

IPCS
UNEP//ILO//WHO
国際化学物質簡潔評価文書
Concise International Chemical Assessment Document

No.31 *N,N*-Dimethylformamide (2001)
N,N-ジメチルホルムアミド

世界保健機関 国際化学物質安全性計画



国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

2006

目 次

序 言	
1. 要 約	5
2. 物質の特定および物理的・化学的性質	8
3. 分析方法	10
3.1 労働環境空気中の DMF	10
3.2 生物媒体中の DMF と代謝産物	10
4. ヒトおよび環境の暴露源	10
4.1 自然界での発生源	11
4.2 人為的発生源	11
4.3 用 途	12
5. 環境中の移動・分布・変換	12
5.1 大 気	12
5.2 表層水および底質	13
5.3 土壌および地下水	14
5.4 環境中の分布	15
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量	17
6.1 環境中の濃度	17
6.1.1 大 気	17
6.1.2 表層水および底質	17
6.1.3 土壌および地下水	18
6.2 ヒトの暴露量	18
6.2.1 飲料水	18
6.2.2 食 品	18
6.2.3 多媒体研究	18
6.2.4 一般住民の暴露	19
6.2.5 職業性暴露	19
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較	20
7.1 実験動物	20
7.2 ヒ ト	23
7.2.1 ヒト自発的被験者による研究	23
7.2.2 労働環境	24
7.2.3 その他の関連データ	25
7.3 種間比較	25
8. 実験哺乳類および <i>in vitro</i> 試験系への影響	26

8.1	単回暴露	26
8.2	刺激と感作	26
8.3	短期暴露	27
8.4	中期暴露	27
8.4.1	吸入	27
8.4.2	経口	29
8.5	長期暴露と発がん性	32
8.5.1	吸入	32
8.5.2	経口	33
8.5.3	注射	33
8.6	遺伝毒性および関連エンドポイント	33
8.7	生殖毒性	34
8.7.1	生殖能への影響	34
8.7.2	発生毒性	35
8.8	神経系への影響	36
9.	ヒトへの影響	37
9.1	肝臓への影響	37
9.2	心臓への影響	41
9.3	がん	41
9.4	遺伝毒性	43
10.	実験室および自然界の生物への影響	45
10.1	水生環境	45
10.2	陸生環境	46
11.	影響評価	46
11.1	健康への影響評価	49
11.1.1	危険有害性の特定と用量反応の評価	49
11.1.1.1	ヒトへの影響	49
11.1.1.2	実験動物への影響	49
11.1.2	耐容濃度または指針値の設定基準	50
11.1.3	リスクの総合判定例	52
11.1.4	ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度	53
11.2	環境への影響評価	53
11.2.1	陸生生物の評価エンドポイント	53
11.2.2	環境リスクの総合判定例	54
11.2.3	不確実性に関する考察	55
12.	国際機関によるこれまでの評価	56

参考文献	-----	57
添付資料 1 原資料	-----	80
添付資料 2 CICAD ピアレビュー	-----	82
添付資料 3 CICAD 最終検討委員会	-----	83
添付資料 4 ベンチマーク用量の計算	-----	85
国際化学物質安全性カード		
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド(ICSC0457)	-----	87

国際化学物質簡潔評価文書 (Concise International Chemical Assessment Document)

No.31 *N,N*-ジメチルホルムアミド (*N,N*-Dimethylformamide)

序 言

<http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html> を参照

1. 要 約

N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)の本 CICAD は、カナダ厚生省環境保健部およびカナダ環境省商業化学物質評価支部が連帯して、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act: CEPA)の下で、優先化学物質評価計画(Priority Substances Program)の一環として同時に作成された資料に基づく。CEPA に基づく優先物質評価の目的は、一般環境中への間接的な暴露によるヒトの健康および環境への影響を評価することにある。この原資料では職業性暴露は取り上げなかった。1999年9月(環境への影響)および2000年2月(ヒトの健康への影響)末までに確認されたデータがこのレビューで検討されている。原資料のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を添付資料1に示す。さらにIARC(1999)とBUA(1994)のレビューも参考にした。本CICADのピアレビューに関する情報を添付資料2に示す。本CICADは、2000年6月26~29日にフィンランドのヘルシンキで開催された最終検討委員会で、国際評価として承認された。最終検討委員会の参加者を添付資料3に示す。IPCSによる*N,N*-ジメチルホルムアミドの国際化学物質安全カード(ICSC 0457)(IPCS, 1999)も本CICADに転載する。

N,N-ジメチルホルムアミド(CAS 番号: 68-12-2)は、世界中で大量に製造されている有機溶媒である。DMFは溶媒、中間体、添加剤として化学工業で使用される。かすかにアミン臭がする無色の液体である。水やほとんどの有機溶媒と完全に混和し、蒸気圧は比較的低い。

大気中へ放散されると、放出されたDMFの大部分は大気コンパートメントに残留し、ヒドロキシラジカルとの化学反応によって分解される。大気へのDMFの間接的な放出(例えば、他の環境媒体からの移行)は、大気中DMFの濃度に対する関与が小さい。大気中のDMFは数日間にわたって光酸化を受けると推定されている。しかしながら、大気中DMFの一部はおそらく降雨の間に水生並びに陸生環境へ到達できる。DMFは水中に放出されると、そこで分解してしまい、他の媒体中へ移行することはない。土壌へ放出された場合、

DMFの大部分は土壤内に留まる(おそらく土壤間隙水に)が、その間に生物学的および化学的反応によって分解される。水または土壤への放出後に、比較的迅速な生物分解(半減期18~36時間)が起こると推定される。DMFが地下水に到達すれば、DMFの嫌氣的分解は遅いであろう。DMFの使用形態からして、一般住民の暴露の可能性はおそらくきわめて低い。

サンプル国では大部分のDMFが大気に放出されることと、大気環境におけるDMFの運命から、生物相は主に大気中のDMFに暴露されると推定され、表層水、土壤、または底生生物からのDMFへの暴露はほとんどないと考えられている。このような見解に基づき、また広範囲の水生および土壤生物に対するDMFの毒性が低いことから、環境リスク判定の焦点となるのは大気中のDMFに直接暴露される陸生生物である。

経口、経皮、または吸入暴露によってDMFは容易に吸収される。DMFは吸収後は均一に分布し、主に肝臓で代謝され、尿中代謝物として比較的迅速に排泄される。主要代謝経路にはメチル部位の水酸化が含まれており、ヒトおよび動物での主要な尿中代謝物である*N*-(ヒドロキシメチル)-*N*-メチルホルムアミド(HMMF)が生成する。HMMFは次に*N*-メチルホルムアミド(NMF)へ分解する。次に、NMFの酵素的な*N*-メチル基酸化により*N*-(ヒドロキシメチル)ホルムアミド(HMF)を産生させ、これはさらにホルムアミドへと分解する。NMF代謝の別経路はホルミル基の酸化であり、げっ歯類とヒトにおける尿中代謝物として確認されている*N*-アセチル-*S*-(*N*-メチルカルバモイル)システイン(AMCC)を生成する。反応性中間体がこの経路で生成されるが、その構造は未だ決定されていない(おそらくイソシアン酸メチル)。直接裏付ける実験的証拠は確認されていないが、この中間体は有毒と予想される代謝物であると思われる。入手し得るデータは、ヒトの場合は実験動物の場合よりも、有毒と予想される経路によってDMFが代謝される割合が大きいことを示している。DMFとアルコールの間での代謝相互作用が存在しており、十分には解明されていないが、少なくともその一部はアルコール脱水素酵素に対する阻害作用によると考えられる。

実験動物での試験結果と一致して、症例報告および職業的に暴露された集団での横断研究から入手できるデータは、肝臓がヒトにおけるDMF毒性の標的器官であることを示している。影響プロファイルは実験動物で観察されたものと一致しており、例えば、胃腸障害、アルコール不耐性、血清中肝酵素の上昇(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ)、組織病理学的影響および微細構造の変化(肝細胞の壊死、クッパー細胞の肥大、微小空胞変性、リソソーム複合体、多形性ミトコンドリア、および散発的脂肪肉芽腫を伴う脂肪変性)が認められている。

入手し得る限られたデータによると、職場環境での DMF 暴露に関して、身体部位を問わず腫瘍が増加するという説得力のある確実な証拠はない。精巣がんの症例報告はコホート・症例対照研究で確認されていない。DMF 暴露に関して、他の身体部位での腫瘍の増加は一貫して認められていない。

職場環境で DMF に暴露された集団における遺伝毒性についても、DMF と他の化合物に暴露された作業員対象の研究結果はさまざま、確実に説得力のある証拠はほとんどない。研究報告全般にわたって、観察パターンは暴露変動に一致していない。しかしながら、用量反応関係を検討した 1 件の試験で明確な関係が認められたことを考えると、実験系における遺伝毒性に関する入手可能なデータはそのほとんどが陰性ではあるが、この領域は追加検討の価値があろう。

DMF には低い急性毒性があり、眼と皮膚に対しては軽度ないし中等度の刺激性がある。DMF の感作性に関するデータは確認されなかった。急性および反復投与毒性試験において、DMF は確実に肝毒性を示し、最低濃度または最低用量で肝臓に影響をもたらす。影響としては、毒性指標となる肝酵素の変化、肝重量の増加、進行性で最終的には細胞死に至る変性的な組織病理学的変化、血清中肝酵素の上昇があげられる。ラットとマウスでは吸入や経口暴露によるこれらの影響に対して、用量反応関係が認められている。これらの影響に対する感度の種差が認められ、感度の順位はマウス > ラット > サルとなっている。

発がん性のデータベースはラットとマウスで適切に行われた 2 件のバイオアッセイに限られているが、DMF に対する長期吸入暴露による腫瘍発生の増大は見られていない。*in vitro* 試験での広範囲の研究、特に遺伝子突然変異の場合や *in vivo* でのもっと限られたデータベースに基づく、遺伝毒性に対する証拠の重さは圧倒的にネガティブである。

実験動物を用いて行われた試験において、DMF は吸入暴露および経口暴露のいずれでも、肝臓に対する有害影響をもたらすより高い濃度のときのみ、生殖に対する有害影響をもたらした。同様に、適切に実施されて、かつ主に最近報告されている発生毒性試験において、胎児毒性と催奇形性は母体毒性を示す濃度または用量でのみ確実に認められた。

入手されたデータは、DMF の神経学的または免疫学的影響を評価する根拠としては不十分である。

本 CICAD とリスクの総合判定例が焦点を定めたのは、主として一般環境中での間接的暴露の影響である。

点汚染源付近における大気が DMF に対する一般住民暴露の最大の発生源と考えられる。暴露作業員に関する疫学的研究結果、および実験動物での研究の比較的広範囲のデータベースに基づく、肝臓が DMF の毒性に対する重要な標的器官である。耐容濃度として 0.03 ppm(0.1mg/m³)が血清中肝酵素の上昇に基づいて設定された。

陸生維管束植物に対する DMF の毒性に関するデータは確認されていない。高木、低木、およびその他の植物の感受性指標に対する作用濃度は高い。それ故に、陸生植物が DMF にとくに敏感だということはないであろう。他の陸生生物の場合には、推定無作用濃度の 15mg/m³がマウスにおける肝毒性の critical toxicity value(CTV、最小毒性値)を調整係数で除して設定された。この値と控えめな推定暴露値との比較によって、DMF がサンプル国において陸生生物に対して有害影響を引き起こすことはないことが分かる。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

N,N-ジメチルホルムアミド(C₃H₇NO、CAS 番号 68-12-2)は常温では無色の液体で、かすかなアミン臭がある(BUA, 1994)。多数の別名があるが、頭文字をとった DMF が使われることが多い。分子量は実験式から 73.09 と計算される。市販品には微量のメタノール(methanol)、水、ギ酸(formic acid)、ジメチルアミン(dimethylamine)が含まれる(BUA, 1994)。

DMF は水および大半の有機溶媒とあらゆる割合で混和する(Syracuse Research Corporation, 1988; Gescher, 1990; BUA, 1994; SRI International, 1994)。各種の有機・無機化合物・樹脂製品用の強力な溶媒となる(SRI International, 1994)。100°C未満では光にも酸素にも安定である(BUA, 1994)。DMF を一酸化炭素とジメチルアミンへと分解するには、350°C以上に熱する(Farhi et al., 1968)¹。

重要な物理的・化学的性質を表 1 にまとめた。Riddick ら(1986)の報告によると蒸気圧は 490Pa である。DMF は混和物なので、ヘンリー定数は実験的に求めるとよいと思われ

¹ N.J. Bunce, University of Guelph, Guelph, Ontario より A. Chevrier, Environment Canada 宛ての覚書, 1998 年 6 月 1 日付

表 1 DMF の物理的・化学的性質

項目	値	参考	フガシティ計算に使用した値 ^a
分子量	73.09		73.09
蒸気圧(Pa [25°C])	490	Riddick et al. (1986)	490
溶解性 (g/m ³)	混和	BUA (1994)	1.04 × 10 ⁶
log Kow	-1.01	Hansch et al. (1995)	-1.01
ヘンリー定数(Pa·m ³ /mol [25°C])	0.0345 0.0075	Bobra ^b BUA (1994)	0.03453 ^c
密度・比重(g/mL [25°C])	0.9445	WHO (1991)	
融点(°C)	-60.5	WHO (1991)	-60.5
沸点(°C)	153.5	WHO (1991)	
空気中半減期(h)	約 192	プロバンからの推計	170
水中半減期(h)	18 36	Dojlido (1979) Ursin (1985)	55
土壌中半減期(h)	水中と等量と推計		55
底質中半減期(h)	-		170
懸濁底質中半減期(h)	-		55
魚体内半減期(h)	-		55
エアロゾル中半減期(h)	-		5
臭気閾値(mg/m ³)	0.12~60	WHO (1991)	

a § 11.1.3 で考察、リスク判定例

b 1999 年に AMBEC Environmental Consultant, A. Bobra が⁶ Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada に提出した覚書およびモデリングの結果による

c 蒸気-液相平衡データ(Hala et al., 1968)に基づく、DMER および AEL の計算値(1996)

るが、文献では確認できず、ヘンリー定数の計算値は不確実である(DMER & AEL, 1996)²。
オクタノール/水分配係数(Kow)は振盪フラスコ法で決定した(Hansch et al., 1995)。

² AMBEC Environmental Consultant, A. Bobra が⁶ Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada に提出した覚書とモデリングの結果, 1999.

空气中 DMF の換算係数は $1\text{ppm} = 3\text{mg}/\text{m}^3$ である(WHO, 1991)。

3. 分析方法

労働環境空気と生物媒体中の DMF 測定法に関する以下の情報は、WHO(1991)および Environment Canada(1999a)による。

3.1 労働環境空気中の DMF

分析法として繁用されてきた比色法(アルカリ溶媒として塩化ヒドロキシルアミン [hydroxylamine chloride] を添加後、赤色発色)は、特異的な方法ではない(Farhi et al., 1968)。近年は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)やガスクロマトグラフ質量分析(GCMS)が選択されることが多い。DMF 蒸気濃度の測定に、Lauwerys ら(1980)は簡便な吸光光度法を紹介している。最近では気-液クロマトグラフィー(GLC)が第一選択である(Kimmerle & Eben, 1975a; NIOSH, 1977; Muravieva & Anvaer, 1979; Brugnone et al., 1980; Muravieva, 1983; Stransky, 1986)。米国の国立労働安全衛生研究所(NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health)認定の検出管や、DMF 用に較正された直読計器(Krivanek et al., 1978; NIOSH, 1978)に加え、HPLC 分析も利用される(Lipski, 1982)。Wilson および Ottley(1981)が発表した、呼気中の DMF を測定する質量分析法の検出下限値は $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ である。有機ポリマー濃縮、吸着物質の熱脱着、GCMS による定性分析を応用した、Figge ら(1987)による空气中 DMF 測定法の検出下限値は $5\text{ng}/\text{m}^3$ である。NIOSH(1994)のガスクロマトグラフィー(GC)の 1 検体あたりの検出下限値は 0.05mg と推計される。

3.2 生物媒体中の DMF と代謝産物

DMF の皮膚吸収性は非常に高く、代謝と動態についてはよく研究されており、尿中代謝産物も正確に測定される。そのため、職業性暴露による吸収量の評価には生物学的モニタリングが広く応用されている。よくみられる代謝産物は *N*-メチルホルムアミド(NMF) (*N*-methylformamide)で、GC 法も複数ある(Ikeda, 1996)。窒素感受性で検出するときの検出下限値は $0.1\text{mg}/\text{L}$ である。

4. ヒトおよび環境の暴露源

4.1 自然界での発生源

BUA(1994)は自然界での DMF 発生源は確認していない。ジメチルアミン(dimethylamine)とトリメチルアミン(trimethylamine)が光分解を受けると、DMF が生成する可能性がある(Pellizzari, 1977; Pitts et al., 1978; US EPA, 1986)。両方とも自然界によくある物質で、産業利用されている(European Chemicals Bureau, 1996a, 1996b)。

4.2 人為的発生源

排出に関するデータは、原資料を提出したカナダのものしか確認していない。以下排出例により説明する。

1966 年、カナダの各工業地帯からの DMF 排出量は 16 トンを若干上回り、大気に 93% (15079kg)、残りは水系(245kg)、排水(204kg)、埋立地(26kg)、深井戸注入処分(669kg)へと排出された(Environment Canada, 1998)。カナダの DMF 市場規模は非常に小さく、推計による年間国内消費量は 1000 トンに達しない(SRI International, 1994; Environment Canada, 1998)。大気放出量の 84%(12.7 トン)は石油化学産業に由来する。水系への総放出量の 87%(0.212 トン)は医薬品産業が発生源である。カナダ産業界全体では、石油化学産業 13.3 トン、薬品製造業 1.2 トン、染料・顔料製造業 0.7 トン、塩化ビニルコーティング作業 0.6 トン、農薬製造業での溶剤用途 0.1 トン、ペンキ・仕上げ剤および剥離剤製造業 0.07 トン、その他諸産業 0.09 トンを排出している。1996 年報告の排出量は、製造業による DMF 合成時の総量 0.056 トン(空気 0.023 トン、水 0.033 トン)である(Environment Canada, 1998)。廃水処理業から埋立地への放出量は 1 トンに満たない(Environment Canada, 1998)。少数の例外を除く大半の産業で、排出量に季節変動はほとんど、あるいはまったくないと報告されている(Environment Canada, 1998)。

米国では、1990 年に 23000~47000 トンが生産されている(US EPA, 1997)。

世界全体では 125000 トンが生産されているとの推計がある(Marsella, 1994)。

1989 年の西欧諸国の総消費量は 55000 トンと報告されている(BUA, 1994)。旧東西ドイツの生産能力はそれぞれ 19000 トンと 60000 トン、ベルギーは 16000 トン、英国は 15000 トン、スペインは 5000 トンであった(BUA, 1994)。

規模の小さな放出事故(貯蔵タンクの漏出やバレルからの流出など)は報告されていない

が、調査した範囲内では、使用・貯蔵・輸送時の DMF 流出は環境汚染の経路としてそれほど影響はないとみられる(Environment Canada, 1999a)。

ごみ埋立地の DMF は少量とみられる。農薬以外の製剤に使用されている DMF 総量は、製造業での補助剤、洗浄剤、脱脂剤としての使用量より少ない(Environment Canada, 1998)。そのため、埋立地に堆積した消費者製品にもほとんど含まれていないと考えられる。埋立地に直接持ち込まれる工業由来の DMF は焼却処理後の残渣に限定される(Environment Canada, 1998)。

4.3 用途

DMF はビニル樹脂・接着剤・農薬製剤・エポキシ化製剤への混合溶剤、アセチレン・1,3-ブタジエン・酸性ガス・脂肪族炭化水素の精製や分離、ポリアクリル系繊維やトリアセテートセルロース系繊維および薬品の製造時に使用される(WHO, 1991; IARC, 1999)。また合成皮革用ポリウレタン樹脂の製造にも使用される(Fiorito et al., 1997)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 大気

DMF 暴露の測定では、大気経路がとくに重要である。工場からの大気への放出量が他の環境媒体に比べはるかに多いとみられるからである(BUA, 1994; Environment Canada, 1998)。

DMF は水と完全に混和するため、降雨時の大気中 DMF は大気から表層水または土壌孔隙水へと移動する(DMER & AEL, 1996)³。大気中 DMF は蒸気相にあるので、降雨によって容易に浸出することになる(US EPA, 1986)⁴。ウォッシュアウトの効率と速度は不明だが、大気圏では降水(雨、雪、霧など)により滞留時間が短縮されやすい。カナダの緯度では水の大気中半減期は約 4 日間で、降水量を考えるとこれが DMF の最小の大気中半減期と考えられる³。

³ D.R. Hastie, York University, Toronto, Ontario より P. Doyle, Environment Canada 宛ての私信, 1998.

⁴ N.J. Bunce, University of Guelph, Guelph, Ontario より B. Scott, Environment Canada 宛ての技術的覚書, 1998 年 2 月 10 日付.

