴う核と細胞サイズの変化および肝細胞の細胞質の暗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、崩壊あるいは線維化は認められず、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 の雌の肝病変は、かろうじて識別可能な核の大きさおよび細胞質の変化であった。著者らは、崩壊や線維化が殆どあるい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崩壊、壊死およ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られた (Craig et al. 1984) (AEGL 2011) (IRIS 1990)。
- 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平均赤血球容積 (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ヘモグロビン (MCH) の減少、400 ppm 以上の群では平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の減少、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (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 および 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およびリン脂質の増加、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 および 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 および γ -GTP 活性の上昇、800 ppm 群で LDH および 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中心性腫脹がみられ、400 ppm 以上の群でヘモジデ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死、ヘモジデリン沈着および肝細胞の分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に中心性腫脹がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、中心性腫脹およびヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死および肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた (JBRC 1997)。

- ・ 344 ラット (1 群雌雄各 30 匹) に、0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した。全ての動物は生存した。400 および 800 ppm 群で時々鼻および眼の排出物がみられ、軽度の刺激性がみられた。400 ppm 以上の雌雄で絶対体重および体重増加量の減少と、ALT、ソルビトール脱水素酵素 (SDH)、イソクエン酸デヒドロゲナーゼおよび胆汁酸塩の変化がみられた。全てのばく露群で血清コレステロールが増加した。100 ppm 以上の雄および全てのばく露群雌で絶対および相対肝重量が僅かに増加した。400 ppm 以上の雌雄で、僅か～中等度の中心静脈周辺の肝細胞の壊死および金褐色の色素を含むマクロファージの存在がみられた。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、雄の生殖パラメータ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的変化がみられなかったことから、NOAEL を 200 ppm としている (NTP 1992) (AEGL 2011)。

- ・ 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/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 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 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、ヘマトクリット値および 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、リン脂質およびカルシウムの増加、ALT、 γ -GTP および AST 活性の上昇並びにナトリウムの減少、400 ppm 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、リン脂質および尿素窒素の増加、ALT、 γ -GTP および AST 活性（統計的有意差なし）の上昇、400 ppm 以上の群に ALP 活性の上昇、800 ppm 群に CPK 活性の上昇とカリウムおよび無機リンの増加がみられた。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、これを含む壊死性変化の増加は認められなかった。また、雄の全ばく露群に肝海綿状変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 群で腎臓の慢性腎症の程度の増強、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および骨の骨硬化症の減少が認められた（JBRC 2000a）。

[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 群で赤血球数およ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 群でアルブミンおよび総コレステロールの増加、A/G 比、AST および 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 群で腎臓およ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および単細胞壊死（軽度～強度）、胸腺の萎縮、肺の胸膜炎が認められた（JBRC 1997）。
- ・ B6C3F1 マウス（1 群雌雄各 10 匹）に 0、150、300、600、1200 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 匹および 1200 ppm の雄 5 匹と 1200 ppm の雌 3 匹が瀕死ま

たは死亡した。体重にばく露の影響はみられず、血液学または臨床化学パラメータには、毒性の徴候また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、1200 ppm の雌 2 匹の肝臓で脱色や変色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 および 1,200 ppm で 1、1 および 2 匹に観察された。また、色素を含む食細胞は、600 および 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 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 活性の上昇、800 ppm 群で A/G 比の増加、ALT、AST および LDH 活性の上昇がみられた。雌は 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 比の上昇および 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 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中心性腫脹、腎臓の近位尿細管空胞化の減少が認められた。雌は 50 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、800 ppm 群で肝臓の小葉中心性腫脹が認められた。雄の 200 ppm と 800 ppm 群で尿 pH の低下がみられた (JBRC 1997)。

- B6C3F1 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/週、13 週間全身吸入ばく露した。ばく露関連死は観察されなかった。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 以上の雌で、僅か～軽度の小葉中心性肝細胞肥大がみられた (NTP 1992) (AEGL 2011)。

- BDF1 マウス (1 群雌雄各 50 匹) に、0、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/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った。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 102 週および 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、MCH、MCHC およ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、総コレステロールおよびカルシウムの増加、AST、ALT、LDH、ALP および CPK 活性の上昇がみられた。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増加およ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。雌の全ばく露群で、アルブミン、総ビリルビンおよび尿素窒素の増加、400 ppm 以上の群で無機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性小増殖巣の増加と小葉中心性の核異型および単細胞壊死や中心性腫脹が認められた。雌の全ばく露群で好酸性小増殖巣の増加と中心性腫脹が観察され、単細胞壊死の増加は認められなかった。800 ppm 群に中心性の核異型の増加が認められた。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、800 ppm 群で骨の肥厚の発生と嗅上皮の呼吸上皮化生の増加、肺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、400 ppm 以上の群で副腎の皮質過形成の減少、800 ppm 群で骨の肥厚の発生、鼻腺の呼吸上皮化生、嗅上皮のエオジン好性変化および呼吸上皮のエ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、子宮に嚢胞状過形成の減少が認められた (JBRC 2000b)。

[サル]

