

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

リスク評価書（案）

No. ○○（初期）

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

目次

本文・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

別添1 有害性総合評価表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20

別添2 有害性評価書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32

別添3 ばく露作業報告集計表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 別添

別添4 測定分析法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 別添

2022年○月
厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

18 1 物理化学的性質 (別添2 参照)

19 (1) 化学物質の基本情報

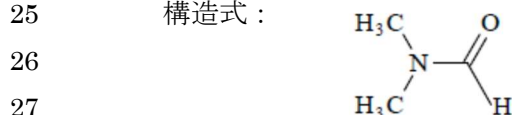
20 名 称 : N,N-ジメチルホルムアミド

21 別 名 : ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、

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

24 化学式 : C_3H_7NO / $HCON(CH_3)_2$

25 構造式 :



27 分子 量 : 73.09

28 CAS番号 : 68-12-2

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

31 労働安全衛生法施行令 別表第6の2 (有機溶剤) 第2種有機溶剤

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

34

35 (2) 物理化学的性状

36 外観 : 特徴的な臭気のある無色～黄色の液体 引火点 (C.C.) : 58°C

比重 (水=1) : 0.95 発火点 : 445°C

沸 点 : 153 °C 爆発限界 (空気中) : 2.2～15.2 vol %
(空気中) (100°C)

蒸気圧 : 0.49 kPa (25°C) 溶解性 (水) : 混和する

蒸気密度 (空気=1) : 2.5 ㏍タノール/水分配係数 log Pow : -0.87

融 点 : -61 °C 換算係数 : 1 ppm=2.99 mg/m³ (25°C)
1 mg/m³=0.33 ppm (25°C)

37

38 (3) 物理的・化学的危険性

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

40 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。

41 ウ 物理的危険性 : -

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

45

46 (4) 生産・輸入量/使用量/用途

47 製造・輸入数量 : 34,336 t (2019年度) (経済産業省 2021)

48 38,000 t 推定 (2019) (化工日 2021)

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

53 製造業者：辻本化学工業 (化工日 2021)

54

55 2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

56 (1) 発がん性

57 ○ヒトに対しておそらく発がん性がある

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

63 (各評価区分)

64 IARC：グループ2A (2018)

65 ACGIH：A3 (2018)

66 日本産業衛生学会：2A (2020)

67 DFG MAK: 4 (2015)

68 EU CLP：情報なし

69 NTP 14thROC：情報なし(2016)

70 US EPA：情報なし(IRIS 1990)

71

72 ○閾値の有無：判断できない

73 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

74

75 閾値ありの場合

76 LOAEL=200 ppm

77 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
78 、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
79 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8
80 00 ppm群にみられた。雌雄の全ばく露群で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞がん、雄の20
81 0及び400 ppm群で肝芽腫、雌雄の全ばく露群で肝細胞腺腫、肝細胞がん又は肝芽腫(
82 合計)の発生率の増加が認められた。前腫瘍性病変と考えられる変化として、雌雄の全
83 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
84 められた。

85

86 不確実係数 UF = 1,000

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

88 評価レベル = 0.15 ppm (0.45 mg/m³)

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

90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129

○リスクレベルの算出

(IRIS 2012) (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。

(2) 発がん性以外の有害性

○急性毒性

致死性

ラット

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

マウス

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

経口毒性：LD₅₀ = 2,900 mg/kg体重

ウサギ

経口毒性：LD₅₀ = 5,000 mg/kg体重

経皮毒性：LD₅₀ = 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又は3時間ばく露した結果、全てのラットが生存し、過剰な毛づくろいがみられた。7時間のばく露では嗜眠がみられた。
- SDラット (1群6匹)に、約140、280、560、1,120、2,250 ppmのDMFを4時間吸入ばく露し、20時間後、血清ソルビトール脱水素酵素 (SDH)を指標に肝障害を検討した。280又は560 ppmにばく露したラットで SDHの有意な上昇(p <0.05)がみられた。他の全てのばく露群 (1,120及び2,250 ppm含む)では対照群と変わらなかった。2,250 ppmのラットの肝臓の組織学的検索では異常はみられなかった。
- SDラット (1群雌雄10匹)に、2.23、4.92、5.1、5.85 mg/L (736、1,624、1,683、1,930 ppm)のDMF蒸気を4時間全身吸入ばく露した。2.23 mg/Lで死亡はみられず、一般状態の変化もみられなかった。他の3濃度で呼吸困難 (不規則又は間欠呼吸)と被毛粗剛がみられ、5.1 mg/Lの雌3匹において僅かな頭部脱毛がみられた。死亡は3日後からみられ、4.92 mg/Lの雄で2/10、雌で1/10が死亡、5.1 mg/Lは全て生存、5.85 mg/Lの雄で3/10が死亡、雌は死亡なしであった。生存動物はばく露後6～7日で状態が回復し、剖検で肉眼病変はみられなかったが、死亡動物は肝臓の脱色、胸腺の出血、膵臓と胃粘膜の点状出血などがみられた。LC₅₀は雌雄ともに>5.85 mg/L/4時間であった。
- DMFの感覚刺激作用を評価するために、ICRマウス雄 (1群4匹)に、0、55、154、550、1,658、2,110 ppmのDMFを10分間吸入ばく露 (頭部のみ)した。ばく露中、呼吸数を全身

130 プレチスモグラフにより測定した。1,658 及び 2,110 ppm 群の呼吸数は、対照群に比較し、
131 各々、12.8%及び 28.3%減少した。RD₅₀ は、呼吸数の減少が 28%にとどまったことと、試
132 験装置が 2,110 ppm 以上の蒸気濃度を発生させることができなかつたことから算出できな
133 かつた。

134

135 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

136 根拠：DMFが偶発的に体の約20 %にかかつた52歳の男性は、肌を洗淨後、再び着衣し、車
137 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
138 た。

139 ・21歳の男性は、工作中DMFに偶発的にばく露し (ばく露量及び経路は明らかではない)入
140 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)。

141 ・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
142 れ、2,500 及び5,000 mg/kg体重では軽度の刺激性がみられた。

143 ・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 %
144)であつた。

145 ・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
146 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)。

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

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

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

153

154 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

155 根拠：ブルガリアのポリアクリロニトリル繊維の製造工場でDMFを3～5年間ばく露された2
156 9人の労働者と28人の非ばく露労働者の研究で、10～20 ppm又はその3～6倍のDMFのばく
157 露で眼に対する刺激性がみられた。

158 ・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 %
159 水溶液で軽度の刺激性がみられ、75 %水溶液及び原液では重篤な刺激性がみられた。

160 ・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
161 ～3日後で顕著となつた。14日後まで軽度の結膜充血と重篤な傷害、軽度の表面歪み及び
162 下層の血管新生を伴つた中等度の角膜傷害がみられた。

163

164 ○皮膚感作性：なし

165 根拠：モルモットを用いたマキシミゼーション試験でDMFは陰性であつた。マウス局所リン
166 パ節アッセイ(LLNA)で、マウス (系統不明)の両耳に、25 µLのDMFを3日間連続塗布した
167 、耳介リンパ節のわずかな活性化(重量及び細胞数の増加)がみられたが、明確な感作性を
168 示すものではなかつた。

169

170 ○呼吸器感作性：報告なし

171

172 ○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)

173 LOAEL= 22 mg/m³

174 根拠：平均ばく露濃度22 mg/m³ (7.3 ppm)のDMF (範囲8~58 mg/m³ (2.6~19.1 ppm))に、
175 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~
176 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、
177 さらに飲酒、喫煙及びカフェイン摂取を一致させた。ばく露群の職歴が点検され、
178 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
179 異的な心臓窮迫 (cardiac distress)及び肝機能障害を示唆する消化器障害の訴えが頻
180 繁にみられ、流涙、咳及び喉の乾きを含む呼吸器の刺激症状の増加、γ-GTPレベルの
181 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
182 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AS
183 TとALT活性の上昇及び肝の腫大がみられた。IRISは消化器障害及び軽度の肝臓異常
184 に基づき、LOAELを22 mg/m³ (7.3 ppm)としている。

185

186 不確実係数 UF = 10

187 根拠：LOAEL→NOAEL変換 (10)

188 評価レベル = 0.73 ppm (2.2 mg/m³)

189 計算式：22 mg/m³×1/10 =2.2 mg/m³

190

191 <参考>

192 LOAEL = 50 ppm

193 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
194 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
195 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
196 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
197 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
198 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
199 の群で MCH の減少、400 ppm 以上の群では MCHC の減少、プロトロンビン時間及
200 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
201 以上の群で血小板数の増加、200 ppm 以上の群で赤血球数の増加と MCV 及び MCH
202 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
203 は雄は 50 ppm 以上の群で総コレステロール及びリン脂質の増加、400 ppm を除く 50
204 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
205 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、
206 ALT 及び LDH 活性の上昇、トリグリセライドの減少がみられた。雌は 50ppm 以上
207 の群で総コレステロールとリン脂質の増加、200ppm 以上の群でトリグリセライドの
208 増加、400 ppm 以上の群で総ビリルビンの増加と ALT、ALP 及び γ-GTP 活性の上昇、
209 800 ppm 群で LDH 及び AST 活性の上昇がみられた。臓器重量では雌雄の 50 ppm 以

210 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
211 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
212 査では、雄は 200 ppm 以上の群で肝臓の単細胞壊死と小葉中心性肝細胞肥大がみら
213 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
214 ppm 以上の群で肝臓に単細胞壊死、ヘモジデリン沈着及び細胞分裂像増加がみられ、
215 400 ppm 群で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊
216 死、小葉中心性肝細胞肥大及びヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死
217 及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた。

218

219 不確実係数 UF = 100

220 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL変換 (10)

221 評価レベル = 0.38 ppm (1.13 mg/m³)

222 計算式：50 ppm×6/8×1/100 =0.38 ppm

223

224 ○生殖毒性：あり

225 NOAEL = 150 ppm

226 根拠：ウサギ(1群 15匹)に 0、50、150、450 ppm の DMF を妊娠 7-19 日に 6 時間/日で吸
227 入ばく露した結果、450 ppm で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児に体重減少
228 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
229 れた。

230

231 不確実係数 UF = 10

232 根拠：種差(10)

233 評価レベル = 11.25 ppm (33.64 mg/m³)

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

235

236 <参考>

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

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

246

247 ○遺伝毒性：判断できない

248 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 (SC
249 E)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

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

261

262 生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。

263

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

274

275 ○神経毒性：報告なし

276

277 (3) 許容濃度等

278

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

280

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

290 示されており、少数の労働者の研究では、10 ppm以下の濃度 (Tomasini et al.198
291 3、Cirla et al. 1984、Cai et al. 1992)で、刺激性の可能性を示唆しているが、労
292 働者の研究はいくつかの限界があり、複数の溶剤の複合ばく露の可能性がある。
293 ラット (マウスではなく)の亜急性試験は、眼と上気道の刺激性を高濃度のDMF (
294 >400 ppm)でのみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。

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

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

305 RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。

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

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

308 * 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
309 (HMMF)の合計

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

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

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

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

327

328 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)

329 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。

330 ①Massmannは、ラット及びネコに100、230、450 ppmのDMFを1日8時間120日間吸入
331 させ、ラット、ネコともに450 ppmばく露群のみに死亡例を見いだした。又100 pp
332 mでは ネコのみの中毒症状を100 ppmではネコ、ラットともに異常を認めなかつ
333 したが、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
334 性と細胞壊死を、高濃度ばく露では広汎な肝障害を認めている。又、アクリルニ
335 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
336 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
337 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
338 不振、悪心などの自覚症が多く、又、正常範囲内ではあるが心電図の変化を示し
339 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
340 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
341 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
342 えにもとづいている。

343 ②Hofmannは、ネコを用いた実験で、300 ppm、1日6時間、10ヶ月間のばく露により
344 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
345 ている。

346 ③Claytonらは23 ppm 5.5時間と426 ppm、30分間 合計6時間(時間荷重平均57 ppm)
347 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
348 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
349 、収縮期血圧の低下など)と、心筋の退行変性の組織像を認めている。又血清コレ
350 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
351 清コリンエステラーゼ活性値の軽度上昇及びBSF値の上昇 (イヌ)、肝の脂肪含有
352 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、
353 膵、脾、腎、副腎及び胸腺に変化を認めている。彼等はこの実験結果と上記Mass
354 mann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
355 度と考えるべきであるとしている。

356 ④Martelli は、DMF作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝腫なら
357 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
358 つべきであるとしている。

359 ⑤Rein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
360 。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
361 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、
362 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
363 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
364 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。

365 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
366 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
367 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
368 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
369 されている。

370 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
371 て、8時間荷重平均の許容濃度としては、10 ppmを採択するのが妥当であると考え
372 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
373 ので、経皮吸収に対する注意も必要である。

374 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
375 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。

376

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

380 根拠 : MAK値

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

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

406 ピークばく露制限

407 2012年の補遺では、DMFのピークばく露制限カテゴリーは、全身作用のため、カ
408 テゴリーIIに割り当てられた。DMFの半減期は1~2時間であるため、エクスカ
409 ションファクター2 (15分間の平均値がMAK値の2倍まで)が確立された。これに関

410 する新しいデータはない。したがって、エクスカージョンファクター2が維持され
411 る (MAK2019)。

412 生殖毒性

413 妊娠リスクグループBへの割り当ては維持される。2017年の補遺では、妊娠リスク
414 グループCの前提条件として、1 ppmのDMFのばく露では、発生毒性作用は想定さ
415 れないと述べられていた。呼吸量の増加(1:1.7「MAK値」を参照)を考慮しても
416 、31 ppmのNOAELは、1 ppmの濃度に対して十分に大きい。したがって、グルー
417 プCの条件についての言及も維持される (MAK2019)。

418 発がん性と生殖細胞変異原性

419 ヒトでの観察や動物実験により、肝臓が特異的な標的臓器であることが示されて
420 おり、血清中の肝臓特異的酵素の増加や肝細胞の増殖が認められている。長期吸
421 入ばく露後、DMFは、800 ppmの高ばく露群の雄ラット及び200 ppm 以上の全ば
422 く露群のマウスにおいて、肝細胞がんの発生率の有意な増加を誘発した。
423 多数の*in vitro*及び*in vivo*試験により、DMFには遺伝毒性や生殖細胞変異原性がな
424 いことが示されている (補足「ジメチルホルムアミド」2010年版(2006年ドイツ語)
425 の翻訳を参照)。長期試験の結果、肝臓の腫瘍は慢性的な毒性-再生変化が起こるま
426 まで発生しないことがわかった。したがって、今回発見された腫瘍は、主に慢性的
427 な損傷の結果と考えられる。このことから、壊死性変化を引き起こさないばく露
428 は、がんリスクの増加とは無関係と結論づけられる。このような作用機序により
429 、DMFは発がん性物質のカテゴリ-4に分類される。又、長期ばく露においても、
430 5 ppm のMAK値は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。

431 皮膚吸収

432 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 (M
433 AK 2010)。

434 感作性

435 DMFの感作性の証拠はないので、「Sa」又は「Sh」に指定されない(MAK 2010)。

436

437 DFG BAT : NMF (N-メチルホルムアミドと N-ヒドロキシメチル-N-メチルホルムアミド
438 の合計) 20 mg/L 尿 (ばく露作業終了時またはシフト終了時) (設定年 2018)

439 AMCC (N-アセチル-S-(メチルカルバモイル)-L-システイン) 25 mg/g クレアチニ
440 ン (ばく露作業終了時またはシフト終了時、長期ばく露の場合は何回かのシフトの最
441 後のシフト終了時)

442 根拠 : 近年、バイオモニタリングパラメータを使用して DMF にばく露された従業員に関す
443 るいくつかの研究が発表されているが、MAK 値から、対応する回帰関係を使用し、
444 平均値の概念に従って BAT 値を導出できるデータは、Seitz ら (2018) による研究の
445 みである。下表に、MAK 値 15 mg/m³ に対するバイオモニタリングパラメーターの
446 等価濃度を示した。

447 その結果、BAT 値は NMF (トータル)20 mg/L 尿、AMCC 25 mg/g クレアチニンの
448 ように設定される。

449

450 表 呼気中の DMF (mg/m³) と DMF バイオモニタリングパラメータの関係

バイオモニタリング パラメーター	相関式 $Y = ax + b$	R ²	MAK 値 15 mg/m ³ に対する等価値
尿中 NMF (mg/L 尿)	$C_{NMF} = 1,21C_{DMF} + 1.12$	0.636	19.3
尿中 AUCC (mg/g クレアチニン)	$C_{AMCC} = 1,57C_{DMF} + 2.51$	0,494	26.1

451
 452 NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³) [skin]
 453 OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin]
 454 UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)
 455 Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk
 456 OARS WEEL : 設定なし

457
 458 (4) 評価値

459 ○一次評価値 : 0.15 ppm

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

465
 466 ※一次評価値 : 労働者が勤労生涯を通じて週 40 時間、当該物質にばく露した場合
 467 に、それ以下のばく露については健康障害に係るリスクは低いと判断する濃度。
 468 閾値のない発がん性の場合には過剰発生率 10^{-4} に対応した濃度で設定する等、有害
 469 性に即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

470
 471 ○二次評価値 : 5 ppm

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

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

478
 479 ○経皮吸収に係るばく露評価指標 : ○ mg/L 尿 (仮)

480 ○○○○が勧告している NMF (N-メチルホルムアミドと N-ヒドロキシメチル-N-メチル
 481 ホルムアミドの合計) 00 mg/L 尿を評価指標とした。

482
 483 3 ばく露実態評価

484 (1) 有害物ばく露作業報告の提出状況 (詳細を別添 3 に添付)

485 N, N-ジメチルホルムアミド (以下「DMF」と略す) の有害物ばく露作業報告について
 486 は、357 事業場から計 908 作業について報告があり、対象物質の主な用途は、「溶剤、希釈又

487 は溶媒として使用」、「他の製剤等の原料として使用」、「洗浄を目的とした使用」等で、
 488 主な作業の種類は、「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「サンプリング、分析
 489 、試験又は研究の業務」、「ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業」等であった。

490
 491

表1 ばく露作業報告集計表

報告数	357事業場	計908件
年間製造・取扱量	～500kg未満	30%
	500kg～1t未満	9%
	1t～10t未満	33%
	10t～100t未満	17%
	100t～1000t未満	9%
	1000t～	2%
作業1回当たり製造・取扱量 (単位kg又はL)	～1未満	19%
	1～1000未満	69%
	1000～	12%
1日当たり 作業時間	～15分未満	23%
	15分～30分未満	18%
	30分～1時間未満	22%
	1時間～3時間未満	25%
	3時間～5時間未満	7%
	5時間～	6%
発散抑制措置	密閉化設備	14%
	局所排気装置	66%
	プッシュプル	1%
	全体換気装置	16%

492
 493

494 (2) 経気道ばく露に係るばく露実態調査結果

495 有害物ばく露作業報告があった357事業場のうち、平成27年度に7事業場及び平成28年度に3
 496 事業場(合計10事業場)を選定して、経気道ばく露に係るばく露実態調査を実施した。対象
 497 事業場においては、製造・取扱作業に従事する22人について個人ばく露測定を行うとともに
 498 、6単位作業場について作業環境測定のア測定、31地点についてスポット測定を実施した。個
 499 人ばく露測定結果については、ガイドラインに基づき、8時間加重平均濃度(8時間TWA)を
 500 算定した。

501

502 ○測定分析法(詳細な測定分析法は別添4に添付)

- 503 ・サンプリング:球状活性炭捕集管 258A(ガステック製)を用いて捕集
- 504 ・分析法:質量分析計型検出器付ガスクロマトグラフ(GC-MS)分析法

505

506 ○対象事業場における作業の概要

507 対象事業場におけるDMFの用途は、「洗浄」、「他製剤の原料」、「溶剤、溶媒」等であ
 508 った。

509 ばく露の可能性のある主な作業（その1回当たり作業時間）は、「溶解作業（材料投入・攪
510 拌）」（10分）、「タンク交換」（5分）、「コーティング」（120～170分間）、「洗浄」（
511 4～60分間）等であった。