大気中での DMF の化学分解はヒドロキシ基との反応によるとみられる(Hayon et al., 1970)。光化学的分解(直接的な光分解)する可能性はきわめて低い(Grasselli, 1973; Scott, 1998)。たとえば硝酸基反応など、その他の分解作用が DMF の大気中運命に大きく影響している。

ホルムアミド基に対する反応速度定数(k_{OH})は不明である。しかし DMF と他の物質の大気中での反応性を比較すれば、分解半減期を推計することができる。

チャンバー実験によれば、DMF の反応性はプロパンより低い(Sickles et al., 1980)。プロパンの k_{OH} は $1.2 \times 10^{-12} \text{cm}^3/\text{分子}/\text{秒}$ である(Finlayson-Pitts & Pitts, 1986)。ヒドロキシ基濃度の世界平均 $7.7 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ (Prinn et al., 1987)と、Arkinson(1988)の計算法を用いると、プロパンの半減期は約 8 日間と見込まれる。

DMF の大気中分解半減期を確実に見積もることはできないが、調査した限りでは最短でも 8 日間(192 時間)とみられる。フガシティに基づく運命モデルに用いられた平均半減期は 170 時間で、100~300 時間という半減期を代表する数値として多用されている(DMER & AEL, 1996)。しかし、この半減期は内輪の数字と考えられるが、フガシティに基づく結果の感度分析から、%区分による推計はこのパラメータに関し感度は高くはないが、推定濃度は影響を受けることになる⁵。

5.2 表層水および底質

表層水にいったん放出された DMF は、底質、生物相や大気に移動することはほとんどないとみられる。 K_{ow} は -1.01(Hansch et al., 1995)で、溶存状態にある DMF は底質の有機物画分や懸濁有機物には吸収されないと考えられる。この K_{ow} から水生生物に DMF は濃縮されないとみられ(BUA, 1994)、実際に 8 週間の生物濃縮試験でも、コイへの生物濃縮は認められなかった(Sasaki, 1978)。ヘンリー定数は $0.0345 \text{Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$ で、水からの揮散はわずかとみられる(BUA, 1994)³。

表層水での総体的な化学分解速度はきわめて遅いとみられる。水中では光化学分解は考えにくい(Grasselli, 1973; US EPA, 1986)。DMF の水中での光酸化半減期は実験的に 50 日と推計され、他の化学物質がヒドロキシラジカル反応と競合する自然環境より長いくら

⁵ MBEC Environmental Consultant, A. Bobra が Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada に提出した覚書とモデリングの結果, 1999.

いである(Hayon et al., 1970)。常温の実験室環境では DMF のようなアミドの加水分解速度はきわめて遅く、このことは強酸や強塩基の条件下でも同様である(Fersht & Requena, 1971; Eberling, 1980)。天然の表層水は低温(一般的には 20°C未満)でほぼ中性のため、自然の環境条件下で DMF の加水分解は制限されるか、ほとんど阻止されてしまう(Frost & Pearson, 1962; Langlois & Broche, 1964; Scott, 1998)。

表層水での主たる分解過程は生物分解とみられる。実験上でも DMF は活性化した汚泥中の多様な微生物や藻類により、その濃度に関わらず好氣的あるいは嫌氣的にも分解される(Hamm, 1972; Begert, 1974; Dojlido, 1979)。生分解の中間産物にはギ酸(formic acid)、ジメチルアミン(dimethylamine)があり、さらに分解が進むとアンモニア(ammonia)、二酸化炭素(carbon dioxide)、水へと至る(Dojlido, 1979; Scott, 1998)。一部の研究では定量試験の前に最大 16 日間の順化期間を設定している(Chudoba et al., 1969; Gubser, 1969)。インキュベーション期間を 14 日間以下とする少数の試験で分解が観察されないのは、実験条件によっては順化期間が長いことも一因かもしれない(Kawasaki, 1980; CITI, 1992)。海水では 1~42%と分解率が低く(Ursin, 1985)、嫌気条件下に 8 週間放置しても分解は認められなかった(Shelton & Tiedje, 1981)。

DMF の表層水受水域中での生分解は、DMF とその生分解産物が本来示す毒性には影響されにくいとみられる。処理水中の濃度が 500mg/L を超えると、活性化汚泥を用いた処理システムの効率が低下する(Thonke & Dittmann, 1966; Nakajima, 1970; Hamm, 1972; Begert, 1974; Carter & Young, 1983)。しかしながら排出が長期にわたっても、自然水中で DMF がこのような高濃度になることはない。

ある河川ダイアウェイ試験では、初期濃度 30mg/L の DMF が未順化では 3 日間、順化すると 6 日間で完全に消失した(Dojlido, 1979)。DMF の海水中での無機化率は、初期濃度が 10µg/L および 100µg/L ならば 3%未満であった。しかし、0.1µg/L のとき 24 時間の無機化率は 20%であった(Ursin, 1985)。§ 5.4 で示すフガシティに基づく運命モデルでは、水中半減期は 55 時間とした(DMER & AEL, 1996) 6,7。DMF の底質中半減期に関する情報は得られなかった。DMER および AEL(1996)は底質では土壌より反応が遅くなるという説に基づき、半減期を 170 時間としている。

5.3 土壌および地下水

DMF のフガシティに基づく運命モデルと混和性から、大気中に放出された DMF は、

少なくともその一部は降雨により地表に到達すると考えられる(DMER & AEL, 1996)^{6, 7}。いったん土壌に入った DMF は化学的・生物学的過程を経て分解されるか、地下水へと浸出する。

雨水は土壌孔隙に貯留するので、DMF は間隙水へと取り込まれる。オクタノール／水分配係数は-1.01 なので(Hansch et al., 1995)、DMF は腐植物には吸収されにくい。鉱物相との弱い結合が考えられるが、DMF の溶解度が高いためそれほど重要ではないとみられる⁸。

土壌間隙水中の DMF は、生分解やその程度は低いが表層水中の化学的過程の影響も受けやすい(Scott, 1998)。したがって表層水では、生分解が土壌中の主たる分解機構とみられる。少量の石油と石油製品に順化した土壌微生物培養液は、好氣的環境内では 18 時間以内に DMF を分解することから(Romadina, 1975)、土壌中の生分解半減期は水中と類似するとみられる。フガシティに基づく運命モデルでは慎重に見積もり、半減期を 55 時間と長めに設定した(DMER & AEL, 1996)^{6, 7}。

DMF の混和性と低いヘンリー定数から、湿性土壌からの気化は少ないと考えられる(BUA, 1994)。しかし DMF は水が土壌へと浸透するのと同じ速度で地下水へと浸出するので、土壌から浸出しやすい⁹。このことは、有機体炭素／水分配係数(Koc)の計算値が 7 で(Howard, 1993)、また定量的構造-活性相関から土壌吸着係数(Kom)が約 50 と推定されることから(Sabljić, 1984; US EPA, 1986)、DMF は土壌中で移動すると考えられる。地下水へと到達すると、DMF はゆっくりと嫌氣的に分解されるとみられる(Scott, 1998)¹⁰。

5.4 環境中の分布

フガシティによるモデリングは、DMF の主要な反応、コンパートメント間、移流(系

⁶ R. Beauchamp, Health Canada より A. Chevrier, Environment Canada 宛ての技術的覚書, 1998.

⁷ . Bobra, AMBEC Environmental Consultant より Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada に提出された覚書およびモデリング報告, 1999.

⁸ K. Bolton, University of Toronto, Toronto, Ontario より A. Chevrier, Environment Canada 宛て私信, 1998 年 6 月 8 日付.

⁹ S. Lesage, Environment Canada より同 B. Elliott 宛ての技術的覚書, 1997 年 11 月 26 日付.

¹⁰ S. Lesage, Environment Canada より同 B. Elliott 宛ての技術的覚書, 1997 年 11 月 26 日付.

[system]から出る動き)の各経路と環境中の総合的な分布を概観するためのものである。フガシティモデル・レベル III の定常状態、非平衡モデルの作成には、Mackay(1991)と Mackay および Paterson(1991)が開発した方法を使用する。想定条件、使用パラメータ、結果は Environment Canada(1999a)にまとめ、詳細は DMER および AEL(1996)に Beauchamp¹¹および Bobra¹²によって発表された。モデルによる予想は実際の環境中の濃度期待値を反映せず、むしろ環境中でみせる多様な挙動と媒質中の一般的な分布を示している。

モデリングの結果から大気が重要な暴露媒体であることが示された。DMF が大気中に排出されるとき、フガシティモデルから物質の 61%が大気に、32%が土壌に、7%のみが水中に分布することが予測された。以上の結果から、大気中に放出された DMF の大半がそのまま留まり、化学反応により分解されると考えられる。また一部の大気中 DMF はおそらくは雨水と流去水に混じり、水相と陸相に到達すると考えられた(Scott, 1998)¹³。しかし、大気中での分解により雨水と流去水の DMF 含有量は少ない。

フガシティモデルによると、DMF の水中や土壌への排出が続くと、大半が排出先の媒体に存在するということが分かった。例えば、水に放出されると、DMF の 99%が水中に留まりやすく、底質や生物相中の生物濃縮へと移動する量は少ないとみられる。土壌に放出されると、おそらくは土壌孔隙水とみられるが、土壌に 94%が貯留する(Scott, 1998)。したがって、他の環境媒体からの移動のような大気中への間接的放出は、大気中 DMF の量の保持に小さな役割しか果たしていない。

フガシティモデルに基づき計算する場合、上記例でのヘンリー定数のように、きわめて不確実なパラメータに大きく左右されることを忘れてはいけない。したがって、上記の分配量の見積もりの精度も低いといわざるを得ない。

¹¹ R. Beauchamp, Health Canada より A. Chevrier, Environment Canada 宛て技術的覚書, 1998.

¹² A. Bobra, AMBEC Environmental Consultant より Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada に提出された覚書およびモデリング報告, 1999.

¹³ S. Lei, Atomic Energy Control Board of Canada より A. Chevrier, Environment Canada 宛て私信, 1998年6月11日付.

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大 気

カナダの2工場で煙突中のDMF濃度は7.5mg/m³未満であった(Environment Canada, 1998, 1999b)。周辺の大気中濃度の情報は不明である。

米国マサチューセッツ州ローエル市の化学物質廃棄物再処理工場跡地(0.007mg/m³)や、隣接する工場(>0.15mg/m³)、住宅地域(0.024mg/m³)の大気中にDMFが検出された(Amster et al., 1983)。1983年に米国北東部で採取された大気試料濃度は、0.00002 未満～0.0138mg/m³であった(Kelly et al., 1993, 1994)。同年、風の条件が不定の有害物廃棄場の多くは0.02 mg/m³未満で、工業地域近傍では9mg/m³と高くなることもあるが、隣接する住宅地域では0.02mg/m³未満であった(Clay & Spittler, 1983)。

日本では1991年に0.00011～0.0011mg/m³という数値が報告されているが、場所や発生源との距離についての情報がない(日本・環境省, 1996)。ドイツでは大気濃度≥0.005 μg/m³が検出されている(Figge et al., 1987)。

6.1.2 表層水および底質

1975年8月～1976年9月にかけて、米国工業密集地帯の14の流域で採取された表層水204検体中、DMFが検出されたのは1検体(検出限界0.002mg/L)のみであった(Ewing et al., 1977)。日本の環境省(1996)の報告では、1991年の水試料48検体中18検体に0.0001～0.0066mg/L濃度で検出された。さらに、1978年に採取された水の24検体は、検出下限値である0.01～0.05mg/Lを下回った(環境省, 1985)。産業排出源とこれら測定箇所との距離は不明である。

カナダでは、オンタリオ州南部1カ所の排水からモニタリングデータを得た。1996年の表層水への放出量は0.03トン未満であった(Environment Canada, 1998)。当該工場での排水濃度は<1～10mg/Lと報告されたが、再処理工場稼働後は非検出レベル以下まで低減された(検出限界0.5mg/L)。検出限界約0.01mg/Lで、米国の工場廃水63件中1件から検出された(Perry et al., 1979)。米国環境保護庁(EPA)¹⁴も1975年に下水処理工場廃水か

¹⁴ S. Lei, Atomic Energy Control Board of Canada から A. Chevrier, Environment

ら 0.005mg/L を検出している。

DMF の特徴とフガシティモデルから底質中の DMF 蓄積量はごく少量と考えられる (BUA, 1994; Hansch et al., 1995; DMER & AEL, 1996)^{15, 16}。しかし、日本では 48 検体中 9 検体の底質試料で 0.03~0.11mg/kg という報告がある(環境庁, 1996)。DMF 発生源との距離、底質の性質や水文学的状況についての情報はない。さらに、サンプリングと分析方法の情報もないので、これらのデータの質を吟味することもできない。1978 年に日本各地で採取された底質 24 検体(場所不明)は、いずれも検出下限値(0.1~0.3mg/kg)以下であった(環境庁, 1985)。

6.1.3 土壌および地下水

米国で採取された 23 検体のうち 3 検体に 0.05~0.2mg/L の DMF が検出され、平均濃度は 0.117mg/L であった(Syracuse Research Corporation, 1988)¹⁴。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 飲料水

DMF は米国の飲料水調査で汚染物質としてリストアップされているが、量に関するデータの報告はない(Howard, 1993)。

6.2.2 食品

食品中の DMF 濃度に関するデータは確認できなかった。

6.2.3 多媒体研究

Health Canada の委託により、DMF などの揮発性有機化合物に関する多媒体暴露研究

Canada 宛ての私信, 1998 年 6 月 11 日付.

¹⁵ DMF に関する Group STORET 検索、J. Boyd, US EPA による (storet@epamail.eap.gov), 1999 年 7 月 30 日付.

¹⁶ R. Beauchamp, Health Canada より A. Chevrier, Environment Canada 宛て技術的覚書, 1998.

が、オンタリオ州大トロント地域、ノヴァスコシア州、アルバータ州の 50 軒の家庭で実施された(Conor Pacific Environmental, 1998)。50 軒の室内空気試料から DMF は検出されなかった(検出下限値 $3.4\mu\text{g}/\text{m}^3$)。水道水からも検出されなかったが、検出下限値が高かった($0.34\mu\text{g}/\text{mL}$)。この研究では、食品や飲料の複合試料からの DMF の検出に再現性は認められなかった。

6.2.4 一般住民の暴露

カナダ環境媒体中の DMF 濃度に関するデータから、一般的な暴露を推計することはできなかった。水中濃度に関する定量的データの信頼性は低く¹⁷、感度が低い分析法では DMF は検出されなかった(Conor Pacific Environmental, 1998)。

カナダでは農薬以外に使用される DMF は少量で、おもに工業に応用され、環境への暴露経路は大気への放出が大半である。分解前はほとんどが放出先の媒体中に留まっている。したがって、農薬用途以外で一般的な暴露がもっとも起きやすい発生源となるのは、工業的な点発生源に近接する大気である。

カナダの最高濃度排出源から放出される、半径 1km 高度 100m 内の拡散モデルによれば、大気濃度は推計で $110\mu\text{g}/\text{m}^3$ になる。この値は他の国で同様の条件下で測定された値とも同等であるが、非常に控えめに見積もった数字を基にしている。移流による消失分など、より現実的な条件を合わせると、濃度は推計で 1/10~1/100 になる(11 ないし $1.1\mu\text{g}/\text{m}^3$)。

多媒体研究では不検出であったため、カナダ 50 軒の家庭の室内空気 DMF 濃度は $3.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であった(Conor Pacific Environmental, 1998)。

6.2.5 職業性暴露

DMF の職業性暴露が起きるのは、DMF および他の有機化合物、樹脂、繊維、コーティング剤、インキ、接着剤の製造時である(IARC, 1999)。合成皮革工業、皮なめし業での DMF 含有のコーティング剤、インキ、接着剤の使用、また航空機整備における溶剤の使用時にも起きる(Ducatman et al., 1986; IARC, 1989)。

英国衛生安全委員会事務局が管理する National Exposure Data Base のデータによると、

¹⁷ Environmental Monitoring and Reporting Branch, Ontario Ministry of Environment and Energy によるデータに関する技術的覚書、J. Sealy, Health Canada 宛て文書, 1996.

16カ所の織物工場作業現場の空气中 DMF 濃度は 0.1~10.5ppm(0.3~7.5mg/m³)であった¹⁸。データが報告された 6カ所では、8時間加重平均(TWA)濃度が 4~12.4ppm(12~37.2 mg/m³)であった。プラスチック製造の 6カ所では、0.1~0.7ppm(0.3~2.1mg/m³)であった。プラスチックを加工する 11カ所では 4~44ppm(12~132mg/m³)で、そのうち 6カ所の 8時間許容濃度(TLV)は 5~38ppm(15~114mg/m³)であった。

米国では 1981~1983年におよそ 125000人の労働者が DMFに暴露した可能性があり、そのうち週 20時間以上の暴露を受けたのは 13000人とみられる(NIOSH, 1983)。

7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較

調査したデータによれば、DMF は経口・経皮・吸入暴露でヒトにも動物にも容易に吸収される。経皮吸収速度はラット尾を用いたモデルで 8時間あたり 57mg/cm²と推計される。主として肝で代謝され、比較的速く、おもに *N*-(ヒドロキシメチル)-*N*-メチルホルムアミド[*N*-(hydroxymethyl)-*N*-methylformamide](HMMF)として尿に排出される。

7.1 実験動物

哺乳動物における DMF の主たる代謝経路(図 1)は、HMMF のチトクロム P450 依存性混合機能酸化酵素系による酸化で、NMF とホルムアルデヒド(formaldehyde)が生成する(Gescher による総説参照, 1993)。さらにチトクロム P450 により NMF や HMMF の酸化が進むと、反応性(毒性)中間産物イソシアン酸メチル(methyl isocyanate: MIC)の抱合体である *S*-(*N*-メチルカルバモイル)グルタチオン[*S*-(*N*-methylcarbamoyl) glutathione](SMG)が生成し、*in vivo* では *N*-アセチル-*S*-(*N*-メチルカルバモイル)システイン[*N*-acetyl-*S*-(*N*-methylcarbamoyl)cysteine](AMCC)として排出される。アセトン処理したラット(Mráz et al., 1993; Chieli et al., 1995)とマウス(Chieli et al., 1995)の肝ミクロソームを用いた研究と、再構成酵素系による研究の結果から、チトクロム P450 2E1 が DMF から HMMF、次いでは想定される反応中間体であるイソシアン酸メチルへの代謝を媒介することが分かった。

毒物動態と代謝における種および用量による差異を考えると、もっとも参考となる

¹⁸ J. Tickner が衛生安全委員会事務局 National Exposure Data Base (hse.gsi.gov.uk)から得たデータ, 2000.

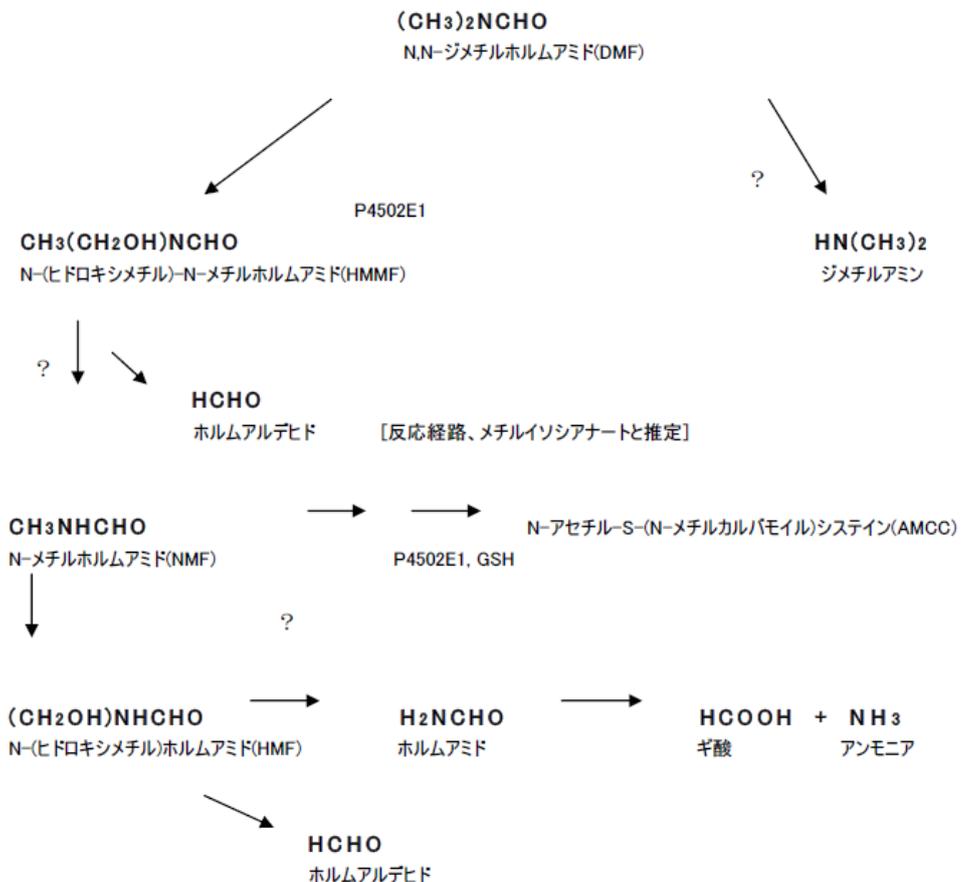


図 1 DMF の生体内転換(WHO より転載, 1991; Gescher, 1993)

毒物動態と代謝の研究は、ラットの経口投与、およびラット・マウス・サルへの吸入暴露によるものである¹⁹。

毒物動態と代謝における種および用量による差異を考えると、もっとも参考となる毒物動態と代謝の研究は、ラットの経口投与、およびラット・マウス・サルへの吸入暴露によるものである¹⁹。

雌 Sprague-Dawley ラットの妊娠 12 または 18 日に、¹⁴C 標識 DMF を 100mg/kg 体重

¹⁹ 初期の研究では、GLC 条件下では熱分解により NMF に分解されるため、HMMF に関する報告はなかった。したがって初期の検討では、 $\text{NMF} = \text{HMMF} + \text{NMF}$ とみられる。HMMF は中性あるいは弱酸性溶液では安定だが、通常の GC 分析では熱分解を受け NMF になる。したがって、初期には NMF として同定されていた。

ずつ単回経口投与すると、48 時間後には尿に 60~70%、糞便に 3~4%が排泄される (Saillenfait et al., 1997)。投与 0.5 時間後、肝臓には両日とも約 4%、胃腸管に各日 8 および 13%、腎臓に 0.7 および 0.8%が分布する。投与 0.5~4 時間後の血漿中放射能は比較的安定した値を示すが(投与量の約 0.4~0.5%)、その後急速に減少する。48 時間後には肝臓(0.5 および 0.6%)および腸(0.2 および 0.3%)にのみ有意な放射能活性が認められた。妊娠 12 日に暴露した動物では、0.5~4 時間に投与量の約 1.5%が子宮、胎盤、胚、羊水に分布するが、急速に減少し 24 時間後には 0.1%を下回る。妊娠 18 日に暴露したラット胎児の組織には、投与量の 6%がみられた。投与後 1~24 時間にときおり実施した HPLC 分析から、未変化の DMF および代謝産物は胚・胎児組織へと移動しやすく、一般的に母体血漿と濃度が等しくなることが分かった。4~8 時間後には親化合物が放射能の大半を占めていたが、その後減少した。