- ・ 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 週間吸入ばく露した結果、毒性徴候はみられず、血液学および血清生化学パラメータの異常もみられなかった (Hurtt et al.1991) (AEGL 2011)。
- ・ 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、5 日/週、13 週間ばく露した結果、臨床徴候、体重、血液学的検査、血清生化学検査、尿検査、精液検査および剖検所見に、ばく露関連の変化は観察されなかった (Hurtt et al.1992) (AEGL 2011)。

経口投与/経皮投与

- ・ 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った。1,000 ppm の雌で相対肝重量が僅かに増加したが、病理組織学的所見との相関はみられなかった。また、高コレステロール血症およびリン脂質の上昇がみられ、白血球数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および摂餌量

の減少がみられた。僅かな貧血、白血球増加、高コレステロール血症およびリン脂質濃度の上昇がみられた。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た。1,000 および 5,000 ppm の肝臓相対重量の増加に用量依存性があった (Kennedy & Sherman 1986) (SIDS 2003)。

- ・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、用量依存性の ALT、AST、ALP、コリンエステラーゼ、 γ -GTP、血清および肝ホモジネートの脂質の変化がみられた (Bainova & Antov 1980) (EHC 1991)。
- ・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、チアノーゼ、肝臓の壊死を伴う死亡がみられた (Kennedy & Sherman 1986) (EHC 1991)。

オ 生殖毒性

吸入ばく露

- ・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 (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。

経口投与/経皮投与/その他の経路等

- ・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、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、全身浮腫、開眼)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- ・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)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(臍帯ヘルニア、胆のう欠損)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- ・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。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 F2 の同腹児数およ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 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)。

カ 遺伝毒性

- ・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。マウス初代肝細胞および哺乳類培養細胞株を用いた不定期 DNA 合成試験は、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。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。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞およ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。CHO 細胞、ラット肝細胞 (RL1) およびヒト末梢血リン

467 パ球を用いた染色体異常試験で 1 件の陽性報告があるが、他の報告は陰性であった。*In*
468 *vivo* では、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あった。
469 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、ラットを用い
470 た優性致死試験およびショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験は陰性であった
471 (IARC 1999) (MAK 2010) (厚労省)。
472

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/プレート (±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/プレート (±S9mix)	—
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA1537、 4・2,500 µg/プレート (±S9mix)	—
		TA98、TA1538、4・2,500 µg/プレート (±S9mix)	—(— S9mix) + (+S9mix)
		ネズミチフス菌TA100、TA1535、TA98、TA1537、 大腸菌WP2uvrA /pKM101、0.005～5 % (± 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)	—
	不定期DNA合成試験	B6C3F1マウスおよ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)	—
		ヒト線維芽細胞(皮膚由来)、0.032～100 µg/mL (+S9mix)	—
	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)	—
		ヒト末梢血リンパ球、 1.1×10^{-2} ～1.1 M (-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)	+
In vivo	姉妹染色分 体交換試験	CBA/Jマウス雄、骨髓細胞、2,500 mg/kg、腹腔内 投与	—
	染色体異常 試験	ラット雌雄、骨髓細胞、10～ 400 ppm、7時間/日、 1あるいは5日間吸入ばく露	—
	小核試験	ICRマウス、0.4 ～1.6 mL/kg、腹腔内投与	—
		ICR マウス雄、0.425 ～1.70 mL/kg、腹腔内投与	—
		BALB/c マウス雄、0.2 ～2,000 mg/kg、腹腔内投与	—
		B6C3F1マウス、50 % ～80 %LD50、腹腔内投与	—
		Kunmingマウス、0.1 ～20 mg/kg、腹腔内投与	+
	優性致死試 験	ラット雄、30.1～301 ppm、6 時間/日、5日間吸入 ばく露	—
	伴性劣性致 死試験	ショウジョウバエCanton-S 雄、3日間混餌あるい は1回注入投与(40,000 ppm)	—

— : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ 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/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。雌雄の 400 ppm 以上で肝細胞腺腫、雌雄の 800 ppm で肝細胞がんの増加が認められた。前腫瘍性病変として、雄の 400 ppm 以上および雌の 200 ppm 以上で肝臓の明細胞性小増

殖巢、雌雄の 400 ppm 以上で好酸性小増殖巢、800 ppm の雄で好塩基性小増殖巢、混合性小増殖巢および明細胞性小増殖巢の増加がみられた (JBRC 2000a)。

表 1 DMF のがん原性試験における腫瘍発生数 (ラット) (日本バイオアッセイ研究センター報告書を一部改変)

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**	↑ ↑
肝細胞がん	0	1	0	24*	↑ ↑
雌(動物数)	(49)	(50)	(50)	(50)	
肝臓 肝細胞腺腫	1	1	5	16**	↑ ↑
肝細胞がん	0	0	0	5*	↑ ↑

* P<0.05 **P<0.01 (Fisher 検定)

