

有害性評価書

物質名：N,N-ジメチルアセトアミド

1. 化学物質の同定情報¹⁾

名 称：N,N-ジメチルアセトアミド (N,N-Dimethylacetamide)

別 名：Acetic acid dimethylamide、Acetyl dimethylamide、Dimethylacetamide、DMA、DMAC

化学式：C₄H₉NO

分子 量：87.1

CAS 番号：127-19-5

労働安全衛生法施行令別表 9 (名称を通知すべき有害物) 第 2 8 4 号

2. 物理化学情報

(1) 物理的・化学的性状¹⁾

外観：刺激臭のある、無色、油状液体。

引火点 (C.C.)：63 °C

比重 (水=1)：0.94

発火点：490 °C

沸 点：165 °C

爆発限界 (空气中)：1.8 ~ 11.5 vol%

蒸気圧：0.33 kPa (20°C)

溶解性 (水)：混和する

蒸気密度 (空気=1)：3.01

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.77

融 点：-20 °C

換算係数：

1 ppm = 3.56 mg/m³ (25°C)1 mg/m³ = 0.28 ppm (25°C)(2) 物理的・化学的危険性¹⁾

ア 火災危険性：可燃性。火災時に刺激性あるいは有毒なフェームやガスを放出する。

イ 爆発危険性：63°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：情報なし。

エ 化学的危険性：加熱すると分解し、有毒なフェームを生じる。強酸化剤と反応する。

3. 生産・輸入量/使用量/用途^{2,3)}生産量：情報なし²⁾製造・輸入量：1万~10万トン未満(平成20年)³⁾用 途：反応溶媒(脱離反応)、精製溶剤、樹脂溶剤、ポリウレタン弾性繊維の溶剤、塗料はく離剤、医薬品関係(難溶化合物の溶剤)²⁾製造業者：三菱ガス化学²⁾

4. 健康影響

(1) 実験動物に対する毒性

ア 急性毒性

致死性

実験動物に対する *N,N*-ジメチルアセトアミドの急性毒性試験の結果⁴⁾を以下の表にまとめた⁴⁾。

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	2,016 ppm	2,475 ppm	情報なし
経口、LD ₅₀	4,620 mg/kg bw	4,300 mg/kg bw	>5,000 mg/kg bw
経皮、LD ₅₀	9,600 mg/kg bw	>2,000 mg/kg bw	2,240 mg/kg bw
腹腔内 LD ₅₀	2,250 mg/kg bw	2,750 mg/kg bw	情報なし
静脈内 LD ₅₀	3,020 mg/kg bw	2,640 mg/kg bw	情報なし

健康影響

吸入ばく露

- ・ 上表ではラット吸入ばく露による LC₅₀ 値は 2,475 ppm と報告されているが⁴⁾、アルビノラット (6 匹) に *N,N*-ジメチルアセトアミドを 3,360 ppm (12 mg/m³) の濃度で 8 時間吸入ばく露させたが、ばく露 2 週間後までも死亡は観察されなかったという報告もある²⁰⁾。

経口投与

- ・ ウサギに無希釈の *N,N*-ジメチルアセトアミドを様々な投与量で胃挿管チューブを用いて胃内投与したところ、LD₅₀ 値は 5,000 mg/kg bw 以上であった。なお、ウサギは投与 24 時間前から絶食をさせた⁴⁾。

経皮投与

- ・ 妊娠ラットに *N,N*-ジメチルアセトアミドを経皮吸収させた場合の致死量は約 7.5 g/kg bw であった¹⁸⁾。
- ・ ウサギの皮膚に *N,N*-ジメチルアセトアミドを塗布した場合の LD₅₀ 値は 2,240 mg/kg bw であり、皮膚および四肢に一時刺激性皮膚炎が認められた⁴⁾。
- ・ 妊娠ウサギに *N,N*-ジメチルアセトアミドを経皮吸収させた場合の致死量は約 5.0 g/kg bw であった¹⁸⁾。

腹腔内投与

- ・ マウスに *N,N*-ジメチルアセトアミド (50%希釈懸濁液) を腹腔内投与したところ、投与後に致命的な減衰状態および昏睡を観察し、10~11 日後に遅発性死亡を認めた。LD₅₀ 値は 2,250 mg/kg bw である⁴⁾。

静脈内投与

- ・ ニワトリに *N,N*-ジメチルアセトアミドを静脈内注射した場合の LD₀(最小致死量) 値は 12 g/kg bw であったが、死亡以外の毒性影響は記述されていない⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

皮膚刺激性／腐食性

- ・ウサギに無希釈の *N,N*-ジメチルアセトアミドを塗布した場合の皮膚刺激は、Smyth らの評価法でスコア 2 と評価された。これはごく僅かに認識できる程度の表皮毛細管充血が生じていることを示す^{18,50)}。
- ・ウサギを用いた経皮ばく露実験において皮膚に浮腫、充血、および急性炎症が生じ、亜致死量の経皮ばく露で心臓、肝臓および腎臓に変性を観察し、致死量ばく露で脳に変性を誘発した（ばく露量の詳細な記載無し）。なお剃毛部分に 100、250 または 500 mg/kg bw の無希釈 *N,N*-ジメチルアセトアミドを塗布した場合、塗布 2 週間後までの観察の間に死亡も炎症も認められなかった⁴⁾。
- ・ウサギの皮膚に下記の 3 種の *N,N*-ジメチルアセトアミド溶液を塗布したが、皮膚腐食性刺激は認められなかった：(1) *N,N*-ジメチルアセトアミド／0.1 N 水酸化ナトリウム溶液、(2) *N,N*-ジメチルアセトアミド：水(50:50)／0.1 N 水酸化ナトリウム溶液、(3) *N,N*-ジメチルアセトアミド(95%)。また 100、250 または 500 mg/kg bw の無希釈 *N,N*-ジメチルアセトアミドを剃毛部分に塗布しても皮膚刺激は観察されなかった⁴⁾。

