

リスク評価書

No. 1 2 5 (初期)

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

目次

本文	1
別添1 有害性総合評価表	20
別添2 有害性評価書	33
別添3 ばく露作業報告集計表	71
別添4 測定分析法	72

2022年6月

厚生労働省

化学物質のリスク評価検討会

1 1 物理化学的性質 (別添 2 参照)

2 (1) 化学物質の基本情報

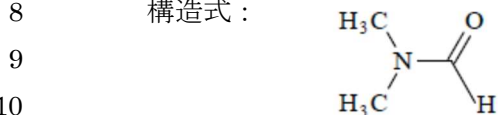
3 名 称 : N,N-ジメチルホルムアミド

4 別 名 : ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、

5 N,N-Dimethylmethane amide、Dimethylformamide、formic acid dimethyl
6 amide、N-formyldimethylamine、DMF、DMFA

7 化学式 : C_3H_7NO / $HCON(CH_3)_2$

8 構造式 :



10 分子 量 : 73.09

11 CAS番号 : 68-12-2

12 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
13 及び有害物)第299号

14 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

15 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
16 害を防止するための指針 (がん原性指針) 対象物質

17

18 (2) 物理化学的性状

19 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)

20

21 (3) 物理的・化学的危険性

22 ア 火災危険性 : 引火性。火災時に刺激性もしくは有毒なヒュームやガスを放出する。

23 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。

24 ウ 物理的危険性 : -

25 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ヒュームを生じる。強
26 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
27 。ある種のプラスチック及びゴムを侵す。

28

29 (4) 生産・輸入量/使用量/用途

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

31 38,000 t 推定 (2019) (化工日 2021)

32 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
33 (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
34 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
35 剤 (無水硫酸,ジシアノエチレンモノマー) (化工日 2021)

36 製造業者：辻本化学工業 (化工日 2021)

37

38 2 有害性評価の結果 (別添 1 及び別添 2 参照)

39 (1) 発がん性

40 ○ヒトに対しておそらく発がん性がある

41 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
42 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
43 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
44 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
45 示す明らかな証拠と考えられた。

46 (各評価区分)

47 IARC：グループ2A (2018)

48 ACGIH：A3 (2018)

49 日本産業衛生学会：2A (2020)

50 DFG MAK: 4 (2015)

51 EU CLP：情報なし

52 NTP 14thROC：情報なし(2016)

53 US EPA：情報なし(IRIS 1990)

54

55 ○閾値の有無：判断できない

56 根拠：「遺伝毒性」の判断を根拠とする。

57

58 閾値ありの場合

59 LOAEL=200 ppm

60 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
61 、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
62 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
63 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
64 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(
65 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
66 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
67 められた。

68

69 不確実係数 UF = 1,000

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

71 評価レベル = 0.15 ppm (0.45 mg/m³)

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

73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112

○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

113 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、
114 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
115 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
116 かつた。

117

118 ○皮膚刺激性／腐食性：あり

119 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
120 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
121 た。

122 ・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
123 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)。

124 ・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
125 れ、2,500 及び5,000 mg/kg体重では軽度の刺激性がみられた。

126 ・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 %
127)であつた。

128 ・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
129 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)。

130 ・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
131 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
132 た。

133 ・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。

134 ・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
135 た。

136

137 ○眼に対する重篤な損傷性／刺激性：あり

138 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
139 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
140 露で眼に対する刺激性がみられた。

141 ・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 %
142 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。

143 ・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
144 ～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
145 下層の血管新生を伴つた中等度の角膜傷害がみられた。

146

147 ○皮膚感作性：なし

148 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
149 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
150 、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
151 示すものではなかつた。

152

153 ○呼吸器感作性：報告なし

154

155 ○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)

156 LOAEL= 22 mg/m³

157 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、
158 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~
159 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、
160 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、
161 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
162 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
163 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
164 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
165 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
166 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
167 に基づき、LOAELを22 mg/m³ (7.3 ppm)としている。

168

169 不確実係数 UF = 10

170 根拠：LOAEL→NOAEL変換 (10)

171 評価レベル = 0.73 ppm (2.2 mg/m³)

172 計算式：22 mg/m³×1/10 =2.2 mg/m³

173

174 <参考>

175 LOAEL = 50 ppm

176 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
177 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
178 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
179 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
180 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
181 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
182 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
183 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
184 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
185 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
186 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
187 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
188 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、
189 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
190 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
191 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、
192 800 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

193 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
194 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
195 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
196 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
197 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、
198 400 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
199 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
200 及び肉芽形成、胸腺の萎縮も少数例にみられた。

201

202 不確実係数 UF = 100

203 根拠：種差(10)、LOAEL→NOAEL変換 (10)

204 評価レベル = 0.38 ppm (1.13 mg/m³)

205 計算式：50 ppm×6/8×1/100 =0.38 ppm

206

207 ○生殖毒性：あり

208 NOAEL = 150 ppm

209 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
210 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
211 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
212 れた。

213

214 不確実係数 UF = 10

215 根拠：種差(10)

216 評価レベル = 11.25 ppm (33.64 mg/m³)

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

218

219 <参考>

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

221 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
222 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
223 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
224 。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
225 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
226 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
227 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
228 が有意ではなかった。

229

230 ○遺伝毒性：判断できない

231 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
232 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

233 .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
234 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
235 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
236 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
237 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。
238 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
239 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
240 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
241 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
242 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
243 た。

244

245 生殖細胞変異原性：誘発する可能性がある。

246 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
247 (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、
248 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、
249 tail extent、Olive tail moment及びtail DNA/total DNA (%)の有意な差、尿中のDNA付
250 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
251 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
252 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
253 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
254 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
255 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
256 スを用いた優性致死試験は陰性であった。

257

258 ○神経毒性：報告なし

259

260 (3) 許容濃度等

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

262 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
263 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
264 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
265 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、
266 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
267 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
268 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
269 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
270 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がある
271 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 1
272 991)と動物 (Kennedy and Sherman 1986)における研究で、眼と上気道の刺激性が

273 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
274 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
275 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。
276 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 (
277 >400 ppm)でのみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。

278 ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et
279 al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973, Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)
280 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
281 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
282 ている。

283 200 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
284 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
285 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
286 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
287 ん性因子であるが、ヒトとの関連は不明)である。

288 RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。

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

290 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)

291 * 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
292 (HMMF)の合計

293 根拠 : NMF と HMMF を合計した総 NMF は、DMF のすべての経路からのばく露による
294 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
295 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
296 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
297 データがある。

298 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
299 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
300 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酵
301 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。

302 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
303 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
304 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
305 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
306 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
307 連するデータは限定的である。

308 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
309 る。

310

311 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)

312 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。

313 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
314 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
315 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
316 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
317 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
318 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
319 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
320 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
321 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
322 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
323 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
324 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
325 えにもとづいている。

326 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
327 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
328 ている。

329 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)
330 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
331 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
332 、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
333 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
334 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
335 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、
336 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
337 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
338 度と考えるべきであるとしている。