↑ P<0.05 ↑ ↑ P<0.01

- ・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/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 ppm 以上の雄と 400 ppm の雌で肝明細胞性小増殖巢、400 ppm の雌で好酸性小増殖巢の増加がみられた。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 (Malley et al. 1994) (AEGL 2011)。
- ・B6F1 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 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および肝細胞がんの増加が認められ、雄の 200 および 400 ppm 群で肝芽腫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肝臓の好酸性小増殖巢が、雄の全ばく露群で明細胞性小増殖巢の増加が認められた (JBRC 2000b)。

表 2 DMF のがん原性試験における腫瘍発生数(マウス) (日本バイオアッセイ研究センター報告書を一部改変)

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**	↑ ↑
肝細胞がん	2	12**	16**	16**	↑ ↑
胚芽腫	0	13**	7**	4	
雌(動物数)	(49)	(50)	(50)	(50)	
肝臓 肝細胞腺腫	1	42**	47**	48**	↑ ↑
肝細胞がん	3	25**	32**	35**	↑ ↑

522	肝芽腫	0	0	4	0
523	* P<0.05 **P<0.01 (Fisher 検定)				
524	↑ P<0.05 ↑ ↑ P<0.01				
525					
526	・ 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				
527	間/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。				
528	雌雄の全てのばく露群で、好酸性小増殖巣および混合性小増殖巣の濃度依存性の増加が				
529	みられた。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 (Malley1 et				
530	al.1994) (AEGL 2011)。				
531					
532	ク 神経毒性				
533	・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。				
534					
535	ケ その他の試験				
536	・ 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)。				
537	・ 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				
538	1991)。				
539					
540	(2) ヒトへの影響 (疫学調査および事例)				
541	・ DMF はかすかなアミン臭を有している(Budavari et al. 1996) (AEGL 2011)。				
542	・ DMF の嗅覚閾値は 0.047~100 ppm の範囲で、100 ppm は recognition 閾値、0.047 ppm				
543	は detection 閾値なのか recognition 閾値なのか報告されていない(EPA 1992) (AEGL				
544	2011)。				
545	・ 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				
546	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				
547	1983) (AEGL 2011)。				
548					
549	ア 急性毒性				
550	・ DMF の急性致死データの報告はない (AEGL 2011)。				
551	・ 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				
552	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。即				
553	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				
554	に生じた。事故の 62 時間後心窩部痛が生じ、痛みは腹部、胸部および大腿全体に広がり、				
555	続い嘔吐が起こった。病院入院時、高血圧を呈し、足の脱力感と協調運動障害を訴えた				
556	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。白血球数お				
557	よび血清抱合ビリルビンと総ビリルビン、AST および ALT の増加がみられた。尿中ポ				
558	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。心電図で僅かな ST				
559	および 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 日目の肝臓の吸				

引生検で、僅かな隔壁性肝線維症および単核細胞の集積がみられた。ばく露後 15 日目の退院時は何の症状もなかった (Potter 1973) (AEGL 2011)。

- ・ 21 歳の男性は、仕事中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量および経路は明らかではない) 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、心窩部圧痛およ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)。血清アミラーゼレベルは 2,400 IU/L に増加したが、胆嚢造影図および経静脈性胆道造影は正常であった。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、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、嘔吐および心窩部圧痛を呈した。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、および掻痒がみられた (Chary 1974) (AEGL 2011)。

イ 刺激性および腐食性

- ・ 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 (Potter 1973) (AEGL 2011)。
- ・ 21 歳の男性は、仕事中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量および経路は明らかではない) 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)。
- 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)。

ウ 感作性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

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)

- ・ 合成皮革工場で 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、性別、社会的身分およ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剰ばく露が時々の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 (顔面紅潮 [38 %]、動悸 [30 %]、頭痛 [22 %]、めまい [22 %]、身体潮紅 [15 %]、振戦 [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、AST、 γ -GTP および ALP の増加がみられた。ばく露労働者で異常なトランスアミナ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 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結論した (Fiorito et al. 1997) (AEGL 2011)。

- 599 ・ 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、疫学的調査お
600 よ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類
601 の肝機能検査を受けた。46 人は、人口統計学的背景、職歴および症状のアンケートを終
602 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グ過
603 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 DMF
604 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 人が胃腸障害、
605 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アルコ
606 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 人で
607 AST および ALT の増加がみられ、19 人は正常上限の 2 倍、9 人は正常上限の 5 倍であ
608 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（46 人中
609 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検査で、
610 中毒性の肝臓損傷がみられた。血清学的検査および AST/ALT 比 1 未満によって、2 人
611 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 et al.
612 1988）（AEGL 2011）。
- 613 ・ 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た
614 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く露
615 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。対照群と比較し、ばく
616 露群で ALT の有意な増加（ $P < 0.0001$ ）および AST/ALT 比（ $1.0 <$ の比）の減少がみられ
617 たが、AST 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能障害の新た
618 な症例はなかった。これは、いくつかの技術的变化および産業衛生上の変化とプロセス
619 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た。著者らは、
620 DMF の職場ばく露と肝障害の発生の因果関係は「ほぼ確実」と結論した（Fleming et al.
621 1990）（AEGL 2011）。
- 622 ・ 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労働
623 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、ばく露群
624 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 $0.05 \sim 22.0$ mg/L、
625 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 %に対し、
626 ばく露群で 70 %と高かった。ばく露群で γ -GTP および ALT 活性の有意な増加がみら
627 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($0.1 \sim 13.7$
628 ppm)に、全く飲酒しない群、飲酒 (<50 g/日)群および飲酒(>50 g/日)群に分類された。
629 γ -GTP、AST および ALT レベルに基づき全ての群について順位和が決定された。その
630 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 の肝毒性和相
631 乗的であった（Wrbitzky 1999）（AEGL 2011）。
- 632 ・ 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
633 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。肝のパラメータ
634 は、血清 ALT、AST、 γ -GTP および ALP であった（Catenacci et al. 1984）（AEGL 2011）。
- 635 ・ 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
636 が調べられた。2 つの Dupont 工場（Waynesboro と Camden）の労働者が、作業歴に基
637 づき、現在 DMF にばく露されている、以前 DMF にばく露された、あるいは DMF に