眼に対する重篤な損傷性/刺激性

- ・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。これは狭い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^{18,50)}。
- ・ウサギに 100 mg の *N,N*-ジメチルアセトアミドを点眼した Draize 試験（局所性刺激試験）で、反応は軽度であった⁴⁾。

ウ 感作性

- ・情報なし。

エ 反復投与毒性（生殖・発生毒性、遺伝毒性/変異原性、発がん性は除く）

吸入ばく露

- ・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/m³ 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 6 ヶ月間反復して吸入ばく露した実験において、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^{19,43)}。
- ・ラットに *N,N*-ジメチルアセトアミドを 64 日間反復して吸入ばく露させた場合の TCL₀（最小中毒濃度）値は 120 ppm (427 mg/m³)／6 時間であり、肝重量に変化を認めた⁴⁾。
- ・ラット（雌雄各 10 匹）に 100、288 または 622 ppm（それぞれ 356、1,025 または 2,214

mg/m³に相当)の *N,N*-ジメチルアセトアミドを6時間/日、5日/週で反復して14日間吸入ばく露させたところ、622 ppm ばく露群では、死亡が認められ(死亡匹数未記載)、著しい体重減少、肝臓の肥大および壊死に加え、胸腺および脾臓でのリンパ球の減少、さらに骨髄での細胞数増加が観察された。また胃、小腸、および上気道で炎症を認めた。288 ppm ばく露群では肝臓に中程度に肥大が認められたが、14日以内に回復した。100 ppm ばく露群では対照群と比べて有意な変化は認められなかった。なお、上記288 ppm ばく露群の回復期に、2匹のラットに精巣萎縮が観察されたが、*N,N*-ジメチルアセトアミドとの関連は不明確である。NOAELは100 ppm (356 mg/m³)であった²²⁾。

- ・ラット (SDラット、雄、1群5匹、総匹数150匹)に10、30、100または300 ppm (それぞれ35.6、107、356または1,068 mg/m³に相当)の *N,N*-ジメチルアセトアミドを、1日あたりのばく露時間を変え(3、6、12時間/日)、5日/週で14日間、すなわち10回反復して吸入ばく露させた。各群のラットにつき、ばく露終了直後に屠殺する群、およびばく露終了14日後に屠殺する群に分け、それぞれのばく露条件に対する対照群を設けた。その結果、300 ppmに12時間/日でばく露させた群の1匹のみがばく露終了7日後に死亡したが、他の群では毒性を示す臨床的兆候を認めなかった。また300 ppmの6時間/日および12時間/日ばく露群で体重増加率のわずかな減少(5%未満)を観察したが、統計学的に有意ではなかった。血清コレステロールレベルの上昇は、100および300 ppm ばく露群(全てのばく露時間群)に加え、30 ppmの12時間/日ばく露群で認められた。血清総タンパク質濃度は、30、100、300 ppmの12時間/日ばく露群でばく露量依存的に増加したが、14日以内に回復した。アルカリフォスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)値に変動は認められなかった。肝細胞の肥大(細胞質に脂質様の細胞質空胞化を伴う)は300 ppmの12時間/日ばく露群でのみ認められた。この肝障害は可逆的であったが、ばく露後14日以内には完全には回復しなかった。全てのばく露群において、精巣への障害および上気道への刺激性は認められなかった²⁹⁾。著者ら(Kinney et al)²⁹⁾は、ジメチルアセトアミド中毒の標的器官は肝臓であり、12時間/日の反復ばく露のNOAELは10 ppmであると確認した。

- ・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/m³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年間まで反復して吸入ばく露した。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は、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 (細胞質内の不飽和脂肪酸の過酸化によりリソソーム内に形成される不溶性色素) およびヘモジデリン (ヘモグロビン鉄に由来しマクロファージに貪食された赤血球やヘモグロビンがリソソームで分解される過程で生じた血鉄素) 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ったことから、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²⁵⁾。なお、著者ら²⁵⁾は、肝臓の傷害を指標として NOAEL は 25 ppm (89 mg/m³)であると判断した。(GLP 試験)

- ・マウスに *N,N*-ジメチルアセトアミドを 2 週間反復して吸入ばく露させた場合の TCL₀ (最小中毒濃度) 値は 196 ppm (700 mg/m³)/4 時間であり、色素沈着性赤血球あるいは有核赤血球が観察されるなどの血液像の変化、および体重減少や体重増加率の低下などの栄養障害や代謝障害が認められた⁴⁾。

若齢(35 日齢)の雄 Crj:CD-1 マウスに 30、100、310、490、700 ppm の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 6 時間/日、5 日/週、10 日(2 週間)吸入ばく露した。490 ppm 以上の群で死亡と重度の臨床的所見がみられ、その中には血液学的変化、肝重量の増加と睾丸の相対重量減少等も含まれた。中心葉の肝細胞壊死と肥大、リンパ器官の委縮、骨髄の減形成等もみられたが、14 日間の回復期間の後では、これらの変化は消失していた。次に、若い成熟雄マウス(65 日齢)と雄ラット(47 日齢)に 0、52、150、300、480 ppm のジメチルアセトアミドを同期間吸入ばく露した。成熟マウスでは 480 ppm ばく露でも死亡はなく、形態学的により軽度の精巣傷害を示した。ラットでは全てのばく露濃度で体重、臨床的所見、精巣重量、病理学的所見に有害影響は認められなかった。著者らは、若齢マウスに対する NOAEL は 100 ppm、若い成熟マウスでは NOAEL は 300 ppm であると判断した。若齢マウスは若い成熟マウスやラットよりも、ジメチルアセトアミドに対してより高い感受性を示した⁴⁷⁾。

