

# CERI 有害性評価書

*N,N*-ジメチルホルムアミド

*N,N*-Dimethylformamide

CAS 登録番号 : 68-12-2

<http://www.cerij.or.jp>

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CERI 有害性評価書について

化学物質は、私たちの生活に欠かせないものですが、環境中への排出などに伴い、ヒトの健康のみならず、生態系や地球環境への有害な影響が懸念されています。有害な影響の程度は、有害性及び暴露量を把握することにより知ることができます。暴露量の把握には、実際にモニタリング調査を実施する他に、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の促進に関する法律（化学物質排出把握管理促進法）に基づく化学物質の排出量情報の活用などが考えられます。

CERI 有害性評価書は、化学物質評価研究機構（CERI）の責任において、原版である化学物質有害性評価書を編集したものです。実際に化学物質を取り扱っている事業者等が、化学物質の有害性について、その全体像を把握する際に利用していただくことを目的としています。

予想することが困難な地球環境問題や新たな問題に対処していくためには、法律による一律の規制を課すだけでは十分な対応が期待できず、事業者自らが率先して化学物質を管理するという考え方が既に国際的に普及しています。こうした考え方の中では、化学物質の取り扱い事業者は、法令の遵守はもとより、法令に規定されていない事項であっても環境影響や健康被害を未然に防止するために必要な措置を自主的に講じることが求められ、自らが取り扱っている化学物質の有害性を正しく認識しておくことが必要になります。このようなときに、CERI 有害性評価書を活用いただければと考えています。

CERI 有害性評価書は、化学物質の有害性の全体像を把握していただく為に編集したものですので、さらに詳細な情報を必要とする場合には、化学物質有害性評価書を読み進めることをお勧めいたします。また、文献一覧は原版と同じものを用意し、作成時点での重要文献を網羅的に示していますので、独自に調査を進める場合にもお役に立つものと思います。

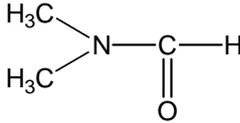
なお、化学物質有害性評価書は、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）からの委託事業である「化学物質総合評価管理プログラム」の中の「化学物質のリスク評価およびリスク評価手法の開発プロジェクト」において作成したものです。

財団法人化学物質評価研究機構  
安全性評価技術研究所

## 目 次

1. 化学物質の同定情報.....	1
2. 我が国における法規制.....	1
3. 物理化学的性状.....	1
4. 製造輸入量・用途情報.....	2
5. 環境中運命.....	2
5.1 大気中での安定性.....	2
5.2 水中での安定性.....	3
5.2.1 非生物的分解性.....	3
5.2.2 生分解性.....	3
5.3 環境水中での動態.....	3
5.4 生物濃縮性.....	4
6. 環境中の生物への影響.....	4
6.1 水生生物に対する影響.....	4
6.1.1 藻類に対する毒性.....	4
6.1.2 無脊椎動物に対する毒性.....	4
6.1.3 魚類に対する毒性.....	5
6.2 環境中の生物への影響 (まとめ).....	6
7. ヒト健康への影響.....	7
7.1 生体内運命.....	7
7.2 学調査及び事例.....	7
7.3 実験動物に対する毒性.....	10
7.3.1 急性毒性.....	10
7.3.2 刺激性及び腐食性.....	10
7.3.3 感作性.....	11
7.3.4 反復投与毒性.....	11
7.3.5 生殖・発生毒性.....	20
7.3.6 遺伝毒性.....	23
7.3.7 発がん性.....	27
7.4 ヒト健康への影響 (まとめ).....	29
文 献.....	31

## 1. 化学物質の同定情報

物質名	<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド ジメチルホルムアミド、 ホルミルジメチルアミン、DMF
化学物質排出把握管理促進法	政令号番号 1-172
化学物質審査規制法	官報公示整理番号 2-680
CAS登録番号	68-12-2
構造式	
分子式	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO
分子量	73.09