ばく露されていないの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および病気欠勤について、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、特に肝臓、消化器系およ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および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 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 (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1973) (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1944) (AEGL 2011)。

- 平均ばく露濃度 22 mg/m^3 の DMF (範囲 $8 \sim 58 \text{ mg/m}^3$) に、平均5年間 (範囲 $1 \sim 15$ 年) ばく露した100人の男性労働者 (平均年齢36歳、範囲 $21 \sim 56$ 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、喫煙およ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) およ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、咳およ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 活性の上昇および肝の腫大がみられた。IRIS は消化器障害および軽度の肝臓異常に基づき、LOAEL は 22 mg/m^3 としている (Cirila et al.1984) (IRIS 1990)。

オ 生殖毒性

- 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 以外の化学物質にもばく露されていたと報告されている。また、DMF のばく露を示す職場の気中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は明らかではない (Farquharson et al.1983) (AEGL 2011)。日本産業衛生学会では、DMF 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 2014b)。

カ 遺伝毒性

- 合成皮革製造工場で働く22人の非喫煙女性において、姉妹染色分体交換 (SCE) の発生率が、ばく露 DMF 濃度 0.3 、 0.7 および 5.8 ppm で、各々、 5.67 ± 1.35 、 7.24 ± 1.53 および 8.26 ± 1.76 となり、22人の対応する対照者の SCE 発生率 (各々、 6.57 ± 1.12 、 4.66 ± 0.56 および 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 $1.1 \sim 9.9$ 年であった。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、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 2010)。

- ・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 人の男性労働者において、SCE 頻度の増加はみられなかった (Cheng et al.1999) (MAK 2010)。
- ・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 および 17.6 mg/m³) において、染色体異常、SCE および DNA 修復合成の発生率が、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)。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 の評価に使用できないとしている (MAK 2010)。

キ 発がん性

- ・海軍 F4 ジェット機体の修理施設で雇用された 153 人の白人男性労働者で、3 例の精巣胚細胞腫瘍が報告された。この報告から他の 2 つの航空機修理施設 (同一の作業を行う施設と F4 機体修理を行っていない施設) で調査が行われた。症例は、精巣胚細胞がんを証明する病理組織学的診断につながる兆候または症状が発症する前に、機体の修理施設で少なくとも 3 年間働く従業員と定義された。精巣がんの症例は、F4 修理を行ったことがない施設の 446 人の労働者の間では認められなかった。しかし、もう 1 つ施設の 680 人の白人男性労働者で、4 例の症例が認められた (P <0.01、ポアソン回帰分析、国の罹患率に基づく期待症例数と比較)。1 例の精巣がん症例の追加が、元の施設で認められたが、その男性は雇用の 1 年以内に発症したため解析に含まれなかった。しかし、この男性は別の F4 機体修理施設で 20 年以上雇用されていた。3 施設の作業工程の調査から、全ての施設で様々な同じ (1 つを除いて) 粉塵および溶剤のばく露があることが明らかとなった。F4 機体の修理では、depotting (エラストマー材料に埋め込まれた電気部品の撤去) が機体修理区域の床の上で 80 %の DMF を含む溶媒を使用して換気装置なしに行われた。DMF の慢性職業ばく露と精巣がん発症の因果関係は証明されなかったが、著者は非常に疑わしい群 (cluster) と考えている (Ducatman et al. 1986) (AEGL 2011)。
- ・皮なめし工場で DMF に吸入および経皮ばく露された労働者において 3 例の精巣がんが報告されている。組織学的には、転移性胚細胞がんが 13 年間ばく露された 32 歳男性で、胚細胞がんとセミノーマの組み合わせが 14 年間ばく露された 36 歳男性で、および絨毛がんの病巣を持った転移性胚細胞がんが 8 年間ばく露された 25 歳男性でみられた (Levin et al. 1987) (AEGL 2011)。
- ・デュポンの 4 工場の労働者の症例対照研究で、DMF のばく露と口腔と咽頭 (39 例)、肝臓 (6 例)、前立腺 (43 例)、精巣 (11 例)および皮膚の悪性黒色腫 (39 例)のがん発生の関連性が検討された。症例は会社のがん登録 (1956~1985 年の間、現役男性従業員によって報告された) を用いて確認された。各症例の性別、給与、誕生年および工場の位置でマッチした 2 人の対照を設けた。ばく露業務が確認され、DMF の産業衛生モニタリング、尿中 DMF 代謝物のモニタリングおよび作業実施とプラント運転の知識に基づき、ばく露順位が決められた。労働者のばく露パターンは、ばく露なし、ばく露ありおよび高濃度ばく露ありに分類された。4 工場のデータをまとめると、ばく露とがん発生の間に有意な関連はみられなかった。個々の工場では、1 つの工場で前立腺がん 4 例中 3 例がばく露と関連していた。著者らは、他の 3 工場のばく露労働者において関連がみられ

