

化学物質の初期リスク評価書

Ver. 1.0

No. 8

N, N-ジメチルホルムアミド

***N, N*-Dimethylformamide**

化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-172

CAS 登録番号：68-12-2

2005年7月

新エネルギー・産業技術総合開発機構

委託先 財団法人 化学物質評価研究機構

委託先 独立行政法人 製品評価技術基盤機構

序 文

目的

「化学物質の初期リスク評価書」は、独立行政法人 新エネルギー・産業技術開発機構から委託された化学物質総合評価管理プログラムの一環である「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」プロジェクトの成果である。このプロジェクトは、「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」（化学物質排出把握管理促進法）の対象化学物質を中心に有害性情報、排出量等の暴露情報など、リスク評価のための基礎データを収集・整備するとともに、これらを利用したリスク評価手法を開発し、評価するものである。

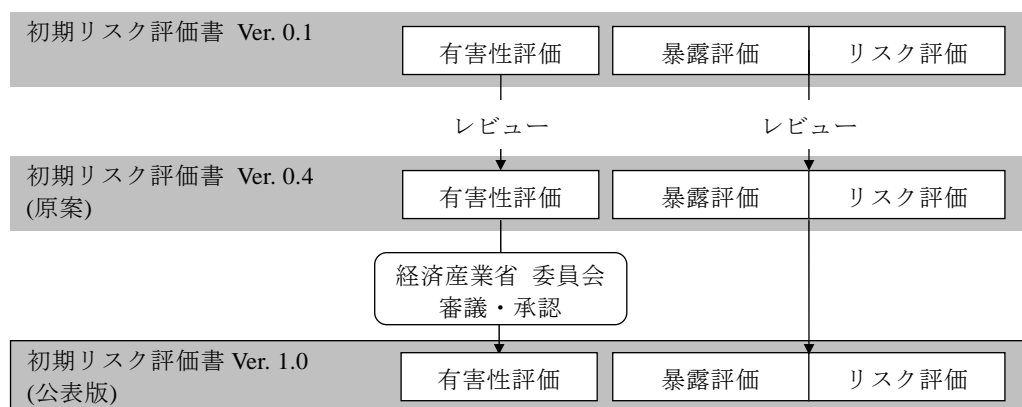
「化学物質の初期リスク評価書」では、環境中の生物及びヒト健康に対する化学物質のリスクについてスクリーニング評価を行い、その結果、環境中の生物あるいはヒト健康に悪影響を及ぼすことが示唆されると判断された場合は、その化学物質に対して更に詳細な調査、解析及び評価等の必要とされる行動の提案を行うことを目的とする。

初期リスク評価の対象

化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質のうち、生産量、環境への排出量及び有害性情報などを基に選択した化学物質を初期リスク評価の対象とする。環境中の生物への影響については、有害性評価手法が国際的に整えられている水生生物を対象とする。ヒト健康への影響については、我が国の住民を対象とし、職業上の暴露は考慮しない。

公表までの過程

財団法人 化学物質評価研究機構及び独立行政法人 製品評価技術基盤機構が共同して評価書案を作成し、有害性評価（環境中の生物への影響及びヒト健康への影響）については外部の有識者によるレビューを受け、その後、経済産業省化学物質審議会管理部会・審査部会安全評価管理小委員会の審議、承認を得ている。また、暴露評価及びリスク評価については独立行政法人 産業技術総合研究所によるレビューを受けている。本評価書は、これらの過程を経て公表している。



なお、本評価書の作成に関する手法及び基準は「化学物質の初期リスク評価指針 Ver. 1.0」及び「作成マニュアル Ver. 1.0」として、ホームページ (<http://www.nite.go.jp/>) にて公開されている。

要 約

N, N-ジメチルホルムアミドには、溶剤、触媒、ガス吸収剤の用途がある。化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」によると、*N, N*-ジメチルホルムアミドの届出排出・移動量は、2001 年度 1 年間に全国で、大気へ 6,315 トン、公共用水域へ 289 トン排出され、廃棄物として 8,971 トン、下水道に 954 トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から 19,344 トン、非対象業種から 140 トン、家庭から 138 kg 排出されたと推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

環境中の水生生物に対する暴露マージンと初期リスク評価: *N, N*-ジメチルホルムアミドの河川水中濃度として、化学物質評価研究機構による 2001 年度の調査結果があり、AA~C 類型の河川水中濃度の 95 パーセントイルは $0.93 \mu\text{g/L}$ であった。そこで、環境中の水生生物に対するリスクを評価する推定環境濃度 (EEC) として、 $0.93 \mu\text{g/L}$ を採用した。*N, N*-ジメチルホルムアミドの水生生物に対して最も強い有害性を示すデータとして、藻類であるセテナストラムの生長阻害に対する 4 日間 NOEC の 940 mg/L を採用した。暴露マージン (MOE) 1,000,000 は、本評価における不確実係数積 50 より大きく、現時点では *N, N*-ジメチルホルムアミドが環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

ヒト健康に対する暴露マージンと初期リスク評価: 大気 ($0.50 \mu\text{g/m}^3$)、飲料水 (河川水: $0.93 \mu\text{g/L}$)、食物 (魚類: $0.11 \mu\text{g/kg}$ (推定値)) を経由したヒトの体重 1 kg あたりの 1 日摂取量を吸入、経口それぞれの経路として 0.20、 $0.038 \mu\text{g/kg/日}$ と推定した。*N, N*-ジメチルホルムアミドのヒトの職業暴露で肝機能障害が多く報告されているが、定量的なデータが乏しいため、ヒト健康への影響のリスク評価には長期の動物試験データを用いた。吸入経路では、マウスの 18 か月吸入試験における肝細胞肥大、単細胞壊死を指標とした LOAEL 25 ppm (換算値: 23 mg/kg/日) を、経口経路では、ラットの 90 日間混餌試験での肝臓の脂肪減少を伴う高コレステロール血症及び肝臓の相対重量増加を指標とした NOAEL 200 ppm (換算値: 17.2 mg/kg/日) を用いた。吸入経路、経口経路の各 MOE 120,000、450,000 は、いずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000、500 より大きい。また、全経路の MOE 72,000 も不確実係数積 500 よりも大きいため、*N, N*-ジメチルホルムアミドは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
1.1 物質名	1
1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号	1
1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号	1
1.4 CAS登録番号.....	1
1.5 構造式	1
1.6 分子式	1
1.7 分子量	1
2. 一般情報	1
2.1 別 名	1
2.2 純 度	1
2.3 不純物	1
2.4 添加剤又は安定剤.....	1
2.5 現在の我が国における法規制	1
3. 物理化学的性状	2
4. 発生源情報	2
4.1 製造・輸入量等	2
4.2 用途情報	2
4.3 排出源情報	3
4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源.....	3
4.3.2 その他の排出源.....	5
4.4 排出経路の推定	5
5. 環境中運命	5
5.1 大気中での安定性.....	5
5.2 水中での安定性	5
5.2.1 非生物的分解性.....	5
5.2.2 生分解性	6
5.2.3 下水処理による除去.....	6
5.3 環境水中での動態.....	6
5.4 生物濃縮性	6
6. 暴露評価	6

6.1	環境中分布予測	6
6.2	環境中濃度	7
6.2.1	環境中濃度の測定結果	7
6.2.2	環境中濃度の推定	9
6.3	水生生物生息環境における推定環境濃度	11
6.4	ヒトへの暴露シナリオ	12
6.4.1	環境経由の暴露	12
6.4.2	消費者製品経由の暴露	12
6.5	推定摂取量	12
7.	環境中の生物への影響	13
7.1	水生生物に対する影響	13
7.1.1	微生物に対する毒性	13
7.1.2	藻類に対する毒性	13
7.1.3	無脊椎動物に対する毒性	14
7.1.4	魚類に対する毒性	15
7.1.5	その他の水生生物に対する毒性	16
7.2	陸生生物に対する影響	16
7.2.1	微生物に対する毒性	16
7.2.2	植物に対する毒性	17
7.2.3	動物に対する毒性	17
7.3	環境中の生物への影響 (まとめ)	17
8.	ヒト健康への影響	17
8.1	生体内運命	17
8.2	疫学調査及び事例	25
8.3	実験動物に対する毒性	28
8.3.1	急性毒性	28
8.3.2	刺激性及び腐食性	29
8.3.3	感作性	30
8.3.4	反復投与毒性	30
8.3.5	生殖・発生毒性	43
8.3.6	遺伝毒性	48
8.3.7	発がん性	52
8.4	ヒト健康への影響 (まとめ)	55
9.	リスク評価	56
9.1	環境中の生物に対するリスク評価	56
9.1.1	リスク評価に用いる推定環境濃度	56

9.1.2	リスク評価に用いる無影響濃度	56
9.1.3	暴露マージンの算出	57
9.1.4	環境中の生物に対するリスク評価結果	57
9.2	ヒト健康に対するリスク評価	57
9.2.1	ヒトの推定摂取量	57
9.2.2	リスク評価に用いる無毒性量	58
9.2.3	暴露マージンの算出	59
9.2.4	ヒト健康に対するリスク評価結果	60
文 献	61

1. 化学物質の同定情報

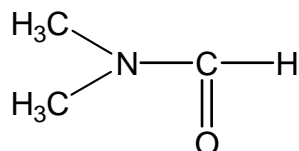
1.1 物質名 : *N,N*-ジメチルホルムアミド

1.2 化学物質審査規制法官報公示整理番号 : 2-680

1.3 化学物質排出把握管理促進法政令号番号 : 1-172

1.4 CAS登録番号 : 68-12-2

1.5 構造式



1.6 分子式 : C₃H₇NO

1.7 分子量 : 73.09

2. 一般情報

2.1 別名

ジメチルホルムアミド、ホルミルジメチルアミン、DMF

2.2 純度

99% 以上 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構編, 2002)

2.3 不純物

ギ酸、ジメチルアミン (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構編, 2002)

2.4 添加剤又は安定剤

無添加 (一般的な製品)

(化学物質評価研究機構編, 2002)

2.5 現在の我が国における法規制

化学物質排出把握管理促進法：第一種指定化学物質

化学物質審査規制法：指定化学物質 (第二種監視化学物質)

消防法：危険物第四類第二石油類

労働安全衛生法：危険物引火性の物、名称等を表示すべき有害物、名称等を通知すべき有害物、第二種有機溶剤

海洋汚染防止法：有害液体物質 D 類

船舶安全法：引火性液体類

航空法：引火性液体

港則法：引火性液体類

3. 物理化学的性状

外観	： 無色～淡黄色液体	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
融点	： -61℃	(IPCS, 2000 ; Merck, 2001)
沸点	： 153℃	(IPCS, 2000 ; Merck, 2001)
引火点	： 58℃ (密閉式) 67℃ (開放式)	(IPCS, 2000) (Merck, 2001)
発火点	： 445℃	(IPCS, 2000)
爆発限界	： 2.2～15.2 vol% (100℃、空気中)	(IPCS, 2000)
比重	： 0.9445 (25℃/4℃)	(Merck, 2001)
蒸気密度	： 2.51 (空気 = 1)	
蒸気圧	： 380 Pa (20℃)、1,340 Pa (40℃)	(Verschueren, 2001)
分配係数	：オクタール/水分配係数 log Kow = -1.01 (測定値)、-0.93 (推定値)	(SRC:KowWin, 2002)
解離定数	： pKa = -0.01 (20℃)	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
スペクトル	： 主要マススペクトルフラグメント m/z 73 (基準ピーク = 1.0)、44 (0.86)、30 (0.22)	(NIST, 1998)
吸脱着性	： 土壌吸着係数 Koc=7 (推定値)	(U.S.NLM:HSDB, 2002)
溶解性	： 水：自由に混和 アルコール、アセトン、ベンゼンなどの有機溶媒：可溶	(U.S.NLM:HSDB, 2002) (U.S.NLM:HSDB, 2002)
ヘンリー定数	： $7.49 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ ($7.39 \times 10^{-8} \text{ atm} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$) (25℃、測定値)	(SRC:HenryWin, 2002)
換算係数	： (気相、20℃) 1 ppm = $3.04 \text{ mg}/\text{m}^3$ 、 $1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 0.329 \text{ ppm}$	

4. 発生源情報

4.1 製造・輸入量等

N, N-ジメチルホルムアミドの2000年度、2001年度の製造・輸入量はそれぞれ63,043トン、57,724トンと報告されている(経済産業省, 2002,2003)。ただし、ここでの製造・輸入量は出荷量を意味し、自家消費のための製造量を含んでいない。

4.2 用途情報

N, N-ジメチルホルムアミドの用途は表 4-1 の通りである(化学工業日報社, 2003)。溶剤、触媒、ガス吸収剤として使用される。

表 4-1 N, N-ジメチルホルムアミドの用途

用途	詳細
溶剤	ウレタン系合成皮革用
	スパンデックス繊維用
	分析化学用(溶媒、ホルミル化試薬)
	有機合成用(染料および中間体の合成用、農薬、医薬品)

用途	詳細
	各種ポリマー用(アクリロニトリル型重合体、ウレタン樹脂等)
	特殊インキ、繊維製品プリント用(リンタングステン酸と化合したローダミンやビクトリアブルーなどの色素を溶かす)
触媒	セルロースのアセチル化
ガス吸収剤	ブタジエン、アセチレン、エチレン、プロピレン、亜硫酸、硫化水素、青酸、三フッ化ホウ素、無水硫酸など。窒素、水素、飽和炭化水素はほとんど吸収しない。

(化学工業日報社, 2003)

4.3 排出源情報

4.3.1 化学物質排出把握管理促進法に基づく排出源

化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成13年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、2001年度PRTRデータ)によると、*N, N*-ジメチルホルムアミドは1年間に全国合計で届出事業者から大気へ6,315トン、公共用水域へ289トン排出され、廃棄物として8,971トン、下水道に954トン移動している。土壌への排出はない。また届出外排出量としては対象業種の届出外事業者から19,344トン、非対象業種から140トン、家庭から138kgの排出量が推計されている。移動体からの排出量は推計されていない。

a. 届出対象業種からの排出量と移動量

2001年度PRTRデータに基づき、*N, N*-ジメチルホルムアミドの対象業種別の環境媒体(大気、水域、土壌)への排出量と移動量を表4-2に整理した。その際、経済産業省及び環境省による届出外事業者からの排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、業種ごとの大気、水域、土壌への配分は届出データと同じ配分と仮定し、環境媒体別の排出量を推定した(製品評価技術基盤機構, 2004)。

表 4-2 *N, N*-ジメチルホルムアミドの届出対象業種別の環境媒体への排出量等(トン/年)

業種名	届出					届出外			届出と届出外の排出量合計	
	排出量			移動量		排出量(推計) ¹⁾			排出計 ³⁾	割合(%)
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌		
プラスチック製品製造業	2,845	85	0	327	996	12,785	586	0	16,300	63
衣服・その他の繊維製品製造業	0	0	0	0	0	4,478	205	0	4,683	18
繊維工業	1,133	44	0	511	1,492	429	20	0	1,626	6.3
化学工業	1,094	116	0	110	5,743	129	6	0	1,345	5.2
電気機械器具製造業	924	0	0	0	199	195	9	0	1,128	4.3
ゴム製品製造業	247	30	0	6	75	36	2	0	315	1.2
その他の製造業	27	0	0	0	64	189	9	0	225	0.9

業種名	届出					届出外			届出と届出外の 排出量合計	
	排出量			移動量		排出量 (推計) ¹⁾				
	大気	水域	土壌	下水道	廃棄物	大気	水域	土壌	排出計 ³⁾	割合 (%)
なめし革・同製品・毛皮製造業	9	0	0	0	0	123	6	0	138	0.5
その他 ²⁾	36	14	0	0	401	130	6	0	587	2.3
合計 ³⁾	6,315	289	0	954	8,971	18,495	848	0	25,947	100

(製品評価技術基盤機構, 2004)

- 1) 大気、水域、土壌への配分を届出データと同じ配分と仮定し、推計した。
- 2) 「その他」には、上記以外の届出対象業種の合計排出量を示した。
- 3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

なお、2001年のN,N-ジメチルホルムアミドの製造量及びその製造段階での排出原単位（日本化学工業協会, 2002）からN,N-ジメチルホルムアミドの製造段階における排出量は、大気へ1トンと推定される（製品評価技術基盤機構, 2004）。したがって、2001年度PRTRデータに基づく届出対象業種からのN,N-ジメチルホルムアミドの排出量のほとんどは、製造段階ではなく、使用段階での排出と考えられる。

b. 非対象業種、家庭及び移動体からの排出量

2001年度PRTRデータに基づき、N,N-ジメチルホルムアミドの非対象業種、家庭からの排出量を表4-3に整理した。その際、経済産業省及び環境省による排出量推計値は環境媒体別とはなっていないため、用途及び物理化学的性状から環境媒体別の排出量を推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

N,N-ジメチルホルムアミドは、非対象業種の事業者及び家庭において、農薬の補助剤として環境中へ140トンの排出量があると推計されている（経済産業省, 環境省, 2003b）。ここでは物理化学性状から、大気への排出と仮定した。また、移動体からの排出について、N,N-ジメチルホルムアミドは推計対象となっていない（経済産業省, 環境省, 2003b）。

表 4-3 N,N-ジメチルホルムアミドの非対象業種及び家庭からの
環境媒体別排出量 (トン/年)

	大気	水域	土壌
非対象業種 ¹⁾	140	0	0
家庭 ¹⁾	<0.5	0	0
合計 ²⁾	140	0	0

(製品評価技術基盤機構, 2004)

- 1) 大気、水域、土壌への配分は用途及び物理化学的性状から判断して行った。
- 2) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。
0.5トン未満の排出量はすべて「<0.5」と表記した。

4.3.2 その他の排出源

調査した範囲では、2001年度PRTRデータで推計対象としている以外の*N,N*-ジメチルホルムアミドの排出源の情報は得られていない。なお、IPCSのCICADでは、*N,N*-ジメチルホルムアミドは、ジメチルアミン及びトリメチルアミンの光分解の際に生成する可能性が報告されている (IPCS, 2001) が、詳細は不明であるため、排出経路として考慮しない。

4.4 排出経路の推定

N,N-ジメチルホルムアミドは、溶剤、触媒等として使用されているという用途情報及び2001年度PRTRデータ等から判断して、主たる排出経路は、*N,N*-ジメチルホルムアミドあるいは*N,N*-ジメチルホルムアミドを含む製品を使用する段階からの排出と考えられる。

N,N-ジメチルホルムアミドの放出シナリオとして、1年間に全国で、大気へ24,951トン、水域へ1,137トン排出されると推定した。ただし、廃棄物としての移動量及び下水道への移動量については、各処理施設における処理後の環境への排出を考慮していない。

5. 環境中運命

5.1 大気中での安定性

a. OHラジカルとの反応性

対流圏大気中では、*N,N*-ジメチルホルムアミドとOHラジカルとの反応速度定数が $1.75 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ (25°C、推定値) である (SRC: AopWin, 2003)。OHラジカル濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ とした時の半減期の計算値は0.5~1日である。

b. オゾンとの反応性

N,N-ジメチルホルムアミドとオゾンとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

c. 硝酸ラジカルとの反応性

N,N-ジメチルホルムアミドと硝酸ラジカルとの反応性については、調査した範囲内では報告されていない。

d. 直接光分解性

N,N-ジメチルホルムアミドは290 nm以上の光を吸収しないので、大気環境中では直接光分解されない (U.S.NLM:HSDB, 2001)。

5.2 水中での安定性

5.2.1 非生物的分解性

N,N-ジメチルホルムアミドの加水分解半減期は1年以上と推定されている (SRC:HydroWin, 2003) ので、一般的な水環境中での加水分解反応速度は遅い。なお、*N,N*-ジメチルホルムアミドはアミド基を有するので一般環境中では極めてゆっくりではあるが加水分解されると推定さ

れる (U.S. NLM: HSDB, 2001)。

5.2.2 生分解性

N, N-ジメチルホルムアミドは化学物質審査規制法に基づく好氣的生分解性試験では、被験物質濃度 100 mg/L、活性汚泥濃度 30 mg/L、試験期間 2 週間の条件において、生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定での分解率は 4% であり、難分解性と判定されている。なお、全有機炭素 (TOC) 測定での分解率は 9% で、ガスクロマトグラフ (GC) 測定での分解率は 4% であった (通商産業省, 1975)。

しかし、*N, N*-ジメチルホルムアミドは以下のように好氣的条件で生分解するとの報告もある。

(1) 30 mg/L の濃度での馴化及び未馴化の河川ダイアウェイ試験では、3 日間及び 6 日間で完全に消失した (U.S. NLM: HSDB, 2001)。

(2) 400 mg/L の濃度では 7 日間で 95% 以上の有機炭素が分解した (Verschueren, 2001)。

(3) 試験条件は不明であるが、20 mg/L の濃度での都市下水を用いた実験では、誘導期間 14 日後、21 日後には有機炭素が 100% 分解した (Verschueren, 2001)。

なお、*N, N*-ジメチルホルムアミドの嫌氣的生分解性については調査した範囲内では報告されていない。

以上から、*N, N*-ジメチルホルムアミドは馴化を行った特定の好氣的条件では生分解されると考えられる。

5.2.3 下水処理による除去

N, N-ジメチルホルムアミドは、馴化した下水処理場では容易に生分解され、99% 以上が除去されるとの報告がある (Howard, 1993)。

5.3 環境水中での動態

N, N-ジメチルホルムアミドは、水に自由に混和し、ヘンリー定数 ($7.49 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$, 25°C) は小さい。

以上及び 5.2.2 より、環境水中に *N, N*-ジメチルホルムアミドが排出された場合は、条件が調べれば生分解により除去されると推定される。なお、環境水からの揮散は小さいと考えられる。

5.4 生物濃縮性

N, N-ジメチルホルムアミドは化学物質審査規制法のコイを用いた 8 週間の濃縮度試験で、水中濃度が 20 mg/L 及び 2 mg/L における濃縮倍率はそれぞれ 0.3~0.8 及び 0.3~1.2 であり、濃縮性がない又は低いと判定されている (経済産業省, 1975)。

6. 暴露評価

6.1 環境中分布予測

N, N-ジメチルホルムアミドが、大気、水域又は土壌のいずれかに定常的に放出されて定常状態に到達した状態での環境中での分布をフガシティモデル・レベル III (Mackay et al., 1992) によ

って予測した (表 6-1)。変動要因として、物理化学的性質及び環境中での移動、分解速度を考慮し、環境因子は関東地域 100 km×100 kmを想定して大気の高さ 1,000 m、土壌表面積比率 80%、土壌中平均分布の深さ 20 cm、水圏表面積 20%、平均水深 10 m、底質層平均深さ 5 cmとした。環境への放出は、大気、水域及び土壌の各々に個別に放出される 3 つのシナリオを設定した (化学物質評価研究機構, 2001)。

N, N-ジメチルホルムアミドは、大気に放出された場合は、大気に 1 割、水域に 5 割、土壌に 4 割分布、水域に放出された場合は主として水域に分布、また、土壌に放出された場合は、水域と土壌に分布するものと予測される。

表 6-1 *N, N*-ジメチルホルムアミドのフガシティモデル・レベルIIIによる環境中分布予測結果

シナリオ	分布 (%)			
	大気	水域	土壌	底質
シナリオ 1 (大気中に 100% 放出)	7.2	50.7	41.9	0.2
シナリオ 2 (水域中に 100% 放出)	0.0	99.6	0.0	0.4
シナリオ 3 (土壌中に 100% 放出)	0.1	45.0	54.7	0.2

(化学物質評価研究機構, 2001)

6.2 環境中濃度

6.2.1 環境中濃度の測定結果

a. 大気中の濃度

N, N-ジメチルホルムアミドの大気中濃度として、環境庁による 1991 年度、1997 年度の調査結果を表 6-2 に整理した (環境庁, 1992,1998)。この 1997 年度の調査における 95 パーセンタイルを求めると、 $0.50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (不検出地点は各地点の検出限界値の 1/2 の値として 95 パーセンタイルを算出)。

表 6-2 *N, N*-ジメチルホルムアミドの大気中の濃度

調査年度	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	検出限界 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
1991	11/17	21/49	nd-1.10	0.002-0.8
1997	12/17	30/49	nd-0.62	0.0039-0.1

(環境庁, 1998)

nd : 不検出

b. 公共用水域中の濃度

N, N-ジメチルホルムアミドの公共用水域中濃度として、環境庁による 1978 年度、1991 年度、1998 年度の一般環境中の調査結果のうち、水質中の調査結果を表 6-3 に、泥質中の調査結果を表 6-4 に整理した (環境庁, 1979,1992,1999)。

1991, 1998 年度の調査では 10 か所の調査地点が共通している。また、1998 年度の調査では

河川での測定はされておらず、すべて河口、湾といった海域での測定結果である。1998年度の調査の水質における95パーセンタイルを求めると、 $0.091 \mu\text{g/L}$ となった（不検出地点は各地点の検出限界の1/2の値として95パーセンタイルを算出）。

表 6-3 N, N-ジメチルホルムアミドの水質中の濃度

調査年度	種類	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
1978	河川	0/1	0/3	nd	50
	海域	0/7	0/21	nd	10-50
1991	河川	0/1	0/3	nd	0.1
	海域	7/15	18/45	nd-6.6	0.05-0.8
1998	海域	2/12	5/36	nd-0.11	0.007-0.09

(環境庁, 1979,1992,1999)

1998年度の調査地点はすべて河口、湾等の海域である。

nd：不検出

表 6-4 N, N-ジメチルホルムアミドの泥質中の濃度

調査年度	種類	検出地点数 /調査地点数	検出数 /検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/g-dry}$)	検出限界 ($\mu\text{g/g-dry}$)
1978	河川	0/1	0/3	nd	0.2
	海域	0/7	0/21	nd	0.1-0.3
1991	河川	0/1	0/3	nd	0.01
	海域	3/15	9/45	nd-0.11	0.001-0.25
1998	海域	4/12	10/36	nd-0.03	0.0016-0.01

(環境庁, 1979,1992,1999)

1998年度の調査地点はすべて河口、湾等の海域である。

nd：不検出

また、環境庁による、全国の公共用水域中の濃度を測定した2000年度の要調査項目の調査結果より、公共用水域（河川、湖沼、海域）及び地下水でのN, N-ジメチルホルムアミドの濃度を表6-5に整理した。この調査は、環境省が水環境中で一定の検出率を超えて検出されている物質、水環境を経由して人の健康や生態系に有害な影響を与える可能性がある物質等を要調査項目に選定し、その水環境中の存在状況を全国的に調査したものである。利水目的類型であるAA～C類型の河川では検出されなかった（検出限界： $3 \mu\text{g/L}$ ）（環境省, 2001）。

表 6-5 N, N-ジメチルホルムアミドの公共用水域中の濃度 (1)

調査年度	水域		検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	95パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
2000	河川	AA-C類型	0/44	0/44	nd				3
		D, E類型	2/15	2/15	nd-16	3.1	2.0	13	3
	湖沼	0/6	0/6	nd				3	
	海域	0/11	0/11	nd				3	
	地下水	0/15	0/15	nd				3	

(環境省, 2001)

nd:不検出

不検出検体は各検出限界の1/2の値として算術平均、幾何平均及び95パーセンタイルを算出

化学物質評価研究機構による 2001 年 11 月に実施された多摩川、利根川、荒川、淀川及び筑後川における計 35 地点 (35 検体) の調査結果を表 6-6 に整理した。利水目的類型である AA～C 類型の河川水中濃度の 95 パーセンタイルは $0.93 \mu\text{g/L}$ であった。同時に測定された底質についてはすべて不検出であった (検出限界: $0.003 \mu\text{g/g-dry}$) (化学物質評価研究機構, 2002a)。

表 6-6 *N,N*-ジメチルホルムアミドの公共用水域中の濃度 (2)

水域	検出地点数/ 調査地点数	検出数/ 検体数	検出範囲 ($\mu\text{g/L}$)	算術平均 ($\mu\text{g/L}$)	幾何平均 ($\mu\text{g/L}$)	95 パーセンタイル ($\mu\text{g/L}$)	検出限界 ($\mu\text{g/L}$)
河川 AA-C 類型	25/35	25/35	nd-1.3	0.28	0.14	0.93	0.07

(化学物質評価研究機構, 2002a)

nd: 不検出

不検出検体は各検出限界の 1/2 の値として算術平均、幾何平均及び 95 パーセンタイルを算出

c. 水道水中の濃度

調査した範囲において、*N,N*-ジメチルホルムアミドの水道水中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

d. 食物中の濃度

食物中の濃度については、日本食品分析センターの 1997 年度の陰膳方式の食事からの化学物質暴露量に関する調査によると、*N,N*-ジメチルホルムアミドは 45 世帯の食物から検出されなかった (検出限界: $0.1 \mu\text{g/g}$) (日本食品分析センター, 2000)。