339 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
340 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
341 つべきであるとしている。

342 ⑤Reinlらはポリアクリルニトリル繊維の紡糸工場の13例の中毒症例を報告している
343 。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
344 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、
345 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
346 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
347 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。

348 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
349 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
350 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
351 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
352 されている。

353 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
354 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
355 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
356 ので、経皮吸収に対する注意も必要である。

357 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
358 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。

359

360 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
361 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
362 年1969)、妊娠リスクグループB (設定年2017)

363 根拠 : MAK値

364 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
365 壊死のLOAEL 25 ppm、ラット肝臓の単細胞壊死のNOAEL 25 ppmである (Malle
366 y 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
367 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
368 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
369 のより適切な出発点であると考えられる。

370 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
371 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
372 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」
373 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
374 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
375 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
376 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
377 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
378 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
379 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
380 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
381 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
382 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
383 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、
384 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
385 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
386 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。
387 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
388 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)。

389 ピークばく露制限

390 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
391 テグロリー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
392 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

393 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
394 る (MAK2019)。

395 生殖毒性

396 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
397 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
398 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
399 、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
400 プCの条件についての言及も維持される (MAK2019)。

401 発がん性と生殖細胞変異原性

402 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
403 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
404 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
405 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。
406 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
407 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)
408 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
409 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
410 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
411 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
412 、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、
413 5 ppmのMAK値は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。

414 皮膚吸収

415 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
416 AK 2010)。

417 感作性

418 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)。

419

420 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
421 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)

422 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
423 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
424 後のシフト終了時)

425 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
426 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、
427 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
428 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
429 価濃度を示した。

430 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
431 ように設定される。

432

433

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	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

434

435

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

436

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

437

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

438

Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk

439

OARS WEEL : 設定なし

440

441

(4) 評価値

442

○一次評価値 : 0.15 ppm

443

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ベル0.15 ppmを一次評価値とする。

444

445

446

447

448

449

※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。

450

451

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、有害性に即して「リスク評価の手法」に基づき設定している。

452

453

454

○二次評価値 : 5 ppm

455

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。

456

※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」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用している。

457

458

459

460

461

462

○経皮吸収を含む生物学的ばく露指標 : 30 mg/L 尿

463

根拠 : 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH) が勧告している BEI の総 NMF (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) 30 mg/L尿を経皮吸収を含むすべての経路からのばく露の評価指標とした。

464

465

466

467

3 ばく露実態評価

468

(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)

469

平成25年における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

470 作業報告については、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
 471 「溶剤、希釈又は溶媒として使用」、「他の製剤等の原料として使用」、「洗浄を目的とし
 472 た使用」等で、主な作業は「計量、配合、注入、投入又は小分けの作業」、「サンプリング
 473 、分析、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。
 474 対象物質の年間製造・取扱量は、「500kg未満」が30%、「500kg以上1t未満」が9%、「1t
 475 以上10t未満」が33%、「10t以上100t未満」が17%、「100t以上1,000t未満」が9%、「1,00
 476 0t以上」が2%で、作業1回当たりの製造・取扱量は、「1kg未満または1l未満」が19%、「1
 477 kg以上1t未満または1l以上1kl未満」が68%、「1t以上または1kl以上」が13%であった。
 478 また、作業従事労働者数は、「5人未満」が81%、「5人以上10人未満」が10%、「10人
 479 以上20人未満」が5%、「20人以上」が3%であった。
 480 さらに、908作業のうち、1日当たりの作業時間が、「15分未満」の作業が23%、「15分以
 481 上30分未満」の作業が17%、「30分以上1時間未満」の作業が21%、「1時間以上3時間未満
 482 」の作業が24%で、「3時間以上5時間未満」の作業が7%、「5時間以上」の作業が7%であ
 483 り、局所排気装置の設置がなされている作業が65%、全体換気装置の設置がなされている作
 484 業が16%、プッシュプル型換気装置の設置がなされている作業が1%、設備の密閉化がなされ
 485 ている作業が15%であった。

486
487 **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	68%
	1000～	13%
1日当たり 作業時間	～15分未満	23%
	15分～30分未満	17%
	30分～1時間未満	21%
	1時間～3時間未満	24%
	3時間～5時間未満	7%
	5時間～	7%
発散抑制措置	密閉化設備	15%
	局所排気装置	65%
	プッシュプル	1%
	全体換気装置	16%

488
489 (2) 経気道ばく露に係るばく露実態調査結果

490 有害物ばく露作業報告があった357事業場のうち、調査の実施に同意が得られた事業場の中
491

492 から10事業場（平成27年度7事業場及び平成28年度3事業場）を選定して、経気道ばく露に係
493 るばく露実態調査を実施した。

494 対象事業場においては、作業実態の聞き取り調査を行った上で、以下の測定分析法により製
495 造・取扱作業に従事する22人の労働者について個人ばく露測定を行うとともに、31地点につ
496 いてスポット測定、6単位作業場について作業環境測定のア測定を実施した。個人ばく露測定
497 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）を算定するとと
498 もに、統計的手法を用い最大値の推定を行い、実測値の最大値と当該推定値のいずれか大きい
499 方を最大値とした。

500

501 ○測定分析法（詳細な測定分析法は別添4に添付）

502 ・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

503 ・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

504

505 ○対象事業場における作業の概要

506 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
507 った。

508 DMFの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
509 入・攪拌）」（10分）、「タンク交換」（5分）、「コーティング」（120～170分間）、「洗
510 浄」（4～60分間）等であった。

511 また、作業環境は、調査した作業については、「タンクの採取口からのサンプリング作業」
512 を除き、全て屋内で行われていた。屋内作業のばく露防止対策としては、53作業中42作業で
513 局所排気装置が設置されており、23作業で呼吸用保護具（有機溶剤用防毒マスク）が使用さ
514 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データを除く18データを評価データ
518 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。