- ・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/m³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 ヶ月間まで反復して吸入ばく露させた。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 (細胞質内の不飽和脂肪酸の過酸化によりリソソーム内に形成される不溶性色素) およびヘモジデリン (ヘモグロビン鉄に由来しマクロファージに貪食された赤血球やヘモグロビンがリソソームで分解される過程で生じた血鉄素) 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 ばく露群でその発現頻度が有意に増加した。なお肝細胞の増殖は認められず、また軽度に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。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、NOAEL は 25 ppm (89 mg/m³) であると判断した²⁵⁾。

- ・ イヌに 40、64.4、103 または 195 ppm (それぞれ 142、229、367 または 694 mg/m³ 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 6 ヶ月間反復して吸入ばく露させた実験において、195 ppm および 103 ppm ばく露群では、BSP 色素 (ブロムサルファレイン ; Bromosulfophthalein) の排泄遅延と血清アルカリフォスファターゼの上昇が認められ、病理組織学的には、195 ppm ばく露群では巣状壊死、103 ppm ばく露群では肝細胞の脂肪変性が観察された。64.4 ppm ばく露群および 40 ppm ばく露群でも軽微な肝細胞質の変化が観察されたが、対照群との差は認められなかった^{19, 43)}。

経口投与

- ・ ラットに *N,N*-ジメチルアセトアミドを 10 日間連続して経口投与した場合の TDLo (最小中毒量) 値は 15 g/kg bw であり、胃腸および肝臓に障害が認められた⁴⁾。
- ・ ラットに *N,N*-ジメチルアセトアミドを 26 週間間歇的に経口投与した場合の TDLo (最小中毒量) 値は 364 mg/kg bw であり、肝臓に障害が認められたとともに、血中あるいは肝臓中エステラーゼおよびトランスアミナーゼの酵素レベルが変化した⁴⁾。
- ・ ラットに *N,N*-ジメチルアセトアミドを 90 日間連続して経口投与した場合の TDLo (最小中毒量) 値は 4,500 mg/kg bw であり、赤血球数および白血球数が変化した⁴⁾。
- ・ ラット (雄、1 群 6 匹) に 450 mg/kg bw の *N,N*-ジメチルアセトアミドを、挿管チューブを用いて毎日 2 週間、反復して強制経口投与した。その結果、死亡は認められなかったが、落ち着きがなく、興奮が投与開始 2 週から観察された。投与 2 週間後に解剖したところ、精子形成能が低下した⁵²⁾。

経皮投与

- ・ イヌに 4 mg/kg bw の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 6 週間にわたり反復して経皮投与した場合、肝臓に広汎性の脂肪浸潤が誘発された¹⁸⁾。
- ・ イヌに 0.1、0.316、1 または 4 ml/kg bw の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 1 日 1 回、6 ヶ月間皮膚に反復して塗布した実験では、4 ml/kg 塗布群は塗布開始 15 日で、1 ml/kg 塗布群は 6 週間で衰弱がひどく、実験の継続が不可能となった。これらの動物は肝臓に異常が認められた。0.1 および 0.316 ml/kg 塗布の両群は 6 ヶ月間の投与に耐えたが、投与部位に潰瘍を観察するとともに、肝細胞の細胞質に軽微な変化が認められた¹⁹⁾。
- ・ ウサギの皮膚に *N,N*-ジメチルアセトアミドを 4 日間反復して塗布した場合の TDLo (最小中毒量) 値は 8 g/kg bw であり、体重減少や体重増加率の低下などの栄養障害や代謝障害が認められた⁴⁾。
- ・ イヌ (雌雄不明、1 群 2 匹) の皮膚に 95、299、945 または 3,780 mg/kg bw の *N,N*-

ジメチルアセトアミドを 5 時間/日 (毎回リンスして払拭)、5 日/週の割合で塗布した。塗布は、3,780 mg/kg 塗布群は 6 週間、他の群は 6 ヶ月間行った。その結果、3,780 mg/kg 群では活動低下、衰弱、運動失調、下痢、体重減少および黄疸が認められ、その後死亡した。この群では肝臓への障害および中程度の皮膚炎を観察した。945 mg/kg 塗布群は 6 ヶ月間生存し、肝臓の変性および皮膚炎が若干観察されたのみであった。299 mg/kg 塗布群のうち 1 匹に、塗布後早い時期の体重減少が観察されたがその後回復した。また 1 匹のイヌに皮膚潰瘍が塗布 4 ヶ月後に生じたがこれも治癒した。しかし 6 ヶ月間の塗布終了後に、2 匹とも皮膚がうろこ状(skin scaliness)となった。299 および 945 mg/kg 塗布群で肝細胞にわずかな網状細胞質が観察され、また皮膚は若干肥厚するか、または中程度の炎症反応を示した。なお 95 mg/kg bw 塗布群では臨床的兆候は観察されなかった²²⁾。