調査した範囲において、*N,N*-ジメチルホルムアミドの魚類中の濃度に関する測定結果は入手できなかった。

6.2.2 環境中濃度の推定

a. メッシュ毎の排出量の推計

濃度推定に必要な大気、公共用水域及び土壌の各環境媒体のメッシュ毎の排出量を、化学物質排出把握管理促進法に基づく「平成 13 年度届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果」(経済産業省, 環境省, 2003a) (以下、「2001 年度 PRTR データ」という。) をもとに、推定する。

届出排出量については、事業所毎の排出量、事業所の所在地の情報をもとに、メッシュ毎に割り振った (製品評価技術基盤機構, 2004)。

届出外排出量については、対象業種届出外事業者 (裾切り) からの排出量は、対象業種の全事業所数から届出事業所数を引いた事業所数をもとに、非対象業種からの排出量は、該当する業種の事業所数をもとに、家庭からの排出量は、夜間人口分布をもとにそれぞれメッシュ毎に割り振った。また、環境媒体別の排出量については、対象業種届出外事業者からの排出量は届出排出量の環境媒体別排出割合を用いて、非対象業種、家庭及び移動体からの排出量は、物理

化学的性状及び用途を考慮して推定した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

N, N-ジメチルホルムアミドの全国における環境媒体別排出量を表 6-7 に整理した（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-7 *N, N*-ジメチルホルムアミドの全国における環境媒体別排出量(トン/年)

排出区分	大気	水域	土壌
届出	6,315	289	0
対象業種届出外 ¹⁾	18,495	848	0
非対象業種 ²⁾	140	0	0
家庭 ²⁾	0.138	0	0
合計 ³⁾	24,951	1,137	0

（製品評価技術基盤機構, 2004）

- 1) 大気、水域、土壌の排出量は、届出排出量の排出割合と同じと仮定し、推定した。
- 2) 大気、水域、土壌の排出量は、物理化学的性状及び用途から推定した。
- 3) 四捨五入のため、表記上、合計があっていない場合がある。

b. 大気中濃度の推定

6.2.2 a の方法で推定したメッシュ毎の大気への排出量、物理化学的性状及び 2001 年の気象データをもとに、AIST-ADMER ver. 1.0（産業技術総合研究所, 2003; 東野ら, 2003）を用いて、5 km メッシュ毎の年間平均の大気中濃度を推定する。推定する大気中濃度は、全国各地域（北海道、東北、北陸、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州、沖縄）のうち、大気への排出密度（2001 年度 PRTR データから求めた地域別の大気への排出量 / 当該地域面積）が最も高い地域の濃度とする。

N, N-ジメチルホルムアミドの地域別の大気への排出量及びその排出密度を表 6-8 に示した。*N, N*-ジメチルホルムアミドは、東海地域における大気への排出密度が最も大きいため、この地域における大気中濃度を推定した。

推定の結果、東海地域における大気中濃度の年間平均の最大値は、 $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった（製品評価技術基盤機構, 2004）。

表 6-8 *N, N*-ジメチルホルムアミドの地域別大気への排出量及び排出密度

地域名	大気への排出量 合計(トン/年)	地域面積 (km ²)	大気への排出密度 (トン/km ² /年)	排出密度 順位
北海道	194	83,500	0.00232	11
東北	1,752	64,000	0.0274	8
北陸	1,406	17,900	0.0785	4
関東	6,962	32,100	0.217	2
中部	1,711	31,200	0.0548	6
東海	4,121	18,200	0.226	1
近畿	4,884	27,200	0.18	3
中国	2,316	31,800	0.0728	5
四国	832	18,800	0.0443	7
九州	744	39,900	0.0186	9
沖縄	30.2	2,270	0.0133	10
全国	24,950	378,000	0.066	

(製品評価技術基盤機構, 2004)

1) 全国の面積には都県にまたがる境界未定地域を含む。

太字は大気中濃度を推定した地域を示す。

c. 河川水中濃度の推定

N, N-ジメチルホルムアミドの 2001 年度 PRTR データから推定した全国における水域への排出量 1,137 トン/年のうち、河川への排出量は 1,040 トン/年と推定される。そのうち、関東地域における河川への排出量は 331 トン/年であった。

N, N-ジメチルホルムアミドの主な排出源は、関東地域にあるため、利根川水系、荒川水系及び多摩川水系について濃度を推定した。

推定には河川中化学物質濃度分布予測モデル (化学物質評価研究機構, 2002b, 2003) を使用し、対象化学物質の上記の方法で推計したメッシュ毎の公共用水域への排出量、物理化学的性状及び関東 3 河川 (利根川、荒川、多摩川) 水域の水文データ (流量、流域) 及び気象データ等を用いた。

推定の結果、*N, N*-ジメチルホルムアミドの河川の利水目的類型 AA~C の水質基準点での河川水中濃度の最大値は、利根川水系で 340 μ g/L、荒川水系で 290 μ g/L、多摩川水系で 39 μ g/L であった (製品評価技術基盤機構, 2004)。

6.3 水生生物生息環境における推定環境濃度

水生生物が生息する環境の推定環境濃度 (EEC) を、6.2.1 b 及び 6.2.2 c の公共用水域中の濃度のうち、利水目的類型 AA~C の河川水中濃度から求める。

N, N-ジメチルホルムアミドの河川水中の濃度としては、環境省の要調査項目の試験結果 (表 6-5) において、2000 年度の AA~C 類型の河川は不検出 (検出限界 3 μ g/L) であった。また、入手した測定結果の中では調査年度が新しい化学物質評価研究機構による 2001 年度の測定結果 (表 6-6) の 95 パーセンタイルは、0.93 μ g/L であった。

また、*N, N*-ジメチルホルムアミドの河川中化学物質濃度分布予測モデルを用いて関東地域の

河川水中濃度を推定した結果、公共用水域の利水目的類型 AA～C の水質基準点での最大値は、 $340 \mu\text{g/L}$ であった。

そこで、本評価書では EEC として、入手した公共用水域中濃度の測定結果の中では最も新しい化学物質評価研究機構による 2001 年度測定結果の 95 パーセンタイル $0.93 \mu\text{g/L}$ を採用した。

6.4 ヒトへの暴露シナリオ

6.4.1 環境経由の暴露

N, N-ジメチルホルムアミドの環境経由のヒトへの暴露経路は、主として呼吸からの吸入暴露と飲料水及び食物からの経口暴露が考えられる。

6.4.2 消費者製品経由の暴露

入手した用途情報からは、*N, N*-ジメチルホルムアミドの消費者製品からの暴露に関する情報は得られなかったため、本評価書においては考慮しない。

6.5 推定摂取量

本評価書において各経路からの摂取量を推定する際、成人の空気吸入量を $20 \text{ m}^3/\text{人}/\text{日}$ 、飲料水摂水量を $2 \text{ L}/\text{人}/\text{日}$ 、魚類摂食量を $120 \text{ g}/\text{人}/\text{日}$ とした。

推定摂取量の算出は、以下の仮定に従って求めた。

N, N-ジメチルホルムアミドの大気中の測定濃度としては、環境庁による 1997 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。*N, N*-ジメチルホルムアミドの AIST-ADMER モデルを用いた東海地域の推定大気中濃度の最大値は、 $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ここでは、測定結果があるため、測定濃度の 95 パーセンタイルである $0.50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた。

飲料水については、*N, N*-ジメチルホルムアミドの水道水（浄水）中濃度の測定結果を入手できなかったが、水道水中の濃度は、地下水中濃度又は河川水中濃度を超えることはなく、水道水中濃度を地下水中濃度又は河川水中濃度と同等と考え代用する。*N, N*-ジメチルホルムアミドの河川水中及び地下水中の測定濃度は、調査した範囲内の最新測定結果は、化学物質評価研究機構による 2001 年度の測定結果であり、その 95 パーセンタイルは、 $0.93 \mu\text{g/L}$ であった。一方、*N, N*-ジメチルホルムアミドの河川水中のモデル推定値の年間最大値は $340 \mu\text{g/L}$ であった。ここでは、測定結果があるため、化学物質評価研究機構による 2001 年度の測定結果の 95 パーセンタイルである $0.93 \mu\text{g/L}$ を水道水中の濃度として用いることとした。

魚体内濃度は、測定結果を入手できなかったため、海域（内湾）に生息する魚類の体内に濃縮されると考えた。*N, N*-ジメチルホルムアミドの内湾での測定濃度は、環境庁による 1998 年度の調査結果があり、その 95 パーセンタイルは $0.091 \mu\text{g/L}$ （検出限界 $0.007\sim 0.09 \mu\text{g/L}$ ）であった¹⁾。そこで、魚体内濃度は、 $0.091 \mu\text{g/L}$ に生物濃縮係数（BCF）として 1.2（5.4 参照）を乗じた値を用いた²⁾。

¹⁾ 海域中濃度は、環境庁による 2000 年度の要調査項目の調査が新しい結果であるが、検出限界が $3 \mu\text{g/L}$ と高いため、採用しなかった。

²⁾ 食物中濃度は、日本食品分析センターの 1997 年度の陰膳方式の食事からの化学物質暴露量に関する調査において、すべて不検出（検出限界: $0.1 \mu\text{g/g}$ ）であるが、検出限界が高いため、摂取量推定には採用しなかった。

これらの仮定のもとに推定したヒトでの摂取量は、以下のとおりである。

大気からの摂取量： $0.50 (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times 20 (\text{m}^3/\text{人}/\text{日}) = 10 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

飲料水からの摂取量： $0.93 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 2 (\text{L}/\text{人}/\text{日}) = 1.9 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

魚類からの摂取量： $0.091 (\mu\text{g}/\text{L}) \times 1.2 (\text{L}/\text{kg}) \times 0.12 (\text{kg}/\text{人}/\text{日}) = 0.013 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日})$

成人の体重を平均 50 kg と仮定して、体重 1 kg あたりの摂取量を求めると次のようになる。

吸入摂取量： $10 (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.20 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

経口摂取量： $(1.9 + 0.013) (\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) / 50 (\text{kg}/\text{人}) = 0.038 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

合計摂取量： $0.20 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) + 0.038 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}) = 0.24 (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日})$

7. 環境中の生物への影響

7.1 水生生物に対する影響

7.1.1 微生物に対する毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの微生物に対する毒性試験結果を表 7-1 に示す。

最小の毒性値は、藍色細菌を用いた増殖阻害を指標とした 10~14 日間 EC₅₀ の 470 mg/L 未満であった (Stratton, 1987)。

表 7-1 *N, N*-ジメチルホルムアミドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
細菌 <i>Photobacterium Phosphoreum</i> (海洋性発光細菌)	15	5 分間 EC ₅₀	発光阻害	20,000	Curtis et al., 1982
<i>Anabaena</i> sp. (藍色細菌)	25 ± 1	10 - 14 日間 EC ₅₀	増殖阻害	< 470	Stratton, 1987
<i>Anabaena cylindrical</i> (藍色細菌)	25 ± 1	10 - 14 日間 EC ₅₀	増殖阻害	< 470	Stratton, 1987
<i>Anabaena variabilis</i> (藍色細菌)	25 ± 1	10 - 14 日間 EC ₅₀	増殖阻害	< 470	Stratton, 1987
<i>Anabaena inaequalis</i> (藍色細菌)	25 ± 1	10 - 14 日間 EC ₅₀	増殖阻害	5,700	Stratton, 1987
<i>Nostoc</i> sp. (藍色細菌)	25 ± 1	10 - 14 日間 EC ₅₀	増殖阻害	< 470	Stratton, 1987

7.1.2 藻類に対する毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの藻類に対する毒性試験結果を表 7-2 に示す。

淡水緑藻のセテナストラム及びクロレラを用いた生長阻害試験の結果が報告されており、いずれの EC₅₀ も 1,000 mg/L 超であった。

長期毒性とみなされるセテナストラムの生長阻害に関する NOEC (72 時間~96 時間) は 1,000 mg/L 以上 (環境庁, 1996) と 940 mg/L (El Jay, 1996)、クロレラについて 4,700 mg/L (El Jay, 1996)

であった。海産藻類についての報告はなかった。

表 7-2 *N, N*-ジメチルホルムアミドの藻類に対する毒性試験結果

生物種	試験法/ 方式	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
淡水						
<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.8- 23.2	72 時間 EC ₅₀ 24-48 時間 EC ₅₀ 24-72 時間 EC ₅₀ 72 時間 NOEC 24-48 時間 NOEC 24-72 時間 NOEC	生長阻害 バイオマス 生長速度 生長速度 バイオマス 生長速度 生長速度 生長速度	>1,000 >1,000 >1,000 ≥1,000 ≥1,000 ≥1,000 ≥1,000 (a, n)	環境庁, 1996
	止水	21±1	96 時間 NOEC	生長阻害 クロロフィル a	940 (n)	El Jay, 1996
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (緑藻、クロレラ)	止水	25±1	10-14 日間 EC ₅₀	生長阻害	8,900 (n)	Stratton & Smith, 1988
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	21±1	96 時間 NOEC	生長阻害 クロロフィル a	4,700 (n)	El Jay, 1996

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(n): 設定濃度

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.3 無脊椎動物に対する毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの無脊椎動物に対する毒性試験結果を表 7-3 に示す。

急性毒性については、淡水種として甲殻類のオオミジンコの報告があり、24時間及び48時間での LC₅₀は12,000~16,000mg/L、また、24時間及び48時間EC₅₀ (遊泳阻害) は1,000~26,300mg/Lと報告されている。また、昆虫類のユスリカ幼生においても48時間LC₅₀は33,500mg/L、48時間EC₅₀ (行動等) は36,200mg/Lであった(Poirier et al., 1986; Ziegenfuss et al., 1986)。

長期毒性としては、OECD テストガイドラインなどに準じたオオミジンコを用いた 21 及び 28 日間の繁殖試験の報告があり、それぞれの NOEC は、1,000 mg/L 以上 (環境庁, 1996) 及び 1,100 mg/L (LeBlanc and Surprenant, 1983) であった。

また、調査した範囲内では海水種に対する毒性に関する試験報告は得られなかった。

表 7-3 N, N-ジメチルホルムアミドの無脊椎動物に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソウコ)	生後 24 時間 以内	止水	21 ± 1	165 ± 15	7.9-8.3	24 時間 LC ₅₀ 48 時間 LC ₅₀	16,000 12,000 (n)	LeBlanc & Surprenant, 1983
		流水	21 ± 1	165 ± 15	7.9-8.3	28 日間 NOEC 28 日間 LOEC 繁殖	1,100 2,400 (n)	
		ASTM ¹⁾ 止水	20-23	120-250	7.0-8.5	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	19,800 15,700 (m)	Adams & Heidolph, 1985
		ASTM ¹⁾ 半止水	21-23	240-310	7.2-8.5	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	1,500 3,000 (m)	
		止水	20.9-23.4	238-280	6.1-8.3	48 時間 LC ₅₀	14,400 (n)	Ziegenfuss et al., 1986
		止水	20.5	40.4-56.3	7.04 - 7.97	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	26,300 14,500 (a, n)	Poirier et al., 1986
		OECD 202 GLP 半止水	19.9-20.2	50	8.0-8.2	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 遊泳阻害	> 1,000 > 1,000 (a, n)	環境庁, 1996
		OECD 202 GLP 半止水	19.8-20.7	50	7.8-8.3	21 日間 NOEC 21 日間 LOEC 繁殖	≥ 1,000 > 1,000 (a, n)	
<i>Chironomus tentans</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	10-14 日 齢 2 齢幼虫	止水	20.9-23.4	238-280	6.1-8.3	48 時間 LC ₅₀	33,500 (n)	Ziegenfuss et al., 1986
<i>Paratanytarsus parthenogeneticus</i> (昆虫類、ユスリカ科の一種)	24 時間 以内 3 齢幼虫	止水	23	40.4-56.3	7.04 - 7.97	24 時間 EC ₅₀ 48 時間 EC ₅₀ 行動等	46,800 36,200 (a, n)	Poirier et al., 1986

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(m): 設定濃度、(n): 設定濃度

1) 米国材料試験協会 (American Society for Testing and Materials) テストガイドライン
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.4 魚類に対する毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの魚類に対する毒性試験結果を表 7-4 に示す。

淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル及びニジマスに関する信頼できる急性毒性データがある。その 96 時間 LC₅₀ は 100~10,600mg/L の範囲であり、その中で最小値は、U. S. EPA の試験法に準じて流水条件で実施したブルーギルに対する 7,100 mg/L であった (Poirier et al., 1986)。

長期毒性としては、メダカの成長を指標とした 21 日間の NOEC が 102 mg/L 以上であったと報告されている (環境庁, 1996)。

また、ファットヘッドミノー及びカワマスを用いた 2 世代の試験報告があり、その最大許容

濃度 (MATC) はそれぞれ 5~10 mg/L と 43~98 mg/L であったと報告されているが (Cardwell et al., 1978)、これらの試験では細菌の発生が観察されており、試験結果に影響を及ぼした可能性があることから、本評価文書では採用しない。

また、調査した範囲内では海水魚に対する毒性に関する試験報告は得られなかった。

表 7-4 *N, N*-ジメチルホルムアミドの魚類に対する毒性試験結果

生物種	大きさ/ 成長段階	試験法/ 方式	温度 (°C)	硬度 (mg CaCO ₃ /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
淡水								
<i>Pimephales Promelas</i> (フアットヘッドミノー)	0.047± 0.022 g	流水	23.3 ±1.7	40.4-56.3	7.04 - 7.97	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 行動等	10,600 10,600 (a, n)	Poirier et al., 1986
<i>Oryzias latipes</i> (メダカ)	2.1 cm 0.18 g	OECD 203 半止水	23.3- 24.2	50	7.4- 8.0	96 時間 LC ₅₀	> 100 (a, n)	環境庁, 1996
	2.2 cm 0.16 g	OECD 204 GLP 流水	23.7- 24.1	50	7.4- 7.9	21 日間 NOEC 成長	≥ 102 (a, n)	
<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	0.912± 0.350 g	流水	19.8 ±2.3	40.4-56.3	7.04 - 7.97	96 時間 LC₅₀ 96 時間 EC₅₀ 行動等	7,100 7,100 (a, n)	Poirier et al., 1986
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (ニジマス)	5.08± 1.97 g	流水	12.7 ±1.0	40.4-56.3	7.04 - 7.97	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 行動等	9,800 9,800 (a, n)	Poirier et al., 1986

(a, n): 被験物質の測定濃度が設定値の±20%以内であったので設定濃度により表示、(n): 設定濃度
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

7.1.5 その他の水生生物に対する毒性

調査した範囲内では、*N, N*-ジメチルホルムアミドのその他の水生生物（両生類等）に対する毒性に関する試験報告は得られなかった。

7.2 陸生生物に対する影響

7.2.1 微生物に対する毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの微生物に対する毒性試験結果を表 7-5 に示す。

N, N-ジメチルホルムアミドの 3 種の菌類に対する毒性が、コロニーの増殖を指標に検討されているが、その EC₅₀ の範囲は 4,800~10,200 mg/L であった (Stratton, 1985)。

表 7-5 *N, N*-ジメチルホルムアミドの微生物に対する毒性試験結果

生物種	温度 (°C)	エンドポイント		濃度 (mg/L)	文献
<i>Pythium ultimum</i> (ピシウム)	25	EC ₅₀	増殖阻害	10,200	Stratton, 1985
<i>Sclerotinia homeocarpa</i> (トラスポット)	25	EC ₅₀	増殖阻害	4,800	Stratton, 1985
<i>Pestalotia</i> sp. (ペスタロチア)	25	EC ₅₀	増殖阻害	6,000	Stratton, 1985

7.2.2 植物に対する毒性

調査した範囲内では、*N, N*-ジメチルホルムアミドの陸生植物に対する毒性に関する試験報告は得られなかった。

7.2.3 動物に対する毒性

調査した範囲内では、*N, N*-ジメチルホルムアミドの陸生動物に対する毒性に関する試験報告は得られなかった。

7.3 環境中の生物への影響 (まとめ)

N, N-ジメチルホルムアミドの環境中の生物に対する毒性については、比較的多くのデータがあり、致死、遊泳障害、生長障害などを指標に検討が行われている。

微生物に関しては、細菌の報告があり、最小の毒性値としては、藍色細菌を用いた 10~14 日間生長阻害試験における EC₅₀ の 470 mg/L 未満であった。

藻類の生長阻害試験では、EC₅₀ はセテナストラム及びクロレラを用いた試験報告があり、1,000~8,900 mg/L の範囲であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。また、長期毒性とされる生長阻害を指標とした試験の中で、最小の毒性値は、セテナストラムでの 96 時間試験における NOEC の 940 mg/L であった。

無脊椎動物に対する急性毒性は、オオミジンコやユスリカ幼生等を用いた試験報告があり、いずれも 1,000 mg/L 超である。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性としては、オオミジンコを用いた繁殖試験での NOEC が 1,000~1,500 mg/L であった。

魚類では、淡水魚としては、ファットヘッドミノー、メダカ、ブルーギル及びニジマスに関する信頼できる急性毒性データがあり、その 96 時間 LC₅₀ は 7,100~10,600 mg/L の範囲であり、その中で最小の 96 時間 LC₅₀ 値は、ブルーギルに対する 7,100 mg/L であった。これらの値は GHS 急性毒性有害性区分に該当しない。長期毒性としては、メダカの成長を指標として 21 日間の NOEC が 102 mg/L 以上であった。海産生物種に対する影響を評価するための信頼できる報告はなかった。

陸生生物に関しては、3 種の菌類でコロニーの増殖を指標に検討されているが、その毒性の範囲は 4,800~10,200 mg/L であった。

以上から、*N, N*-ジメチルホルムアミドの水生生物に対する急性毒性は、藻類、甲殻類及び魚類に対して GHS 急性毒性有害性区分に該当せず、有害性は低いと判断される。

得られた毒性データのうち水生生物に対する最小値は、藻類であるセテナストラムの生長阻害を指標とした 96 時間 NOEC の 940 mg/L である。

8. ヒト健康への影響

8.1 生体内運命

N, N-ジメチルホルムアミドの生体内運命を表 8-1 に示す。

a. 吸収

N, N-ジメチルホルムアミドをヒト及び実験動物に投与した実験では、血中濃度の速やかな上昇及び消失がみられている。

経口投与での吸収は一報告のみであるが、妊娠ラットに *N, N*-ジメチルホルムアミドの放射標識体 100 mg/kg を妊娠 12 日目に単回経口投与した実験で、投与後 0.5 時間で胃腸管に投与量の 14% が検出されたと報告されている (Saillenfait et al., 1997)。

吸入暴露では多くの実験があり、ヒトでは、53、82 ppm (161、249 mg/m³ 相当) の濃度で 2 時間吸入暴露した例 (Eben and Kimmerle, 1976)、26、87 ppm (79、264 mg/m³ 相当) の濃度で 4 時間吸入暴露した例、21 ppm (64 mg/m³ 相当) の濃度で 5 日間 (4 時間/日) 暴露した例 (Kimmerle and Eben, 1975b) で、いずれも未変化体の血中濃度が暴露後急激に減少し、2~4 時間後には検出されなかった。

ラットでは、87、209 ppm (264、635 mg/m³ 相当) の濃度で 2 時間吸入暴露した実験では、暴露直後に血中濃度が最高濃度に達し、その後急激に減少した。血中濃度は雌の方が雄に比べて高い値を示した (Eben and Kimmerle, 1976)。また、200 ppm (608 mg/m³ 相当) の濃度で 5 日間 (2 時間/日) 暴露した場合でも、血中濃度の増加は見られず、暴露 1 日目、5 日目とも同様の傾向を示した (Eben and Kimmerle, 1976)。一方、ラットに 2,005 ppm (6,095 mg/m³ 相当) の濃度で 3 時間暴露した場合は、4.5 時間まではほぼ一定濃度が保持され、その後減少し、暴露後 3 日間検出されており、飽和が示された (Kimmerle and Eben, 1975a)。

イヌでは、210~240 ppm (638~730 mg/m³ 相当) を 2 時間吸入暴露した実験で、血中濃度は暴露終了直後に最高濃度に達し、その後急激に減少したが (Eben and Kimmerle, 1976)、21 ppm (64 mg/m³ 相当) の濃度で 6 時間/日、5 日間/週、4 週間吸入暴露した実験では、血中には暴露開始 2 週間後から検出された (Kimmerle and Eben, 1975a)。また、イヌで雄に 59 ppm (179 mg/m³ 相当)、雌に 23 ppm (70 mg/m³ 相当) の濃度で 6 時間/日、5 日間吸入暴露した実験では、血中濃度は暴露 4 日目まで増加した (Kimmerle and Eben, 1975a)。

N, N-ジメチルホルムアミドは液体、蒸気ともに皮膚吸収性が高い。13 名の健常男性に安静時に 6.2~7.1 ppm を 4 時間暴露したボランティア実験では、皮膚及び肺からの全吸収量に対する皮膚吸収の割合が平均で約 40% (Nomiya et al., 2001) であり、暴露濃度 12.1~40.0 mg/m³ 下で 8 時間日常作業した 3 名の労働者の皮膚吸収の割合は、62%、26%、27% で、8 時間暴露で呼吸量が多い場合は皮膚吸収の割合は低下したと報告されている (Miyachi et al., 2001)。

b. 分布

N, N-ジメチルホルムアミドは速やかに種々の器官に分布する。また、妊娠ラットでは胎盤を通過し、胎児、羊水への移行が見られた。

妊娠ラットに *N, N*-ジメチルホルムアミドの放射標識体 100 mg/kg を妊娠 12 日目に単回経口投与した実験では 1 時間以内に最大濃度を示し種々の組織に分布した。組織濃度は胎児 > 羊水 > 母体の肝臓 > 胎盤の順で投与量の 6.52~2.41% の範囲であった (Saillenfait et al., 1997)。また授乳中に投与した場合は、乳汁中の放射能は 24 時間を通して血漿中濃度と同様な値を示し、投与後 2 時間で、最高に達し、24 時間後に最高濃度の約 6% に減少した。授乳中ラットの血漿中濃度は妊娠ラットよりわずかに低く、最大濃度に達するのも遅かった。一方、投与 1 時間後

の胃腸管での濃度は授乳中ラットで妊娠ラットの約2倍であった (Saillenfait et al., 1997)。

ラットに 565、2,250 ppm (1,718、6,840 mg/m³ 相当) の濃度で単回吸入暴露した実験では、暴露直後の血液、肝臓、腎臓、脳、副腎における濃度はほぼ均一であった (Lundberg et al., 1983)。

腹腔内投与では、ラットに 1 mL/kg を投与した実験で、投与 24 時間後に投与量の約 4% が血中に、約 7% が各器官に検出された (Scailteur et al., 1984)。

c. 代謝・排泄

N, N-ジメチルホルムアミドの代謝に関する報告は数多くあり、個々のデータ概要は表 8-1 に示す。

N, N-ジメチルホルムアミドの代謝は、*N* 位の 2 つのメチル基が順に水酸化を経て脱メチル化され、尿中には *N*-ヒドロキシメチル-*N*-メチルホルムアミド (DMF-OH)、*N*-メチルホルムアミド (NMF)、*N*-ヒドロキシメチルホルムアミド (NMF-OH)、ホルムアミド (FA) が検出された。また、その他に *N*-アセチル-*S*-(*N*-メチルカルバモイル)システイン (AMCC) もみられた (Mraz et al., 1989; Scailteur et al., 1984)。げっ歯類とヒトで尿中代謝物を比較した実験では、代謝産物の比率が異なっており、ヒトでは AMCC への代謝が多くみられた。また、排泄速度は動物種によって若干異なり、マウスでは NMF と AMCC は 24 時間以内にほぼ完全に排泄されるのに対し、ラット、ハムスター、ヒトでは AMCC の排泄は NMF の排泄よりも長時間を要する (Mraz et al., 1989)。

妊娠ラットに単回経口投与した実験では、妊娠 12 日目に投与した場合で未変化体は投与 4 時間後までは放射能の 61~77%、8 時間後は 30~33% に減少した。代謝物 DMF-OH 及び NMF は 1 時間で、それぞれ全放射能の 10~14%、3~4% であったが、8 時間後では、それぞれ 40~47% と 9~13% に増加した。AMCC 及び FA は殆ど検出されなかった (Saillenfait et al., 1997)。妊娠ラットの胎盤、胎児での放射能は、8 時間後までは母動物の血漿中濃度のそれぞれ 64~70%、79~93% であるが、48 時間後には母動物の約 3~4 倍に達しており、胎盤、胎児での排泄が遅いことが示された。羊水中の濃度は 24 時間まで母動物の血漿中濃度とほぼ同じで、その後低下した (Saillenfait et al., 1997)。

これらのほかに、*N, N*-ジメチルホルムアミドの代謝物としてヒトで 3-メチル-5-イソプロピルヒダントイン (MIH) が検出された (Angerer et al., 1998)。