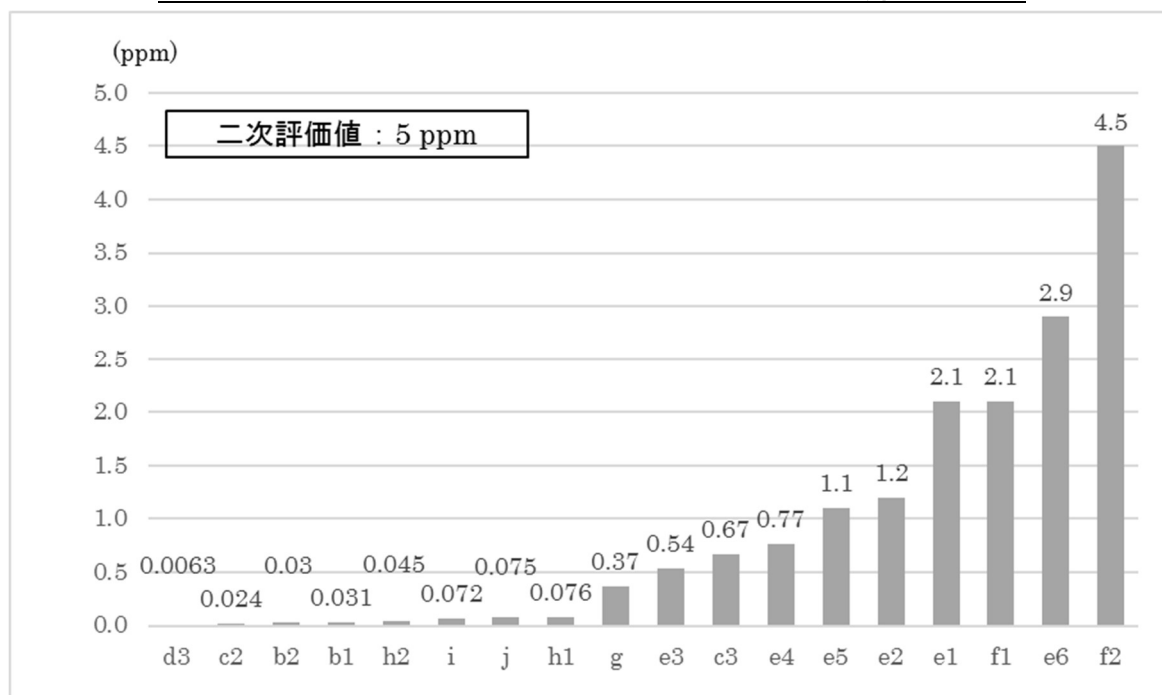
524 なお、上位10データでの区間推定上側限界値（信頼率90%、上側5%）は5.7 ppm（参考値
525 ）となった。

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

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

535

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

536

537

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

538

(KS検定にはエクセル統計2012を用いた)

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、17名（定量下限値未満
555 の1名を含む。）中に二次評価値5 ppmを超える作業者が1名いたが、尿中代謝物の測定結果
556 では、総NMFの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

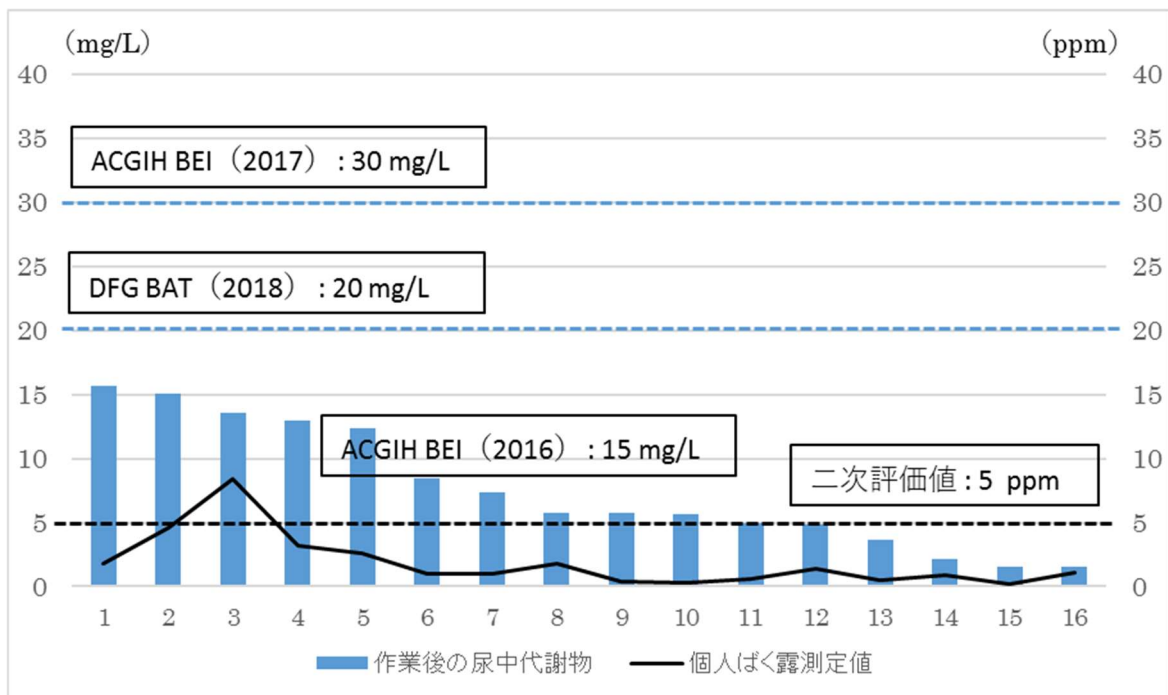
560 ○保護手袋の使用状況

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、尿中代謝物の測定結果による経皮吸
572 収を含むDMFの最大ばく露量（尿中の総NMFの最大測定値）は15.7 mg/Lであり、生物学的
573 ばく露指標30 mg/Lを下回っているものの、個人ばく露測定結果による経気道ばく露に係る
574 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 ppmを超えてい
575 ることから、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。

576 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
577 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
578 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
579 る必要がある。

580 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
581 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。

582 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、
583 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
584 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
585 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
586 実施することが必要である。

587

588

589
590
591

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、腭臓と

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</p> <p>NOAEL = 150 ppm</p> <p>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</p> <p>根拠：種差(10)</p> <p>評価レベル = 11.25 ppm (33.64 mg/m³)</p> <p>計算式：150 ppm×6/8×1/10(種差)=11.25ppm (33.64mg/m³)</p> <p><参考></p> <p>ヒトにおいて以下の報告(Chang et al. 2004)がされている。</p> <p>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</p> <p>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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>オ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> LOAEL=200 ppm</p>

有害性の種類	評価結果
	<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 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) 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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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はある。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、DMF 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酵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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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、悪心などの自覚症状が多く、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。また、血清コレステロールの増加(ラット、ウサギ、イヌ)、アルカリフォスファターゼの上昇、血清コリンエステラーゼ活性値の軽度上昇及び 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</p>

有害性の種類	評価結果
	<p>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状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して判断されている。</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られる。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 値導出のためのより適切な出発点であると考えられる。</p>

有害性の種類	評価結果
	<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>

有害性の種類	評価結果			
	表 呼気中の DMF (mg /m ³) 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	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	
<p>NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin]</p> <p>OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin]</p> <p>UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)</p> <p>Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk</p> <p>OARS WEEL : 設定なし</p>				

592

593

594

595

別添2 有害性評価書

596

597 物質名： N,N-ジメチルホルムアミド

598

599 1. 化学物質の同定情報 (ICSC 2014) (IARC 2018)

600 名 称：N,N-ジメチルホルムアミド

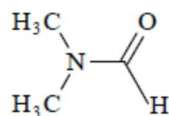
601 別 名：ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、

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

603 formyldimethylamine、DMF、DMFA

604 化 学 式：C₃H₇NO/ HCON(CH₃)₂

605 構造式：



608 分 子 量：73.09

609 CAS 番号：68-12-2

610 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
611 び有害物)第 299 号

612 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

613 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
614 を防止するための指針 (がん原性に係る指針) 対象物質