この検討では、親化合物および代謝産物の濃度を血漿、羊水、胎盤、胚で測定した。初期には未変化の DMF が血漿または組織中の放射能標識炭素の大部分を、すなわち 12 日には投与 4 時間後に 61~77%、18 日には投与 8 時間後に 73~93%を占める。DMF 濃度は HMMF および NMF の増加に対応するように低下する。HMMF は 8 時間後(12 日)に ^{14}C の 40~47%、16 時間後(18 日)には 41~55%を占める。NMF はそれぞれ 9~13%、および 16~18%である。血漿または組織中の AMCC およびホルムアミドの量は、いずれの時点でも放射能総量の 4%未満であった(Saillenfait et al., 1997)。そのほか、吸入された DMF が妊娠ラットの胎盤を通過することも報告されている (Sheveleva et al., 1977; Shumilina, 1991)。

最近の研究のなかには、B6C3F₁ マウスおよび Crl:CD BR ラットに 10、250、500ppm(30、750、1500mg/m³)を、1、3、6 時間の単回暴露か、6 時間/日を週 5 日ずつ 2 週にわたり暴露し、血液と尿の DMF、NMF、HMMF を測定したものがある (Hundley et al., 1993a)。250 および 500ppm(750 および 1500mg/m³)の 6 時間暴露を 1 回行なうと、DMF の血漿濃度曲線下面積(AUC)は暴露とは比例しない形で増加するが(ラット 8 倍、マウス 28 倍)、一方で血中 NMF 値は上昇しないので、DMF 代謝の飽和を示すと考えられた。対照的に、暴露を重ねるとラット、マウスともに DMF の代謝能が上昇し、500ppm(1500mg/m³)を反復暴露すると、AUC がラットで 3 分の 1、マウスで 18 分の 1 になる。NMF のピーク血漿値は上昇する。HMMF は DMF と測定代謝物の総量の 90%以上に相当する。

同様の研究で、雌雄のマカクザル(cynomolgus monkey)に 30、100、500ppm(90、300、1500mg/m³)を 1 日 6 時間、週 5 日間で 13 週暴露して、血中および尿中の DMF、NMF、HMMF を測定した (Hundley et al., 1993b)。AUC は 100~500ppm(300~1500mg/m³)で増加が認められたが線形性はみられず、雄で 19~37 倍、雌で 35~54 倍であった。このデ

一夕は代謝飽和と一致した。しかし、NMF は対応するような減少は示さず、むしろ暴露濃度の上昇と均衡するように増加した。各濃度で、暴露期間を通じて、AUC、ピーク血漿濃度、血漿半減期は一致していた。暴露濃度・期間に関わらず、HMMF が主たる尿代謝産物(56~95%)だった。DMF は尿に排泄されにくく、NMF は尿より血漿に多いということから、この研究では未特定の物質へと代謝されると考えられた。

以上 2 件の研究を比較分析し、著者らは毒性の種差は毒物動態の相違が一因である可能性を指摘している。500ppm(1500mg/m³)の 1 回暴露では、サルよりラットおよびマウスのほうが DMF の AUC とピーク血漿値がはるかに高かった。500ppm(1500mg/m³)の反復暴露を行なうと、ラットとマウスでは DMF に対する AUC が減少し、NMF の血漿濃度が上昇して代謝亢進が認められたが、この作用はサルでは明確ではなかった。

DMF の 3 または 6 時間の 1 回吸入暴露後に、血漿中の DMF および“NMF”を測定したラットを用いた近年の研究では、過去の研究と定性的に同様の結果を得た(Kimmerle & Eben, 1975a; Lundberg et al., 1983)。過去の類似研究にも、非常に高濃度になると、DMF が DMF 自体の生物転換を阻害すると示唆するものがある。たとえば、ラットに対する 1690 または 6700mg/m³・4 時間の 1 回吸入暴露の 3 時間後、血中 NMF は高濃度群のほうが低かった(Lundberg et al., 1983)。同様に Kimmerle および Eben(1975a)によると、ラットの血中 NMF 濃度は 513mg/m³・6 時間暴露より 6015mg/m³・3 時間暴露のほうが低かった。

多数の初期研究では、DMF、NMF、エタノール、アセトアルデヒドの血中濃度に対するエタノール同時投与の影響が検討された。用量、DMF とエタノールの投与間隔、暴露経路により結果にはばらつきがあるものの、同時投与により DMF、NMF、エタノール、アセトアルデヒドの血中濃度は上昇した。以上のような結果は、*in vitro* および *in vivo* ではアルコールデヒドロゲナーゼ(Eben & Kimmerle, 1976; Hanasono et al., 1977; Sharkawi, 1979)、また *in vivo* ではアルデヒドデヒドロゲナーゼ(Elovaara et al., 1983)の活性を DMF が阻害するためとみられる。

7.2 ヒト

7.2.1 ヒト自発的被験者による研究

多くの初期研究で、DMF の短期暴露(26 または 87ppm[78 または 261mg/m³])を 4 時間または 1 日 4 時間ずつ 5 日間後に、自発的被験者の血液および尿の親化合物と一部の代謝産物(想定中毒経路によるものを含まず)を測定した(Kimmerle & Eben, 1975b)。以上の

研究結果から、DMFはおもにHMMFとして急速に排泄されることが示された(大半が24時間以内)。自発的被験者による追加研究では、DMFの82ppm(246mg/m³)・2時間暴露の10分前に19gのエタノールを投与すると、血中NMF濃度が低くなることから、エタノールを同時投与するとDMFの代謝に“わずかな影響(slight influence)”を示すことが分かった。動物実験の結果とは異なり、同時投与時のエタノールとアセトアルデヒドの血中濃度に有意差が認められないのは、DMF濃度が比較的低いためと考えられた(Eben & Kimmerle, 1976)。

近年の研究では、10人の自発的被験者を10、30、60mg/m³のDMFに8時間1回、または1日あたり30mg/m³を5日間暴露して、代謝における想定毒性経路生成物(AMCC)を測定した(Mráz & Nohová, 1992a, 1992b)。5日間蓄尿し、DMF、HMMF、HMF、AMCCを分析した。別のプロトコルでは、3人の自発的被験者にAMCC20mgの水溶液を経口摂取させ、暴露後8時間の代謝産物を測定した。30mg/m³の1回暴露後の尿中代謝産物の比率は、親化合物0.3%、HMMF22.3%、HMF13.2%、AMCC13.4%であった。各代謝産物の排泄半減期はそれぞれ2、4、7、23時間程度だった。このように暴露後のDMF排泄は遅いが、AMCCは経口摂取後急速に排泄され、半減期は1時間であった。以上の結果は、DMFの反応性代謝中間体とみられるイソシアン酸メチルの律速可逆性タンパク結合とも矛盾がないとみられる。反復暴露するとAMCCは尿に蓄積した。定量的データはないが、5回暴露後16時間のおよその尿中比率はHMMF14%、HMF32%、AMCC54%であった。

7.2.2 労働環境

労働環境においては、経皮暴露および吸入暴露が考えられる。Lauwerysら(1980)によると、個人用保護具がない状況では、総体的に吸入暴露より経皮吸収のほうが影響は重大であるとみられた。

労働者の血液・尿のDMFと代謝産物については多数の報告がある。近年の個人別空気サンプリングを扱った研究を除き(Wrbitzky & Angerer, 1998)²⁰、暴露との関係について信頼できる定量データはほとんどなく、同時にみられる経皮暴露についても説明はされていない。上記の研究結果から、労働者の尿中にAMCC(想定中毒代謝経路における生成物)が確認されている。

WrbitzkyおよびAngerer(1998)は作業環境空気中と尿中におけるNMF濃度に弱い関係を認めた。Kawaiら(1992)は線形性の関係にあると考えた。TWA濃度0.2、0.4、0.6、3.9、9.1ppm(0.6、1.2、1.8、11.7、27.3mg/m³)に暴露した116人の労働者において、尿中のNMF濃度はそれぞれ0.7、0.9、2.6、7.8、19.7mg/Lだった。

Mráz ら(1989)は 12 人の DMF 暴露労働者(暴露の程度は不明)の尿検体に HMMF を検出した。Casal Lareo および Perbellini(1995)は約 3~8ppm(9~24mg/m³)に暴露した労働者の尿には作業した週間を通して AMCC が蓄積すると報告した。Sakai ら(1995)の報告によると、尿中 AMCC は連続作業日を通して一定で、暴露終了後に増加に転じ、暴露終了から 16~40 時間後にピーク濃度に達した。Kafferlein²⁰の報告では尿中 NMF 濃度は作業シフト後の検体が最も高く、半減期中央値は 5.1 時間であった。尿中 AMCC 濃度は暴露開始 2 日後に定常状態に達し、半減期は 16 時間より長かった。

7.2.3 その他の関連データ

Angerer ら(1998)の報告によると、職業性に DMF 暴露した人のヘモグロビンには、AMCC 前駆体と考えられるイソシアン酸メチル由来の *N*-カルバモイル化バリン残渣が含まれた。*in vitro* ではヒト肝ミクロソームによる、DMF から HMMF への代謝も認められた。混合培地にラット肝チトクロム P-450 2E1 に対する抗体を添加すると、DMF 代謝が強力に阻害された(Mráz et al., 1993)。

7.3 種間比較

想定される毒性代謝経路の生成物である AMCC を動物種で特定した少数の研究のなかで、Mráz ら(1989)はマウス、ラット、ハムスターに 0.1、0.7、7mmol/kg 体重を腹腔内投与し、72 時間後の尿サンプル中の DMF 代謝物(DMF、HMMF、“HMF”、AMCC)について報告している。さらに、10 名の自発的被験者(男性 5 名、女性 5 名)に 20ppm(60mg/m³)・8 時間暴露した(肺経由で吸収された DMF の平均量はげっ歯類に投与した最低量の半量と報告された)。8 時間に 2~8 時間の間隔で、4~5 日間蓄尿して、同じ代謝産物を分析した。AMCC として消失する総代謝産物の割合は、ラットがもっとも多く(1.7~5.2%)、ハムスター(1.5~1.9%)・マウス(1.1~1.6%)はそれより少なかった。暴露量が最大のラットでは、DMF 代謝産物(AMCC など)の排出が遅れた。これらの種で、AMCC として排出された代謝物の割合に、明確な用量依存性は認められなかった。ヒトでは、吸入後に吸収量の 14.5%と最大の割合を占めたのは尿中の AMCC であった。経皮吸収量は計上されていない。

²⁰ H. Kafferlein, Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social and Environmental Medicine, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Germany, 2000 もコメントを提供。

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

多くの種で、経口・経皮・吸入・非経口投与による DMF の急性毒性は低い。一般的に致死量は経口・経皮・非経口暴露で g/kg 体重、吸入暴露で g/m³ のレベルである。急性暴露後の臨床徴候は全身的な機能低下、感覚鈍麻、食欲不振、体重減少、振戦、努力性呼吸、けいれん、鼻血、口腔出血、肝障害、死に至る昏睡などである。プロトコルに組織病理検査を含むとき、障害は主として肝臓に確認された(WHO, 1991)。ラットの場合、経口 LD₅₀ は 3000~7170mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ は 5000~>11520mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ は 9432~15000mg/m³ だった(WHO, 1991)。

8.2 刺激と感作

DMF による皮膚刺激標準検査は確立されていないし、感作能に関するデータに一貫性は認められない。したがって、DMF のこれらの作用を引き起こす可能性に関しては、限定的な結論しか引き出せない。

IARC(1999)、WHO(1991)、Kennedy(1986)は、皮膚および眼に対する DMF の影響を再検討し、軽度~中等度の影響しか報告していない。マウスの剃毛後の皮膚に DMF 原液 1~5g/kg 体重を 1 回塗布すると(暴露の詳細は不明)、2.5~5g/kg 体重でわずかに一過性の皮膚刺激が生じたが、ウサギに同様の方法で最大量 0.5g/kg 体重を塗布しても影響はなかった(Kennedy, 1986; WHO, 1991)。1~2g/kg 体重の反復塗布(15 または 28 日間)では、ラットやウサギの皮膚に顕著な局所作用はみられなかった。ウサギの眼に DMF の原液または 50%水溶液を滴下すると、中等度の角膜損傷や中等度~重篤な結膜炎が生じ、14 日経過してもなんらかの障害が認められた(Kennedy, 1986; WHO, 1991; IARC, 1999)。

接触アレルゲンの特定をめざしたマウス(系は不明)の局所リンパ節試験では、連続 3 日間両耳の背部に毎日 25μL を局所塗布したところ、細胞増殖(リンパ節への³H)チミジン取込みに基づく)が有意に増加した(毎分リンパ節あたりの細胞分解-324:193[暴露群:対照群])(Montelius et al., 1996)。その後の試験で、DMF 暴露マウスでは非暴露群の最大 3 倍のチミジン取込みが認められた。しかし、統計的分析は示されず、増加も有意ではないとみられる(Montelius et al., 1998)。投与媒体(DMF)が誘発する増殖規模を測定するプロトコルには、非暴露(非投与)マウスも含まれた。対照的に Kimber と Weisenberger(1989)によると、DMF(溶媒)暴露マウスのリンパ節細胞を非暴露群と比較したリンパ節試験で、増

殖に差異はみられなかった。

8.3 短期暴露

初期には多数の短期試験が実施されているが、そのほとんどが単回投与後の特異作用を調べている。DMFの毒性に関し新たに有益な情報は提供されていないが、肝臓にさまざまな影響を与えることが認められる。研究を横断的にみると、ラットにおいては、最低濃度で肝酵素の変化と肝重量の増加、高濃度で組織病理学的な変性変化、細胞死、血清肝酵素の増加が、同様に確認された。サルの短期試験では、この種がDMFの影響に対しラットより感受性が低いことが示されたものの、プロトコルで指定された暴露濃度はただ1段階で、実験に使用したサルも2匹だけであった(Hurtt et al., 1991)。

肝臓への影響に対する用量反応関係を明らかにした唯一の短期試験において、雄Wistarラットに約0、14、70、140mg/kg体重/日を2週間飲水投与したところ、全レベルにおいて有意な体重対肝重量の比、およびウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ(uridine diphosphate glucuronosyl transferase)の活性に、用量依存性の上昇が認められた(Elovaara et al., 1983)。最近の長期試験では、このような低用量での変化は確認されていない。

急性・短期試験のデータの調査で、きわめて高用量(ラットに対し475mg/kg体重以上の皮下投与)では、代謝酵素の変化として、グルタチオン(glutathione)代謝(2段階の用量では一致しないものの)と肝ミクロソームP-450量の減少などの影響が認められた(Imazu et al., 1992, 1994; Fujishiro et al., 1996)。

8.4 中期暴露

表2および3に重要な中期暴露試験における病変の発生率を示す。

8.4.1 吸入

NTP(1992a)は雌雄のF344ラットによる準長期生物検定を実施し、0、50、100、200、400、800ppm(0、150、300、600、1200、2400mg/m³)を、1日6時間、週5日間、13週にわたり投与した。著者らは、肝臓の組織病理学的病変の欠如に基づき、雌雄の無毒性量(NOEL)を200ppm(600mg/m³)と設定した。両性で最小限～中等度の肝細胞壊死が認められたのは400および800ppm(1200および2400mg/m³)で、雌のほうが重症度が高かった。しかし、雄においては、100ppm(300mg/m³)以上で肝の絶対・相対重量がともに有意

に上昇したが、最高用量では減少し、明確な用量反応関係は認められなかった。全用量で血清コレステロールが増加したが、やはり明確な用量反応関係はなかった。雄では 24 日目に血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)に用量依存性の増加があった(全濃度で有意)ものの、91 日目に有意な増加があったのは 400ppm(1200mg/m³)だけであった。91 日目には雄で血清ソルビトールデヒドロゲナーゼ(sorbitol dehydrogenase)にも用量依存性の増加が認められた(200ppm[600mg/m³]で有意)。雌で相対肝重量が全用量で有意に上昇し、最高用量では減少に転じた。雌の血清コレステロールは全用量で有意に上昇し、明確な用量反応関係はなかった。雌の 91 日目で、血清ソルビトールデヒドロゲナーゼおよびイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(isocitrate dehydrogenase)が 200ppm(600mg/m³)以上で有意に増加した。

Craig ら(1984)は、0、150、300、600、1200ppm(0、450、900、1800、3600mg/m³)を雌雄の F344 ラットに 1 日 6 時間、週 5 日間、12 週にわたり暴露した。明確な毒性徴候はほとんどみられなかった。最高用量では雌雄とも体重が有意に増加した。最高用量では生化学・血液学的検査に若干の変化がみられた。雄では最高濃度のみで血清コレステロールが有意に増加した。300ppm (900mg/m³)以上で、血清アルカリホスファターゼ(AP)が用量依存性に減少した。雌の 600 および 1200ppm(1800 および 3600mg/m³)でコレステロールが有意に増加した。雄とは違い、血清 AP は用量依存性に増加した(600ppm 以上で有意)。臓器重量については報告されていない。最高用量で肝臓に組織病理学的変化が認められ、300ppm(900mg/m³)で“かろうじて認識(barely discernible)”され、150ppm(450mg/m³)では観察されなかった。両性の最小毒性濃度(LOAEC)は、肝臓の軽微な組織病理学的変化に基づく 300ppm(900mg/m³)である(無作用濃度[NOEC]は 150ppm[450mg/m³])。

B6C3F₁ マウスに 0、50、100、200、400、800ppm(0、150、300、600、1200、2400mg/m³)を 1 日 6 時間、週 5 日間、13 週にわたり暴露した(NTP, 1992a)。全濃度で雌雄とも相対肝重量が有意に増加したが、用量反応関係は明らかでなかった。全用量群で雌の絶対肝重量が有意に増加したが、用量反応関係は明らかでなかった。肝小葉中心性細胞肥大(軽微～軽度)が雌雄とも 100ppm(300mg/m³)以上の全用量で確認された(最小作用濃度[LOEC]=50ppm[150mg/m³])。

Craig ら(1984)は B6C3F₁ マウスに 0、150、300、600、1200ppm(0、450、900、1800、3600[訳注：原文は 300]mg/m³)を 1 日 6 時間、週 5 日間、12 週にわたり暴露した。死亡率は 600ppm(1800mg/m³)で 10%、1200ppm(3600mg/m³)で 40%であった。血液および生化学的検査で有害作用は認められなかった。肝の巨大細胞が全暴露群で観察され、発生率と重症度に投与量との相関性が認められた(LOEC=150ppm[450mg/m³])。

Hurtt ら(1992)はカニクイザル(雌雄各 3 匹)に 0、30、100、500ppm(0、90、300、1500 mg/m³)を 1 日 6 時間、週 5 日間、13 週にわたり暴露した。雄 2 匹は暴露停止後も経過観察のためさらに 13 週間飼育を継続した。プロトコルには全数で総合的な器官組織の顕微鏡検査が含まれ、精子形態検査および膣細胞診も全数実施された。500ppm(1500mg/m³)まで、DMF によるとみられる明確な毒性徴候はなく、また体重増加、血液・生化学・尿の各検査、器官重量や、組織病理学的な影響も認められず、サルはラットやマウスより感受性がはるかに低いと結論された(Hurt et al., 1992)。

これ以外の吸入試験は報告に不備があるか、検討範囲が限定的であった(Massmann, 1956; Clayton et al., 1963; Cai & Huang, 1979; Arena et al., 1982)。ある研究グループによると、わずか 7.3ppm(21.9mg/m³)の DMF 蒸気に 18 週間暴露したラットには、肝への影響が観察された(引用文のため詳細不明)(Cai & Huang, 1979)。40ppm(120mg/m³)に 50 日間暴露したウサギの心筋に変化がみられた(Arena et al., 1982)。

8.4.2 経口

90 日間給餌試験で、Crl:CD ラットに 1 日あたり 0、10、50、250mg/kg 体重を与えた(Haskell Laboratory, 1960; Kennedy & Sherman, 1986)。肝臓(肝細胞肥大)および血液(貧血、白血球増加)への軽度の影響が 50mg/kg 体重群で観察され、最高用量 250mg/kg 体重群で体重増加が減少し、軽微な貧血、白血球増加、肝細胞肥大がみられた。最高用量では雌雄で血清コレステロールが明確に増加したものの、統計学的な証明がなされていない。無作用量(NOEL)は 10mg/kg 体重/日であった。最小作用量(LOEL)は雄の相対肝重量の有意な増加に基づき 50mg/kg 体重/日になる。

もう 1 件の試験は、1 群あたりのサイズが大きく、Wistar 系を用い、総合的な組織検査を実施したもので、15 週におよぶ混餌投与で成長阻害がみられたが、組織病変は認められなかった(Becci et al., 1983)。雄には 0、18、61、210mg/kg 体重/日、雌には 0、20、69、235mg/kg 体重/日を与えた。雌の上位 2 用量群の相対肝重量が有意に増加したことから、LOEL は 69mg/kg 体重/日である(NOEL=20mg/kg 体重/日)。

CD-1 マウスを用いた 17 週におよぶ同様の給餌試験(雄 0、22、70、246mg/kg 体重/日；雌 0、28、96、326mg/kg 体重/日)で明確な毒性徴候は認められず、血液形態、血液生化学、尿検査に注目すべき影響はなかった(Becci et al., 1983)。広範な器官組織の顕微鏡所見では、高用量群の雌雄の大半で肝臓に軽度な影響がみられただけだった。全用量で相対肝重量に用量依存性の増加があったが、統計的有意性は中用量以上の雌と高用量の雄だけで認められた。以上のことから、雌の相対肝重量の有意な増加に基づくと、LOEL は 96mg/kg 体