表 8-1 N, N-ジメチルホルムアミドの生体内運命

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
妊娠ラット SD	単回経口投与 妊娠 12 日目	[¹⁴ C]標識体 100 mg/kg	<p>吸収：投与後 0.5 時間:胃腸管から投与量の 14%が検出、 投与 48 時間以内:糞中に 3.4%排泄</p> <p>分布：投与 1 時間以内:全組織に分布(最大濃度) 高濃度の組織中:母動物血漿及び羊水、 その他の組織(胎盤、胎児、母体の腎臓、肝臓、 卵巣及び子宮)からも検出</p> <p>代謝： 親化合物(未変化体): 投与 0-4 時間:投与放射能の 61-77%、 投与 8 時間後:投与放射能の 30-33%</p> <p>代謝物 DMF-OH 及び NMF: 1 時間後:全放射能の 10-14%、3-4% 8 時間後:40-47%と 9-13%に増加 AMCC 及び FA:殆ど検出されず</p> <p>排泄： 全組織中放射能: 4 時間まで高く維持、その後徐々に減少 8 時間-24 時間:急速に減少</p> <p>胎盤、胎児の放射能濃度: 0.5-8 時間:母動物の 64-70%、79-93%、 48 時間後:血漿濃度の約 3 倍及び 4 倍、胎盤や胎児 では消失速度が遅いことを示唆</p> <p>羊水中放射能濃度: 24 時間まで:母体の血漿濃度とほぼ同等 30 時間及び 48 時間:母体の血漿濃度に比し低下</p>	Saillenfait et al., 1997
妊娠ラット SD	単回経口投与 妊娠 18 日目	[¹⁴ C]標識体 100 mg/kg	<p>吸収：未変化体:4 時間から 8 時間で最大濃度に達し、 その後減少、 DMF-OH 及び NMF:経時的に増加</p> <p>分布： 組織濃度:胎児 > 羊水 > 母体の肝臓 > 胎盤 (投与量の 6.52 - 2.41%)</p> <p>代謝： 未変化体: 投与 8 時間後:全放射能の 73-93%、 投与 16 時間後:14-21%に減少</p> <p>代謝物 DMF-OH: 投与 8 時間後:全放射能の 1 -11% 投与 16 時間後:41-55%</p> <p>AMCC 及び FA: 血漿及び組織中:全放射量の 4%未満で</p> <p>排泄： 組織濃度の時間推移及び平均濃度:投与後から 4 時間までは妊娠 12 日目と同様の傾向 羊水中の放射能濃度:母動物血漿とほぼ同様</p>	

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌	授乳期		分布： 乳汁中放射能濃度:24時間を通して血漿中濃度と同様(投与後2時間で最大濃度、24時間後でその約6%に減少)、 血漿中濃度:妊娠ラットよりわずかに低値、最大濃度への到達時間も遅し 胃腸管中放射能濃度: 投与1時間後:妊娠ラットの約2倍 代謝：投与1,2,4時間後の乳汁中の未変化体及び代謝物は母動物血漿中濃度とほぼ同等(HPLC分析) 未変化体:全放射能の約82-86% DMF-OH及びNMF:全放射能の約4-9%, 2% AMCC及びFA:検出限界値付近	
ヒト	吸入 単回 2時間	53、82ppm (161、249 mg/m ³)	吸収：暴露直後に最高濃度に到達、その後急激な減少 代謝：NMFは暴露4-5時間後で最高濃度に到達 排泄：本物質及びNMFは、暴露開始後4時間で検出、FAは検出されず	Eben & Kimmerle, 1976
ヒト (20 - 50 才)	吸入 単回 4時間	26、87 ppm (79、264 mg/m ³)	吸収：26、87 ppm:血中未変化体濃度は暴露後急激に減少、2-3時間後には不検出 排泄： 87 ppm: 暴露開始後 24 時間尿中排泄:平均 2.42 mg 26 ppm:不検出であった。 代謝物 NMF 87 ppm: 暴露後 3 時間まで増加、 26 ppm: 暴露後数時間、一定濃度保持 NMF 及び FA:用量依存的に増加 排泄は高濃度暴露で遅延傾向	Kimmerle & Eben, 1975b
ヒト (20 - 50 才)	吸入 反復 5日間 4時間/日	21ppm (64 mg/m ³)	吸収：血中未変化体濃度: 暴露後急激に減少、4時間後不検出 排泄：尿中からは試験期間を通して不検出 NMFは個人差あり、数時間、一定濃度保持され、その後減少し、48時間後には不検出 試験期間を通じ、NMF 及び FA は同様なパターンを示し、蓄積性なし	
ヒト 男: 喫煙者 6 人 非喫煙者 4 人	吸入	2.2-53.7 ppm (7-163 mg/m ³)	代謝：ヘモグロビンの N-末端バリン下で N-メチルカルバモイル化された付加物を経て MIH (3-メチル-5-イソプロピルヒダントイン)の生成を確認 暴露作業者のグロブリン試料中から MIH を検出	Angerer et al., 1998
ラット Wistar 雌雄	吸入 2時間	87、209ppm (264、635 mg/ m ³)	吸収：暴露直後に最高濃度に達し、その後急激な減少(雌雄共)、 血中濃度は雌の方が雄に比べて高値 代謝：NMF:暴露開始直後から血中から検出 排泄：本物質は不検出	Eben & Kimmerle, 1976
	吸入 5日間 2時間/日	200 ppm (608 mg/m ³)	吸収：試験期間を通して、本物質の血中濃度増加認められず 血中濃度推移は <u>1日目及び5日目共</u> 、同様な傾向を示した。 代謝：NMFの血中濃度推移は <u>1日目及び5日目共</u> 、同様な傾向、蓄積性なし 排泄：試験期間を通して、暴露開始から24時間は検出された。MFは雌が雄に比し高値 FAはほぼ同様な値。	

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット SD 雌	吸入 単回	565 ppm (690mg/m ³) 及び 2,250 ppm (6,700 mg/m ³)	分布： 各組織の平均濃度(暴露直後): 565 ppm (1690mg/m ³) 血液:5.1、肝臓:2.8、腎臓:3.1、脳:3.1、副腎:2.1 (単位 μ mol/g) 肝臓、腎臓、脳、副腎に均一に分布 2,250 ppm (6,700mg/m ³) 血液:13.2、肝臓:9.8、腎臓:11.0、脳:11.4、副腎:8.6 (単位 μ mol/g) 代謝： 代謝物 NMF: 565 ppm:暴露直後から徐々に増加、暴露 6 時間後に 最大濃度に到達、暴露 20 時間後で検出限界値 以下 2,250 ppm:暴露 20 時間後に最大濃度に到達 暴露 48 時間後で検出限界値以下。 暴露直後から 3 時間では 2,250 ppm は 565 ppm に比 し、NMF の生成遅延、最高濃度に達した時点で のは各器官濃度はほぼ同様。 排泄： 565 ppm 群では暴露直後に最高濃度に達し、その後 徐々に減少し、暴露 20 時間後で検出限界値以 下 2,250 ppm: 暴露直後から 6 時間:各組織一定濃度、 その後減少、暴露 48 時間後で検出限界値以下 その他:高濃度では NMF への代謝が遅れることを示 唆、高濃度の暴露で脱メチル化の阻害が生じると推定	Lundberg et.al., 1983
ラ ッ ト Wistar	吸入 単回 3 時間	21、146、 2、005 ppm (4、444、6,095 mg/m ³)	分布： 血中濃度: 2,005 ppm:4.5 時間までほぼ一定濃度、その後減 少、暴露後 3 日間検出 146 ppm:暴露後急激に減少、21 時間後不検出。 21 ppm:暴露直後から不検出 高濃度では代謝が飽和傾向のため、暴露後 3 日 まで検出されたと推定。 代謝：NMF: 146 及び 2,005 ppm:暴露後増加、高濃度暴露の方 が長時間増加傾向 排泄： 親化合物:投与 24 時間後、急激に減少し、96 時間 後不検出。 NMF 及び FA:48 時間後まで増加し、その後減少。 親化合物の減少に伴う NMF、FA の増加	Kimmerle & Eben, 1975a
	吸入 単回 6 時間	29、170ppm (88、517 mg/ m ³)	分布：血中濃度は 3 時間暴露と同様な傾向 排泄：170 ppm 及び 29 ppm:24 時間後不検出、 NMF は 48 時間後、FA は 72 時間後不検出(FA の排泄は NFM より遅延)	
ラ ッ ト Wistar	吸入 反復 5 日間 6 時間/日	350 ppm (1,064 mg/m ³)	代謝：試験期間を通して本物質及び NMF の血中濃度 一定、蓄積性は認められず 暴露終了 24 時間後、本物質及び NMF 共、不検 出 排泄：2 回目の暴露以後検出、暴露終了後は不検出。 NMF 及び FA は 2 回目の暴露後、最大濃度、 暴露終了後、NMF は 24 時間、FA は 48 時間ま で検出(FA の排泄は NFM より遅延) 蓄積性なし	

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																		
イヌ ビーグル 雌雄	吸入 反復 5日間 6時間/日	雄:59 ppm (179 mg/m ³ 相当) 雌:23 ppm (70 mg/m ³ 相当)	暴露開始4日目まで: 血中濃度の増加																			
イヌ ビーグル	吸入 単回 2時間	210-240ppm (638-730 mg/m ³)	吸収: 暴露直後に最高血中濃度に達し、その後急激に減少 NMFは暴露4時間後で最高血中濃度に到達 排泄: 本物質、NMF及びFAは暴露直後から24時間尿中から検出	Eben & Kimmerle, 1976																		
イヌ ビーグル 雌雄	吸入 反復 5日間 6時間/日	23, 350 ppm (70, 1,064 mg/m ³)	吸収: 血中濃度は暴露開始から4日まで増加した。 NMFは試験期間中、増加し、暴露終了後4日間検出された。 排泄: 尿中から親化合物は極微量しか検出されず NMF及びFAは暴露開始後、徐々に増加 FAはNMFより長期間検出。 NMF及びFAは350 ppm暴露群と同様な傾向。																			
	吸入 反復 4週間 6時間/日 5日間	21ppm (64 mg/m ³)	吸収: 血中濃度は雌雄とも2週目以降検出 代謝: NMFは試験期間中増加傾向を示し 雄で顕著な増加、雄が若干高い値。 排泄: 各週の暴露において、尿中のNMFも雄の方が雌より高値。試験期間を通して、FAは、雌雄とも一定濃度保持された。																			
ヒト ボランテ ィア 男性(20~ 27歳)13名	経皮及び吸入 2回 4時間	経皮: 6.2 ppm(蒸気) 吸入: 7.1 ppm(蒸気)	吸収: 皮膚吸収割合は40.4%、肺吸収割合は59.6%であった。 代謝・排泄: 経皮: 尿中NMF排泄半減期:4.75時間、 吸入: 尿中NMF排泄半減期:2.42時間	Nomiyama et al., 2001																		
ヒト 合成樹脂 製造工場 労働者 ボランテ ィア 男性(20~ 39歳)3名	1回目: 経皮 及び吸入 2回目: 経皮 (マスク装着) 8時間/回	1回目: 16.7-40.0 ppm (蒸気) 2回目: 12.2-35.2 ppm (蒸気)	吸収: 皮膚吸収割合(3名)::62、26、27%、後者2名は8時間呼吸量が2倍以上 代謝: 肺吸収でのNMFへの代謝率(3名):2.1、1.8、4.1%	Miyauchi et al., 2001																		
ラット SD 雌雄 3か月齢 約10匹/群	腹腔内 単回または4 日間	単回: 949 mg/kg (1 mL/kg) 4日間: 475, 949 mg/kg/ 日(0.5、1.0 mL/kg/日)	代謝物 N-ヒドロキシメチル-N-メチルホルムアミド (DMF-OH)は、投与量の増加に依存する排泄量の増加なし 排泄量に性差あり(雄で高い)、このことは毒性を示す 血漿中 GDH、SDH 活性の上昇の程度と一致、これらの酵素活性増加は低用量で高く、同一用量では雄で高い DMF-OH の排泄量が用量に相関しないことから、DMF-OH やその他の代謝物はそれ自身が本物質の水酸化を阻害するとを示唆 4日間投与 最終投与24時間後の血漿中の酵素活性の変化 (対照に対する%)	Scailteur et al., 1984																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与群</th> <th>GDH¹⁾</th> <th>SDH²⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">雄</td> <td>475 mg/kg</td> <td>590%</td> <td>1,504%</td> </tr> <tr> <td>949 mg/kg</td> <td>—</td> <td>872%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">雌</td> <td>475 mg/kg</td> <td>—</td> <td>791%</td> </tr> <tr> <td>949 mg/kg</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>					投与群	GDH ¹⁾	SDH ²⁾	雄	475 mg/kg	590%	1,504%	949 mg/kg	—	872%	雌	475 mg/kg	—	791%	949 mg/kg	—	—	
	投与群	GDH ¹⁾	SDH ²⁾																			
雄	475 mg/kg	590%	1,504%																			
	949 mg/kg	—	872%																			
雌	475 mg/kg	—	791%																			
	949 mg/kg	—	—																			
<p>1) グルタミン酸脱水素酵素 glutamate dehydrogenase 2) ソルビトール脱水素酵素 sorbitol dehydrogenase</p>																						

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献																																																																						
ヒト ボランティア 10 人 マウス BALB/c 雄 ラット SD 雄 ハムスター Syrian 雄	ヒト:吸入(10人)、経口(1人) 実験動物:腹腔内	ヒト: 吸入 60 mg/m ³ 、8 時間 (取りこみ量 3.6 mg/mg) 経口 1.46、7.31 mg/kg (0.02、0.1 mM/kg) 実験動物: 7.31、51.17、 511.7 mg/kg (0.1、0.7、7 mM/kg)	動物種による尿中代謝物の種差(用量%) <table border="1"> <thead> <tr> <th>種 用量</th> <th>DMF¹⁾</th> <th>DMF- OH²⁾</th> <th>NMF³⁾</th> <th>AMCC⁴⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヒト(吸入) 3.6 (mg/kg)</td> <td>0.7</td> <td>25.9</td> <td>14.2</td> <td>14.5</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>511.7</td> <td>1.2</td> <td>45.5</td> <td>16.3</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>511.7</td> <td>0.1</td> <td>18.2</td> <td>27.6</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>7.31</td> <td>0</td> <td>8.4</td> <td>26.0</td> <td>1.6</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>511.7</td> <td>5.5</td> <td>44.6</td> <td>8.3</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>511.7</td> <td>1.0</td> <td>43.2</td> <td>15.5</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>7.31</td> <td>0</td> <td>36.8</td> <td>37.5</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>ハムスター</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>511.7</td> <td>2.2</td> <td>47.3</td> <td>7.9</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>511.7</td> <td>0.3</td> <td>44.9</td> <td>24.0</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>7.31</td> <td>0</td> <td>29.0</td> <td>22.9</td> <td>1.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>1): N, N-ジメチルホルムアミド 2):N-メチルヒドロキシ-N-メチルホルムアミド(メチルホルムアミド(NMF)として検出) 3):N-メチルホルムアミド(ホルムアミド(FA)として検出) 4):N-アセチル-S-(N-メチルカルバモイル)システイン</p> <p>ヒトはげっ歯類と異なり AMCC への代謝が多い げっ歯類の NMF、AMCC の排泄速度は、マウスはい ずれも速く 24 時間以内に完了、ラットは高用量で 排泄は延長し、特に AMCC は 24 時間以内に排泄は 完了せず、ハムスターは NMF の排泄は早期にされ、 AMCC は高用量で排泄がやや延長する。 ヒトの 1.46、7.31 mg/kg の経口摂取で、NMF は大部 分が 12 時間以内の排泄、AMCC は排泄が遅く 5 日 後まで検出。 ヒトでは NMF、AMCC のいずれも吸入暴露のほうが 経口投与より高排泄率</p>	種 用量	DMF ¹⁾	DMF- OH ²⁾	NMF ³⁾	AMCC ⁴⁾	ヒト(吸入) 3.6 (mg/kg)	0.7	25.9	14.2	14.5	マウス					511.7	1.2	45.5	16.3	1.1	511.7	0.1	18.2	27.6	1.3	7.31	0	8.4	26.0	1.6	ラット					511.7	5.5	44.6	8.3	1.7	511.7	1.0	43.2	15.5	2.7	7.31	0	36.8	37.5	5.2	ハムスター					511.7	2.2	47.3	7.9	1.5	511.7	0.3	44.9	24.0	2.8	7.31	0	29.0	22.9	1.9	Mraz et al., 1989
種 用量	DMF ¹⁾	DMF- OH ²⁾	NMF ³⁾	AMCC ⁴⁾																																																																						
ヒト(吸入) 3.6 (mg/kg)	0.7	25.9	14.2	14.5																																																																						
マウス																																																																										
511.7	1.2	45.5	16.3	1.1																																																																						
511.7	0.1	18.2	27.6	1.3																																																																						
7.31	0	8.4	26.0	1.6																																																																						
ラット																																																																										
511.7	5.5	44.6	8.3	1.7																																																																						
511.7	1.0	43.2	15.5	2.7																																																																						
7.31	0	36.8	37.5	5.2																																																																						
ハムスター																																																																										
511.7	2.2	47.3	7.9	1.5																																																																						
511.7	0.3	44.9	24.0	2.8																																																																						
7.31	0	29.0	22.9	1.9																																																																						
マウス CBA/CA 雄	腹腔内	6.8、19.2 mmol/kg (497、 1,403mg/kg)	代謝： ¹⁴ C 標識物質 6.8 mmol/kg 投与後 24 時間以内に投与放射エネルギーの 82.8%が尿中 で排泄、放射エネルギーの 4.9%が未変化体、56.3%が C-ヒドロキシル化および N-ジメチル化誘導体、 3.4%がホルムアミド及び N-ヒドロキシメチル ホルムアミド、18%が未知代謝物 本物質の血中濃度は投与後速やかに上昇し、投与 後 4 時間で最大濃度に達し、その後減少 代謝物 DMF-OH 又は NMF は投与直後から検出、 投与後 8 時間で最大濃度に達し、その後本物質 と同様な推移で減少	Brindley et al., 1983																																																																						
マウス CBA/CA	腹腔内投与	400 mg/ k g	代謝：高分解能 NMR 法及び TLC/ラジオ法により尿 中主要代謝物が DMF-OH であると確認 HPLC 法によりジメチルアミンとメチルアミンも 微量検出	Kestell et al., 1985																																																																						

動物種	投与条件	投与量	結 果	文献
ラット 雄 SD	腹腔内	1 mL/kg (100 μ Ci/mL)	分布：投与 24 時間後、血液に放射エネルギーの約 4%、その他の器官に約 7% 分布 代謝：尿中には投与量の約 50% が DMF-OH、約 15% が未変化体、約 5% が NMF-OH、残り約 20% が未確認の代謝物 排泄：72 時間以内には投与した放射エネルギーの 90% が尿中に排泄。 その他： NMF は DMF-OH が生体内生成物であるかについての確認実験 用量 1 mL/kg の DMF-OH 投与 24 時間後、投与量の 50% 以上が尿中に未変化 DMF-OH として排泄 72 時間以内に約 65% が排泄 NMF は検出されず NMF が DMF-OH と異なる代謝経路で生成されることを示唆 DMF-OH 及び NMF-OH はアルカリ加水分解によってホルムアルデヒドを生成することから、DMF 処理したラット尿をアルカリ加水分解しホルムアルデヒドの生成を確認。生成量は、機器分析で得られた NMF+F 量とほぼ一致 このことは、本物質は DMF-OH 及び NMF-OH に代謝されることを示唆	Scailteur et al., 1984

8.2 疫学調査及び事例

N, N-ジメチルホルムアミドの疫学調査及び事例を表 8-2 に示す。

N, N-ジメチルホルムアミドのヒトへの急性影響としては、工場労働者が事故で液体の飛散により皮膚暴露を受けた事例では、皮膚の刺激性が見られた他、摂食障害、嘔吐、腹部、腰部、大腿部の痛みがみられ、症状が消えた後でも肝臓で線維化、組織球の集簇¹⁾がみられた (Potter, 1973)。その他、眼、上気道、消化管に対する刺激性が報告されている (Bainova, 1975; Kennedy, 1986; Tomasini et al., 1983)。皮膚への影響としては、皮膚炎、湿疹、白斑の報告がある (Bainova, 1975; Camarasa, 1987; Kennedy, 1986)。

1) 群がり集まっていること。

長期暴露の例では職業暴露による肝機能障害が多く報告されている。生化学的検査で ALT、AST、GGT の上昇がみられ (Cirila et al., 1984; Fleming et al., 1990; Redlich et al., 1987; Wang et al., 1991; Wrbitzky, 1999)、肝生検をした例では肝細胞のびまん性変性や単細胞壊死がみられた (Redlich et al., 1988)。また、顔面紅潮、動悸などのアルコール不耐性が報告されており (Cai et al., 1992; Lyle et al., 1979; Redlich et al., 1987; Tomasini et al., 1983; Wrbitzky, 1999)、これは *N, N*-ジメチルホルムアミドがアルコールの代謝酵素を阻害するためとされている (Wrbitzky, 1999)。変異原性については、*N, N*-ジメチルホルムアミド暴露を受けた集団では末梢血リンパ球の染色体異常及び姉妹染色分体交換の発生頻度が増加したとの報告がある (Major et al., 1998; Seiji et al., 1992)。

発がん性については、*N, N*-ジメチルホルムアミドを扱う飛行機修理工場の労働者 (Ducatman et al., 1986) あるいは革なめし作業員 (Levin et al., 1987) において精巣の腫瘍発生が報告され

ている。また、化学工場で *N, N*-ジメチルホルムアミドに暴露された労働者集団で、口腔がん、咽頭がんの発生率が高いという報告もある (Chen et al., 1988)。しかし、これらの報告では暴露との因果関係が明らかでなく、発がん性の証拠としては不十分であるとされている (IARC, 1999)。

以上のような知見があるものの、現時点では *N, N*-ジメチルホルムアミドのヒトに対する量-反応関係に関する信頼できる報告はなかった。

表 8-2 *N, N*-ジメチルホルムアミドの疫学調査及び事例

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
繊維コーティング工場労働者 男性、52歳	皮膚 (体表の20%) 吸入暴露	不明	暴露直後: 皮膚の刺激性、充血 1、2日後: 摂食障害 62時間後: 腹部、腰、大腿の痛み、嘔吐 11日後: 症状は消え、肝臓で線維化、組織球の集簇	Potter, 1973
人工皮革工場労働者、14名	不明	14-60 mg/m ³	眼の刺激、上気道と消化管への刺激、アルコール不耐性	Tomasini et al., 1983
ポリアクリロニトリル繊維生産工場労働者	不明	30-60 ppm	疲労、脱力感、末端のしびれ感、眼及び喉の刺激性	Kennedy, 1986
エポキシ樹脂製造工場労働者 19歳女性	数か月	不明	両手指の甲側と側面にかゆみを伴う強度の接触性皮膚炎 パッチテスト陽性	Camarasa, 1987
不明	不明	不明	皮膚の敏感性、アレルギー性皮膚炎、湿疹、白斑	Bainova, 1975; Kennedy, 1986
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミドを扱う工場労働者 5/5名	不明	不明	上腹部の痛み、背中の発熱、吐気、嘔吐、手掌と前腕部の紅斑およびかゆみ、みぞおちの痛み、血清アマラーゼレベルの上昇、膵炎の可能性	Chary, 1974
労働者 男性19/102名	職業暴露	16-200 ppm	顔面の紅潮 (特にアルコール摂取後)	Lyle et al., 1979
アクリル繊維生産工場	不明	不明	食道・胃炎、肝炎	Guirguis, 1981
人工ポリウレタン工場労働者、 100名	不明	22 mg/m ³ 、 5年間	頭痛、消化不良、肝・消化管障害、GGTの上昇	Cirla et al., 1984
繊維コーティング機械 オペレーター 男性、40歳		2週間勤務	腹痛、吐気、頭痛、ASTの上昇 配置換えの3.5か月後にALTの上昇、肝生検で肝細胞のびまん性の変性、肝細胞核サイズの変化、2核細胞、単細胞壊死、クッパー細胞の肥大	Redlich et al., 1988
繊維コーティング工場労働者	換気、皮膚の保護が不十分	不明	肝障害の増加 ASTまたはALTの上昇 (36/46名)、摂食障害、腹痛または悪心 (31/46名)、頭痛と眩暈 (18/46名)、アルコール不耐症 (顔面紅潮、動悸) (11/46名)	Redlich et al., 1987
労働者	不明	不明	限局性肝細胞壊死、滑面小胞体の微小胞の脂肪変性、リソソーム複合体、クリスタリン封入を伴うミトコンドリアの多型性 肝線維症の発生なし	Redlich et al., 1990
労働者45名 対照群12名	不明	不明	血清のALT、ASTの上昇	Fleming et al., 1990

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献
合成皮革工場 労働者、204名	不明	25-60 ppm	血清のALTとクレアチンフォスフォキナーゼの上昇 眩暈、摂食障害、悪心、上腹部の痛み	Wang et al., 1991
労働者318名 対象群143名	不明	7 ppm (21 mg/m ³)以上	用量に依存した悪心、腹痛 アルコール不耐症の増加 血液学的、生化学的变化なし	Cai et al., 1992
合成繊維製造工場、平均42才 男性126人	不明	0.1-37.9 ppm (平均1.2 ppm)	GGT、AST活性の増加、飲酒後の潮紅症状 (暴露群69.9%、非暴露群3.8%) アルコール及びアルデヒド脱水素酵素阻害によるアルコール肝毒性の促進 B型肝炎によるN, N-ジメチルホルムアミドへの感受性の増大	Wrbitzky, 1999
不明	不明	不明	心血管系の異常、神経障害	Aldyreva et al., 1980
アメリカ 白人男性 ジェット機修理 工場 (3か所)	N, N-ジメチルホルムアミドを80%含む 溶剤を使用 (工場A、B)	不明	精巣の腫瘍発生 工場A：1981-1983年に働いた153人のうち3人で精巣の胚細胞腫瘍が発生 工場B：1970-1983年に働いた680人のうち4人で精巣の胚細胞腫瘍が発生(期待値0.95) 工場C：446人で精巣の胚細胞腫瘍の発生なし 腫瘍の病理学的診断は、精上皮腫5例、胎児性癌が2例である。	Ducatman et al., 1986
アメリカ 革なめし作業	N, N-ジメチルホルムアミドの他多種類の染料、溶剤を使用	不明	精巣の腫瘍発生 精巣の胎児性癌3例が発生	Levin et al., 1987
DuPont社従業員 バージニアの工場 で1950-70年に N, N-ジメチルホルムアミドを 相当量暴露された 2,530人 南カルフォルニアの工場 でDMFとアクリロニトリルに 暴露された1,329人		不明	全てのがんについての標準発症率 (SIR) =1.1 (88例) 精巣のがん発生は1例 (期待値1.7) N, N-ジメチルホルムアミドのみに暴露された労働者で口腔がん と咽頭がんの死亡率が増加 (1950-1982年)	Chen et al., 1988
ヒト 末梢血リンパ球 40名	N, N-ジメチルホルムアミドに加え、微量のメチルエチルケトン、ブチルアセテート、トルエン、シクロヘキサノン、キシレンに暴露	①180 mg/m ³ ②150 mg/m ³ (1か月後) ③50 mg/m ³ (さらに6か月後) ④40 mg/m ³ (さらに6か月後) ⑤35 mg/m ³ (さらに6か月後)	染色体異常 対照群 1.10-1.61% 暴露群 ①180 mg/m ³ 3.82% ②150 mg/m ³ 2.74% ③50 mg/m ³ 1.59% ④40 mg/m ³ 1.58% ⑤35 mg/m ³ 1.49%	Koudela & Spazier, 1981

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文献												
ヒト 末梢血リンパ球 20名	不明	<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド 12.3 mg/m ³ モノメチルホルムアミド 5.3 mg/m ³ ジメチルアミン 0.63 mg/m ³	染色体異常 染色体のGapとBrakeの頻度は、対照群で0.4%、暴露群で1.4%であった。 (対照群: 同工場の非暴露群18人)	Berger et al., 1985												
ヒト 女性 22人	DMF職業暴露	高濃度暴露群: 5.8 ppm (17.4 mg/m ³) 中濃度暴露群: 0.7 ppm (2.1 mg/m ³) 低濃度暴露群: 0.3 ppm (0.9 mg/m ³)	末梢リンパ球1細胞あたりの姉妹染色分体交換発生頻度 (%) <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>暴露群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>高濃度</td> <td>8.26</td> <td>5.63</td> </tr> <tr> <td>中濃度</td> <td>7.24</td> <td>4.66</td> </tr> <tr> <td>低濃度</td> <td>5.67</td> <td>6.57</td> </tr> </tbody> </table> 高・中濃度暴露群では対照群より発生頻度が上昇していた。		暴露群	対照群	高濃度	8.26	5.63	中濃度	7.24	4.66	低濃度	5.67	6.57	Seiji et al., 1992
	暴露群	対照群														
高濃度	8.26	5.63														
中濃度	7.24	4.66														
低濃度	5.67	6.57														
ビスコースレイヨン製造工場 (平均33才、男性、26人、メンテナンス13名、製造13名)	慢性暴露 3-10年	不明 研究期間中の大気中のピーク濃度は、開始時に0.6 - 23.0 mg/m ³ , 7か月後に3.5 - 22.8 mg/m ³	肝機能障害、リンパ球の増加等の血液学的影響。 末梢血リンパ球に染色体異常、姉妹染色分体交換、不定期DNA合成の増加。 製造従事者で姉妹染色分体交換頻度の出現が高い (メンテナンス従事者の2.72倍)。	Major et al., 1998												

