急性曝露ガイドライン濃度 (AEGL)

N,N-Dimethylformamide (68-12-2)
N,N-ジメチルホルムアミド

Table　AEGL 設定値

N,N-Dimethylformamide　68-12-2　(Final)					
ppm					
	10 min	30 min	60 min	4 hr	8 hr
AEGL 1	NR	NR	NR	NR	NR
AEGL 2	110	110	91	57	38
AEGL 3	970	670	530	280	140

NR: データ不十分により推奨濃度設定不可

設定根拠(要約):

N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)は、無色透明～淡黄色の液体で、わずかにアミン臭(生臭さ)がある。臭気閾値は 0.47～100 ppm であると報告されている。DMF は、極性化合物の一種であり、様々な製品の製造において溶媒として使用されている。米国の製造業者が 1993 年に消費した DMF の量は、3200 万ポンドであった〔マサチューセッツ州有毒物質使用削減研究所(Massachusetts Toxics Use Reduction Institute: TURI) 2001〕。DMF の主要な末端使用者は製造業者であり、内訳は医薬品 1200 万ポンド、電子部品 1000 万ポンド、ブタジエン 300 万ポンド、ウレタン 300 万ポンドなどとなっている DMF は、ポリイミド、蛍光増白剤、半透膜、殺虫剤などの製造において、樹脂精製溶媒、反応溶媒、処理溶媒としても使用される。

ヒトにおけるデータは、管理下での吸入曝露や偶発的な職業曝露に関するものに限られている。管理下臨床試験では、有害作用は報告されていないが、これらは DMF の代謝を検討する目的でデザインされたものであるため、ボランティア被験者の身体的な追跡評価は行われていない。DMF への吸入曝露の事例では、偶発的なものにおいても、職場での日常的･慢性的なものにおいても、腹痛や悪心、嘔吐、肝毒性(血清中酵素の上昇や組織学的評価によって示される)などの徴候や症状が報告されている。疫学的調査により、DMF への曝露と精巣胚細胞腫瘍との因果関係が示唆されている。

DMF に高濃度(空気中の DMF が飽和または飽和に近い状態)で単回吸入曝露されたマウスおよびラットでは、死亡が認められ(Stasenkova 1961; Shell Oil Company 1982)、低濃度または中濃度で吸入曝露されたラットでは、肝酵素の変化のみが認められている(Brondeau et al. 1983; Lundberg et al. 1986; Roure et al. 1996)。その急性吸入曝露による死因の特定は、実施されなかった。DMF に反復吸入曝露されたラット、マウス、ネコでは、多くの場合、体重減少と肝毒

性(肝酵素の増加と、変性や壊死などの病理組織学的変化によって示される)が認められた。ただし、500 ppm の DMF に 1 日 6 時間、週 5 日間、最長 13 週間にわたって反復吸入曝露されたサルでは、有害作用はまったく確認されていない(Hurtt et al. 1991, 1992)。吸入による発生毒性試験では、母体体重の減少が報告されている。発生への影響については、胎仔体重減少、一腹あたりに発生する外表奇形、骨格奇形、内臓奇形および骨格変異の総発生数増加、および、着床後胚死亡の発生数と発生率の増加が報告されている(BASF 1974a,b,c; Kimmerle and Machemer 1975; BASF 1989; Hellwig et al. 1991; Lewis et al. 1992)。DMF の遺伝毒性試験では、一般的に陰性結果が得られている(Antoine et al. 1983; NTP 1992)。E.I. Dupont de Nemours & Co.(1992)の試験では、マウスとラットを最高 400 ppm の DMF に 2 年間吸入曝露したが、発がん性の証拠を認めていない。しかし、より最近に実施された DMF の慢性吸入曝露試験において、400 ppm または 800 ppm で曝露したラットではそれぞれ肝細胞腺腫と肝細胞がんが、200 ppm 以上で曝露したマウスで肝芽腫、肝細胞腺腫、肝細胞がんの発生が報告されている(Senoh et al. 2004)。