表2 DMF吸入暴露の作用濃度およびベンチマーク濃度

研究(参考文献)	ベンチマーク濃度計算データ			ベンチマーク濃度		
	作用濃度	濃度	反応	パラメータ推定値 ^{a,b}	適合度	
中期暴露						
B6C3F1マウス 1群あたり雌雄各10匹 0, 50, 100, 200, 400, 800ppm, 6時間/日, 5日間/週, 13週間 (NTP, 1992a)	LOEC=50ppm, 雌雄で相対肝重量増 加および雄の肝細胞 肥大	雄、肝小葉中心性細胞肥大発生率(重症度)	0/10	BMC ₀₅ = 8.5ppm (400および800ppm群除外) 調整BMC ₀₅ = 1.51ppm	95%LCL ₀₅ = 2.5ppm (400および800ppm群除外) 調整95%LCL ₀₅ = 0.44ppm	$\chi^2(1) = 0.004$ P 値 = 0.99
		対照	4/10 (1.8)			
		100ppm	9/10 (1.3)			
		200ppm	10/10 (2.0)			
		400ppm	10/10 (2.0)			
		800ppm	10/10 (2.0)			
		雌、肝小葉中心性細胞肥大発生率(重症度)	0/10	BMC ₀₅ = 17.9ppm (200, 400, 800ppm群除外) 調整BMC ₀₅ = 3.19ppm (200, 400, 800ppm群除外)	95%LCL ₀₅ = 8.1ppm (200, 400, 800ppm群除外) 調整95%LCL ₀₅ = 1.45ppm (200, 400, 800ppm群除外)	$\chi^2(1) = 7.5$ P 値 = 0.01
		対照	0/10			
		100ppm	10/10 (1.3)			
		200ppm	10/10 (1.9)			
		400ppm	10/10 (2.0)			
		800ppm	10/10 (2.0)			
長期暴露・発がん性試験						
ラット, CrI:CD BR 1群あたり雌雄各87匹 0, 25, 100, 400ppm, 6時間/日, 5日間/週, 2週間 (Malley et al., 1994)	LOEC=100ppm, 肝小葉中心性細胞肥 大(雌雄)、肝のリボス チン/ヘモジリン蓄積 (雌雄)、肝単細胞壊死 (雄のみ)の有意な増加 NOEC = 25ppm	雌、肝のリボスチン/ヘモジリン蓄積	対照(n=60)	BMC ₀₅ = 37.0ppm 調整BMC ₀₅ = 6.61ppm	95%LCL ₀₅ = 19.8ppm 調整95%LCL ₀₅ = 3.54ppm	$\chi^2(1) = 1.01$ P 値 = 0.31
		対照	8%			
		25ppm(n=59)	7%			
		100ppm(n=58)	22% (P<0.05)			
		400ppm(n=62)	61% (P<0.05)			
		雌、肝のリボスチン/ヘモジリン蓄積	対照(n=57)	BMC ₀₅ = 41.4ppm 調整BMC ₀₅ = 7.39ppm	95%LCL ₀₅ = 21.9ppm 調整95%LCL ₀₅ = 3.91ppm	$\chi^2(1) = 0.84$ P 値 = 0.36
		対照	4%			
		25ppm(n=59)	4%			
		100ppm(n=58)	17% (P<0.05)			
		400ppm(n=60)	58% (P<0.05)			
		雄、相対肝重量	対照(n=17)	BMC ₀₅ = 44.5ppm 調整BMC ₀₅ = 7.95ppm	95%LCL ₀₅ = 23.7ppm 調整95%LCL ₀₅ = 4.23ppm	F(1, 79) = 2.09 P 値 = 0.15
		対照	2.87			
		25ppm(n=19)	2.81			
		100ppm(n=21)	3.28			
		400ppm(n=26)	3.58 (P<0.05)			
		雌、肝の巣状変化(明細胞)	対照(n=57)	BMC ₀₅ = 57.7ppm 調整BMC ₀₅ = 10.3ppm	95%LCL ₀₅ = 37.8ppm 調整95%LCL ₀₅ = 6.75ppm	$\chi^2(2) = 1.71$ P 値 = 0.42
		対照	11%			
		25ppm(n=59)	8%			
		100ppm(n=58)	22% (P<0.05)			
		400ppm(n=60)	35% (P<0.05)			
		雌、肝の巣状変化(明細胞)	対照(n=60)	BMC ₀₅ = 84.3ppm 調整BMC ₀₅ = 15.1ppm	95%LCL ₀₅ = 53.4ppm 調整95%LCL ₀₅ = 9.54ppm	$\chi^2(2) = 0.77$ P 値 = 0.68
		対照	5%			
		25ppm(n=59)	5%			
		100ppm(n=58)	14%			
		400ppm(n=62)	24% (P<0.05)			

表3 DMF経口暴露の作用量およびベンチマーク用量

研究(参考文献)	ベンチマーク用量計算データ		ベンチマーク用量		適合度
	作用量	用量(mg/kg体重/日)	パラメータ推定値	ベンチマーク用量	
中期暴露 Wistarラット 1群あたり雌雄各25匹 給餌投与15週間 (Becci et al., 1983)	雄、相対肝重量 対照(n=25) 4.30±0.09	雄、相対肝重量 対照(n=25) 4.30±0.09	BMD ₀₅ = 23.1mg/kg体重/日	95%LCL ₀₅ = 12.7mg/kg体重/日	F(1, 92) = 0.73 P値 = 0.39
	雌、相対肝重量 対照(n=25) 4.51±0.11	雌、相対肝重量 対照(n=25) 4.51±0.11			
	雄、相対肝重量 有意増加 61(n=25) 4.59±0.08	雄、相対肝重量 有意増加 61(n=25) 4.59±0.08			
	雌、相対肝重量 有意増加 210(n=23) 4.99±0.10 (P<0.05)	雌、相対肝重量 有意増加 210(n=23) 4.99±0.10 (P<0.05)			
中期暴露 CD-1マウス 1群あたり雌雄各30匹 給餌投与17週間 (Becci et al., 1983)	雄、相対肝重量 対照(n=25) 86±0.06	雄、相対肝重量 対照(n=25) 86±0.06	BMD ₀₅ = 35.9mg/kg体重/日	95%LCL ₀₅ = 15.7mg/kg体重/日	F(1, 94) = 0.13 P値 = 0.72
	雌、相対肝重量 対照(n=25) 89±0.08	雌、相対肝重量 対照(n=25) 89±0.08			
	雄、相対肝重量 有意増加 24±0.12 (P<0.05)	雄、相対肝重量 有意増加 24±0.12 (P<0.05)			
	雌、相対肝重量 有意増加 235(n=24) 00±0.12 (P<0.05)	雌、相対肝重量 有意増加 235(n=24) 00±0.12 (P<0.05)			
中期暴露 CD-1マウス 1群あたり雌雄各30匹 給餌投与17週間 (Becci et al., 1983)	雄、相対肝重量 対照(n=30) 5.3±0.1	雄、相対肝重量 対照(n=30) 5.3±0.1	BMD ₀₅ = 21.3mg/kg体重/日	95%LCL ₀₅ = 7.6mg/kg体重/日	F(1, 112) = 1.17 P値 = 0.28
	雌、相対肝重量 対照(n=30) 5.6±0.1	雌、相対肝重量 対照(n=30) 5.6±0.1			
	雄、相対肝重量 有意増加 70(n=29) 5.8±0.1	雄、相対肝重量 有意増加 70(n=29) 5.8±0.1			
	雌、相対肝重量 有意増加 246(n=29) 6.6±0.1 (P<0.01)	雌、相対肝重量 有意増加 246(n=29) 6.6±0.1 (P<0.01)			
中期暴露 CD-1マウス 1群あたり雌雄各30匹 給餌投与17週間 (Becci et al., 1983)	雄、相対肝重量 対照(n=30) 5.1±0.2	雄、相対肝重量 対照(n=30) 5.1±0.2	BMD ₀₅ = 36.8mg/kg体重/日	95%LCL ₀₅ = 21.3mg/kg体重/日	F(1, 114) = 0.14 P値 = 0.71
	雌、相対肝重量 対照(n=30) 5.5±0.1	雌、相対肝重量 対照(n=30) 5.5±0.1			
	雄、相対肝重量 有意増加 96(n=29) 5.9±0.1 (P<0.01)	雄、相対肝重量 有意増加 96(n=29) 5.9±0.1 (P<0.01)			
	雌、相対肝重量 有意増加 326(n=30) 6.6±0.3 (P<0.01)	雌、相対肝重量 有意増加 326(n=30) 6.6±0.3 (P<0.01)			

重/日である(NOEL=28mg/kg 体重/日)。

米国 EPA の Office of Toxic Substances への報告で、BASF(1984)は 0、1.4、7.0、34.8mg/kg 体重/日(NOEL)を 13 週混餌投与したビーグル犬(1 群雌雄各 4 匹)に、有害作用はなかったとしている。プロトコルには、飼料消費量・体重増加測定、聴覚検査、検眼鏡検査、臨床検査、器官重量測定、組織病理学的観察が規定されていた。

8.5 長期暴露と発がん性

重要な長期試験の障害発生率を表 2 および表 3 に示す。

8.5.1 吸 入

Malley ら(1994)は Crl:CD BR ラットに、1 日 6 時間、週 5 日間ずつ、0、25、100、400ppm(0、75、300、1200mg/m³)の DMF 蒸気を 24 ヶ月間暴露した。体重増加抑制が 400ppm(1200 mg/m³)群で生じ、100ppm(300mg/m³)群の雄でも重症度は低いが検査後期での観察例を除き、明確な毒性徴候はなかった。血液所見、尿検査とも正常であった。雌雄の 100 および 400ppm 群(300 および 1200mg/m³)で血清ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性(肝障害の指標)が濃度依存性に増加した。雌雄の 400ppm(1200mg/m³)群で相対肝重量が増加し、顕微所見では 100 および 400ppm(300 および 1200mg/m³)群で、雄および 400ppm 群の雌の肝小葉中心性肝細胞肥大・リポフスチン/ヘモジデリン蓄積・明確な細胞増殖巣と、両群の雄の巣状のう胞性変性などの肝障害が認められた。高用量群の広範な組織(および低用量群の選択的組織)での顕微鏡検査では、雌で子宮内膜間質ポリープの発生率が上昇した(対照、低用量、中間用量、高用量の順に、1.7%、5.1%、3.4%、14.8%)以外、暴露に起因する病変は明らかにされなかった。同じ研究所の過去のデータと対照すると、内膜間質ポリープの発生率には大きなばらつきが認められた(14 対照グループで 2~15%、平均 6.6%)。この暴露条件下では DMF はラットに発がん性は示さないと結論された。雌雄の肝小葉中心性肝細胞肥大の有意な増加、雌雄のリポフスチン/ヘモジデリンの肝への蓄積の有意な増加、雌のみの肝単細胞壊死に基づき、最小作用濃度(LOEC)は 100ppm(300mg/m³)(NOEC=25 ppm[75mg/m³])であった。

Crl:CD 1(ICR)BR マウスに、1 日 6 時間、週 5 日間ずつ、DMF 0、25、100、400ppm(0、75、300、1200mg/m³)を 18 ヶ月間暴露した(Malley et al., 1994)。血液所見は正常であった。雄の 100ppm(300mg/m³)以上の群で相対肝重量が有意に増加した。全投与群で肝の顕微所見に変化がみられた。筆者らは生物検定条件下でマウスに対する発がん性を認めなかった。雄の肝小葉中心性肥大、雌雄の肝単細胞壊死、雄の肝クッパー細胞過形成・色素沈

着から、LOECは25ppm(75mg/m³)である。

8.5.2 経口

BDラットにDMFを10mg/kg体重/日・500日間または20mg/kg体重/日・250日間を飲水投与した発がん性試験は不適切なもので、腫瘍形成の証拠が認められなかったとはいえ、組織検査の範囲が明記されていない(Druckrey et al., 1967)。雌のスナネズミに濃度1.0~6.6%(約5~40mg/kg体重/日)でDMFを最大200日間飲水投与すると、1.7%(約7~11mg/kg体重/日)以上で早期死亡が多数観察され、全暴露群に肝変性と腎うっ血が生じた(Llewellyn et al., 1974)。

8.5.3 注射

ハムスターによるアフラトキシン発がん性試験では、DMFを投与した対照群で腫瘍に関する記述はない。雌雄各5匹は50%DMF溶液0.1mL(DMF約47mg/kg体重/回に相当)を毎週6~8.5ヵ月間腹腔内注射され、死亡まで未処置とされた(平均寿命19ヵ月間)(Herrold, 1969)。別件の報告ではラットにDMFを10週間腹腔内に反復注射すると腫瘍の増加は認められなかったものの、検討に値する情報が示されていなかった(Kommineni, 1973)。

8.6 遺伝毒性および関連エンドポイント

以下の考察では遺伝子突然変異および細胞発生試験、すなわちヒトの健康に関し、エンドポイントがDMF評価への関連性が強い毒性試験の結果を重点的に取り上げる。

*in vitro*における遺伝子突然変異試験の結果は、ほぼすべてが陰性であった。確認された*Salmonella*による20件の試験のうち陰性は18件で(Green & Savage, 1978; Purchase et al., 1978; Baker & Bonin, 1981; Brooks & Dean, 1981; Garner et al., 1981; Gatehouse, 1981; Ichinotsubo et al., 1981; MacDonald, 1981; Martire et al., 1981; Nagao & Takahashi, 1981; Richold & Jones, 1981; Rowland & Severn, 1981; Simmon & Shepherd, 1981; Skopek et al., 1981; Venitt & Crofton-Sleigh, 1981; Antoine et al., 1983; Falck et al., 1985; Mortelmans et al., 1986)、2件は不明確であった(Hubbard et al., 1981; Trueman, 1981)。6件の大腸菌(*Escherichia coli*)試験はすべて陰性であった(Gatehouse, 1981; Matsushima et al., 1981; Mohn et al., 1981; Thomson, 1981; Venitt & Crofton-Sleigh, 1981; Falck et al., 1985)。

*in vitro*細胞遺伝学的試験および遺伝毒性試験は遺伝子突然変異試験より少ないものの、結果はおおむね陰性である。染色体異常(CA)試験では、ヒトリンパ球(Antoine et al., 1983)およびチャイニーズハムスター卵巣(CHO)で陰性(Natarajan & van Kesteren-van Leeuwen, 1981)、ヒト末梢リンパ球では弱陽性(Koudela & Spazier, 1979)を示した。マウスリンパ腫試験の結果は3件で陰性で(Jotz & Mitchell, 1981; Mitchell et al., 1988; Myhr & Caspary, 1988)、1件は弱陽性(McGregor et al., 1988)を示した。*in vitro*姉妹染色体交換(SCE)試験は3件のCHO(Evans & Mitchell, 1981; Natarajan & van Kesteren-van Leeuwen, 1981; Perry & Thomson, 1981)と、1件のヒトリンパ球(Antoine et al., 1983)で陰性であった。不定期DNA合成(UDS)試験はヒト線維芽細胞(Agrelo & Amos, 1981; Robinson & Mitchell, 1981)、マウス肝細胞(Klaunig et al., 1984)、HeLa細胞(Martin & McDermid, 1981)で陰性だったが、ラット肝細胞では陰性(Ito, 1982)と陽性(Williams, 1977)両方の結果が得られた。マウス(McQueen et al., 1983)およびハムスター(McQueen et al., 1983)肝細胞のDNA修復試験はともに陰性だった。ヒト肝細胞DNA修復試験は陰性だった(McQueen et al., 1988)。

*in vivo*遺伝毒性試験のデータベースは*in vitro*試験に比べ十分ではない。

2件の適正な小核誘発試験の結果は陰性であった(Kirkhart, 1981; Antoine et al., 1983)。後者の試験では用量の間隔があまりに大きく、最高用量は2000mg/kg体重に設定されていた。陽性対照がない2件の試験でも結果は陰性で(Salamone et al., 1981; Tsuchimoto & Matter, 1981)、Salamoneら(1981)がLD₅₀の80%量まで作用を認めなかったことは注目に値する。報告は抄録のみにとどまるものの、用量反応は明確ではないが、マウス骨髄で小核の増加が認められた(Ye, 1987)。プロトコルでは用量を6段階設定していたが、最高用量は20mg/kg体重に過ぎなかった(実験動物による経口LD₅₀は2000~7000mg/kg体重)。

ラット骨髄の染色体損傷試験(Sheveleva et al., 1979; McGregor, 1981)およびラット優性致死試験(Lewis et al., 1979; McGregor, 1981; Cragin et al., 1990)は陰性だった。報告が少ないため(抄録、二次文献)、これらの試験に関し批判的検討は行えない。

マウス骨髄でSCEが観察されなかった試験報告に、定量的データは提示されていない(Paika et al., 1981)。

8.7 生殖毒性

8.7.1 生殖能への影響

ラットやマウスに吸入または経口により中期または長期暴露を実施しても、生殖器の重量や組織病理への影響は認められなかった(Becci et al., 1983; Craig et al., 1984; Kennedy & Sherman, 1986; NTP, 1992a; Malley et al., 1994)。以上のバイオアッセイのうち数件では、生殖毒性について追加試験が行なわれた。ラットおよびマウスに、13週にわたり最高 800ppm(2400mg/m³)で暴露して、精子密度・運動性、発情間期の回数および期間(NTP, 1992a)を調べ、少数のサルに最高 500ppm(1500mg/m³)で暴露して精液の量と精子の死亡率・形態・数を調べた(Hurtt et al., 1992)。しかしいずれの試験でも、肝への影響がみられた濃度・用量以下では生殖への有害影響は認められず、唯一 800ppm(2400 mg/m³)・13 週の暴露で雌ラットに発情間期の延長が認められただけであった(NTP, 1992a)。

プロトコルに則った生殖毒性試験はほとんどなかった。抄録報告された試験で(Lewis et al., 1979; Cragin et al., 1990)、Sprague-Dawley ラットに 30 または 300ppm(90 または 900mg/m³)を 1 日 6 時間ずつ 5 日間暴露したところ、6 週後の生殖器に組織病理学的変化は認められなかった。処置した雄を非処置の雌と暴露 6 週後に交配すると、低用量群のみで母動物あたりの生存胎児数が減少した。

Swiss マウス多世代試験で 0、1000、4000、7000mg/L 濃度の DMF が飲水投与された(NTP, 1992b; Fail et al., 1998)。F0 世代は直ちに殺処分した。16 週で交配ペアを分離し、最終産出児を 21 日間飼育した後に、F1 世代の生殖能を評価した。F0 世代では交差交配試験も行なった。著者らは、雌雄の相対肝重量の増加、雌の相対腎重量および副腎重量の増加に基づき、最低用量(1000mg/L、平均 219mg/kg 体重/日)を F0 世代の最大耐量(LOEL [最小作用量])とした。F0 マウスの繁殖への影響として 4000 および 7000mg/L での受胎能および受精能の低下がみられた。交差試験から雌側に影響がおよぶことが分かった。F1 世代の交配後、F2 世代の同腹児数と生存児体重が全用量で減少した。剖検では F1 世代雌雄の体重が 4000mg/L 以上で減少し、全用量で絶対・相対肝重量がともに増加した。F0 世代の 4000 および 7000mg/L と F1 マウスの全用量(≥1000mg/L)で、生殖毒性および発生毒性が生じたと結論された。

マウスの適切な単回投与(注射)試験(詳細は不明)で、精子に異常はみられなかった(Antoine et al., 1983)。マウスの他の試験では陰性の結果がみられるものの、定量的データが示されていないか(Topham, 1980, 1981)、二次文献で確認されるものだけである(McGregor, 1981)。

8.7.2 発生毒性

発生毒性についてはデータベースが比較的充実しており、吸入・経口・経皮の各経路を用い、多数の動物種で試験が実施されている。ここではプロトコルや報告が詳細な新しい研究に絞って紹介する。

吸入または経口による DMF 試験では、最悪にみて弱い催奇形性が示されたのは、母体の体重と明確な毒性徴候に基づき母体毒性が確認された、ウサギ吸入群(450ppm[1350 mg/m³])およびラット経口群(503mg/kg 体重/日)の高用量群のみであった(Hellwig et al., 1991)。一般的に、DMF は多くは母体毒性を示す濃度または用量(ラット 100mg/kg 体重/日の胃管投与)で、おもに胎児毒性を誘発するが(Saillenfait et al., 1997)、体重増加および明確な徴候に基づく母体毒性が生じないこともある。たとえば Lewis ら(1992)によると、CrI:CD ラットの母体体重は 300ppm(900mg/m³)(母体 LOEC)で増加するものの、30ppm(90mg/m³)では増加せず、胎児体重がわずかではあるが有意に減少した。対照、低用量、高用量群の平均胎児体重はそれぞれ 5.5±0.2、5.5±0.4、5.3±0.2g であった($P < 0.05$ 、低・高用量群とも)。

経皮試験の結果も同様のパターンを示し、体重増加と明確な毒性徴候だけに基くと、母体毒性用量(ラット 944mg/kg 体重/日;ウサギ 400mg/kg 体重/日;マウス 944mg/kg 体重/日)のみでラットに奇形が確認された(Hellwig et al., 1991)。その他の研究のうち比較的最近のもの 1 件(Hansen & Meyer, 1990)で胎児毒性(骨化遅延)が示されたのは、母体体重増加も明確な徴候も示さない用量群(945mg/kg 体重/日)だけだった。

Klug ら(1998)は DMF、*N*-(ヒドロキシメチル)-*N*-メチルホルムアミド(HMMF)、*N*-メチルホルムアミド(NMF)、*S*-(*N*-メチルカルバモイル)グルタチオン(SMG ; グルタチオンおよびイソシアン酸メチルの合成産物)、*S*-(*N*-メチル-カルバモイル)システイン(*S*-[*N*-methyl-carbamoyl]cysteine)(SMC)、*N*-アセトキシメチル-*N*-メチルホルムアミド(*N*-acetoximethyl-*N*-methylformamide)(AMMF)、*N*-アセチル-*S*-(*N*-メチルカルバモイル)システイン(AMCC)、L-システイン、グルタチオンを用い、マウス肢芽試験を実施した。DMF、NMF、HMMF、AMMF、L-システイン、グルタチオンによる発生毒性を示す徴候はなかった。しかし、AMCC、SMC、SMG(グルタチオン結合経路由来の代謝産物)に対しては、成長および発生に顕著な影響がみられた。DMF 発生毒性の種差はグルタチオン結合の程度と関連があると結論された。