[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。

オ 生殖・発生毒性

吸入ばく露

- ・ ラット (Sprague-Dawley、雌、1 群 25 匹) に 32、100 または 282 ppm (それぞれ 114、356 または 1,004 mg/m³に相当) の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 6 時間/日で妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間、吸入ばく露させた。その結果、282 ppm ばく露群で母体および胎児の体重増加率が有意に減少した。この減少は 32 および 100 ppm ばく露群では認められなかった。吸収胎児数の増加は全てのばく露群で観察されず、また胎児の外表、内臓および骨格系への影響も観察されなかった。従って、母体及び胎児への毒性はこの実験条件では 282 ppm で認められ、それよりも低いばく露濃度では毒性を示さないこと、また母体に毒性を示す濃度でも胎児に奇形を生じないことが確認された。なお、著者らは、282 ppm 群で母動物への毒性及び胎児への奇形が認められたことから、NOAEL は 100 ppm (356 mg/m³)であると判断した²⁴⁾。
- ・ ラット (Sprague-Dawley、雌、1 群 12 匹) に 40、116 または 386 ppm (それぞれ 142、413 または 1,374 mg/m³に相当) の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 6 時間/日、5 日/週で交配前に 43 日間、その後 26 日間反復して吸入ばく露させた (合計 69 日間)。その結果、雄の 120 および 400 ppm で肝臓の実重量および相対重値の増加がみられた。この増加は肝臓中の酵素活性が誘導されタンパク質合成が増加したためと考えられる。しかし受胎率に対照群との有意な違いは認められなかった。胚毒性・胎児毒性は認められなかった。なお、NOAEL は 40 ppm (142 mg/m³)である²⁶⁾。
- ・ ラット (Sprague-Dawley、雌雄、雄：1 群 10 匹、雌：1 群 20 匹) に 30、100 または 300 ppm (それぞれ 107、356 または 1,068 mg/m³に相当) の *N,N*-ジメチルアセトアミドを交配前に 6 時間/日、5 日/週で 10 週間吸入ばく露させた。その後、6 時間/日、7 日/週で 2 日間ばく露させた (合計 63 回)。雌の交配前及び交配期間のばく露は

雄と同様とし、その後6時間/日、7日/週で妊娠21日まで、さらに出産4日から21日までばく露させた(合計89-104回)。その結果、雌雄親動物の死亡や体重減少および毒性の臨床的兆候は観察されなかった。300 ppmのばく露を受けた雌または雄のマウスから生まれた児マウスの相対肝重量は増加を示さなかった。また、対照群と比較して、交配行動や受胎率、妊娠期間、胎児数およびその生存数に有意な変化は認められなかった。300 ppmにばく露された雌雄と300 ppmにばく露された雌からの出生児の分娩後21日の体重はそれぞれの対照群よりも低値であった。著者らは、以上の結果から300 ppmまでの*N,N*-ジメチルアセトアミド反復ばく露による生殖毒性は認められなかったと結論し、生殖毒性のNOELは100 ppm (356 mg/m³)であると判断した²⁸⁾。

- Crj:CD(CD)IGS 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日に入ばく露した。母動物の体重は450と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²³⁾。

経口投与

- ラット(雌)に妊娠6日から19日まで、1日1回、400 mg/kg bwの投与量で *N,N*-ジメチルアセトアミドを強制経口投与したところ、母体への毒性および胎児の着床後死亡の増加も観察され、胎児の心臓や大血管および口腔に奇形を認めた。また、この投与量で母体への毒性および胎児の着床後死亡の増加も観察された¹⁸⁾。
- ラット(雌)に妊娠6日から19日まで、*N,N*-ジメチルアセトアミドを経口投与した場合のTDL₀(最小中毒量)値は5,600 mg/kg bwであり、着床後死亡率の増加(再吸収および/または着床後死亡による)および胎児毒性(胎児死を除く胎児発育不全)などの生殖影響、および頭蓋顔面奇形(鼻部および舌を含む)などの発生段階に特異的な異常が観察された⁴⁾。
- ラット(Sprague-Dawley、雌、各群25匹)に65、160または400 mg/kg bw/日の *N,N*-ジメチルアセトアミドを妊娠6日から19日まで14日間飲水投与し、妊娠20日に帝王切開した。その結果、母動物には剖検時生存数や外見または行動に変化は認められず、400 mg/kg ばく露群で母体に有意な体重増加率の低下がみられた。着床後死亡の増加を指標とした胎児毒性は400 mg/kg ばく露群で認められたが、胎児の体重減少は160および400 mg/kg ばく露群で認められた。発達性異常(骨化の減少および未骨化の骨格変異)は400 mg/kg ばく露群で認められ、胎児の体重減少に対応していた。さらに400 mg/kg ばく露群では心臓、大血管(動脈幹遺残)および口腔に奇形が生じ、また全身浮腫を認めた。65と160 mg/kg ばく露群では、投与に関連した催奇形性影響は認められなかったことから、著者らは、奇形発生のNOAELは160 mg/kg bw/日であり、母

体毒性の NOAEL は 65 mg/kg bw/日であると結論した²⁷⁾。

カ 遺伝毒性 (変異原性)

In vitro 試験

- ・ ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA98 を用い、*N,N*-ジメチルアセトアミドを 0.05 mg/plate から 15 mg/plate の濃度範囲で変異原性がテストされたが、代謝活性の有無にかかわらず陰性であった^{20, 21, 51)}。
- ・ ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 および TA1538 を用い、*N,N*-ジメチルアセトアミドを 10、15、20 または 25 μ l/ml で添加したエイムス試験 (S9 ミックス添加) において、結果は不明瞭であった²¹⁾。
- ・ ヒト二倍体線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験で、細胞に 9,370 μ g/ml の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 3 時間ばく露した結果、陰性であった²²⁾。
- ・ チャイニーズハムスター卵巣細胞に 10、15、20、25 μ l/ml の *N,N*-ジメチルアセトアミドを添加したところ、最高用量では毒性を発現し、結果は不明瞭であった²⁰⁾。