AEGL-1 値の定義に則した評価項目に関するデータが得られなかったため、AEGL-1 値については、推奨濃度を設定しなかった。

AEGL-2 値の導出は、1 群 15 匹の妊娠中のヒマラヤウサギを、妊娠 7〜19 日目に、0、50、150、または 450 ppm の DMF に 1 日 6 時間曝露した試験(Hellwig et al. 1991)のデータに基づいた。妊娠 7 日目から 19 日目までの間、150 ppm 群の雌親の平均体重増加量は、対照群に比較して低減し、450 ppm 群では、雌親の体重が減少した。妊娠 0 日目から 29 日目までの全試験期間でも、150 ppm 群と 450 ppm 群の雌親の平均体重増加量は、対照群に比較して低減していた。450 ppm 群では、外表奇形の例数や総奇形(外表、軟組織、骨格の奇形をすべて含めた)の例数が増加し、発生毒性が明らであった。その他の影響として、胎仔体重の減少(対照群の 86%)や、一腹仔あたりの骨格変異(頭蓋骨分離、胸骨分節癒合、胸骨分節異形、二分裂胸骨分節など)の発生率における統計的に有意な増加が認められている。胎仔死亡率の増加は報告されていない。50 ppm では、発生への影響は認められていない。発生への不可逆的な影響(奇形)を防ぐため、ウサギにおける無毒性量(NOAEL)である 150 ppm で 6 時間(Hellwig et al. 1991)を、AEGL-2 値を導出する際の出発点とした。

この 150 ppm で 6 時間という出発点に、総不確実係数 3(種間不確実係数として 1、種内不確実係数として 3)を適用した。種間不確実係数として 1 を適用した理由は、霊長類がげっ歯類ほど感受性が高くないと考えられるためである。サルに 500 ppm の DMF を 1 日 6 時間、週 5 日間、最長 13 週間にわたって吸入させても、有害作用は検出されなかった(検討されたパラメータは、臨床徴候、体重、血液学的・血清生化学的検査、尿検査、精液検査および肉眼的剖検所見)。対照的に、ラットやマウスでは、DMF への亜慢性吸入曝露によって、肝臓への有意な影響が確認されている〔ラットにおいては 200 ppm(Senoh et al. 2003)、300 ppm(Craig et al. 1984)および 400 ppm(NTP 1992)で、マウスにおいては 100 ppm(Senoh et al. 2003)、150 ppm(Craig et al. 1984)および 200 ppm(NTP 1992)で確認〕。DMF への反復曝露による毒性所見は、

肝臓の損傷を示す血清中酵素の上昇から、肝臓の変性や壊死まで、多岐にわたっていた。これらの曝露データから、ヒトは、実験動物（げっ歯類）よりも感受性が低いと推測される。肝毒性の発現メカニズムは、DMF の反応性中間体への代謝に関係していると考えられており、そのため、胎仔毒性は、親化合物の DMF やその代謝物への曝露に起因していると推測される。妊娠ラットを用いた経口試験によって、DMF の組織分布や代謝物分布が検討されており、DMF とその代謝物は、受動的拡散によって胎盤を通過することと、ならびに、母体血漿、胚や胎仔、胎盤および羊水は、同じ薬物動態学的コンパートメントに属していることが示されている（Saillenfait et al. 1997）。したがって、DMF やその代謝物への曝露量は、母体による代謝によって決定されるとみなされるため、胎仔や胎盤が、DMF の毒性に対して、ことさら防御的に機能することも、増強的に機能することもないと考えられる。

様々な個人差が、DMF の毒性の現れ方に影響していると考えられ、例えば、以下の例が挙げられる。(1) DMF が反応性中間体に代謝される過程で極めて重要な役割を果たす CYP2E1 酵素の活性が、エタノール摂取や肥満、糖尿病などの生活習慣や遺伝因子によって誘発される可能性があり（Gonzalez 1990; Song et al. 1990; Lucas et al.1998; McCarver et al. 1998）、CYP2E1 の濃度が上昇すると、DMF の毒性代謝物が増加する。(2) 人によっては、事前にエタノールを摂取していると、DMF の毒性が増悪する可能性がある。(3) 提唱されている作用メカニズムによると、反応性中間体の解毒はグルタチオンとの抱合にある程度左右されるため、グルタチオンが別の理由によって枯渇した場合は、反応性中間体に曝露される量が増大する可能性がある。(4) DMF への曝露によって肝毒性が生じる可能性があるため、慢性肝疾患がある人はリスクが増大する可能性がある。これらのような個人差を考慮した場合、種内不確実係数には、通常、10 が適用される。しかし、総不確実係数として 10 を適用した場合、得られる AEGL-2 値は、ヒトにおいて得られたデータと整合しなくなってしまう（何も考慮せず時間スケーリングを行うと、10 分間、30 分間、1 時間、4 時間、8 時間の各 AEGL-2 値は、それぞれ、49、34、27、17、11 ppm となる）。DMF の代謝を検討するために行われた試験（Kimmerle and Eben 1975b; Eben and Kimmerle 1976）では、DMF に対して、ヒトを 87 ppm で 4 時間、または 81 ppm で 2 時間吸入曝露している。この、DMF の代謝検討の目的で行われた単回曝露試験では、有害な影響は報告されていない。したがって、これらの濃度は、健康な成人においては有害な影響を引き起こす可能性の低い急性曝露濃度であると考えられる。以上より、種内不確実係数を 3 に減らし、総不確実係数として 3 を適用した。