8.8 神経系への影響

雄 Wistar ラットに 0、7、35、65mg/kg 体重/日の DMF を 2 または 7 週間飲水投与して、左大脳半球から切離したグリアル細胞片について、酸性プロテイナーゼ(acid

proteinase)および 2',3'-サイクリックヌクレオチド 3'-ホスホヒドラーゼ(2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphohydrolase)の活性を調べた(Savolainen, 1981)。右大脳半球は RNA、グルタチオンと、コハク酸デヒドロゲナーゼ(succinate dehydrogenase)およびアゾレダクターゼ(azoreductase)の活性を調べた。2週間後、2',3'-サイクリックヌクレオチド 3'-ホスホヒドラーゼの活性が全用量で用量依存性に有意に($P < 0.001$)上昇した。0、8、39、75mg/kg 体重/日・7週間の暴露では、全用量において飲水量が有意に減少した。アゾレダクターゼおよびコハク酸デヒドロゲナーゼの活性が(用量反応は用量比例的ではなく)有意に低下した。

9. ヒトへの影響

動物実験の結果とも一致するように、産業被曝症例および横断研究によるデータで、DMF のヒトに対する毒性の標的器官は肝臓であった。実験動物と同様に、関連症状、血清肝酵素の増加、病理組織への影響が観察された。

9.1 肝臓への影響

急性の職業性暴露症例では、標的器官は肝臓で、肝臓への影響とそれに伴う消化系の障害が報告されている。腹痛、食欲不振、協調運動障害、黄疸にあわせ、頭痛、嘔吐、下痢、鼻および皮膚刺激もみられた(Tolot et al., 1968; Potter, 1973; Chary, 1974; Chivers, 1978; Guirguis, 1981; Paoletti et al., 1982a, 1982b; Riachi et al., 1993; Drouet D'Aubigny et al., 1998; Huang et al., 1998)。肝臓の機能(Weiss, 1971; Potter, 1973; Guirguis, 1981; Paoletti et al., 1982b; Riachi et al., 1993; Drouet D'Aubigny et al., 1998)および形態(Tolot et al., 1968; Riachi et al., 1993)の変化も認められた。暴露の程度が示された数例のうち、自殺企図で約 0.6g/kg 体重(他の成分も含む製剤)を摂取した女性において、肝障害(血清 ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[aspartate aminotransferase(AST)]、AP、ビリルビンの顕著な増加が、劇症肝炎と黄疸を伴いみられた(Nicolas et al., 1990)。同様に、DMF を溶媒とする動物用安楽死用薬をおそらく 50mL 静注した患者については、臨床検査が行われた(Buylaert et al., 1996)。血清 AST および ALT が上昇し、総血清ビリルビンが一過性に上昇し、プロトロンビン時間が短縮した。AP 値は正常範囲に止まった。

DMF 暴露労働者で、顔面紅潮、めまい、吐き気、胸部絞扼感を特徴とするアルコール不耐性が報告されている(Lyle, 1979; Lyle et al., 1979; Lauwerys et al., 1980; Yonemoto & Suzuki, 1980; Paoletti & Iannaccone, 1982; Paoletti et al., 1982a; Tomasini et al.,

表4 DMF暴露がヒト肝機能に及ぼす影響^a

濃度 ^b	肝酵素への影響	暴露対象労働者数	交絡因子	参考文献
<10~60ppm 無作為選択区域でサンプリング	増加	183	一部は溶剤にも暴露	Wang et al. (1989, 1991)
10~42ppm 区域モニタリング	増加	13	一部詳細報告	Yang et al. (1994)
1~27ppm	なし	27		Paoletti & Iannacone (1982)
5~20ppm	増加(有意性について記載なし)	13	溶剤に暴露	Tomasini et al. (1983)
3~20ppm(TWA、7ppm) 個人別サンプリング	有意な増加	100		Cirila et al. (1984)
0.3~15.5ppm(通常は<10ppm); 静的区域サンプリング	なし	22		Lauwerys et al. (1980)
1~5ppm 個人別および区域サンプリング	なし	6		Yonemoto & Suzuki (1980)
4~8ppm(平均6ppm) サンプリングについては記載なし	なし	28		Catenacci et al. (1984)
0.2~8ppm 区域サンプリング	増加(有意性について記載なし)	26	アクリロニトリルにも同時暴露	Major et al. (1998)
7ppm 各作業現場における区域サンプリング	有意な増加	75		Fiorito et al. (1997)
0.1~7ppm 個人別サンプリング	なし	207	一部はトルエンにも暴露	Cai et al. (1992)
~2.3ppm 個人別サンプリング	なし	126		Wrbitzky & Angerer (1998); Wrbitzky (1999)

^a 網掛け部の詳細は本文参照のこと

^b 1ppm = 3mg/m³

1983; Cirila et al., 1984; Redlich et al., 1988, 1990; Wang et al., 1989, 1991; Cai et al., 1992; Fiorita et al., 1997; Wrbitzky, 1999)。このような主観的症状の初発が増加する最低濃度を確定することはむずかしいが、平均値ないし中央値 10ppm(30mg/m³)と関連づけられ(Lauwerys et al., 1980; Yonemoto & Suzuki, 1980; Cai et al., 1992; Fiorito et al., 1997)、近年の研究では中央値 1.2ppm(3.6mg/m³)程度の低い暴露でも症状の報告がある(Wrbitzky, 1999)。

DMF 職業性暴露人口における血清肝酵素が数件の横断研究で測定されている。これらの試験から得られた暴露反応について概要を表 4 にまとめた。

対象人口サイズ、暴露の規模と持続時間、他の物質への暴露の程度、研究報告の適切性について、非常に大きなばらつきはあるものの、いずれの検討でも比較的高い暴露を受けた労働者の血清酵素は同様の増加パターンを示し、一部については個別に測定が行なわれている。総じて暴露反応の結果は類似しており、1~6ppm(3~18mg/m³)の範囲で血清肝酵素の上昇は認められなかった。それ以上の濃度(>7ppm[>21mg/m³])では、つねに血清肝酵素が上昇した。

TWA 暴露が確認され、暴露反応の推計の基礎になりうるとした研究が 3 件確認されている(表 4 の網かけ部分)。ここでその詳細について述べる。しかし、以上の研究での数値は、想定される皮膚暴露を考慮していないことを留意する必要がある。

合成皮革工場の 75 人の労働者について詳細な肝機能検査を実施し、各種の作業現場における 8 時間の作業区域サンプリングに基づくと、空气中 DMF 濃度の幾何平均値は約 20 mg/m³(~7ppm)(2~40mg/m³)であった(Fiorito et al., 1997)。検査対象はポリウレタン樹脂、顔料、大量の DMF(約 14 トン/日)を用いる合成皮革工場の労働者で、液体 DMF との皮膚接触も考えられた。平均勤続年数は 3.8 年で、対照として、年齢、性別、社会的地位、居住地が類似する 75 名の非暴露群を設定した。対象の選択基準により、アルコール消費、肝疾患の既往などの交絡因子は最小限にとどめた。酵素のペア分析も実施した。全員を対象に、血清 AST、ALT、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GT)、AP、胆汁酸(BA)、ビリルビン、血清コレステロール、血清トリグリセリド、A、B、C 各型肝炎マーカーによる肝機能検査を含めた、精密な検診を実施した。胃痛、吐き気、食欲不振などの胃腸症状が暴露人口の 50%、またアルコール摂取後の顔面紅潮、動悸、頭痛、めまい、振戦などの症状が 40%で報告された(多くは結果としてアルコールを忌避)。暴露した 75 名中 12 名の平均血清 ALT(28.8 対 21.9 IU/L)、AST(26.5 対 21.1 IU/L)、 γ -GT(29.5 対 14.2 IU/L)、AP(75.7 対 60.8 IU/L)が有意に高かった($P < 0.001$)。75 名中 17 名(23%)に肝機能異常がみとめられたが、対照では 4%に過ぎなかった。多変量解析の結果、ALT、AST、

γ -GT は DMF の累積暴露量と有意な相関性を示した。体格指数(BMI)、アルコール摂取、血清コレステロール、肝炎マーカーなどの因子を調整して分析を試みたが、観察結果を説明することはできなかった。

Catenacci ら(1984)は、勤続 5 年以上のアクリル繊維工場従業員で、肝機能(血清グルタミン酸-シュウ酸トランスアミナーゼ(serum glutamate-oxalate transaminase)[SGOT]、血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ(serum glutamate-pyruvate transaminase[SGPT])、 γ -GT、AP)を調べた。その他の溶剤暴露については記述がない。8 時間加重平均値で 12~25mg/m³(平均 18mg/m³)(4~8ppm[平均 6ppm])の暴露を受ける、紡績部門の 28 名を第 1 群とし、同 1.8~5mg/m³(平均 3mg/m³)(0.6~1.8ppm[平均 1ppm])のポリマー部門の 26 名を第 2 群とした。対照として、年齢、喫煙・アルコール摂取、肝疾患の既往をマッチングした、溶剤による職業性暴露を受けたことがない 54 名を設定した。TWA 暴露推計の基となるデータは記述されていない。血清中の SGOT (6ppm、1ppm、対照群の順; 20.74、21.06、20.17mU/mL)、SGPT(同 19.76、21.26、26.09mU/mL)、 γ -GT(同 36.37、28.34、40.76mU/mL)、AP(同 154.42、150.35、153.07mU/mL)の各平均値は 3 群で違いはなく、正常範囲にあった。本検討の詳細については報文を参照されたい。

Cirla ら(1984)は、TWA 平均濃度(個人別サンプリングによる測定)22mg/m³(8~58 mg/m³)(平均 TWA 7ppm; 3~19ppm)に暴露した、合成ポリウレタン皮革工場労働者 100 名の臨床評価を実施した。1~15 年の暴露期間の平均は 5 年である。トルエン、メチルエチルケトン(MEK)、エチルアセテート、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコールにも少量(詳細不明)同時暴露している。被験者は暴露に大きなばらつきが出ないように選択し、事故による暴露の経験者も除外するようにした。いかなる溶剤や有毒金属の暴露経験もなく、性別、年齢層、飲酒歴、喫煙習慣、コーヒー摂取、社会経済的地位、居住地、食習慣をマッチングした 100 名の労働者を、同一あるいは類似の工場から選別して対照群とした。臨床評価に併せ、血球数、血清中の AP、AST、ALT、 γ -GT について生化学検査を実施した。異常な血清 γ -GT 高値を示したのは、100 名中暴露群 25 名に対し、対照群では 10 名($P < 0.01$)であった。暴露群中血清 AST(9 : 3)と ALT(12 : 8)で高値を示した人数は統計的に有意とはいえない。AP は全被験者が正常値であった。暴露時にアルコール消費量に変化がなかった対象においても、影響は明らかであった。DMF 暴露に関連して、頭痛、消化不良、消化障害など、肝臓への影響を示す症状もみられた。

職業性暴露群では肝臓の組織病理学的変化も報告されているが、暴露値について定量的データが詳細に記載されていない。Tomasini ら(1983)の報告では、数週から 4 年間にわたり 5~20ppm(15~60mg/m³)の DMF(とその他の溶剤)に暴露した、13 名中 4 名の肝臓に疼痛が生じ、触知可能になった。Redlich ら(1990)は DMF(およびその他の溶剤、暴露量

は不明)の重大な暴露を受けた労働者について肝生検を実施した。暴露が3ヵ月未満の場合、肝細胞壊死、クッパー細胞肥大、微小空胞変性、リソソーム複合体、多形性ミトコンドリアが生じた。暴露が長期にわたる場合は(14~120ヵ月)、散発的な脂肪肉芽腫を伴う脂肪変性が認められた。

9.2 心臓への影響

米国のアクリロニトリル繊維工場で、歴史的コホート研究から DMF 暴露を受けた労働者の虚血性心疾患による死亡率が高くなっていることが分かった(Chen et al., 1988b)。1950~1982年に同疾患により62名が死亡していた(会社単位の期待値は40.3、 $P < 0.01$)。この増分は州全体(サウスカロライナ州)の数字と比較して有意ではない。同工場で DMF とアクリロニトリル両方に暴露する可能性があった別の1329名にも同様の現象がみられた(死亡65名、期待値48.3、 $P < 0.05$)。しかし、米国全体あるいは州別の期待値と比較してもこの死亡者数は有意に高いとはいえず、おそらくいわゆる“健康労働者効果(healthy worker effect)”の影響があるのではないかとみられる。DMF 暴露というより、アルコールやタバコの消費のような生活要因のほうが原因として大きいと考えられるが、確実な論拠はない(Chen et al., 1988b)。米国の中でもサウスカロライナ州の虚血性心疾患による死亡率は高いという指摘もある。

DMF を使用する零細な合成皮革工場で、労働者の心電図検査を行なった限定的な研究でも、心機能への有害作用に関し説得力のある証拠はみられなかった。交替制勤務の8名を検査したところ、1名に軽微な影響(勤務2時間後の孤立性心室期外収縮で“病的変化(pathological alteration)”を伴わないもの)が認められた(Taccola et al., 1981)。短報で、 $< 3\text{ppm} (< 9\text{mg}/\text{m}^3)$ でピーク値 $1500\text{ppm} (4500\text{mg}/\text{m}^3)$ の DMF に皮膚暴露を伴う暴露群で、心電図の変化が報告されているが、詳細は不明である(Kang-De & Hui-Lan, 1981)。

DMF 暴露労働者の横断研究では、頻脈、動悸などの心機能障害がしばしばみられる(Lyle, 1979; Lyle et al., 1979; Kang-De & Hui-Lan, 1981; Cirila et al., 1984; Fiorito et al., 1997)。アルコール摂取後には動悸がみられることもある(Lyle, 1979; Lyle et al., 1979; Fiorito et al., 1997)。

9.3 が ん

DMF 暴露に伴うがんの発生率および死亡率に関するデータは、精巣腫瘍の症例報告と、職業性暴露群の適切かつ詳細なコホートおよび症例対照研究に限られている(Chen et al., 1988a; Walrath et al., 1989)。アクリロニトリル繊維製造工場で、DMF 単独か DMF およ

びアクリロニトリル両方に暴露の可能性のある現従業員 3859 名を対象とするコホート研究では、口腔・咽頭、肺、前立腺、胃、神経系、膀胱の各がんの発生率は暴露値と、一部の腫瘍においては暴露期間とも相関性があるとみなされるため、この工場の数値を全国と比較した。暴露濃度は低(約 $<10\text{ppm}$ [$<30\text{mg}/\text{m}^3$])、中(ときに $>10\text{ppm}$ [$30\text{mg}/\text{m}^3$])、高の 3 群に分かれるが、定量的データは記載されていない(Chen et al., 1988a)。もう 1 件の症例対照試験では、DMF の製造工場、インク溶剤として使用した工場、アクリル繊維紡糸液として使用した 2 工場の計 4 工場の約 8700 名を対象に、口腔・咽頭($n=39$)、肝臓($n=6$)、前立腺($n=43$)、精巣($n=11$)の各がんおよび皮膚の悪性黒色腫($n=39$)について検討した(Walrath et al., 1989)。

Ducatman ら(1986)の報告によると、1981~1983 年にかけて F4 ファントムジェット機の外装および電気関係の補修を担当していた 153 名の白人男性に、精巣胚細胞腫瘍が 3 例発生した。これを受けて、別地域の F4 ファントムと他機種航空機の修理工場各 1 ヶ所について調査が行われた。1970~1983 年の間、当該 F4 ファントム業者の 680 名中 4 名で精巣胚細胞がん(期待値 1)が診断された。他の工場からの報告はない。以上の 7 名は全員航空機修理の長い経験があり、3 工場とも日常的に溶剤の暴露があるが、F4 ファントムジェット補修工場にのみ特徴的なのは、DMF 含有率 80%の溶媒を使用していた点である(残りの成分は不明)。3 名はこの混合溶剤への暴露が確実で、3 名は疑いにとどまる。7 例中 5 例は精上皮腫、2 例は胎児性がんであった。

Levin ら(1987)と Frumin ら(1989)は、米国のある皮なめし業で精巣胎児性がんを 3 例報告している。DMF 以外にも精巣毒性を示す 2-エトキシエタノール(2-ethoxyethanol)および 2-エトキシエタノールアセタート(2-ethoxyethanol acetate)など、多様な染料および溶剤が使用されていた。潜伏期は 8~14 年であった。精巣がん 3 例が報告された皮なめし業の従業員 83 名を対象にスクリーニングを行ない、さらに 51 名が確認されたが、その他のがんは発見されなかった(Calvert et al., 1990)。

アクリロニトリル繊維工場でがん発生率を調べ、会社および全国平均との比較を試みた。DMF にのみ暴露した 2530 名の現従業員に、精巣がん発生率の上昇は認められなかった。このコホートのデータと、DMF およびアクリロニトリル両方に暴露した 1329 名のデータをまとめても、精巣がんの発生は 1 名のみ(期待値 1.7)であった(信頼区間[CT]は不明)(Chen et al., 1988a)。

上記の症例対照研究で、DMF を製造・使用していた 4 工場の計約 8700 名で、精巣がん(オッズ比=0.91; 95%CI=0.1~8.6; 確認症例数=11)の増加はみられなかった(Walrath et al., 1989, 1990)。各例に、年齢、性別、給与クラス、工場規模をマッチングした 2 名の対

照を設定した。職種・作業区域の組合せとモニタリングデータに基づくと、DMF の暴露状況は低または中分類と考えられた。

Chen ら(1988a)は DMF 単独またはアクリロニトリルとの混合暴露を受けた 3859 名に、前立腺がんの有意な増加(10 名に対し会社単位の期待値 5.1 および全国的期待値 5.2; 両比較とも $P < 0.10$)を認めた。しかし、DMF 単独暴露群(2530 名)をみたとき、標準化発生率(SIR)(4 名:期待値 2.4)は有意ではない。4 工場 8700 名の DMF 暴露群の症例対照研究では前立腺がんのオッズ比上昇は有意ではなかった(1.48; 95%CI = 0.59~3.74; 43 症例)(Walrath et al., 1989, 1990)。4 工場について個別に分析すると、発生率が上昇したのは 1 工場だけで、DMF 暴露レベルおよび症例数は他工場より少なかった。みなし潜伏期間で調整してもオッズ比に変更はなかった。暴露期間との関連は認められない。

Chen ら(1988a)は、DMF に暴露した 2530 名の労働者でみられた、口腔・咽頭がんの有意な増加(9 名:期待値 1.6; $P < 0.10$)についても報告している(信頼区間は不明)。アクリロニトリルとの混合暴露を受けた 1329 名のデータを合せると、会社単位(期待値 3.2; $P < 0.01$)の比較では有意な増加(11 名)であったが、全国(期待値 6.6)とでは有意性は認められなかった。暴露値・期間との関係は認められなかった。全例が多量・長期間の喫煙者であった。上記の 4 工場での症例対照研究では、口腔・咽頭がんのリスクは上昇していなかった(オッズ比=0.89; 90%CI=0.35~2.29; 39 例)(Walrath et al., 1989, 1990)。

9.4 遺伝毒性

ヒトの DMF 遺伝毒性を検討した研究は 7 件確認できた。4 件について IARC(1999)が精査し、以下のように報告している。

Berger ら(1985)の報告によると、DMF、NMF、ジメチルアミン暴露群のリンパ球染色体異常(CA)は 20 名で、同工場の非暴露群(18 名)より高率であった(1.4%対 0.4%; 統計的有意性については不明)。血液サンプリング 1 年前の平均濃度は、DMF 12.3mg/m³、NMF 5.3mg/m³、ジメチルアミン 0.63mg/m³であった。しかし、対照群の染色体切断は異常に低値であった。IARC 作業グループは喫煙の影響が検討されていないと指摘している。

CA の発生率は、約 40 名の DMF 暴露労働者のリンパ球のほうが詳細不明の対照群より高かった(2.74~3.82%対 1.10~1.61%; $P < 0.05$)。DMF 暴露濃度は 150~180mg/m³であった。労働者は微量のメチルエチルケトン、酢酸ブチル、トルエン、シクロヘキサノン、キシレンにも暴露している。技術的な改良により DMF 濃度が低減すると(35~50mg/m³)、異常細胞の出現率は 1.49~1.59%まで下がった(Koudela & Spazier, 1981)。

Sram ら(1985)は抄録で、DMF 暴露した労働者で末梢リンパ球の CA 増加を確認できなかったと報告しているが、詳細は不明である。

Seiji ら(1992)の報告によると、皮革工場で 3 種の濃度の DMF(0.3~5.8ppm[0.9~17.4 mg/m³])に暴露した 22 名の女性の血液中 SCE 率平均値は、同工場の性別、年齢、居住地をマッチングした非暴露対照 22 名より高かった。いずれも喫煙・飲酒習慣はなかった。SCE の発生率は中・高暴露群で用量依存性に有意に上昇した。

IARC(1999)は以上の検討を検証し、“職業性に暴露したヒトの細胞遺伝学的損傷を認めるデータは、説得力があるとは言えない”と結論づけている。

関連報告として、詳細が示されていない抄録(Haber et al., 1990)も含め 3 件が IARC (1999)によって確認されている。以下に、適切な報告がなされている 2 件について記す。

Major ら(1998)は濃度不明の DMF やアクリロニトリルに 3~10 年間、職業性に暴露した労働者について報告している。末梢リンパ球の CA は非暴露対照より増加していた(下記参照)。7 ヶ月間の暴露後(DMF 0.2~8ppm[0.6~24mg/m³]およびアクリロニトリル 0~17.6mg/m³)、暴露群の発生率は 5.1%に上昇したが、20 ヶ月までそれ以上の上昇はなかった。SCE の発生率は 20 ヶ月におよぶ試験の開始時には対照群より高く、7 ヶ月後と 20 ヶ月後にも高いままだった。不定期 DNA 合成(UDS)は試験開始時、対照と同様であったが、7 ヶ月では暴露群で上昇していた。アクリロニトリル同時暴露だけでなく、試験時の喫煙歴は交絡因子となり、CA と SCE は非喫煙暴露群より喫煙暴露群のほうが有意に多かった。それでも 7 ヶ月での CA は、非喫煙者では対照群より暴露群のほうが、また喫煙者では対照群より暴露群のほうが有意に高かった。