なかったこと、ばく露は低くかったこと、潜伏期間（12～16年）が短かったことから、ばく露に関係したこの関連性を割引いてとらえた。最も高いばく露順位、ばく露期間および潜伏期間を組み合わせ評価しても、口腔と咽頭、肝臓、悪性黒色腫、前立腺癌および精巣のがんとばく露の間に因果関係はみられなかった。著者らは、この研究は症例数が比較的少ないこととデュポンを退職した労働者のデータの欠如によって限界があると警告している（Walrath et al. 1989）（AEGL 2011）。

発がんの定量的リスク評価

- ・（IRIS 1990）（WHO/AQG-E 2000）（WHO/AQG-G 2005）（CalEPA 2011）に、ユニットリスクに関する情報なし（2015/06/06 検索）。

発がん性分類

IARC：グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）（IARC 1999）
（IARC Monograph Volume 115 で再評価の予定）

根拠：ヒトの発がん性について不十分な証拠、実験動物で発がん性がないことを示唆する証拠があることからグループ 3 に分類されている。この評価に日本バイオアッセイ研究センターのラットおよびマウスを用いた吸入ばく露による発がん性試験の結果は含まれていない。

産衛学会：2B（産衛 2015）

この評価に日本バイオアッセイ研究センターのラットおよびマウスを用いた吸入ばく露による発がん性試験の結果は含まれていない。

EU CLP：情報なし（EU CLP）

NTP 13th：情報なし（NTP 2014）

ACGIH：A4（ACGIH 2013）

根拠：107 週間、経口および皮下投与されたラットにおける造腫瘍性の陰性結果に基づき決められた。この評価に日本バイオアッセイ研究センターのラットおよびマウスを用いた吸入ばく露による発がん性試験の結果は含まれていない。

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：TWA 10 ppm、Skin（1966 年設定）（ACGIH 2015）

根拠：DMF は肝臓に毒性がある。経口、皮膚および吸入経路からばく露された妊娠動物の胎児に対する影響が多数研究されている。様々な結果が報告されているが、DMF は胎児の奇形を起し、親動物の致死量に近い用量では胎児死亡を増加させると結論できる。しかし、これらの用量は TLV-TWA のばく露をかなり超えている。動物実験と産業経験に基づき TLV-TWA 10 ppm が肝臓に対する有

害作用の可能性を最小化するために勧告される。ヒトの皮膚吸収の報告から Skin は妥当である。A4 (ヒトの発がん物質に分類できない) は、DMF を 107 週間、経口および皮下投与されたラットにおける造腫瘍性の陰性結果に基づき決められた。SEN および TLV-STEL を勧告する十分なデータはない。

ACGIH : BEI 尿中 N-メチルホルムアミド* ; 15 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 ; 40 mg/L Sq
(1999 年設定) (ACGIH 2015)

* 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 (DMF-OH^注)の合計 ^注HMMF と同義、以下この略を使用

根拠 : コントロールされた実験およびフィールド研究が十分あるため、BEI として尿中 NMF が勧告できる。BEI として N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン (AMCC) を支持する研究は、1 つの実験と 2 つのフィールド研究であるため限られている。低濃度の DMF ばく露の健康影響のデータは利用可能である。DMF の最近のばく露の指標として尿中の NMF と HMMF の合計の測定を勧告する。DMF ばく露労働者から 1 日の労働後に採取された尿サンプルで、両代謝物の NMF/L 尿で表される BEI 15 mg を勧告する。タイミングはクリティカルである。NMF の排泄はサンプルが採取された日のばく露強度を表す。週の労働における DMF ばく露の総和の指標として、尿中の AMCC の測定を勧告する。DMF ばく露労働者から週の労働の最終日の労働前に採取された尿サンプルで、AMCC/L 尿で表される BEI 40 mg を勧告する。AMCC の尿中濃度はばく露以降増加するため、サンプルは週労働の最後のものである必要がある。報告データのばらつきから気中 DMF レベルと尿中 AMCC レベルの定量的関係は弱い。それゆえ Sq が適用され、この BEI は DMF ばく露のスクリーニングテストとして用いられる。生物学的モニタリングは大きな皮膚吸収のため強く勧告される。サンプリング日の飲酒は避けなければならない。

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) (産衛 2014a)

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。

① Massmann は、ラットおよびネコに 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。また 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。また、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