8.3 実験動物に対する毒性

8.3.1 急性毒性

実験動物に対する*N, N*-ジメチルホルムアミドの急性毒性試験結果を表 8-3 に示す (付表参照)。

N, N-ジメチルホルムアミドの実験動物への急性毒性は経口投与では比較的弱く、LD₅₀はマウスで3,700~6,800 mg/kg、ラットで2,000~7,600 mg/kgであった。また、吸入暴露でのLC₅₀はマウスで2,000~6,120 ppm、ラットで2,500~5,020 ppmであった。また幼若動物で毒性が現れやすいことが報告されている (Kimura, et al., 1971)。毒性症状としては、ラットに経口投与した実験では、体重減少、不穏、易刺激性、肝臓の壊死及びうっ血、肺のうっ血及び水腫、腎臓の尿細管上皮の腫脹、骨髄抑制、肺胞壁の肥厚がみられた (E.I. Dupont de Nemours & Co., 1970a)。マウスに腹腔内投与した実験では、不穏の後に鎮静、後肢麻痺がみられ (Davis and Jenner, 1959)、ラットでは肝臓のうっ血、グリコーゲン減少、中心静脈炎、肝細胞及び核の大小不同 (異型性)、小葉中心性の肝細胞壊死がみられた (Mathew et al., 1980)。なお、個別のデータはデータ数が多数のため、文書末に付表として添付する。

表 8-3 *N, N*-ジメチルホルムアミドの急性毒性試験結果

(単位: LD₅₀: mg/kg; 吸入 LC₅₀: ppm)

	マウス	ラット	モルモット	スナネズミ
経口LD ₅₀	3,700-6,800	2,000-7,600	3,400	3,000-4,000
吸入LC ₅₀	2,000-6,120	2,500-5,020	ND	ND
経皮LD ₅₀	5,000-11,000	>11,520	ND	ND
腹腔内LD ₅₀	300-6,200	1,400-5,470	1,300-4,000	3,000-4,000
静脈内LD ₅₀	2,500-4,100	2,000-3,000	1,000-1,030	ND
皮下LD ₅₀	3,500-6,500	3,500-5,000	ND	3,000-4,000
筋肉内LD ₅₀	3,800-6,500	4,030	ND	ND

	ウサギ	ネコ	イヌ
経口LD ₅₀	>5,000	ND	ND
吸入LC ₅₀	ND	ND	ND
経皮LD ₅₀	500-1,500	ND	ND
腹腔内LD ₅₀	945-5,000	300-500	ND
静脈内LD ₅₀	1,000-1,800	ND	470-500
皮下LD ₅₀	2,000	ND	ND
筋肉内LD ₅₀	ND	ND	ND

ND: データなし

8.3.2 刺激性及び腐食性

N, N-ジメチルホルムアミドの刺激性及び腐食性試験結果を表 8-4 に示す。

N, N-ジメチルホルムアミドの眼に対する刺激性に関してはウサギを用いた実験が報告されている (E.I. DuPont de Nemours & Co., 1970b; Massmann, 1956; Williams et al., 1982)。

N, N-ジメチルホルムアミドの点眼後、未洗浄例では角膜に中等度の損傷、結膜には軽度から中等度の充血、軽度の腫脹、軽度から中等度の流涙がみられ、虹彩には影響はみられなかった。一方、洗浄例では角膜に中等度から強度の損傷、ゆがみ、角膜周囲の血管新生がみられ、この他、軽度の虹彩炎が起り、結膜には軽度から中等度の充血、腫脹、流涙がみられており、以上の結果より洗浄例の方が強い反応を示したと報告されている。

皮膚への刺激性に関しては、マウスに 1,000、2,500、5,000 mg/kg を適用した実験では 2,500 mg/kg 以上で軽度で一過性の刺激がみられ (Wiles and Narcisse, 1971)、モルモットでも 31% (17~56%) を 21 日間適用した実験で、刺激性がみられた (Bainova, 1985)。ウサギに 100、250、500 mg/kg を適用した実験では刺激性はみられず (Wiles and Narcisse, 1971)、2,000 mg/kg を 6 時間/日×15 日/4 週皮膚に適用した実験でも皮膚への刺激性はみられなかった (Kennedy, 1986)。また、ラット、モルモットではどちらも単回で皮膚に適用した実験では刺激性はみられておらず (Bainova, 1985; Kiss, 1979)、ラットに 960、1,920 mg/kg、28 日間適用した実験でも刺激性はみられなかった (Bainova, 1985)。

表 8-4 N, N-ジメチルホルムアミドの刺激性及び腐食性試験結果

動物種	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ウサギ	不明 点眼	不明	0.01mL	角膜: 中等度の損傷 結膜: 中等度から強度の結膜炎	Massmann, 1956; Williams et al., 1982
ウサギ	結膜嚢へ 点眼	不明	25、50、75、100 g/L	25 g/L: 影響なし 50 g/L: わずかな刺激性あり 75-100 g/L: 強度の刺激性あり	Massmann, 1956
ウサギ NZW 雄2匹 週齢不明	不明 点眼	1回	0.1 mL	未洗浄例 角膜: 中等度の損傷 虹彩: 影響なし 結膜: 軽度から中等度の充血 軽度の腫脹 軽度から中等度の流涙 洗浄例 角膜: 中等度から強度の損傷 角膜周囲の血管新生 ゆがみ (1か所) 虹彩: 軽度の虹彩炎 結膜: 軽度から中等度の充血 軽度から中等度の腫脹 軽度から中等度の流涙	E.I. DuPont de Nemours & Co., 1970b
マウス	不明 皮膚適用	不明	1,000、2,500、 5,000 mg/kg	2,500 mg/kg以上で軽度で一過性の刺激	Wiles & Narcisse, 1971
マウス	不明 皮膚適用	2-3時間	500、2,500 mg/kg	わずかな皮膚への刺激	Wiles & Narcisse, 1971
ラット	不明 皮膚適用	単回	不明	皮膚への刺激性なし	Kiss, 1979; Bainova, 1985
ラット	不明 皮膚適用	28日間	960、1920 mg/kg	影響なし	Bainova, 1985
モルモット	不明 皮膚適用	単回	不明	皮膚への刺激性なし	Kiss, 1979; Bainova, 1985
モルモット	不明 皮膚適用	21日間	31% (17-56%)	刺激性。	Bainova, 1985
ウサギ	不明 皮膚適用	不明	100、250、500 mg/kg	皮膚への刺激なし	Wiles & Narcisse, 1971
ウサギ	不明 皮膚適用	6時間/日 15日/4週	2,000 mg/kg	皮膚への刺激なし	Kennedy, 1986

8.3.3 感作性

調査した範囲内では実験動物に対する感作性に関する報告はない。

8.3.4 反復投与毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの反復投与毒性試験結果を表 8-5 に示す。

a. 経口投与

マウスに N, N-ジメチルホルムアミドを 0、160、540、1,850 ppm (雄: 0、22、70、246 mg/kg/日相当、雌: 0、28、96、326 mg/kg/日相当) を含む餌で 119 日間混餌投与した試験で、雌の 540

ppm 以上で肝臓の相対重量の増加がみられているが、病理組織学的変化は認められず、適応性変化と考えられている (Becci et al., 1983)。

ラットに 0、450 mg/kg/日の用量で 2 週間強制経口投与した試験で、450 mg/kg/日群で体重増加抑制、肝臓の肝細胞核の大小不同、有糸分裂像の増加、二核細胞がみられたが、11 日間の回復期間でいずれも回復した (Kennedy and Sherman, 1986)。

ラットの混餌投与及び飲水投与の実験では、肝臓重量の増加が共通してみられている (Becci et al., 1983; Qin and Gue, 1976; U.S. EPA, 1986)。0、200、1,000、5,000 ppm 含む餌で 90 日間混餌投与した実験では、1,000 ppm 以上の投与群で高コレステロール血症、5,000 ppm 投与群で肝細胞の有糸分裂像の増加、肝細胞肥大がみられており (Kennedy and Sherman, 1986; U.S. EPA, 1986)、本評価では NOAEL を 200 ppm と判断した。

スナネズミに 0、10,000、17,000、34,000、66,000 ppm の濃度で 200 日間飲水投与した実験では、10,000 ppm 投与群以上で死亡がみられ、17,000 ppm 投与群以上では投与 80 日目までに全例死亡した。17,000 ppm 投与群以上での病理組織学的所見としては肝細胞のびまん性壊死、有糸分裂像の増加、核の巨大化、ヘモジデリン沈着、クッパー細胞の増加などの肝臓への影響に加え、17,000ppm 投与群で腎臓のうっ血がみられた (Llewellyn et al., 1974)。

腎臓への影響については、モルモットに 0、9,490 mg/日 (10 mL/日)を数日間強制経口投与した試験で報告されているが、詳細は不明である (Martelli, 1960)。

イヌ(4 匹)に 25 mg/kg/日で 10 週間、さらに 50 mg/kg/日で 2 週間混餌投与した試験では一過性の心機能の変化がみられたが、器官への影響は報告されていない (U.S. EPA, 1986)。

b. 吸入暴露

雌雄の BDF₁ マウスに *N, N*-ジメチルホルムアミド 0、100、200、400、800、1,600 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 週間吸入全身暴露した試験で、いずれの暴露群でも、雌雄に死亡例はみられなかった。雄では 200ppm 以上で小葉中心性肝細胞変性 (グリコーゲンの枯渇と好塩基性を伴う)、400ppm 以上で肝臓相対重量の増加、1,600ppm で体重増加の抑制、肝細胞限局性壊死、核小体の断裂を伴う肝小葉中心性単細胞壊死がみられ、雌では、200ppm 以上: 肝臓相対重量増加、800 ppm 以上で小葉中心性肝細胞変性 (グリコーゲンの枯渇と好塩基性を伴う)、1,600ppm で 体重増加抑制、肝細胞の限局性壊死、核小体の断裂を伴う肝小葉中心性単細胞壊死がみられた (Senoh et al., 2003)。

マウスに *N, N*-ジメチルホルムアミドを 0、50、100、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した実験で、50 ppm (152 mg/m³ 相当) 以上の投与群で肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大あるいは壊死がみられた。肝臓以外の所見として、200 ppm (600 mg/m³ 相当) 以上の群で性周期の延長がみられている (Lynch et al., 1991; U.S. NTP, 1992)、よって本評価では LOAEL は、50 ppm と判断した。

雌雄の BDF₁ マウスに *N, N*-ジメチルホルムアミド 0、50、100、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入全身暴露した試験で、いずれの暴露濃度でも雌雄に死亡例は見られなかった。雄では、50 ppm 以上で体重増加抑制、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH) の増加、肝臓相対重量の増加 (絶対重量も増加したが用量依存性なし)、小葉中心性肝細胞の肥大、50、100 ppm で血小板数の増加、100ppm 以上で肝細胞の限局性壊死

(セロイド及びヘモジデリンを伴う)、100、400 ppm で 総コレステロール量の上昇、800 ppm で 摂餌量の低下、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 活性上昇、アスパラギン酸アラニンアミノトランスフェラーゼ (AST) 活性の上昇傾向、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性の上昇傾向、肝細胞の広範囲壊死 (3 例)、肝臓の単細胞壊死 (核小体の断裂を伴う)がみられ、雌では、50 ppm 以上で MCV、MCH の増加、総コレステロール量の上昇、用量依存性のない肝臓の絶対重量増加、100 ppm 以上で ALP 活性の上昇、200 ppm 以上で ALT 活性の上昇、800 ppm で AST 活性の上昇傾向、LDH 活性の上昇、血清尿素窒素 (BUN) 量の増加、肝臓の単細胞壊死 (核小体の断裂を伴う)、中心性肝細胞肥大がみられた (Senoh et al., 2003)。

最低暴露濃度の 50 ppm で、体重の増加抑制 (雄)、平均赤血球容積 (雌雄)の増加、平均赤血球ヘモグロビンの増加 (雌雄)、肝臓相対重量の増加 (雄)、小葉中心性肝細胞肥大 (雄)がみられたことから、本評価書は 50 ppm を LOAEL と判断した。

また ICR マウスに 0、25、100、400 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 18 か月間吸入暴露した試験では、25 ppm (76 mg/m³ 相当) 以上の投与群で肝細胞肥大、単細胞壊死、クッパー細胞のリポフスチン/ヘモジデリン沈着、100 ppm (304 mg/m³ 相当) 以上の投与群で肝臓重量の増加がみられ、著者らは NOAEL を 25 ppm (76 mg/m³ 相当) 未満としている (Malley et al., 1994)。

雌雄のBDF₁マウスに*N, N*-ジメチルホルムアミド0、100、200、400、800 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で104週間吸入全身暴露した試験で、体重は雌雄いずれの暴露群も用量依存的な増加抑制がみられ、試験終了時には、雄の全暴露群及び雌の800 ppmの体重は対照の10%以下であった。摂餌量は雌雄の各暴露群いずれも対照とほぼ同等であり、一般状態には異常はなかった。生存率は、雌の800ppmでは78週以後肝腫瘍の発生により対照群と比べ低下したが、他の群は試験終了時まで対照群とほぼ同等であった。血清生化学的検査で、雄では、200 ppm以上の暴露群で、血清AST・ALT・ γ -GTP・ALP・クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) 活性上昇、血清総タンパク・総コレステロール量増加、肝臓相対及び絶対重量増加、400 ppm以上で血清アルブミン・尿素窒素量増加、800 ppmで血清総ビリルビン量増加がみられた。雌では、200 ppm以上で血清AST・ALT・ γ -GTP・ALP・クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) 活性上昇、血清総ビリルビン・総タンパク・アルブミン・総コレステロール・尿素窒素量増加がみられた。雌雄の200 ppm以上で肝臓相対及び絶対重量増加がみられた。肉眼的病理検査で、雌雄の200 ppm以上で肝臓の赤色又は褐色結節がみられた。病理組織学的検査では雌雄共に肝細胞腺腫等の腫瘍性病変の発生以外に前腫瘍性変化と考えられる肝細胞の前腫瘍性変化と考えられる変異細胞小増殖巣の増加がみられた (7.3.7 参照)。また、雄には肝臓の中心性の肥大と核異型、単細胞壊死及び炎症細胞巣の増加が全暴露群で、雌には肝細胞の中心性の肥大が200 ppm群と800 ppm群、中心性の核異型の増加が800 ppm群で認められた。肝臓以外には病理組織学的な変化はみられなかった (Senoh et al., 2004)。

雌雄のF344ラットに*N, N*-ジメチルホルムアミド0、100、200、400、800、1,600 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で2週間吸入全身暴露した試験で、雌の400 ppm以上で体重増加抑制、雌雄の800 ppmで核小体の断裂を伴う肝臓の単細胞壊死がみられ、雄の800 ppm以上で体重増加抑制がみられた。1,600 ppmでは、雄3匹、雌7匹が死亡し、雌雄に肝臓の相対重量増加、また死亡例には顕著な肝小葉中心性細胞に出血、うっ血、線維化、限局的石灰化を伴う広範囲の壊死がみられた (Senoh et al., 2003)。

ラットでは、43 ppm (130 mg/m³ 相当) の濃度で 27 日間 (4 時間/日) 吸入暴露した試験で、肝臓と腎臓への影響がみられた。この試験で試験期間中あるいは試験終了時に 500 mg/kg を追加経口投与すると血圧の上昇がみられた (Germanova et al., 1979)。ラットに 200 ppm (600 mg/m³ 相当) を 28 日間 (8 時間/日) 吸入暴露した実験では血清の ALT、AST の増加、肝臓の組織学的変化がみられた (Tanaka 1971)。

F344 ラットに 0、50、100、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入暴露した試験では、50 ppm (152 mg/m³ 相当) 以上の投与群でコレステロール値の増加、総タンパク質の減少、肝臓重量の増加、100 ppm (304 mg/m³ 相当) 以上の投与群で MCH の減少、血小板数の増加、200 ppm (600 mg/m³ 相当) 以上の投与群で平均赤血球容積 (MCV)、ALP、アルブミンの減少、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH) の増加、400 ppm (1,216 mg/m³ 相当) 以上の投与群で赤血球数、総ビリルビン濃度、ALT の増加、総タンパク質の減少、アルブミンの変動、小葉中心性の肝細胞壊死、800 ppm (2,432 mg/m³ 相当) 以上の投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、イソサイトレートデヒドロゲナーゼの増加、性周期の延長がみられている。著者らは、小葉中心性の肝細胞壊死が 400 ppm 以上の投与群でのみ認められたことから、病理組織学的変化をエンドポイントとして、NOAEL を 200 ppm (608 mg/m³ 相当) としている (Lynch et al., 1991; U.S. NTP, 1992) が、本評価ではこの試験での NOAEL は 50 ppm (152 mg/kg/日) と判断した。

SD ラットに 0、25、100、400 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間吸入暴露した実験では、100 ppm (304 mg/m³ 相当) 以上の投与群で体重増加の抑制、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、400 ppm (1216 mg/m³ 相当) の群で単細胞壊死、小葉中心性リポフスチン/ヘモジデリン沈着がみられ、NOEL は 25 ppm (76 mg/m³ 相当) と報告されている (Malley et al., 1994)。

雌雄の F344 ラットに *N, N*-ジメチルホルムアミド 0、50、100、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 13 週間吸入全身暴露した試験で、雄では、50 ppm 以上で総コレステロール量及びリン脂質量の増加、100 ppm 以上で肝臓相対重量の増加、200 ppm 以上で肝臓の単細胞壊死 (セロイド又はヘモジデリン及び核小体断裂像・細胞分裂像を伴うことがある)、400 ppm 以上で体重の増加抑制、小葉中心性肝細胞の肥大、800 ppm で摂餌量の低下、AST 活性の上昇傾向、ALT 活性の上昇、LDH の上昇傾向、中性脂肪量の減少、総ビリルビン量の増加、肝小葉の広範囲壊死 (1 例) がみられた。雌では 100 ppm 以上でリン脂質量の増加、200 ppm 以上で総コレステロールの量、中性脂肪量の増加、肝臓相対重量の増加、肝臓の単細胞壊死 (セロイド又はヘモジデリン及び核小体断裂像・細胞分裂像を伴うことがある)、400 ppm 以上で体重増加の抑制、ALT 活性の上昇、GGT 活性の上昇、総ビリルビン量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、800 ppm で摂餌量の低下、AST 活性の上昇傾向、LDH 活性上昇がみられた (Senoh et al., 2003)。

雄の最低暴露濃度の 50 ppm で総コレステロール量及びリン脂質量増加がみられたことから、本評価書は 50 ppm を LOAEL と判断した。

雌雄の F344 ラットに *N, N*-ジメチルホルムアミド 0、100、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 104 週間吸入全身暴露した試験で、体重は雌雄の全暴露群で用量依存的増加抑制がみられ、試験期間終了時には雌雄 400、800 ppm の体重は対照群の 90% 以下であった。摂餌量は雌の 800 ppm で低下がみられた。一般状態はいずれの暴露群にも異常はみられなかった。生存率は雄の全暴露群及び雌の 200 ppm で対照群と比べ大差はみられなかったが、雌の 800 ppm は 9

週以後低下し、21週以内の死因は赤色帯の出現又は明瞭化を伴う肝小葉中心性壊死であった。血液性化学検査では、雄の200 ppm以上でAST、ALT、 γ -GTP、ALP活性の上昇、総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質、血中尿素窒素量の増加、800 ppmでLDH活性の上昇がみられた。雌では、200 ppm以上で総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質量の増加、400 ppm以上でALP活性の上昇がみられた。剖検時の肉眼的な観察で、雌雄の800 ppmの2年間生存例に肝臓の白色又は褐色結節がみられた。雌雄の200 ppm以上で肝臓相対重量増加、肝臓絶対重量増加 (400 ppmを除く) がみられた。病理組織学的検査では、雌雄の死亡例に肝小葉中心性の壊死がみられ、特に、早期の死亡例には重度の変化としてみられた。肝臓の肝細胞癌と肝細胞腺腫の発生増加が雌雄ともに認められ、前腫瘍性変化と考えられる肝細胞の変異細胞小増殖巣の増加がみられた (8.3.7 参照)。肝臓以外には病理組織学的な変化はみられなかった (Senoh et al., 2004)。

本評価書は、雌雄の全暴露群で体重の用量依存的増加抑制がみられたことから、最低暴露濃度の100 ppmを本試験のLOAELと判断した (Senoh et al., 2004)。

ウサギでは、40 ppm (122 mg/m³相当) の濃度で50日間吸入暴露した試験で、心筋の変化がみられた (Arena et al., 1982)。イヌに50 ppm (152 mg/m³相当) の濃度で3週間吸入暴露した実験で、血圧の変化がみられた (U.S. EPA, 1986)。

カニクイザルを用いた試験として、500 ppm (1,520 mg/m³相当) を6時間/日、5日/週の頻度で2週間吸入暴露した実験と0、30~500 ppm (91~1,520 mg/m³相当) を6時間/日、5日/週の頻度で13週間吸入暴露した報告があるが、いずれも影響はみられていない (Hurrt et al., 1991)。

Claytonらは、低濃度暴露に短期間の高濃度暴露を組み合わせた実験を実施している (Clayton et al., 1963)。ラットに① 91 ppm (277 mg/m³相当) の濃度で10日間 (6時間/日)、② 1,104 ppm (3,356 mg/m³相当) の濃度で10日間 (0.5時間/日)、あるいは③ 91 ppm (277 mg/m³相当) の濃度で10日間 (6時間/日) の暴露に引き続き841 ppm (2,557 mg/m³相当) の濃度で1日 (0.5時間/日) 暴露すると、いずれの実験でも肝臓の相対重量の増加がみられたが、毒性影響は暴露濃度と時間の積が関連しており、①及び②は同程度で、①に高濃度単回暴露を組み合わせた③は①より強い影響がみられた。この結果から、著者らは、*N,N*-ジメチルホルムアミドは短期間でも高濃度に暴露されると低濃度長期間暴露と同様の障害がみられていると考察している。

c. 経皮投与

ウサギとモルモットに *N,N*-ジメチルホルムアミドの原液2 mLを3回/日、7日間投与した試験 (Huang et al., 1981) 及びウサギに2,000 mg/kg/日で2週間投与した試験で、死亡がみられた (Kennedy and Sherman, 1986)。また、ラットへの28~30日間の経皮投与で用量依存性のATP、AST、アルカリホスファターゼ (ALP)、コリンエステラーゼ、GGTの増加が報告されている (Bainova, 1985; Bainova and Antov, 1980; Bainova et al., 1981)。一般状態の報告では、ウサギに2,000 mg/kg/日で2週間経皮投与した実験で、体重減少、食欲不振、虚弱、チアノーゼがみられ、肝臓ではうっ血、壊死がみられた (Kennedy and Sherman, 1986)。

その他、ラットへの皮下投与では474.5 mg/kg/日を1週間投与した実験で、ATP、AST、ALP、コリンエステラーゼ、GGTの増加と肝臓のP450含量、グルタチオン還元酵素活性の低下が報告され (Imazu et al., 1992)、ラットへの腹腔内投与 (期間不明) では300 mg/kgで血清中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加が報告されている。100 mg/kgでは影響はみられなかった

(Van der Bulcke et al., 1994)。

以上に示した通り、*N, N*-ジメチルホルムアミドの反復投与では、いずれの投与経路においても主として肝臓への影響がみられ、肝臓重量の増加、肝臓の変性・壊死、血液生化学的変化が共通して報告された。肝臓以外では腎臓への障害と心機能、心筋の変化が報告された他、U.S. NTP の実験では 13 週間吸入暴露でマウス、ラットに性周期の延長が報告されている。

これらの試験結果から、経口投与での NOAEL はラットの 90 日間混餌試験 (Kennedy and Sherman, 1986; U.S. EPA, 1986) での 200 ppm (17.2 mg/kg/日)、また、吸入暴露ではマウスの 18 か月暴露試験 (Malley et al., 1994)での LOAEL 25 ppm (76 mg/m³ 相当)、ラット 2 年間試験 (Malley et al., 1994)での NOAEL 25 ppm (76 mg/m³ 相当) である。

表 8-5 *N, N*-ジメチルホルムアミドの反復投与毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス ICR 雌雄 6-8 週齢	混餌	119 日間	0、160、540、 1,850 ppm (雄: 0、22、70、 246 mg/kg/日相 当、雌: 0、28、 96、326 mg/kg/ 日相当)	0-160 ppm: 影響なし 540 ppm: 雄:影響なし 雌:肝臓の相対重量増加 2,500 ppm: 雌雄:肝臓絶対・相対重量増加	Becci et al., 1983
ラット SD 雄 young adult 6 匹/群	強制経 口	9 回/2 週 間 (回復 11 日間)	0、450 mg/kg/日	450 mg/kg/日 (投与期間及び投与期間終了時): 体重増加抑制、摂水量増加、投与後一過性 の不穏、肝細胞の核大小不同、有糸分裂増 加、2 核細胞 回復群: 体重増加への影響なし、肝臓の病理組織学 的変化なし。	Kennedy & Sherman, 1986
ラット	混餌	30 日間	320、640 ppm	食欲不振、体重減少	Qin & Gue, 1976
ラット SD 雌雄 young adult 6 匹/群	混餌	90 日間	0、200、1,000、 5,000 ppm (0、17.2、86.2、 431 mg/kg/日、 本評価書の概 算)	雄: 1,000 ppm 以上: 肝臓脂肪減少を伴う高コレ ステロール血症、肝臓相対重量増加 5,000 ppm: 体重増加抑制、摂餌量低値、軽度 の貧血、白血球数増加、肝細胞有糸分裂数 増加、軽度の肝細胞肥大 雌: 1,000 ppm 以上: 肝臓脂肪減少を伴う高コレ ステロール血症、肝臓相対重量増加 5,000 ppm: 体重増加抑制、摂餌量低値、軽度 の貧血、白血球数増加、肝細胞有糸分裂数 増加、肝細胞軽度肥大 NOAEL: 200 ppm (17.2 mg/kg/日)(本評価書の 判断)	U.S.EPA, 1986; Kennedy & Sherman, 1986
ラット	飲水	100 日間	50、500、5,000 ppm	500 ppm 以上: 体重減少、肝臓相対重量増加 5,000 ppm: 肝障害、肝臓変性 NOAEL: 50 ppm	Qin & Gue, 1976
ラット Wistar 雌雄	混餌	104 日間	0、215、750、 2,500 ppm	750 ppm 以上: 雌: 摂餌量低値 2,500 ppm:	Becci et al. 1983