In vivo 試験

- ・ ラット (雄、匹数不明) に 20 または 700 ppm (それぞれ 71 または 2,492 mg/m³ に相当) の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 7 時間/日、5 日間反復して吸入ばく露させ、最終ばく露 6、24 および 48 時間後に骨髓細胞を単離し、細胞遺伝学試験を行った。その結果、染色体異常頻度の有意な上昇は認められなかった²²⁾。
- ・ マウス (雌雄不明) に 4,400 mg/kg bw の *N,N*-ジメチルアセトアミドを投与し、DNA 合成の障害が認められた (投与経路不明)⁴⁾。
- ・ マウス (雄、匹数不明) に 1,500 または 3,00 mg/kg bw の *N,N*-ジメチルアセトアミドを単回経皮投与して優性致死試験を行ったが、優性致死反応は認められなかった^{21, 22)}。
- ・ ショウジョウバエ (雄) を用い、200 ppm (712 mg/m³ に相当) の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 95 分間吸入ばく露させて伴性劣性致死試験 (Sex-linked recessive lethal test; SLRL 試験) を行った結果陰性であった^{21, 22)}。

試験方法		使用細胞種・動物種	結果
In vitro	復帰突然変異試験 (S9ミックスの有無で 同結果)	ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 ^{20, 21, 51)}	—
		大腸菌Sd-4-73 ²⁰⁾	—
		大腸菌WP2、WP2 uvrA、WP2uvrA/recA ²⁰⁾	—
		枯草菌BSA170株 ²¹⁾	+
		ネズミチフス菌TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 ²⁰⁾	?
	不定期DNA合成試験	ヒト二倍体線維芽細胞 ^{20, 22)}	—
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 ²¹⁾	—

	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 ⁴⁾	+
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 ²⁰⁾	?
	DNA損傷修復試験	マウス脾臓細胞 ²¹⁾	?
In vivo	不定期DNA合成試験	ヒト胎児腸管細胞 ^{20, 21)}	-
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 ²⁰⁾ 、ラット ²⁰⁾	-
	DNA合成阻害	マウス ⁴⁾	+
	変異原試験	トランスジェニックマウス (<i>lacI</i> 遺伝子) ²⁰⁾	-
	優性致死試験	マウス ^{21, 22)}	-
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ ^{21, 22)}	-

- : 陰性 + : 陽性 ? : どちらとも言えない。

キ 発がん性

吸入ばく露

- ・ ラット (SD、雌雄、1群 87 匹) に 25、100 または 350 ppm (それぞれ 0.09、0.36、1.26 mg/kg bw 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 年間反復して吸入ばく露させ、また、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/m³ 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。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²⁵⁾。
- ・ ラット (F344/DuCrj、雌雄、1群 100 匹) に 18、90、450ppm、マウス (B6D2F1/Crlj、雌雄、1群 100 匹) 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。^{53,54)}

経口投与/経皮投与・その他の経路等

- ・ ラット (Fisher 344、雌雄、各群 3 匹) に 3、9、30 または 90 mg/kg bw の *N,N*-ジメチルアセトアミドを 5 日/週で 52 週間、強制経口投与した。その結果、死亡や体重増加率の低下は観察されず、またこの条件下では発がん性も認められなかった²⁰⁾。

(2) ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

ア 急性毒性

- ・ 合成繊維会社に勤務する 27 歳の男性は、*N,N*-ジメチルアセトアミド、エチレンジアミン、ジフェニルメタンジイソシアネートに一日 4-6 時間、3 日間だけ閉鎖空間の中でばく露され、入院した。入院後に幻覚、妄想に続いて、肺水腫が起きた。脳波は 4-7 Hz、20-80 μ V の徐波を示し、中程度の皮質性機能障害を起こした。4 日には肝障害と横紋筋融解症を起こし、血液透析を行った。尿中ジメチルアセトアミドは 4 日間で 3,265

mg/g から 4 mg/g クレアチニンで低下した。尿中ジメチルアセトアミド濃度と脳波はよく相関した³⁵⁾。

- ・ *N,N*-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謝物）の尿中濃度は 4.8 μ mol/liter (61 ppm)であった³⁶⁾。
- ・ *N,N*-ジメチルアセトアミドは動物において著しい抗腫瘍効果を示す。その抗腫瘍作用を期待して、15 名のがん末期患者に 400 mg/kg bw/日の *N,N*-ジメチルアセトアミドを投与したところ、2 名が数日以内に死亡し、13 名は 2、3 日後にうつ状態、嗜眠、意識障害を起し、4、5 日後には幻視を主徴とする幻覚を起した。この幻覚は可逆的であり、投与中止後数日で正常に戻った¹⁹⁾。
- ・ 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/m² (107 g/m²/h) であった⁴⁾。
- ・ *N,N*-ジメチルアセトアミド(DMAC)にばく露された労働者 5 名を対象として、4 連続週にわたって、労働時間の終了時に気中 DMAC 濃度と尿中 *N*-モノメチルアセトアミド(MMAC)を測定した。1 ppm DMAC ばく露は尿中 MMAC10 ppm に対応した。気中 DMAC ばく露の変化は MMAC の変化に対応することが判明した⁴¹⁾。
- ・ 新しい米国西部アクリル繊維生産ラインで作業する 25 名の従業員の中から 2 名の *N,N*-ジメチルアセトアミドばく露による中毒性肝炎が発生した。原因としては皮膚ばく露に対する不十分な個人防護が考えられた。米国の会社では生産ラインの維持管理と修繕の頻度がより高かった³⁷⁾。
- ・ 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:生命と健康にただちに危険となる濃度：労働者に対する急性中毒の指標値)として 300 ppm を勧告している¹⁴⁾。