512 また、作業環境は、「タンクの採取口からのサンプリング作業」を除き、全てが屋内で作業
513 が行われていた。屋内作業のばく露防止対策として、53作業中42作業で局所排気装置が設置
514 され、23作業で呼吸用保護具が使用されていた。

515

516 ○測定結果

517 測定は22人の労働者に対し実施し、定量下限値未満の4データを除き、18データを評価デー
518 タとして採用した。

519 個人ばく露測定の結果から、8時間TWAの最大値は、「溶解作業（材料投入・攪拌/10分）
520 、溶解作業（攪拌後ろ/10分）、タンク交換（5分）、確認作業（5分）、溶解作業（材料投入
521 ・攪拌・ろ過/40分）」で測定された4.5 ppmであった。

522 また、ばく露評価ガイドラインに従い、区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）は8.7
523 ppmとなった。

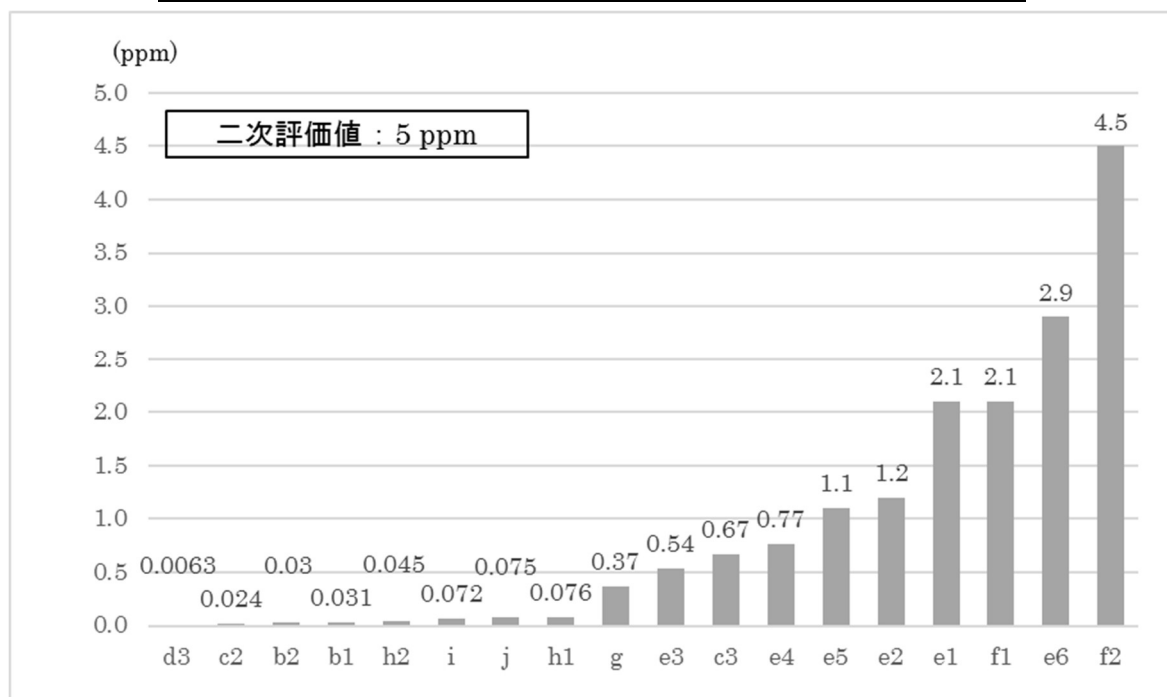
524 なお、上位10データでの区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）は5.7 ppm（参考値
525 ）となった。

526 以上より、ばく露最大値は、ばく露評価ガイドラインの規定（区間推定上側限界値又はばく
527 露最大値の高い方を最大値とする。）に準拠し、区間推定上側限界値の8.7 ppmとなり、二次
528 評価値（5 ppm）を超えていた。

529 また、スポット測定の実測データの最大値は、「コーティング（150分間）、コーティング
530 （170分間）、洗浄（25分間）」作業の洗浄（25分間）における16.168 ppmであった。

531

532 **図1 N, N-ジメチルホルムアミドの個人ばく露測定結果**



533

534

表2 被測定者とばく露の可能性のある作業一覧

被測定者	ばく露の可能性のある作業（測定中の実施時間）
f2	溶解作業（材料投入・攪拌/10分）、溶解作業（攪拌後ろ/10分）、タンク交換（5分）、確認作業（5分）、溶解作業（材料投入・攪拌・ろ過/40分）
e6	コーティング（150分間）、コーティング（170分間）、洗浄（25分間）
e1	コーティング（170分間）、コーティング（90分間）、洗浄（60分間）
f1	ドープタンク接続・エア抜き（10分）、ターンロール清掃（15分）、ドープタンク切り替え、エア抜き（10分）
e2	コーティング（130分間）、コーティング（60分間）、洗浄（40分間）
e5	コーティング（180分間）、コーティング（120分間）
e4	コーティング（150分間）、コーティング（170分間）、洗浄（15分間）
c3	実験器具の洗浄作業、分析試料の希釈作業（18分）、実験器具の洗浄作業（25分）
e3	ハンドコーティング（120分間）、ハンドコーティング（240分間）
g	製剤と分散液をろ過する（5分）、洗浄液を分散機に入れてろ過する（24分） 分散機及び治具の払拭（2分）、分散液を分散機に入れる（10分） 洗浄液及び分散液の計量（20分）
h1	仕込み作業（15分）
j	仕込み作業（30分間）
i	サンプリング（3分）
h2	仕込み作業（15分）、サンプリング作業（5分）
b1	ろ過作業/15分間（全3回分）、洗浄作業/4分間、ろ過作業/45分間（全5回分）
b2	ろ過作業/10分間（全1回分）、洗浄作業/4分間、ろ過作業/10分間（全1回分）
c2	ステンレス容器への計量作業（15分）、メスフラスコに入れメスアップ作業（10分）、分光光度計で分析作業（5分）、使用器具の洗浄作業（5分）、メスフラスコに入れメスアップ作業、分光光度計で分析作業、使用器具の洗浄作業
d3	補充作業/3分、補充作業/3分

表3 最大ばく露濃度の推定

N, N-ジメチルホルムアミド：ばく露濃度の区間推定上側限界値

二次評価値	5 ppm
有効測定データ数	n = 18
コルモゴロフ・スミルノフ検定 (KS検定) : 対数正規分布に適合する	P値 \geq 0.10
個人ばく露測定データの最大値(TWA値)	4.5 ppm
対数変換データでの区間推定上側限界値 (信頼率90%、上側5%)	8.7 ppm
(参考) 上位10データでの区間推定上側限界値 (信頼率90%、上側5%)	5.7 ppm

(KS検定にはエクセル統計2012を用いた)

538

539

540

表4 ばく露実態調査集計表 (N, N-ジメチルホルムアミド)

	対象事業場数 (※6)	個人ばく露測定結果 [ppm]				スポット測定結果 [ppm]			作業環境測定結果 (A測定準拠) [ppm]		
		測定数	平均(※1)	8時間TWA 平均(※2)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※4)	最大(※3)	単位 作業場所数	平均(※5)	最大(※3)
2 ばく露作業報告対象物を含有する製剤その他の物の製造を目的とした原料としての使用	5	8	1.098	0.866	4.500	9	1.911	12.007	1	3.156	8.123
3 触媒又は添加剤としての使用	1	6	1.520	1.435	2.900	4	2.824	16.168	4	0.770	7.438
4 溶剤、希釈又は溶媒としての使用	2	4	0.411	0.355	0.670	10	0.365	0.959	1	0.207	0.225
5 洗浄を目的とした使用	5	14	1.043	0.968	2.900	22	1.720	16.168	5	0.657	7.438
8 除草、殺菌、剥離等を目的とした使用	1	2	0.032	0.031	0.031	2	0.161	0.298	-	-	-
12 その他	1	2	-	-	-	4	-	-	-	-	-
計	10	22	1.124	0.923	4.500	31	2.330	16.168	6	1.234	8.123

集計上の注：定量下限未満の値及び個々の測定値は測定時の採気量（測定時間×流速）により有効桁数が異なるが、集計にはこの値を用いて小数点以下3桁で処理した（1以上は有効数字3桁）

※1：測定値の平均値（加重平均）

※2：8時間TWAの平均値（算術平均）

※3：個人ばく露測定結果においては8時間TWAの、それ以外については測定値の、最大値を表す

※4：短時間作業を作業時間を通じて測定した値の単位作業場所ごとの算術平均を代表値とし、その平均（加重平均）

※5：単位作業ごとの幾何平均を代表値とし、その平均（加重平均）

※6：同一事業場で複数の作業を行っている場合があるので、対象事業場数とばく露実態調査を行った事業場数は一致しない。

541

542

543

544 (3) 経皮吸収に係るばく露実態調査結果

545 DMFは、ACGIH では「Skin」、日本労働衛生学会では「皮」と指定されているため、有
546 害物ばく露作業報告があった357事業場のうちから9事業場を選定して、平成29年度以降に経
547 皮吸収に係るばく露実態調査を実施した。

548 対象事業場においては、製造・取扱作業に従事する17人について、尿中代謝物の測定、個
549 人ばく露測定等の調査を実施した。

550 作業内容は、混合・攪拌、払拭洗浄等であり、経皮ばく露が想定される作業は、13名が調
551 査時間の50%未満の作業であった。

552

553 ○調査結果

554 経皮吸収に係るばく露実態調査時における個人ばく露測定の結果、許容濃度5 ppmを超え
555 る作業者が1名いたが、尿中代謝物の測定結果では、生物学的ばく露指標である「N-メチル
556 ホルムアミド (NMF)」の指標値30 mg/Lを超える労働者は認められなかった。

557 また、調査した事業場全体の約3割に当たる3事業場、労働者5名の測定結果が、有機溶剤中
558 毒予防規則に掲げられている尿中代謝物の分布区分「2」に該当した。

559

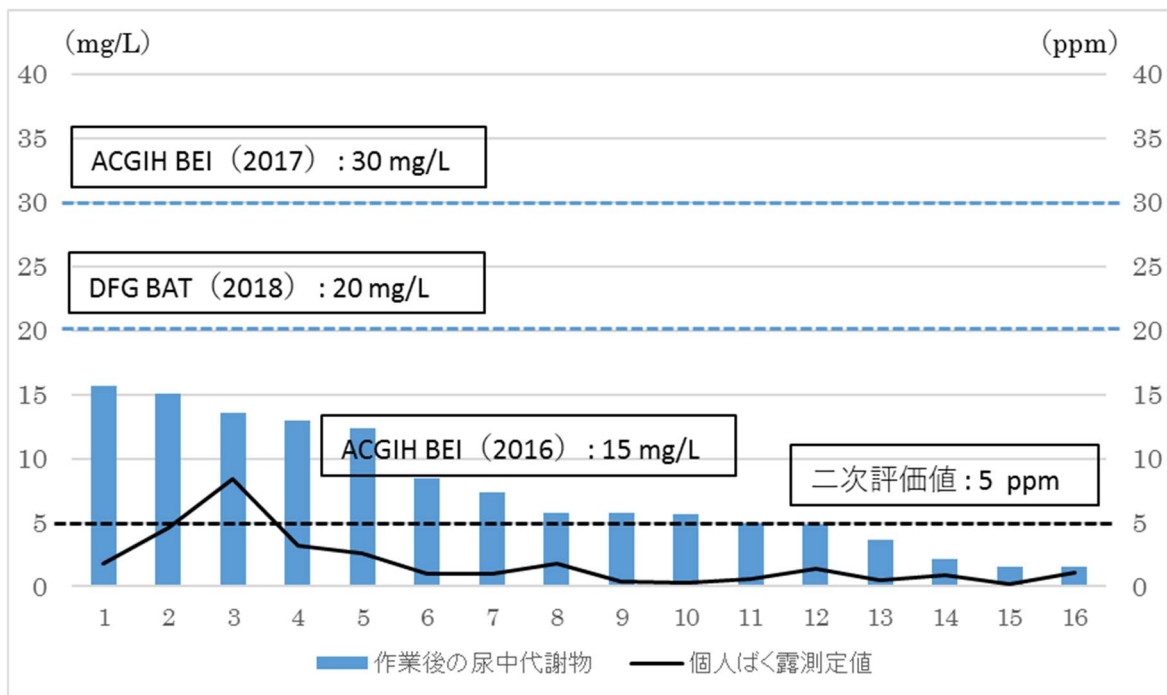
560 ○保護手袋の使用状況

561 17名は全て保護手袋を着用していたが、調査時間ほとんど保護手袋を着用していたのは1名
562 であり、残り16名は必要に応じ着用し、うち15名は調査時間の40%以下の時間に保護手袋を
563 着用していた。ほとんどの作業者は必要に応じ防毒マスクを使用していた。

564

565 **図3 N, N-ジメチルホルムアミドの経皮ばく露測定結果**

566



567

568

569

570 4 リスクの判定及び今後の対応

571 以上のとおり、DMFの製造・取扱事業場においては、経皮吸収に係る最大ばく露量（尿中
572 の最大測定値）は15.7 mg/Lであり、生物学的許容量30 mg/Lを下回っているものの、経気道
573 ばく露に係る最大ばく露量（区間推定上側限界値）が8.7 ppmであり、二次評価値である5 pp
574 mを超えており、詳細リスク評価を行い、ばく露の高い要因等を明らかにする必要がある。

575 詳細リスク評価の際には、二次評価値を上回るばく露があると思われる作業（対象物質の
576 溶解作業、コーティング作業等）について、当該作業工程に共通した問題かをより詳細に分
577 析するとともに、実態調査を行った作業以外に高いばく露の可能性があるかどうかを確認す
578 る必要がある。

579 本物質は、労働安全衛生法に基づくラベル表示、SDS交付及びリスクアセスメントの実施
580 義務並びに化学物質による健康障害防止指針（がん原性指針）の対象物質となっている。

581 本物質は、ヒトに対しておそらく発がん性がある物質であること、皮膚刺激性／腐食性、
582 眼に対する重篤な損傷性／刺激性、反復投与毒性及び生殖毒性が認められること、生殖細胞
583 変異原性を誘発する可能性があることから、本物質の製造・取扱事業者においては、これら
584 の有害性が認められることを踏まえてリスクアセスメントを実施し、自主的なリスク管理を
585 実施することが必要である。

586

587

588
589
590

別添 1

有害性総合評価表

物質名： N,N-ジメチルホルムアミド

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

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

有害性の種類	評価結果
	<ul style="list-style-type: none"> ウサギの結膜嚢に DMF の 25 %水溶液 0.1 mL を単回点眼した結果、影響はみられず、50 %水溶液で軽度の刺激性がみられ、75 %水溶液及び原液では重篤な刺激性がみられた。 ウサギの眼に 0.1 mL の DMF を点眼した結果、中等度の角膜傷害と結膜の充血がみられ、2～3 日後で顕著となった。14 日後まで軽度の結膜充血と重篤な傷害、軽度の表面歪み及び下層の血管新生を伴った中等度の角膜傷害がみられた。
ウ感作性	<p>皮膚感作性：なし</p> <p>根拠：モルモットを用いたマキシミゼーション試験で DMF は陰性であった。マウス局所リンパ節アッセイ(LLNA)で、マウス (系統不明)の両耳に、25 μL の DMF を3日間連続塗布した、耳介リンパ節のわずかな活性化(重量及び細胞数の増加)がみられたが、明確な感作性を示すものではなかった。</p> <p>呼吸器感作性：報告なし。</p>
エ反復投与毒性(生殖毒性/遺伝毒性/発が)	<p>LOAEL= 22 mg/m³</p> <p>根拠：平均ばく露濃度 22 mg/m³ (7.3 ppm)の DMF (範囲 8～58 mg/m³ (2.6～19.1 ppm))に、平均5年間 (範囲 1～15年)ばく露した100人の男性労働者 (平均年齢36歳、範囲21～56歳)の疫学調査が実施された。対照群には、ばく露者とマッチした100人を用い、さらに飲酒、喫煙及びカフェイン摂取を一致させた。ばく露群の職歴が点検され、事故による DMF ばく露の経験者を除外した。ばく露群では、頭痛、消化不良、非特異的な心臓窮迫 (cardiac distress)及び肝機能障害を示唆する消化器障害の訴えが頻繁にみられ、流涙、咳及び喉の乾きを含む呼吸器の刺激症状の増加、γ-GTP レベルの有意な増加がみられた。数人のばく露労働者では、飲酒時、ジスルフィラム服用後に類似した反応がみられた。他の肝障害の徴候として、有意差はなかったが血清 AST と ALT 活性の上昇及び肝の腫大がみられた。IRIS は消化器障害及び軽度の肝臓異常に基づき、LOAEL を 22 mg/m³ (7.3 ppm)としている。</p> <p>不確実係数 UF = 10</p> <p>根拠：LOAEL→NOAEL 変換 (10)</p> <p>評価レベル = 0.73 ppm (2.2 mg/m³)</p> <p>計算式：22 mg/m³×1/10 =2.2 mg/m³</p>

有害性の種類	評価結果
ん 性/ 神 経 毒 性 は 別 途 記 載)	<p><参考> LOAEL = 50 ppm 根拠：F344 ラット (1 群雌雄各 10 匹)に 0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を、6 時間/日、5 日間/週、13 週間全身吸入ばく露した。雌雄とも投与の影響と思われる死亡はみられなかった。一般状態でも特記すべき所見はみられなかった。体重は雌雄とも 400 ppm 以上の群で増加の抑制がみられた。摂餌量は、雄は 800 ppm 群で、雌は 200 ppm 以上の群で抑制がみられた。血液学的検査では、雄は 50 ppm 以上の群で血小板数の増加と MCV の減少、100 ppm 以上の群で赤血球数の増加、200 ppm 以上の群で MCH の減少、400 ppm 以上の群では MCHC の減少、プロトロンビン時間及び APTT の短縮がみられ、800 ppm 群では単球比の増加がみられた。雌は 100 ppm 以上の群で血小板数の増加、200 ppm 以上の群で赤血球数の増加と MCV 及び MCH の減少、800 ppm 群でプロトロンビン時間の延長がみられた。血液生化学的検査では雄は 50 ppm 以上の群で総コレステロール及びリン脂質の増加、400 ppm を除く 50 ppm 以上の群で総蛋白の増加、400 ppm を除く 100 ppm 以上の群でアルブミンの増加、400 ppm 以上の群でグルコースの減少、800 ppm 群は総ビリルビンの増加と AST、ALT 及び LDH 活性の上昇、トリグリセライドの減少がみられた。雌は 50ppm 以上の群で総コレステロールとリン脂質の増加、200ppm 以上の群でトリグリセライドの増加、400 ppm 以上の群で総ビリルビンの増加と ALT、ALP 及び γ-GTP 活性の上昇、800 ppm 群で LDH 及び AST 活性の上昇がみられた。臓器重量では雌雄の 50 ppm 以上の群で肝臓の高値、雄の 400 ppm 以上の群で精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小葉中心性肝細胞肥大がみられ、400 ppm 以上の群でヘモジデリン沈着と細胞分裂像増加もみられた。雌は 200 ppm 以上の群で肝臓に単細胞壊死、ヘモジデリン沈着及び細胞分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及びヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた。</p> <p>不確実係数 UF = 100 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL 変換 (10) 評価レベル = 0.38 ppm (1.13 mg/m³) 計算式：50 ppm×6/8×1/100 = 0.38 ppm</p>