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
6-8 週齢				雄: 摂餌量低値、体重増加抑制、肝臓相対重量増加 雌: 体重増加抑制、肝臓絶対・相対重量増加	
モルモット	強制経口	数日	9,490 mg (10 mL)/日	肝臓・腎臓への影響	Martelli, 1960
スナネズミ 雌 12 匹/群	飲水	200 日間	10,000、17,000、34,000、66,000 ppm	10,000 ppm: 投与終了日までに 25% 死亡 17,000 ppm: 投与 22-80 日目までに全例死亡 34,000 ppm: 投与 3-19 日目までに全例死亡 66,000 ppm: 投与 1-22 日目までに全例死亡、体重減少 病理組織学的所見: 10,000 ppm 以上: 肝臓壊死巣 (死亡例) 17,000 ppm 以上: 肝細胞びまん性壊死、肝細胞核染色性増加、有糸分裂増加、核巨大化、ヘモジデリン沈着、クッパー細胞増加、腎臓うっ血	Llewellyn et al., 1974
イヌ 4 匹	混餌	12 週間	25 mg/kg/日×5 日/週×10 週間 + 50 mg/kg/日×5 日/週×2 週間	一過性の心機能の変化。血圧、器官への影響なし	U.S. EPA, 1986
マウス BDF ₁ 雌雄 6 週齢 10 匹/群	吸入 OECD 試験ガイドライン 412 に準拠	2 週間 6 時間/日 5 日/週	0、100、200、400、800、1600 ppm (0、304、608、1216、2432、4864 mg/m ³) (平均実測濃度: 101.1、203.6、407.9、806.6、1623.8 ppm: 307、619、1,240、2,452、4,936 mg/m ³)	雌雄: 死亡例なし 雄: 200 ppm 以上: 小葉中心性肝細胞変性 (グリコーゲンの枯渇と好塩基性を伴う) 400 ppm 以上: 肝臓相対重量増加 1,600 ppm: 体重増加抑制、肝細胞限局性壊死 (炎症細胞の浸潤を伴う)、核小体の断裂を伴う肝小葉中心性単細胞壊死 雌: 200 ppm 以上: 肝臓相対重量増加、雄: 小葉中心性肝細胞変性 (グリコーゲンの枯渇と好塩基性を伴う) 800 ppm 以上: 小葉中心性肝細胞変性 (グリコーゲンの枯渇と好塩基性を伴う) 1,600 ppm: 体重増加抑制、肝細胞の限局性壊死 (炎症細胞の浸潤を伴う)、核小体の断裂を伴う肝小葉中心性単細胞壊死	Senoh et al., 2003
マウス 雄 週齢不明 11 匹	吸入	58 回 6 時間/日 5 日/週	0、23 ppm×5.5 時間+426 ppm×0.5 時間	23 ppm: 死亡なし 雄: 肝臓重量増加	Clayton et al., 1963
マウス B6C3F ₁ 雌雄 Young Adult	吸入	12 週間 6 時間/日 5 日/週	0、150、300、600、1,200 ppm (平均実測濃度: 0.817、148.6、302.4、587.3、1,184 ppm: 452、919、1,785、3,599 mg/m ³)	死亡: 600 ppm: 2 例、1,200 ppm: 8 例 雄: 150 ppm 以上: 小葉中心性肝細胞肥大 300 ppm: 雄: 肝細胞壊死 600 ppm: 雄: 肝臓の退色又は変性 600 ppm 以上: 肝細胞壊死、クッパー細胞への黄褐色色素沈着 雌: 150 ppm: 肝細胞壊死 150 ppm 以上: 小葉中心性肝細胞肥大 600 ppm 以上: 肝臓退色又は変性、肝細胞壊死、クッパー細胞及び食細胞への黄褐色色素沈着	Craig et al., 1984

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				LOAEL: 150 ppm	
マウス B6C3F ₁ 雌雄 46日齢	吸入	13週間 6時間/日 5日/週	0、50、100、200、 400、800 ppm (0、152、304、 608、1,216、 2,432 mg/m ³)	雄: 50 ppm 以上: 肝臓相対重量増加、小葉中心性 肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大 200 ppm 以上: 肝臓絶対重量増加 400 ppm 以上: 肝臓褐色部 雌: 50 ppm 以上: 肝臓絶対・相対重量増加、小葉 中心性肝細胞壊死 100 ppm 以上: 小葉中心性肝細胞肥大 200 ppm 以上: 性周期の延長 NOAEL: 雌: 50 ppm 雄: 設定できず (著者) LOAEL: 50 ppm (本評価書の判断)	U.S. NTP, 1992; Lynch et al., 1991; Lynch et al., 2003
マウス BDF ₁ 雌雄 6週齢 10匹/群	吸入 OECD 試験ガ イドラ イン 413に 準拠	13週間 6時間/日 5日/週	0、50、100、200、 400、800 ppm (0、608、1,216、 2,432 mg/m ³) (平均実測濃度: 49.6、100.1、 199.5、399.7、 795.6 ppm: 151、304、606、 1,215、2,419 mg/m ³)	雌雄: 死亡例なし 雄: 50ppm 以上: 体重増加抑制、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH) 増加、肝臓相対重量増加 (絶対重量も増加 したが用量依存性なし)、小葉中心性肝細 胞肥大 50、100 ppm: 血小板数増加 100 ppm 以上: 肝細胞限局性壊死 (セロイド 及びヘモジデリンを伴う) 100、400 ppm: 総コレステロール量上昇 800 ppm: 摂餌量低下、アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ (ALT) 活性上昇、アスパ ラギン酸アラニンアミノトランスフェラー ゼ (AST) 活性上昇傾向、乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性上昇傾向、肝細胞広範囲壊死(3 例)、肝臓の単細胞壊死 (核小体の断裂を伴 う) 雌: 50 ppm 以上: MCV、MCH 増加、総コレステ ロール量上昇、肝臓の絶対重量増加 (用量依 存性なし) 100 ppm 以上: ALP 活性上昇 200 ppm 以上: ALT 活性上昇 800 ppm: AST 活性上昇傾向、LDH 活性上昇、 血清尿素窒素 (BUN) 量増加、肝臓の単細 胞壊死 (核小体の断裂を伴う)、肝小葉中心 性肝細胞肥大 LOAEL: 50 ppm (本評価書の判断)	Senoh et al., 2003
マウス ICR 雌雄 55日齢 78匹/群	吸入	18か月 間 6時間/日 5日/週	0、25、100、400 ppm (0、76、304、 1,216 mg/m ³)	雄: 25 ppm 以上: 肝細胞肥大、単細胞壊死、ク ッパー細胞へのリポフスチン/ヘモジデリン 沈着 100 ppm: 肝臓の絶対・相対重量増加、 400 ppm: 体重増加 (高値)、体重増加促進、肝 臓の絶対・相対重量増加 雌: 25 ppm 以上: 肝細胞肥大、単細胞壊死 100 ppm 以上: 体重増加促進、クッパー細胞 へのリポフスチン/ヘモジデリン沈着	Malley et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				400 ppm: 体重増加 (高値)、体重増加促進、肝臓の絶対・相対重量増加、 LOAEL: 25 ppm (76 mg/m³ 相当)(著者)	
マウス BDF ₁ 雌雄 6週齢 50匹/群	吸入	104週間 6時間/日 5日/週	0、200、400、 800 ppm (0、 608、1,216、 2,432 mg/m ³) (平均実測濃度: 201.7、397.8、 790.6 ppm: 613、1,209、 2,403 mg/m ³)	体重: 雌雄: 用量依存的増加抑制、雄全暴露群 及び雌 800 ppm の体重は対照の 10% 以下に 減少 摂餌量: 雌雄の各暴露群で対照と同等 一般状態に異常なし 試験終了時生存率: 対照群の生存率と比べ、 雌の 800 ppm で 78 週以後低下したが他の群 は同等、死因は肝腫瘍 血液性化学検査、器官重量、病理学的検査: 雄: 200 ppm 以上: 血清 AST・ALT・γ-GTP・ALP・ クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) 活 性上昇、血清総タンパク・総コレステロ ール量増加、肝臓相対及び絶対重量増加、 肝臓の赤色又は褐色結節、小葉中心性肝細 胞肥大、肝細胞の核異型、単細胞壊死、炎 症細胞巣 400 ppm 以上: 血清アルブミン・尿素窒素量増 加 800 ppm: 血清総ビリルビン量増加 雌: 200 ppm 以上: 肝臓の赤色又は褐色結節、血清 AST・ALT・γ-GTP・ALP・クレアチンフ ォスフォキナーゼ (CPK) 活性上昇、血清総 ビリルビン・総タンパク・アルブミン・総 コレステロール・尿素窒素量増加、肝臓相 対及び絶対重量増加、小葉中心性肝細胞肥 大 (400 ppm は除く) 800 ppm: 肝細胞核の異型性 前腫瘍性変化は 7.3.7 章を参照	Senoh et al., 2004
ラット SD 雄 young adult 10匹/群	吸入	5日間 6時間/日	2,500ppm (7,600 mg/m ³)	2,500 ppm: 8/10 例死亡 雄: 進行性虚弱、不穏、体重減少、脱水症 状、急性肝臓壊死、急性肺うっ血、水腫 生存 2 例の暴露期間終了 10 日後に検査: 1 例の 肝臓障害の治癒を確認	Kennedy & Sherman, 1986
ラット F344 雌雄 6週齢 10匹/群	吸入 OECD 試験ガイ ドライン 412 準拠	2週間 6時間/日 5日/週	0、100、200、 400、800、1600 ppm (0、304、 608、1216、 2432、4864 mg/m ³) (平均実測濃度: 96.5、197.6、 392.2、779.1、 1554.4 ppm: 293、601、 1,192、2,368、 4,725 mg/m ³)	400 ppm 以上: 雌: 体重増加抑制 800 ppm: 雌雄: 核小体の断裂を伴う肝臓の単 細胞壊死 800 ppm 以上: 雄: 体重増加抑制 1,600 ppm: 死亡 (雄 3 匹、雌 7 匹)、雌雄: 肝臓 相対重量増加、雌雄死亡例に顕著な肝小葉 中心性細胞に出血、うっ血、線維化、限局 的石灰化を伴う広範囲の壊死	Senoh et al., 2003
ラット SD 雌 週齢不 明 (約	吸入	2週間 4時間/日 5日/週	0、140 ppm (0、420 mg/m ³)	140 ppm: 肝臓の小葉周辺性脂肪化 (10/11)	Lundberg et al., 1986

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
200g) ラット	吸入	10-11 回 6時間/日 5日/週	0 ppm ①91 ppm×6時 間/日×5日/週 ×10日間 ②1,104 ppm× 0.5時間/日×5 日/週×10日間 ③91 ppm×6時 間/日×5日/週 ×10日間+841 ppm×0.5時間/ 日×1日間	①-③: 肝臓の相対重量増加 ①と②は、暴露濃度×時間がほぼ同じで肝 臓相対重量増加の程度に大差なし ③は、①と同一条件での暴露後、高濃度を 0.5時間暴露した結果、①より肝臓相対重量 顕著な増加 以上から短時間の高濃度暴露は、低濃度の長 時間暴露と同程度の毒性	Clayton et al., 1963
ラット	吸入	27日間 4時間/日	43 ppm (130 mg/m ³)	肝臓と腎臓の機能への影響 (詳細不明) 暴露 1、8、27 日目にあるいは暴露終了後に 500 mg/kg の追加暴露により、血圧上昇	Germanova et al., 1979
ラット 3-12 週 齢	吸入	28日間 8時間/日	200 ppm (600 mg/m ³)	血清の AST、ALT 活性増加、肝臓の形態学的 変化 (特に3週齢ラット) その他の器官に病理組織学的変化なし	Tanaka, 1971
ラット 雌雄 週 齢 不 明 10 匹/群	吸入	58 回 6時間/日 5日/週	0、23 ppm×5.5 時間+426 ppm ×0.5時間	死亡なし 雌雄: 血清コレステロール量増加、肝臓重 量増加、軽度の肝臓脂肪増加	Clayton et al., 1963
ラット	吸入	2 か月間 6時間/日	1,000 ppm (3,000 mg/m ³)	肝臓・腎臓: 影響なし	Hofmann, 1960
ラット	吸入	9 週間	56 ppm×6時間 /日×5日/週×5 週間+108 ppm ×6時間/日×5 日/週×4 週間	影響なし	U.S. EPA, 1986
ラット F344 雌雄 Young Adult	吸入	12 週間 6時間/日 5日/週	0、150、300、 600、1,200 ppm (平均実測濃度: 148.6、302.4、 587.3、1,184 ppm: 452、919、 1,785、3,599 mg/m ³)	死亡: 計3例 (300 ppm: 雄1例、1,200 ppm: 雌 雄各1例) 死亡例の病理組織学的所見: 広範な肝小葉 崩壊、肝細胞壊死、クッパー細胞、マク ロファージ及び肝細胞内黄褐色色素沈 着、肝細胞有糸分裂数増加 (1例) 雄: 150 ppm: 肝臓の小葉明瞭化 (1例) 600 ppm 以上: 軽度のヘマトクリット値、ヘモ グロビン濃度減少 1,200 ppm: 体重増加抑制、肝小葉崩壊、クッ パー細胞、マクロファージ及び肝細胞内黄 褐色色素沈着 雌: 150 ppm: 肝臓の退色(1例) 300 ppm 以上: 肝細胞核大小不同 600 ppm 以上: アルカリホスファターゼ活性 増加、クッパー細胞、マクロファージ及び 肝細胞内黄褐色色素沈着 1,200 ppm: 体重の増加抑制、肝臓の小葉明瞭 化 (1例)、肝臓腫大 (1例)、肝小葉崩壊、 線維化、肝細胞大型化 NOAEL: 150ppm 未満 (著者)	Craig et al., 1984
ラット	吸入	13 週間	0、50、100、200、	雄:	U.S. NTP,

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
F344 雌雄 51日齢 10匹/群		6時間/日 5日/週	400、800 ppm (0、152、304、 608、1,216、 2,432 mg/m ³)	50 ppm 以上: 総コレステロール量増加 100 ppm 以上: MCH 減少、血小板数増加、肝臓の相対重量増加 200 ppm 以上: MCV 減少、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性減少、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性上昇 400 ppm 以上: 体重の増加抑制、赤血球数増加、総ビリルビン濃度増加、ALT 活性上昇、総タンパク質減少、アルブミン (4日目: 減少、24日目(400ppm)、91日目(800ppm): 増加)、小葉中心性肝細胞壊死 800 ppm: ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度増加、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性上昇、色素を含むマクロファージ 雌: 50 ppm 以上: コレステロール量増加、総タンパク量減少、肝臓の相対重量増加 200 ppm 以上: ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性上昇、アルブミン量減少 400 ppm 以上: 体重の増加抑制、総ビリルビン濃度増加、小葉中心性肝細胞壊死 800 ppm:ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、ALT 活性、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性上昇、クレアチン量増加、ALP 活性減少、性周期延長、色素を含むマクロファージ NOAEL: 肝臓の病理組織学的変化: 200 ppm、 なお、肝臓の酵素の変化、肝臓重量増加は最低用量でもみられた (著者) LOAEL: 50 ppm (本評価書の判断)	1992; Lynch et al., 1991; Lynch et al., 2003
ラット F344 雌雄 6週齢 10匹/群	吸入 OECD 試験ガイドライン 413に 準拠	13週間 6時間/日 5日/週	0、50、100、200、 400、800 ppm (0、608、1,216、 2,432 mg/m ³) (平均実測濃度: 49.6、100.1、 199.5、399.7、 795.6 ppm: 151、304、606、 1,215、2,419 mg/m ³)	雄: 50 ppm 以上: 総コレステロール量及びリン脂質量増加 100 ppm 以上: 肝臓相対重量増加 200 ppm 以上: 肝臓の単細胞壊死 (セロイド又はヘモジデリン及び核小体断裂像・細胞分裂像を伴うことがある) 400 ppm 以上: 体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大 800 ppm: 摂餌量低下、AST 活性上昇傾向、ALT 活性上昇、LDH 活性上昇傾向、中性脂肪量減少、総ビリルビン量増加、肝小葉の広範囲壊死 (1例) 雌: 100 ppm 以上: リン脂質量増加 200 ppm 以上: 総コレステロール量増加、中性脂肪量増加、肝臓相対重量増加、肝臓の単細胞壊死(セロイド又はヘモジデリン及び核小体断裂像・細胞分裂像を伴うことがある) 400 ppm 以上: 体重増加の抑制、ALT 活性上昇、GGT 活性上昇、総ビリルビン量増加、小葉中心性肝細胞肥大 800 ppm: 摂餌量低下、AST 活性上昇傾向、LDH 活性上昇	Senoh et al., 2003

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				LOAEL: 50 ppm (本評価書の判断)	
ラット	吸入	18 週間 6 時間/日 6 日/週	7 ppm (22 mg/m ³)	肝臓への影響	Cai & Huang, 1979
ラット SD 雌雄 47 日齢 87 匹/群	吸入	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、400 ppm (0、76、304、1,216 mg/m ³)	雄: 25 ppm: 影響なし 100 ppm 以上: 体重増加抑制(100 ppm 群は暴露 674 日目から体重減少 (低値)), ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性上昇、肝臓の相対重量増加 400 ppm: 小葉中心性肝細胞肥大、単細胞壊死、小葉中心性リポフスチン/ヘモジデリン沈着 雌: 25 ppm: 影響なし 100 ppm 以上: SDH 活性上昇 (この群のみ)、肝臓の相対重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 400 ppm: 体重減少 (低値)、体重増加抑制、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性上昇、単細胞壊死、小葉中心性リポフスチン/ヘモジデリン沈着 NOAEL: 25 ppm (76 mg/m ³ 相当) (著者)	Malley et al., 1994
ラット F344 雌雄 6 週齢 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、200、400、800 ppm (0、608、1,216、2,432 mg/m ³) (平均実測濃度: 200.8、399.9、800.3 ppm: 610、1,216、2,433 mg/m ³)	体重: 雌雄全暴露群: 用量依存的増加抑制、雌雄 400、800 ppm の体重は試験期間終了時には対照群の 90% 以下に減少 摂餌量: 雌 800 ppm: 低下 一般状態: 異常なし 試験終了時生存率: 対照群の生存率と比べ、雄の全用量及び雌の 200ppm で大差なし、雌の 800 ppm は 9 週以後低下、21 週以内の死亡例の死因は肝小葉中心性壊死 (赤色帯の出現又は明瞭化を伴う) 血液性化学検査、器官重量、病理学的検査: 雄: 200 ppm 以上: AST・ALT・γ-GTP・ALP 活性上昇、総ビリルビン・総コレステロール・リン脂質・血中尿素窒素量増加、肝臓相対重量増加、肝臓絶対重量増加 (400 ppm を除く)、 800 ppm: 死亡(13 週以内 3 匹)、LDH 活性上昇、2 年間生存例の肝臓の白色又は褐色結節 雌: 200 ppm 以上: 総ビリルビン・総コレステロール・リン脂質量増加、肝臓相対重量増加、肝臓絶対重量増加 (400 ppm を除く)、 400 ppm 以上: ALP 活性上昇 800 ppm: 死亡(21 週以内 13 匹)、2 年間生存例の肝臓の白色又は褐色結節 前腫瘍性変化は 7.3.7 章を参照	Senoh et al., 2004
ラット	経皮+吸入	120 日間 (4 時間 経皮投 与+6 時 間吸入 暴露)/日	経皮: 30、60% 水溶液 吸入 : 5、10 mg/m ³	経皮 30%+吸入 5 mg/m ³ では影響なし。他は影響あり	Medyankin, 1975

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
モルモット 雄 週齢不明 10匹	吸入	58回 6時間/日 5日/週	0、23 ppm×5.5 時間+426 ppm ×0.5時間	影響なし	Clayton et al., 1963
ウサギ	吸入	50日間 8時間/日	40 ppm (120 mg/m ³)	心筋の顕微鏡下及び電子顕微鏡下での変化	Arena et al., 1982
ウサギ 雌雄 週齢不明 2匹/群	吸入	58回 6時間/日 5日/週	0、23 ppm×5.5 時間+426 ppm ×0.5時間	死亡なし 雄: 血清コレステロール増加、肝臓重量増加	Clayton et al., 1963
ウサギ	吸入	14週間 6時間/日 6日/週	106 ppm (317 mg/m ³)	体重の変化、肝臓のうっ血、出血	Cai & Huang, 1979
ウサギ	吸入	18週間 6時間/日 6日/週	7 ppm (21 mg/m ³)	肝機能のパラメータ、ECGに変化なし	Cai & Huang, 1979
ウサギ	吸入	10か月間 6時間/日	300 ppm (912 mg/m ³)	肝臓・腎臓: 影響なし	Hoffman, 1960
イヌ	吸入	3週間 6時間/日 5日/週 (回復期間 4週間)	50 ppm (152 mg/m ³)	心機能 (Rc 値) の変化。心音に影響は見られない。	U.S. EPA, 1986
イヌ	吸入	28日間 6時間/日	21 ppm (63 mg/m ³)	血漿中の ALT、AST、ビリルビン、尿素、クレアチニンに影響なし。	Kimmerle & Eben, 1975a
イヌ 雄 週齢不明 4匹	吸入	58回 6時間/日 5日/週	0、23 ppm×5.5 時間+426 ppm ×0.5時間	死亡なし 雄: 軽度の心拍速度減少、心臓収縮期圧の減少、軽度の血圧音減少、赤血球細胞数及び濃度増加、軽度の多尿症、血漿コレステロール量増加、アルカリホスファターゼ上昇、プロムスルファレイン保持力の増加、コリンエステラーゼ増加、心筋の変性 組織学的影響: 肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺に発生 (いずれも詳細不明)	Clayton et al., 1963
イヌ	吸入	107回 6時間/日	0、20 ppm (0、61 mg/m ³)	一過性の血圧、ECG、肝機能の変化	Clayton et al., 1963
ネコ	吸入	2か月間 6時間/日	1,000 ppm (3,000 mg/m ³)	肝臓・腎臓: 影響なし	Hofmann, 1960
ネコ	吸入	10か月間 6時間/日	300 ppm (912 mg/m ³)	肝臓・腎臓: 影響なし	Hoffman, 1960
カニクイザル	吸入	2週間 6時間/日 5日/週	500 ppm (1,520 mg/m ³)	影響なし	Hurt et al., 1991
カニクイザル 3匹 雌雄	吸入	13週間 6時間/日 5日/週 回復 90	0、30、100、500 ppm (0、91、304、 1,520 mg/m ³)	影響なし	Hurt et al., 1991

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
週齢不明		日間			
ラット	経皮	28日間	①960 mg/kg/日 ②1,920 mg/kg/2日 ③1,920 mg/kg/日×2日+0 mg/kg/日×2日	肝臓の機能、生化学、病理学的変化、脂質代謝の変化 (いずれも詳細不明)	Bainova et al., 1981; Bainova, 1985
ラット	経皮	30日間	215、430、960、4,800 mg/kg/日	215 mg/kg: 影響なし 430 mg/kg 以上: 用量に依存した ATP、AST、アルカリホスファターゼ、コリンエステラーゼ、GGT の変化 NOAEL: 215 mg/kg (IPCS による判断) ¹⁾	Bainova & Antov, 1980
ラット	経皮 (尾の浸漬)	60日間 4時間/日	60、65、70、80% 水溶液	60%: 影響なし 65%以上: 用量依存性の肝臓と神経系の変化 NOAEL: 60%水溶液 (IPCS による判断) ¹⁾	Medyankin, 1975
ウサギ	経皮	7日間 2 mL/回 3回/日	50、100%水溶液	100%: 投与終了後 5-8 日目に死亡、肝臓の生化学的及び病理学的変化 (いずれも詳細不明)	Huang et al., 1981
ウサギ NZW 6匹/群 雌雄の記載なし	経皮 (剃毛)	2週間 (9回投与) 回復4、11日間	0、2,000 mg/kg	2,000 mg/kg: 4例死亡 体重減少、食欲不振、虚弱、チアノーゼ、肝臓のうっ血、壊死	Kennedy & Sherman, 1986
モルモット	経皮	7日間 2 mL/回 3回/日	50、75、100% 水溶液	50%: 投与終了後 4-9 日目に死亡 75、100%: 投与終了後 2-4 日目に死亡 体重減少、肝障害	Huang et al., 1981
ラット Wistar 雄	皮下	1週間	474.5 mg (0.5 mL)/kg/日	ATP、AST、コリンエステラーゼ活性の上昇、総コレステロール量増加、肝 P450 と肝グルタチオン還元酵素活性減少	Imazu et al., 1992
ラット Wistar 雄	腹腔内	不明	100、300 mg (1.4、4.1 mM)/kg	100 mg/kg: 影響なし 300 mg/kg: 血清中ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性上昇	Van der Bulcke et al., 1994

1) IPCS, 1991

太字はリスク評価に用いたデータを示す。

8.3.5 生殖・発生毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの生殖・発生毒性試験結果を表 8-6 に示す。

雌雄の ICR マウス (F₀) に *N, N*-ジメチルホルムアミド 0、1,000、4,000、7,000 ppm (200~1,300 mg/kg/日) を 14 週間飲水投与した試験では、F₀ の 1,000 ppm 以上の群で肝臓の重量増加、4,000 ppm 群で受胎能の低下、7,000 ppm 群で体重減少がみられ、F₁ の 1,000 ppm 以上の群で交配した F₁ 動物の同腹児数及び生存児体重の減少 (F₂)、頭骨及び胸骨の奇形、4,000 ppm 以上の群で出生後の生存率低下、体重減少がみられた (Fail et al., 1998)。

NMRI マウスに 0、182、548 mg/kg/日を妊娠 6~15 日目に強制経口投与した試験では、182 mg/kg/日以上群で胎児体重の減少、遅延及び変異の数の増加、奇形 (口蓋裂、外脳症、水頭症、蝶形骨欠損、癒合肋骨) がみられた (Hellwig et al., 1991)。

NMRI マウスに 0、378、944 mg/kg/日を妊娠 11～15 日目に腹腔内投与した試験では、F₀ に 944 mg/kg/日群で体重減少及び体重増加抑制、死亡（肝臓壊死、脂肪肝）、死産、腹児数減少がみられ、F₁ では外脳症、口蓋裂、吸収胚増加がみられた (Hellwig et al., 1991)。同様にマウスに 0、170、250、600、1,100 mg/kg/日を妊娠 1～14 日目に腹腔内投与した試験では、600 mg/kg/日以上の群で F₁ に後頭骨形成の欠損もしくは遅延（600 mg/kg/日：18%、1,100 mg/kg/日：75%）、眼瞼開存、大脳浮腫、胸骨血腫、二分胸椎がみられた (Scheufler and Freye, 1975)。

SD ラットに 0、50、100、200、300 mg/kg/日を妊娠 6～20 日目に強制経口投与した試験では、F₀ の 100 mg/kg/日以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下、F₁ の 100 mg/kg/日以上の群で胎児体重の減少、200 mg/kg/日以上の群で上後頭骨及び胸骨の変異がみられ、NOAEL は 50 mg/kg/日とされている (Saillenfait et al., 1997)。同様に 166、503、1,510 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目に強制経口投与した実験では、1,510 mg/kg/日群で吸収胚の増加、胎盤重量の減少、尾欠損、全身浮腫、小顎症、肋骨、胸骨、脊椎の異常がみられた (Hellwig et al., 1991)。

SD ラットに 0、32、301 ppm (0、97、915 mg/m³ 相当) を妊娠 6～15 日目に吸入暴露した試験では、F₀ の 301 ppm (915 mg/m³ 相当) 群で暴露期間中の体重減少、F₁ の 301 ppm (915 mg/m³ 相当) で胎児体重の減少、骨格変異の発生率増加がみられており (Keller and Lewis, 1981)、本評価では本試験での NOAEL を 32 ppm と判断した。同様に 287 ppm (872 mg/m³ 相当)、6 時間/日を吸入暴露した実験では、F₀ に体重増加抑制、吸収胚及び死亡胎児の増加、胎児体重の減少及び胸骨変異と発育遅延の増加がみられた (Hellwig et al., 1991)。また 18、172 ppm (55、523 mg/m³ 相当) を妊娠 6～15 日目に吸入暴露した試験では、172 ppm (523 mg/m³) で体重減少がみられ (Kimmerle and Machemer, 1975a)、400 ppm (1,216 mg/m³ 相当) で 4 時間/日を妊娠 10～20 日目に吸入暴露した試験では、死亡胎児の増加がみられた (Schottek, 1964) との報告があるが、その詳細は不明である。

Wistar ラットに 45 mg/kg を妊娠 10、11、12 日のいずれか 1 回静脈内投与した試験では、妊娠 11 日目投与の F₁ に肋骨の奇形、胎児体重の減少、妊娠 12 日目投与の F₁ に脊椎の奇形、眼の奇形（眼球破裂、小眼球症）がみられた (Parkhie and Webb, 1983)。

SD ラットに 2 mL/kg/日を妊娠 6～15 日または 1～20 日目に経皮投与した試験では、F₀ に体重減少、体重増加抑制、妊娠率の低下、F₁ に着床後胚損失率の増加、生存胎児の数及び胎児体重の減少がみられており (Hansen and Meyer, 1990)、同様に 0、94、472、944 mg/kg/日を妊娠 6～10 日目、妊娠 13～15 日目に経皮投与した試験では、F₀ に 944 mg/kg/日群で体重減少、皮膚炎がみられた (Hellwig et al., 1991)。

ラットに 0、600、1,200、2,400 mg/kg を妊娠 9～13 日目に経皮投与した試験では、F₀ の 600、1,200 mg/kg/日群で体重増加抑制、F₁ の 600～2,400 mg/kg/日群で死亡率増加がみられた (Stula and Krauss, 1977)。

ウサギに 0、46.4、68.1、200 μg/kg/日を妊娠 6～18 日目に強制経口投与した試験では、F₀ に 200 μg/kg/日で摂餌量減少、体重増加抑制が、F₁ に 46.4、68.1 μg/kg/日で水頭症、68.1 μg/kg/日で着床率の低下、200 μg/kg/日で体重減少、胎盤重量減少、臍帯ヘルニア、内臓脱出、眼球突出、口蓋裂、肢位置異常がみられた (Merkle and Zeller, 1980)。