## 2. 我が国における法規制

法律名	項目
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

項目	特性値	出典
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℃、空气中)	IPCS, 2000
比重	0.9445 (25℃/4℃)	Merck, 2001
蒸気密度	2.51 (空気 = 1)	計算値
蒸気圧	380 Pa (20℃)、1,340 Pa (40℃)	Verschueren, 2001
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°C)	U.S.NLM:HSDB, 2002
土壌吸着係数	Koc = 7 (推定値)	U.S.NLM:HSDB, 2002
溶解性	水：混和	U.S.NLM:HSDB, 2002
	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
ヘンリー定数	$7.49 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ (25°C、測定値)	SRC:HenryWin, 2002
換算係数 (気相、20°C)	1 ppm = 3.04 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0.329 ppm	計算値

#### 4. 製造輸入量・用途情報 (表 4-1)

2000年度、2001年度の製造・輸入量はそれぞれ63,043トン、57,724トンであったと報告されている(経済産業省, 2002, 2003)。

表 4-1 用途情報

用途	詳細
溶剤	人工皮革用、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)
	各種ポリマー用(特にアクリロニトリル型重合体)
特殊インキ用、繊維製品プリント用	
触媒	セルロースのアセチル化用
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、シアン化水素、三フッ化ホウ素、無水硫酸など用

出典：化学工業日報社 (2003)

#### 5. 環境中運命

##### 5.1 大気中での安定性 (表 5-1)

表 5-1 対流圏大気中での反応性

対象	反応速度定数 (cm <sup>3</sup> /分子/秒)	濃度 (分子/cm <sup>3</sup> )	半減期
OHラジカル	$1.75 \times 10^{-11}$ (25°C、推定値)	$5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$	0.5~1日
オゾン	データなし		
硝酸ラジカル	データなし		

出典：SRC, AopWin Estimation Software, ver. 1.90. (反応速度定数)

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

アミド基を有するので水環境中では極めて遅いが、加水分解されると推定されており (U.S. NLM: HSDB, 2001)、加水分解半減期は1年以上と推定されている (SRC:HydroWin, 2003)。

### 5.2.2 生分解性

#### a 好氣的生分解性 (表 5-2、表 5-3)

表 5-2 化学物質審査規制法に基づく生分解性試験結果

分解率の測定法	分解率 (%)	判定結果
生物化学的酸素消費量 (BOD) 測定	4	難分解性
ガスクロマトグラフ (GC) 測定	4	
全有機炭素 (TOC) 測定	9	

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  
出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975年8月27日)

表 5-3 その他の生分解性試験結果

試験方法	被試験物質濃度	試験期間	分解率	出典
河川ダイアウエイ試験	30 mg/L	3日	100%消失 (馴化)	U.S. NLM: HSDB, 2001
		6日	100%消失 (未馴化)	
都市下水を用いた試験	20 mg/L	21日	100% (有機炭素) 誘導期間 14日	Verschueren, 2001

#### b 嫌氣的生分解性

調査した範囲内では、嫌氣的生分解性に関する報告は得られていない。

以上のことから、*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推定される。

## 5.3 環境水中での動態

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、条件が調べば生分解により除去されると推定される。なお、水には混和し、ヘンリー定数は小さいので、環境水からの揮散は小さいと推定される。

## 5.4 生物濃縮性 (表 5-4)

表 5-4 化学物質審査規制法に基づく濃縮性試験結果

生物種	濃度 (mg/L)	試験期間 (週間)	濃縮倍率	判定結果
コイ	20	8	0.3~0.8	濃縮性がない 又は低い
	2		0.3~1.2	

出典：通商産業省 (1975) 通商産業公報 (1975 年 8 月 27 日)

## 6. 環境中の生物への影響

### 6.1 水生生物に対する影響

#### 6.1.1 藻類に対する毒性 (表 6-1)

淡水緑藻のセテナストラム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 EC<sub>50</sub> も 1,000 mg/L 超であった (環境庁, 1996)。

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。

表 6-1 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
<b>淡水</b>						
<i>Selenastrum capricornutum</i> <sup>1)</sup> (緑藻、セテナストラム)	OECD 201 GLP 止水	22.8- 23.2	72 時間 EC <sub>50</sub> 24-48 時間 EC <sub>50</sub> 24-72 時間 EC <sub>50</sub> 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 (a, n)	環境庁, 1996
	止水	21±1	96 時間 NOEC	生長阻害 クロフィル a	940 (n)	El Jay, 1996
<i>Chlorella vulgaris</i> (緑藻、クロレラ)	止水	21±1	96 時間 NOEC	生長阻害 クロフィル 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*