イ 刺激性及び腐食性

調査した範囲内では、報告は得られていない。

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・発生毒性、遺伝毒性、発がん性は除く）

- ・ 20~25 ppm (71~89 mg/m³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^{18,19)}。

- ・ *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¹⁸⁾。
- ・ *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¹⁸⁾。
- ・ *N,N*-ジメチルアセトアミドと *N*-メチルピロリドンの混合ばく露を受けている作業者において血清 AST と ALT の上昇が認められた¹⁸⁾。
- ・ 紡績部門で 2~10 年間働いている 41 名の労働者についての調査結果がある。*N,N*-ジメチルアセトアミドの吸収経路は皮膚および吸入と考えられる。最も訴えの多い、あるいは臨床的兆候として観察された症状は肝臓系であった。さらに気管支や上気道、胃や神経系の異常、および関節痛などの訴えも多数あった。BSP 試験 (ブロムサルファレイン; Bromosulfophthalein) は肝障害を検出する最も感度の高い方法であり、この試験法で 63% の受診者 (30 人中 19 人) に肝障害があること、またこの肝障害と *N,N*-ジメチルアセトアミドのばく露期間に明確な関係があることが明らかとなった。これらの結果から、*N,N*-ジメチルアセトアミドにばく露された労働者に比較的中程度の肝障害をおよぼす作用がある³¹⁾。
- ・ 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 *N,N*-ジメチルアセトアミド濃度) 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 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⁴⁹⁾。
- ・ エラストン繊維工場で働く新規労働者にみられる *N,N*-ジメチルアセトアミド誘発性の肝障害とその障害に寄与する要因を検討した。対象とする労働者は 2002 年 1 月より 2004 年 7 月までの期間に雇用された 440 名である。*N,N*-ジメチルアセトアミドばく露は尿中 *N*-メチルアセトアミド(NMA)濃度に基づいた。結果として、28 例の *N,N*-ジメチルアセトアミド誘発性肝障害がみられ、傷害の発生頻度は 0.089/person-year であり、その発生率は高濃度ばく露群では低濃度ばく露群に比べて 7 倍も高い値を示した。長期にわたって雇用されている労働者には *N,N*-ジメチルアセトアミド誘発性肝障害は少なかった。ばく露期間が 7 ヶ月を超える労働者には肝障害は認められなかった。用量依存

性の肝障害が存在すること、及び *N,N*-ジメチルアセトアミド誘発性肝障害の発生率と雇用期間の間に逆数関係が存在した。この知見は健常生存者効果に起因するか、または肝障害に対する *N,N*-ジメチルアセトアミドへの耐性を反映していることを示唆した。20 mg/g クレアチニンよりも高い尿中 NMA を示す新規労働者は *N,N*-ジメチルアセトアミド誘発性肝障害を示す傾向が認められる³⁸⁾。

- ・ 2つのスパンデックス工場で作業する労働者間の *N,N*-ジメチルアセトアミド(DMAC)誘発性肝障害の発生を検討した。2001年と2004年の間に38例の肝障害を同定し、DMACばく露は2003年から2004年までに得られた尿中 *N*-モノメチルアセトアミド濃度(NMAC)で推定した。全ての肝障害は肝細胞タイプであった。初回のばく露と肝傷害の同定との間の時間的間隔はほとんど2ヶ月以下であり、6ヶ月を超えることはなかった。反復性のDMAC誘発性肝障害の3例は、初回の障害の潜時よりも短い潜時を与えた。DMACばく露中止後に血清ALTレベルが50%に低下する期間は14日以下であり、90%低下は31日以下であった。肝障害群の尿中NMAC濃度の中位値は25.1 mg/g クレアチニンであり、他の群の濃度は11.8 mg/g クレアチニンであった。結論として、肝障害を示す労働者はより高いDMACにばく露されたこと、及びDMACにばく露される全ての労働者は少なくとも6ヶ月間肝障害の発生をよく観察する必要がある³⁹⁾。
- ・ アクリル繊維製造施設で働く労働者の *N,N*-ジメチルアセトアミドへのばく露を1年間に渡って評価した。測定は *N,N*-ジメチルアセトアミド(DMAC)の個人空気モニタリングおよび、スポット尿サンプルを得て *N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-モノメチルアセトアミド(MMAC)およびアセトアミドの尿中濃度を調べる生物学的モニタリングにより行った。対象者は127人の男性労働者で、そのうちの93人が7職種に就いていた。尿中 *N*-モノメチルアセトアミドは *N,N*-ジメチルアセトアミドの空气中濃度と有意に相関していた。12時間時間加重平均値(12h-TWA) 6.7 ppm (23.9 mg/m³)の空气中DMAC濃度は62 mg/g クレアチニンの尿中MMAC濃度に相当した。著者ら (Spies et al³³⁾)は、許容できる生物学的モニタリング指標として、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³³⁾。
- ・ アクリル繊維製造施設で働く労働者の *N,N*-ジメチルアセトアミドへの労働ばく露を臨床化学的に評価した結果では、*N,N*-ジメチルアセトアミドばく露による血清中臨床化学値で肝障害を示す有意な傾向は検出されず、工場内の対照者と比較して血清中測定値の一過性上昇も、また調査期間を通しての平均値の上昇も認められなかった。これらの結果から、おおよその許容濃度ばく露や慢性的な低レベルのばく露(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/m³)として評価)は、臨床的な肝障害作用を及ぼさないことが示唆された³⁴⁾。

[神経毒性]

- ・ ばく露による労働者への健康影響の中で中枢・末梢神経への障害は、4-(2)-アの「急性毒性」項で記述した6つの事例の中で神経障害を示した事例は下記の2つの高濃度の事故ばく露例に限定され、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。