Cheng ら(1999)は樹脂合成工場労働者の末梢リンパ球の SCE 発生頻度を測定した。9 名の低濃度群と(中央値 5.2ppm[15.6mg/m³]; 0.9~5.3ppm[2.7~15.9mg/m³])、20 名の高濃度群(中央値 24.8 ppm(74.4mg/m³); 11.4~83.3ppm[34.2~249.9mg/m³])に分けた。両群に差異はなく、対照群も設定されていない。

IARC の検証以降、遺伝毒性のデータベースに重要な研究結果は加えられておらず、IARC(1999)は説得力のある証拠は得られていないと考えた。確かに総合的に考え合せると、以上の研究結果は一貫性を欠き、暴露の違いによっても説明はつかない。

10. 実験室および自然界の生物への影響

一連の生物種を用い、DMF について毒性試験が数件実施されている。陸生・水生生物でもっとも感受性の高いエンドポイントを以下に示し、表 5 にまとめた。

10.1 水生環境

原生動物、藍藻、珪藻、緑藻、大型植物、軟体動物、貧毛類(ミミズ類)、甲殻類、昆虫幼虫、魚類などの一連の生物について、多数の研究がなされている。

4 種の魚類の 50%作用濃度(EC₅₀)および 50%致死濃度(LC₅₀)は、おおよそ 7100~12000 mg/L であった(Batchelder, 1976; Johnson & Finley, 1980; Call et al., 1983; Poirier et al., 1986; Groth et al., 1994)。もっとも感受性の高い魚類はブルーギル(*Lepomis macrochirus*)とみられ、LC₅₀は 7100~7500mg/L であった。

オオミジンコ(*Daphnia magna*)やさまざまな昆虫幼虫など、水生無脊椎動物の試験が実施された。オオミジンコは無脊椎動物中もっとも感受性が高いとみられ、NOEL は 1140 mg/L であった。オオミジンコの急性エンドポイント(EC₅₀ および LC₅₀)は 12400~15700 mg/L であったが、慢性試験では死亡のエンドポイントは 1140~3721mg/L であった(Call et al., 1983; Leblanc & Surprenant, 1983; Adams & Heidolph, 1985; Poirier et al., 1986; Ziegenfuss et al., 1986; Sebaugh et al., 1991)。さまざまな昆虫幼虫の 48 時間 LC₅₀ は非常に高く、33500~36200mg/L であった(Call et al., 1983; Poirier et al., 1986; Ziegenfuss et al., 1986)。

藻類中もっとも感受性の高いのは緑藻類セレンストラム(*Selenastrum capricornutum*; 現学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*)とみられ、生長阻害に対する 14 日間 NOEC は 480mg/L であった(Hughes & Vilkas, 1983)。その他の 2 種の緑藻では 8900~10000mg/L であった(Stratton & Smith, 1988; El Jay, 1996)。Peterson ら(1997)によると、珪藻類であるササノハケイソウ種(*Nitzschia* sp.)の生長阻害 IC₂₅ は 6200mg/L であった。同試験では、藍藻の感受性がもっとも低く、生長阻害に対する IC₂₅ は 3 種で 7000~15100mg/L を示し(Peterson et al., 1997)、過去のデータとの食い違いを示した(Stratton, 1987)。Peterson ら(1997)の試験の質(quality assurance/quality control)は非常に高く、以上のデータは藍藻についてもっとも信頼のおける毒性データとして考えることができる。

Rajini ら(1989)は、DMF 急性暴露(10 分間および 4 時間)に対する繊毛原生動物ゾウリムシ(*Paramecium caudatum*)の致死反応を観察した。4 時間 LC₅₀ は 20465mg/L であった。

最近の研究では、繊毛原生動物ネジレグチミズケムシ(*Spirostomum ambiguum*)の奇形に対する EC₅₀は8190~9870mg/Lで、LC₅₀は19700~31700mg/Lであった(Nalecz-Jawecki & Sawicki, 1999)。

発光細菌 *Vibrio fischeri*、よくみられるヨーロッパエビジャコ(*Crangon crangon*)、カレイ目ウィンターフラウンダー(*Pleuronectes americanus*)などの海洋生物で試験が実施されている。*V. fischeri*の発光低下に対しては、5分間 EC₅₀は20000mg/Lで(Curtis et al., 1982)、Harwood²¹による15分間暴露での値(13260~14830mg/L)と同程度である。同データでHarwood²¹が得た IC₂₅は5830~6730mg/Lであった。

Portmann および Wilson(1971)の報告によると、ヨーロッパエビジャコの LC₅₀は >100mg/L であった。

10.2 陸生環境

陸生の維管束植物(シダ植物と種子植物)に対する DMF 毒性について、情報はほとんどない。Szabo(1972)によると、DMFはコムギとマメの種子発芽を1%(約10000mg/L)では阻害せず、5%(約50000mg/L)では阻害したとするが、データの質の評価法についてほとんど情報が提供されていない。水生被子植物であるコウキクサ(*Lemna minor*)の IC₂₅は4900mg/Lであることから、陸生被子植物はDMFに感受性が高くないと考えられる(Peterson et al., 1997)。陸生でもっとも感受性が高い生物は、生長阻害に対する EC₅₀が4840mg/Lである土壌真菌キンカクキン属 *Sclerotinia homeocarpa* とみられる(Stratton, 1985)。

野生生物に対する DMF の影響に関する情報は確認されていないものの、実験動物に関する研究の総説論文(WHO, 1991)の結論では、各種生物に対する DMF の急性毒性は低い。最近では2年間の慢性吸入試験が1件だけ確認され(Malley et al., 1994)、体重および臨床検査値の変化に基づく、DMF 吸入後の LOEC は25ppm(75mg/m³)であった。

11. 影響評価

²¹ M. Harwood, Environment Canada から A. Chevrier, Environment Canada 宛ての私信, 1997年12月2および5日付.

表5 DMFの生物毒性

生物種	ラテン名	エンドポイント	範囲	参考文献
細菌	<i>Vibrio fischeri</i>	5時間EC ₅₀ 光産生	20000mg/L	Curtis et al. (1982)
細菌	<i>Vibrio fischeri</i>	15時間IC ₅₀ 発光阻害 15時間IC ₂₅ 発光阻害	13260~14830mg/L 5830~6730mg/L	Harwood ^a
原生動物	<i>Paramecium caudatum</i>	4時間LC ₅₀ 致死	20465mg/L	Rajini et al. (1989)
原生動物	<i>Spirostomum ambiguum</i>	24時間EC ₅₀ 変形 24時間LC ₅₀ 致死 48時間EC ₅₀ 変形 48時間LC ₅₀ 致死	9870mg/L 31700mg/L 8190mg/L 19700mg/L	Nalecz-Jawecki & Sawicki (1999)
藍藻植物	<i>Nostoc</i> sp.	10~14日間EC ₅₀ 生長阻害試験	<480mg/L	Stratton (1987)
藍藻植物	<i>Anabaena</i> sp.	10~14日間EC ₅₀ 生長阻害試験	<480mg/L	Stratton (1987)
藍藻植物	<i>Anabaena cylindrica</i>	10~14日間EC ₅₀ 生長阻害試験	<480mg/L	Stratton (1987)
藍藻植物	<i>Anabaena variabilis</i>	10~14日間EC ₅₀ 生長阻害試験	<480mg/L	Stratton (1987)
藍藻植物	<i>Anabaena inaequalis</i>	10~14日間EC ₅₀ 生長阻害試験	5700mg/L	Stratton (1987)
藍藻植物	<i>Anabaena flosaquae</i>	48時間IC ₂₅ 生長阻害	15100mg/L	Peterson et al. (1997)
藍藻植物	<i>Microcystis aeruginosa</i>	48時間IC ₂₅ 生長阻害	7000mg/L	Peterson et al. (1997)
藍藻植物	<i>Oscillatoria</i> sp.	48時間IC ₂₅ 生長阻害	10400mg/L	Peterson et al. (1997)
珪藻植物	<i>Nitzschia</i> sp.	48時間IC ₂₅ 生長阻害	6200mg/L	Peterson et al. (1997)
緑藻植物	<i>Selenastrum capricornutum</i>	48時間IC ₂₅ 生長阻害	7700mg/L	Peterson et al. (1997)
緑藻植物	<i>Selenastrum capricornutum</i>	72時間IC ₂₅ 生長(細胞数)	3420~6280mg/L	Harwood ^a
緑藻植物	<i>Selenastrum capricornutum</i>	4日生長	5000mg/Lで阻害	El Jay (1996)
緑藻植物	<i>Selenastrum capricornutum</i>	生長阻害NOEC	480mg/L	Hughes & Vilkas (1983)
緑藻植物	<i>Selenastrum capricornutum</i>	4日生長	1000mg/Lで刺激	El Jay (1996)
緑藻植物	<i>Chlorella vulgaris</i>	4日生長	10000mg/Lで阻害	El Jay (1996)
緑藻植物	<i>Chlorella vulgaris</i>	4日生長	10000mg/Lで刺激	El Jay (1996)
緑藻植物	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	10~14日間EC ₅₀ 生長低下	8900mg/L	Stratton & Smith (1988)
コウキクサ	<i>Lemna minor</i>	7日間IC ₂₅ 生長阻害	4900mg/L	Peterson et al. (1997)

表5(続き)

生物種	ラテン名	エンドポイント	範囲	参考文献
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	急性毒性48時間EC ₅₀ 不動	14500mg/L	Poirier et al. (1986)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	急性毒性48時間EC ₅₀ 生存および致死	15700mg/L	Adams & Heidolph (1985)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	急性毒性48時間LC ₅₀ 致死	14400mg/L	Ziegenfuss et al. (1986)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	急性毒性48時間LC ₅₀ 致死	14530mg/L	Call et al. (1983)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	急性毒性48時間EC ₅₀ 不動	13100mg/L	Sebaugh et al. (1991)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	慢性毒性21日間EC ₅₀ 生存および致死	3721mg/L	Adams & Heidolph (1985)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	慢性毒性21日間NOEL/LOEC生存および致死	1500~3000mg/L	Adams & Heidolph (1985)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	慢性毒性28日間NOEL生存および致死	1140mg/L	Leblanc & Surprenant (1983)
オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>	急性毒性48時間EC ₅₀ 生存および致死	12400mg/L	Leblanc & Surprenant (1983)
昆虫幼虫	<i>Paratanytarsus parthenogeneticus</i>	48時間EC ₅₀	36200mg/L	Poirier et al. (1986)
昆虫幼虫	<i>Tanytarsus dissimilis</i>	48時間LC ₅₀	36000mg/L	Call et al. (1983)
昆虫幼虫	<i>Chironomus tentans</i>	急性毒性48時間LC ₅₀ 致死	33500mg/L	Ziegenfuss et al. (1986)
ヨーロッパエビジャコ	<i>Crangon crangon</i>	LC ₅₀	>100mg/L	Portmann & Wilson (1971)
ニジマス	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	急性毒性96時間LC ₅₀ 致死	9800~12000mg/L	Johnson & Finley (1980); Call et al. (1983); Poirier et al. (1986)
ウインターフラウンダー	<i>Pleuronectes americanus</i>	腸粘膜における酵素活性阻害	50000mg/L	Janicki & Kinter (1971)
ゼブラダニオ	<i>Brachydanio rerio</i>	急性毒性96時間LC ₅₀ 致死	8840mg/L	Groth et al. (1994)
ファットヘッドミノ	<i>Pimephales promelas</i>	急性毒性96時間LC ₅₀ 致死	9080~11400mg/L	Batchelder (1976); Call et al. (1983); Poirier et al. (1986)
ブルーギル	<i>Lepomis macrochirus</i>	急性毒性96時間LC ₅₀ 致死	7100~7500mg/L	Call et al. (1983); Poirier et al. (1986)
土壌菌類	<i>Sclerotinia homeocarpa</i>	EC ₅₀ キノコ生長阻害(対照50~70mm生長と比較)	4840mg/L	Stratton (1985)
土壌菌類	<i>Pythium ultimum</i>	EC ₅₀ キノコ生長阻害(対照50~70mm生長と比較)	10250mg/L	Stratton (1985)
土壌菌類	<i>Pestalotia sp.</i>	EC ₅₀ キノコ生長阻害(対照50~70mm生長と比較)	5970mg/L	Stratton (1985)
コムギおよび豆(種子)		発芽阻害	50000mg/L	Szabo (1972)
ラット		2年間吸入暴露NOEL(6時間/日、5日間/週)体重および生化学的パラメータの変化	75mg/m ³	Malley et al. (1994)

a カナダ環境省M. Harwoodより同省A. Chevrier宛て私信、1997年12月2日および5日付

11.1 健康への影響評価

11.1.1 危険有害性の特定と用量反応の評価

11.1.1.1 ヒトへの影響

実験動物での研究結果とも一致するように、職業性暴露による症例報告および横断研究のデータから、ヒトへの DMF 毒性の標的器官は肝臓であることが分かった。影響の特徴は実験動物での観察とも一致し、胃腸障害、アルコール不耐性、血清肝酵素の増加(AST、ALT、 γ -GT、AP)、組織病理学的影響(肝細胞壊死、クッパー細胞肥大、微小空胞変性、リソソーム複合体、多形性ミトコンドリア、散発性の脂肪肉芽腫を伴う脂肪変性)が認められた。用量反応に関する情報がある職業性暴露人口の横断研究では、最低濃度で血清肝酵素の増加が観察された。

限られたデータによると、職場環境での DMF 暴露に関して、身体部位を問わずがんのリスクが上昇するという説得力のある確実な証拠はない。精巣がんの症例報告はコホート・症例対照研究で確認されていない。DMF 暴露に関して、他の身体部位での腫瘍の増加は一貫して認められていない。

知りうる限り、(DMF および他の物質への)暴露労働者に関する研究結果はまちまちで、DMF 職業性暴露人口の遺伝毒性についても、一貫して説得力を示す証拠はほとんどない。研究全体をとおしても、観察パターンと暴露に応じるような一貫性はみられない。しかし、ある研究で用量反応関係が認められていることから、この分野はさらに研究を続ける価値があると思われるが、実験系の遺伝毒性に関するデータでは圧倒的に陰性の結果のほうが多い。

11.1.1.2 実験動物への影響

DMF は非標準的な試験での少ないデータに基づけば、急性毒性は低く、眼および皮膚に軽度から中等度の刺激を示す。入手できるデータは DMF の感作誘発性を特定するには不適切である。急性反復投与毒性試験では、DMF は一貫して肝毒性を示し、最低濃度・用量でも肝臓に影響がみられる。肝酵素の変化、肝重量の増加、細胞死へと至る進行性の組織病理学的変性、血清肝酵素の増加などである。これらの影響への感受性には種差があり、マウス>ラット>サルの順に大きい。

発がん性のデータベースはラットおよびマウスの適切なバイオアッセイ 2 件だけである

が、DMF の長期吸入暴露後にも腫瘍発生率は増加しなかった。遺伝毒性は広範な *in vitro* 試験に基づくと、遺伝子突然変異をはじめとし、その証拠の重みはほとんどが陰性で、少数の *in vivo* 試験のデータベースでも同様である。

DMF が繁殖に対し有害な影響を誘発したのは、肝臓への有害影響を示したときより濃度が高くなるか高いときに限られた。適切な実施と報告がなされた、主として最近の発生毒性研究では、胎児毒性および催奇形性はつねに母体毒性を示す濃度および用量でのみ観察された。

現在あるデータは、神経学的、免疫学的な影響、あるいは皮膚感作性を評価するには適切さを欠く。

以下の指針は、関係当局が暴露限界を導き出したり、環境媒体の質を判断する基礎となる。

11.1.2 耐容濃度または指針値の設定基準

動物でもヒトでも DMF 暴露の標的器官は肝臓で、主たる代謝組織で反応性中間体が示す局所作用とも矛盾がない。データによると、想定される毒性経路で代謝された DMF の割合には、実験動物とヒトの間に相当のばらつきがあり、結果からヒトのほうが DMF 作用に敏感であると考えられた。また、労働者の肝毒性と関連パラメータに対する暴露反応の、少なくとも大まかな方向を示す基礎的データがあるので、耐容濃度(TC)はヒトの吸入に関するデータに基づくものの、これらの値は予想される経皮吸収を考慮していないことには留意する必要がある。比較のため、動物実験による肝への影響について用量反応分析が示されている。一般的な環境における暴露はおもに大気を通じて起きると考えられるので、このセクションでは吸入毒性に関する広範なデータベースを中心に取り上げたい。

暴露反応に関し若干の情報が提供された職業性暴露人口の横断研究で、最低濃度で示された肝臓への影響は血清肝酵素の増加である。暴露反応に関する結果はどの研究でも一致しており、血清肝酵素の増加は 1~6ppm(3~18mg/m³)では観察されていない。暴露濃度が高くなると(>7 ppm[>21mg/m³])、血清肝酵素は一貫して増加する。Cirila ら(1984)の報告では、7ppm(21mg/m³)に暴露した労働者 100 名の血清 γ -GT は有意に増加した。同様に、Fiorito ら(1997)によると、7ppm(21mg/m³)に暴露した労働者の血清中の ALT、AST、 γ -GT、AP は有意に増加する。

Catenacci ら(1984)によると、5年以上勤務経験がある労働者の SGOT、SGPT、 γ -GT

の血清値に相違はなかった。平均 TWA 6ppm(18mg/m³)に暴露した少数($n=28$)の対象で否定的な結果が得られたのは、試験の検定力が足りなかったため、Cirila ら(1984)や Fiorito ら(1997)の結果と必ずしも一致していないわけではない。

最小毒性量(LOAEL)である 7ppm(21mg/m³)に基づく、TC²²は以下の式で導かれる。

$$\begin{aligned} TC &= \frac{7\text{ppm}}{50} \times 8/24 \times 5/7 \\ &= 0.03\text{ppm}(0.1\text{mg}/\text{m}^3) \end{aligned}$$

- ・ 7ppm(21mg/m³)は主として DMF に暴露した労働者の血清肝酵素増加に対する LOAEL で、Cirila ら(1984)と Fiorito ら(1997)が報告した数字である。数種の血清肝酵素の少量の増加はごくわずかな有害作用としか考えられていないことには留意すべきで、関連する肝への障害は暴露を中止すると元に戻るとみられる。
- ・ 8/24 と 5/7 はそれぞれ 8 時間/日と 5 日間/週の継続暴露への変換係数である。
- ・ 50 は不確実係数(×10 は感受性のあるサブグループを含む、同一種内[個体間]²³の差に対し、×5はおもに生涯暴露より短期のものを換算するため。TCはLOAELに基づくが、観察された有害性はごく軽微と考えられる)。

ここで設定した TC の基礎データではないが、動物実験の結果を用量反応分析することで、いくつかの重要な観察が得られた(添付資料 4 参照)。吸入後にラットおよびマウスに肝作用が示される範囲でもっとも低いベンチマークを示したのは、ラットおよびマウスの肝臓における組織病理学的変化で、労働者対象の研究で肝機能に作用を示した値よりは高い値だが、同じ範囲に収まっている。しかし、基礎とした影響の性質から(血清肝酵素の増加対組織学的影響)、ヒトのベンチマークは厳密には同程度ではないということに留意すべきである。

もうひとつ明らかなことは、中期～長期試験では影響の進行がみられるということで、暴露が長期におよぶと重症度も高くなる(中期および長期試験のさまざまな病変に対するベンチマークの最低値は類似するが)。

²² “耐容濃度(tolerable concentration)”とは、IPCS(1994)が定義した“耐容摂取量(tolerable intake)”と同義で、“生涯を通じて摂取しても健康には影響の出ないと考えられる推定量”である。

²³ 現在ある定量データは、この不確実因子に対するデフォルト値をデータからの値と置き換えるには不十分である(IPCS, 1994)。

11.1.3 リスクの総合判定例

DMF の用途、放出パターン、環境内運命のため、間接暴露によるヒトの健康リスクの特徴を見極めるために、工業的汚染源近隣の大気暴露集団に焦点が当てられている。

カナダなどサンプル国の年間 20 トン未満、また一般的に場所を問わず 1 トン未満の負荷で、一定の放出が継続的に行なわれると、点汚染源近傍では低濃度の DMF 長期暴露が見込まれる(カナダ最悪例の推定値 $0.11\text{mg}/\text{m}^3$)。カナダでは大気中 DMF 濃度の経験的データがないため、推定暴露量(EEV)はカナダの最大排出源の放出データを基に、慎重な想定を重ねて計算された。

1 ヲ所で報告された最大の年間放出量は 1 日ベースで表わされる($12.7 \text{ トン}/\text{年}=0.0348 \text{ トン}/\text{日}$ または $3.48 \times 10^7 \text{ mg}/\text{日}$)。慎重に見積もると、DMF の 1 日の放出量は点汚染源を中心に半径 1km の円柱内に収まると見込まれる。1km 以内の拡散というのは、多くの理由から慎重に見積もった結果といえよう。まず、最大の排出は工業・農業の混在地域で発生している(Environment Canada, 1999b)。当該地点はアスファルトで舗装され、排出源近傍では野生の植物や哺乳類が見かけられることはまずない。また、DMF に特異的な拡散挙動は汚染源近傍では記録されていないが、拡散モデリングの結果から、他の場所から排出された別の汚染物質では、工業的汚染源から数キロ内で急速に濃度が低下する傾向がみられる(Davis, 1997; Thé, 1998 など)。

一般に有機化合物は夜間に 100m を超えて上昇することはなく、日中は 1000m を超えることもあると考えられる²⁴。内輪に見積もった 100m という数字は、1 日を通して暴露濃度を推計するさいの天井値として使用される。

以上のことから拡散体積は、高さ 100m 半径 1km の円柱に相当する $3.14 \times 10^8 \text{ m}^3$ と計算される。日中放出量は $3.48 \times 10^7 \text{ m}^3$ で、大気中 DMF 濃度の日中増加量は $0.11 \text{ mg}/\text{m}^3$ と推計される。円柱内の大気中濃度はこの日中増加量 $0.11 \text{ mg}/\text{m}^3$ より少ないとみられるので、安全側に寄った EEV として用いられる。昼間は DMF とヒドロキシ基が反応するため濃度は低下するであろう。DMF 分解半減期は 1 週間以上におよぶことがあるので、他に損

²⁴ N.J. Bunce, University of Guelph, Guelph, Ontario より A. Chevrier, Environment Canada 宛ての覚書, 1998 年 6 月 1 日付.