有害性の種類	評価結果
オ 生 殖 毒 性	<p>生殖毒性：あり NOAEL = 150 ppm 根拠：ウサギ(1群 15 匹)に 0、50、150、450 ppm の DMF を妊娠 7-19 日に 6 時間/日で吸入ばく露した結果、450 ppm で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児に体重減少や奇形（臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨の異常、二分脊椎）、変異の増加が認められた。</p> <p>不確実係数 UF = 10 根拠：種差(10) 評価レベル = 11.25 ppm (33.64 mg/m³) 計算式：150 ppm×6/8×1/10(種差)=11.25ppm (33.64mg/m³)</p> <p><参考> ヒトにおいて以下の報告(Chang et al. 2004)がされている。 台湾の合成皮革工場の DMF ばく露労働者 12 人と、近隣の製造工場の社会経済的にマッチした非 DMF ばく露労働者 8 人を対象に、気中の DMF ばく露濃度、各労働者の勤務直後の尿中 N-メチルホルムアミド (NMF)濃度及び精液量、精子の濃度、形態並びに運動性を測定した。ばく露作業者の DMF ばく露濃度は 11.4±3.9 ppm、尿中 NMF 濃度は 17.9±8.9 mg/L であった。DMF ばく露群労働者の精子の運動性は、非 DMF ばく露労働者に比較し有意に低下していた。運動性パラメータは尿中 NMF と用量反応的に関連していたが、気中の DMF ばく露濃度とは関連していなかった。他の精液パラメータは非 DMF ばく露労働者に比較し減少したが有意ではなかった。</p>
カ 遺 伝 毒 性	<p>遺伝毒性：判断できない 根拠：5.8 ppm の DMF にばく露された 22 人の工場労働者において、姉妹染色分体交換 (SCE)の発生率が有意に高かったとの報告があるが、その増加は僅かであった。10～24.8 ppm の DMF にばく露された 85 人の労働者の報告では SCE の増加は観察されていない。DMF にばく露された労働者において、染色体異常の発生率が、対照者と比較して増加したと報告されているが、アクリロニトリルにもばく露されていた。DMF にばく露された労働者の末梢血液細胞において、comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に対照者と比較して有意な差がみられた。DMF にばく露された男性労働者で尿中に DNA 付加体が検出され</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>た。実験的には DMF は <i>in vitro</i> で細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、<i>in vivo</i> ではマウスを用いた小核試験で各々1件の陽性報告があるが、多くの同種の試験及び他種の試験では陰性であった。ラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であった。</p> <p>生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。</p> <p>根拠：職業的に DMF にばく露された労働者において、末梢リンパ球の姉妹染色分体交換 (SCE) の発生率の僅かではあるが有意な上昇、DMF とアクリロニトリルのばく露で、染色体異常の発生率の増加、対照者と比較して末梢血液細胞における comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%) の有意な差、尿中の DNA 付加体の検出が報告されている。実験的には <i>in vitro</i> で、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で各々1件の陽性報告があったが、他の同種の試験では陰性であった。<i>In vivo</i> では、ラットを用いたコメットアッセイで陽性、マウスを用いた小核試験で1件の陽性報告があったが他の小核試験は陰性であった。マウスを用いた姉妹染色分体交換試験、ラットを用いた染色体異常試験及びラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であった。</p>
キ 発 が ん 性	<p>発がん性：ヒトに対しておそらく発がん性がある</p> <p>根拠：航空機の修理施設で雇用された 153 人の白人男性労働者で、DMF のばく露により精巣がんの発生を示唆する報告がある。日本バイオアッセイ研究センターで行われたラット及びマウスを用いた吸入ばく露による発がん性試験において、肝細胞腺腫、肝細胞がん及び肝芽腫の増加がみられ、がん原性を示す明らかな証拠と考えられた。</p> <p>閾値の有無：判断できない</p> <p>根拠：カ項の「遺伝毒性」の判断を根拠とする。</p> <p><u>閾値なしの場合</u> ユニットリスクに関する報告なし</p> <p><u>閾値ありの場合</u></p>

有害性の種類	評価結果
	<p>LOAEL=200 ppm</p> <p>根拠：BDF1 マウス (1 群雌雄各 50 匹)に、0、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/週、104 週間、全身吸入ばく露した。104 週における生存率は、雄では対照群と差はなかったが、雌は 400 ppm 以上の群で低下した。体重増加の抑制は雄の全ばく露群と雌の 800 ppm 群にみられた。雌雄の全ばく露群で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞がん、雄の 200 及び 400 ppm 群で肝芽腫、雌雄の全ばく露群で肝細胞腺腫、肝細胞がん又は肝芽腫(合計)の発生率の増加が認められた。前腫瘍性病変と考えられる変化として、雌雄の全ばく露群で肝臓の好酸性小増殖巣が、雄の全ばく露群で明細胞性小増殖巣の増加が認められた。</p> <p>不確実係数 UF = 1,000</p> <p>根拠：種差 (10)、LOAEL→NOAEL 変換 (10)、がんの重大性 (10)</p> <p>評価レベル = 0.15 ppm (0.45 mg/m³)</p> <p>計算式：200 ppm×6/8 ×1/1,000=0.15 ppm (0.45 mg/m³)</p>
ク 神 経 毒 性	神経毒性：報告なし
ケ 許 容 濃 度 の 設 定	<p>ACGIH TLV：TWA 5 ppm (設定年 2018)、Skin (設定年 1966)</p> <p>根拠：TLV-TWA 5 ppm (15 mg/m³)が DMF の職業ばく露に勧告される。この値は肝臓に対する有害作用及び眼と上気道に対する刺激性を最小化することを意図する。ラット及びマウスに 0、25、100、400 ppm の DMF を 2 年間吸入ばく露した試験 (Malley et al. 1994)における DMF による肝臓の形態学的変化(例えば肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大)に基づき、25 ppm がラットでの NOAEL 及びマウスでの LOAEL であった。いくつかの要因が TLV-TWA 値を導き出した基礎として上記のデータを支持している。DMF にばく露された労働者のいくつかの疫学研究で、肝臓酵素の変化及びアルコール不耐性は 10 ppm 未満で起こるが、経皮ばく露の可能性が大きいと、大気中濃度測定では DMF の全ばく露を過小評価している可能性がある。又げっ歯類における代謝はヒトと質的に類似している。最後にヒト (WHO 1991)と動物 (Kennedy and Sherman 1986)における研究で、眼と上気道の刺激</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>性が示されており、少数の労働者の研究では、10 ppm 以下の濃度 (Tomasini et al.1983、Cirla et al. 1984、Cai et al. 1992)で、刺激性の可能性を示唆しているが、労働者の研究はいくつかの限界があり、複数の溶剤の複合ばく露の可能性がある。ラット (マウスではなく)の亜急性試験は、眼と上気道の刺激性を高濃度の DMF (>400 ppm)でのみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。</p> <p>ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973, Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)を含む全身毒性は、Skin 表記を正当化する。経皮ばく露はこの物質の全ての毒性に著しく寄与しているので、気中 TLV-TWA は DMF との皮膚接触の防止に依存している。</p> <p>200 ppm 又はそれ以上の DMF に 2 年間吸入ばく露されたラットとマウスに肝細胞がんの発生 (Senoh et al. 2004)がみられたこと、DMF にばく露された労働者の疫学研究で、ばく露に関連したがんの明確な過剰発生がみられなかったこと、及び遺伝毒性の大部分は陰性であったことから、がん原性は A3 (確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)である。</p> <p>RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。</p> <p>ACGIH : BEI 尿中 N-メチルホルムアミド* ; 30 mg/L 尿中 N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン ; 30 mg/L Sq (設定年 2017) * N-メチルホルムアミド(NMF)と N-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド (HMMF)の合計</p> <p>根拠 : NMF と HMMF を合計した総 NMF は、DFM のすべての経路からのばく露による肝臓障害から殆どすべての労働者を保護することを意図する。DMF の液体及び蒸気は皮膚から大量に吸収されるので、大気からだけのばく露に基づく BEIs は、保護のためには不十分である。尿中の総 NMF の健康に基づく BEI を支持する十分なデータがある。</p> <p>1 日の労働後に採取された尿の総 NMF が、DMF ばく露のモニタリングに勧告される。尿中 30 mg/L の総 NMF の BEI は、その日のばく露を反映し、肝臓機能の変化から殆どすべての労働者を保護する。アルコール不耐性又はアルデヒド脱水素の欠損した労働者は、勧告された BEI 以下で顔面紅潮を示すかもしれない。</p> <p>N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン(AMCC)の BEI は、肝臓障害からばく露経路にかかわらず殆どすべての労働者を保護することを意図する。AMCC は</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>毒性のある DMF の中間代謝物メチルイソシアネートの代謝物で、DMF ばく露後 NMF よりゆっくりと排泄される。尿中 AMCC 濃度は、DMF ばく露の潜在的な毒性与週の総ばく露の両方の指標に役立つ。尿中 AMCC と肝臓に対する作用に関連するデータは限定的である。</p> <p>AMCC の BEI は、1 週間の労働の最終日の労働後に採取した尿で、30 mg/L である。</p> <p>日本産業衛生学会：10 ppm (30 mg/m³)、皮 (1974 年提案)、生殖毒性 第 2 群 (2014 年提案)</p> <p>根拠：許容濃度の設定に参考となる得る資料としてつぎの文献が見いだされた。</p> <p>①Massmann は、ラット及びネコに 100、230、450 ppm の DMF を 1 日 8 時間 120 日間吸入させ、ラット、ネコともに 450 ppm ばく露群のみに死亡例を見いだした。又 100 ppm ではネコのみ中毒症状を 100 ppm ではネコ、ラットともに異常を認めなかったが、病理組織所見では 100 ppm、65 日間、ばく露のラットにすでに肝の脂肪変性と細胞壊死を、高濃度ばく露では広汎な肝障害を認めている。又、アクリルニトリルからポリアクリルニトリル繊維を製造する現場において、気中 DMF 濃度は大部分が 10 ppm 以下、ほとんどが 20 ppm 以下であり、まれに 30 ppm を示す作業環境で働く労働者に、肝障害などの健康障害は認められないが、胃痛、頭痛、食欲不振、悪心などの自覚症が多く、又、正常範囲内ではあるが心電図の変化を示した例のあることを報告している。この二つの成績から Massmann は、20 ppm を許容濃度として提案している。この際動物実験の成績から許容濃度を考えるに当たっては動物に慢性障害が現れない濃度の 1/5 の値を用いるべきであるとの Elkin の考えにもとづいている。</p> <p>②Hofmann は、ネコを用いた実験で、300 ppm、1 日 6 時間、10 ヶ月間のばく露により臨床的にも組織学的にも変化を認めず、DMF の許容濃度として 100 ppm を提案している。</p> <p>③Clayton らは 23 ppm 5.5 時間と 426 ppm、30 分間 合計 6 時間(時間荷重平均 57 ppm)の吸入を 58 回、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌについて実施し、イヌ以外では臨床的所見を認めなかったが、イヌでは心臓血管系の異常所見(脈拍数、収縮期血圧の低下など)と、心筋の退行変性の組織像を認めている。又血清コレステロールの増加(ラット、ウサギ、イヌ)、アルカリフォスファターゼの上昇、血清コリンエステラーゼ活性値の軽度上昇及び BSF 値の上昇(イヌ)、肝の脂肪含有の軽度増加(ラット)、肝重量の増加(モルモット以外)を認め、組織学的に</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>は、肝、膵、脾、腎、副腎及び胸腺に変化を認めている。彼等はこの実験結果と上記 Massmann の現場調査の報告を考えあわせて、20 ppm は時間荷重平均ではなく、天井濃度と考えるべきであるとしている。</p> <p>④Martelli は、DMF 作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝腫ならびに結膜の熱感などの症状と肝障害を認め、作業場の気中濃度は 50 ppm 以下に保つべきであるとしている。</p> <p>⑤Reinl らはポリアクリルニトリル繊維の紡糸工場の 13 例の中毒事例を報告している。その気中 DMF 濃度は、多くは 20 ppm 以下であるが、それ以上の高濃度ばく露により、中毒例が発生しており、急性中毒では躯幹の痙攣、強い痛みのある便秘、嘔吐を起し、慢性中毒では、胃痛、食欲不振、悪心、嘔吐、頭痛、便秘、躯幹痛などの自覚症と尿中ウロビリノーゲン、ウロビリンの増加、血清 AST、ALT の上昇、肝腫、4 例の黄疸などの明らかな肝障害の発生を認めている。</p> <p>⑥わが国での現場の症例としては、伊藤・原の報告がある。数十 ppm の DMF ばく露によって、胃・肝の障害を主症状とする中毒患者の発生を認めている。環境改善完了後の作業者のばく露濃度は、おおむね 5～15 ppm であり、この濃度では異常所見者が見いだされていないことから、10 ppm という許容濃度は妥当なものと判断されている。</p> <p>以上の資料、とくに Clayton らの動物実験、Massmann の現場調査の成績から考えて、8 時間荷重平均の許容濃度としては、10 ppm を採択するのが妥当であると考ええる。なお、DMF は経皮的にも吸収されることが動物実験によって認められているので、経皮吸収に対する注意も必要である。</p> <p>DMF によるヒトへの明確な証拠を示す生殖毒性の報告はない。一方、動物では胎児毒性や催奇形性がみられることから DMF を生殖毒性 第 2 群とする。</p> <p>DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2005)、ピークばく露制限カテゴリーII(エクスカージョンファクター2) (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで) (設定年 2011)、H (設定年 1969)、妊娠リスクグループ B (設定年 2017)</p> <p>根拠 : <u>MAK 値</u></p> <p>MAK 値導出の出発点は、小葉中心性肝細胞肥大の BMDL₀₅ 及びマウス肝臓の単細胞壊死の LOAEL 25 ppm、ラット肝臓の単細胞壊死の NOAEL 25 ppm である (Malley et al.1994)。ラット、マウス及びヒトの種差に関する考察に基づいて、ヒトは発がん性試験で使用されたマウスよりも N,N-ジメチルホルムアミドの肝臓毒性作用に対する感受性が低く (Malley et al. 1994)、ラットの NOAEL が MAK 値導出の</p>

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

有害性の種類	評価結果
	<p><u>発がん性と生殖細胞変異原性</u></p> <p>ヒトでの観察や動物実験により、肝臓が特異的な標的臓器であることが示されており、血清中の肝臓特異的酵素の増加や肝細胞の増殖が認められている。長期吸入ばく露後、DMFは、800 ppmの高ばく露群の雄ラット及び200 ppm以上の全ばく露群のマウスにおいて、肝細胞がんの発生率の有意な増加を誘発した。</p> <p>多数の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験により、DMFには遺伝毒性や生殖細胞変異原性がないことが示されている(補足「ジメチルホルムアミド」2010年版(2006年ドイツ語)の翻訳を参照)。長期試験の結果、肝臓の腫瘍は慢性的な毒性-再生変化が起こるまで発生しないことがわかった。したがって、今回発見された腫瘍は、主に慢性的な損傷の結果と考えられる。このことから、壊死性変化を引き起こさないばく露は、がんリスクの増加とは無関係と結論づけられる。このような作用機序により、DMFは発がん性物質のカテゴリー4に分類される。又、長期ばく露においても、5 ppmのMAK値は肝臓への毒性作用を防ぐことができる(MAK2016)。</p> <p><u>皮膚吸収</u></p> <p>DMFの非常に速く皮膚に浸透する能力は、「H」の指定を保持する必要がある(MAK 2010)。</p> <p><u>感作性</u></p> <p>DMFの感作性の証拠はないので、「Sa」又は「Sh」に指定されない(MAK 2010)。</p> <p>DFG BAT : NMF (N-メチルホルムアミドと N-ヒドロキシメチル-N-メチルホルムアミドの合計) 20 mg/L 尿 (ばく露作業終了時またはシフト終了時) (設定年 2018)</p> <p>AMCC (N-アセチル-S-(メチルカルバモイル)-L-システイン) 25 mg/g クレアチニン (ばく露作業終了時またはシフト終了時、長期ばく露の場合は何回かのシフトの最後のシフト終了時)</p> <p>根拠：近年、バイオモニタリングパラメータを使用してDMFにばく露された従業員に関するいくつかの研究が発表されているが、MAK値から、対応する回帰関係を使用し、平均値の概念に従ってBAT値を導出できるデータは、Seitzら(2018)による研究のみである。下表に、MAK値15 mg/m³に対するバイオモニタリングパラメータの等価濃度を示した。</p> <p>その結果、BAT値はNMF(トータル)20 mg/L尿、AMCC 25 mg/g クレアチニンのように設定される。</p> <p>表 呼気中のDMF (mg/m³) とDMFバイオモニタリングパラメータの関係</p>

有害性の種類	評価結果		
	バイオモニタリング パラメーター	相関式 $Y = ax + b$	R^2
	尿中 NMF (mg/L 尿)	$C_{NMF} = 1.21C_{DMF} + 1.12$	0.636
	尿中 AUCC (mg/g クレアチニン)	$C_{AMCC} = 1.57C_{DMF} + 2.51$	0.494
			MAK 値 15 mg/m ³ に対する等価値
			19.3
			26.1
<p>NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³) Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk OARS WEEL : 設定なし</p>			

591

592

593

594

別添2 有害性評価書

595

596 物質名： N,N-ジメチルホルムアミド

597

1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2014) (IARC 2018)

599 名 称：N,N-ジメチルホルムアミド

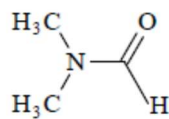
600 別 名：ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、

601 N,N-Dimethylmethane amide、Dimethylformamide、formic acid dimethyl amide、N-

602 formyldimethylamine、DMF、DMFA

603 化 学 式：C₃H₇NO/ HCON(CH₃)₂

604 構造式：



607 分 子 量：73.09

608 CAS 番号：68-12-2

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

611 労働安全衛生法施行令 別表第6の2(有機溶剤)第2種有機溶剤

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

614

2. 物理化学的情報)

616 (1)物理化学的性状 (ICSC 2014)

外観：特徴的な臭気のある無色～黄色の液体

引火点 (C.C.)：58℃

比重 (水=1)：0.95

発火点：445℃

沸 点：153℃

爆発限界 (空気中)：2.2～15.2 vol %
(空気中)(100℃)

蒸気圧：0.49 kPa (25℃)

溶解性 (水)：混和する

蒸気密度 (空気=1)：2.5

オクタノール/水分配係数 log Pow：-0.87

融 点：-61℃

換算係数：1 ppm=2.99 mg/m³ (25℃)
1 mg/m³=0.33 ppm (25℃)

617

618 (2)物理的危険性 (ICSC 2014)

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

620 イ 爆発危険性：58℃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。

621 ウ 物理的危険性：—

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

625

626 3. 生産・輸入量／使用量／用途

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

628 38,000 t 推定 (2019)(化工日 2021)

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

633 製造業者：辻本化学工業 (化工日 2021)

634

635 4. 健康影響

636 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

637 吸収及び分布

638 ・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
639 N,N-ジメチルホルムアミド (以下 DMF と略す)蒸気を皮膚及び肺を介して 4 時間ばく露を
640 2 回行った。経皮ばく露は全身ばく露チャンバー内で、吸入ばく露は、チャンバーに接続
641 された人工呼吸器を用いてチャンバーの外でばく露した。経皮ばく露及び吸入ばく露の
642 濃度は、各々、 7.1 ± 1.0 ppm 及び 6.2 ± 1.0 ppm であった。ばく露後 72 時間まで経時的に尿
643 を採取し、N-メチルホルムアミド (以下 NMF と略す)濃度を測定した。その結果、皮膚及
644 び肺を介した DMF 蒸気の吸収は、各々、40.4 及び 59.6 %と推定された。尿中 NMF 濃度
645 は、NMF の総排泄量及び各採取時点の NMF の絶対量と良い相関を示し、クレアチニン
646 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
647 4.75 ± 1.63 時間、吸入ばく露で 2.42 ± 0.63 時間であった (Nomiyama et al. 2001)。

648 ・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、
649 DMF の肺吸収は約 90 %であった。尿から回収された代謝物の約 20 %が皮膚吸収による
650 ものであった (Mraz & Nohova 1992) (AEGL 2011)。