ヒマラヤンウサギに 0、50、150、450 ppm (0、152、456、1,368 mg/m³ 相当) の濃度で 1 日 6 時間、妊娠 7～19 日目に吸入暴露した試験では、F₀ に 150 ppm (456 mg/m³ 相当) 群で流産、450

ppm (1,368 mg/m³相当) 群で体重増加抑制、F₁に 450 ppm (1,368 mg/m³相当) 群で奇形 (臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨異常、二分脊椎) がみられた (Hellwig et al., 1991)。

ヒマラヤンウサギに 100、200、400 mg/kg/日を妊娠 6~18 日目に経皮投与した試験では、F₀に 400 mg/kg/日で皮膚炎、F₁に 400 mg/kg/日で臍帯ヘルニア、膀胱の欠損がみられた (Hellwig et al., 1991)。

ウサギに 200 mg/kg/日を妊娠 8~16 日目に経皮投与した試験では、F₁に死亡率増加、体重高値がみられた (Stula and Krauss, 1977)。

カニクイザルに 0、30、100、500 ppm (0、91、304、1,520 mg/m³相当) の濃度で 13 週間吸入暴露 (1 日の暴露時間不明) した試験では、精液量、精子数、運動精子の割合、精子形態に対する影響はいずれもみられなかったと報告されている (Hurtt et al., 1991)。

以上、N, N-ジメチルホルムアミドは多くの試験で生殖・発生毒性を示し、経口投与での NOAEL は、ラットを用いた催奇性試験 (Saillenfait et al., 1997) の 50 mg/kg/日、吸入暴露での NOAEL はラットを用いた催奇性試験 (Keller and Lewis, 1981)の 32 ppm (97 mg/m³) である。

表 8-6 N, N-ジメチルホルムアミドの生殖・発生毒性試験結果

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄	飲水	14週間	0、1,000、4,000、 7,000 ppm (200 - 1,300 mg/kg/日)	F ₀ : 1,000 ppm 以上: 雌雄: 肝臓重量増加 4,000 ppm: 受胎能の低下 7,000 ppm: 雌: 体重減少 F ₁ : 1,000 ppm 以上: 交配した F ₁ 動物の同腹児数及び生存児 体重の減少 (F ₂) 成獣の頭骨及び胸骨の奇形 4,000 ppm 以上: 雌雄: 出生後の生存率低下、体重減少	Fail et al., 1998
マウス NMRI 26匹/群	強制経口	妊娠6-15日	0、182、 548 mg/kg/日	F ₀ : 182、548 mg/kg/日 影響なし F ₁ : 182、548 mg/kg/日 胎児体重の減少、遅延及び変異の 数の増加、奇形 (口蓋裂、外脳症、 水頭症、蝶形骨欠損、癒合肋骨)	Hellwig et al., 1991
マウス NMRI	腹腔内	妊娠11-15日	0、378、 944 mg/kg/日	F ₀ : 378 mg/kg/日: 影響なし 944 mg/kg/日: 動物の体重減少及び体重増加抑制 2/8 例死亡 (肝臓の壊死、脂肪肝) 2 例に死産 同腹児数減少 (6 例) F ₁ : 動物の 7/36 に外脳症、他に口蓋裂 378 mg/kg/日: 吸収胚数増加、2/85 に口蓋裂	Hellwig et al., 1991

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス	腹腔内	妊娠 1-14 日 (170、 1,100mg/kg) 妊娠6-14日 (250mg/kg)	0、170、250、600、 1,100 mg/kg/日	F ₀ : 170-1,100 mg/kg/日: 記述なし F ₁ : 0-250 mg/kg/日: 影響なし 600、1,100 mg/kg/日: 吸収の遅延、奇形 (後頭骨形成の欠損もしくは遅延 (600 mg/kg/日 ;18%、1,100 mg/kg/ 日 ;75%)、眼瞼開存、大脳浮腫、胸 骨血腫、二分胸椎)	Scheufler & Freye, 1975
ラット SD	強制経口	妊娠6-20日	0、50、100、200、 300 mg/kg/日	F ₀ : 50 mg/kg/日: 影響なし 100、200、300 mg/kg/日: 体重増加抑制及び摂餌量の低下 F ₁ : 50 mg/kg/日: 影響なし 100、200、300 mg/kg/日: 胎児体重の減少 200、300 mg/kg/日: 上後頭骨及び胸骨の変異 NOAEL: 50 mg/kg/日	Saillenfait et al., 1997
ラット SD	強制経口	妊娠6-15日	0、166、503、1,510 mg/kg/日	F ₀ : 影響なし F ₁ : 166、503 mg/kg/日: 影響なし 1,510 mg/kg/日: 吸収胚の増加、胎盤重量の減少、尾 欠損、全身浮腫、小顎症、肋骨、胸 骨、脊椎の異常	Hellwig et al., 1991
ラット SD	吸入	妊娠6-15日 6時間/日	0、32、301 ppm (0、97、915 mg/m ³)	F ₀ : 32 ppm: 影響なし 301ppm: 体重減少 F ₁ : 32 ppm: 影響なし 301 ppm: 胎児体重の減少 骨格変異の発生率増加 NOAEL: 32 ppm (本評価書の判断)	Keller & Lewis, 1981
ラット SD	吸入	実験 I (妊娠 0-1、 4-8、11-15、 18-19) 実験 II (妊娠 0-3、 6-10、11-18)	287 ppm、 (872 mg/m ³) 6 時間/日	F ₀ : 287 ppm: 体重増加抑制 吸収胚及び死亡胎児の増加 胎児体重の減少及び胸骨変異と発育遅延 の増加	Hellwig et al., 1991
ラット	吸入	妊娠6-15日	18、172 ppm (55、523 mg/m ³)	F ₁ : 18 ppm: 影響なし 172 ppm: 体重減少	Kimmerle & Machemer, 1975

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
ラット	吸入	妊娠10-20日	400 ppm (1,216 mg/m ³) 4 時間/ 日	F ₁ :死亡胎児の増加	Schottek, 1964
ラット	吸入	妊娠0日-20日	16、200 ppm (49、1848 mg/m ³)	F ₀ : 記述なし F ₁ : 16 ppm: 体重減少 200 ppm: 死亡率増加、体重減少	Sheveleva & Osina, 1973
ラット Wistar	静脈内	妊娠10、11、 12日のいづ れか1回	45 mg/kg (90 mg/mL)	F ₁ : 妊娠 11 日投与 肋骨の奇形 胎児体重の減少 妊娠 12 日投与 脊椎の奇形 眼の奇形 (眼球破裂、小眼球症)	Parkhie and Webb, 1983
ラット SD	経皮	妊娠6-15日 又は 妊娠1-20日	2 mL/kg	F ₀ : 体重減少 体重増加抑制、妊娠率の低下 F ₁ : 着床後胚損失率の増加、生存胎児の 数及び胎児体重の減少	Hansen and Meyer, 1990
ラット SD	経皮	妊娠6-10日、 妊娠13-15日	0、94、472、944 mg/kg/日	F ₀ : 0-472 mg/kg/日: 影響なし 944 mg/kg/日: 体重減少、皮膚炎	Hellwig et al., 1991
ラット	経皮	妊娠9-13日	0、600、1,200、 2,400 mg/kg/日	F ₀ : 600、1,200 mg/kg/日 体重増加抑制 F ₁ : 600-2,400 mg/kg/日 死亡率の増加	Stula & Krauss, 1977
ウサギ	経口	妊娠6-18日	0、46.4、68.1、200 μg/kg/日	F ₀ : 0-68.1 μg/kg/日: 影響なし 200 μg/kg/日: 摂餌量減少、体重増加抑制及び胎盤 重量の減少 F ₁ : 46.4-68.1 μg/kg/日: 水頭症 68.1 μg/kg/日: 着床率の低下 200 μg/kg/日: 体重減少、胎盤重量の減少、臍帯へ ルニア、水頭症、内臓脱出、眼球突 出、口蓋裂、肢位置異常	Merkle & Zeller, 1980

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ヒマラヤンウサギ	吸入	妊娠7-19日	空気対照群、50、150、450 ppm (0、152、456、1,368 mg/m ³) 6時間/日	F ₀ : 50 ppm: 影響なし 150 ppm: 流産 450 ppm: 体重増加抑制 F ₁ : 0-150 ppm: 影響なし 450 ppm: 奇形 (臍帯ヘルニア、膀胱の欠損、胸骨異常、二分脊椎)	Hellwig et al., 1991
ヒマラヤンウサギ	経皮	妊娠6-18日	0、100、200、400 mg/kg/日	F ₀ : 0-200 mg/kg/日: 影響なし 400 mg/kg/日: 皮膚炎 F ₁ : 0-200 mg/kg/日: 影響なし 400 mg/kg/日: 臍帯ヘルニア、膀胱の欠失	Hellwig et al., 1991
ウサギ	経皮	妊娠8-16日	0、200 mg/kg/日	F ₁ : 死亡率増加、体重高値	Stula & Krauss, 1977
カニクイザル	吸入	13週間	0、30、100、500 ppm (0、91.2、304、1,520 mg/m ³)	0-500 ppm 影響なし (精液量、精子数、運動精子の割合、精子形態)	Hurt et al., 1991

8.3.6 遺伝毒性

N, N-ジメチルホルムアミドの遺伝毒性試験結果を表 8-7 に示す。

N, N-ジメチルホルムアミドの遺伝毒性については多くの試験が行われているが、細菌を用いた試験では、復帰突然変異試験 (Trueman, 1981) で1例、酵母を用いた有糸分裂組換え試験 (Serres and Ashby, 1981) で1例、それぞれ陽性が報告されているのみで、多くのネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (Antoine, et al., 1983; Brams et al., 1987; E.I. DuPont de Nemours, 1976; Mortelmans et al., 1986; Richold and Jones, 1981) 及びDNA修復試験 (Serres and Ashby, 1981) で陰性の結果が報告されている。また、酵母を用いた染色体異常試験 (Serres and Ashby, 1981) や有糸分裂遺伝子変換試験 (Serres and Ashby, 1981) などでも遺伝毒性はみられていない。

多くの遺伝子突然変異試験 (Jotz and Mitchell, 1981; Mitchell et al., 1988; Myhr and Caspary, 1988)、チャイニーズハムスターの卵巣 (CHO) 細胞、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (Antoine et al., 1983; Natarajan and Van Kesteren-van Leeuwen, 1981) 及び姉妹染色分体交換試験 (Antoine et al., 1983; Evans and Mitchell, 1981; Natarajan and Van Kesteren-van Leeuwen, 1981; Parry and Thomson, 1981; Serres and Ashby, 1981) と不定期DNA合成試験 (Martin and McDermid, 1981; Serres and Ashby, 1981) では陰性である。一方、培養細胞を用いた試験では、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (McGregor et al., 1988) 及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (Koudela and Spazier, 1979) で、それぞれ1例、陽性が報告されているが、いずれ

も高用量での結果である。ハムスターの BHK21 細胞を用いた形質転換試験 (Serres and Ashby, 1981) は陰性と陽性の報告があるが、このデータのみから遺伝毒性があると結論することはできない。

in vivo 試験では、ラットを用いた染色体異常試験 (Sheveleva et al., 1979)、優性致死試験 (Lewis et al., 1979) 及びマウスを用いた小核試験 (Antoine et al., 1983; Kirkhart, 1981; Salamone et al., 1981; Serres and Ashby, 1981; Tsuchimoto and Matter, 1981) など全ての試験で遺伝毒性はみられていない。

以上の実験結果から、*N, N*-ジメチルホルムアミドは遺伝毒性を示さないと考えられる。

表 8-7 *N, N*-ジメチルホルムアミドの遺伝毒性試験結果

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
					- S9	+S9	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、 TA100、TA1538、 TA98	プレート法	2,000-10,000 μ g/mL	-	-	E.I. DuPont de Nemours, 1976
		ネズミチフス菌 TA97、TA98、 TA100	プレート法	0、 50,000-200,000 μ g/mL	-	-	Brams et al., 1987
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98 TA100、TA1537	ブレインキュー ベーション法 ラット及びハム スター-S9	100 - 10,000 μ g/plate	-	-	Mortelmans et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98、 TA100、TA1538、 TA1537	プレート法	0.65×10^{-5} - 1.3×10^{-3} M	-	-	Antoine, et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98 TA100、TA1538、 TA1537	記述なし	10-10,000 μ g/mL	-	-	Richold & Jones, 1981
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98、 TA100、TA1538、 TA1537	記述なし	4 - 2,500 μ g/mL	-	-	Trueman, 1981
		ネズミチフス菌 TA100、TA98	S9 mix 非存在下、 S9 mix 存在下、肝 細胞存在下で、 37°C・16-18hr 処 理	0, 1 - 500 mg/mL	-	-	Habbad et al., 1981
	SOS 修復試験	大腸菌 PQ 37	記述なし	0、7.3 ng/mL - 7.3 mg/mL	-	-	Brams et al., 1987
	Rec assay	枯草菌	ラットの S9	20 mg/disk	-	-	Serres & Ashby, 1981
		大腸菌 2921、 9239、8471、5519、 7623、7689	記述なし	1 g/mL	-	-	Serres & Ashby, 1981
DNA 修復試験	大腸菌 W3110、 P3478	S9 mix 非存在下、 S9 mix 存在下	100 μ L/mL	-	-	Serres & Ashby, 1981	
有糸分裂組み 換え試験	酵母 (<i>S.cerevisiae</i> JD1)	記述なし	記述なし	+	-	Serres & Ashby, 1981	

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
					- S9	+S9	
	Mitotic crossing-over assay	酵母 (S.cerevisiae T1、T2)	記述なし	10-1,000 μ g/mL	-		Serres & Ashby, 1981
	染色体異常 (異数性) 試験	酵母 (S.cerevisiae D6)	記述なし	100 μ g/mL	-	ND	Serres & Ashby, 1981
	遺伝子変換試験	酵母 (S.cerevisiae D7)	記述なし	5 μ L/mL	ND	-	Serres & Ashby, 1981
	酵母を用いる修復試験 (細胞増殖抑制試験)	酵母 (S.cerevisiae wild & rad)	記述なし	300 μ g/mL	+		Serres & Ashby, 1981
	染色体異常試験	CHO 細胞	1 時間処理	1.67 - 6.67 μ L/mL	-	-	Natarajan & Van Kesteren-van Leeuwen, 1981
		ヒト末梢血リンパ球細胞	24 時間処理	1.1 $\times 10^{-2}$ - 1.1 M	-		Antoine et al., 1983
		ヒト末梢血リンパ球	記述なし	1.1 $\times 10^{-2}$ - 1.1 mol/L	-		Antoine et al., 1983
		ヒト末梢血リンパ球	記述なし	10 - 20%	+		Koudela & Spazier, 1979
	マウスリンフォーマ試験 (TK 座)	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	Aroclor 1254 誘導 S9	0, 125 - 5,000 nL/mL	-	-	Myhr & Caspary, 1988
		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	37°C 4 時間処理	46.9 - 3,000 μ g/mL	-	-	Jotz & Mitchell, 1981
		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	4 時間処理	1.3 - 5 μ L/mL	-	-	Mitchell et al., 1988a, b
		マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	4 時間処理	312.5 - 5,000 μ g/mL	+	- (5,000)	McGregor et al., 1988
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	-S9; 37°C, 21.5h +S9; 37°C, 2h、 21.5h 回復	0、 0.00625-0.1 %	-	-	Evans & Mitchell, 1981
		CHO 細胞	1 時間処理	1.67-6.67 μ L/mL	-	-	Natarajan & Van Kesteren-van Leeuwen, 1981
		CHO 細胞	1 時間処理	0.01-10 μ g/mL	-	-	Parry & Thomson, 1981
			24 時間処理	10 μ g/mL	-	ND	
		ヒト末梢血リンパ球細胞	24 時間処理	1.1 $\times 10^{-2}$ -1.1M	-		Antoine, et al., 1983
		CHO 細胞	記述なし	+S9; 0.00625-0.1% -S9; 0.1-100 μ g/mL	-		Serres & Ashby, 1981
	DNA 修復試験	B6C3F ₁ マウス及びシリアンハムスターの初代肝細胞	単離肝細胞を 3H-チミジン及び化学物質で 18 時間処理	10 ⁻² M	-	-	McQueen, et al., 1983

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
					- S9	+S9	
	代謝共同阻害試験	チャイニーズハムスター V79 細胞、野生型 (6TGS, HGPRT +)、変異型 (6TGr, HGPRT-)	記述なし	20-45 μ L/5mL	-	+	Chen et al., 1984
	不定期 DNA 合成試験	HeLa S3 細胞	Phenobarbitone 及び 3-methylcholanthrene で誘導した wister ラット肝臓の S9	0.1-100 μ g/mL	-	-	Martin & McDerimid, 1981
		ヒト線維芽細胞 (W1-38)	記述なし	1.1-90 μ g/mL (-S9) 2-30 Mg/mL (+S9)	-	-	Serres & Ashby, 1981
		ヒト線維芽細胞 (皮膚由来)	記述なし	0.032-100 μ g/mL	-	-	
		HeLa 細胞	記述なし	0.1-100 μ g/mL	-	-	
	突然変異試験 (ジフテリア毒素耐性)	ヒト肺線維芽細胞 (HSC172)	記述なし	0.2-0.5 mg/mL	-	-	Serres & Ashby, 1981
	トランスフォーメーション試験	ハムスター新生児肝細胞 (BHK21C13/HRC1) BHK21	記述なし	500 μ g/mL	+	-	Serres & Ashby, 1981
in vivo	染色体異常試験	雌雄ラット	吸入暴露	0.77-201 ppm	-	-	Sheveleva et al., 1979
	小核試験	ICR マウス雄	腹腔内投与後 30 及び 48 時間目に骨髄の塗抹標本作製	0、0.425、0.85、1.70 mg/kg	-	-	Kirkhart, 1981
		ICR マウス	腹腔内投与	0.425-1.7 mg/kg	-	-	Serres & Ashby, 1981
		BALB/c マウス雄	1 回、腹腔内投与	0.2 - 2,000 mg/kg	-	-	Antoine, 1983
		hybrid マウス、B6C3F ₁ , 各 5 匹	Phase 1: 2 回、24 時間間隔 Phase 2: 1 回	Phase 1: 80% LD ₅₀ /7 Phase 2: 80、50% LD ₅₀ /7 LD ₅₀ /7 (7 日間に 50% に致死をあたえる用量)	-	-	Salamone, et al., 1981
		B6C3F ₁ マウス	腹腔内投与	80% of LD ₅₀	-	-	Serres & Ashby, 1981
		ICR マウス雌雄	2 回、24 時間間隔、腹腔内投与、各 2 匹	0.4-1.6 mg/kg	-	-	Tsuchimoto & Matter, 1981
		ICR マウス	腹腔内投与	0.4-1.6 mg/kg	-	-	Serres & Ashby, 1981

	試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 ^{a), b)}		文献
					- S9	+S9	
	伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、Berlin K (wild type)、Basc, In (1) $sc^{s1L}sc^{8R}+S$, $sc^{s1}sc^8w^aB$	wild type の雄に3日間混餌投与	0.2% (V/V)	-	-	Wurgler & Graf, 1981
	精子の形態異常試験	BALB/c マウス雄	1回、腹腔内投与	0.2 - 2,000 mg/kg	-	-	Antoine, 1983
		(CBA×BALB/c)F ₁ 雄マウス	腹腔内投与	0.1 - 1.5 mg/kg	-	-	Serres & Ashby, 1981
	優性致死試験	雄ラット	5日間 6時間/日	30.1 - 301 ppm	-	-	Lewis et al., 1979

a) -: 陰性 +: 陽性 ND: 試験せず

b) カッコ内は陽性反応が観察された用量 (μ g/plate)

8.3.7 発がん性

N, N-ジメチルホルムアミドの発がん性試験結果を表 8-8 に示す。

N, N-ジメチルホルムアミドの発がん性に関しては、ICR マウス及びSD ラットに吸入暴露した報告 (Malley et al., 1994)、BD ラットに飲水投与及び皮下投与した報告 (Druckrey et al., 1967) がそれぞれある。これらのうちBD ラットに飲水投与及び皮下投与した実験は、使用動物数が少なくかつ結果の報告が不十分であり、発がん性について評価できない。

雌雄のICR マウスに0、25、100、400 ppmの濃度で18か月間吸入暴露した実験では、25 ppm以上の群に肝臓への影響がみられたが、発がん性は認められなかった (Malley et al., 1994)。

BDF₁ マウスに0、200、400、800 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、200 ppm (152 mg/m³ 相当) 以上の投与群で腫瘍性病変として、肝細胞腺腫、肝細胞癌及び肝芽細胞腫及びこれらの混合腫瘍の発生増加が雌雄ともに認められた。また、雌雄の200ppm以上で前腫瘍性病変と考えられる変異細胞小増殖巣 (明細胞増殖巣、好酸性細胞増殖巣) がみられた (Senoh et al., 2004)。

また、雌雄のSD ラットに0、25、100、400 ppmの濃度で2年間吸入暴露した実験でも、100 ppm以上の群に肝臓への影響がみられ、400ppmで前腫瘍性病変と考えられる変異細胞小増殖巣 (明細胞増殖巣 (雌雄)、好酸性細胞増殖巣 (雌のみ)) の発生の増加がみられたが、腫瘍の発生はみられなかった (Malley et al., 1994)。

F344ラットに0、200、400、800 ppmを6時間/日、5日/週の頻度で104週間吸入暴露した試験で、腫瘍性病変として、雌雄の400 ppm (1,216 mg/m³ 相当) 以上で肝細胞腺腫、雌雄の800 ppm (2,432 mg/m³ 相当) で肝細胞がんの発生が認められ、肝細胞腺腫と肝細胞がんの混合腫瘍の発生も雌雄でみられた。肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生は用量に依存して増加する傾向がみられた。また、前腫瘍性病変と考えられる変化として、雄の400 ppm以上及び雌の200 ppm以上で明細胞増殖巣、雌雄の400 ppm以上で好酸性細胞増殖巣、雄に混合細胞増殖巣、空胞細胞増殖巣 (800 ppm)がみられた (Senoh et al., 2004)。

なお、Senoh et al. (2004) は、Malley et al. (1994) の試験と比較して、400 ppm 暴露のマウス及びラットへの腫瘍発生の有無は、試験に使用した動物の系統の相違であるとし、さらに、マウ

スで腫瘍の発生の有無は投与期間の差（腫瘍の発生がみられなかった ICR マウスでの試験では 1.5 年間、腫瘍が発生した BDF₁ マウスの試験では 2 年間）であるとしている。さらに、肝細胞腫瘍に対する感受性はマウスがラットより、雄が雌より高いと述べている。

以上の結果から、BDF₁ マウス及び F344 ラットに吸入暴露した試験で肝臓に対する腫瘍の発生が認められた (Senoh et al., 2004) ことから、N, N-ジメチルホルムアミドは実験動物に吸入暴露すると発がん性を示すと判断する。

国際機関等での発がん性評価を表 8-9 に示す。IARCは、グループ 3（ヒトに対する発がん性については分類できない物質）に分類している。

表 8-8 N, N-ジメチルホルムアミドの発がん性試験結果

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文献
マウス ICR 雌雄 55 日齢 78 匹/群	吸入	18 か月間 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、 400 ppm (0、76、304 1,216 mg/m ³)	本条件下では発がん性は認められず	Malley et al., 1994
マウス BDF ₁ 雌雄 6 週齢 50 匹/群	吸入	104 週間 6 時間/日 5 日/週	0、200、400、 800 ppm (0、 608、1,216、 2,432 mg/m ³) (平均実測濃 度: 201.7、 397.8、790.6 ppm: 613、 1,209、2,403 mg/m ³)	病理組織学的変化(肝臓) ¹⁾ 群(ppm) 0 200 400 800 腫瘍性病変 雄 肝細胞腺腫# 6 36** 41** 41** 肝細胞がん# 2 12** 16** 16** 肝芽細胞腫 0 13** 7** 4 混合腫瘍# ²⁾ 8 42** 46** 44** 雌 肝細胞腺腫# 1 42** 47** 48** 肝細胞がん# 3 25** 32** 35** 肝芽細胞腫 0 0 4 0 混合腫瘍# ²⁾ 3 45** 49** 49** 変異細胞小増殖巣 雄 明細胞増殖巣 4 21** 13** 17** 好酸性細胞増殖巣 1 38** 41** 42** 雌 明細胞増殖巣 3 7 4 2 好酸性細胞増殖巣 1 43** 43** 48** #: Peto 検定で有意(P<0.01) *: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P<0.05) **: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P<0.01) 1): 肝臓以外には N, N-ジメチルホルムアミド暴露 による影響なし 2): 肝細胞腺腫、肝細胞がん、肝芽細胞腫の混合 変異細胞小増殖巣以外の非腫瘍性病変は反復毒性 (7.3.3 章) に示す	Senoh et al., 2004
ラット SD 雌雄 47 日齢 87 匹/群	吸入	2 年間 6 時間/日 5 日/週	0、25、100、 400 ppm (0、76、304 1,216 mg/m ³)	病理組織学的変化(肝細胞) 群(ppm) 0 25 100 400 変異細胞小増殖巣 雄 明細胞増殖巣 11 8 22 35* 好酸性細胞増殖巣 33 36 24 45 雌	Malley et al., 1994

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文献
				明細胞増殖巣 5 5 14 24* 好酸性細胞増殖巣 22 12 25 40* * : フィッシャーの直接確率法検定で有意(P<0.05) 本条件下では発がん性は認められず	
ラット F344 雌雄 6週齢 50匹/群	吸入	104週間 6時間/日 5日/週	0、200、400、 800 ppm (0、 608、1,216、 2,432 mg/m ³) (平均実測濃 度: 200.8、 399.9、800.3 ppm: 610、 1,216、2,433 mg/m ³)	病理組織学的変化(肝臓) ¹⁾ 群(ppm) 0 200 400 800 <u>腫瘍性病変</u> 雄 肝細胞腺腫# 1 3 13** 20** 肝細胞がん# 0 1 0 24** 混合腫瘍 ²⁾ # 1 4 13** 33** 雌 肝細胞腺腫# 1 1 6** 16** 肝細胞がん# 0 0 0 5* 混合腫瘍 ²⁾ # 1 1 6 19** <u>変異細胞小増殖巣</u> 雄 明細胞増殖巣 11 21 35** 40** 好酸性細胞増殖巣 13 14 34** 40** 好塩基性細胞増殖巣 24 26 29 42** 混合細胞増殖巣 0 0 1 6* 空胞細胞増殖巣 6 0* 7 16* 雌 明細胞増殖巣 3 23** 33** 33** 好酸性細胞増殖巣 0 4 10** 20** 好塩基性細胞増殖巣 23 27 15 29 混合細胞増殖巣 0 0 0 1 空胞細胞増殖巣 0 0 1 3 #: Peto 検定で有意(P<0.01) * : フィッシャーの直接確率法検定で有意(P<0.05) ** : フィッシャーの直接確率法検定で有意(P<0.01) 1) : 肝臓以外に N, N-ジメチルホルムアミド暴露に よる影響なし 2) : 肝細胞腺腫、肝細胞がんの混合 変異細胞小増殖巣以外の非腫瘍性病変は反復毒性 (7.3.3 章) に示す	Senoh et al., 2004
ラット BD 15又は5 匹/群	飲水	250、500 日間	75 mg/kg/日 (500日間)、 150 mg/kg/日 (250日間) (いずれも総 投与量 38 g/kg)	平均生存日数: 532 日 本条件下では発がん性は認められず	Druckrey et al., 1967
ラット BD 12匹/群	皮下	104 又は 109週間 1 日/週	200、400 mg/kg/日 (総 量 8、20 g/kg)	本条件下では発がん性は認められず	Druckrey et al., 1967

表 8-9 N, N-ジメチルホルムアミドの国際機関等での発がん性評価

機関/出典	分類	分類基準
IARC (2001)	グループ 3	ヒトに対する発がん性については分類できない。
ACGIH (2001)	A4	ヒトへの発がん性が分類できない物質。
日本産業衛生学会(2001)	第 2 群 B	人間に対しておそらく発がん性があると考えられる物質である。証拠が比較的十分でない物質。
U.S. EPA (2002)	—	評価されていない。
U.S. NTP (2002)	—	評価されていない。

8.4 ヒト健康への影響 (まとめ)

N, N-ジメチルホルムアミドはヒト及び実験動物で経口、吸入、経皮のいずれの経路によっても速やかに吸収され、また胎児への移行も確認されている。

N, N-ジメチルホルムアミドのヒトへの急性影響として、皮膚、眼、上気道、消化管への刺激及び肝臓への影響が報告されている。長期暴露でも肝機能障害が多く報告され、生化学検査値の変動、肝生検で肝細胞のびまん性変性や単細胞壊死がみられている。発がん性については、報告はあるが因果関係が明確でなく、国際機関においても発がん性の証拠としては不十分であるとされている。