失過程がなく日中継続的なインプットがあれば、円柱内の DMF は増加することになる。しかしフガシティモデルでは、大気濃度を決定するのは移流過程、すなわち降雨と風である。基本的に風速 1km/時という滞留条件下でも、円柱外での DMF 移流速度は速いので、定常濃度は 0.01mg/m³ 以下になる。標準的な平均風速 10km/時では、円柱内の DMF 濃度から係数約 100 を減じる。一般的に EEV 0.11mg/m³ という数字は、他国での測定値を上回るか同等である。

サンプル国の最大排出源直近の大気濃度は、最悪を想定した場合 0.11mg/m³ と見積もられ、大半の条件で期待値の 10~100 倍の値で、暴露労働者の血清肝酵素の増加に基づく TC(0.1mg/m³)を大幅に超すことはない。

11.1.4 ヒトの健康リスク判定における不確実性および信頼度

サンプル国での点汚染源近傍の DMF 大気中濃度の推定値は、ヒトの健康リスク判定の基となるが、非常に不確実で(§ 11.2.3 の不確実性に関する考察を参照)、慎重な数字になりやすいが、他国での最高濃度測定値とは一致する。こうした点汚染源近傍と住宅地域の予測濃度の関係も不明である。現在のモニタリングデータに基づき、DMF に対する一般住民の暴露を判定するのは適切ではない。

ヒトおよび動物の実験による研究からも、肝臓が DMF 毒性の標的器官であるという確証が得られている。おもに男性を対象とする、労働者の肝への影響に関する横断研究は、他物質との同時暴露や、ときには個人別の観察データがないなどのデータ不足によって影響を受ける。しかし、最小の有害作用を示す量については多くの研究で驚くほどの一致がみられる。職業性暴露人口の血清肝酵素増加に基づき導き出された TC が、安全側に寄った数値とみられるのは、付加的な経皮暴露を考慮していないからである。

DMF 暴露人口で精巣がん症例の報告があるが、これらの所見は疫学的に検証されておらず、DMF はヒトの発がん物質であるとは考えにくい。

11.2 環境への影響評価

11.2.1 陸生生物の評価エンドポイント

サンプル国で DMF の大半は大気に放出されているとみられるので、DMF の大気中運命から、生物相は主として大気中で DMF に暴露され、表層水、土壌、底生生物からの暴露は少ないとみられる。以上のことに加え、広範な水生・土壌生物に対する DMF 毒性は

低いことから、カナダの表層水、土壌、地下水において、毒性量の DMF に生物が暴露する可能性は低い。したがって環境のリスク判定は、大気中の DMF に直接暴露する陸生生物に焦点をあてることにする。

陸生植物は大気中で直接接触により DMF に暴露するが、葉に貯まる降雨からの拡散も暴露源になると考えられる。陸生維管束植物に対する DMF 毒性に関するデータは見あたらない。種子、土壌菌類、水生大型被子植物は、高・低木など樹木一般や、その他の植物の感受性の指標として用いられる。これらの生物中もっとも感受性が高いとみられるのは土壌菌類キンカクキン属 *Sclerotinia homeocarpa* で、生長阻害に対する EC₅₀ は 4840mg/L である(Stratton, 1985)。作用濃度がおおむね高いことから、陸生植物は DMF に対する感受性がとくに高いとはいえない。

DMF の大半は大気に放出され、生物蓄積は見込まれないので、野生生物におよぼす影響はおもに点汚染源近傍での吸入による直接暴露から生じる。現在の情報では、カナダ東部にいる小型～中型程度の哺乳類の行動圏は、一般に 1km² よりはるかに小さい(Banfield, 1974; Burt & Grossenheider, 1976; Forsyth, 1985; US EPA, 1999)。対照的に、郊外でよくみられるアライグマの行動圏には数 km²～数千 km² と大きなばらつきがある(Burt & Grossenheider, 1976; US EPA, 1999)。したがって、小型哺乳動物は汚染現場の周囲数 km 圏で高濃度の DMF に長期間さらされることになるが、移動性が高い中型動物の平均暴露濃度はそれより低いとみられる。

野生生物に対する DMF の影響に関する情報は見あたらない。DMF 吸入暴露を受ける小型～中型程度の哺乳動物の影響調査は、動物実験で代用できよう。

11.2.2 環境リスクの総合判定例

EEV の計算式は § 11.1.3 に示す。

暴露経路の分析とそれに伴う敏感な受容体の確認が、環境評価エンドポイントの選択の基礎となる(ある魚類群集における敏感な魚種の生殖への有害作用など)。各エンドポイントに、慎重な推定暴露量(EEV)を選択し、critical toxicity value(CTV、最小毒性値)を調整係数で除して推定無作用量(estimated no-effect value)(ENEV)を得る。生態学的リスクの有無を決める各評価エンドポイントについて、ときには過度にもなる安全側に寄った商(EEV/EMEV)を求める。

マウスで得られた長期(18 ヶ月)吸入最小毒性濃度(LOAEC)は 75mg/m³ で、小型哺乳動

物に対する暴露の CTV として用いる。この値は、多数の実験動物種で実行された短時間・長期試験の膨大なデータから選択された。～1200mg/m³の暴露濃度では生存への直接的な影響だけでなく、血液学的変化や発情周期への影響も観察されないが、75mg/m³では肝細胞性肥大、肝単細胞壊死、肝クッパー細胞の過形成／色素沈着が増加した(Malley et al., 1994)。このような影響が集団規模で野生生物種に直接に発現することはないが、したがって ENEV は 5 まで下げた調整係数で CTV を除して得る。この係数は低い作用量は無作用量に外挿するさいの根拠となり、実験室の数値を野外環境に適用したり、感受性の種間および種内の差といった外挿を取り巻く不確実性をも計算に入れることができる。以上のことから、15mg/m³という ENEV が導かれる。したがって、EEV が 0.11mg/m³なので、EEV/ENEV は 0.007 になる。この慎重に導き出した数字は 1 に満たないため、サンプル国の陸生生物に DMF の有害作用がおよぶことはないと思われる。

11.2.3 不確実性に関する考察

この環境リスク評価を不確実なものにする要素が多数みられる。

計算されたヘンリー定数は不確実で、溶解度も測定できない。感度分析をふまえると、フガシティに基づく分配係数推定値は、ヘンリー定数とされた値に左右される²⁵。

カナダ排出源近傍の大気中の数値は不明である。したがって EEV は放出時の情報を基に見積もられた。しかし、この EEV は他国での測定濃度最大値とおおむね一致する。この評価で計算され用いられた値より、サンプル国の DMF 濃度が高くなることはないと考えられる。大気圏では選択された箇所での放出量は、他のどの箇所よりはるかに大量で、最悪のシナリオが考えられる。水圏では、水中への放出が確認されることは少なく、大気から水への DMF の分配が少ないため濃度は低いと考えられる。流出・漏出量が少なくても土壌や地下水の DMF 濃度が上昇することもあるとみられるが、現在の情報ではそのような放出は少なく、まれと考えられる。

陸生生物に対する DMF の影響については、維管束植物に対する毒性データはないものの、種子および水生大型植物に対するデータから、陸生植物はとくに DMF に敏感ではないと考えられる。陸生植物への影響については、DMF が裸子植物、被子植物などの維管束植物には有害ではないことが証拠から裏づけられている。

²⁵ A. Bobra, AMBEC Environmental Consultant より Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada に提出された覚書およびモデリング報告, 1999.

現在の実験哺乳動物に対する毒性データを、野生生物への影響に外挿するにあたっては不確実な部分がある。これらの不確実性を計上するため、ENEVを得るための環境リスク評価では調整係数を用いた。

12. 国際機関によるこれまでの評価

IARC(1999)は、DMF をヒトに対し発がん性を示さないとするグループ 3 に分類した。DMF のヒトに対する発がん性については、不適切な証拠しかない。実験動物では DMF に発がん性はないとする証拠がある。

参考文献

- Adams WJ, Heidolph BB (1985) Short-cut chronic toxicity estimates using *Daphnia magna*. In: Cardwell RD, Purdy R, Bahner RC, eds. *Aquatic toxicity and hazard assessment: seventh symposium*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 87–103 (ASTM Special Technical Publication 854).
- Agrelo C, Amos H (1981) DNA repair in human fibroblasts. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 528–532 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Amster MB, Hijazi N, Chan R (1983) Real time monitoring of low level air contaminants from hazardous waste sites. In: *National Conference on Management of Uncontrolled Hazardous Waste Sites*, 31 October – 2 November 1983, Washington, DC. Silver Spring, MD, Hazardous Materials Control Research Institute/ Consultants, pp. 98–99.
- Angerer J, Göen T, Krämer A, Käfferlein HU (1998) *N*-Methyl carbamoyl adducts at the *N*-terminal valine of globin in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide. *Archives of toxicology*, 72:309–313.
- Antoine JL, Arany J, Léonard A, Henrotte J, Jenar-Dubuisson G, Decat G (1983) Lack of mutagenic activity of dimethylformamide. *Toxicology*, 26:207–212.
- Arena N, Santacruz G, Alia EF, Baldus M, Corgiolu T, Alia EE (1982) [Structural and ultrastructural changes to the myocardium in rabbits exposed to dimethylformamide vapour.] *Bollettino della Societa Italiana di Biologia Sperimentale*, 58:1496–1501 (in Italian).
- Atkinson R (1988) Estimation of gas-phase hydroxyl radical rate constants for organic chemicals. *Environmental toxicology and chemistry*, 7:435–442.
- Baker RSU, Bonin AM (1981) Study of 42 coded compounds with the *Salmonella*/mammalian microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 249–260 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Banfield AWF (1974) *The mammals of Canada*. Toronto, Ontario, University of Toronto Press.
- BASF (1984) *13-week oral toxicity (feeding) study with dimethyl formamide (DMF) in beagle dogs with cover sheet dated 061289*. BASF Aktiengesellschaft. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (TSCA Submission EPA Document No. 86-890000633).

- Batchelder TL (1976) *Evaluation of dimethylformamide in the aquatic environment (final report) (sanitized)*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA No. 86-890001140S).
- Becci PJ, Voss KA, Johnson WD, Gallo MA, Babish JG (1983) Subchronic feeding study of *N,N*-dimethylformamide in rats and mice. *Journal of the American College of Toxicology*, 2:371–378.
- Begert A (1974) Biological purification of dimethylformamide-containing industrial sewage. *Vom Wasser*, 43:403–432.
- Berger H, Haber I, Wünsch G, Bittersohl G (1985) [Epidemiologic studies of exposure to dimethylformamide.] *Zeitschrift für die Gesamte Hygiene und ihre Grenzgebiete*, 31:366–368 (in German) [cited in IARC, 1999].
- Brooks TM, Dean BJ (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 261–270 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Brugnone F, Perbellini L, Gaffuri E (1980) *N,N*-Dimethylformamide concentration in environmental and alveolar air in an artificial leather factory. *British journal of industrial medicine*, 37:185–188.
- BUA (1994) *N,N-Dimethylformamide*. GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance. Stuttgart, German Chemical Society, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, December 1991 (BUA Report No. 84).
- Burt WH, Grossenheider RP (1976) *A field guide to the mammals of North America north of Mexico*, 3rd ed. Boston, MA, Houghton Mifflin Company.
- Buylaert W, Calle P, DePaepe P, Verstraete A, Samyn N, Vogelaers D, Vandenbulcke M, Belpaire F (1996) Hepatotoxicity of *N,N*-dimethylformamide (DMF) in acute poisoning with the veterinary euthanasia drug T-61. *Human experimental toxicology*, 15:607–611.
- Cai SX, Huang MY (1979) [Investigation on occupational hazard in a butadiene monomer workshop of a *cis*-butadiene rubber plant.] *Journal of hygiene research*, 8(1):22–49 (in Chinese) [cited in WHO, 1991].
- Cai S-X, Huang M-Y, Xi L-Q, Li Y-L, Qu J-B, Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Ikeda M (1992) Occupational dimethylformamide exposure. 3. Health effects of dimethyl formamide after occupational exposure at low concentrations. *International archives of occupational and environmental health*, 63:461–468.
- Call DJ, Brooke LT, Ahmad N, Richter JE (1983) *Toxicity and metabolism studies with*

- EPA priority pollutants and related chemicals in freshwater organisms*. Duluth, MN, US Environmental Protection Agency (EPA-600/3-83-095).
- Calvert GM, Fajen JM, Hills BW, Halperin WE (1990) Testicular cancer, dimethylformamide, and leather tanneries. *Lancet*, 336:1253–1254.
- Carter JL, Young DA (1983) Biodegradation of chemical plant wastewater containing dimethylformamide. In: *Proceedings of the 38th Industrial Waste Conference*, 10–12 May 1983. Boston, MA, Butterworth Publishers, pp. 481–486.
- Casal Lareo A, Perbellini L (1995) Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide. II. Dimethylformamide and its metabolites in urine of exposed workers. *International archives of occupational and environmental health*, 67:47–52.
- Catenacci G, Grampella D, Terzi R, Sala A, Pollini G (1984) Hepatic function in subjects exposed to environmental concentrations of DMF lower than the actually proposed TLV. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 6:157–158.
- Chary S (1974) Dimethylformamide: a cause of acute pancreatitis? *Lancet*, ii:356.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1988a) Cancer incidence of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *Journal of occupational medicine*, 30:813–818.
- Chen JL, Fayerweather WE, Pell S (1988b) Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. *Journal of occupational medicine*, 30:819–821.
- Cheng T, Hwang S, Kuo H, Luo J, Chang M (1999) Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione *S*-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Archives of toxicology*, 73(4/5):282–287.
- Chieli E, Saviozzi M, Menicagli S, Branca T, Gervasi PG (1995) Hepatotoxicity and P-4502E1-dependent metabolic oxidation of *N,N*-dimethylformamide in rats and mice. *Archives of toxicology*, 69:165–170.
- Chivers CP (1978) Disulfiram effect from inhalation of dimethyl formamide. *Lancet*, i:331.
- Chudoba J, Pitter P, Madera V (1969) Biological oxidation of lower aliphatic amines and dimethylformamide. *Chemicky Prumysl*, 19:76–80.
- Cirla AM, Pisati G, Invernizzi E, Torricelli P (1984) Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 6:149–156.
- CITI (1992) *Biodegradation and bioaccumulation data on existing chemicals based on the CSCL Japan*. Tokyo, Chemicals Inspection and Testing Institute.

- Clay PF, Spittler TM (1983) Determination of airborne volatile nitrogen compounds using four independent techniques. In: *National Conference on Management of Uncontrolled Hazardous Waste Sites*, 31 October – 2 November 1983, Washington, DC. Silver Spring, MD, Hazardous Materials Control Research Institute/Consultants, pp. 100–104.
- Clayton JW, Barnes JR, Hood DB, Schepers GWH (1963) The inhalation toxicity of dimethylformamide. *American Industrial Hygiene Association journal*, 24:144–154.
- Conor Pacific Environmental (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared by Conor Pacific Environmental (formerly Bovar Environmental) and Maxxam Analytics Inc. for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741- 6705; Contract No. DSS File No. 025SS.H4078-6-C574).
- Cragin DW, Lewis SC, McKee RH (1990) A dominant lethal test of dimethyl formamide. *Environmental and molecular mutagenesis*, 15(Suppl.17):14 (Abstract 44).
- Craig DK, Weir RJ, Wagner W, Groth D (1984) Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug and chemical toxicology*, 7:551–571.
- Crump K (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk analysis*, 15(1):79–89.
- Crump KS, Van Landingham C (1996) *BENCH_C: A Fortran program to calculate benchmark doses from continuous data*. Ruston, LA, ICF Consulting.
- Curtis C, Lima A, Lozano SJ, Veith GD (1982) Evaluation of a bacterial bioluminescence bioassay as a method for predicting acute toxicity of organic chemicals to fish. In: Pearson JG, Foster RB, Bishop WE, eds. *Aquatic toxicity and hazard assessment: Fifth conference*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 170–178 (ASTM Special Technical Publication 766).
- Davis CS (1997) *Air dispersion modelling of phenol, final report*. Prepared by Bovar Environmental for the Chemicals Evaluation Division, Environment Canada, September (BE Project 74171-13).
- DMER, AEL (1996) Pathways analysis using fugacity modelling of *N,N*-dimethylformamide for the second Priority Substances List. Prepared for Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, by Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario, and Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario.
- Dojlido JR (1979) Investigations of biodegradability and toxicity of organic compounds. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA-600/2-79-163) [cited in Howard, 1993].
- Drouet D'Aubigny F, Roquelaure Y, Bertrand L, Caillon M, Calès P (1998) [Hepatitis

attributable to dimethylformamide with re-exposure.] *Gastroenterologie clinique et biologique*, 22:745–746 (in French).

Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmähl D (1967) [Organotropic carcinogenic effects of 65 different *N*-nitroso-compounds on BD rats.] *Zeitschrift für Krebsforschung*, 69:103–201 (in German).

Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J (1986) Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *Journal of urology*, 136:834–836.

Eben A, Kimmerle G (1976) Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals. *International archives of occupational and environmental health*, 36:243–265.

Eberling CL (1980) Dimethylformamide. In: Kirk RE, Othmer DF, Grayson M, Eckroth DV, eds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 3rd ed. Vol. 11. New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 263–268.

El Jay A (1996) Toxic effects of organic solvents on the growth of *Chlorella vulgaris* and *Selenastrum capricornutum*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 57:191–198.

Elovaara E, Marselos M, Vainio H (1983) *N,N*-Dimethylformamide-induced effects on hepatic and renal xenobiotic enzymes with emphasis on aldehyde metabolism in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 53:159–165.

Environment Agency Japan (1985) *Chemicals in the environment — Report on environmental survey and wildlife monitoring of chemicals in F.Y. 1982 and 1983*. Tokyo, Environment Agency Japan, Department of Environmental Health, Office of Health Studies, March, p. 50.

Environment Agency Japan (1996) *Chemicals in the environment — Report on environmental survey and wildlife monitoring of chemicals in F.Y. 1994*. Tokyo, Environment Agency Japan, Environmental Health and Safety Division, May, p. 119.

Environment Canada (1998) *PSL2 technical report for N,N-dimethylformamide (1995–1996 data)*. Prepared by H. Atkinson, Use Patterns Section, Chemicals Control Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada (unpublished and protected).

Environment Canada (1999a) *Supporting document for the environmental assessment of dimethylformamide, CEPA Priority Substances List*. Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch (unpublished).

Environment Canada (1999b) *PSL2 additional information on use pattern of DMF obtained from industry in 1999*. Prepared by C. Whitall, Chemicals Evaluation Division, Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada

(unpublished and protected).

European Chemicals Bureau (1996a) *Trimethylamine*. IUCLID (International Uniform Chemical Information Database).

European Chemicals Bureau (1996b) *Dimethylamine*. IUCLID (International Uniform Chemical Information Database).

Evans EL, Mitchell AD (1981) Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 538–550 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Ewing BB, Chian ESK, Cook JC, DeWalle FB, Evans CA, Hopke PK, Kim JH, Means JC, Milberg R, Perkins EG, Sherwood JD, Wadlin WH (1977) *Monitoring to detect previously unrecognized pollutants in surface waters*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA 560/6-77-015A).

Fail PA, George JD, Grizzle RB, Heindel JJ (1998) Formamide and dimethylformamide: reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reproductive toxicology*, 12:317–332.

Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H (1985) Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. *Mutation research*, 150:119–125.

Farhi M, Morel M, Cavigneaux A (1968) Dimethylformamide $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$. *Cahier de notes documentaires*, 50:91–93.

Fersht AR, Requena Y (1971) Free energies of hydrolysis of amides and peptides in aqueous solution at 25 degrees Celsius. *Journal of the American Chemical Society*, 93:3499–3504.

Figge K, Dommrose AM, Rabel W, Zerhau W (1987) Sammel-und analysensystem zur bestimmung organischer spurenstoffe inder atmosphare. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 327:279–292 [cited in BUA, 1994].

Finlayson-Pitts BJ, Pitts JN Jr (1986) *Atmospheric chemistry: fundamentals and experimental techniques*. New York, NY, John Wiley & Sons.

Fiorito A, Larese F, Molinari S, Zanin T (1997) Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethyl formamide. *American journal of industrial medicine*, 32:255–260.

Forsyth A (1985) *Mammals of the Canadian wild*. Camden East, Ontario, Camden House Publishing Ltd.

Frost AA, Pearson RG (1962) *Kinetics and mechanism*. New York, NY, John Wiley and Sons Inc.

- Frumin E, Brathwaite M, Towne W, Levin SM, Baker DB, Monaghan SV, Landrigan PJ, Marshal EG, Melius JM (1989) Testicular cancer in leather workers — Fulton County, New York. *Morbidity and mortality weekly report*, 38:105–114.
- Fujishiro K, Imazu K, Makita Y, Inoue N (1996) Alterations of hepatic drug metabolising system due to dimethylformamide (DMF). *Fukuoka Igaku Zasshi*, 87(7):162–168.
- Garner RC, Welch A, Pickering C (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 280–284 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Gatehouse D (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the "microtiter" fluctuation test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 376–386 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Gescher A (1990) *N,N*-Dimethylformamide. In: Buhler DR, Reed DJ, eds. *Ethel Browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. Vol. 2*. New York, NY, Elsevier, pp. 149–159.
- Gescher A (1993) Metabolism of *N,N*-dimethylformamide: key to the understanding of its toxicity. *Chemical research in toxicology*, 6:245–251.
- Government of Canada (in press) *Canadian Environmental Protection Act*. Priority Substances List Assessment Report. *N,N* Dimethylformamide. Ottawa, Ontario, Environment Canada and Health Canada.
- Grasselli JG, ed. (1973) *Atlas of spectral data and physical constants for organic compounds*. Cleveland, OH, Chemical Rubber Publishing Co., 539 pp.
- Green NR, Savage JR (1978) Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation research*, 57(2):115–121.
- Groth G, Kronauer K, Freundt KJ (1994) Effects of *N,N*-dimethyl formamide and its degradation products in zebrafish embryos. *Toxicology in vitro*, 8:401–406.
- Gubser H (1969) Probleme bei der Reinigung von Chemie abwassern. *Gas-Wasser-Abwasser*, 49:175–181.
- Guirguis S (1981) Dimethylformamide intoxication in acrylic fiber production. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 3:137–140.
- Haber I, Heberer H, Schneider G, Leuschke W (1990) [Zytogenetic examinations of exposed workers in an acrylic fibres synthesizing plant.] *Wissenschaft und Umwelt*, 4:183–190 (in German).