794 症が多く、また、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
795 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
796 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
797 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
798 もとづいている。

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

802 ③ Clayton らは 23 ppm 5.5 時間と 426 ppm、30 分間 合計 6 時間(時間荷重平
803 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
804 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
805 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
806 めている。また血清コレステロールの増加(ラット、ウサギ、イヌ)、アルカリ
807 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および
808 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
809 ット以外)を認め、組織学的には、肝、膵、脾、腎、副腎および胸腺に変化を認
810 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
811 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
812 いる。

813 ④ Martelli は、DMF 作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝
814 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
815 以下に保つべきであるとしている。

816 ⑤ Reinl 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
817 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
818 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
819 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、
820 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、
821 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
822 ている。

823 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
824 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。
825 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
826 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
827 妥当なものと判断されている。

828 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
829 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
830 あると考える。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
831 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(産業医学 1973)。
832 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 (産衛 2014b)。

DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (2005 年設定)、H (1969 年設定)、妊娠リスクグループ B (1989 年設定) (MAK 2014)

根拠 : *In vitro* および *in vivo* の多くの研究により、DMF が遺伝毒性あるいは生殖細胞突然変異誘発性のないことが示される。発がん性は動物実験において観察されなかった²⁴⁾。労働者の精巣腫瘍の証拠はその後の研究において確認できなかった。従って、発がん性物質または生殖細胞変異原性のカテゴリーに DMF を分類する必要はない。1992 年に MAK 値は、肝臓パラメータの変化から、ばく露された労働者を保護するために 10 ppm と設定された。これは、DMF がすぐに皮膚から浸透することが考慮された。その後 1 つの関連研究が公表され、飲酒しない労働者の最高 7.3 ± 10.2 ppm (16 ± 16 mg/g クレアチニンの NMF 濃度) の DMF 濃度の時に、肝臓指標値 (ALT、AST、および γ -GTP を合わせた) の有意な増加はみられないことが明らかにされた。飲酒する労働者において、1.4 ppm より低い DMF 濃度にばく露後の飲酒は、すでにわずかに増加した肝臓指標の増加をもたらした。従って、著者はアルコールとの相乗作用を排除しない (Wrbitzky 1999 ; Wrbitzky & Angerer 1998)。DMF の皮膚吸収の寄与が評価できないので職場で行われた利用可能な研究から気中濃度の閾値を導き出すことは難しい。従って、ばく露条件をよく制御できる動物実験が MAK 値の導出のために使われた。2 年間の研究において示されたラットの NOAEL は 25 ppm で、マウスの肝臓への効果がまだみられていた濃度であった (Malley ら 1994)。委員会 (Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area) によるベンチマーク用量の計算から BMDL 7.8 ppm および BMD 14.7 ppm が導出された。従って、MAK 価値は 5 ppm に下げられた。この下げられた MAK 値が守られる時でさえ、DMF にばく露されたヒトでのアルコール不寛容反応は排除できない。BAT 値 (Drexler & Greim 2006) は、皮膚からの吸収と吸入による吸収の DMF 量を考慮し守られる必要がある。局所の刺激作用ではなく DMF の全身効果が、ピークばく露限度カテゴリーを確立するのに決定的である。従って、ピークばく露限度カテゴリー II は保持された。DMF が最高 2 時間の半減期を持っているので、excursion factor 4 が設定できる。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。DMF の感作性の証拠はないので、物質は「Sa」または「Sh」に指定されない。出生前毒性和 MAK 値の間の小さいマージンにより、DMF は妊娠リスクグループ B に分類された。現在 MAK 値 10 から 5 ppm の減少の結果、妊娠リスクグループ C の分類変更が可能であるかどうかは調査されている。妊娠リスクグループ B の分類は暫定的に保持された。

871 注) この評価に日本バイオアッセイ研究所のラットおよびマウスを用いた吸入
872 ばく露による発がん性試験の結果は含まれていない。

873

874 NIOSH : TWA 10 ppm (30 mg/m³) [skin] (NIOSH)

875 OSHA PEL: TWA 10 ppm (30 mg/m³) [skin] (OSHA 1988)

876 UK : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)

877 Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) (UK/HSE 2011)

878

879 引用文献

- (ACGIH 2015) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2015 TLVs and BELs with 7th Edition Documentation CD-ROM
- (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).
- (CalEPA2011) California EPA: "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (updated 2011)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- (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).
- (Chary 1974) Chary S. Dimethylformamide: A cause of acute pancreatitis? Lancet 2(7876):356 (1974).