以下に N, N-ジメチルホルムアミドの実験動物への影響のまとめを示す。

N, N-ジメチルホルムアミドの実験動物への急性毒性は経口投与での LD₅₀ 値はマウスで 3,700 ~ 6,800 mg/kg、ラットで 2,000 ~ 7,600 mg/kg、また、吸入暴露での LC₅₀ 値はマウスで 2,000 ~ 6,120 ppm (6,080 ~ 18,605 mg/m³ 相当)、ラットで 2,500 ~ 5,020 ppm (7,600 ~ 15,261 mg/m³ 相当) である。N, N-ジメチルホルムアミドの高濃度の投与もしくは暴露の結果現れる急性症状としては、体重減少、不穏、易刺激性、鎮静、後肢麻痺、肝臓障害がみられた。

N, N-ジメチルホルムアミドは、ウサギを用いた刺激性の実験が報告されており、眼刺激性が認められているが皮膚刺激性はない。感作性については調査した範囲内で報告が得られていない。

N, N-ジメチルホルムアミドの反復毒性については、いずれの投与経路においても肝臓への影響が主としてみられ、肝臓重量の増加、肝臓の変性・壊死、血液生化学的変化が共通して報告されている。肝臓以外では腎臓への障害と心機能、心筋の変化が報告されている。NOAEL として、経口投与ではラットの 90 日間混餌試験での 200 ppm、吸入暴露ではマウスの 18 か月暴露試験での 25 ppm (76 mg/m³ 相当)未満、ラットの 2 年間試験での 25 ppm (76 mg/m³ 相当)である。

生殖毒性については、N, N-ジメチルホルムアミドに催奇形作用がみられている。生殖毒性の NOAEL は、ラットの経口投与での 50 mg/kg/日、吸入暴露での 32 ppm (97 mg/m³ 相当) である。

遺伝毒性は、*in vitro* 試験では、ネズミチフス菌による復帰突然変異試験、ヒトやチャイニーズハムスターの培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、マウスリンフォーマを用いる遺伝子突然変異試験等大部分の試験で陰性である。*in vivo* 試験では、マウスでの小核試験、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験において陰性と報告されている。

発がん性に関しては、ICR マウス及び SD ラットに 18 か月間及び 2 年間吸入暴露した実験で

は、マウスで 25 ppm 以上の群に肝臓への影響がみられたが、発がん性は認められず、ラットで 100 ppm 以上の群に肝臓への影響がみられたが、発がん性は認められなかった。しかし、2004 年に報告された BDF₁ マウス及び F344 ラットに吸入暴露した試験で、肝臓に対する腫瘍の発生が認められたため、*N, N*-ジメチルホルムアミドは実験動物に対し吸入暴露で発がん性を示すと判断する。

IARC はグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。

9. リスク評価

9.1 環境中の生物に対するリスク評価

環境中の生物に対するリスク評価は、水生生物を対象とし、その影響を 3 つの栄養段階 (藻類・甲殻類・魚類) で代表させる。リスク評価は、無影響濃度等 (NOEC、LC、EC) を推定環境濃度 (EEC) で除した値である暴露マージン (MOE) と、無影響濃度等として採用した試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.1.1 リスク評価に用いる推定環境濃度

本評価書では、EEC として、公共用水域中濃度の測定結果があることから、化学物質評価研究機構による 2001 年度の測定結果の 95 パーセンタイルの 0.93 μ g/L を用いた (6.3 参照)。

9.1.2 リスク評価に用いる無影響濃度

リスク評価に用いる *N, N*-ジメチルホルムアミドの水生生物に対する無影響濃度等を表 9-1 に示した。3 つの栄養段階を代表する生物種 (藻類、甲殻類、魚類) のうち、藻類及び甲殻類については長期毒性試験結果 (El Jay, 1996; LeBlanc and Surprenant, 1983)、魚類については急性毒性試験結果 (Poirier et al., 1986) を用いた (7 章参照)。

なお、甲殻類に関しては、オオミジンコに対する 21 日間 NOEC の 1,000 mg/L 以上 (環境庁, 1996) という試験結果があるが、1,000 mg/L 以上と不確定なため、採用しなかった。また、魚類に関しては成長を指標とした長期毒性である 21 日間 NOEC の 102 mg/L (環境庁, 1996) があるが、102 mg/L は試験における最大濃度であること、また、他の試験結果から推定して NOEC は 102 mg/L よりもっと高い値になることが予想されるため、リスク評価に用いる無影響濃度としては採用しなかった (表 7-4 参照)。

これらの結果から、*N, N*-ジメチルホルムアミドの環境中の水生生物に対するリスク評価に用いる無影響濃度として、藻類であるセレナストラムに対する生長阻害を指標とした 4 日間 NOEC の 940 mg/L (El Jay, 1996) を採用した。

表 9-1 N, N-ジメチルホルムアミドの水生生物に対する無影響濃度等

生物レベル	生物種	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
藻類	<i>Selenastrum capricornutum</i> ¹⁾ (緑藻、セリナストラム)	96 時間 NOEC 生長阻害 クロロフィル a	940	El Jay, 1996
甲殻類	<i>Daphnia magna</i> (オキシニコ)	28 日間 NOEC 繁殖	1,100	LeBlanc & Surprenant, 1983
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i> (ブルーギル)	96 時間 LC ₅₀ 96 時間 EC ₅₀ 行動等	7,100	Poirier et al., 1986

1) 現学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*
太字はリスク評価に用いたデータを示す。

9.1.3 暴露マージンの算出

N, N-ジメチルホルムアミドの環境中の水生生物に対する MOE を、藻類の生長阻害を指標とした 96 時間 NOEC の 940 mg/L を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOEC} / \text{EEC} \\ &= 940,000 (\mu \text{g/L}) / 0.93 (\mu \text{g/L}) \\ &= 1,000,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 室内試験の結果から野外での影響を推定するための不確実係数 (10)

2つの栄養段階から3つの栄養段階を推定するための不確実係数 (5)

不確実係数積: 50

9.1.4 環境中の生物に対するリスク評価結果

算出された MOE は 1,000,000 であり、不確実係数積 50 より大きく、N, N-ジメチルホルムアミドの EEC においては、現時点では環境中の水生生物に悪影響を及ぼすことはないと判断する。

9.2 ヒト健康に対するリスク評価

ヒト健康に対するリスク評価は、我が国の住民を対象とする。N, N-ジメチルホルムアミドのヒトにおける定量的な健康影響データは限られているため、ヒト健康に対するリスク評価には動物試験データを用いることとする (8.参照)。リスク評価は、実験動物に対する無毒性量等 (NOAEL、LOAEL) を推定摂取量で除した値である MOE と、評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積を比較することにより行う。

9.2.1 ヒトの推定摂取量

N, N-ジメチルホルムアミドは、主に大気、飲料水及び食物 (魚類) を通じてヒトに摂取されると推定され、それぞれの経路からの 1 日推定摂取量を表 9-2 のように整理した (6.5 参照)。

吸入、経口及び全経路のヒトの体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 0.20、0.038、0.24 μ g/kg/日をヒト健康に対するリスク評価に用いた。

表 9-2 N, N-ジメチルホルムアミドの1日推定摂取量

摂取経路		1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	体重 1 kg あたりの 1日推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
吸入	大気 (呼吸)	10	0.20
経口	飲料水	1.9	0.038
	食物 (魚類)	0.013	
	小計	1.9	
全経路	合計	12	0.24

9.2.2 リスク評価に用いる無毒性量

N, N-ジメチルホルムアミドの職業暴露による肝機能障害が多く報告されているものの、現時点では N, N-ジメチルホルムアミドのヒトに対する量-反応関係に関する信頼できる報告が得られなかったため、リスク評価に採用しなかった。

N, N-ジメチルホルムアミドの反復毒性試験に関しては、いずれの投与経路においても肝臓への影響が主としてみられ、肝臓重量の増加、肝臓の変性・壊死、血液生化学的变化が共通して報告されている。肝臓以外では腎臓への障害と心機能、心筋の変化が報告されている。

吸入経路では、マウスの 18 か月吸入暴露試験における肝細胞肥大、単細胞壊死を指標とした LOAEL 25 ppm (76 mg/m^3 相当) (Malley et al., 1994) を採用した。この値は、6 時間/日、5 日/週の投与頻度で得られた値であるので、1 日推定吸入摂取量に換算すると、23 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ¹⁾となった。

経口投与では、ラットの 90 日間混餌試験での肝臓の脂肪減少を伴う高コレステロール血症及び肝臓の相対重量増加を指標とした NOAEL 200 ppm (17.2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) (Kennedy and Sherman, 1986; U.S. EPA, 1986) を採用した (8.3.4 参照)。

N, N-ジメチルホルムアミドの発生毒性試験では、母動物に体重増加抑制などの毒性を示す用量で胎児の体重の低下や骨格変異、更に高用量では奇形発生を示す。吸入経路ではラットの妊娠 6~15 日における吸入試験での F₀ の体重減少及び F₁ の胎児体重の減少、骨格変異の発生率増加を指標とした NOAEL 32 ppm (97 mg/m^3 、18 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) 相当)²⁾ (Keller and Lewis, 1981) が、経口経路では、ラットの妊娠 6~20 日における強制経口投与試験での胎児体重の減少を指標とした NOAEL 50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ (Saillenfait et al., 1997) が報告されている。これらは反復投与毒性の NOAEL より高く、また、症状も強くないため、発生毒性のリスク評価は行わない。

N, N-ジメチルホルムアミドの遺伝毒性については、次のように判断する。in vitro 試験では、ネズミチフス菌による復帰突然変異試験、ヒトやチャイニーズハムスターの培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、マウスリンフォーマを用いる遺伝子突然変異試験等大部分の試験で陰性であり、in vivo 試験では、マウスでの小核試験、ショウジョウバエを用い

¹⁾ LOAEL の換算値 = $76 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.05 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 5 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.03 (\text{kg 体重})$
= 23 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)

²⁾ NOAEL の換算値 = $97 (\text{mg}/\text{m}^3) \times 0.26 (\text{m}^3/\text{日呼吸量}) \times 6 (\text{時間}) / 24 (\text{時間}) \times 7 (\text{日}) / 7 (\text{日}) \times 1.0 (\text{吸収率}) / 0.35 (\text{kg 体重})$ = 18 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)

た伴性劣性致死試験において陰性と報告されていることから遺伝毒性は有していないと考えられる。

N, N-ジメチルホルムアミドの発がん性に関しては、ICR マウス及び SD ラットに 18 か月間及び 2 年間吸入暴露した実験 (Malley et al., 1994) では、マウスで 25 ppm 以上の群に肝臓への影響がみられたが、発がん性は認められず、ラットで 100 ppm 以上の群に肝臓への影響がみられたが、発がん性は認められなかった。また、IARC はグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない物質) に分類している。しかし、2004 年に報告された BDF₁ マウス及び F344 ラットに吸入暴露した試験 (Senoh et al., 2004) で、肝臓に対する腫瘍の発生が認められたため、*N, N*-ジメチルホルムアミドは実験動物に対し吸入暴露で発がん性を示すと考えられる。

なお、IPCS では、吸入経路に関して疫学の記載がある (IPCS, 1991)。米国 EPA は、吸入経路ではヒト疫学調査における消化管障害及び肝障害を指標とした LOAEL 22 mg/m³ (Catenacci et al., 1984; Cirila et al., 1984) を採用している (U.S.EPA, 1990)。カナダ環境省・保健省による評価書の中で最小の毒性値であるのは、吸入経路ではヒトの疫学調査結果における血清 ALT、AST、 γ -GT、AP の上昇の上昇を指標とした LOAEL 21mg/m³ (Cirila et al., 1984; Fiorito et al., 1997) であり、経口経路ではラットの 15 週間混餌投与試験による肝臓を指標とした NOEL 20 mg/kg/日 (Becci et al, 1983) である (Environment Canada and Health Canada, 2001)。我が国の環境省は、ヒトの疫学調査による頭痛、消化不良、肝機能障害を指標とした LOAEL 22 mg/m³ (Cirila et al, 1984) を採用し、経口経路では信頼性のあるデータが得られなかったとしている (環境省, 2003)。EU、オーストラリア保健・高齢者担当省では、*N, N*-ジメチルホルムアミドのリスク評価を実施していない。

9.2.3 暴露マージンの算出

N, N-ジメチルホルムアミドは、ヒトに対して主として吸入経路からの摂取が推定されるが、ここでは吸入、経口ならびに両摂取経路における MOE を算出した (表 9-3)。

a. 反復投与毒性に対する吸入経路での暴露マージン

マウスの 18 か月吸入暴露試験における肝細胞肥大、単細胞壊死を指標とした LOAEL 25 ppm (換算値: 23 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{LOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定吸入摂取量} \\ &= 23,000 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.20 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 120,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

LOAEL を用いたことによる不確実係数 (10)

不確実係数積: 1,000

b. 反復投与毒性に対する経口経路での暴露マージン

ラットの 90 日間混餌試験での肝臓の脂肪減少を伴う高コレステロール血症及び肝臓の相対重量増加を指標とした NOAEL 200 ppm (換算値: 17.2 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日推定経口摂取量} \\ &= 17,200 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.038 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 450,000 \end{aligned}$$

不確実係数: 動物とヒトの種差についての不確実係数 (10)

個人差についての不確実係数 (10)

試験期間についての不確実係数 (5)

不確実係数積: 500

c. 反復投与毒性に対する 1 日合計推定摂取量での暴露マージン

吸入及び経口経路の各毒性量から、より低値である経口経路の NOAEL 200 ppm (換算値: 17.2 mg/kg/日) を用いて、以下のように算出した。

$$\begin{aligned} \text{MOE} &= \text{NOAEL の換算値} / \text{ヒト体重 1 kg あたりの 1 日合計推定摂取量} \\ &= 17,200 (\mu \text{ g/kg/日}) / 0.24 (\mu \text{ g/kg/日}) \\ &= 72,000 \end{aligned}$$

この場合、不確実係数積は、経口経路での 500 とした。

表 9-3 N, N-ジメチルホルムアミドの暴露マージンと不確実係数積

摂取経路	体重 1 kg あたりの 1 日推定摂取量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	NOAEL (mg/kg/日)	MOE	不確実係数積
吸入	0.20	23 ¹⁾	120,000	1,000 ²⁾
経口	0.038	17.2	450,000	500 ³⁾
全経路 (合計)	0.24	17.2	72,000	500 ³⁾

1) LOAEL の値を用いた。

2) 種差 (10) × 個人差(10) × LOAEL の使用 (10)

3) 種差 (10) × 個人差(10) × 試験期間 (5)

9.2.4 ヒト健康に対するリスク評価結果

N, N-ジメチルホルムアミドの吸入及び経口の各経路の MOE 120,000、450,000 はいずれもヒト健康に対する評価に用いた毒性試験結果の不確実係数積 1,000 及び 500 よりも大きい。また、全経路の MOE 72,000 も不確実係数積 500 よりも大きいため、N, N-ジメチルホルムアミドは、現時点ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはない判断する。

文 献 (文献検索時期：2001年4月¹⁾)

- ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7th ed. Cincinnati, OH.
- Adams, W.J. and Heidolph, B.B. (1985) Short-Cut Chronic Toxicity Estimates Using to *Daphnia magna*. Arch. ASTM Spec. Tech. Publ., **854**, 87-103.
- Aldyreva, M.V., Bortsevich, S.V., Palugushina, A.I., Sidorova, N.V. and Tarasova, L.A. (1980) Effect of dimethylformamide on the health of workers manufacturing polyurethane synthetic leather (in Russian). Gig. Tr. prof. Zabol., **6**, 24-28 (IARC, 1989 より引用).
- Angerer, J., Göen, T., Krämer, A., Käfferlein, U.H. (1998) N-methylcarbamoyl adducts at the N-terminal valine of globin in workers exposed to *N, N*-dimethylformamide. Arch. Toxicol., **72**, 309-313.
- Antoine, J.L., Arany, J., Leonard, A., Henrotte, J., Jenar-Dubuisson G. and Decat, G. (1983) Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. Toxicology, **26**, 207-212.
- Arena, N., Santa Cruz, G., Alia, E.F., Baldus, M., Corgiolu, T. and Alia, E.E. (1982) [Structural and ultrastructural changes in the myocardium of rabbits exposed to dimethylformamide vapours.] Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **58**, 1496-1501 (in Italian).
- Bainova, A. (1975) Assessment of skin lesions in the production of bulana polyacrylonitrile fibres. Dermatol. Venerol., **14**, 92-97. (IARC, 1989 から引用).
- Bainova, A. and Antov, G. (1980) 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.
- Bainova, A., Spassovski, M., Hinkova, L. and Tasheva, M. (1981) [Effect of intermittent and continuous action of dimethylformamide on the adaptation process.] Probl. Hig., **6**, 27-35 (in Bulgarian).
- Bainova, A. (1985) [Toxicological problems due to the action of chemical substances on the skin (dermatotoxicology).] Sofia, Referat, pp. 1-60 (D. Sci. Thesis) (in Bulgarian).
- Barral-Chamaillard, J. and Rouzioux, M. (1983) Dimethylformamide. Arch. Mol. Prof., **44**, 203-208.
- Bartsch, W., Sponer, G., Dietmann, K. and Fuchs, G. (1976) Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), **26**, 1581-1583.
- Becci, P.J., Voss, K.A., Johnson, W.D., Gallo, M.A., Babish, J.G. (1983) Subchronic feeding study of *N, N*-Dimethylformamide in rats and mice. J. Am. Coll. Toxicol., **2**, 371-378.
- Berger, H., Haber, I., Wunscher, G. and Bittersohl, G. (1985) Epidemiologic studies of the exposure to dimethylformamide. Z. Ges. Hyg., **31**, 366-368 (in German).
- Brindley, C., Gescher, A. and Ross, D., (1983) Studies of the metabolism of dimethylformamide in mice.

¹⁾ データベースの検索を 2001 年 4 月に実施し、発生源情報等で新たなデータを入手した際には文献を更新した。また、2004 年 4 月に国際機関等による新たなリスク評価書の公開の有無を調査し、キースタディとして採用すべき文献を入手した際には追加した。

- Chem.-Biol. Interact., **45**, 387-392.
- Brams, A., Buchet, J. P., Crutzen-Fayt, M. C., de Meester, C., Lauwerys, R. and Leonard, A. (1987) A comparative study with 40 chemicals of the efficiency of the salmonella assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.*, **38**, 123-133.
- Burgun, J., Martz, R., Forney, R.B. and Kiplinger, G.F. (1975) The acute toxicity of dimethylformamide and its combined effects with ethanol in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **33**, 149-150.
- Cai, S.X. and Huang, M.Y. (1979) Investigation on occupational hazard in a butadiene monomer workshop of a cis-butadiene rubber plant. *J. Hyg. Res.*, **8**, 22-49 (in Chinese).
- Cai, S.-X., Huang, M.-Y., Xi, L.-Q., Li, Y.-L., Qu, J.-B., Kawai, T., Mizunuma, K. and Ikeda, M. (1992) Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethylformamide after occupational exposure at low concentrations. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **63**, 461-468. (IARC, 1999 から引用).
- Camarasa, J.G. (1987) Contact dermatitis from dimethylformamide. *Contact Dermatitis*, **16**, 234.
- Cardwell, R. D., Foreman, D. G., Payne, T. R. and Wilbur, D. J. (1978) Acute and chronic toxicity of four organic chemicals to fish. Duluth, Minnesota, US Environmental Protection Agency (Contract 68-01-0711).
- Chary, S. (1974) Dimethylformamide: A cause of acute pancreatitis?, *Lancet*, **2**, 356.
- Chen, J.L., Fayerweather, W.E. and Pell, S. (1988) Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *J. Occup. Med.*, **30**, 813-818. (IARC, 1999 から引用).
- Chen, T.-H., Kavanagh, T.J., Chang, C.C. and Trosko, J.E. (1984) Inhibition of metabolic cooperation in chinese hamster V79 cells by various organic solvents and simple compounds. *Cell Biol. Toxicol.*, **11**, 155-171.
- Chieli, E., Saviozzi, M., Menicagli, S., Branca, T. and Gervasi, P.G. (1995) Hepatotoxicity and P4502E1-dependent metabolic oxidation of N,N-dimethylformamide in rats and mice. *Arch.Toxicol.*, **69**, 165-170.
- Cirla, A.M., Pisati, G., Invernizzi, E. and Torricelli, P. (1984) Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *G. Ital. Med. Lav.*, **6**, 149-156.
- Clayton, J. W. JR., Ph.D., Barnes, J. R. Ph.D., Hood, D. B. and Schepers, G. W. H. M.D. (1963) The inhalation toxicity of dimethylformamide (DMF), *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **24**, 144-154.
- Craig, D.K., Weir, R.J., Wagner, W. and Groth, D. (1984) Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug Chem. Toxicol.*, **7**, 551-571.
- Curtis, C., Lima, A., Lozano, S.J. and Veith, G.D. (1982) Evaluation of a Bacterial Bioluminescence Bioassay as a Method for Predicting Acute Toxicity of Organic Chemicals to Fish., **7**, 145-164.
- Davis, K.J. and Jenner, P.M. (1959) Toxicity of three drug solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **1**, 576-578.
- Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Schmahl, D. (1967) [Organotropic carcinogenic effects of 65 different N-nitroso-compounds on B.D. rats.] *Z. Krebsforsch.*, **69**, 103-201 (in German). (IPCS, 1991; IARC, 1989 より引用)
- Ducatman, A.M., Conwill, D.E. and Crawl, J. (1986) Germ cell tumors of the testicle among aircraft

- repairman. J. Urology, **136**, 834-836.
- E.I. DuPont de Nemours & Co. (1970a) Acute oral test on dimethylformamide, Haskell laboratories, Report No. 189-70 EPA Doc. No. 86-890000762S, NTIS OTS No. 0520881.
- E.I. DuPont de Nemours & Co. (1970b) Eye irritation test in rabbits, Haskell laboratories, Report No. 229-70 EPA Doc. No. 86-890000766S, NTIS OTS No. 0520885.
- E.I. DuPont de Nemours & Co. (1976) Properties and uses of dimethylformamide. E.I. duPont de Nemours & Co., Wilmington, DE.
- Eben, A. and Kimmerle, G. (1976) Metabolism studies in *N, N*-dimethylformamide. III. Studies on the influence of ethanol in persons and laboratory animals. Int. Arch. Occup. Environ. Health, **36**, 243-265.
- El Jay, A. (1996) Toxic Effects of Organic Solvents on the Growth of *Chlorella vulgaris* and *Selenastrum capricornutum*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **57**, 191-198.
- Evans, E. L. and Mitchell, A. D. (1981) Effects of 20 coded chemicals on cultured Chinese hamster cells. Prog. Mutat. Res., **1**, 538-550
- Fail, P.A., George J.D., Grizzle T.B., Heindel J.J. (1998) Formamide and dimethylformamide: Reproductive assessment by continuous breeding in mice. Reprod. Toxicol., **12**, 317-332.
- Fleming, L.E., Shalat, S.L. and Redlich, C.A. (1990) Liver injury in workers exposed to dimethylformamide. Scand. J. Work Environ. Health, **16**, 289-292.
- Germanova, A.L., Halepo, A.I., Avilova, G.G., Anvaer, L., Horochulova, N.V., Maltseva, N.M. and Migukina, N.V. (1979) [Adptation after continuous and intermittent exposure to dimethylformamide.] In: [The toxicology of new industrial chemicals. J. Moscow, Medizina, Vol. **15**, pp. 69-76 (in Russian).
- Guirguis, S. (1981) Dimethylformamide intoxication in acrylic fiber production. G. Ital. Med. Lav., **3**, 137-140.
- Habbad, S.A., Green, M.H.L., Bridges, B.A., Wain, A.J. and Bringes, J.W. (1981) Flucutuation test with S9 and hepatocyte activation. Prog. Mutat. Res., **1**, 361-370.
- Hansen, E. and Meyer, O. (1990) Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). J. Appl. Toxicol., **10**, 333-338.
- Hellwig, J., Merkle. J., Klimisch, H.J. and Jackh, R. (1991) Studies on the prenatal toxicity of *N, N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. Fd. Chem. Toxicol., **29**, 193-201.
- Hofmann, H.T. (1960) On the question of hepatotoxic activity of dimethylformamide. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol., **240**, 38-39. (in German)
- Howard, P.H. (1993) Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals Vol. IV, Lewis Publishers.
- Huang, M.Y., Luo, Y.Z., Geng, T.B., Meng, D.S., Liu, J., Huang, M.F. and Wang, Y.S. (1981) [Studies on the dermal toxicity of dimethylformamide.] J. Hyg. Res., **10**(4), 21-26 (in Chinese).
- Hurr, M., Placke, M., Killinger, J., Singer, A. and Kennedy, G. (1991) 13-Week inhalation toxicity study of Dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. Toxicologist., 319.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1989) IARC Monographs on the Evaluation of

- Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **47**, Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, **71**, Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2001) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Lyon. (<http://www.iarc.fr> から引用).
- Imazu, K., Fujishiro, K. and Inoue, N.(1992) Effects of dimethylformamide on hepatic microsomal monooxygenase system and glutathione metabolism in rats. *Toxicology*, **72**, 41-50.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (1991) Dimethylformamide (DMF), Environmental Health Criteria 114. WHO, Geneva.
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2000) International Chemical Safety Cards, Geneva.
(<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/index.htm> から引用)
- IPCS, International Programme on Chemical Safety (2001) N, N-Dimethylformamide. Concise International Chemical Assessment Document, 31, WHO, Geneva.
- Jotz, M.M. and Mitchell, A.D., (1981) Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 580-593.
- Keller, C.A., Lewis S.C. (1981) Inhalation teratology study of *N, N*-dimethylformamide. *J Teratol.*, **23**, 45A.
- Kennedy, G.L., Jr. (1986) Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **17**, 129-182.
- Kennedy, G.L., Jr. and Sherman, H. (1986) Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem. Toxicol.*, **9**, 147-170.
- Kestell, P., Gill, H.M., Threadgill, D.M., Gescher, A., Howarth, W.O. and Curzon, H.E. (1985) Identification by proton NMR of *N*-(hydroxymethyl)-*N*-methylformamide as the major urinary metabolite of *N, N*-dimethylformamide in mice., *Life Sci.*, **38**, 719-724.
- Kimmerle, G. and Eben, A. (1975a) Metabolism studies of *N, N*-dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **34**, 109-126.
- Kimmerle, G. and Eben, A. (1975b) Metabolism studies of *N, N*-dimethylformamide. II. Studies in persons., *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **34**, 127-136.
- Kimmerle, G. and Machemer, L. (1975) Studies with *N, N*-dimethylformamide for embryotoxic and teratogenic effects on the rats after dynamic inhalation. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **34**, 167-175.
- Kimura, E.T., Ebert, D.M. and Dodge, P.W. (1971) Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **19**(4), 699-704.
- Kirkhart, B. (1981) Micronucleus test on 21 compounds. In: De Serres, F.J.; Ashby, J. (Eds.) [Evaluation of short-term tests for carcinogens.] *Progr. Mut. Res.*, **1**, 698-704.
- Kiss, G. (1979) [Study of the irritative action of dimethylformamide.] *Borg. Venerol.*, **55**, 203 (in Hungarian). Koudela, K. and Spazier, K. (1979) [Effects of dimethylformamide on human