615

616 2. 物理化学的情報)

617 (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℃)

618

619 (2)物理的危険性 (ICSC 2014)

620 ア 火 災 危 険 性：引火性。火災時に刺激性もしくは有毒なヒュームやガスを放出する。

621 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。

622 ウ 物理的危険性：—

623 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ヒュームを生じる。強
624 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。
625 ある種のプラスチック及びゴムを侵す。
626

627 3. 生産・輸入量／使用量／用途

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

629 38,000 t 推定 (2019)(化工日 2021)

630 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
631 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
632 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
633 アノエチレンモノマー)(化工日 2021)

634 製造業者：辻本化学工業 (化工日 2021)

635

636 4. 健康影響

637 【体内動態 (吸収・分布・代謝・排泄)】

638 吸収及び分布

- 639 ・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
640 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
641 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
642 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
643 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
644 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
645 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
646 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
647 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
648 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)。
- 649 ・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、
650 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
651 ものであった (Mraz & Nohova 1992) (AEGL 2011)。
- 652 ・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
653 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
654 (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
655 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
656 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
657 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
658 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)
659 (AEGL 2011)。
- 660 ・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
661 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

662 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
663 にばく露後 48 時間後の組織では検出されなかった (Lundberg et al. 1983) (AEGl 2011)。
664 ・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、
665 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。
666 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
667 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
668 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
669 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
670 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、
671 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
672 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
673 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
674 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
675 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、
676 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
677 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
678 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
679 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
680 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
681 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
682 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 (Sailienfait et
683 al. 1997) (AEGl 2011)。

684

685 代謝及び排泄

686 ・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
687 (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
688 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
689 NMF とホルムアミドに分解される (Gescher 1993) (AEGl 2011)。初期の研究では、NMF
690 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
691 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
692 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
693 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
694 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
695 れた (Hundley et al. 1993a,b) (AEGl 2011)。
696 ・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
697 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
698 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
699 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
700 が生じる (Mraz & Turecek 1987) (Mraz et al. 1989) (AEGl 2011) (IARC (2018))。

701 ・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
702 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、
703 雌サルで35~54倍に増加した(Hurt et al. 1992)。4匹の雄CD7BRラット及び4匹の雄マ
704 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
705 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。
706 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
707 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
708 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
709 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)(AEG 2011)。

710 ・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
711 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
712 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
713 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、
714 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)
715 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~
716 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
717 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
718 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
719 急速投与されていることに注意が必要である(Mraz et al. 1989)(AEG 2011)。

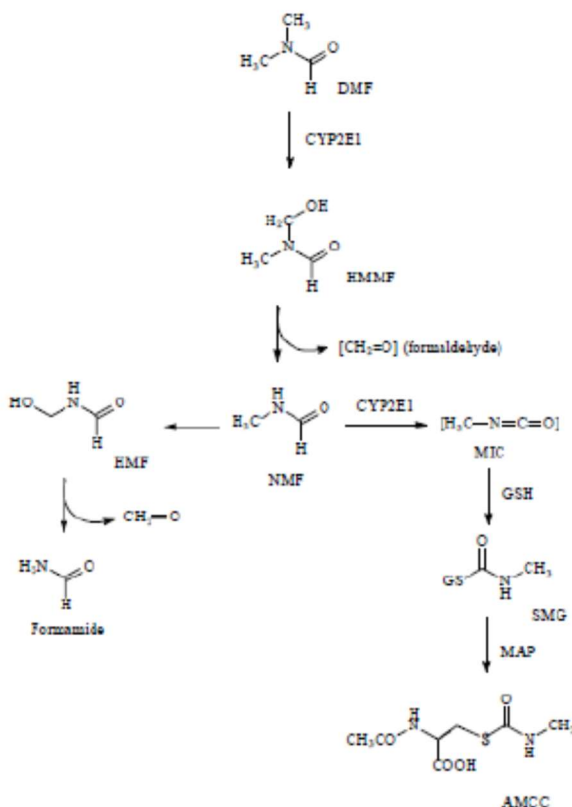
720 ・ボランティア(男性4人、年齢25~50歳)に26 ppmのDMFを、ボランティア(男性3
721 人、女性1人、年齢20~50歳)に87 ppmのDMFを4時間ばく露した結果、尿中のDMF
722 の代謝物(NMFとして報告)の約50~70%がばく露終了後4時間以内に回収された。ホ
723 ルムアミドの尿中排泄はやや遅れ、主にばく露後4~20時間に起こり、かなりの量が20
724 ~68時間ばく露後に検出された。低濃度のDMF未変化体が87 ppmでばく露されたボラ
725 ンティアの尿中にみられた。ボランティア(男性4人、年齢25~50歳)に21 ppmのDMF
726 を4時間/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

729 ・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
730 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
731 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
732 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
733 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
734 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
735 原因であるとしている(Mraz & Nohova 1992)(AEG 2011)。

736 ・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
737 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
738 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
739 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
740 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

741 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
 742 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
 743 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)

744 (1)実験動物に対する毒性

745 ア 急性毒性

746 致死性

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

	マウス	ラット	ウサギ
吸入、LC ₅₀	10 gm/m ³ (3,300 ppm)/時間不明 9400 mg/m ³ (3,100 ppm)/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

749

健康影響

750

• 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
751 体のラットが生存し、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
752 た (AEGL 2011)。

753

• 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
754 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
755 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
756 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
757 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)。

758

• 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
759 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
760 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
761 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
762 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
763 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
764 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
765 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
766 (SIDS 2001)。

767

• 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、
768 550、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
769 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
770 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
771 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
772 ことから算出できなかつた (Kennedy & Sherman 1986) (AEGL 2011)。

773

774

イ 刺激性及び腐食性

775

• 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
776 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)。

777

• 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~
778 56 %)であった (EHC 1991)。

- 779 ・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
780 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)。
781 ・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
782 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
783 れなかった(MAK 2010)。
784 ・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
785 かった(MAK 2010)。
786 ・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
787 かった(EHC 1991)。
788 ・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、
789 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
790 た(EHC 1991)。
791 ・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
792 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
793 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,
794 1986)(EHC 1991)。
795

796 ウ 感作性

- 797 ・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)。
798 ・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
799 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
800 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)。
801 ・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
802 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
803 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
804 et al. 1996, 1998)(ACGIH 2018)。
805

806 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)

807 吸入ばく露

808 [ラット]

- 809 ・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
810 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
811 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
812 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
813 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
814 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
815 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
816 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
817 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
818 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

819 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
820 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
821 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
822 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
823 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
824 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
825 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
826 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、
827 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
828 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
829 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
830 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
831 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
832 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
833 られた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

834 • 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/
835 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
836 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
837 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
838 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
839 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
840 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
841 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
842 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
843 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
844 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
845 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
846 2011)。

847 • 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、
848 302、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
849 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
850 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
851 た。1,200 ppm の雌雄で体重が減少した。雌雄で血清コレステロールのばく露濃度依存
852 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
853 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
854 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
855 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
856 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
857 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
858 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