#### 6.1.2 無脊椎動物に対する毒性 (表 6-2)

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 LC<sub>50</sub> は 12,000~16,000 mg/L、また、24時間及び48時間 EC<sub>50</sub> (遊泳阻害) は 1,000~26,300 mg/L と報告されている。

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。

表 6-2 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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Daphnia magna</i> (甲殻類、オシロイソトシ)	生後 24 時間 以内	止水	21 ± 1	165 ± 15	7.9-8.3	24 時間 LC <sub>50</sub> 48 時間 LC <sub>50</sub>	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 <sup>1)</sup> 止水	20-23	120-250	7.0-8.5	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 遊泳阻害	19,800 15,700 (m)	Adams & Heidolph, 1985
		ASTM <sup>1)</sup> 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 <sub>50</sub>	14,400 (n)	Ziegenfuss et al., 1986
		止水	20.5	40.4-56.3	7.04 - 7.97	24 時間 EC <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> 48 時間 EC <sub>50</sub> 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)	

(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

### 6.1.3 魚類に対する毒性 (表 6-3)

淡水魚の 96 時間 LC<sub>50</sub> は 100 超~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)。

表 6-3 *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 <sub>3</sub> /L)	pH	エンドポイント	濃度 (mg/L)	文献
<b>淡水</b>								
<i>Pimephales Promelas</i> (フットヘッドミノ)	0.047± 0.022 g	流水	23.3 ±1.7	40.4-56.3	7.04 - 7.97	96 時間 LC <sub>50</sub>	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 <sub>50</sub>	> 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 LC <sub>50</sub>	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 <sub>50</sub>	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

## 6.2 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、遊泳阻害、生長阻害などを指標に検討が行われている。

藻類の生長阻害試験では、EC<sub>50</sub> はセレナストラム及びクロレラを用いた試験報告があり、1,000 mg/L 超であり、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、セレナストラムでの 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について、オオミジンコを用いた試験報告はいずれも 1,000 mg/L 超であり、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、淡水魚の 96 時間 LC<sub>50</sub> は 7,100~10,600 mg/L の範囲であり、その中で最小の 96 時間 LC<sub>50</sub> 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。

以上のことから、*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、藻類であるセレ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。

## 7. ヒト健康への影響

### 7.1 生体内運命

#### 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経口投与および吸入暴露した実験では、血中濃度の速やかな上昇及び消失がみられている (Saillenfait et al., 1997 ; Eben and Kimmerle, 1976 ; Kimmerle and Eben, 1975a ; immerle and Eben, 1975b)。

*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。健康男性に安静時に 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/m<sup>3</sup> 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 (Saillenfait et al., 1997; Lundberg et.al., 1983)。

#### c. 代謝・排泄

*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)。

このほかに、*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)。

### 7.2 学調査及び事例 (表 7-1)

*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)。

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おり (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、咽喉がんの発生率が高いという報告もある (Chen et al., 1988)が、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)。

表 7-1 *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人	不明	14-60 mg/m <sup>3</sup>	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
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人	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
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人)、摂食障害、腹痛または悪心 (31/46人)、頭痛と眩暈 (18/46人)、アルコール不耐症 (顔面紅潮、動悸) (11/46人)	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

対象集団・性別・人数	暴露状況	暴露量	結 果	文 献												
アメリカ 白人男性 ジェット機修理 工場 (3か所)	<i>N, N</i> -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	Ducatman et al., 1986												
アメリカ 革なめし業者	<i>N, N</i> -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 1950-70年に <i>N, N</i> -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 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) <i>N, N</i> -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人	<i>N, N</i> -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 <sup>3</sup> ②150 mg/m <sup>3</sup> (1か月後) ③50 mg/m <sup>3</sup> (さらに6か月後) ④40 mg/m <sup>3</sup> (さらに6か月後) ⑤35 mg/m <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> 3.82% ②150 mg/m <sup>3</sup> 2.74% ③50 mg/m <sup>3</sup> 1.59% ④40 mg/m <sup>3</sup> 1.58% ⑤35 mg/m <sup>3</sup> 1.49%	Koudela & Spazier, 1981												
ヒト 女性 22人	DMF職業暴露	高濃度暴露群: 5.8 ppm (17.4 mg/m <sup>3</sup> ) 中濃度暴露群: 0.7 ppm (2.1 mg/m <sup>3</sup> ) 低濃度暴露群: 0.3 ppm (0.9 mg/m <sup>3</sup> )	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"> <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。		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歳、男性、26人、メンテナンス13人、製造13人)	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 <sup>3</sup> , 7か月後に3.5 - 22.8 mg/m <sup>3</sup>	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												