- ・ 合成繊維会社に勤務する 27 歳の男性は、*N,N*-ジメチルアセトアミド、エチレンジアミン、ジフェニルメタンジイソシアネートに 3 日間ばく露され、入院した。入院後に幻覚、妄想に続いて、肺水腫が起きた。脳波は周波数 4-7 Hz、振幅 20 - 80 μ V の徐波を示し、中程度の脳皮質性機能障害を起こした。尿中ジメチルアセトアミド濃度と脳波はよく相関した³⁵⁾。
- ・ *N,N*-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謝物) の尿中濃度は 61 ppm (217 mg/m^3)であった³⁶⁾。

オ 生殖・発生毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

カ 遺伝毒性

- ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。

キ 発がん性

- ・ 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との関連は認められなかった⁴²⁾。

発がんの定量的リスク評価

- ・ US EPA IRIS、WHO、Cal. EPA Hot Spot にユニットリスクに関する情報は得られなかった⁵⁻⁷⁾。

発がん性分類

- IARC：設定なし⁸⁾
- 産衛学会：設定なし⁹⁾
- EU Annex VI：設定なし¹⁰⁾
- NTP 12th：設定なし¹¹⁾
- ACGIH：A4 (1986)¹²⁾

(3) 許容濃度の設定

ACGIH TLV-TWA：10 ppm (36 mg/m^3)、(1986：設定年) Skin（経皮吸収に注意）、2012 年に変更予定なし¹²⁾

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 10 ppm を Skin 付記で勧告する。これは肝障害や胎児への障害の可能性を低減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御する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、発がん性については A4（ヒトに対して発がん性が分類できない）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¹⁸⁾。

日本産業衛生学会：10 ppm (36 mg/m³)、(1990：設定年) 経皮吸収^{9,19)}

勧告根拠：*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現れ、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が、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¹⁹⁾。

DFG MAK: 10 ppm (36 mg/m³)、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)¹³⁾

NIOSH : 10 ppm (35 mg/m³)、Skin¹⁴⁾

OSHA : 10 ppm (35 mg/m³)、Skin¹⁵⁾

UK : TWA 10 ppm (36 mg/m³)、STEL 20 ppm (72 mg/m³)、Skin¹⁶⁾

引用文献

- 1) International Programme on Chemical Safety (IPCS): 国際化学物質安全性カード(ICSC) 日本語 ICSC 番号 0259 (2008 年)
- 2) 化学工業日報社: 16112 の化学商品 (2012 年)
- 3) 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 20 年実績) 結果報告
- 4) National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (CD 版(2010)), purchased from Canadian Centre for Occupational Health and Safety.
- 5) US. Environmental Protection Agency (EPA). Quantitative Estimates of Carcinogenic Risk in Toxicological Reviews in the Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA, NCEA, NC, USA.

<http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/index.cfm?fuseaction=iris.showSubstanceList>

- 6) World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe: “Air Quality Guidelines for Europe, Second Edition” , (2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- 7) California Environmental Protection Agency (Cal/EPA) : Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values (2009)
(http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/2009/AppendixA.pdf)
- 8) International Agency for Research on Cancer (IARC):IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
(<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>) , assessed on August 11, 2012.
- 9) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告、産業衛生学雑誌 54 巻 5 号 194 - 234 頁 (2012)
- 10) European Commission Joint Research Centre : Details on Substances Classified in Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008
(<http://tcsweb3.jrc.it/classification-labelling/clp/>)
- 11) National Institute of Health:Report on Carcinogens in the twelveth edition, 2011
(<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>) assessed on August 31, 2012.
- 12) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2012 TLVs and BEIs based on the Documentation of Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 13) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): List of MAK and BAT values. (2009)
- 14) NIOSH. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Dimethyl acetamide. NIOSH, Cincinnati, OH, USA. (<http://www.cdc.gov/niosh/npgd0218.html>)
- 15) Occupational Safety and Health Administration (OSHA), U.S. Department of Labor. Permissible Exposure Limits (PELs). TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
(http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992), accessed on August 10, 2012.
- 16) Health and Safety Executive (HSE), UK :EH40/2005 Workplace exposure limits. Table-1:List of Approved Workplace Exposure Limit (WEL) (as consolidated with amendments, December 2011) (<http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>) , accessed on August 20, 2012.
- 17) American Industrial Hygiene Association (AIHA) : Current AIHA WEEL Guides (2007)
(<http://www.aiha.org/ldocuments/Committees/WEEL-WEELsLevels2007.pdf>)
- 18) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). N,N-Dimethyl acetamide. In: Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs) for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices (BEIs) with 7th Edition (CD-ROM issued in 2009), ACGIH, Cincinnati, OH, USA.
- 19) (社) 日本産業衛生学会 : 許容濃度の勧告値の提案理由書 N,N-ジメチルアセトアミド、産業医学 32 巻 409-410 (1990)

(<http://ecb.jrc.ec.europa.eu/esis/index.php?PGM=dat>)

