

用いた姉妹染色分体交換試験、ラット細胞を用いた不定期DNA合成試験、マウスリンパ腫細胞を用いた突然変異試験など多くの試験で陽性を示す。また、マウスを用いた *in vivo* 試験では、姉妹染色分体交換試験では陰性を示すが、小核試験3件のうち2件で陽性を示す。

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

- : 陰性 + : 陽性

キ 発がん性

吸入ばく露

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

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

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

雄ラット100匹に0.3 ppm のDMCCを6時間/日、5日/週、1年間吸入ばく露した試験では、喉

頭扁平上皮がん と 気管支扁平上皮がん が各1例ずつ認められた (詳細な記載なし) ³⁾。

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

経口投与/経皮投与・その他の経路等

経皮投与

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

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

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

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

腹腔内投与

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

経口投与

調査した範囲内では、報告は得られていない。

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

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

調査した範囲内では、急性毒性を評価できるデータは得られていない。

イ 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、刺激性及び腐食性を評価できるデータは得られていない。

ウ 感作性

調査した範囲内では、感作性に関する報告は得られていない。

エ 反復ばく露毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

調査した範囲内では、反復ばく露毒性に関する報告は得られていない。

オ 生殖・発生毒性

調査した範囲内では、生殖・発生毒性に関する報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

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

キ 発がん性

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

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

発がんの定量的リスク評価

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

発がん性分類

IARC : 2A ⁹⁾

産衛学会 : 2A (塩化ジメチルカルバモイル) ¹⁰⁾

EU Annex I : Carc. Cat. 2 ¹¹⁾

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

ACGIH : A2 ¹³⁾

(3) 許容濃度の設定

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

勧告根拠 ³⁾ (要約) :

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

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

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

日本産業衛生学会 : 設定なし ¹⁰⁾

DFG MAK : 設定なし ¹⁴⁾

引用文献

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

- 4) IARC : IARC Monograph Vol.12. (1976).、 Vol.71. (1999)
- 5) IRIS Cancer Unit Risk Values、 US EPA
(<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>)
- 6) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition (2000)
(http://www.euro.who.int/air/activities/20050223_4)
- 7) WHO "Air Quality Guidelines - global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- 8) California EPA (OEHHA)、 Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/TSDlookup2002.pdf)
- 9) IARC Overall Evaluations of Carcinogenicity to Humans. List of all agents evaluated to date (2009) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>)
- 10) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 50 巻 5 号 (2008)
- 11) (社) 日本化学物質安全・情報センター : EU 危険な物質のリスト日本語版、第 8 版 (2009)
- 12) National Institute of Health: Carcinogens Listed in NTP Eleventh Report
(<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=035E5806-F735-FE81-FF769DFE5509AFOA>)
- 13) ACGIH : TLVs and BELs (Booklet 2009)
- 14) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2008)