### 7.3 実験動物に対する毒性

#### 7.3.1 急性毒性 (表 7-2)

*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、体重減少がみられた (E.I. Dupont de Nemours & Co., 1970a)。

表 7-2 *N, N*-ジメチルホルムアミドの急性毒性試験結果

(単位: LD<sub>50</sub>: mg/kg; 吸入 LC<sub>50</sub>: ppm)

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

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

ND: データなし

出典: Kimura, et al.,1971; E.I. Dupont de Nemours & Co., 1970a; Davis and Jenner, 1959; Mathew et al., 1980

#### 7.3.2 刺激性及び腐食性 (表 7-3)

*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。

表 7-3 *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	E.I. DuPont de Nemours & Co., 1970b

動物種	試験法 投与方法	投与期間	投与量	結 果	文献
				軽度の腫脹 軽度から中等度の流涙 洗淨例 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	
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

### 7.3.3 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。

### 7.3.4 反復投与毒性 (表 7-4)

*N,N*-ジメチルホルムアミドの反復投与では、経口、吸入、経皮の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みられている。以下に経口経路及び吸入暴露の NOAEL を決定する際に重要な試験報告を記載する。

雌雄 SD ラットに *N,N*-ジメチルホルムアミドを 0、200、1,000、5,000 ppm 含む餌で 90 日間混餌投与した試験において、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 (17.2 mg/kg/日相当) と判断した。

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/m<sup>3</sup>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/m<sup>3</sup>相当) 以上の投与群で肝臓重量の増加がみられ、著者らは LOAEL を 25 ppm (76 mg/m<sup>3</sup>相当) 未満としている (Malley et al., 1994)。

SD ラットに 0、25、100、400 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で 2 年間吸入暴露した試験で

は、100 ppm (304 mg/m<sup>3</sup>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 (1,216 mg/m<sup>3</sup>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/m<sup>3</sup>相当)と報告されている (Malley et al., 1994)。

従って、経口投与による 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)である。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/m<sup>3</sup>相当)、ラット 2 年間試験 (Malley et al., 1994)での NOAEL 25 ppm (76 mg/m<sup>3</sup>相当) である。

表 7-4 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 6-8 週齢	混餌	104 日間	0、215、750、 2,500 ppm	750 ppm 以上: 雌: 摂餌量低値 2,500 ppm: 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	Becci et al. 1983

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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 <sub>1</sub> 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 <sup>3</sup> )  (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 <sup>3</sup> )	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 <sub>1</sub> 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 <sup>3</sup> )	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  LOAEL: 150 ppm	Craig et al., 1984

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
マウス B6C3F <sub>1</sub> 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 <sup>3</sup> )	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 <sub>1</sub> 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 <sup>3</sup> )  (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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 400 ppm: 体重増加 (高値)、体重増加促進、肝	Malley et al., 1994

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				臓の絶対・相対重量増加、 LOAEL: 25 ppm (76 mg/m <sup>3</sup> 相当)(著者)	
マウス BDF <sub>1</sub> 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 <sup>3</sup> )  (平均実測濃度: 201.7、397.8、 790.6 ppm: 613、1,209、 2,403 mg/m <sup>3</sup> )	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・ $\gamma$ -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・ $\gamma$ -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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )  (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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
ラット F344 雌雄 51日齢 10匹/群	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 <sup>3</sup> )	雄: 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)	U.S. NTP, 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 <sup>3</sup> )  (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 <sup>3</sup> )	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	Senoh et al., 2003