- (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).
- (Cirila et al. 1984) Cirila 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 D.E., and 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)
(<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/cl-inventory/view-notification-summary/11526>)
- (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).
- (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
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- (ICSC 2000) 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 (2000 年)
- (IRIS 1990) Integrated Risk Information System(IRIS): N,N-Dimethylformamide (CASRN 68-12-2), US EPA (1990)
- (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).
- (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).
- (MAK 2010) The MAK Collection for Occupational Health and Safety Dimethylformamide [MAK Value Documentation, 2010] (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10986d0047/pdf>)
- (MAK 2014) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2014) (http://www.mrw.interscience.wiley.com/makbat/makbat_chemicals_fs.html)
- (Major et al. 1998) Major J, Hudak A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszlo 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).
- (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 et al. 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) NIOSH: NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/default.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 2014) National Toxicology Program (NTP:米国国家毒性プログラム):13th Report on Carcinogens (2014).
- (Nomiya et al. 2001) Nomiya 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).
- (OSHA 1988) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : 1988 OSHA PEL Project Documentation
- (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).
- (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).
- (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/OECD/SIDS/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 2011) 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 (as amended)) (2011)

- ・ (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)
- ・ (WHO/EHC 1993) International Programme on Chemical Safety (IPCS): Environmental health criteria 154, Acetonitrile. World Health Organization, Geneva (1993)
- ・ (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 2014) 化学工業日報社 : 16514 の化学商品(2014)
- ・ (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 2015) 経済産業省 : 優先評価化学物質の製造・輸入数量(H25 年度実績)
- ・ (厚労省) 厚生労働省 : 職場の安全サイト、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 2014a) 日本産業衛生学会(JSOH) : 許容濃度の勧告(2014 年度)、産業衛生学雑誌 56 巻 5 号(2014)
- ・ (産衛 2014b) 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およ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)

881
882
883

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	<u>致死性</u> <u>ラット</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 1,948 ppm (4 時間) 経口毒性：LD₅₀ = 2,000 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 3,500 mg/kg 体重 <u>マウス</u> 吸入毒性：LC₅₀ = 9400 mg/m³ (3,300 ppm) (2 時間) 経口毒性：LD₅₀ = 2,900 mg/kg 体重 <u>ウサギ</u> 経口毒性：LD₅₀ = 5,000 mg/kg 体重 経皮毒性：LD₅₀ = 4,720 mg/kg 体重 <u>健康影響</u> ・ Wistar ラット(雌雄各 3 匹)に、3,700 ppm の DMF を 1 あるいは 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 あるいは 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 および 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、臨床徴候もみられなかった。他の 3 濃度で呼吸困難 (不規則あるいは間欠呼吸) 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。
イ 刺激性/ 腐食性	皮膚刺激性/腐食性：あり 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。 21 歳の男性は、仕事中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量およ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 および 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かった。 - 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った。 - 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った。 眼に対する重篤な損傷性/刺激性：あり 根拠： - 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 %水溶液およ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、軽度の表面歪みおよ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。
ウ 感作性	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。 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。
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)	LOAEL= 22 mg/m³ 根拠：平均ばく露濃度 22 mg/m³ の DMF (範囲 8～58 mg/m³) 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、喫煙およ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) およ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、咳およ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 活性の上昇および肝の腫大がみられた。IRIS は消化器障害および軽度の肝臓異常に基づき、LOAEL を 22 mg/m^3 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/m^3)

計算式： $22 \text{ mg/m}^3 \times 1/10 = 2.2 \text{ mg/m}^3$

(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および 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 および 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およびリン脂質の増加、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 および 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 および γ -GTP 活性の上昇、800 ppm 群で LDH および 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中心性腫脹がみられ、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、ヘモジデリン沈着および細胞分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に中心性腫脹がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、中心性腫脹およびヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死および肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた。

	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
オ 生殖毒性	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/日でばく露した結果、450ppm 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。 不確実係数 UF = 10 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)
カ 遺伝毒性	遺伝毒性：なし 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。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およびヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、<i>in vivo</i> で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、多くの同種の試験および他種の試験では陰性であった。他の評価機関 (IARC、DFG、OECD、WHO/IPCS) は、DMF の遺伝毒性は陰性と報告している。
キ 発がん性	発がん性：あり 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およ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、肝細胞がんおよ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。 閾値の有無：あり 根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。 <u>閾値ありの場合</u> LOAEL=200 ppm 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および肝細胞がんの増加が認められ、雄の200、および400 ppm群で肝芽腫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。 不確実係数 UF = 1,000 (種差とがんの重大性の含めて LOAEL→NOAEL 変換の不確実性係数は10とし、計1,000とした) 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL変換(10)、がんの重大性(10) 評価レベル = 0.15 ppm (0.45 mg/m³) 計算式：200 ppm × 6/8 × 1/1,000 = 0.15 ppm (0.45 mg/m³)
ク 神経毒性	調査した範囲では、報告は得られていない。
ケ 許容濃度の設定	ACGIH：TWA 10 ppm、Skin (1966年設定) 根拠：DMFは肝臓に毒性がある。経口、皮膚および吸入経路からばく露された妊娠動物の胎児に対する影響が多数研究されている。様々な結果が報告されているが、DMFは胎児の奇形を起し、親動物の致死量に近い用量では胎児死亡を増加させると結論できる。しかし、これらの用量はTLV-TWAのばく露をかなり超えている。動物実験と産業経験に基づきTLV-TWA 10 ppmが肝臓に対する有害作用の可能性を最小化するために勧告される。ヒトの皮膚吸収の報告からSkinは妥当である。A4(ヒトの発がん物質に分類できない)は、DMFを107週間、経口および皮下投与されたラットにおける造腫瘍性の陰性結果に基づき決められた。SENおよびTLV-STELを勧告する十分なデータはない。 ACGIH：BEI 尿中N-メチルホルムアミド*；15 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；40 mg/L Sq (1999年設定) * 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 (DMF-OH^注)の合計 ^注HMMFと同義、以下この略を使用 根拠：コントロールされた実験およびフィールド研究が十分あるため、BEIとして尿中NMFが勧告できる。BEIとしてN-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル) システイン (AMCC) を支持する研究は、1つの実験と2つのフィールド研究であるため限られている。低濃度のDMFばく露の健康影響のデータは利用可能である。DMFの最近のばく露の指標として尿中のNMFとHMMFの合計の測定を勧告する。DMFばく露労働者から1日の労働後に採取された尿サンプルで、両代謝物のNMF/L尿で表されるBEI 15 mgを勧告する。タイミングはクリティカルである。NMFの排泄はサンプルが採取された日のばく露強度を表