651 ・カニクイザル (1 群 1 匹)に、500 ppm の DMF を 6 時間全身吸入ばく露又は頭部のみを吸
652 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
653 (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
654 ばく露が大きく寄与していた。著者らは又、頭部ばく露装置の 1 回換気量と DMF 濃度の
655 測定から、気道から吸収された DMF 量を検討し、肺吸収はほぼ 100 %と報告した (Hurt
656 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
657 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)
658 (AEGL 2011)。

659 ・565、2,250 ppm の DMF に 4 時間吸入ばく露された雌ラットで、DMF 及びその代謝物の
660 分布は、血液で僅かに高濃度であったが、血液、肝臓、腎臓、脳及び副腎の間でかなり

661 均一で、DMF 及びその代謝物は、565 ppm の DMF にばく露後 20 時間後及び 2,250 ppm
662 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) (AEGGL 2011)。
663 ・妊娠 SD ラットに 100 mg/kg の ¹⁴C-DMF を妊娠 12 日又は妊娠 18 日に単回経口投与し、
664 48 時間に亘って代謝組織プロファイル、経時的分布及び乳汁への移行が検討された。
665 DMF 投与により、母体の体重増加及び妊娠子宮重量を減じた体重増加の抑制ならびに摂
666 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
667 た。妊娠 12 日と妊娠 18 日で同様の結果が得られ、妊娠 12 日で、放射活性は、投与後 1
668 時間以内に全ての組織でピークに達し、4 時間まで上昇したままで、その後低下した。胎
669 盤及び胚の総放射活性の母体血漿中濃度に対する比率は、投与後 0.5~8 時間で、各々、
670 64~70 %及び 79~93 %で、48 時間後には、各々、母体血漿中の約 3~4 倍の濃度に達
671 し、分布及び排泄の二相性が示唆された。消化管を除いて投与量に対する比率が最も高
672 い部位は胎児、続いて羊水、母体肝臓及び胎盤で、投与量の 6.52 %~2.41 %の範囲であ
673 った。DMF、N-(ヒドロキシメチル)-N-メチルホルムアミド (以下 HMMF と略す)及び
674 NMF の放射活性レベルは、母体血漿、胎盤、羊水及び胎児で大体同じ、DMF レベルは、
675 ばく露後 1 時間で最も高く、HMMF と NMF は、ばく露後 16 時間で最も高かった。微量
676 の N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン (以下 AMCC と略す)及びホルムア
677 ミドが回収された。著者らは、母体血漿、胚又は胎児、胎盤及び羊水は同じコンパート
678 メントに属し、DMF 及びその代謝物は胎盤を介して受動拡散され、したがって、DMF の
679 HMMF、NMF、ホルムアミド及び AMCC への代謝に、胎盤及び胎児の寄与は小さいと結
680 論した。分娩後 14 日の授乳ラットに ¹⁴C-DMF を投与した結果、投与後 24 時間までの乳
681 汁中の DMF、HMMF 及び NMF の濃度は、母体血漿中濃度と同様であった (Saillenfait et
682 al. 1997) (AEGGL 2011)。

683

684 代謝及び排泄

685 ・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
686 (CYP2E1)がラット及びヒトにおいて DMF の代謝に重要である (Mraz et al. 1993) (Amato et
687 al. 2001)。ヒト、サル、イヌ、ラット及びマウスの主な尿中代謝物は HMMF で、これは
688 NMF とホルムアミドに分解される (Gescher 1993) (AEGGL 2011)。初期の研究では、NMF
689 が、尿中に回収された主な DMF の代謝物であると報告されているが、初期のガスクロマ
690 トグラフィー分析の条件では、HMMF が熱分解され NMF が生じていることが判明し
691 た。サル、ラット及びマウスに DMF を急性吸入ばく露後の血漿 DMF 及びその代謝物の
692 濃度を測定した研究で、適切な方法が用いられた場合 HMMF と NMF の両方が回収さ
693 れ、関連した他物質の各濃度が変化するが、HMMF が主な尿中代謝物であったと報告さ
694 れた (Hundley et al. 1993a,b) (AEGGL 2011)。
695 ・HMMF 及び NMF はさらにホルムアミドに代謝される。この時、酸化的脱メチル化によ
696 りホルムアルデヒドが生成される。別の代謝経路はホルミル基の酸化で、肝毒性の原因
697 らしい未同定の反応性中間体となる。反応性中間体は、グルタチオンで抱合され S-(N-メ
698 チルカルバモイル)グルタチオン (以下 SMG と略す)となり、最終的に尿中代謝物 AMCC
699 が生じる (Mraz & Turecek 1987) (Mraz et al. 1989) (AEGGL 2011) (IARC (2018))。

700 ・雌雄各 2 匹のカニクイザルに 30、100、500 ppm の DMF を 6 時間吸入ばく露後の血漿中
701 DMF の AUC は、ばく露濃度の 5 倍 (100 から 500 ppm) の増加で、雄サルで 19~37 倍、
702 雌サルで 35~54 倍に増加した (Hurtt et al. 1992)。4 匹の雄 CD7BR ラット及び 4 匹の雄マ
703 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
704 は、ばく露濃度の 2 倍 (250 から 500 ppm) の増加で、各々、8 倍及び 29 倍に増加した。
705 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
706 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
707 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
708 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)。

709 ・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
710 8 時間ばく露し、雄のマウス、ラット及びハムスターに、0.1、0.7、7 mmol/kg 体重の
711 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
712 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、
713 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)
714 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~
715 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
716 トとげっ歯類の間に定量的な差を観察したのは初めてのことである。」と結論したが、げ
717 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
718 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)。

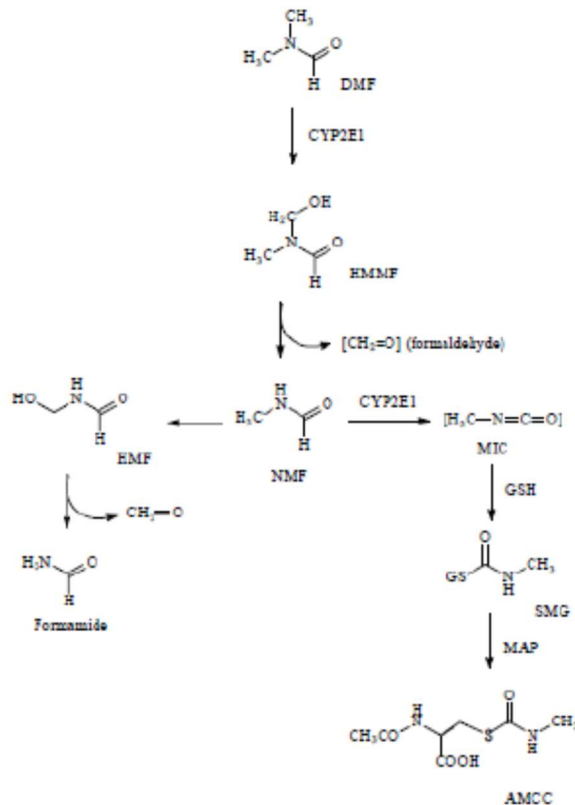
719 ・ボランティア (男性 4 人、年齢 25~50 歳) に 26 ppm の DMF を、ボランティア (男性 3
720 人、女性 1 人、年齢 20~50 歳) に 87 ppm の DMF を 4 時間ばく露した結果、尿中の DMF
721 の代謝物 (NMF として報告) の約 50~70 % がばく露終了後 4 時間以内に回収された。ホ
722 ルムアミドの尿中排泄はやや遅れ、主にばく露後 4~20 時間に起こり、かなりの量が 20
723 ~68 時間ばく露後に検出された。低濃度の DMF 未変化体が 87 ppm でばく露されたボラ
724 ンティアの尿中にみられた。ボランティア (男性 4 人、年齢 25~50 歳) に 21 ppm の DMF
725 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
726 で検出できず、血液及び尿分析結果から、反復ばく露で代謝物 NMF の蓄積はみられなか
727 った (Kimmerle & Eben 1975b) (AEGl 2011)。

728 ・ボランティア (男性 5 人、女性 5 人、年齢 25~56 歳) に 3.3、10、20 ppm の DMF を 8 時間
729 ばく露し、ばく露後 120 時間に亘って尿中代謝物を測定した結果、最大の排泄は DMF 及
730 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
731 時間の間で起こり、消失半減期は、各々、2、4、7 及び 23 時間であった。尿中代謝物は
732 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
733 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
734 原因であるとしている (Mraz & Nohova 1992) (AEGl 2011)。

735 ・1 群 6 匹の雄ラットに、21、146、2,005 ppm の DMF を 3 時間又は 29、170 ppm を 6 時間
736 ばく露、又は 2 匹の雄イヌに 20、170 ppm の DMF を、2 匹の雌イヌに 31、134 ppm の
737 DMF を 6 時間ばく露した結果、代謝物質の種類は種間で差がなかったが、DMF の血液及
738 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
739 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

740 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
 741 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
 742 に化学物質を排泄する (Kimmerle & Eben 1975a) (AEGL 2011)。

- DMF の代謝を図 1 に示す。DMF の毒性には 3 つの代謝が重要な役割を果たしていると考えられる (i)イソシアネートメチル及びその等価物による N-メチルカルバモイル化、(ii)カルバモイルラジカルによるフリーラジカル損傷、(iii)酸化的脱メチル化によるホルムアルデヒドの生成である。代謝活性化を担う主な酵素は CYP2E1 である (IARC 2018)。



AMCC, N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine; CYP2E1, cytochrome P450 2E1; DMF, N,N-dimethylformamide; GSH, glutathione; HMF, N-hydroxymethylformamide; HMMF, N-hydroxymethyl-N-methylformamide; MAP, mercapturic acid pathway; MIC, methyl isocyanate; NMF, N-methylformamide; SMG, S-(N-methylcarbamoyl)glutathione
 Adapted with permission from Gescher (1993) and Miraz et al. (1993)

図 1 DMF の代謝 (IARC (2018)より引用) (AMCC の化学構造式に誤りがあったため修正した)

743 (1)実験動物に対する毒性

744 ア 急性毒性

745 致死性

- 746 ・実験動物に対する DMF の急性毒性試験結果を以下にまとめる (RTECS 2018) (環境省
 747 2002) (EHC 1991)。

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

	マウス	ラット	ウサギ
経口、LD ₅₀	2,900 mg/kg 体重 3,750 mg/kg 体重 3,950 mg/kg 体重 5,400 mg/kg 体重 5,550 mg/kg 体重 6,200 mg/kg 体重 6,420 mg/kg 体重	2,000 mg/kg 体重 3,000 mg/kg 体重 3,200 mg/kg 体重 3,920 mg/kg 体重 4,000 mg/kg 体重 4,320 mg/kg 体重 7,170 mg/kg 体重	5,000 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

748

健康影響

749

• Wistar ラット (雌雄各 3 匹)に、3,700 ppm の DMF を 1 又は 3 時間ばく露した結果、全
750 でのラットが生存し、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
751 た (AEGL 2011)。

752

• 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
753 く露し、20 時間後、血清ソルビトール脱水素酵素 (以下 SDH と略す)を指標に肝障害
754 を検討した。280 又は 560 ppm にばく露したラットで SDH の有意な上昇 ($p < 0.05$)がみ
755 られた。他の全てのばく露群 (1,120 及び 2,250 ppm 含む)では対照群と変わらなかつ
756 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)。

757

• 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
758 ppm)の DMF 蒸気を 4 時間全身吸入ばく露した。2.23 mg/L で死亡はみられず、一般状
759 態の変化もみられなかった。他の 3 濃度で呼吸困難 (不規則又は間欠呼吸)と被毛粗剛
760 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
761 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
762 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
763 し、剖検で肉眼病変はみられなかったが、死亡動物は肝臓の退色、胸腺の出血、脾臓
764 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
765 (SIDS 2001)。

766

• DMF の感覚刺激作用を評価するために、ICR マウス雄(1 群 4 匹)に、0、55、154、
767 550、1,658、2,110 ppm の DMF を 10 分間吸入ばく露(頭部のみ)した。ばく露中、呼吸
768 数を全身プレチスモグラフにより測定した。1,658 及び 2,110 ppm 群の呼吸数は、対照
769 群に比較し、各々、12.8%及び 28.3%減少した。RD₅₀は、呼吸数の減少が 28%にとど
770 まったことと、試験装置が 2,110 ppm 以上の蒸気濃度を発生させることができなかつた
771 ことから算出できなかつた (Kennedy & Sherman 1986) (AEGL 2011)。

772

イ 刺激性及び腐食性

774

• 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
775 みられ、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重では軽度の刺激性がみられた (EHC 1991)。

776

• 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~
777 56 %)であった (EHC 1991)。

- 778 ・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
779 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)。
780 ・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
781 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
782 れなかった (MAK 2010)。
783 ・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
784 かった (MAK 2010)。
785 ・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
786 かった (EHC 1991)。
787 ・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、
788 50%水溶液で軽度の刺激性がみられ、75%水溶液及び原液では重篤な刺激性がみられ
789 た (EHC 1991)。
790 ・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
791 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
792 歪み及び下層の血管新生を伴った中等度の角膜傷害がみられた (Kennedy & Sherman,
793 1986) (EHC 1991)。
794

795 ウ 感作性

- 796 ・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)。
797 ・マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA)で、マウス (系統不明)の両耳に、25 µLのDMF
798 を3日間連続塗布した。耳介リンパ節のわずかな活性化(重量及び細胞数の増加)がみら
799 れたが、明確な感作性を示すものではなかった (Ulrich et al. 2001) (ACGIH 2018)。
800 ・マウス局所リンパ節アッセイ (LLNA)で、マウス (系統不明)の両耳に、25 µLのDMF
801 を3日間連続塗布した。耳介リンパ節の³H]チミジン取込みが増加したが、著者らは
802 DMFをLLNAの溶媒として用いることに大きな影響はないと結論している (Montelius
803 et al. 1996, 1998) (ACGIH 2018)。
804 ・

805 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)

806 吸入ばく露

807 [ラット]

- 808 ・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
809 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
810 雄3例、雌7例の死亡がみられ、雄では生存例にも自発運動の減少、円背位及び立毛
811 を認める例があった。雄の800 ppm群、雌の400及び800 ppm群で体重増加の抑制が
812 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
813 の群で、雌は400 ppm群と1,600 ppm群で抑制がみられた。血液学的検査では、雌雄
814 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
815 た。血液生化学的検査では、雄は400 ppm以上の群で、総コレステロール及びグルコ
816 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
817 増加、AST及びALT活性の上昇、1,600 ppm群で総ビリルビン、ナトリウム増加、γ-G

818 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
819 ルコースの減少、800 ppm 以上の群では総コレステロールの増加、AST 及び ALT 活性
820 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
821 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
822 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
823 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
824 群で肝臓の単細胞壊死、1,600 ppm 群で死亡例は、肝臓の小葉中心性壊死、精巣の出血
825 及び精原細胞の壊死、胸腺の出血及び核崩壊、脾臓の核崩壊、骨髄の鬱血及び出血、
826 心臓の出血が認められ、生存例でも肝臓の単細胞壊死及び巣状壊死とこれに伴う線維
827 化が認められ、精巣の出血及び精原細胞の壊死、胸腺の萎縮も認められた。雌は 800
828 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
829 死、肺の鬱血、胸腺の出血及び核崩壊、脾臓の核崩壊、骨髄の鬱血及び出血、心臓及
830 び脳出血が認められ、生存例では肝臓に巣状壊死がみられ、これに伴った線維症と
831 細胞分裂像増加も認められた。又、胸腺の萎縮、心臓の巣状壊死及び肉芽形成も認め
832 られた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

833 • 3、4、5、8 及び 12 週齢の SD ラット雌 (1 群 5 匹)に 0、200 ppm の DMF を 8 時間/
834 日、7 日/週、4 週間全身吸入ばく露した結果、3 週齢のラットにおいてのみ ALT 及び
835 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
836 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
837 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
838 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
839 週齢の雌性 SD ラット (1 群 15 匹)に 0、200 ppm の DMF を 1 又は 8 時間/日、4 週間全
840 身吸入ばく露し、各群 5 匹を、ばく露 1、2 又は 4 週間後に解剖した。ばく露 1 週間後
841 の両ばく露群で、AST 及び ALT 活性の上昇がみられた。肝臓における病理組織学的変
842 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
843 範で、8 時間/日、ばく露後 1 週間群で最も広範であった。ばく露後 2 及び 4 週間後
844 では、肝細胞の変性と著しい再生が両ばく露群に認められた (Tanaka 1971) (AEG
845 2011)。

846 • 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、
847 302、587、及び 1,184 ppm)の DMF を 6 時間/日、5 日/週、12 週間吸入ばく露した。300
848 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
849 物 (crusty nose)が全てのばく露群で頻繁に観察されたが、ばく露濃度依存性はなかつ
850 たら。1,200 ppm の雌雄で体重が減少した。雌雄で血清コレステロールのばく露濃度依存
851 性の増加がみられ、600 及び 1,200 ppm では有意であった。1,200 ppm の雌で、中心静
852 脈の近くの肝細胞崩壊、線維化、クッパー細胞、マクロファージ及び肝細胞における
853 黄褐色の色素沈着、肝巨細胞化に伴う核と細胞サイズの変化及び肝細胞の細胞質の暗
854 い染色性が認められた。600 ppm の雌では、肝の色素沈着は少なく、崩壊又は線維化
855 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
856 の肝病変は、かろうじて識別可能な核の大きさ及び細胞質の変化であった。著者ら
857 は、崩壊や線維化が殆ど又はまったくない例を除いて、同様の肝臓の変化がばく露群

858 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
859 崩壊、壊死及び色素沈着が認められ、1 匹の肝臓で(性別不明)無数の有糸分裂像が認め
860 られた (Craig et al. 1984) (AEGLE 2011) (IRIS 1990)。

861 • 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/
862 日、5 日/週、13 週間全身吸入ばく露した。雌雄とも死亡はみられなかった。一般状態
863 でも特記すべき所見はみられなかった。雌雄とも 400 ppm 以上の群で体重増加の抑制
864 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
865 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
866 (MCV)の減少、100 ppm 以上の群で赤血球数の増加、200 ppm 以上の群で平均赤血球へ
867 モグロビン(MCH)の減少、400 ppm 以上の群では平均赤血球へモグロビン濃度
868 (MCHC)の減少、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
869 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
870 血小板数の増加、200 ppm 以上の群で赤血球数の増加と MCV 及び MCH の減少、800
871 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
872 上の群で総コレステロール及びリン脂質の増加、400 ppm を除く 50 ppm 以上の群で総
873 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
874 でグルコースの減少、800 ppm 群は総ビリルビンの増加と AST、ALT 及び LDH 活性の
875 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
876 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
877 総ビリルビンの増加と ALT、ALP 及び γ -GTP 活性の上昇、800 ppm 群で LDH 及び
878 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
879 400 ppm 以上の群で精巢の高値がみられた。雌では 200 ppm 以上の群で腎臓の高値、
880 800 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
881 で肝臓の単細胞壊死と小葉中心性肝細胞肥大がみられ、400 ppm 以上の群でヘモジデ
882 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
883 死、ヘモジデリン沈着及び肝細胞の分裂像増加がみられ、400 ppm 群で肝臓に小葉中
884 心性肝細胞肥大がみられ、800 ppm 群で肝臓の単細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及
885 びヘモジデリン沈着が全例にみられ、肝臓の巣状壊死及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少
886 数例にみられた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

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

897 的变化がみられなかったことから、NOAEL を 200 ppm としている (Lynch et al. 2003)
898 (NTP 1992) (AEGL 2011)。