859 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
860 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
861 られた (Craig et al. 1984) (AEGLE 2011) (IRIS 1990)。

862 • 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/
863 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
864 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
865 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
866 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
867 (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
868 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
869 (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)
870 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
871 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
872 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
873 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
874 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
875 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
876 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
877 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
878 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
879 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
880 400 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、
881 800 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
882 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
883 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
884 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
885 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
886 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
887 数例にみられた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

888 • 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/
889 日、5 日/週、13 週間吸入ばく露した (NTP Toxicity Reports Series. Number 22 (NPT tox
890 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、
891 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、
892 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
893 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
894 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
895 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
896 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
897 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

898 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)
899 (NTP 1992) (AEGL 2011)。

900 ・ 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/
901 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
902 800 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
903 かった。体重は、雌雄とも全ばく露群で濃度依存性の増加抑制を示した。摂餌量は、雌
904 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
905 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
906 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
907 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
908 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
909 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
910 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
911 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
912 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
913 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
914 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
915 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
916 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
917 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、
918 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
919 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
920 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
921 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
922 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
923 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
924 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
925 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
926 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
927 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
928 2000a)。

929 ・ 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/
930 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、
931 100 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、
932 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
933 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
934 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
935 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)
936 (AEGL 2011)。

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
977

[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

978 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
979 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
980 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
981 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
982 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
983 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
984 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
985 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
986 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
987 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
988 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
989 と 800 ppm 群で尿 pH の低下がみられた (Senoh et al. 2003) (JBRC 1997)。

990 ・B6C3F1 マウス (1 群雌雄各 10 匹)に、0、50、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時
991 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
992 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
993 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
994 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
995 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
996 (Lynch et al. 2003) (NTP 1992) (AEGLE 2011)。

997 ・BDF1 マウス(1 群雌雄各 50 匹)に、0、100、200、400、800 ppm の DMF を 6 時間/
998 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
999 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
1000 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
1001 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
1002 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
1003 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、
1004 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
1005 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
1006 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
1007 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
1008 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
1009 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
1010 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
1011 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
1012 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
1013 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
1014 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心性肝細胞肥大が認
1015 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心性肝細胞肥大が観察さ
1016 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
1017 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

1018 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
1019 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
1020 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
1021 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
1022 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
1023 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
1024 嚢胞状内膜過形成の減少が認められた (Senoh et al. 2004) (JBRC 2000b)。
1025 ・ 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、
1026 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。
1027 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
1028 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
1029 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
1030 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)
1031 (AEGl 2011)。
1032

1033 [サル]

1034 ・ 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
1035 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
1036 なかった (Hurt et al.1991) (AEGl 2011)。
1037 ・ 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、
1038 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、
1039 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
1040 al.1992) (AEGl 2011)。
1041

1042 経口投与/経皮投与

1043 ・ 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
1044 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
1045 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
1046 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
1047 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
1048 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
1049 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
1050 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 &
1051 Sherman 1986) (SIDS 2003)。
1052 ・ 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、
1053 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
1054 トの脂質の変化がみられた (Bainova & Antov 1980) (EHC 1991)。
1055 ・ 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
1056 ゼ、肝臓の壊死を伴う死亡がみられた (Kennedy& Sherman 1986) (EHC 1991)。
1057

1058 オ 生殖毒性

1059 吸入ばく露

- 1060 ・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
1061 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
1062 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
1063 児の外表、骨格に奇形や変異は認められなかった (AEGL 2011)。
- 1064 ・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
1065 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
1066 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
1067 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
1068 奇形は認められなかった (Lewis et al.1992) (AEGL 2011)。
- 1069 ・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
1070 (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
1071 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
1072 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
1073 2018)。
- 1074 ・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
1075 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
1076 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
1077 (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。

1078

1079 経口投与/経皮投与/その他の経路等

- 1080 ・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、
1081 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
1082 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
1083 身浮腫、開眼)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- 1084 ・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)
1085 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
1086 ア、胆のう欠損)の増加がみられた (Hellwig et al. 1991) (産衛 2014)。
- 1087 ・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。
1088 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
1089 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
1090 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
1091 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)。

1092

1093 カ 遺伝毒性

- 1094 ・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
1095 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
1096 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
1097 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

1098 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
 1099 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
 1100 (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。
 1101 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
 1102 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
 1103 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
 1104 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
 1105 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
 1106 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
 1107 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
 1108 劣性致死試験は陰性であった (IARC 1999) (IARC 2018) (MAK 1997) (厚労省)。

1109

1110 生殖細胞変異原性

1111 • 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
 1112 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
 1113 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
 1114 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
 1115 (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
 1116 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
 1117 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。
 1118 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
 1119 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
 1120 った (IARC 1999) (IARC 2018) (MAK 1997) (厚労省)。

1121

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

1122 キ 発がん性

1123 吸入ばく露

1124 ・ 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
 1125 /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
 1126 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
 1127 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
 1128 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
 1129 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
 1130 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
 1131 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
 1132 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)
 1133 (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

1134 ・ 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/
 1135 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
 1136 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
 1137 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
 1138 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
 1139 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
 1140 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)

- 1141 ・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/
 1142 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
 1143 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
 1144 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
 1145 (Malley et al. 1994) (AEGLE 2011)。
 1146 ・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
 1147 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
 1148 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
 1149 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、
 1150 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
 1151 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
 1152 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
 1153 (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

- 1154 ・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/
 1155 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。
 1156 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
 1157 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
 1158 al.1994) (AEGLE 2011)。

1159

1160 ク 神経毒性

- 1161 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

1162

1163 ケ その他の試験

- 1164 ・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)。

1165 ・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
1166 1991)。

1167

1168 (2)ヒトへの影響 (疫学調査及び事例)

1169 ・DMF はかすかなアミン臭を有している (Budavari et al. 1996) (AEGL 2011)。

1170 ・DMF の嗅覚閾値は 0.047~100 ppm の範囲で、100 ppm は recognition 閾値、0.047 ppm
1171 は detection 閾値なのか recognition 閾値なのか報告されていない(EPA 1992) (AEGL
1172 2011)。

1173 ・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
1174 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
1175 1983) (AEGL 2011)。

1176

1177 ア 急性毒性

1178 ・DMF の急性致死データの報告はない (AEGL 2011)。

1179 ・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
1180 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。