- 20) SIDS Initial Assessment Report for the 13th SIAM. N,N-Dimethylacetamide. UNEP Publications. (<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/127-19-5.pdf> accessed on August 15, 2012)
- 21) Trochimowicz HJ, Kennedy Jr GL, Krivanek ND. Dimethylacetamide in Alkylpyridines and Miscellaneous Organic Nitrogen Compounds. In: Patty's Toxicology 5th ed. by Bingham E, Cohns B, Powell CH. vol. 4, pp.1310 - 1318. Wiley-Interscience, New York, NY, USA. 2001.
- 22) Kennedy Jr GL. Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. CRC Crit Rev Toxicol. 1986; 17: 129 - 182.
- 23) Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to N,N-dimethylacetamide. J Occup Health 2006; 48: 154 - 160.
- 24) Solomon HM, Ferenz RL, Kennedy Jr GL, Staples RE. Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat. Fundam Appl Toxicol 1991; 16: 414 - 422.
- 25) Malley LA, Slone TW, Markovec T, Elliott GS, Kennedy Jr GL. Chronic Toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. Fundam Appl Toxicol 1995; 28: 80 - 93.
- 26) Wang GM, Kier LD, Pounds GW. Male fertility study on N,N-dimethylacetamide administered by the inhalation route in Sprague-Dawley rats. J Toxicol Environ Health 1989; 27: 297 - 305.
- 27) Johannsen FR, Levinskas GJ, Schardein JL. Teratogenic response of dimethylacetamide in rats. Fundam Appl Toxicol 1987; 9: 550 - 556.
- 28) Ferenz RI, Kennedy Jr GI. Reproduction study of dimethylacetamide following inhalation in the rat. Fundam Appl Toxicol 1986; 7: 132 - 137.
- 29) Kinney LA, Burgess BA, Stula EF, Kennedy Jr GL. Inhalation studies in rats exposed to dimethylacetamide (DMAc) from 3 to 12 hours per day. Drug Chem Toxicol 1993; 16: 175 - 194.
- 30) Stula EF, Kraus WC. Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas. Toxicol Appl Pharmacol 1977; 41: 35 - 55.
- 31) Corsi GC. Sulla patologia professionale da dimethylacetamide (con particolare riferimento all'funzionalità epatica). Med Lavoro 1971; 62: 28 - 42.
- 32) 落合昭吾 耐熱性合成エナメル同線製造作業者の労働衛生学的研究、特に N-Dimethylacetamide 及び N-Methylpyrrolidone の混合毒性について、 横浜医学 1980; 31: 327 - 338.
- 33) Spies GL, Rhyne Jr RH, Evans RA, Wetzel KE, Ragland DT, Turney HG, Leet TL, Oglesby JL. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological

- monitoring. J Occup Environ Med 1995; 37: 1093 - 1101.
- 34) Spies GL, Rhyne Jr RH, Evans RA, Wetzel KE, Ragland DT, Turney HG, Leet TL, Oglesby JL. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers. J Occup Environ Med 1995; 37: 1102 - 1107.
 - 35) Su T-C, Lin P-H, Chiu M-J, Chu T-S, Chang MJW, Wang J-D, Cheng T-J. Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: Treatment with hemoperfusion. Case Report. Clinical Toxicol 2000; 38: 429 - 433.
 - 36) Marino G, Anastopoulos H, Woolf AD. Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. J Occup Med 1994; 36: 637 - 641.
 - 37) Baum SL, Suruda AJ. Toxic hepatitis from dimethylacetamide. Int J Occup Environ Health 1997; 3: 1 - 4.
 - 38) Lee C-Y, Kim S-A, Ha B-G. Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. Occup Environ Med 2006; 63: 688 - 693.
 - 39) Jung S-J, Lee C-Y, Kim S-A, Park K-S, Ha B-G, Kim J, Yu J-Y, Choi T. Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. Clin Toxicol 2007; 45: 435 - 439.
 - 40) Ursin C, Hansen CM, Van Dyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbelhoej J. Permeability of commercial solvents through living human skin. Am Ind Hyg Assoc J 1995; 56:651 - 660.
 - 41) Kennedy Jr GL, Pruett JW. Biologic monitoring for dimethylacetamide: Measurement for 4 consecutive weeks in a workplace. J Occup Med 1989; 31: 47 - 50.
 - 42) Mastrangelo G, Serena R, Marzia V. Mortality from tumours in workers in an acrylic fibre factory. Occup Med 1993; 43: 155 - 158.
 - 43) Horn HJ. Toxicology of dimethylacetamide. Toxicol Appl Pharmacol 1961; 8: 12 - 34.
 - 44) Wiles JS, Narcisse Jr JK. The acute toxicity of dimethylamides in several animal species. Am Ind Hyg Assoc J 1971; 32: 539 - 545.
 - 45) Weiss AJ, Mancall EL, White JC, Jackson LG. Dimethylacetamide: A hitherto unrecognized hallucinogenic agent. Science 1962; 136: 151 - 152.
 - 46) Weiss AJ, Jackson LG, Carabasi RA, Mancall EL, White JC. A Phase I study of dimethylacetamide. Cancer Chemother Reports 1962; 16: 477 - 485.
 - 47) Valentine R, Hurtt ME, Frame SR, Kennedy Jr GL. Inhalation toxicology of dimethylacetamide in mice and rats: Age-related effects on lethality and testicular injury. Inhalation Toxicol 1997; 9: 141 - 156.
 - 48) Menegola E, Broccia ML, Prati M, Giavini E. *In vitro* embryotoxicity study of

- N,N*-dimethylacetamide and its main metabolite *N*-monomethylacetamide. *Toxicol in Vitro* 1999; 13: 409 - 415.
- 49) Borm PJA, de Jong D, Vliegen A. Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide. *J Occup Med* 1987; 29: 898 - 903.
- 50) Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. Range-finding toxicity data: List VI. *Am Ind Hyg Assoc J* 1962; 23: 95 - 107.
- 51) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagenesis* 1988; 11: 1 - 158.
- 52) Kennedy Jr GL. Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug and Chem Toxicol*, 9, 147-170 (1986)
- 53) *N,N*-ジメチルアセト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 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター (2013)
- 54) *N,N*-ジメチルアセト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 中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター (2013)