899 • 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/
900 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
901 800 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
902 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
903 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
904 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
905 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
906 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
907 クリット値及び MCHC の減少、800 ppm 群に血小板数の増加がみられた。血液生化学
908 的検査では、雄で全ばく露群に総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質及びカル
909 シウムの増加、ALT、 γ -GTP 及び AST 活性の上昇並びにナトリウムの減少、400 ppm
910 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
911 れた。雌では、全ばく露群に総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質及び尿素窒
912 素の増加、ALT、 γ -GTP 及び AST 活性 (統計的有意差なし)の上昇、400 ppm 以上の群
913 に ALP 活性の上昇、800 ppm 群に CPK 活性の上昇とカリウム及び無機リンの増加がみ
914 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
915 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
916 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、
917 これを含む壊死性変化の増加は認められなかった。又、雄の全ばく露群に肝海綿状変
918 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
919 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
920 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
921 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鈣質沈着
922 の増加が、400 ppm 以上の群で腎臓に好酸体の増加が認められ、800 ppm 群で腎機能障
923 害の増悪、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化の増加と異物性鼻炎の減少が認められ
924 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
925 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
926 及び骨の骨硬化症(自然発生病変)の減少が認められた (Senoh et al. 2004) (JBRC
927 2000a)。

928 • 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/
929 週、2 年間吸入ばく露した。100 ppm 以上の群の雄と 400 ppm 群の雌で体重が減少し、
930 100 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。100 ppm 以上の群の雌雄で、
931 SDH 活性、肝臓相対重量、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性のリポフスチン及びヘ
932 モジデリン蓄積が増加した。400 ppm 群の雌雄で肝細胞の小葉中心性単細胞壊死、100
933 ppm 以上の群の雄で肝限局性嚢胞性変性、100 ppm 以上の群の雄と 400 ppm 群の雌で
934 肝明細胞性細胞巣及び 400 ppm 群の雌で好酸性細胞巣が増加した (Malley et al.1994)
935 (AEGL 2011)。

936

937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976

[マウス]

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

977 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
978 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
979 昇、800 ppm 群で A/G 比の増加、ALT、AST 及び LDH 活性の上昇がみられた。雌は
980 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
981 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
982 昇及び LDH 活性の上昇がみられた。臓器重量では、雄は 50 ppm 以上の群で肝臓の高
983 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
984 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
985 空胞化の減少する個体が増加し、800 ppm 群では、全例に肝臓の単細胞壊死と小葉中
986 心性肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管空胞化の減少が認められた。雌は 50 ppm 群で肝臓
987 の単細胞壊死、800 ppm 群で肝臓の小葉心性肝細胞肥大が認められた。雄の 200 ppm
988 と 800 ppm 群で尿 pH の低下がみられた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

989 • B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹)に、0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時
990 間/日、5 日/週、13 週間全身吸入ばく露した (NPT tox 22)。ばく露関連死は観察されな
991 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
992 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
993 上の雌で、僅か~軽度の小葉心性肝細胞肥大がみられた。雌で用量依存性の発情周
994 期の延長がみられた。雄の精子運動性は、ばく露関連の影響は観察されなかった
995 (Lynch et al. 2003) (NTP 1992) (AEGLE 2011)。

996 • BDF1 マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、0、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/
997 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
998 れず、雌では 400 ppm 群で低下した。全ばく露群で一般状態に異常はみられなかつ
999 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
1000 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
1001 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
1002 102 週及び 104 週で低値がみられた。血液学的検査では、雌雄の全ばく露群で MCV、
1003 MCH、MCHC 及び好酸球比の減少と血小板数の増加がみられ、雄の全ばく露群で、赤
1004 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
1005 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
1006 ロール及びカルシウムの増加、AST、ALT、LDH、ALP 及び CPK 活性の上昇がみられ
1007 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
1008 増加及びグルコースの減少、800 ppm 群で総ビリルビンの増加がみられた。雌の全ば
1009 く露群で、アルブミン、総ビリルビン及び尿素窒素の増加、400 ppm 以上の群で無機
1010 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
1011 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
1012 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
1013 性小増殖巣の増加と小葉中心性の核異型及び単細胞壊死や小葉中心性肝細胞肥大が認
1014 められた。雌の全ばく露群で好酸性小増殖巣の増加と小葉中心性肝細胞肥大が観察さ
1015 れ、単細胞壊死の増加は認められなかった。800 ppm 群に小葉中心性の核異型の増加
1016 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

1017 減少と脾臓に髄外造血の増加、400 ppm 以上の群で腎臓に硝子滴の増加と副腎の皮質
 1018 過形成の減少、800 ppm 群で鼻腔の骨肥厚の発生と嗅上皮の呼吸上皮化生の増加、肺
 1019 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
 1020 生の増加、副腎に紡錘形細胞増生の減少、脾臓に髄外造血の増加、800 ppm 群で鼻腔
 1021 の骨肥厚の発生、鼻腺の呼吸上皮化生、嗅上皮のエオジン好性変化及び呼吸上皮のエ
 1022 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
 1023 嚢胞状内膜過形成の減少が認められた (Senoh et al. 2004) (JBRC 2000b)。
 1024 ・ ICR マウス(雌雄各 78 匹)に、0、25、100、400 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/週、
 1025 18 ヶ月間吸入ばく露した。100 又は 400 ppm の雌雄で体重及び体重増加が増加した。
 1026 100 ppm 以上の群の雄と、400 ppm 群の雌で、肝臓の絶対及び相対重量は増加した。す
 1027 べてのばく露群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大がみられ、肝細胞の小葉中心性単細
 1028 胞壊死及びリポフスチンとヘモジデリンの蓄積を伴うクッパー細胞の過形成の発生率
 1029 が増加し、好酸性細胞巣及び混合細胞巣は濃度依存性に増加した (Malley et al.1994)
 1030 (AEGl 2011)。

1031

1032 [サル]

1033 ・ 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
 1034 露した結果、毒性徴候はみられず、血液学及び血清生化学パラメータの異常もみられ
 1035 なかった (Hurt et al.1991) (AEGl 2011)。
 1036 ・ 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、
 1037 5 日/週、13 週間ばく露した結果、一般状態、体重、血液学的検査、血清生化学検査、
 1038 尿検査、精液検査及び剖検所見に、ばく露関連の変化は観察されなかった (Hurt et
 1039 al.1992) (AEGl 2011)。

1040

1041 経口投与/経皮投与

1042 ・ 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
 1043 混餌投与 (約 12、60、300 mg/kg 体重/日)した結果、全ての群で死亡はみられなかつ
 1044 た。1,000 ppm の雌で肝臓相対重量が僅かに増加したが、病理組織学的所見との相関は
 1045 みられなかった。又、高コレステロール血症及びリン脂質の上昇がみられ、白血球数
 1046 の増加と赤血球数の減少がみられた。5,000 ppm の雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の
 1047 減少がみられた。僅かな貧血、白血球増加、高コレステロール血症及びリン脂質濃度
 1048 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
 1049 た。1,000 及び 5,000 ppm の肝臓相対重量の増加に用量依存性があった (Kennedy &
 1050 Sherman 1986) (SIDS 2003)。
 1051 ・ 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、
 1052 用量依存性の ALT、AST、ALP、コリンエステラーゼ、 γ -GTP、血清及び肝ホモジネー
 1053 トの脂質の変化がみられた (Bainova & Antov 1980) (EHC 1991)。
 1054 ・ 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
 1055 ゼ、肝臓の壊死を伴う死亡がみられた (Kennedy& Sherman 1986) (EHC 1991)。

1056

1057 オ 生殖毒性

1058 吸入ばく露

- 1059 ・SD ラット (1 群 17~18 匹)に、0、221、522 ppm の DMF を妊娠 4~8 日に 6 時間/日吸
1060 入ばく露し、妊娠 20 日に帝王切開した。522 ppm 群で妊娠 13 日以前の早期吸収胚数
1061 と吸収胚率の増加が見られた。221 及び 522 ppm 群で平均胎児体重が減少したが、胎
1062 児の外表、骨格に奇形や変異は認められなかった (AEGL 2011)。
- 1063 ・SD ラット (1 群 21 匹)に、0、30、300 ppm の DMF を妊娠 6~15 日に 6 時間/日で吸入
1064 ばく露した。妊娠 21 日に帝王切開した。300 ppm 群の母動物で妊娠 6~15 日に体重増
1065 加の抑制がみられた (対照群の 78%、 $p<0.05$)。300 ppm 群で胎児の平均体重が減少し
1066 した (対照群の 96%、 $p<0.05$)。胎児の骨格の骨化に変化はみられず、ばく露に関連した
1067 奇形は認められなかった (Lewis et al.1992) (AEGL 2011)。
- 1068 ・雌雄の F344 ラット及び B6C3F1 マウスに DMF を 13 週間全身吸入ばく露した試験
1069 (NPT tox022)で、0、50、200、800 ppm の DMF ばく露群の膣細胞診及び精子検査が実
1070 施された。発情周期の延長がラットでは 800 ppm 群で、マウスでは用量依存的にみら
1071 れた。雄の精子運動性には、ばく露の影響はみられなかった (NPT 1992) (ACGIH
1072 2018)。
- 1073 ・ウサギ(1 群 15 匹)に、0、50、150、450 ppm の DMF を妊娠 7~19 日に 6 時間/日で吸
1074 入ばく露した結果、450 ppm で母動物に体重増加の抑制がみられ、胎児に体重減少や
1075 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
1076 (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。

1077

1078 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 1079 ・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、
1080 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
1081 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
1082 身浮腫、開眼)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- 1083 ・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)
1084 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
1085 ア、胆のう欠損)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- 1086 ・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。
1087 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
1088 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
1089 F2 の同腹児数及び生存児体重の減少、頭骨・距骨の奇形、生殖能の減少、4,000 ppm
1090 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)。

1091

1092 カ 遺伝毒性

- 1093 ・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
1094 があるが、他の多くの試験は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。ネズミチフス
1095 菌 TA1535 の *umu* 試験、酵母の RAD54 発現試験も陰性であった。ヒト及びマウス初代
1096 肝細胞、並びにヒト培養細胞株を用いた不定期 DNA 合成試験は、S9mix の有無にかか

1097 わらず陰性であった。ヒト肝細胞を用いた DNA 切断及び DNA 酸化は陽性、ヒトリン
 1098 パ芽球様細胞を用いた DNA 損傷は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣
 1099 (CHO)細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。
 1100 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
 1101 報告があるが、他の報告は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。CHO 細胞、ラッ
 1102 ト肝細胞 (RL1)及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で 1 件の陽性報告が
 1103 あるが、他の報告は陰性であった。In vivo では、ラットを用いたコメットアッセイは陽
 1104 性、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。ラットを用いた染色体異
 1105 常試験は陰性、マウスを用いた小核試験で 1 件の陽性報告があるが他の報告は陰性で
 1106 あった。ラット及びマウスを用いた優性致死試験及びショウジョウバエを用いた伴性
 1107 劣性致死試験は陰性であった (IARC 1999) (IARC 2018) (MAK 1997) (厚労省)。

1108

1109 生殖細胞変異原性

1110 ・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
 1111 があるが、他の多くの試験は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。マウスリンフ
 1112 オーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験の S9mix 非存在下で 1 件の陽性報告がある
 1113 が、他の報告は S9mix の有無にかかわらず陰性であった。CHO 細胞及びラット肝細胞
 1114 (RL1)を用いた染色体異常試験は陰性、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で
 1115 1 件の陽性報告があるが、もう 1 件の報告は陰性であった。In vivo では、ラットを用い
 1116 たコメットアッセイは陽性、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験は陰性であった。
 1117 ラットを用いた染色体異常試験は陰性、マウスを用いた小核試験で 1 件の陽性報告が
 1118 あるが他の報告は陰性であった。ラット及びマウスを用いた優性致死試験は陰性であ
 1119 った (IARC 1999) (IARC 2018) (MAK 1997) (厚労省)。

1120

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

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

- : 陰性 + : 陽性

1121 キ 発がん性

1122 吸入ばく露

1123 ・ 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
 1124 /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
 1125 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
 1126 ばく露群でみられ、摂餌量の低値が雄の 800 ppm 群と雌の全ばく露群でみられた。雄
 1127 の 400 ppm 以上と雌の 800 ppm で肝細胞腺腫、雌雄の 800 ppm で肝細胞がん、雄の
 1128 400 ppm 以上と雌の 800 ppm で肝細胞腺腫又は肝細胞がん (合計)の発生率の増加が認
 1129 められた。前腫瘍性病変として、雄の 400 ppm 以上及び雌の 200 ppm 以上で肝臓の明
 1130 細胞性小増殖巣、雌雄の 400 ppm 以上で好酸性小増殖巣、800 ppm の雄で好塩基性小
 1131 増殖巣、混合性小増殖巣及び明細胞性小増殖巣の増加がみられた (Senoh et al. 2004)
 1132 (JBRC 2000a)。

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

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

* P<0.05 **P<0.01 (Fisher 検定)

↑ P<0.05 ↑↑ P<0.01

1133 ・ F344 ラット雄 (50 匹/群)に、0 (清浄空気)、200、400 ppm (v/v)の DMF 蒸気を 6 時間/
 1134 日、5 日間/週、104 週間吸入ばく露し、各吸入ばく露群に 0、800、1,600 ppm (w/w)の
 1135 DMF を 104 週間飲水投与した。肝細胞腺腫、肝細胞がん及びその合計の発生率は、対
 1136 照群又は濃度が一致する吸入ばく露単独群と飲水投与単独群のそれぞれと比較して、併
 1137 用ばく露群で増加した。併用ばく露によって誘発された肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生
 1138 率は、吸入と飲水の単一経路ばく露によって誘発された肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計
 1139 よりも大きかった。併用ばく露は腫瘍の悪性度を高めた (Ohbayashi et al. 2009)。

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

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

^a 非吸入及び非飲水ばく露群に比較して、

^b 非吸入ばく露の各濃度の飲水群に比較して、

^c 同濃度の吸入ばく露の非飲水ばく露群に比較して、P<0.05 (カイ二乗検定)

- 1140 ・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/
 1141 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
 1142 ppm 以上の雄と 400 ppm の雌で肝明細胞性小増殖巣、400 ppm の雌で好酸性小増殖巣
 1143 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
 1144 (Malley et al. 1994) (AEGLE 2011)。
 1145 ・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
 1146 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
 1147 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
 1148 雌の 800 ppm 群にみられた。雌雄の全ばく露群で肝臓の肝細胞腺腫及び肝細胞がん、
 1149 雄の 200 及び 400 ppm 群で肝芽腫、雌雄の全ばく露群で肝細胞腺腫、肝細胞がん又は
 1150 肝芽腫(合計)の発生率の増加が認められた。前腫瘍性病変として、雌雄の全ばく露群で
 1151 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
 1152 (Senoh et al. 2004) (JBRC 2000b)。

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

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

* P < 0.05 ** P < 0.01 (Fisher 検定)

↑ P < 0.05 ↑↑ P < 0.01

- 1153 ・ICR マウス (1 群雌雄各 78 匹)に、0、25、100、400 ppm の DMF を 6 時間/日、5 日間/
 1154 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。
 1155 雌雄の全てのばく露群で、好酸性小増殖巣及び混合性小増殖巣の濃度依存性の増加が
 1156 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 (Malley et
 1157 al.1994) (AEGLE 2011)。

1158

1159 ク 神経毒性

- 1160 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

1161

1162 ケ その他の試験

- 1163 ・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)。

1164 ・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
1165 1991)。

1166

1167 (2)ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

1168 ・DMF はかすかなアミン臭を有している (Budavari et al. 1996) (AEGL 2011)。

1169 ・DMF の嗅覚閾値は 0.047~100 ppm の範囲で、100 ppm は recognition 閾値、0.047 ppm
1170 は detection 閾値なのか recognition 閾値なのか報告されていない(EPA 1992) (AEGL
1171 2011)。

1172 ・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
1173 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
1174 1983) (AEGL 2011)。

1175

1176 ア 急性毒性

1177 ・DMF の急性致死データの報告はない (AEGL 2011)。

1178 ・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
1179 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。
1180 即時症状 (immediate symptoms)は皮膚の炎症や充血に限定され、食欲不振が 1~2 日後
1181 に生じた。事故の 62 時間後心窩部痛が生じ、痛みは腹部、胸部及び大腿全体に広が
1182 り、続いて嘔吐が起こった。病院入院時、高血圧を呈し、足の脱力感と協調運動障害
1183 を訴えたが客観的な神経学的変化はみられなかった。僅かな腹部圧痛が認められた。
1184 白血球数及び血清抱合ビリルビンと総ビリルビン、AST 及び ALT 活性の上昇がみられ
1185 た。尿中ポルフォビリノーゲンが、患者が腹痛を経験した 3 日間陽性であった。心電
1186 図で僅かな ST 及び T 波の低下が認められたが退院前に正常に戻った。ばく露後 11 日
1187 目の肝臓の吸引生検で、僅かな隔壁性肝線維症及び単核細胞の集積がみられた。ばく
1188 露後 15 日目の退院時は何の症状もなかった (Potter 1973) (AEGL 2011)。

1189 ・21 歳の男性は、工作中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量及び経路は明らかではな
1190 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
1191 痛及び手と前腕に紅斑性発疹が生じた (DMF との直接皮膚接触を示唆する)。血清アミ
1192 ラーゼレベルは 2,400 IU/L に増加したが、胆嚢造影図及び経静脈性胆道造影は正常で
1193 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、
1194 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
1195 は手と前腕に多くの紅斑性発疹があり、上腹部痛、悪心、嘔吐及び心窩部圧痛を呈し
1196 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
1197 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
1198 て、特に飲酒後において、間欠的な消化器症状、ばく露部位の紅斑、及び掻痒がみら
1199 れた (Chary 1974) (AEGL 2011)。

1200

- 1201 イ 刺激性及び腐食性
- 1202 ・ 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
- 1203 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
- 1204 いた (Potter 1973) (AEGl 2011)。
- 1205 ・ 21 歳の男性は、工作中 DMF に偶発的にばく露し (ばく露量及び経路は明らかではな
- 1206 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)。
- 1207 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
- 1208 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)。
- 1209 ・ ブルガリアのポリアクリロニトリル繊維の製造工場では DMF を 3~5 年間ばく露された
- 1210 29 人の労働者と 28 人の非ばく露労働者の研究で、10~20 ppm 又はその 3~6 倍の
- 1211 DMF のばく露で眼に対する刺激性がみられた (Khinkova et al..1980) (ACGIH 2018)
- 1212
- 1213 ウ 感作性
- 1214 ・ 調査した範囲内では、報告は得られていない。
- 1215
- 1216 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)
- 1217 ・ 合成皮革工場では DMF にばく露した労働者における肝機能異常の有病率について横断的
- 1218 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
- 1219 別、社会的身分及び居住地のマッチした 75 人の非ばく露者である。これらの労働者
- 1220 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
- 1221 剰ばく露が時々あることが明らかになった。ばく露労働者は飲酒後、50 %が消化器
- 1222 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
- 1223 面紅潮[38 %]、動悸[30 %]、頭痛[22 %]、めまい[22 %]、身体潮紅[15 %]、振戦
- 1224 [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、
- 1225 AST、 γ -GTP 及び ALP 活性の上昇がみられた。ばく露労働者で異常なトランスアミナ
- 1226 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
- 1227 ppm 未満の DMF の反復職業ばく露は肝機能を損なう可能性がある」と結論した (Fiorito
- 1228 et al. 1997) (AEGl 2011)。
- 1229 ・ 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
- 1230 及び職場の環境評価が行われた。58 人の労働者が研究に参加し、全員少なくとも一種
- 1231 類の肝機能検査を受けた。46 人は、人口統計学的背景、職歴及び症状のアンケートを
- 1232 終了した。27 人は肝機能評価のため詳細な臨床評価を受けた。労働者は布コーティン
- 1233 グ過程において、換気の悪い区域で溶媒との直接の皮膚接触の防止措置のない状態で
- 1234 DMF にばく露された。アンケートや診療所のインタビューから、46 人中 31 人が胃腸
- 1235 障害、13 人が頭痛やめまい、11 人が飲酒後の顔面紅潮や動悸によって特徴づけられる
- 1236 アルコール不耐症の訴えがあった (飲酒回数は報告されていない)。58 人の労働者中 36
- 1237 人で AST 及び ALT 活性の上昇がみられ、19 人は正常上限の 2 倍、9 人は正常上限の 5
- 1238 倍であった。これら 36 人の従業員は、1 例以外は全て生産ラインの労働者であった
- 1239 (46 人中 35 人、非生産ラインの労働者 12 人中 1 人)。4 人の労働者の肝生検の組織学的
- 1240 検査で、中毒性の肝臓損傷がみられた。血清学的検査及び AST/ALT 比 1 未満によっ