1181 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

1182 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

1183 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

1184 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。

1185 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

1186 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

1187 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

1188 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

1189 露後 15 日目の退院時は何の症状もなかった (Potter 1973) (AEGL 2011)。

1190 ・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

1191 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

1192 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

1193 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

1194 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、

1195 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

1196 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

1197 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

1198 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

1199 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

1200 れた (Chary 1974) (AEGL 2011)。

1201

- 1202 イ 刺激性及び腐食性
- 1203 ・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
- 1204 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
- 1205 いた (Potter 1973) (AEGl 2011)。
- 1206 ・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
- 1207 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)。
- 1208 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
- 1209 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)。
- 1210 ・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
- 1211 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
- 1212 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)
- 1213
- 1214 ウ 感作性
- 1215 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。
- 1216
- 1217 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)
- 1218 ・合成皮革工場で DMF にばく露した労働者における肝機能異常の有病率について横断的
- 1219 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
- 1220 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
- 1221 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
- 1222 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
- 1223 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
- 1224 面紅潮[38 %]、動悸[30 %]、頭痛[22 %]、めまい[22 %]、身体潮紅[15 %]、振戦
- 1225 [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、
- 1226 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
- 1227 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
- 1228 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
- 1229 et al. 1997) (AEGl 2011)。
- 1230 ・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
- 1231 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
- 1232 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
- 1233 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
- 1234ング過程において、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
- 1235 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
- 1236 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
- 1237 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
- 1238 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
- 1239 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
- 1240 (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
- 1241 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

1242 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
1243 et al. 1988) (AEGL 2011)。

1244 ・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
1245 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
1246 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
1247 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
1248 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
1249 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
1250 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
1251 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
1252 た (Fleming et al. 1990) (AEGL 2011)。

1253 ・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
1254 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
1255 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 $0.05 \sim 22.0$
1256 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 %
1257 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
1258 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
1259 ($0.1 \sim 13.7$ 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
1260 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
1261 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
1262 毒性と相乗的であった (Wrbitzky 1999) (AEGL 2011)。

1263 ・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
1264 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
1265 タは、血清 ALT、AST、 γ -GTP 及び ALP 活性であった (Catenacci et al. 1984) (AEGL
1266 2011)。

1267 ・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
1268 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
1269 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
1270 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
1271 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
1272 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
1273 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
1274 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
1275 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
1276 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
1277 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
1278 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
1279 (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1973) (E.I. Dupont de Nemours & Co. 1944) (AEGL 2011)。

1280 ・平均ばく露濃度 22 mg/m^3 (7.3 ppm)の DMF (範囲 $8 \sim 58 \text{ mg/m}^3$ ($2.6 \sim 19.1 \text{ ppm}$))に、平均 5
1281 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)

1282 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
1283 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
1284 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
1285 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
1286 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
1287 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
1288 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
1289 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
1290 22 mg/m^3 (7.3 ppm) としている (Cirila et al.1984) (IRIS 1990)。

1291

1292 オ 生殖毒性

1293 ・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
1294 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
1295 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
1296 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
1297 は明らかではない (Farquharson et al.1983) (AEGLE 2011)。日本産業衛生学会では、DMF
1298 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)。
1299 ・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
1300 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
1301 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
1302 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
1303 $17.9 \pm 8.9 \text{ mg/L}$ 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
1304 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
1305 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
1306 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
1307 2018)。

1308

1309 カ 遺伝毒性

1310 ・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
1311 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 、
1312 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、
1313 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
1314 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
1315 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、
1316 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)。
1317 ・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
1318 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)
1319 (MAK 2010b)。
1320 ・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
1321 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

1322 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)。
 1323 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
 1324 できないとしている (MAK 2010b)。

- 1325 ・ 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、
 1326 comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に、対照労働者と
 1327 比較して有意な差がみられた (P < 0.05) (IARC 2018)。
- 1328 ・ DMF 蒸気に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
 1329 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
 1330 る DNA 付加物 N4-(N-methylcarbamoyl)cytosine (N4-NMCC)が、職業的にばく露された
 1331 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
 1332 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)。
- 1333 ・ 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
 1334 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、
 1335 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
 1336 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
 1337 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。
 1338 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
 1339 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
 1340 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
 1341 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
 1342 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
 1343 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)。

1344
 1345 生殖細胞変異原性

- 1346 ・ 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
 1347 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
 1348 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、
 1349 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
 1350 において、comet extent、tail extent、Olive tail moment 及び tail DNA/total DNA (%)に対照
 1351 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
 1352 加体が検出された。

1353
 1354 キ 発がん性

- 1355 ・ 航空機修理労働者 (コホート研究)
 1356 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
 1357 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
 1358 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 フェントムジェ
 1359 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
 1360 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
 1361 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

1362 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、
1363 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、
1364 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
1365 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
1366 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
1367 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
1368 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),
1369 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
1370 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。]
1371 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
1372 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
1373 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
1374 された男性は、診断前に航空機の修理歴が長かった。

1375 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、
1376 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
1377 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
1378 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
1379 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
1380 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
1381 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。
1382 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
1383 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
1384 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
1385 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
1386 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
1387 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]。

1388 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
1389 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
1390 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
1391 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
1392 (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
1393 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)。

1394 ・皮革労働者 (コホート研究、症例対照研究)

1395 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
1396 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
1397 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
1398 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
1399 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)。

1400 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
1401 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

1402 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
1403 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
1404 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
1405 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
1406 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
1407 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,
1408 Epidemiology and End Results (SEER)のデータと比較して、SIRが 40.5 (95%CI, 8.1-
1409 118.4)であった (CDC 1989) (IARC 2018)。

1410 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
1411 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
1412 (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
1413 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
1414 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,
1415 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
1416 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
1417 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
1418 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
1419 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
1420 っていないと報告している (Calvert et al. 1990) (IARC 2018)。

1421

1422 ・化学製品製造労働者 (コホート研究、症例対照研究)

1423 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
1424 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
1425 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
1426 向きコホート研究を実施した。

1427 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
1428 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
1429 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。
1430 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
1431 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
1432 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
1433 された。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
1434 (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
1435 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
1436 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
1437 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
1438 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
1439 観察されなかった。

1440 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
1441 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

1442 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
1443 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
1444 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
1445 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
1446 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
1447 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
1448 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
1449 る] (IARC 2018)。
1450 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
1451 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
1452 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
1453 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
1454 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
1455 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
1456 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
1457 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
1458 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
1459 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
1460 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、
1461 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。
1462 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
1463 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
1464 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
1465 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
1466 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
1467 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
1468 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
1469 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
1470 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。
1471 [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、
1472 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
1473 る] (Warrath et al. 1989) (IARC 2018)。

1474

1475 発がんの定量的リスク評価

1476 ・ (IRIS 1990) (WHO/AQG-E 2000) (WHO/AQG-G 2005) (CalEPA 2020)に、ユニットリスク
1477 に関する情報なし(2021/08/06 検索)。

1478

1479 発がん性分類

1480 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))

1481 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
1482 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
1483 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
1484 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
1485 のヒトにおける発がん性は限定的な証拠があるとした。
1486 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
1487 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
1488 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
1489 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
1490 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
1491 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)
1492 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
1493 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
1494 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
1495 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。
1496 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
1497 あることからグループ 2A に分類されている。

1498
1499 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
1500 2018)(ACGIH 2018)
1501 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
1502 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
1503 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
1504 陰性であったことから A3 とする。

1505
1506 日本産業衛生学会：2A(2020年提案)(産衛 2020b)
1507 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-
1508 Dimethylformamide)の発がん性分類を2Bとした。一方、国際がん研究機関
1509 (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。
1510 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
1511 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
1512 がん性分類について検討した。
1513 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
1514 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
1515 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
1516 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
1517 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)
1518 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
1519 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
1520 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