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
				800 ppm: 摂餌量低下、AST 活性上昇傾向、LDH 活性上昇  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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> )  (平均実測濃度: 200.8、399.9、800.3 ppm: 610、1,216、2,433 mg/m <sup>3</sup> )	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)	経皮: 30、60% 水溶液	経皮 30%+吸入 5 mg/m <sup>3</sup> 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
		与+6時間吸入暴露)/日	吸入 : 5、10 mg/m <sup>3</sup>		
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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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、ブ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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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
カニクイザル 3匹 雌雄 週齢不明	吸入	13週間 6時間/日 5日/週 回復90 日間	0、30、100、500 ppm (0、91、304、 1,520 mg/m <sup>3</sup> )	影響なし	Hurt et al., 1991
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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	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

### 7.3.5 生殖・発生毒性 (表 7-5)

N,N-ジメチルホルムアミドの生殖・発生毒性試験は数多く報告されているが、雌雄動物を交配させて生殖能力を調べた試験はマウスの1試験のみである。一方、催奇形性や発生毒性を調べた試験報告は、妊娠マウスに経口又は腹腔内投与した試験、妊娠ラット、あるいは妊娠ウサギに経口、吸入または経皮により投与した試験など多数あり、多くの報告で胎児の死亡、体重低値、口蓋裂、骨格奇形などがみられている。以下に経口経路及び吸入暴露の重要な試験報告を記載する。

雌雄の ICR マウス (F<sub>0</sub>) 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において、F<sub>0</sub> 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、F<sub>1</sub> の 1,000 ppm 以上の群で交配した F<sub>1</sub> 動物の同腹児数及び生存児体重の減少 (F<sub>2</sub>)、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、体重減少がみられている (Fail et al., 1998)。

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、F<sub>0</sub> の 100 mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下、F<sub>1</sub> の 100 mg/kg/日以上以上の群で胎児体重の減少、200 mg/kg/日以上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)。

SD ラットに 0、32、301 ppm (0、97、915 mg/m<sup>3</sup>相当) を妊娠 6～15 日目に吸入暴露した試験では、F<sub>0</sub> の 301 ppm (915 mg/m<sup>3</sup>相当)群で暴露期間中の体重減少、F<sub>1</sub> の 301ppm (915 mg/m<sup>3</sup>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 NOAEL を 32 ppm と判断した。

従って、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/m<sup>3</sup>) である。

表 7-5 *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 <sub>0</sub> : 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 <sub>1</sub> : 1,000 ppm 以上: 交配した F <sub>1</sub> 動物の同腹児数及び生存児 体重の減少 (F <sub>2</sub> ) 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 <sub>0</sub> : 182、548 mg/kg/日:影響なし F <sub>1</sub> : 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 <sub>0</sub> : 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 <sub>1</sub> : 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 <sub>0</sub> : 170-1,100 mg/kg/日:記述なし F <sub>1</sub> : 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 <sub>0</sub> : 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 <sub>1</sub> : 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 <sub>0</sub> : 影響なし F <sub>1</sub> : 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 <sup>3</sup> )	F <sub>0</sub> : 32 ppm: 影響なし 301ppm:体重減少 F <sub>1</sub> : 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 <sup>3</sup> ) 6 時間/日	F <sub>0</sub> : 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 <sup>3</sup> )	F <sub>1</sub> : 18 ppm:影響なし 172 ppm:体重減少	Kimmerle & Machemer, 1975
ラット	吸入	妊娠10-20日	400 ppm (1,216 mg/m <sup>3</sup> ) 4 時間/ 日	F <sub>1</sub> :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 <sup>3</sup> )	F <sub>0</sub> : 記述なし F <sub>1</sub> : 16 ppm:体重減少 200 ppm:死亡率増加、体重減少	Sheveleva & Osina, 1973