1241 て、2人の感染性肝炎労働者、1人のアルコール性肝疾患労働者が除外された (Redlich
1242 et al. 1988) (AEGL 2011)。

1243 ・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
1244 たラテンアメリカ系男性労働者 41 人と、比較のために雇用前の集団から選ばれた非ば
1245 く露者 111 人において、全ての肝臓酵素プロファイルが測定された。対照群と比較
1246 し、ばく露群で ALT 活性の有意な上昇 ($P < 0.0001$) 及び AST/ALT 比 (1.0 < の比) の減少
1247 がみられたが、AST 活性に差はなかった。次の 14 ヶ月間の職場の継続的な監視で肝機
1248 能障害の新たな症例はなかった。これは、いくつかの技術的变化及び産業衛生上の変
1249 化とプロセスでの DMF 使用量の減少により、ばく露濃度が減少したためと考えられ
1250 た。著者らは、DMF の職場ばく露と肝障害の発生の因果関係は「ほぼ確実」と結論し
1251 た (Fleming et al. 1990) (AEGL 2011)。

1252 ・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
1253 働者の肝機能が検討された。職場気中の DMF 濃度は $< 0.1 \sim 37.9$ ppm の範囲で、ばく露
1254 群の尿中の DMF 代謝物 N-メチルホルムアミド(NMF)の濃度は、就業前 $0.05 \sim 22.0$
1255 mg/L、就業後 $0.9 \sim 100.0$ mg/L の範囲であった。飲酒後の顔面紅潮が非ばく露群で 4 %
1256 に対し、ばく露群で 70 % と高かった。ばく露群で γ -GTP 及び ALT 活性の有意な上昇
1257 がみられた。ばく露労働者はさらに DMF に高ばく露群 ($0.1 \sim 100$ ppm) と低ばく露群
1258 ($0.1 \sim 13.7$ ppm) に、全く飲酒しない群、飲酒 (< 50 g/日) 群及び飲酒 (> 50 g/日) 群に分類
1259 された。 γ -GTP、AST 及び ALT レベルに基づき全ての群について順位和が決定され
1260 た。その結果、慢性職業 DMF ばく露は肝機能を損ない、飲用アルコールは DMF の肝
1261 毒性と相乗的であった (Wrbitzky 1999) (AEGL 2011)。

1262 ・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
1263 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
1264 タは、血清 ALT、AST、 γ -GTP 及び ALP 活性であった (Catenacci et al. 1984) (AEGL
1265 2011)。

1266 ・E.I. Dupont de Nemours & Co. によるコホート研究で、DMF ばく露と健康障害の関連が
1267 調べられた。2つの Dupont 工場 (Waynesboro と Camden) の労働者が、作業歴に基づ
1268 き、現在 DMF にばく露されている、以前 DMF にばく露された、又は DMF にばく露
1269 されていないの 3 群に分類され、5 年間の慢性疾患歴、定期健康診断の所見及び病欠欠
1270 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
1271 肝臓、消化器系及び心血管系に焦点が当てられた。ばく露群と対照群の間に年齢及び
1272 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
1273 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
1274 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
1275 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
1276 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
1277 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
1278 (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1973) (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1944) (AEGL 2011)。

1279 ・平均ばく露濃度 22 mg/m^3 (7.3 ppm) の DMF (範囲 $8 \sim 58 \text{ mg/m}^3$ (2.6~19.1 ppm)) に、平均 5
1280 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)

1281 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
1282 飲酒、喫煙及びカフェイン摂取を一致させた。ばく露群の職歴が点検され、事故によ
1283 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
1284 窮迫 (cardiac distress) 及び肝機能障害を示唆する消化器障害の訴えが頻繁にみられ、流
1285 涙、咳及び喉の乾きを含む呼吸器の刺激症状の増加、 γ -GTP レベルの有意な増加がみ
1286 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
1287 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
1288 及び肝の腫大がみられた。IRIS は消化器障害及び軽度の肝臓異常に基づき、LOAEL は
1289 22 mg/m^3 (7.3 ppm) としている (Cirila et al.1984) (IRIS 1990)。

1290

1291 オ 生殖毒性

- 1292 ・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
1293 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
1294 学物質にもばく露されていたと報告されている。又、DMF のばく露を示す職場の気中
1295 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
1296 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
1297 によるヒトへの明確な証拠を示した報告ではないと判断されている (産衛 2014)。
- 1298 ・台湾の合成皮革工場の DMF ばく露労働者 12 人と、近隣の製造工場の社会経済的にマ
1299 ッチした非 DMF ばく露労働者 8 人を対象に、DMF ばく露濃度、各労働者の勤務直後
1300 の尿中 N-メチルホルムアミド(NMF)濃度及び精液量、精子の濃度、形態並びに運動性
1301 を測定した。ばく露作業者の DMF ばく露濃度は $11.4 \pm 3.9 \text{ ppm}$ 、尿中 NMF 濃度は
1302 $17.9 \pm 8.9 \text{ mg/L}$ であった。DMF ばく露群労働者の精子の運動性は、非 DMF ばく露労働
1303 者に比較し有意に低下していた。運動性パラメータは尿中 NMF と用量反応的に関連し
1304 ていたが、DMF ばく露濃度とは関連していなかった。他の精液パラメータは非 DMF
1305 ばく露労働者に比較し減少したが有意ではなかった (Chang et al.. 2004) (ACGIH
1306 2018)。

1307

1308 カ 遺伝毒性

- 1309 ・合成皮革製造工場働く 22 人の非喫煙女性において、末梢血リンパ球の姉妹染色分体
1310 交換 (SCE) の発生率が、ばく露 DMF 濃度 0.3、0.7 及び 5.8 ppm で、各々、 5.67 ± 1.35 、
1311 7.24 ± 1.53 及び 8.26 ± 1.76 となり、22 人の対応する対照者の SCE 発生率 (各々、
1312 6.57 ± 1.12 、 4.66 ± 0.56 及び 5.63 ± 1.56) と比較し、僅かではあるが有意に高かった。中等
1313 度のばく露群は、0.9 ppm のトルエンにもばく露されていた。ばく露期間は 1.1~9.9 年
1314 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、
1315 統計的有意性にもかかわらず疑問であるとしている (Seiji et al.1992) (MAK 2010b)。
- 1316 ・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
1317 者において、末梢血リンパ球の SCE 頻度の増加はみられなかった (Cheng et al.1999)
1318 (MAK 2010b)。
- 1319 ・DMF とアクリロニトリルに同時ばく露した 26 人の労働者 (各々、最大 8 ppm 及び
1320 17.6 mg/m^3) において、末梢血リンパ球の染色体異常、SCE 及び不定期 DNA 合成の発生

1321 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)。
1322 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
1323 できないとしている (MAK 2010b)。
1324 ・ DMF に職業的にばく露された労働者(ばく露期間 6~7 年)の末梢血液細胞において、
1325 comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に、対照労働者と
1326 比較して有意な差がみられた ($P < 0.05$) (IARC 2018)。
1327 ・ DMF 蒸気にはばく露された男性労働者(ばく露レベルは示されていない)の尿中の DNA 付
1328 加体を高感度 LC/MS 法で測定した。DMF の代謝中間体 Methylisocyanate から生成され
1329 る DNA 付加物 N4-(N-methylcarbamoyl)cytosine (N4-NMCC)が、職業的にばく露された
1330 被験者 32 人中 10 人で 31~172 ng/L の濃度で検出された (検出限界 8 ng/L)。DMF ばく
1331 露のない 24 人の被験者の尿では、N4-NMCC は検出されなかった (IARC 2018)。
1332 ・ 末梢血中の白血球におけるミトコンドリア DNA の変化(共通欠失 (Δ mtDNA4977)と
1333 mtDNA コピー数)が、合成皮革工場の男性労働者 13 人で検討された。DMF ばく露は、
1334 大気サンプリング (中央値、10.59 ppm、範囲、6.65-34.38 ppm)と、バイオマーカーで
1335 ある NMF (実際には HMMF+NMF、中央値、13.77 mg/L、範囲、7.47-73.64 mg/L)と
1336 AMCC (中央値、40.70 mg/L、範囲、6.76-442.24 mg/L)の尿分析により検討された。
1337 DMF ばく露労働者にみられた値は、年齢、勤続年数、喫煙、飲酒の習慣が一致した対
1338 照労働者の値よりも有意に高かった。さらに、10 ppm (許容ばく露限界)以上の濃度の
1339 DMF ばく露労働者とそれ以下の濃度の DMF ばく露労働者を比較すると、両パラメー
1340 タはばく露依存性を示すようであった。 Δ mtDNA4977 の頻度は、AMCC の尿中濃度が
1341 高い (40 mg/L 以上)労働者においても有意に上昇していた。一方、NMF 濃度が比較的
1342 高い (15 mg/L 以上)労働者では、mtDNA コピー数の上昇が認められた (IARC 2018)。

1343

1344 生殖細胞変異原性

1345 ・ 合成皮革製造工場で働く 22 人の非喫煙女性において、末梢血リンパ球の姉妹染色分体
1346 交換 (SCE)の発生率が、僅かではあるが有意に高かった。DMF にばく露された労働者
1347 において、染色体異常の発生率が、対照者と比較して増加したと報告されているが、
1348 アクリロニトリルにもばく露されていた。DMF にばく露された労働者の末梢血液細胞
1349 において、comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に対照
1350 者と比較して有意な差がみられた。DMF にばく露された男性労働者で尿中に DNA 付
1351 加体が検出された。

1352

1353 キ 発がん性

1354 ・ 航空機修理労働者 (コホート研究)
1355 DMF のヒト発がん性については、Ducatman ら (1986)が 1981 年~1983 年に発生した 3
1356 例の精巣胚細胞がんのクラスターの調査から始まった。この 3 例の精巣がん (期待値 1
1357 未満)は、米国ノースカロライナ州にある米国海軍航空整備工場 F4 ファントムジェ
1358 ット機の外装や外装電気部品の修理中に DMF にばく露された白人の修理工 153 人に
1359 発生した。この発見を契機に、2 つのグループの民間航空機修理労働者の精巣がんの
1360 評価が行われ、同じ論文で報告された。この 2 つのグループの労働者は、カリフォル

1361 ニア州の海軍航空会社の整備施設で働いていた。これらのグループのうち第1グループは、ノースカロライナ州の労働者と同様に、F4 ファントムの修理も行っており、
1362 DMF にばく露されていたが、第2グループの労働者は、F4 ファントムではなく、さま
1363 まざまな海軍航空機の修理を行っており、DMF にはばく露されていなかった。カリフ
1364 ォルニアの施設では、F4 ファントムの作業歴のある男性 680 人のうち、4 人が精巣胚
1365 細胞がんと診断された。このグループの男性は、1970 年～1983 年の間に推定 19,040
1366 人年の経験があり、この所見は、国の罹患率と比較して 4 倍[4.21 ; 95%信頼区間 (CI),
1367 1.15-10.78]の罹患率の増加を示している (P<0.02)。[ワーキンググループはこの論文で
1368 報告された期待値が年齢調整されたものかどうかは明らかではなかったとしている。]
1369 対照的に、非ばく露労働者(F4 ファントムを修理しなかった)の 446 名の男性には、精
1370 巣胚細胞がんの診断はなかった。F4 ファントムの修理に関わったノースカロライナ州
1371 とカリフォルニア州の集団の中で、がん (5 つの精上皮腫と 2 つの胎児性がん)と診断
1372 された男性は、診断前に航空機の修理歴が長かった。
1373 海軍の航空修理施設 (軍用機の修理専用)では、修理作業者がテフロン・塗料や染料、
1374 溶剤、金属などを含む表面コーティング剤や、それに関連した乳化剤、界面活性剤に
1375 ばく露される機会があった。2 つの施設での F4 ファントムの修理に特有の比較的管理
1376 されていない工程として、80%DMF 溶液を屋外で電気ケーブルに吹き付け、ケーブル
1377 表面のエラストマーコーティングを溶かすのに十分な量を使用していた。この作業は
1378 開放型で、特に換気はしていなかったが、かなりの量を吸入及び経皮的にばく露した
1379 と報告されている。調査時点では、このプロセスは 10 年以上使用されていなかった。
1380 正式なばく露モデルは作成されなかった。両施設の 7 人の症例(年齢層 30～46 歳)のう
1381 ち、3 人がこのプロセスの設定と使用に直接関与したと報告し、他の症例は近くでば
1382 く露されたと回想している (Ducatman et al. 1986)。[ワーキンググループは、この軍用
1383 機整備士グループが DMF に呼吸器及び経皮的にばく露していることを認識してい
1384 た。この研究の限界は、定量的なばく露測定が行われなかったことと、がん発生率の
1385 追跡調査が労働者の雇用期間のみであったことであるとしている]。
1386 米国海軍に勤務する民間の修理作業者に関する上記の知見は、1974 年～1979 年までの
1387 米国の現役軍人の精巣がんによる入院を評価する動機となった。この研究では、現役
1388 軍人に 143 例の精巣がんが発生した。全体として過剰なリスクは観察されなかった
1389 が、航空支援技術者では、標準化罹患比 (SIR)が 6.2 (95%CI、1.9-13.0、5 例)であった
1390 (Garland et al. 1988)。[ワーキンググループは、現役の航空支援技術者全般が、DMF の
1391 特殊なプロセスで著しくばく露されている可能性は低いと考えている] (IARC 2018)。
1392 ・皮革労働者 (コホート研究、症例対照研究)
1393 Levin ら (1987)は、DMF が使用されていた皮革なめし工場 (米国ニューヨーク州フル
1394 トン郡)のスプレー工程で働いていた労働者に、精巣胚細胞がんが 3 例集中して発生し
1395 たことを報告した。診断時の年齢は 25～36 歳で、1982 年～1984 年の間に発生し、診
1396 断前に 8～14 年間スプレー工程で働いていた。この報告書では、DMF と「染料」以外
1397 の他の潜在的なばく露については触れられていない (IARC 2018)。
1398 さらに調査では、米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH)の職員を含むチームが、同
1399 じ施設で部分的になめした皮のスプレー工程のエアサンプリングを行った。この調査
1400

1401 の時点で、この施設はなめし工程で DMF の使用を中止していたため、エアサンプリ
1402 ングでは DMF は検出されなかった。この調査では、DMF が過去にスプレー工程で使
1403 用されていたことが判明した。染料、顔料、表面コーティング剤、DMF を含む溶剤な
1404 どのばく露が確認された。DMF 使用の中止後のサンプリングでは、2-ブトキシエタノ
1405 ールを含む数種類のグリコールエーテルが最大 10.9 ppm 検出された。上記の皮なめし
1406 工場の労働者 80 人を対象とした精巣がんのコホート研究では、州の Surveillance,
1407 Epidemiology and End Results (SEER)のデータと比較して、SIRが 40.5 (95%CI, 8.1-
1408 118.4)であった (CDC 1989) (IARC 2018)。

1409 さらに CDC (1989)の報告では、1974 年 1 月～1987 年 3 月までの 20～54 歳の男性住民
1410 の精巣がん症例を対象に、郡レベルで行われた症例対照研究が紹介された。Levin ら
1411 (1987 年)の報告の 3 人の男性に加えて、さらに 7 人の症例が含まれている。又、同じ
1412 登録簿に登録されている、他のがんの診断を受けた同年齢の男性 129 人の対照群を用
1413 いた。10 例中 5 例に皮革関連の職歴があり、その結果、オッズ比(OR)は 5.8 (95%CI,
1414 1.5-22.0)であった (CDC 1989) (IARC 2018)。[ワーキンググループは、最初に検出され
1415 た疾患群を後付けで少人数の計算に含めることで、標準化罹患比の上昇という期待さ
1416 れる結果をもたらす可能性があることを指摘している]。対象となった皮なめし工場の
1417 労働者は、前向き精巣がんスクリーニングプログラムにも登録された。NIOSH の職員
1418 は、83 人の労働者のうち 51 人が参加し、1990 年現在、精巣がんの追加症例は見つか
1419 っていないと報告している (Calvert et al. 1990) (IARC 2018)。

1420

1421 ・化学製品製造労働者 (コホート研究、症例対照研究)

1422 大手化学メーカーが、米国のアクリル繊維製造工場では DMF のみ (2,530 人)、アクリロ
1423 ニトリルのみ (16 人)、どちらでもない (1,130 人)、又は両方(1,329 人)にばく露された
1424 労働者を対象に、がん罹患率 (Chen et al.1988a)及びがん死亡率(Chen et al.1988b)の後ろ
1425 向きコホート研究を実施した。

1426 DMF のばく露があった 2 つのグループを 1 つの後ろ向きコホート (3,859 人)にまとめ
1427 た。検討した期間 (1950～1970 年)の大部分でモニタリングデータは入手できなかった
1428 とことから、ばく露は、労働者の委員会によって「低」、「中」、「高」に分類された。
1429 がんの診断情報は、メーカーの社内がん登録から得たもので、雇用時に限定されてい
1430 る。1956 年～1984 年までの最初のばく露又は最初の雇用から観察人年を算出した。製
1431 造メーカーの登録データは、1973～1977 年の米国の SEER のがん登録データと比較さ
1432 れた。DMF のみにばく露されたコホートでは、がんの発生例が 34 例記録された
1433 (Chen et al. 1988a)。DMF のみにばく露されたコホートの精巣がんは、期待値 1.7 に比
1434 較し 1 例のみであった[標準化相対リスク (SRR)、0.59 ; 95%CI、0.01-3.28]。口腔がん
1435 と咽頭がん(合計)は、DMF のみにばく露されたコホートでは有意に増加したが(観察数
1436 8、期待値 1 [SRR、8.00 ; 95%CI、3.45-15.76])、DMF とアクリロニトリルの両方に
1437 ばく露されたコホートでは増加しなかった。ばく露レベルに関連した用量反応関係は
1438 観察されなかった。