1521 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
1522 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
1523 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
1524 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
1525 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
1526 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
1527 事歴の寄与は、オッズ比 5.8 (95%信頼区間 1.5-22.0)だった。

1528 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
1529 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
1530 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
1531 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
1532 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/
1533 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
1534 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
1535 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
1536 実験からの証拠は十分であると考えられる。

1537 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
1538 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
1539 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
1540 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
1541 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
1542 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
1543 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
1544 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
1545 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、
1546 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
1547 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
1548 殖が認められた。

1549 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
1550 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
1551 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
1552 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
1553 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
1554 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
1555 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
1556 第 2 群 B から第 2 群 A へ変更することを提案する。

1557
1558 DFG MAK : 4 (設定年 2015) (MAK 2019)

1559 EU CLP : 情報なし (EU CLP)

1560 NTP 14thROC : 情報なし (NTP 2016)

1561 US EPA : 情報なし(IRIS 1990)

1562

1563 ク 神経毒性

1564 ・調査した範囲内では、報告は得られていない。

1565

1566 (3)許容濃度の設定

1567 ACGIH TLV : TWA 5 ppm (15 mg/m³) (設定年 2018)、Skin (設定年 1966) (ACGIH 2018)

1568 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
1569 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。

1570 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
1571 (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
1572 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
1573 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
1574 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
1575 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
1576 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
1577 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
1578 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
1579 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、
1580 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
1581 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
1582 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
1583 のみ示している (NTP 1992; Lynch et al. 2003)。

1584 ヒトで報告された経皮吸収 (Lauwerys et al. 1980、Wrbitzky et al. 1996、Chang et
1585 al. 2005)及び肝臓の障害 (Potter 1973, Redlich et al.1988、1990、Fiorito et al. 1997)を
1586 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
1587 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
1588 る。

1589 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
1590 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
1591 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
1592 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
1593 であるが、ヒトとの関連は不明)である。

1594 RSEN 及び DSEN を勧告する十分なデータはなかった。

1595 DMF は BEI が勧告される物質である (ACGIH 2018)。

1596

1597 ACGIH : BEI 尿中 N-メチルホルムアミド* ; 30 mg/L

1598 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)

1599 (ACGIH 2017)

1600 *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
1601 (HMMF)の合計

1602 根拠：NMF と HMMF を合計した総 NMF は、DMF のすべての経路からのばく露による肝
1603 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
1604 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
1605 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
1606 る。

1607 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
1608 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
1609 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酵素の
1610 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。

1611 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
1612 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
1613 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
1614 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
1615 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
1616 データは限定的である。

1617 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
1618 る (ACGIH 2017)。

1619

1620 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)
1621 (産業医学 1973) (産衛 2020a)

1622 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。

1623 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
1624 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
1625 100 ppm ではネコのみに中毒症状を 100 ppm ではネコ、ラットともに異常を認めな
1626 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
1627 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
1628 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
1629 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
1630 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
1631 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
1632 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
1633 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
1634 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
1635 づいている。

1636 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
1637 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
1638 いる。

1639 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)
1640 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
1641 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
1642 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
1643 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
1644 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
1645 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、
1646 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
1647 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
1648 べきであるとしている。

1649 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
1650 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
1651 きであるとしている。

1652 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
1653 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
1654 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、
1655 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
1656 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
1657 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。

1658 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
1659 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
1660 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
1661 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
1662 ている。

1663 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
1664 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
1665 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
1666 で、経皮吸収に対する注意も必要である (産業医学 1973)。

1667 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
1668 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
1669 2014)。

1670
1671 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
1672 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
1673 定年 1969)、妊娠リスクグループ B (設定年 2017) (MAK 2019)

1674 根拠 : MAK 値

1675 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
1676 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
1677 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
1678 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

1679 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
1680 な出発点であると考えられる。

1681 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
1682 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
1683 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)。
1684 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
1685 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
1686 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
1687 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
1688 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
1689 倍(1.25×1.33)である。

1690 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
1691 (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
1692 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
1693 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、
1694 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。

1695 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
1696 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
1697 ppm の MAK 値が確認される。

1698 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。
1699 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
1700 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)。

1701 ピークばく露制限

1702 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
1703 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
1704 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
1705 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
1706 (MAK2019)。

1707 生殖毒性

1708 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
1709 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
1710 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
1711 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
1712 条件についての言及も維持される (MAK2019)。

1713 発がん性と生殖細胞変異原性

1714 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
1715 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
1716 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
1717 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。

1718 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

1719 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
 1720 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
 1721 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
 1722 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
 1723 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
 1724 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
 1725 は肝臓への毒性作用を防ぐことができる (MAK2016)。

1726 皮膚吸収

1727 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
 1728 2010)。

1729 感作性

1730 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)。

1731

1732 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
 1733 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)

1734 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
 1735 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
 1736 最後のシフト終了時)

1737 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
 1738 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、
 1739 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
 1740 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
 1741 価濃度を示した。

1742 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
 1743 ように設定される。

1744

1745 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	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

1746

1747 NIOSH REL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] (NIOSH)

1748 OSHA PEL : TWA 10 ppm (30 mg/m³)[skin] (OSHA 1988)

1749 UK WEL : Long-term exposure limit 5 ppm (15 mg/m³)

1750 Short-term exposure limit 10 ppm (30 mg/m³) Sk (UK/HSE 2020)

1751 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/OECD/SIDS/DIMETHYLFORM.pdf>)
- (Tanaka 1971) Tanaka KI. Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat. *Int Arch Occup Health*. 28: 95-105 (1971).

- (UK/HSE 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)