- peripheral lymphocytes.] Cesk. Hyg., **24**, 432-436 (in Czech).
- Lazarev, N.V. and Levina, E.N. (1976) [Dimethylformamide.] In: [Harmful substances in industry.] Leningrad, Khimia, Vol. **2**, pp. 36-38 (in Russian).
- LeBlanc, G.A. and Surprenant, D.C. (1983) The Acute and Chronic Toxicity of Acetone, Dimethyl Formamide, and Triethylene Glycol to *Daphnia magna* (Straus). Arch. Environm. Contam. Toxicol., **12**, 305-310.
- Levin, S.M., Baker, D.B., Landrigan, P.J., Monaghan, S.V., Frumin, E., Braithwaite, M. and Towne, W. (1987) Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. Lancet, **2**, 1153.
- Lewis, S.C., Rinehart, W.E., Schroeder, R.E. and Thackara, J.W. (1979) Dominant lethal mutagenic bioassay of dimethylformamide (DMF). Environ. Mutagen., **1**, 166.
- Llewellyn G.C., Hastings W.S., Kimbrough T.D., Rea F.W. and O'Rear C.E. (1974) The effects of dimethylformamide on female mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **11**, 467-473.
- Lobanova, K.P. (1958) [Toxicity of dimethylformamide.] Gig. i Sanit., **23**, 31-37 (in Russian).
- Lundberg, I., Ekdahl, M., Kronevi, T., Lidums, V. and Lundberg, S. (1986) Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats. Environ. Res., **40**, 411-420.
- Lundberg, I., Pehrsson, A., Lundberg, S., Kronevi, T. and Lidums, V. (1983) Delayed Dimethylformamide biotransformation after high exposures in rats., Toxicol. Lett., **17**, 29-34.
- Lyle, W.H., Spence, T.W.M., McKinneley, W.M. and Duckers, K. (1979) Dimethylformamide and alcohol intolerance. Br. J. Ind. Med., **36**, 63-66.
- Lynch, D.W., Placke, M. E., Persing, R. L., Ryan, M. J. and Kurtz, P. J. (1991) Toxicologic effects of 13-week inhalation exposure to *N, N*-Dimethylformamide in rats and mice. Toxicologist., **319**.
- Mackay, D., Paterson, S. and Shiu, W.Y. (1992) Generic models for evaluating the regional fate of chemicals. Chemosphere, **24**, 695-717.
- Major, J., Hudak, A., Kiss, G., Jakab, M.G., Szaniszló, J., Naray, M., Nagy, I. and Tompa, A. (1998) Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide -exposed viscose rayon plant workers. Environ. Mol. Mutag., **31**, 301-310.
- Malley, L.A., Slone, T.W., Jr., Van Pelt, C., Elliott, G.S., Ross, P.E., Stadler, J.C. and Kennedy, G.L., Jr. (1994) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. Fundam. Appl. Toxicol., **23**, 268-279.
- Martelli, D. (1960) Tossicologia della dimetilformamide. Med. Lav., **51**, 123-128.
- Martin, C.N. and McDermid, A.C. (1981) Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. Prog. Mutat. Res., **1**, 533-537.
- Mathew, T., Karunanithy, R., Yee, M.H., Pharm, B.S and Natarajan, P.N. (1980) Hepatotoxicity of dimethylformamide and dimethylsulfoxide at and above the levels used in some aflatoxin studies. Lab. Investig., **42**, 257-262.
- McGregor, D.B., Brown, A., Cattanach, P., Edwards, I., McBride, D. and Caspary, W.J. (1988) Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay. II. 18 coded

- chemicals. Environ. Mol. Mutag., **11**, 91-118.
- McQueen, C. A., Kreiser, D. M. and Williams, G. M. (1983) The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. Environ. Mutagenesis, **5**, 1-8.
- Medyankin, A.V. (1975) [Complex action of dimethylformamide under conditions of a long-term experiment.] Gig. i Sanit., **9**, 39-42 (in Russian).
- Merck (2001). The Merck Index, 13th ed, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
- Merkle, J. Von. and Zeller, H. (1980) [Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in rabbits.] Arzneimittel forsch., **30**, 1557-1562 (in German).
- Mitchell, A.D., Myhr, B.C., Rudd, C.J., Caspary, W.J. and Dunkel, V.C. (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Methods used and chemicals Evaluated. Environ. Mol. Mutag., **12**, Supplement **13**, 1-18.
- Miyauchi, H., Tanaka, S., Nomiyama, T., Seki, Y., Imamiya, S. and Omae, K. (2001) *N,N*-Dimethylformamide (DMF) vapor absorption through the skin in workers. J. Occup. Health **43**, 92-94.
- Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B. and Zeiger, E. (1986) Salmonella mutagenicity tests. II . Results from the testing of 270 chemicals. Environ. Mutag., **8**, Supplement 7, 1-119.
- Myhr, B.C., and Caspary, W.J., (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: Intralaboratory Results for sixty-three coded chemicals tested at litton bionetics, inc., Environ. Mol. Mutagen., **12**, Suppl. 13, 103-194.
- NIST, National Institute of Standards and Technology (1998) NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library, Gaithersburg, MD.
- Nomiyama, T., Nakashima, H., Chen, L.L., Tanaka, S., Miyauchi, H., Yamauchi, T., Sakurai, H. and Omae, K. (2001) *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**, 224-228.
- Natarajan, A.T. and Van Kesteren-van Leeuwen, A.C. (1981) Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using chinese hamster ovary (CHO) cells. Prog. Mutat. Res., **1**, 551-559.
- Parkie. M. and Webb, M. (1983) Embryotoxicity and teratogenicity of thalidomide in rats. Teratology, **27**, 327-332.
- Parry, P. E. and Thomson, E. J. (1981) Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as ascreening system for carcinogens. Prog. Mutat. Res., **1**, 560-569.
- Pham Huu Chanh, Nguyen Dat Xuong and Azum-Gelade, M.-C. (1971) Etude toxicologique de la formamide et de ses derives N-methyles et N-ethyles. Therapie, **26**, 409-424.
- Poirier, S.H., Knuth, M.L., Anderson-Buchou, C.D., Brooke, L.T., Lima, A.R. and Shubat, P.J. (1986) Comparative Toxicity of Methanol and *N, N*-Dimethylformamide to Freshwater Fish and Invertebrates. Bull. Environ. Contam. Toxicol., **37**, 615-621.
- Potter, H.P. (1973) Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. Arch. Environ. Health,

- 27, 340-341.
- Qin, Y.H. and Gue, R.R. (1976) [Studies on the maximum allowable concentration of dimethylformamide in surface water.] *J. Hyg. Res.*, **5**(2), 161-167 (in Chinese).
- Redlich, C., Sparer, J., Cowan, D., Beckett, W., Miller, H., Cherniack, M. and Cullen, M. (1987) Outbreak of occupational hepatitis – Connecticut. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, **36**, 101-102. (IARC, 1989 から引用)
- Redlich, C.A., Beckett, W.S., Sparer, J., Barwick, K.W., Riely, C.A., Miller, H., Sigal, S.L., Shalat, S.T. and Cullen, M.R. (1988) Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann. Intern. Med.*, **108**, 680-686.
- Redlich, C.A., West, A.B., Fleming, L., True, L.D., Cullen, M.R., and Riely, C.A. (1990) Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology*, **99**, 748-757.
- Richold, M. and Jones, E. (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the salmonella/microsome assay. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 314-322.
- Saillenfait, A.M. Payan, J.P., Beydon, D., Fabry, J.P. Langonne I., Sabate, J.P. and Gallissot, F. (1997) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of N, N-dimethylformide administered to pregnant rats. *Fund. Appl. Toxicol.* **39**, 33-43.
- Salamone, M.F., Heddle, J.A. and Katz, M. (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the in vivo micronucleus assay. In: [de Serres, F.J. and Ashby, J., eds, Evaluation of Short-term Tests for Carcinogens. Report of the International Collaborative Program. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 686-697, Amsterdam, Elsevier.
- Sanotsky, I.V., Muraveva, S.I., Zaeva, G.N., Anvaer, L. and Semiletkina, N.N. (1978) [Metabolism of dimethylformamide depending on the intensity of its action.] *Gig. Tr. Prof. Zabol.*, **11**, 24-27 (in Russian).
- Scailteur, V., Hoffmann, E., Buchet, J. P. and Lauwerys, R. (1984) Study on in vivo and in vitro metabolism of dimethylformamide in male and female rats. *Toxicology*, **29**, 221-234.
- Scheufler, H., Von, and Freye, H.-A. (1975) [Embryotoxic and teratogenic effects of dimethylformamide.] *Dtsch. Gesundheitswes.*, **30**, 455-459 (in German).
- Schottek, W. (1964) [Problems with the standardization of embryotoxic substances.] *Z. drztl. Fortbild.*, **64**, 1158-1162 (in German).
- Schottek, W. (1970) [Experimental dimethylformamide toxicity studies on experimental animals after repeated treatment.] *Acta. Biol. Med. Germ.*, **25**, 359-361 (in German).
- Schottek, W. (1972) [Towards the problem of hygiene standardization of chemicals having embryotoxic action.] In: Sanotsky, I.V., ed. [Hygiene standardization in study of remote effects of industrial substances.] Moscow, Medizina, pp. 119-123 (in Russian).
- Seiji, K., Inoue, O., Cai, S.-X., Kawai, T., Watanabe, T., and Ikeda, M. (1992) Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N, N-dimethylformamide. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, 65-67.
- Senoh, H., Katagiri, T., Arito, H., Nishizawa, T., Nagano, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2003)

- Toxicity due to 2- and 13-wk inhalation exposures of rats and mice to *N, N*-dimethylformamide. *J. Occup. Health*, **45**, 365-375.
- Senoh, H., Aiso, S., Arito, H., Nishizawa, T., Nagano, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2004) Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to *N, N*-dimethylformamide. *J. Occup. Health*, **46**, 429-439.
- Serres, F.J., De and Ashby, J., ed. (1981) Evaluation of short-term tests for carcinogens, *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 82, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Oxford, New York.
- Sheveleva, G.A. and Osina, S.A. (1973) [Experimental investigation of the embryotropic action of dimethylformamide.] In: [The toxicology of new industrial chemicals.] Moscow, *Medizina*, Vol. **13**, pp. 75-82 (in Russian).
- Sheveleva, G.A., Strelkova, E.E. and Chirkova, E.M. (1979) [Study of the embryotropic, mutagenic, and gonadotropic effects of dimethylformamide after inhibition exposure.] In: [The toxicology of new industrial chemicals.] Moscow, *Medizina*, Vol. **15**, pp. 21-25 (in Russian).
- Smyth, H.F. Jr. and Carpenter, C.P. (1948) Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **30**, 63-68.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) HenryWin Estimation Software, ver. 3.10, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2002) KowWin Estimation Software, ver. 1.66, North Syracuse, NY.
- SRC, Syracuse Research Corporation (2001) PhysProp Database, North Syracuse, NY. (<http://esc.syrres.com./interkow/physdemo.htm> から引用)
- Stratton, G.W. (1987) Toxic Effects of Organic Solvents on the Growth of Blue-Green Algae. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **38**, 1012-1019.
- Stratton, G.W. and Smith, T.M. (1988) Interaction of Organic Solvents with the Green Alga *Chlorella pyrenoidosa*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **38**, 736-742.
- Stratton, G.W. (1985) The Influence of Solvent Type on Solvent-Pesticide Interactions in Bioassays. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 651-658.
- Stula, E.F. and Krauss, W.C. (1977) Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide type solvents and substituted ureas. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **41**, 35-55.
- Tanaka, K.I. (1971) Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **28**, 98-105.
- Thiersch, J.B. (1962) Effects of acetamides and formamides on the rat litter in utero. *J. Reprod. Fertil.*, **4**, 219-220.
- Tomasini, M., Todaro, A., Piazzoni, M. and Peruzzo, G.F. (1983) Patologia da dimetilformammide: Osservazioni su 14 casi. *Med. Lav.*, **74**, 217-220.
- Trueman R.W. (1981) Activity of 42 coded compounds in the Salmonella reverse mutation test. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 343-350.
- Tsuchimoto, T. and Matter, B.E. (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 705-711.

- Ungar, H., Sullman, S.F. and Zuckerman, A.J. (1976) Acute and protracted changes in the liver of Syrian hamsters induced by a single dose of aflatoxin B1. Observations on pathological effects of the solvent dimethylformamide. *Br. J. Exp. Pathol.*, **57**, 157-164.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1986) Health and environmental effects profile for N, N-dimethylformamide. Cincinnati, OH, Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, 106 (Unpublished data).
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (2002) Integrated Risk Information System, National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS> から引用).
- U.S. NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (1977) Manual of analytical methods, Vol. **3** (No. S-255), Cincinnati, OH.
- U.S. NLM, National Library of Medicine (2001) HSDB, Hazardous Substances Data Bank, Bethesda, MD (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB> から引用).
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1992) NTP technical report on toxicity studies of N, N-dimethylformamide administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice, NIH Publication No. 93-3345, United States Department of Health and Human Services.
- U.S. NTP, National Toxicology Program (2002) U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, National Toxicology Program, 10th Report on Carcinogens.
- Van den Bulcke, M., Rosseel, M.T., Wijnants, P., Buylaert, W. and Belpaire, F.M. (1994) Metabolism and hepatotoxicity of N,N-dimethylformamide, N-hydroxymethyl-N-methylformamide, and N-methylformamide in the rat. *Arch. Toxicol.*, **68**, 291-295.
- Verschuere, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.
- Wahlberg, J.E. and Boman, A. (1979) Comparative percutaneous toxicity of ten industrial solvents in the guinea-pig. *Scand. J. Work Environ. Health*, **5**, 345-351.
- Wang, J.-D., Lai, M.-Y., Chen, J.-S., Lin, J.-M., Chiang, J.-R., Shiao, S.-J. and Chang, W.-S. (1991) Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Arch. Environ. Health*, **46**, 161-166. (IARC, 1999 から引用)
- Wiles, J.S. and Narcisse, J.K.Jr. (1971) The acute toxicity of dimethylamides in several animal species. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **32**, 539-545.
- Williams, S.J., Graepel, G.J. and Kennedy, G.L. (1982) Evaluation of ocular irritancy potential: intralaboratory variability and effect of dosage volume. *Toxicol. Lett.*, **12**, 235-241.
- Wrbitzky, R. (1999) Liver function in workers exposed to N, N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **72**, 19-25.
- Wurgler, F.E. and Graf, U. (1981) Mutagenic activity of 10 coded compounds in the Drosophila sex-linked recessive lethal assay. *Prog. Mutat. Res.*, **1**, 666-672.
- Ziegenfuss, P.S., Renaudette, W.J. and Adams, W.J. (1986) Methodology for Assessing the Acute Toxicity of Chemicals Sorbed to Sediments: Testing the Equilibrium Partitioning Theory. *ASTM STP*, **921**, 479-493.

化学工業日報社 (2003) 14303 の化学商品

化学物質評価研究機構 (2001) 化学物質有害性・リスク調査等報告書－PRTR 法指定化学物質の環境挙動・生態影響・健康影響－, 平成 12 年度通商産業省委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002a) 平成 13 年度河川モニタリング報告書, 平成 13 年度新エネルギー・産業技術総合開発機構委託研究.

化学物質評価研究機構 (2002b) 平成 13 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構 (2003) 平成 14 年度化学物質リスク評価のための河川モデル開発 報告書.

化学物質評価研究機構編 (2002) 化学物質ハザード・データ集, 経済産業省化学物質管理課 監修, 第一法規出版, 東京 (http://www.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm, http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home に記載あり)

環境省 (2001) 水環境中の要調査項目存在状況調査結果 (平成 12 年度調査).

環境庁 (1979) 昭和 54 年版 化学物質と環境.

環境庁 (1992) 平成 4 年版 化学物質と環境.

環境庁環境保健部環境安全課 (1996) 平成 7 年度環境庁化学物質の生態影響試験事業,ジメチルホルムアミド (三菱化学安全科学研究所).

環境庁 (1998) 平成 10 年版 化学物質と環境.

環境庁 (1999) 平成 11 年版 化学物質と環境.

経済産業省 (2002) 告示第 149 号 (平成 12 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報号外, 平成 14 年 3 月 29 日.

経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (平成 13 年度 化学物質審査規制法 指定化学物質の製造及び輸入の合計数量に関する公表), 官報, 平成 15 年 3 月 11 日. (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/etc/jittaityousakouhyou.pdf に記載あり)

経済産業省, 環境省 (2003a) 特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法)に基づく届出排出量及び移動量並びに届出外排出量の集計結果について (排出年度:平成 13 年度).

経済産業省, 環境省 (2003b) 平成 13 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の概要 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm から引用).

産業技術総合研究所 (2003) 産総研－曝露・リスク評価大気拡散モデル (AIST-ADMER) (<http://unit.aist.go.jp/crm/admer/>).

製品評価技術基盤機構 (2004) 化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト/平成 15 年度研究報告書 (新エネルギー・産業技術総合開発機構 委託事業).

通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日), 製品評価技術基盤機構 化学物質管理情報. (<http://www.nite.go.jp> から引用)

日本化学工業協会 (2002) (社) 日本化学工業協会のレスポンシブル・ケアによる PRTR の実施について－2002 年度化学物質排出量調査結果－ (2001 年度実績).

日本産業衛生学会 (2001) 許容濃度等の勧告, 産衛誌, **43**, 95-119.

日本食品分析センター (2000) 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書.

東野晴行, 北林興二, 井上和也, 三田和哲, 米澤義堯 (2003) 曝露・リスク評価大気拡散モデル (ADMER) の開発- 大気環境学会誌, 38 (2), 100~115.

付表 N, N-ジメチルホルムアミドの急性毒性試験結果

動物種	投与方法	LC ₅₀ or LD ₅₀	毒性症状	文献
マウス SPF-NMRI 雌雄 体重25-35 g 10匹/群	強制経口 用量不明 (LD ₁₆ からLD ₈₄ までの3用量)	6,400 mg/kg 95%信頼限界 (5,100 - 8,000 mg/kg)	記述なし	Bartsch et al., 1976
マウス	経口	3,800-6,800 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	経口	3,950 mg/kg	記述なし	Lazarev & Levina, 1976
マウス	経口	5,550 mg/kg	記述なし	Lazarev & Levina, 1976
マウス	経口	6,420 mg/kg	記述なし	Bartsch et al., 1976
マウス	経口	3,700 mg/kg	記述なし	Lobanova, 1958
マウス	経口	5,400、6,200 mg/kg	記述なし	Qin & Gue, 1976
ラット	経口	新生児 : < 1,000 mg/kg 14日齢 : 1,400 mg/kg Young adult : 4,000 mg/kg adult : 6,800 mg/kg	記述なし	Kimura et al., 1971
ラット 系統不明 雄のみ 匹数不明	強制経口 670、1,000、 1,500、2,250、 3,400、5,000、 7,500 mg/kg	概略の致死量 2,250 mg/kg	症状 死亡例: 体重減少、不穏、易刺激性 生存例: 軽度の体重減少 (投与後1-2日) 病理所見 5,000 mg/kg以下: 死亡例: 肝臓の壊死及びうっ血 肺のうっ血及び水腫 腎臓の尿細管上皮の腫脹 骨髄抑制 7,500 mg/kg: 肝臓の壊死及びうっ血 肺のうっ血及び水腫 生存例: 670、1,000 mg/kg: 異常なし 1500 mg/kg: 肺胞壁の肥厚	E.I. DuPont de Nemours & Co., 1970a Kennedy & Sherman, 1986
ラット	経口	2,000-7,600 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ラット	経口	3,000 mg/kg	記述なし	Thiersch, 1962
ラット	経口	3,920 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956
ラット	経口	4,000 mg/kg	記述なし	Sanotsky et al., 1978
ラット	経口	4,320 mg/kg	記述なし	Lazarev & Levina, 1976
ラット	経口	3,200 mg/kg	記述なし	Qin & Gue, 1976
ラット	経口	7170 mg/kg	記述なし	Bartsch et al., 1976
モルモット	経口	3,400 mg/kg	記述なし	IARC47, 1989 より引用
スナネズミ	経口	3,000-4,000 mg/kg	記述なし	IARC47, 1989 より引用
スナネズミ	経口	3,929 mg/kg	記述なし	Llewellyn et al., 1974

動物種	投与方法	LC ₅₀ or LD ₅₀	毒性症状	文献
ウサギ 体重2-3 kg 最小6匹/群	強制経口 用量不明(3用量)	概略のLD50 >5,000 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
マウス	吸入2h	3144 ppm	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	吸入	2,007-3144 ppm	記述なし	Lobanova, 1958
マウス	吸入	6,120 ppm	記述なし	Cai & Huang, 1979
ラット	吸入4h	記述なし	生存	Smyth & Carpenter, 1948
ラット	吸入4h 2,500 ppm	記述なし	影響なし	Clayton et al., 1963
ラット	吸入6h 2,500 ppm	記述なし	死亡	Clayton et al., 1963
ラット	吸入4h	2,500 ppm(7,500 mg/m ³)	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ラット	吸入	3,155 ppm	記述なし	U.S. NIOSH, 1977
ラット	吸入	4,013 ppm	記述なし	Schottek 1970, 1972
ラット	吸入	5017 ppm	記述なし	Clayton et al., 1963
ラット	吸入	>4495 ppm	記述なし	Lundberg et al., 1986
ラット	吸入	4,682 ppm	記述なし	Cai & Huang, 1979
マウス 系統不明 雌雄不明 2匹/群	経皮(原液) 1,000, 2,500, 5,000 mg/kg 単回投与	概略のLD50 >5,000 mg/kg	皮膚刺激性 2500 mg/kg以上: 軽度の刺激性 (皮膚の発赤) 全身症状 記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
マウス	経皮	11,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	経皮	>5,000 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
ラット	経皮	5,000 mg/kg	記述なし	U.S. NIOSH, 1977
ラット	経皮	11,140 mg/kg	記述なし	Schottek 1970, 1972
ラット	経皮	> 11,520 mg/kg	記述なし	Bainova & Antov, 1980
ラット	経皮	11,000 mg/kg	記述なし	Stula & Krauss, 1977
ウサギ	経皮	1,500 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ウサギ	経皮 100、250、500 mg/kg	> 500 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
ウサギ	経皮	1,500 mg/kg	記述なし	Stula & Krauss, 1977
マウス	腹腔内	300 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956
マウス SPF-NMRI 雌雄 体重25-35 g 10匹/群	腹腔内 用量不明(LD16か らLD84までの3 用量)	5,900 mg/kg 95%信頼限界 (5,100 - 6,700 mg/kg)	記述なし	Bartsch et al., 1976
マウス 系統不明 雌雄 10匹/群	腹腔内(原液) 501、631、794、 1,000、1,259、 1,585、1,995、 2,512、3,162、	LD50 1,122 mg/kg 95%信頼限界 (950 - 1,326 mg/kg)	全用量群: 不穏後の鎮静、後肢麻痺 死亡率: mg/kg 死亡率 501 0/10 631 5/10	Davis and Jenner, 1959

動物種	投与方法	LC ₅₀ or LD ₅₀	毒性症状	文献
	3,981、 5,012 mg/kg		794 1/10 1,000 3/10 1,259 10/10 1,585 9/10 1,995 7/10 2,512 6/10 3,162 9/10 3,981 10/10 5,012 10/10	
マウス 体重25-35 g 最小6匹/群	腹腔内 用量不明(3用量)	概略のLD50 3,150 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
マウス	腹腔内	1,100-6,200 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	腹腔内	650 mg/kg	記述なし	Barral- Chamailrad & Rouzioux, 1983
マウス	腹腔内	1,454 mg/kg	記述なし	Burgun et al., 1975
マウス	腹腔内	2,000 mg/kg	記述なし	Antoine et al., 1983
マウス	腹腔内	3,150 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
マウス	腹腔内	5,200 mg/kg	記述なし	Pham Huu Chanh et al.,1971
マウス	腹腔内	5,850 mg/kg	記述なし	Bartsch et al., 1976
ラット Wister 雄のみ 5-6週齢 100-120 g 0 mg/kg: 15匹/群 567mg/kg: 46匹/群 850 mg/kg: 40匹/群 1,133 mg/kg: 40匹/群	腹腔内 精製水 0、567、 850、 1,133 mg/kg 単回投与	記述なし	肝臓の形態変化 567 mg/kg: 小葉中心性うっ血、小葉中心 あるいは小葉全体のグリコー ゲン減少、多形核白血球及び リンパ球の浸潤を伴う軽度の 中心静脈炎、炎症性細胞浸潤、 細胞及び核の大小不同(軽度 から中等度の肝細胞の異型 性)、クロマチンの増加、有子 分裂像増加 850 mg/kg: 小葉中心性うっ血、重度の中 心静脈炎、小葉全体のグリコー ゲン減少、炎症性細胞浸潤、 小葉中心性肝細胞凝固壊死、 細胞の異型性 1,133 mg/kg: 重度の中心静脈うっ血、重度 の中心静脈炎、小葉全体のグ リコーゲン減少、著しい小葉 中心性肝細胞凝固壊死、細胞 の異型性	Mathew et al., 1980
ラット CD-1 雄 (アセトン 処理)	腹腔内 1,000 mg/kg	記述なし	肝臓の壊死 アミノトランスフェラーゼ活性の 上昇	Chieli et al., 1995
ラット CD-1 雄 (アセトン 未処理)	腹腔内 1,000 mg/kg	記述なし	肝毒性は現れなかった	Chieli et al., 1995

動物種	投与方法	LC ₅₀ or LD ₅₀	毒性症状	文献
ラット SD 雄 (アセトン 前処理)	腹腔内 2,000 mg/kg	記述なし	肝毒性は現れなかった	Chieli et al., 1995
ラット SD 雄 (アセトン 未処理)	腹腔内 2,000 mg/kg	記述なし	肝毒性は現れなかった	Chieli, et al., 1995
ラット	腹腔内	1,400-4,800 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ラット	腹腔内	1,480 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956
ラット	腹腔内	2,500 mg/kg	記述なし	Thiersch, 1962
ラット	腹腔内	4,440 mg/kg	記述なし	Bartsch et al., 1976
ラット	腹腔内	4,600 mg/kg	記述なし	Pham Huu Chanh et al., 1971
ラット	腹腔内	5,470 mg/kg	記述なし	Shottek, 1970, 1972
モルモット	腹腔内	4,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
モルモット	腹腔内	1,300 mg/kg	記述なし	Wahlberg & Boman, 1979
モルモット	腹腔内	4,000 mg/kg	記述なし	Ungar et al., 1976
スナネズミ	腹腔内	3,000-4,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ウサギ	腹腔内	1,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ウサギ	腹腔内	945 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956
ウサギ	腹腔内	5,000 mg/kg	記述なし	U.S. NIOSH, 1977
ネコ	腹腔内	300-500 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ネコ	腹腔内	500 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956
マウス SPF-NMRI 雌雄 体重25-35 g 10匹/群	静脈内 用量不明(LD16か らLD84までの3 用量)	3,500 mg/kg 95%信頼限界 (3.1 - 4.0 mg/kg)	記述なし	Bartsch et al., 1976
マウス 体重25-35 g 最小6匹/群	静脈内 用量不明(3用量)	概略のLD50 2,800 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
マウス	静脈内	2,500-4,100 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	静脈内	3,500 mg/kg	記述なし	U.S. NIOSH, 1977
マウス	静脈内	3,490 mg/kg	記述なし	Bartsch et al., 1976
ラット	静脈内	2,000-3,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ラット	静脈内	2,830 mg/kg	記述なし	Bartsch et al., 1976
モルモット	静脈内	1,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
モルモット	静脈内	1,030 mg/kg	記述なし	U.S. NIOSH, 1977
ウサギ 体重2-3 kg 最小4匹/群	静脈内 用量不明(3用量)	概略のLD50 1,000 mg/kg	記述なし	Wiles & Narcisse, 1971
ウサギ	静脈内	1,000-1,800 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ウサギ	静脈内	1,800 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956

動物種	投与方法	LC ₅₀ or LD ₅₀	毒性症状	文献
イヌ	静脈内	500 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
イヌ	静脈内	470 mg/kg	記述なし	Barral- Chamaillard & Rouzioux, 1983
マウス	皮下	3,500-6,500 mg/kg	記述なし	IPCS, 1991 より引用
マウス	皮下	4,500 mg/kg	記述なし	U.S. NIOSH, 1977
ラット	皮下	3,500-5,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
ウサギ	皮下	2,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
スナネズミ	皮下	3,000-4,000 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	筋肉内	3,800-6,500 mg/kg	記述なし	IARC 47, 1989 より引用
マウス	筋肉内	4,030 mg/kg	記述なし	Massmann, 1956
マウス	筋肉内	3,800 mg/kg	記述なし	U.S. NIOSH, 1977

化学物質の初期リスク評価書

No.8 N, N-ジメチルホルムアミド

作成経緯

- 2002年3月 Ver.0.4 初期リスク評価書作成指針 Ver.3.0 に基づき原案作成
2003年5月 有害性評価部分：経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第16回
安全評価管理小委員会 審議了承
2003年9月 Ver.0.9 (暫定版) 公表
2004年3月 初期リスク評価指針 Ver.1.0^{注)}に基づく修正、及び新たな情報の追加
2005年2月 有害性評価部分：初期リスク評価指針 Ver.1.0^{注)}に基づく修正、新たな情
報の追加のため、経済産業省 化学物質審議会管理部・審査部会 第21回
安全評価管理小委員会に再審議了承

注)「初期リスク評価作成指針」を平成15年度に「初期リスク評価指針」として作成し直したため、Ver.1.0とした。

2005年7月 Ver.1.0 公表

初期リスク評価責任者

プロジェクトリーダー 中西準子

有害性評価外部レビュー

環境中の生物への影響 (7章)

神戸女学院大学人間科学部

川合真一郎

ヒト健康への影響 (8章)

大阪市立大学大学院医学研究科

福島昭治

初期リスク評価実施機関, リスク評価担当者

財団法人 化学物質評価研究機構

今田中 伸 哉

奥田 尚 子

窪田 清 宏

白石 圭 二

高久 正 昭

野坂 俊 樹

林 浩 次

独立行政法人 製品評価技術基盤機構

飯山 孝 雅

常見 知 広

連絡先

財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所

〒112-0004 東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7F

tel. 03-5804-6136 fax. 03-5804-6149

独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター リスク評価課

〒151-0066 東京都渋谷区西原 2-49-10

tel. 03-3468-4096 fax. 03-3481-1959