す。週の労働における DMF ばく露の総和の指標として、尿中の AMCC の測定を勧告する。DMF ばく露労働者から週の労働の最終日の労働前に採取された尿サンプルで、AMCC/L 尿で表される BEI 40 mg を勧告する。AMCC の尿中濃度はばく露以降増加するため、サンプルは週労働の最後のものである必要がある。報告データのばらつきから気中 DMF レベルと尿中 AMCC レベルの定量的関係は弱い。それゆえ S_q が適用され、この BEI は DMF ばく露のスクリーニングテストとして用いられる。生物学的モニタリングは大きな皮膚吸収のため強く勧告される。サンプリング日の飲酒は避けなければならない。

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)

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。

① Massmann は、ラットおよびネコに 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。また 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。また、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、また、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。

② Hofmann 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 の許容濃度として 100 ppm を提案している。

③ Clayton 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。また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および 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、副腎およ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。

④ Martelli 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。

⑤ Reinl 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。

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。

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する。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。

DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (2005 年設定)、H (1969 年設定)、妊娠リスクグループ B (1989 年設定)

根拠 : *In vitro* および *in vivo* の多くの研究により、DMF が遺伝毒性あるいは生殖細胞突然変異誘発性のないことが示される。発がん性は動物実験において観察されなかった²⁴⁾。労働者の精巣腫瘍の証拠はその後の研究において確認できなかった。従って、発がん性物質または生殖細胞変異原性のカテゴリーに DMF を分類する必要はない。1992 年に MAK 値は、肝臓パラメータの変化から、ばく露された労働者を保護するために 10 ppm と設定された。これは、DMF がすぐに皮膚から浸透することが考慮された。その後 1 つの関連研究が公表され、飲酒しない労働者の最高 7.3 ± 10.2 ppm (16 ± 16 mg/g クレアチニンの NMF 濃度) の DMF 濃度の時に、肝臓指標値 (ALT、AST、および γ -GTP を合わせた) の有意な増加はみられないことが明らかにされた。飲酒する労働者において、1.4 ppm より低い DMF 濃度にばく露後の飲酒は、すでにわずかに増加した肝臓指標の増加をもたらした。従って、著者はアルコールとの相乗作用を排除しない。DMF の皮膚吸収の寄与が評価できないので職場で行われた利用可能な研究から気中濃度の閾値を導き出すことは難しい。従って、ばく露条件をよく制御できる動物実験が MAK 値の導出のために使われた。2 年間の研究において示されたラットの NOAEL は 25 ppm で、マウスの肝臓への効果がまだみられていた濃度であった。委員会 (Commission for the Investigation of Health Hazards of

	Chemical Compounds in the Work Area) によるベンチマーク用量の計算から BMDL 7.8 ppm および BMD 14.7 ppm が導出された。従って、MAK 値は 5 ppm に下げられた。この下げられた MAK 値が守られる時でさえ、DMF にばく露されたヒトでのアルコール不寛容反応は排除できない。BAT 値は、皮膚からの吸収と吸入による吸収の DMF 量を考慮し守られる必要がある。局所の刺激作用ではなく DMF の全身効果が、ピークばく露限度カテゴリーを確立するのに決定的である。従って、ピークばく露限度カテゴリーII は保持された。DMF が最高 2 時間の半減期を持っているので、excursion factor 4 が設定できる。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。DMF の感作性の証拠はないので、物質は「Sa」または「Sh」に指定されない。出生前毒性と MAK 値の間の小さいマージンにより、DMF は妊娠リスクグループ B に分類された。現在 MAK 値 10 から 5 ppm の減少の結果、妊娠リスクグループ C の分類変更が可能であるかどうかは調査されている。妊娠リスクグループ B の分類は暫定的に保持された。 ※ この評価に日本バイオアッセイ研究所のラットおよびマウスを用いた吸入ばく露による発がん性試験の結果は含まれていない。 NIOSH : TWA 10 ppm (30 mg/m³) [skin] (NIOSH) OSHA PEL: TWA 10 ppm (30 mg/m³) [skin] (OSHA 1988) UK : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³) (UK/HSE 2011) Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³)
--	--