1439 Chen ら(1988b)は、同じ方法を用いて、同集団の全死因とがんによる死亡率を調査し
1440 た。メーカーの死亡率と比較して、口腔がんと咽頭がん(合計)及び肺がんの過剰死亡

1441 がみられたが有意ではなかった (Chen et al. 1988a)[ワーキンググループは、この DMF
1442 製造コホートのばく露特性は、先に引用した航空機修理や皮革加工の研究に比べてよ
1443 り完全であり、航空機や皮革加工の労働者に比べてばく露がよく管理されている印象
1444 を与える。製造現場の DMF 溶液は、一般的に濃度 5%まで、断続的に 5%を超えると
1445 報告されているが、これは航空機の修理工や皮革工が使用する 80%溶液よりも濃度が
1446 低く、大気中の濃度が DMF で 10 ppm を超える場合にはマスクを使用することになっ
1447 ていたが、先に述べた航空機の修理工や皮革工には関係しないようであるとしてい
1448 る] (IARC 2018)。
1449 その後、同じ化学メーカーが、Chen ら (1988a, 1988b)が調査した 1 工場を含む 4 つの
1450 製造施設の男性現役労働者を対象に、1956 年～1985 年まで、会社のがん登録に報告さ
1451 れたがん症例をもとに、DMF へのばく露に関する広範な症例対照研究を行った。研究
1452 対象集団には、現在雇用されている労働者の中で確認された症例のみが含まれた。各
1453 症例には、コホート全体から 2 人の対照者が、雇用年、出生年、性別、工場、給与レ
1454 ベルに基づいて症例労働者とマッチされた。この研究では、空気中の DMF とその尿
1455 中代謝物の測定を含め、先のがん罹患率及び死亡率の研究 (Chen et al. 1988a, 1988b)で
1456 用いられたものよりも詳細なばく露評価を行った。平均及びピーク時のばく露を考慮
1457 した。データが入手できない場合は、後年のばく露データを用いて外挿した。ばく露
1458 の分類はより包括的なものであったが、最終的には先のコホート研究で用いられたも
1459 のと同様で、「低」、「中」、「高」、「なし」である。大気中の DMF の幾何平均濃度は、
1460 低濃度群では 1～2 ppm (3～6 mg/m³)、高濃度群では 10 ppm (30 mg/m³)を超えていた。
1461 高濃度群では、空気中の濃度が 50 ppm (149 mg/m³)を超える可能性があった。OR の算
1462 出には、Mantel-Haenszel 法と多重ロジスティック回帰法を用いた。ばく露歴がある場
1463 合の精巣がんの OR は 0.99 (90%CI, 0.22-4.44 ; ばく露 3 例)であった。ばく露の程度に
1464 よる精巣がんの OR は、低濃度ばく露では 0.86 (90%CI, 0.09-8.56)、中濃度ばく露では
1465 11.6 (90%CI, 0.47-286 ; ばく露症例 2 人、ばく露対照 2 人)であった。高ばく露のカテ
1466 ゴリーでは症例はなかった。同じデータセットを、ばく露期間で検討した。精巣がん
1467 の OR は、ばく露期間が 10 年未満の労働者で 1.28 (90%CI, 0.14-7.12)、ばく露期間が
1468 10 年以上の労働者では症例がなかった。口腔がんと咽頭がんは、全ての施設を合わせ
1469 ても有意な増加は認められず、その他の調査対象となったがん部位も同様であった。
1470 [ワーキンググループは、これらの研究の解釈は、精巣がんの症例数が少ないことと、
1471 現役労働者に発生した症例に限定されていることで制限されていることを指摘してい
1472 る] (Warrath et al. 1989) (IARC 2018)。

1473

1474 発がんの定量的リスク評価

1475 ・ (IRIS 1990) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2020)に、ユニットリスク
1476 に関する情報なし(2021/08/06 検索)。

1477

1478 発がん性分類

1479 IARC : グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性がある (IARC 2018))

1480 根拠：航空機修理労働者及び皮革なめし工場労働者を対象とした研究で、DMF ばく露
1481 と精巣がんととの間に正の関連があることが示されたが、化学製品製造労働者を
1482 対象とした研究では精巣がんの過剰発生はなかった。これらの研究では偶然性
1483 や他の職業的ばく露による交絡を排除することはできなかった。以上から DMF
1484 のヒトにおける発がん性は限定的な証拠があるとした。
1485 ラットの2年間の吸入試験で、雌雄ともに肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝細胞腺
1486 腫又はがん(合計)の発生率が増加し、最高用量では雌雄ともに肝細胞腺腫及び
1487 肝細胞がんの発生率が有意に増加した。マウスの2年間の吸入試験で、DMF
1488 のすべてのばく露群の雌雄において、肝細胞腺腫、肝細胞がん、及び肝細胞腺
1489 腫、肝細胞がん又は肝芽腫(合計)の発生率が増加し、用量反応関係がみられ
1490 た。又、雄では肝芽腫の発生率が増加した。雄ラットの吸入と経口投与(併用)
1491 の試験では、DMF は、併用、経口投与のみ、及び吸入のみの各群で、肝細胞
1492 腺腫、肝細胞腺腫又はがん(合計)の発生率が増加した。又、経口投与のみの1
1493 群及び吸入+経口投与の全群において、肝細胞がんの発生率が増加した。以上
1494 から DMF の動物における発がん性は十分な証拠があるとした。
1495 ヒトの発がん性について限定的な証拠、実験動物の発がん性で十分な証拠が
1496 あることからグループ 2A に分類されている。

1497
1498 ACGIH：A3(確認された動物発がん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)(設定年
1499 2018)(ACGIH 2018)
1500 根拠：200 pm 以上の DMF を2年間吸入ばく露されたラット及びマウスで肝細胞がん
1501 の発生がみられたこと、DMF にばく露された労働者の疫学研究で、ばく露に関
1502 連したがんの明確な過剰発生はみられていないこと、遺伝毒性試験の大部分は
1503 陰性であったことから A3 とする。

1504
1505 日本産業衛生学会：2A(2020年提案)(産衛 2020b)
1506 根拠：日本産業衛生学会は、1991年にN、N-ジメチルホルムアミド(DMF、N,N-
1507 Dimethylformamide)の発がん性分類を2Bとした。一方、国際がん研究機関
1508 (IARC)は、1999年のモノグラフ vol.7で発がん性分類をグループ3とした。
1509 IARCは、新たな知見を踏まえて発がん性分類を評価し、2018年のモノグラフ
1510 vol.115でDMFについてグループ2Aとした。日本産業衛生学会は、DMFの発
1511 がん性分類について検討した。
1512 疫学研究は、航空機修理従事者、皮革なめし従事者、化学薬品製造従事者を
1513 対象としたものがある。米軍の航空機修理施設において、DMF 取扱い作業工程
1514 とその周辺業務に従事した白人男性153名から3名の精巣胚細胞腫瘍の発生が
1515 報告された。本事例を受け、DMF ばく露が確認されている航空機修理施設の男
1516 性680名(DMF ばく露群)と DMF ばく露がない同施設の男性446名(非ばく露群)
1517 を対象に調査が行われた。DMF ばく露群から4名の精巣胚細胞腫瘍の発生が確
1518 認され、非ばく露群からは腫瘍の発生が確認されなかった。DMF ばく露群の罹
1519 患率は、国家統計の罹患率に比し4.21倍(95%信頼区間；1.15–10.78、 $p<0.02$)高

1520 かった。米国の皮革なめしの吹き付け工程の DMF 取扱い作業従事者において 3
1521 名の精巣腫瘍の症例が報告された。これを受け、皮革なめしの吹き付け工程従
1522 事男性 80 名を対象にコホート調査が行われた。標準化罹患比は、ニューヨーク
1523 州の期待罹患数を基に算出すると 40.5 (95%信頼区間、8.1-118.4)だった。さら
1524 にこの 3 名の症例を含む精巣腫瘍と診断された男性 10 名を症例群、同年齢の
1525 129 名を対照群として症例対照研究が行われた。精巣腫瘍発生への皮革産業従
1526 事歴の寄与は、オッズ比 5.8 (95%信頼区間 1.5-22.0)だった。

1527 動物実験は、BDF1 マウスと F344 ラット (雌雄 50 匹/群、6 週齢)に純度
1528 99.8%以上の DMF を 0、200、400、800 ppm の濃度で、1 日に 6 時間、週に 5
1529 日、104 週にわたり吸入ばく露した実験が行われている。その結果、雄マウス
1530 に肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽腫、雌マウスと雌雄ラットに肝細胞腺腫と肝
1531 細胞癌の有意($p<0.01$)な発生増加が認められた。又、雄の F344 ラット (50 匹/
1532 群、6 週齢)に純度 99.5%以上の DMF を 104 週間にわたり吸入ばく露、飲水投与
1533 又は吸入ばく露と飲水投与の複合投与をした実験でも、肝細胞腺腫や肝細胞癌
1534 の発生増加がみられている。これらの結果から、DMF の発がん性について動物
1535 実験からの証拠は十分であると考えられる。

1536 DMF は酸化ストレスが示唆されている。疫学調査においては、ばく露者の血
1537 中 superoxide dismutase(SOD)が非ばく露者に比し有意に増加していた。人の肝細
1538 胞を用いた *in vitro* 試験、人の白血病細胞を用いた *in vitro* 試験において 活性酸
1539 素種(ROS)の増加、人の結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験ではグルタチオンの減
1540 少が認められた。ラットを用いた *in vivo* 試験では、DMF の腹腔内投与により肝
1541 臓のグルタチオンの減少、マウスへの混餌によるグルタチオンの減少が認めら
1542 れた。マウスのリンパ腫細胞を用いた *in vitro* 試験では、DMF の代謝物質であ
1543 る N-Methylformamide によってグルタチオンの減少が認められた。抗酸化作用
1544 を有するグルタチオンの減少は、酸化ストレスをもたらすと考えられる。又、
1545 DMF による細胞増殖が示唆されている。ヒト白血病細胞を用いた *in vitro* 試験
1546 で、アポトーシス、DNA 断片化、ラットを用いた *in vivo* 試験で肝細胞の細胞増
1547 殖が認められた。

1548 ヒト疫学研究における発がん性は、DMF 取扱い作業者に精巣腫瘍の症例がみ
1549 られるが、業務歴以外の人種、喫煙歴、精巣の疾患や外傷、混合ばく露等の危
1550 険因子による調整は十分でなく限定的と判断する。動物実験における発がん性
1551 は、マウス、ラットにおける吸入実験において DMF 投与による腫瘍発生の増
1552 加が認められていることから十分と判断する。発がんメカニズムは、DMF によ
1553 る酸化ストレス、細胞増殖が *in vitro* 試験、*in vivo* 試験により認められており十
1554 分であると判断する。以上から、日本産業衛生学会は、DMF の発がん性分類を
1555 第 2 群 B から第 2 群 A へ変更することを提案する。

1556
1557 DFG MAK : 4 (設定年 2015) (MAK 2019)

1558 EU CLP : 情報なし (EU CLP)

1559 NTP 14thROC : 情報なし (NTP 2016)

1560 US EPA : 情報なし(IRIS 1990)

1561

1562 ク 神経毒性

1563 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

1564

1565 (3)許容濃度の設定

1566 ACGIH TLV : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2018)、Skin (設定年 1966) (ACGIH 2018)

1567 根拠 : TLV-TWA 5 ppm (15 mg/m³)が DMF の職業ばく露に勧告される。この値は肝臓に対す
1568 る有害作用及び眼と上気道に対する刺激性を最小化することを意図する。

1569 ラット及びマウスに 0、25、100、400 ppm の DMF を 2 年間吸入ばく露した試験
1570 (Malley et al. 1994)における DMF による肝臓の形態学的変化(例えば肝臓重量の増
1571 加、小葉中心性肝細胞肥大)に基づき、25 ppm がラットでの NOAEL 及びマウスで
1572 の LOAEL であった。いくつかの要因が TLV-TWA 値を導き出した基礎として上記
1573 のデータを支持している。DMF にばく露された労働者のいくつかの疫学研究で、肝
1574 臓酵素の変化及びアルコール不耐性は 10 ppm 未満で起こるが、経皮ばく露の可能
1575 性が大きいため、大気中濃度測定では DMF の全ばく露を過小評価している可能性
1576 がある。又げっ歯類における代謝はヒトと質的に類似している。最後にヒト (WHO
1577 1991)と動物 (Kennedy and Sherman 1986)における研究で、眼と上気道の刺激性が示
1578 されており、少数の労働者の研究では、10 ppm 以下の濃度 (Tomasini et al.1983、
1579 Cirila et al. 1984、Cai et al. 1992)で、刺激性の可能性を示唆しているが、労働者の研
1580 究はいくつかの限界があり、複数の溶剤の複合ばく露の可能性がある。ラット (マ
1581 ウスではなく)の亜急性試験は、眼と上気道の刺激性を高濃度の DMF (>400 ppm)で
1582 のみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。

1583 ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et
1584 al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973, Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)を
1585 含む全身毒性は、Skin 表記を正当化する。経皮ばく露はこの物質の全ての毒性に著
1586 しく寄与しているので、気中 TLV-TWA は DMF との皮膚接触の防止に依存してい
1587 る。

1588 200 ppm 又はそれ以上の DMF に 2 年間吸入ばく露されたラットとマウスに肝細胞
1589 がんの発生(Senoh et al. 2004)がみられたこと、DMF にばく露された労働者の疫学研
1590 究で、ばく露に関連したがんの明確な過剰発生がみられなかったこと、及び遺伝毒
1591 性の大部分は陰性であったことから、がん原性は A3 (確認された動物発がん性因子
1592 であるが、ヒトとの関連は不明)である。

1593 RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。

1594 DMF は BEI が勧告される物質である (ACGIH 2018)。

1595

1596 ACGIH : BEI 尿中 N-メチルホルムアミド* ; 30 mg/L

1597 尿中 N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン ; 30 mg/L Sq (設定年 2017)

1598 (ACGIH 2017)

1599 *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
1600 (HMMF)の合計

1601 根拠：NMF と HMMF を合計した総 NMF は、DFM のすべての経路からのばく露による肝
1602 臓障害から殆どすべての労働者を保護することを意図する。DMF の液体及び蒸気は
1603 皮膚から大量に吸収されるので、大気からだけのばく露に基づく BEIs は、保護のため
1604 には不十分である。尿中の総 NMF の健康に基づく BEI を支持する十分なデータがあ
1605 る。

1606 1 日の労働後に採取された尿の総 NMF が、DMF ばく露のモニタリングに勧告され
1607 る。尿中 30 mg/L の総 NMF の BEI は、その日のばく露を反映し、肝臓機能の変化か
1608 ら殆どすべての労働者を保護する。アルコール不耐性又はアルデヒド脱水素の欠損
1609 した労働者は、勧告された BEI 以下で顔面紅潮を示すかもしれない。

1610 N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン (AMCC)の BEI は、肝臓障害か
1611 らばく露経路にかかわらず殆どすべての労働者を保護することを意図する。AMCC
1612 は毒性のある DMF の中間代謝物メチルイソシアネートの代謝物で、DMF ばく露後
1613 NMF よりゆっくりと排泄される。尿中 AMCC 濃度は、DMF ばく露の潜在的な毒性
1614 と週の総ばく露の両方の指標に役立つ。尿中 AMCC と肝臓に対する作用に関連する
1615 データは限定的である。

1616 AMCC の BEI は、1 週間の労働の最終日の労働後に採取した尿で、30 mg/L であ
1617 る (ACGIH 2017)。

1618

1619 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)
1620 (産業医学 1973) (産衛 2020a)

1621 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。

1622 ①Massmann は、ラット及びネコに 100、230、450 ppm の DMF を 1 日 8 時間 120 日間
1623 吸入させ、ラット、ネコともに 450 ppm ばく露群のみに死亡例を見いだした。又
1624 100 ppm ではネコのみの中毒症状を 100 ppm ではネコ、ラットともに異常を認めな
1625 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
1626 変性と細胞壊死を、高濃度ばく露では広汎な肝障害を認めている。又、アクリルニ
1627 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
1628 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
1629 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
1630 振、悪心などの自覚症が多く、又、正常範囲内ではあるが心電図の変化を示した例
1631 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
1632 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
1633 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
1634 づいている。

1635 ②Hofmann は、ネコを用いた実験で、300 ppm、1 日 6 時間、10 ヶ月間のばく露により
1636 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
1637 いる。

1638 ③Clayton らは 23 ppm 5.5 時間と 426 ppm、30 分間 合計 6 時間(時間荷重平均 57 ppm)
1639 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
1640 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
1641 縮期血圧の低下など)と、心筋の退行変性の組織像を認めている。又血清コレステロ
1642 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
1643 ンエステラーゼ活性値の軽度上昇及び BSF 値の上昇(イヌ)、肝の脂肪含有の軽度増
1644 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、
1645 腎、副腎及び胸腺に変化を認めている。彼等はこの実験結果と上記 Massmann の現
1646 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
1647 べきであるとしている。

1648 ④Martelli は、DMF 作業者に悪心、胸やけ、全身違和感、上腹痛や時には肝腫ならび
1649 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
1650 きであるとしている。

1651 ⑤Reinl らはポリアクリルニトリル繊維の紡糸工場の 13 例の中毒事例を報告してい
1652 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
1653 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、
1654 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
1655 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
1656 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。

1657 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
1658 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
1659 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
1660 者が見いだされていないことから、10 ppm という許容濃度は妥当なもの判断され
1661 ている。

1662 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
1663 て、8 時間荷重平均の許容濃度としては、10 ppm を採択するのが妥当であると考え
1664 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
1665 で、経皮吸収に対する注意も必要である (産業医学 1973)。

1666 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
1667 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
1668 2014)。

1669
1670 DFG MAK : 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2005)、ピークばく露制限カテゴリーII(エクスカーシ
1671 ョンファクター2) (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで) (設定年 2011)、H (設
1672 定年 1969)、妊娠リスクグループ B (設定年 2017) (MAK 2019)

1673 根拠 : MAK 値

1674 MAK 値導出の出発点は、小葉中心性肝細胞肥大の BMDL₀₅ 及びマウス肝臓の単細胞
1675 壊死の LOAEL 25 ppm、ラット肝臓の単細胞壊死の NOAEL 25 ppm である (Malley et
1676 al.1994)。ラット、マウス及びヒトの種差に関する考察に基づいて、ヒトは発がん性
1677 試験で使用されたマウスよりも N,N-ジメチルホルムアミドの肝臓毒性作用に対する

1678 感受性が低く (Malley et al. 1994)、ラットの NOAEL が MAK 値導出のためのより適切
1679 な出発点であると考えられる。

1680 MAK 値の算出では、職場での呼吸量の増加を考慮に入れる必要がある。動物実験と
1681 比較して、職場での呼吸量の増加は摂取量が 1.5 倍に増加し、職場での 1 日のばく露
1682 時間(6 時間ではなく 8 時間)が 1.33 倍長くなる (根拠「職場での呼吸量の増加」2017)。
1683 重要な発がん性試験では、マウスは全身ばく露された。しかし、N,N-ジメチルホルム
1684 アミドは気相から皮膚及び肺を介してほぼ同量が吸収されるため(補遺 2016)、身体活
1685 動が増加しても皮膚吸収は同じであると仮定した場合、皮膚及び吸入摂取による総負
1686 荷に占める呼吸量の増加の割合は、1.5 から 1.25 に減少する。したがって、より長い
1687 毎日の職場負荷と合わせて、動物実験の NOAEL は、職場条件下で対応する濃度の 1.7
1688 倍(1.25×1.33)である。

1689 マウスにおける小葉中心性肝細胞肥大の BMDL 7.8 ppm に基づいて、呼吸量の増加
1690 (1 : 1.7)とマウスの特有の感度を考慮に入れると、4.5 ppm の濃度が得られ、動物試験
1691 データをヒトに外挿する際の係数は不要である。したがって、以前の MAK 値である
1692 5 ppm が保持される。肝臓の単細胞壊死の NOAEL が LOAEL の 25 ppm の 3 分の 1、
1693 つまり 8.3 ppm であると仮定すると、これも 5 ppm の MAK 値になる。

1694 25 ppm のラットの NOAEL に基づいて、動物実験からヒトへのデータの外挿(1 : 2)と
1695 一回換気量の増加(1 : 1.7)を考慮すると、7.4 ppm の濃度が得られる。これにより、5
1696 ppm の MAK 値が確認される。

1697 サルの 13 週間の試験 (Hurt et al. 1992)の NOAEL 500 ppm からの MAK 値は高くなる。
1698 動物数が少ないことを考慮に入れる必要がある。したがって、60 匹のラット又はマウ
1699 スを用いた発がん性試験よりも計算の信頼性は低くなる (MAK2019)。

1700 ピークばく露制限

1701 2012 年の補遺では、DMF のピークばく露制限カテゴリーは、全身作用のため、カテ
1702 ゴリーII に割り当てられた。DMF の半減期は 1~2 時間であるため、エクスカージョ
1703 ンファクター2 (15 分間の平均値が MAK 値の 2 倍まで)が確立された。これに関する
1704 新しいデータはない。したがって、エクスカージョンファクター2 が維持される
1705 (MAK2019)。