試験データから導出した曝露濃度を、式 $C^n \times t = k$ によって与えられる濃度−時間の関係を用いて、AEGL の各曝露時間にスケーリングした。ここで、C は濃度、t は時間、k は定数、n は通常 1～3.5 である（ten Berge et al. 1986）。データが十分になく、n の値を試験データに基づいて導出することができなかったため、n の値には、短い曝露時間から長い曝露時間に外挿するときはデフォルト値の 1 を、長い曝露時間から短い曝露時間に外挿するときは 3 を用いた。6 時間の曝露時間から 10 分間に外挿すると不確実性が問題となるため、30 分間 AEGL-2 値は 10 分間値と同じ値にした。

AEGL-3 値の導出は、Shell Oil Company（1982）の試験データに基づいた。この試験では、1 群雌雄各 3 匹のラットを、3,700 ppm の DMF に曝露した。1 時間または 3 時間曝露した場合の死亡率はゼロであったが、7 時間曝露した場合の死亡率は 83%であった。臨床徴候については、過剰な毛づくろいがすべての曝露群で、また 7 時間曝露群ではさらに嗜眠が認められた以外には、報告されていない。3,700 ppm で 3 時間曝露されたラットにおいて死亡が認められなかったことを、AEGL-3 値を導出するための出発点とした。

AEGL-3 値導出の出発点とした濃度に、総不確実係数 10（種間不確実係数として 1、種内不確実係数として 10）を適用した。総不確実係数として 10 を適用したことにより、高感受性の人での肝毒性以外の全ての作用に対して保護することができると考えられる。種間不確実係数として 1 を適用したのは、霊長類が、げっ歯類ほど感受性が高くないと思われるためである。サルに、500 ppm の DMF を 1 日 6 時間、週 5 日間、最長 13 週間にわたって吸入させても、有害作用は確認されなかった（検討したパラメータは、臨床徴候、体重、血液学的・血清生化学的検査、尿検査、精液検査、肉眼的剖検所見）。一方、DMF への亜慢性吸入曝露によって、肝臓への有意な影響が、ラットにおいて 200 ppm（Senoh et al. 2003）、300 ppm（Craig et al. 1984）、400 ppm（NTP 1992）で、マウスにおいて 100 ppm（Senoh et al. 2003）、150 ppm（Craig et al. 1984）、200 ppm（NTP 1992）で認められている。DMF への反復曝露による毒性の所見は、肝臓の損傷を示す血清中酵素の上昇から、肝臓の変性や壊死まで、多岐にわたっていた。これらの曝露データから、ヒトの感受性は、実験動物（げっ歯類）よりも低いことが予想される。様々なが、DMF の毒性の現れ方に影響していると考えられ、例えば、以下の例が挙げられる。(1) DMF が反応性中間体に代謝される過程で極めて重要な役割を果たす CYP2E1 酵素の活性が、エタノール摂取や肥満、糖尿病などの生活習慣や遺伝因子によって誘発される可能性があり（Gonzalez 1990; Song et al. 1990; Lucas et al.1998; McCarver et al. 1998）、CYP2E1 の濃度が上昇すると、DMF の毒性代謝物が増加する。(2) 人によっては、事前にエタノールを摂取していると、DMF の毒性が増悪する可能性がある。(3) 提唱されている作用メカニズムによると、反応性中間体解毒はグルタチオンとの抱合にある程度左右されるため、グルタチオンが別の理由によって枯渇した場合は、反応性中間体に曝露される量が増大する可能性がある。(4) DMF への曝露によって肝毒性が生じる可能性があるため、慢性肝疾患がある人はリスクが増大する可能性がある。これらのような個人差を考慮し、種内不確実係数には 10 を適用した。したがって、総不確実係数として 10 を適用した。

試験データから導出した曝露濃度を、式 $C^n \times t = k$ によって与えられる濃度−時間の関係を用いて、AEGL の各曝露時間にスケーリングした。ここで、C は濃度、t は時間、k は定数、n は通常 1～3.5 である（ten Berge et al. 1986）。データが十分になく、n の値を試験データに基づいて導出することができなかったため、n の値には、短い曝露時間から長い曝露時間に外挿するときはデフォルト値の 1 を、長い曝露時間から短い曝露時間に外挿するときは 3 を用いた。

DMF は経皮吸収される可能性が高いことから、吸入に加えて経皮も曝露経路として考慮する

必要がある。

Table に、導出した AEGL 値をまとめて示す。

注：本物質の特性理解のため、参考として国際化学物質安全性カード（ICSC）および急性曝露ガイドライン濃度（AEGL）の原文のURLを記載する。

日本語ICSC

https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_lang=ja&p_card_id=0457&p_version=2

AEGL（原文）

https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/nn_dimethylformamide_final_volume10_2011.pdf