動物種	投与方法	投与期間	投与量	結 果	文 献
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 <sub>1</sub> : 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)	Parkie 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 <sub>0</sub> : 体重減少 体重増加抑制、妊娠率の低下 F <sub>1</sub> : 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 <sub>0</sub> : 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 <sub>0</sub> : 600、1,200 mg/kg/日:体重増加抑制 F <sub>1</sub> : 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 μ g/kg/日	F <sub>0</sub> : 0-68.1 μ g/kg/日:影響なし 200 μ g/kg/日: 摂餌量減少、体重増加抑制及び胎盤 重量の減少 F <sub>1</sub> : 46.4-68.1 μ g/kg/日:水頭症 68.1 μ g/kg/日:着床率の低下 200 μ g/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
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 <sup>3</sup> ) 6 時間/日	F <sub>0</sub> : 50 ppm:影響なし 150 ppm: 流産 450 ppm:体重増加抑制 F <sub>1</sub> : 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 <sub>0</sub> : 0-200 mg/kg/日:影響なし 400 mg/kg/日:皮膚炎 F <sub>1</sub> : 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 <sub>1</sub> : 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 <sup>3</sup> )	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

### 7.3.6 遺伝毒性 (表 7-6)

*in vitro* では、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) で陰性である。また、*in vivo* でも、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。従って、*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 7-6 *N, N*-ジメチルホルムアミドの遺伝毒性試験結果

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/plate	-	-	Mortelmans et al., 1986
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98、 TA100、TA1538、 TA1537	プレート法	$0.65 \times 10^{-5}$ - $1.3 \times 10^{-3}$ M	-	-	Antoine, et al., 1983
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98 TA100、TA1538、 TA1537	記述なし	10-10,000 $\mu$ g/mL	-	-	Richold & Jones, 1981
		ネズミチフス菌 TA1535、TA98、 TA100、TA1538、 TA1537	記述なし	4 - 2,500 $\mu$ g/mL	-	- + (600) - + (不明) -	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 $\mu$ L/mL	-	-	Serres & Ashby, 1981	

試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		文献
				- S9	+S9	
有糸分裂組み換え試験	酵母 (S.cerevisiae JD1)	記述なし	記述なし		+	Serres & Ashby, 1981
Mitotic crossing-over assay	酵母 (S.cerevisiae T1, T2)	記述なし	10-1,000 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL	-	ND	Serres & Ashby, 1981
遺伝子変換試験	酵母 (S.cerevisiae D7)	記述なし	5 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL		+	Serres & Ashby, 1981
染色体異常試験	CHO 細胞	1 時間処理	1.67 - 6.67 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL	+	-	McGregor et al., 1988 (5,000)
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 $\mu$ L/mL	-	-	Natarajan & Van Kesteren-van Leeuwen, 1981
	CHO 細胞	1 時間処理	0.01-10 $\mu$ g/mL	-	-	Parry & Thomson, 1981
		24 時間処理	10 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL		-	Serres & Ashby, 1981	
DNA 修復試験	B6C3F <sub>1</sub> 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 <sup>-2</sup> M	-	-	McQueen, et al., 1983

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		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 $\mu$ L/5mL		+	(20 - 45 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL	-	-		Martin & McDerimid, 1981
		ヒト線維芽細胞 (W1-38)	記述なし	1.1-90 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL	-			
		HeLa 細胞	記述なし	0.1-100 $\mu$ 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 $\mu$ 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を作製	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 <sub>1</sub> , 各 5 匹	Phase 1: 2 回、24 時間間隔 Phase 2: 1 回	Phase 1: 80% LD <sub>50</sub> /7 Phase 2: 80、50% LD <sub>50</sub> /7 (7 日間に 50% に致死をあたえる用量)	-			Salamone, et al., 1981
		B6C3F <sub>1</sub> マウス	腹腔内投与	80% of LD <sub>50</sub>	-			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	-			Tsushima & Matter, 1981
	ICR マウス	腹腔内投与	0.4-1.6 mg/kg	-			Serres & Ashby, 1981	
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、Berlin K (wild type)、Basc, In (1) sc <sup>s1L</sup> sc <sup>8R</sup> +S, sc <sup>s1</sup> sc <sup>8</sup> w <sup>a</sup> B	wild type の雄に 3 日間混餌投与	0.2% (V/V)	-			Wurgler & Graf, 1981	

	試験名	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		文献
					- S9	+ S9	
	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 <sub>1</sub> 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 ( $\mu$  g/plate)

### 7.3.7 発がん性 (表 7-7、表 7-8)

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 7-7 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。