1706 生殖毒性

1707 妊娠リスクグループ B への割り当ては維持される。2017 年の補遺では、妊娠リスク
1708 グループ C の前提条件として、1 ppm の DMF のばく露では、発生毒性作用は想定さ
1709 れないと述べられていた。呼吸量の増加(1 : 1.7「MAK 値」を参照)を考慮しても、31
1710 ppm の NOAEL は、1 ppm の濃度に対して十分に大きい。したがって、グループ C の
1711 条件についての言及も維持される (MAK2019)。

1712 発がん性と生殖細胞変異原性

1713 ヒトでの観察や動物実験により、肝臓が特異的な標的臓器であることが示されてお
1714 り、血清中の肝臓特異的酵素の増加や肝細胞の増殖が認められている。長期吸入ばく
1715 露後、DMF は、800 ppm の高ばく露群の雄ラット及び 200 ppm 以上の全ばく露群の
1716 マウスにおいて、肝細胞がんの発生率の有意な増加を誘発した。

1717 多数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験により、DMF には遺伝毒性や生殖細胞変異原性がな

1718 いことが示されている (補足「ジメチルホルムアミド」2010年版(2006年ドイツ語)の
 1719 翻訳を参照)。長期試験の結果、肝臓の腫瘍は慢性的な毒性-再生変化が起こるまで発
 1720 生しないことがわかった。したがって、今回発見された腫瘍は、主に慢性的な損傷の
 1721 結果と考えられる。このことから、壊死性変化を引き起こさないばく露は、がんリス
 1722 クの増加とは無関係と結論づけられる。このような作用機序により、DMF は発がん
 1723 性物質のカテゴリ-4 に分類される。又、長期ばく露においても、5 ppm の MAK 値
 1724 は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。

1725 皮膚吸収

1726 DMF の非常に速く皮膚に浸透する能力は、「H」の指定を保持する必要がある (MAK
 1727 2010)。

1728 感作性

1729 DMF の感作性の証拠はないので、「Sa」又は「Sh」に指定されない(MAK 2010)。

1730

1731 DFG BAT : NMF (N-メチルホルムアミドとN-ヒドロキシメチル-N-メチルホルムアミドの
 1732 合計) 20 mg/L尿 (ばく露作業終了時またはシフト終了時) (設定年2018)

1733 AMCC (N-アセチル-S- (メチルカルバモイル) -L-システイン) 25 mg/g クレアチ
 1734 ニン (ばく露作業終了時またはシフト終了時、長期ばく露の場合は何回かのシフトの
 1735 最後のシフト終了時)

1736 根拠 : 近年、バイオモニタリングパラメータを使用して DMF にばく露された従業員に関す
 1737 るいくつかの研究が発表されているが、MAK 値から、対応する回帰関係を使用し、
 1738 平均値の概念に従って BAT 値を導出できるデータは、Seitz ら (2018) による研究の
 1739 みである。下表に、MAK 値 15 mg/m³ に対するバイオモニタリングパラメーターの
 1740 等価濃度を示した。

1741 その結果、BAT 値は NMF (トータル)20 mg/L 尿、AMCC 25 mg/g クレアチニンの
 1742 ように設定される。

1743

1744 表 呼気中の DMF (mg /m³) と DMF バイオモニタリングパラメータの関係

バイオモニタリング パラメーター	相関式 Y = ax + b	R ²	MAK 値 15 mg/m ³ に対する等価値
尿中 NMF (mg/L 尿)	C _{NMF} = 1,21C _{DMF} + 1.12	0.636	19.3
尿中 AUCC (mg/g クレアチニン)	C _{AMCC} = 1.57C _{DMF} + 2.51	0,494	26.1

1745

1746 NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] (NIOSH)

1747 OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] (OSHA 1988)

1748 UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)

1749 Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk (UK/HSE 2020)

1750 OARS WEEL : 設定なし(OARS)

引用文献

- (ACGIH 2017) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2021 TLVs and BEILs with 9th Edition Documentation (CD-ROM), DIMETHYLFORMAMIDE (2017)
- (ACGIH 2018) American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) : 2021 TLVs and BEILs with 9th Edition Documentation (CD-ROM), DIMETHYLFORMAMIDE (2018)
- (AEGL 2011) Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) of Selected Airborne Chemicals. Volume 10, 1 N,N-Dimethylformamide Acute Exposure Guideline Levels (2011)
- (Amato et al. 2001) Amato G, Grasso E, Longo V, Gervasi PG. Oxidation of N,N-dimethylformamide and N,N-diethylformamide by human liver microsomes and human recombinant P450s. *Toxicol Lett.* 124: 11-19 (2001).
- (Amoore & Hautala 1983) Amoore JE & Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol.* 3: 272-290 (1983).
- (Bainova & Antov 1980) Bainova A & Antov G. Dermal toxicity of dimethylformamide in rats. In: Abstracts of the 5th International Symposium on Occupational Health in the Production of Artificial Fibres, Belgirate, Italy, 16-20 September, 1980, Modena, Permanent Commission and International Association on Occupational Health, pp. 73-74 (1980).
- (BAT 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Dimethylformamid [BAT value documentation in German language, 2019:] Addendum zu N,N-Dimethylformamid
- (Budavari et al. 1996) Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE, Kinneary JF eds. P. 549 in *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drug, and Biologicals*, 12th Ed. Whitehouse Station, NJ: Merck. (1996).
- (CalEPA 2020) California EPA: "Hot Spots Unit Risk and Cancer Potency Values" (updated 2020) (<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixa.pdf>)
- (Calvert et al. 1990) Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE. Testicular cancer, dimethylformamide, and leather tanneries. *Lancet* 1990; 336: 1253-4.
- (Catenacci et al. 1984) Catenacci G, Grampella D, Terzi R, Sala A, Pollini G. Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *G Ital Med Lav.* 6: 157-158 (1984).
- (CDC 1989) Centers for Disease Control (CDC). Testicular cancer in leather workers—Fulton County, New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1989; 38:105-6, 111-4.
- (Chang et al. 2004) Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY, Hsu PC. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril.* 2004; 81: 1589-94.
- (Chary 1974) Chary S. Dimethylformamide: A cause of acute pancreatitis? *Lancet* 2(7876):356 (1974).
- (Chen et al., 1988a) Chen JL, Fayerweather WE, Pell S. Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*, 1988; 30: 813-8.
- (Chen et al., 1988b) Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1b). Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J Occup Med*, 1988; 30: 819-21.
- (Cheng et al. 1999) Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJ. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol.* 73: 282-287 (1999).
- (Cirla et al. 1984) Cirla AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P. Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *G Ital Med Lav.* 6: 149-156 (1984).
- (Craig et al. 1984) Craig DK, Weir RJ, Wagner W, Groth D. Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug Chem Toxicol.* 7: 551-571 (1984).
- (Ducatman et al. 1986) Ducatman, AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol.* 136: 834-836 (1986).

- (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1944) E.I. Dupont de Nemours & Co. The Toxicity of Dimethylformamide with Cover Sheets and Dated 09/24/84 (sanitized). EPA Document 86-890000768S. Microfiche No. OTS 0520887. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. (1944).
- (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1973) E.I. Dupont de Nemours & Co. An Epidemiology Study of Workers Exposed to Dimethylformamide with Attachments and Cover Sheets Dated 09/24/84. EPA Document No. 86-890000788. Microfiche No. OTS 0521260. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. (1973).
- (EHC 1991) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS): Environmental Health Criteria, 114, Dimethylformamide. WHO, Geneva (1991).
- (EPA 1992) EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Reference Guide to Odor Thresholds for Hazardous Air Pollutants Listed in the Clean Air Act Amendments of 1990. 1992 [online]. (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=40610>)
- (EU CLP) The European Chemicals Agency (ECHA): Harmonised classification - Annex VI of Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation) N,N-dimethylformamide (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/2384>)
- (Fail et al. 1998) Fail PA, George JD, Grizzle TB, et al. Formamide and dimethylformamide: Reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod Toxicol.* 12: 317-32 (1998).
- (Farquharson et al. 1983) Farquharson RG, Hall MH, Fullerton WT. Poor obstetric outcome in three quality control laboratory workers. *Lancet.* 1(8331):983-984 (1983).
- (Fiorito et al. 1997) Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T. Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med.* 32: 255-260 (1997).
- (Fleming et al. 1990) Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA. Liver injury in workers exposed to dimethylformamide. *Scand J Work Environ Health.* 16: 289-292 (1990).
- (Garland et al. 1988) Garland FC, Gorham ED, Garland CF, Ducatman AM. Testicular cancer in US Navy personnel. *Am J Epidemiol.* 1988; 127: 411-4.
- (Gescher 1993) Gescher A. Metabolism of N,N-dimethylformamide: Key to the understanding of its toxicity. *Chem Res Toxicol* 6: 246-251 (1993).
- (Hellwig et al. 1991) Hellwig J, Merkle J, Klimish HJ, et al. Studies on the prenatal toxicity of N,N-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food Chem Toxicol.* 29: 193-201. (1991).
- (Hundley et al. 1993a) Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, Kennedy GL Jr. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposure to rats and monkeys. *Drug Chem Toxicol.* 16: 21-52. (1993a).
- (Hundley et al. 1993b) Hundley SG, McCooey KT, Lieder PH, Hurtt ME, Kennedy GL Jr. Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposure in monkeys. *Drug Chem Toxicol.* 16: 53-79 (1993b).
- (Hurtt et al. 1991) Hurtt ME, McCooey KT, Placke ME, Kennedy GL. Ten-day repeated exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicol Lett.* 59: 229-237 (1991).
- (Hurtt et al. 1992) Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL Jr. Thirteen-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol.* 18: 596-601 (1992).
- (IARC 1999) Agents Classified by the IARC Monographs. Dimethylformamide. Vol 71, 1999 (https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf)
- (IARC 2018) Agents Classified by the IARC Monographs. Dimethylformamide. Vol 115, 2018 (https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5409/5f12a3cfc6a2291b8dca418b2d322642ccb8f0fc.pdf)
- (ICSC 2014) International Programme on Chemical Safety (WHO/IPCS) : 国際化学物質安全性カード(ICSC)日本語/英語版 ICSC 番号 0457 (2014)
- (IRIS 1990) US EPA: Integrated Risk Information System (IRIS): Chemical Assessment Summary. N,N-Dimethylformamide (CASRN 68-12-2), Last Revised 10/01/1990 (https://iris.epa.gov/static/pdfs/0511_summary.pdf)

- (Kennedy & Sherman 1986) Kennedy GL & Sherman H. Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem Toxicol.* 9: 147-170 (1986).
- (Kimmerle & Eben 1975a) Kimmerle G & Eben A. Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs. *Int Arch Arbeitsmed.* 34: 109-126 (1975a).
- (Kimmerle & Eben 1975b) Kimmerle G & Eben A. Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. II. Studies in persons. *Int Arch Arbeitsmed.* 34: 127-136 (1975b).
- (Levin et al. 1987) Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E, Braithwaite M, Towne W. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet* 2: 1153 (1987).
- (Lewis et al. 1992) Lewis SC, RE Schroeder SC, Kennedy Jr GL. Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug Chem Toxicol.* 1992; 15: 1-14.
- (Lundberg et al. 1983) Lundberg I, Pehrsson A, Lundberg S, Kronevi T, Lidums V. Delayed dimethylformamide biotransformation after high exposures in rats. *Toxicol Lett.* 17: 29-34 (1983).
- (Lynch et al. 2003) Lynch DW, Placke ME, Persing RL, Ryan MJ. Thirteen-week inhalation toxicity of N,N-dimethylformamide in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci.* 2003; 72: 347-58.
- (MAK 1997) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : Dimethylformamid [MAK Value Documentation, 1997]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb6812e0008>)
- (MAK 2010b) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : Dimethylformamid [MAK Value Documentation, 2010b]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6812e0026b>)
- (MAK 2016) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : N,N-Dimethylformamid [MAK Value Documentation in German language, 2016]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb6812e6017>)
- (MAK 2019) Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG) : The MAK Collection for Occupational Health and Safety : N,N-Dimethylformamid [MAK Value Documentation in German language, 2019]
(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb6812d0067>)
- (MAK 2020) Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT values. (2020)
(https://series.publisso.de/sites/default/files/documents/series/mak/lmbv/Vol2020/Iss2/Doc002/mbwl_2020_eng.pdf)
- (Major et al. 1998) Major J, Hudak A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Naray M, Nagy I, Tompa A. Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environ Mol Mutagen.* 31: 301–310 (1998).
- (Malley et al. 1994) Malley LA, Slone TW, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol.* 23: 268-279 (1994).
- (Montelius et al. 1996) Montelius J, Boman A, Wahlkvist H, Wahlberg JE. The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate, vehicle than acetone/olive oil (4:1). *Contact Dermatitis.* 1996; 34: 428-30.
- (Montelius et al. 1998) Montelius J, Wahlkvist H, Boman A, Wahlberg JE. Murine local lymph node assay for predictive testing of allergenicity: two irritants caused significant proliferation. *Acta Derm Venereol.* 1998; 78: 433-7.
- (Mraz & Turecek 1987) Mraz J and Turecek F. Identification of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, a human metabolite of N,N-dimethylformamide and N-methylformamide. *J Chromatogr.* 414: 399-404 (1987).
- (Mraz et al. 1989) Mraz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Flek J. Differences between rodents and humans in the metabolic toxication of N,N-dimethylformamide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 98: 507-516 (1989).

- (Mraz & Nohova 1992) Mraz J and Nohova H. Absorption, metabolism and elimination of N,N-dimethylformamide in humans. *Int Arch Occup Environ Health*. 64: 85-92 (1992).
- (Mraz et al. 1993) Mraz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD. Investigation of the mechanistic basis of N,N-dimethylformamide toxicity. Metabolism of N,N-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chem Res Toxicol*. 6: 197-207 (1993).
- (NIOSH 2019) NIOSH: NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Dimethylformamide. Page last reviewed: October 30, 2019 (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0226.html>)
- (NTP 1992) National Toxicology Program (NTP) Toxicity Report Series Number 22: NTP Technical Report on Toxicity Studies of N,N-Dimethylformamide (CAS NO: 68-12-2) Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. (1992).
- (NTP 2016) National Toxicology Program (NTP: 米国国家毒性プログラム): 14th Report on Carcinogens (2016). (https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf)
- (Nomiyama et al. 2001) Nomiyama T, Nakashima H, Chen LL, Tanaka S, Miyauchi H, Yamauchi T, Sakurai H, Omae K. N,N-dimethylformamide: significance of dermal absorption and adjustment method for urinary N-methylformamide concentration as a biological exposure item. *Int Arch Occup Environ Health*. 74: 224-8 (2001).
- (OARS) Occupational Alliance for Risk Science (OARS): OARS Workplace Environmental Exposure Levels (WEELs). OARS WEEL TABLE (https://www.tera.org/OARS/PDF_documents/OARS_WEEL_Table.pdf)
- (Ohbayashi et al. 2009) Ohbayashi H, Umeda Y, Senoh H, Kasai T, Kano H, Nagano K, Arito H, Fukushima S. Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to N,N-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci*. 2009; 34: 53-63.
- (OSHA 1988) Occupational Safety and Health Administration (OSHA) : OSHA Occupational Chemical Database. DIMETHYLFORMAMIDE. Last Updated Date : 12/28/2020 (<https://www.osha.gov/chemicaldata/481>)
- (Potter 1973) Potter HP. Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Arch Environ Health*. 27: 340-341 (1973).
- (Redlich et al. 1988) Redlich CA, Beckett WS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA, Miller H, Sigal SL, Shalat SL, Cullen MR. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med*. 108: 680-686 (1988).
- (RTECS 2018) NIOSH: RTECS. Formamide, N,N-dimethyl. Updated December 2018 (<https://www.cdc.gov/niosh-rtecs/LQ200B20.html>)
- (Saillenfait et al. 1997) Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F. Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N,N-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundam Appl Toxicol*. 39: 33-43 (1997).
- (Seitz 2018) Seitz M, Kilo S, Eckert E, Müller J, Drexler H, Göen T. Validity of different biomonitoring parameters for the assessment of occupational exposure to N,N-dimethylformamide (DMF). *Archives of Toxicology*, 2018; 92: 2183–2193
- (Senoh et al. 2003) Senoh H, Katagiri T, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to N, N-dimethylformamide. *J Occup Health*. 2003; 45: 365-75.
- (Senoh et al. 2004) Senoh H, Aiso S, Arito H, Nishizawa T, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to N,N-dimethylformamide. *J Occup Health*. 2004; 46: 429-39.
- (Seiji et al. 1992) Seiji K, Inoue O, Cai SX, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M. Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide. *Int Arch Occup Environ Health*. 64: 65–67 (1992).
- (SIDS 2001) Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) : SIDS Initial Assessment Report For SIAM 13, Dimethylformamide (2001) (<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSIDS/DIMETHYLFORM.pdf>)
- (Tanaka 1971) Tanaka KI. Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat. *Int Arch Occup Health*. 28: 95-105 (1971).

- (UK/HSE 2020) U.K. Health and Safety Executive : EH40/2005 Workplace exposure limits (Containing the list of workplace exposure limits for use with the Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002(as amended)) (Fourth Edition 2020)
(<https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/eh40.pdf>)
- (Ulrich et al. 2001) Ulrich P, Streich J, Suter W. Intralaboratory validation of alternative endpoints in the murine local lymph node assay for the identification of contact allergic potential: primary ear skin irritation and ear-draining lymph node hyperplasia induced by topical chemicals. Arch Toxicol. 2001; 74: 733-44.
- (Walrath et al. 1989) Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S. A case-control study of cancer among DuPont employees with potential for exposure to dimethylformamide. J Occup Med 31:432-438 (1989).
- (WHO/AQG-E) WHO “Air Quality Guidelines for Europe : Second Edition” ,(2000)
(<http://www.euro.who.int/document/e71922.pdf>)
- (WHO/AQG-G) WHO “Air Quality Guidelines – global update 2005
(http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- (Wrbitzky 1999) Wrbitzky R. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. Int Arch Occup Environ Health. 72: 19-25 (1999).
- (化工日 2021) 化学工業日報社：17221 の化学商品(2021)
- (環境省 2002) 環境省環境リスク評価室：化学物質の環境リスク評価(第1巻) [17] N, N-ジメチルホルムアミド (2002) (<http://www.env.go.jp/chemi/report/h26-01/pdf/chpt1/1-2-2-02.pdf>)
- (経産省 2021) 経済産業省：優先評価化学物質の製造・輸入数量(2019年度実績)(2021)
(厚労省) 厚生労働省：職場のあんぜんサイト、変異原性試験(エームス・染色体異常)結果、N,N- Dimethylformamide (N,N-ジメチルホルムアミド)
(<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/pdf/B/B68-12-2.pdf>)
- (産衛 2014) 日本産業衛生学会(JSOH)：生殖毒性物質暫定物質(2014)の提案理由、産業衛生学雑誌 56 巻 5 号(2014)
- (産衛 2020a) 日本産業衛生学会(JSOH)：許容濃度等の勧告(2020年度)、産業衛生学雑誌 62 巻 5 号 198 – 230 (2020)
- (産衛 2020b) 日本産業衛生学会(JSOH)：発がん性分類暫定物質(2020)の提案理由、N,N-ジメチルホルムアミド. 産業衛生学雑誌 62 巻 5 号 246-247 (2020)
- (産業医学 1973) 日本産業衛生学会(JSOH)：炭酸ガス, 二硫化炭素, ジメチルホルムアミド, 石綿粉塵の許容濃度についての提案、ジメチルホルムアミド 産業医学 15: 288-289 (1973)
- (JBRC 1997) 日本バイオアッセイ研究センター：N,N-ジメチルホルムアミドのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書、試験番号 0263、0264、0275、0276 (1997)
- (JBRC 2000a) 日本バイオアッセイ研究センター：N,N-ジメチルホルムアミドのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書、試験番号 0296 (2000)
- (JBRC 2000b) 日本バイオアッセイ研究センター：N,N-ジメチルホルムアミドのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書、試験番号 0297 (2000)