別添3 N,N-ジメチルホルムアミドのばく露作業報告集計表

作業の種類	用途												事業場数※	年間製造・取扱量						作業1回当たりの製造・取扱量			対象物等の物理的性状					対象物等の温度						一日当たりの作業時間						ばく露作業従事者数				発散抑制措置の状況 (なつまで複数回答可)							
	① 対象物の製造	② 使用他の製剤等の原料として	③ 燃料又は添加剤として使用	④ 希釈又は溶媒として使用	⑤ 洗浄を目的とした使用	⑥ 包装材の原料として使用	⑦ 印刷インキとして使用	⑧ 染料として使用	⑨ 試験分析用の試薬として使用	⑩ 接着を目的とした使用	⑪ 塗料の原料として使用	⑫ その他		① 500kg未満	② 500kg以上1t未満	③ 1t以上10t未満	④ 10t以上100t未満	⑤ 100t以上1000t未満	⑥ 1000t以上	① 1kg未満	② 1kg以上10kg未満	③ 10kg以上又は1t未満	④ 1t以上の固体	① ペレット状の固体	② 結晶又は粒状の固体	③ 微細・軽量パウダー状の固体	④ 液体混合物	⑤ 気体	① 0℃未満	② 0℃以上25℃未満	③ 25℃以上50℃未満	④ 50℃以上100℃未満	⑤ 100℃以上150℃未満	⑥ 150℃以上	① 15分未満	② 15分以上30分未満	③ 30分以上1時間未満	④ 1時間以上3時間未満	⑤ 3時間以上5時間未満	⑥ 5時間以上	① 5人未満	② 5人以上10人未満	③ 10人以上20人未満	④ 20人以上	① 密閉化設備	② 局所排気装置	③ フックシールド	④ 全体換気装置	⑤ その他		
30 印刷の作業				3		1	3					7		4	3			7				7					5	1	1					1	2	4	1	2	2	2		7		1							
31 掻き落とし、剥離又は回収の作業				6	2							8		2	4	2		1	6	1			8				3		4	1			2		2	3		1	8				3	3		2	1				
32 乾燥の作業		2		2			2					6	1	1	3	1		2	3	1			6			3	3							3	2		1	3	2		1	3	3								
33 計量、配合、注入、投入又は小分けの作業	1	62	11	197	26	2	8		4	1		4					316	50	32	128	64	36	6	19	249	48		2	314		1	233	63	15	4		78	70	79	57	15	17	260	30	18	8	70	265	1	80	14
34 サンプルング、分析、試験又は研究の業務	2	11		64	2	1	2		57			10					149	105	8	20	12	4	107	33	9		1	148		1	92	38	15	3		72	21	28	22	5	1	123	10	9	7	13	117	5	48	3	
35 充填又は袋詰め作業		22	2	16	8		1					6					55	9	5	21	11	6	3	5	36	14		1	54			33	15	6	1		9	10	14	13	3	6	48	3	1	2	9	50		10	3
36 消毒、滅菌又は燻蒸の作業																																																			
37 成型、加工又は発泡の作業		1		4	3		1					9	2	1	3	2		1	3	5	1			9			4	3	2			2	1	1	2	2	1	5	2	2			7	2	2	1					
38 清掃又は廃棄物処理の作業			1	9	4						1	15	5	2	3	4	1		2	12	1	1		14			10	3		2			6	3	3	2	1		11	3	1		2	7		3	3				
39 接着の作業				3								3	1		1	1			1	1	1			3			1	2									2			1			3			1					
40 染色の作業																																																			
41 洗浄、払しょく、浸漬又は脱脂の作業		2	1	8	63		3					77	19	13	31	6	8		16	56	5		1	76			55	18	4			16	17	26	11	6	1	60	13	3	1	17	72	1	9	2					
42 吹付け塗装以外の塗装又は塗布の作業		2		13		72	11			1		100	53	10	23	5	5	4	3	96	1			100			86	13	1					6	64	17	13	83	5	5	7	3	98			11					
43 鋳造、溶融又は湯出しの作業																																																			
44 破砕、粉砕又はふるい分けの作業																																																			
45 はんだ付けの作業																																																			
46 吹付けの作業							2					2	1		1				2				2			2		1	1										2			2									
47 保守、点検、分解、組立又は修理の作業				3	1	1				1		6	2	1	1	2			1	5			6			6		3	3			3		1	2			4	2			2	4		2						
48 めっき等の表面処理の作業			1			2						3		1	1	1			1	1	1			3			1	1			1	1		1		1	1		1	1		1	1	1	1	2		1			
49 ろ過、混合、攪拌、混練又は加熱の作業	2	23	3	99	5	2			2		1	137	25	9	51	32	16	4	7	104	26		2	133	2	1	62	49	15	8	2	13	31	29	41	10	13	113	18	5	1	44	116	1	16	3					
50 その他		2		7	2						3	14	2		4	6	2		3	6	5			14			9	3	1		1	4	2	2	1	2	3	11	2	1		7	7		1	2					
合計 (%表示は全作業における割合)	5	127	19	434	116	81	33		63	2	27	357	907	30%	9%	33%	17%	9%	2%	19%	68%	13%	0%	0%	0%	99%	0%	0%	66%	24%	7%	2%	0%	23%	17%	21%	24%	7%	7%	81%	10%	5%	3%	15%	65%	1%	16%	3%			

※ 1事業場で複数の作業を行っている場合は重複してカウントしているため、実際の事業場数より多くなっている。ただし、合計欄は実事業場数。

別添4 標準測定分析法

物質名：N,N-ジメチルホルムアミド

構造式：C ₃ H ₇ NO	分子量：73.09	CAS No：68-12-2
許容濃度等： 産衛 (OEL) 10 ppm OSHA (PEL) 10 ppm ACGIH (TLV-TWA) 10 ppm 管理濃度：10 ppm		物性等 比重：0.9445 (25/4℃) BP：153℃ MP：-61℃ VP：3.7 mmHg at 25℃
別名：Formyldimethylamine		
サンプリング	分析	
サンプラー：球状活性炭捕集管 258A (ガステック製) サンプリング流量：0.1 L/min サンプリング時間：240 min (24.0 L) 保存性：1433.7～0.717µgの添加の範囲で、冷蔵 で5日間保存可能。 ブランク：脱着溶媒およびサンプラーブランクと もに検出されない。	分析方法：質量分析計型検出器付ガスクロマトグラフ (GC-MS)分析法 脱着：アセトン(環境分析用)(和光純薬工業(株)), 2.0 mL (60 min 浸漬) 機器：GC-MS, 6890N Net Work System (Agilent Technologies 製) カラム：DB-624 (60 m×0.32 mm, 1.8µm) (J&W 製) キャリアガス：He (1.0 mL/min) オープン条件：80℃ (2 min) - 10℃/min - 200℃(2 min) 注入口温度：200℃ インターフェイス温度：250℃ イオン源温度：220℃ 注入口モード：スプリット(40:1) 注入量：1µL 定量モード：SIM 定量イオン(確認イオン)：m/z 73 (m/z 44、m/z 42) 検量線：0.36-716.9µg/mLの範囲で直線 定量法：絶対検量線法	
精度		
添加回収率 0.717 µg 添加で96.7% 7.17 µg 添加で99.3% 716.9 µg 添加で96.7% 1433.7 µg 添加で90.4%		
検出下限 (3SD) 0.090 µg/mL (2.51 ppb, 0.1 L/min×4 h)		
定量下限 (10SD) 0.300 µg/mL (8.38 ppb, 0.1 L/min×4 h)		
適用：個人ばく露濃度測定		
妨害：-		
参考文献： 作業環境測定ガイドブック5 No.5030 第4版第2刷 有機溶剤関係 258 - 259頁、日本作業環境測定協会 編集発行 平成25年6月27日 NIOSH Manual of Analytical Method (NMAM) 2004, Dimethylformamide. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Cincinnati, OH, USA. Fourth edition, 8/15/94. OSHA Analytical Method no 66 Dimethylformamide, Occupational Safety and Health Administration (OSHA) Organic Methods Evaluation Branch, OSHA Analytical Laboratory, Salt Lake City, UT,USA.(http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/organic/org066/org066.html) accessed on July 22, 2014.		

作成日：平成27年2月23日