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 BDF<sub>1</sub> 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。

表 7-8 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 <sup>3</sup> )	本条件下では発がん性は認められず	Malley et al., 1994
マウス BDF <sub>1</sub> 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 <sup>3</sup> )  (平均実測濃	病理組織学的変化(肝臓) <sup>1)</sup> 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# <sup>2)</sup> 8 42** 46** 44** 雌 肝細胞腺腫# 1 42** 47** 48**	Senoh et al., 2004

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文 献																																																																																																									
			度: 201.7、 397.8、790.6 ppm: 613、 1,209、2,403 mg/m <sup>3</sup> )	<table border="0"> <tr> <td>肝細胞がん#</td> <td>3</td> <td>25**</td> <td>32**</td> <td>35**</td> </tr> <tr> <td>肝芽細胞腫</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>混合腫瘍#<sup>2)</sup></td> <td>3</td> <td>45**</td> <td>49**</td> <td>49**</td> </tr> </table> <p>変異細胞小増殖巣</p> <table border="0"> <tr> <td>雄</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞増殖巣</td> <td>4</td> <td>21**</td> <td>13**</td> <td>17**</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞増殖巣</td> <td>1</td> <td>38**</td> <td>41**</td> <td>42**</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞増殖巣</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞増殖巣</td> <td>1</td> <td>43**</td> <td>43**</td> <td>48**</td> </tr> </table> <hr/> <p>#: Peto 検定で有意(P&lt;0.01) *: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P&lt;0.05) **: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P&lt;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</p> <p>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</p>	肝細胞がん#	3	25**	32**	35**	肝芽細胞腫	0	0	4	0	混合腫瘍# <sup>2)</sup>	3	45**	49**	49**	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**																																																													
肝細胞がん#	3	25**	32**	35**																																																																																																										
肝芽細胞腫	0	0	4	0																																																																																																										
混合腫瘍# <sup>2)</sup>	3	45**	49**	49**																																																																																																										
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**																																																																																																										
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 <sup>3</sup> )	<p>病理組織学的変化(肝細胞)</p> <table border="0"> <tr> <td>群(ppm)</td> <td>0</td> <td>25</td> <td>100</td> <td>400</td> </tr> </table> <p>変異細胞小増殖巣</p> <table border="0"> <tr> <td>雄</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞増殖巣</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>22</td> <td>35*</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞増殖巣</td> <td>33</td> <td>36</td> <td>24</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞増殖巣</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>14</td> <td>24*</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞増殖巣</td> <td>22</td> <td>12</td> <td>25</td> <td>40*</td> </tr> </table> <p>*: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P&lt;0.05) 本条件下では発がん性は認められず</p>	群(ppm)	0	25	100	400	雄					明細胞増殖巣	11	8	22	35*	好酸性細胞増殖巣	33	36	24	45	雌					明細胞増殖巣	5	5	14	24*	好酸性細胞増殖巣	22	12	25	40*	Malley et al., 1994																																																																						
群(ppm)	0	25	100	400																																																																																																										
雄																																																																																																														
明細胞増殖巣	11	8	22	35*																																																																																																										
好酸性細胞増殖巣	33	36	24	45																																																																																																										
雌																																																																																																														
明細胞増殖巣	5	5	14	24*																																																																																																										
好酸性細胞増殖巣	22	12	25	40*																																																																																																										
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 <sup>3</sup> )  (平均実測濃 度: 200.8、 399.9、800.3 ppm: 610、 1,216、2,433 mg/m <sup>3</sup> )	<p>病理組織学的変化(肝臓)<sup>1)</sup></p> <table border="0"> <tr> <td>群(ppm)</td> <td>0</td> <td>200</td> <td>400</td> <td>800</td> </tr> </table> <p>腫瘍性病変</p> <table border="0"> <tr> <td>雄</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝細胞腺腫#</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>13**</td> <td>20**</td> </tr> <tr> <td>肝細胞がん#</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>24**</td> </tr> <tr> <td>混合腫瘍<sup>2)</sup> #</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>13**</td> <td>33**</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝細胞腺腫#</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>6**</td> <td>16**</td> </tr> <tr> <td>肝細胞がん#</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>5*</td> </tr> <tr> <td>混合腫瘍<sup>2)</sup> #</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>6</td> <td>19**</td> </tr> </table> <p>変異細胞小増殖巣</p> <table border="0"> <tr> <td>雄</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞増殖巣</td> <td>11</td> <td>21</td> <td>35**</td> <td>40**</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞増殖巣</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>34**</td> <td>40**</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞増殖巣</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>29</td> <td>42**</td> </tr> <tr> <td>混合細胞増殖巣</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>6*</td> </tr> <tr> <td>空胞細胞増殖巣</td> <td>6</td> <td>0*</td> <td>7</td> <td>16*</td> </tr> <tr> <td>雌</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>明細胞増殖巣</td> <td>3</td> <td>23**</td> <td>33**</td> <td>33**</td> </tr> <tr> <td>好酸性細胞増殖巣</td> <td>0</td> <td>4</td> <td>10**</td> <td>20**</td> </tr> <tr> <td>好塩基性細胞増殖巣</td> <td>23</td> <td>27</td> <td>15</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>混合細胞増殖巣</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>空胞細胞増殖巣</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> </table> <hr/> <p>#: Peto 検定で有意(P&lt;0.01) *: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P&lt;0.05) **: フィッシャーの直接確率法検定で有意(P&lt;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</p> <p>変異細胞小増殖巣以外の非腫瘍性病変は反復毒性</p>	群(ppm)	0	200	400	800	雄					肝細胞腺腫#	1	3	13**	20**	肝細胞がん#	0	1	0	24**	混合腫瘍 <sup>2)</sup> #	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 <sup>2)</sup> #	1	1	6	19**	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	Senoh et al., 2004
群(ppm)	0	200	400	800																																																																																																										
雄																																																																																																														
肝細胞腺腫#	1	3	13**	20**																																																																																																										
肝細胞がん#	0	1	0	24**																																																																																																										
混合腫瘍 <sup>2)</sup> #	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 <sup>2)</sup> #	1	1	6	19**																																																																																																										
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																																																																																																										

動物種	投与方法・	投与期間	投与量	結 果	文献
				(7.3.3 章) に示す	
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

#### 7.4 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。

*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 LD<sub>50</sub> 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 LC<sub>50</sub> 値はマウスで 2,000～6,120 ppm (6,080～18,605 mg/m<sup>3</sup> 相当)、ラットで 2,500～5,020 ppm (7,600～15,261 mg/m<sup>3</sup> 相当) である。

*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。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/m<sup>3</sup> 相当) 未満、ラットの 2 年間試験での 25 ppm (76 mg/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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。従って、

*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。

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BDF<sub>1</sub> 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。

文 献 (文献検索時期：2001年4月<sup>1)</sup>)

- 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 から引用)
- 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 5<sup>th</sup> 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., Spöner, 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. 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.

<sup>1)</sup> 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。

- Chieli, E., Saviozzi, M., Menicagli, S., Branca, T. and Gervasi, P.G. (1995) Hepatotoxicity and P450E1-dependent metabolic oxidation of N,N-dimethylformamide in rats and mice. *Arch.Toxicol.*, **69**, 165-170.
- Cirila, 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**.
- 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<sup>+</sup>/tk<sup>-</sup> 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., Nomiya, 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.
- Nomiya, 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.
- Parkhie. 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., Strekalova, 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.
- Verschueren, K. (2001) Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., Jhon 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., Shiau, 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, 化学工業日報社, 東京.
- 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.cerij.or.jp/ceri_jp/koukai/sheet/sheet_indx4.htm), [http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk\\_hyoka.hyoka\\_home](http://www.safe.nite.go.jp/data/index/pk_hyoka.hyoka_home) に記載あり)
- 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).
- 経済産業省 (2003) 告示第 53 号 (官報、平成 15 年 3 月 11 日).
- 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kohyo/todokedegaisanshutudata.htm) から引用)
- 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.

**CERI 有害性評価書 *N,N*-ジメチルホルムアミド**

---

平成 18 年 3 月 1 日 発行

編集 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 7 階  
電話 03-5804-6136 FAX 03-5804-6149

---

無断転載を禁じます。