- Hala E, Wichterle I, Polak J, Boublik T (1968) *Vapour liquid equilibrium data at normal pressures*. Oxford, Pergamon Press, 541 pp. [cited in DMER & AEL, 1996].
- Hamm A (1972) Schlammbeakastung und schlammabbauleistung beim abbau industrielle abwasserstoffe in labor-belebtschlamman lagen. *Müncher Beiträge zur Abwasser-, Fischerei- und Fluss biologie*, 22:79–91.
- Hanasono GK, Fuller RW, Broddle WD, Gibson WR (1977) Studies on the effects of *N,N*-dimethylformamide on ethanol disposition and on monoamine oxidase activity in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 39:461–472 [cited in WHO, 1991].
- Hansch C, Leo A, Hoekman D (1995) *Exploring QSAR. Hydro phobic, electronic, and steric constants*. Washington, DC, American Chemical Society, p. 6 (ACS Professional Reference Book).
- Hansen E, Meyer O (1990) Embryotoxicity and teratogenicity study in rats dosed epicutaneously with dimethylformamide (DMF). *Journal of applied toxicology*, 10:333–338.
- Haskell Laboratory (1960) *Ninety-day feeding study with dimethyl formamide and dimethylacetamide*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (TSCA submission; Document Identification No. 869600002325; Microfiche No. NTIS/OTS0572893).
- Hayon E, Ibata T, Lichtin NN, Simic M (1970) Sites of attack of hydroxyl radicals on amides in aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, 92:3898–3903.
- Health Canada (1994) *Human health risk assessment for Priority Substances*. Ottawa, Ontario, Minister of Supply and Services, 36 pp. (ISBN 0-662-22126-5).
- Hellwig J, Merkle J, Klimisch HJ, Jäckh R (1991) Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Food and chemical toxicology*, 29:193–201.
- Herrold KM (1969) Aflatoxin induced lesions in Syrian hamsters. *British journal of cancer*, 23:655–660.
- Howard PH, ed. (1993) *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Vol. 4. Solvents 2*. Boca Raton, FL, Lewis Publishers.
- Howe RB (1995) *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.
- Huang J, Kuo H, Ho C, Chen T, Chang W (1998) Dimethyl formamide-induced occupational liver injury — a case report. *Kaohsiung journal of medical science*, 14:655–658.
- Hubbard SA, Green MHL, Bridges BA, Wain AJ, Bridges JW (1981) Fluctuation test

with S9 and hepatocyte activation. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 361–370 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Hughes JS, Vilkas AG (1983) Toxicity of *N,N*-dimethylformamide used as a solvent in toxicity tests with the green alga *Selenastrum capricornutum*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 31:98–104.

Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, Malley LA, Kennedy GL Jr (1993a) Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Drug and chemical toxicology*, 16:21–52.

Hundley SG, McCooley KT, Lieder PH, Hurtt ME, Kennedy GL Jr (1993b) Dimethylformamide pharmacokinetics following inhalation exposures in monkeys. *Drug and chemical toxicology*, 16:53–79.

Hurtt ME, McCooley KT, Placke ME, Kennedy GL (1991) Ten-day repeated-exposure inhalation study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Toxicology letters*, 59:229–237.

Hurtt ME, Placke ME, Killinger JM, Singer AW, Kennedy GL Jr (1992) 13-week inhalation toxicity study of dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundamental and applied toxicology*, 18:596–601.

IARC (1989) Dimethylformamide. In: *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 171–197; 446–447 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 47).

IARC (1999) Dimethylformamide. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 545–574 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71, Part Two).

Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M (1981) Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 298–301 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Ikeda M (1996) *N,N*-Dimethylformamide. In: *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Vol. 1*. Geneva, World Health Organization, pp.168–174.

Imazu K, Fujishiro K, Inoue N (1992) Effects of dimethylformamide on hepatic microsomal monooxygenase system and glutathione metabolism in rats. *Toxicology*, 72:41–50.

- Imazu K, Fujishiro K, Inoue N (1994) Liver injury and alterations of hepatic microsomal monooxygenase system due to dimethyl formamide (DMF) in rats. *Fukuoka Acta Medica*, 85(5):147–153.
- IPCS (1994) *Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170).
- IPCS (1999) *International Chemical Safety Card — N,N-Dimethylformamide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0457).
- Ito N (1982) Unscheduled DNA synthesis induced by chemical carcinogens in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Mie medical journal*, 32(1):53–60.
- Janicki RH, Kinter WB (1971) DDT inhibits Na⁺, K⁺, Mg²⁺-ATPase in the intestinal mucosa and gills of marine teleosts. *Nature: New Biology*, 233.
- Johnson WW, Finley MT (1980) *Handbook of acute toxicity of chemicals to fish and aquatic invertebrates*. Washington, DC, US Department of the Interior, Fish and Wildlife Service, 83 pp. (Resource Publication 137).
- Jotz MM, Mitchell AD (1981) Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 580–593 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Kang-De C, Hui-Lan Z (1981) Observation on the effects of dimethylformamide on human health. In: *Abstracts of the 9th International Congress on Occupational Health in the Chemical Industry*, 15–17 September 1981, Aswan, Egypt, pp. 22–23 [cited in WHO, 1991].
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Watanabe T, Cai S, Huang M, Xi L, Qu J, Yao B, Ikeda M (1992) Occupational dimethylformamide exposure. 2. Monomethylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *International archives of occupational and environmental health*, 63(7):455–460.
- Kawasaki M (1980) Experiences with the test scheme under the chemical control law of Japan: an approach to structure–activity correlations. *Ecotoxicology and environmental safety*, 4:444–454.
- Kelly TJ, Ramamurthi M, Pollack AJ, Spicer CW, Culpitt LT (1993) *Ambient concentration summaries for Clean Air Act Title III Hazardous Air Pollutants*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA Contract No. 68-D80082).
- Kelly TJ, Mukund R, Spicer CW, Pollack AJ (1994) Concentrations and

- transformations of hazardous air pollutants. What we know and don't know about the CAAA's 189 hazardous air pollutants. *Environmental science and technology*, 28(8):378A–387A.
- Kennedy GL Jr (1986) Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *CRC critical reviews in toxicology*, 17:129–182.
- Kennedy GL Jr, Sherman H (1986) Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug and chemical toxicology*, 9:147–170.
- Kimber I, Weisenberger C (1989) A murine local lymph node assay for the identification of contact allergens. Assay development and results of an initial validation study. *Archives of toxicology*, 63:274–282.
- Kimmerle G, Eben A (1975a) Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. I. Studies in rats and dogs. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34:109–126.
- Kimmerle G, Eben A (1975b) Metabolism studies of *N,N*-dimethyl formamide. II. Studies in persons. *Internationales Archiv für Arbeitsmedizin*, 34:127–136.
- Kirkhart B (1981) Micronucleus test on 21 compounds. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 698–704 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Klaunig JE, Goldblatt PJ, Hinton DE, Lipsky MM, Trump BF (1984) Carcinogen induced unscheduled DNA synthesis in mouse hepatocytes. *Toxicologic pathology*, 12(2):119–125.
- Klug S, Merker HJ, Jooackh R (1998) Potency of monomethyl-, dimethylformamide and some of their metabolites to induce abnormal development in a limb bud organ culture. *Toxicology in vitro*, 12(2):123–132.
- Kommineni C (1973) *Pathological studies of aflatoxin fractions and dimethylformamide in MRC rats*. Omaha, NB, University of Nebraska, December 1972 (Dissertation) [cited in WHO, 1991].
- Koudela K, Spazier K (1979) [Effect of dimethylformamide on human peripheral lymphocytes.] *Ceskoslovenska Hygiena*, 24:432–436 (in Czechoslovakian with English abstract).
- Koudela K, Spazier K (1981) [Results of cytogenetic examination of persons working in the environment of increased concentration of dimethylformamide vapours in the atmosphere.] *Pracovni Lékarstvi*, 33:121–123 (in Czechoslovakian) [cited in IARC, 1999].
- Krivanek ND, McLaughlin M, Fayerweather WE (1978) Mono methylformamide levels

- in human urine after repetitive exposure to dimethylformamide vapour. *Journal of occupational medicine*, 20:179–182.
- Langlois S, Broche A (1964) *Étude cinétique de l'hydrolyse des amides N,N-disubstitués I. Dimethylformamide*. Report presented to the Chemical Society, pp. 812–816 (No. 148).
- Lauwerys RR, Kivits A, Lhoir M, Rigolet P, Houbeau D, Buchet JP, Roels HA (1980) Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption. *International archives of occupational and environmental health*, 45:189–203.
- Leblanc GA, Surprenant DC (1983) The acute and chronic toxicity of acetone, dimethyl formamide and triethylene glycol to *Daphnia magna* (Straus). *Archives of environmental contamination and toxicology*, 12:305–310.
- Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, Monaghan SV, Frumin E, Braithwaite M, Towne W (1987) Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet*, ii:1153.
- Lewis SC, Rinehart WE, Schroeder RE, Thackara JW (1979) Dominant lethal mutagenic bioassay of dimethyl formamide (DMF). *Environmental mutagenesis*, 1:166 (Abstract Ea-7).
- Lewis SC, Schroeder RE, Kennedy GL Jr (1992) Developmental toxicity of dimethylformamide in the rat following inhalation exposure. *Drug and chemical toxicology*, 15:1–14.
- Lipski K (1982) Liquid chromatographic determination of dimethylformamide, methylene bisphenyl isocyanate, and methylene bisphenyl amine in air samples. *Annals of occupational hygiene*, 25:1–4.
- Llewellyn GC, Hastings WS, Kimbrough TD (1974) The effects of dimethylformamide on female Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 11:467–473.
- Lundberg I, Pehrsson A, Lundberg S, Kronevi T, Lidums V (1983) Delayed dimethylformamide biotransformation after high exposures in rats. *Toxicology letters*, 17:29–34.
- Lyle WH (1979) Alcohol interaction with a workplace chemical. *Occupational health*, 5:265–267.
- Lyle WH, Spence TWM, McKinneley WM, Duckers K (1979) Dimethylformamide and alcohol intolerance. *British journal of industrial medicine*, 36:63–66.
- MacDonald DJ (1981) *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the*

- International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 285–297 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Mackay D (1991) *Multimedia environmental models: The fugacity approach*. Chelsea, MI, Lewis Publishers, 257 pp.
- Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: A Level III fugacity model. *Environmental science and technology*, 25:427.
- Major J, Hudák A, Kiss G, Jakab MG, Szaniszló J, Náráy N, Nagy I, Tompa A (1998) Follow-up biological and genotoxicological monitoring of acrylonitrile- and dimethylformamide-exposed viscose rayon plant workers. *Environmental and molecular mutagenesis*, 31:301–310.
- Malley LA, Slone TW Jr, Van Pelt C, Elliott GS, Ross PE, Stadler JC, Kennedy GL Jr (1994) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethyl formamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundamental and applied toxicology*, 23:268–279.
- Marsella JA (1994) Formic acid and derivatives. In: Kirk RE, Othmer DF, Kroschwitz JI, Howe-Grant M, eds. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*, 4th ed. Vol. 11. New York, NY, Wiley, pp. 967–976.
- Martin CN, McDermid AC (1981) Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 533–537 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Martire G, Vricella G, Perfumo AM, DeLorenzo F (1981) Evaluation of the mutagenic activity of coded compounds in the *Salmonella* test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 271–279 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Massmann W (1956) Toxicological investigations on dimethyl formamide. *British journal of industrial medicine*, 13:51–54.
- Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T (1981) Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 387–395 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- McGregor DF (1981) *Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds: N,N-Dimethylformamide* (Report No. 33; PB83- 13390-0) [cited in Kennedy, 1986].
- McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ (1988)

- Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay II: 18 coded chemicals. *Environmental and molecular mutagenesis*, 11:91–118.
- McQueen CA, Kreiser DM, Williams GM (1983) The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. *Environmental mutagenesis*, 5(1):1–8.
- McQueen CA, Way BM, Williams GM (1988) Genotoxicity of carcinogens in human hepatocytes: application in hazard assessment. *Toxicology and applied pharmacology*, 96:360–366.
- Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environmental and molecular mutagenesis*, 12(Suppl. 13):37–101.
- Mohn GR, Vogels-Bouter S, van der Horst-van der Zon J (1981) Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12//343/113 and derivatives. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 396–413 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Montelius J, Boman A, Wahlkvist H, Wahlberg JE (1996) The murine local lymph node assay: search for an alternative, more adequate, vehicle than acetone/olive oil (4:1). *Contact dermatitis*, 34:428–430.
- Montelius J, Wahlkvist H, Boman A, Wahlberg JE (1998) Murine local lymph node assay for predictive testing of allergenicity: two irritants caused significant proliferation. *Acta Dermato-Venereologica*, 78:433–437.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E (1986) *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental mutagenesis*, 7:1–119.
- Mráz J, Nohová H (1992a) Percutaneous absorption of *N,N*-dimethylformamide in humans. *International archives of occupational health*, 64:79–83.
- Mráz J, Nohová H (1992b) Absorption, metabolism and elimination of *N,N*-dimethylformamide in humans. *International archives of occupational health*, 64:85–92.
- Mráz J, Cross H, Gescher A, Threadgill MD, Flek J (1989) Differences between rodents and humans in the metabolic toxification of *N,N*-dimethylformamide. *Toxicology and applied pharmacology*, 98:507–516.
- Mráz J, Jheeta P, Gescher A, Hyland R, Thummel K, Threadgill MD (1993)

- Investigation of the mechanistic basis of *N,N*-dimethyl formamide toxicity. Metabolism of *N,N*-dimethylformamide and its deuterated isotopomers by cytochrome P450 2E1. *Chemical research in toxicology*, 6:197–207.
- Muravieva SI (1983) [Improvement of the methods for monitoring the content of harmful substances in the air of worksite.] *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 6:39–41 (in Russian).
- Muravieva SI, Anvaer LP (1979) [Determination of dimethyl formamide and its metabolites in biological liquids by gas chromatographic method.] *Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya*, 6:58–59 (in Russian).
- Myhr BC, Caspary WJ (1988) Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environmental and molecular mutagenesis*, 12(Suppl. 13):103–194.
- Nagao M, Takahashi Y (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 302–331 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Nakajima S (1970) Industrial products and pollution problems. *Nippon Kagaku Kogyo*, 18:2–3.
- Nalecz-Jawecki G, Sawicki J (1999) Spirotox — a new tool for testing the toxicity of volatile compounds. *Chemosphere*, 38(14):3211–3218.
- Natarajan AT, van Kesteren-van Leeuwen AC (1981) Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 551–559 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Nicolas F, Rodineau P, Rouzioux J-M, Tack I, Chabac S, Meram D (1990) Fulminant hepatic failure in poisoning due to ingestion of T61, a veterinary euthanasia drug. *Critical care medicine*, 18:573–575.
- NIOSH (1977) *Manual of analytical methods. Vol. 3*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health (No. S-255).
- NIOSH (1978) *Occupational health guideline for dimethylformamide*. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health, 5 pp.
- NIOSH (1983) *National occupational exposure survey (NOES), 1981–1983: estimated total male and female employees, actual observations and trade-named exposures to dimethyl formamide*. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health,

Division of Surveillance, Health Evaluations, and Field Studies, Surveillance Branch (unpublished database).

NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods*, 4th ed. Cincinnati, OH, National Institute for Occupational Safety and Health.

NTP (1992a) *NTP technical report on toxicity studies of N,N- dimethylformamide (CAS No. 68-12-2) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program, 44 pp. (Toxicity Report Series No. 22; NIH Publication No. 93-3345; NTIS Publication No. PB93-131936).

NTP (1992b) *Final report on the reproductive toxicity of N,N- dimethylformamide (DMF) (CAS #68-12-2) in CD-1 Swiss mice*. Research Triangle Park, NC, National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTIS Publication No. PB93-123842).

Paika IJ, Beauchesne MT, Randall M, Schreck RR, Latt SA (1981) *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 673–681 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

Paoletti A, Iannaccone A (1982) [Toxicity hazard in a plant producing a synthetic leather.] *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 18:567–570 (in Italian).

Paoletti A, Fabri G, Masci O (1982a) [Alcohol-intolerance due to solvents: comparison between dimethylformamide and trichloro ethylene.] *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 18 (Suppl.):1099–1100 (in Italian).

Paoletti A, Fabri G, Bettolo PM (1982b) [An unusual case of abdominal pain due to dimethylformamide intoxication.] *Minerva Medica*, 73:3407–3410 (in Italian).

Pellizzari EO (1977) *The measurement of carcinogenic vapors in ambient atmosphere*. Research Triangle Park, NC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Environmental Sciences Research Laboratory (Contract No. 68-02-1228).

Perry DL, Chuang CC, Jungclaus GA, Warner JS (1979) *Identification of organic compounds in industrial effluent discharges*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA 600/4- 79-016).

Perry PE, Thomson EJ (1981) Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short- term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 560–569 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).

- Peterson HG, Ruecker N, Dennison K, Moody M (1997) *Toxicity testing of the compound N,N-dimethylformamide to phytoplankton (green algae, diatoms, and cyanobacteria) and a vascular plant (duckweed) — Draft*. Saskatoon, Saskatchewan, Saskatchewan Research Council (R-1640-18-E-97).
- Pitts JN Jr, Grosjean D, Van Cauwenberghe K, Schmid JP, Fitz DR (1978) Photooxidation of aliphatic amines under simulated atmospheric conditions: formation of nitrosamines, nitramines, amides and photochemical oxidant. *Environmental science and technology*, 12:946–953.
- Poirier SH, Knuth ML, Anderson-Bouchou CD, Brooke LT, Lima AR, Shubat PJ (1986) Comparative toxicity of methanol and *N,N*-dimethylformamide to freshwater fish and invertebrates. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 37:615–621.
- Portmann JE, Wilson KW (1971) *The toxicity of 140 substances to the brown shrimp and other marine animals*, 2nd ed. North Wales, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 12 pp. (Shellfish Information Leaflet 22).
- Potter HP (1973) Dimethylformamide-induced abdominal pain and liver injury. *Archives of environmental health*, 27:340–341.
- Prinn R, Cunnold D, Rasmussen R, Simmonds P, Alyea F, Crawford A, Fraser P, Rosen R (1987) Atmospheric trends in methylchloroform and the global average for the hydroxyl radical. *Science*, 238:945–950.
- Purchase IFH, Longstaff E, Ashby J, Styles JA, Anderson D, Lefevre PA, Westwood RR (1978) An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *British journal of cancer*, 37:873–903.
- Rajini PS, Krishnakumari MK, Majumder SK (1989) Cytotoxicity of certain organic solvents and organophosphorus insecticides to the ciliated protozoan *Paramecium caudatum*. *Microbios*, 59:157–163.
- Redlich CA, Beckett SWS, Sparer J, Barwick KW, Riely CA, Miller H, Sigal SL, Shalat SL, Cullen MR (1988) Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Annals of internal medicine*, 108:680–686.
- Redlich CA, West AB, Fleming L, True LD, Cullen MR, Riely CA (1990) Clinical and pathological characteristics of hepatotoxicity associated with occupational exposure to dimethylformamide. *Gastroenterology*, 99:748–757.
- Riachi G, Michel P, François A, Ducrotte P, Laffineur G, Lerebours E, Colin R (1993) [Acute hepatic effects of exposure to dimethyl formamide. Clinical and histological aspects.] *Gastroenterology and clinical biology*, 17:611–612 (in French).
- Richold M, Jones E (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term*

- tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, pp. 314–322 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Riddick JA, Bunger WB, Sakano TK (1986) *Techniques of chemistry*, 4th ed. Vol. II. *Organic solvents. Properties and methods of purification.* New York, NY, John Wiley & Sons, pp. 656; 1089–1091.
- Robinson DE, Mitchell AD (1981) Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, pp. 517–527 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Romadina ES (1975) Direct action of microorganisms — one way of increasing the effectiveness of the biological purification of waste waters. In: Telitchenko MM, ed. *Biologicheskoe Samoochishchenie i Formirovanie Kachestva Vody Materialy Vsesoyuznogo Simpoziuma po Sanitarnoi.* Moscow, "Nauka," pp. 110–112.
- Rowland I, Severn B (1981) Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, pp. 323–332 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Sabljić A (1984) Predictions of the nature and strength of soil sorption of organic pollutants by molecular topology. *Journal of agricultural and food chemistry*, 32:243–246.
- Saillenfait AM, Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Langonne I, Sabate JP, Gallissot F (1997) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fundamental and applied toxicology*, 39:33–43.
- Sakai T, Kageyama H, Araki T, Yosida T, Kuribayashi T, Masuyama Y (1995) Biological monitoring of workers exposed to *N,N*-dimethylformamide by determination of the urinary metabolites *N*-methylformamide and *N*-acetyl-*S*-(*N*-methylcarbamoyl) cysteine. *International archives of occupational and environmental health*, 67:125–129.
- Salamone MF, Heddle JA, Katz M (1981) Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, pp. 686–697 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Sanotsky IV, Muravieva SI, Zaeva GN, Anvaer L, Semiletkina NN (1978) [Metabolism of dimethylformamide depending on the intensity of its action.] *Gigiena Truda i*

- Professional'nye Zabolevaniya*, 11:24–27 (in Russian).
- Sasaki S (1978) *The scientific aspects of the chemical substance control law in Japan. Aquatic pollutants: transformation and biological effects*. Oxford, Pergamon Press, 298 pp.
- Savolainen H (1981) Dose-dependent effects of peroral dimethyl formamide administration on rat brain. *Acta Neuropathologica*, 53:249–252.
- Scott B (1998) *Fate of N,N-dimethylformamide in the environment. Review*. Burlington, Ontario, Environment Canada, National Water Research Institute, March.
- Sebaugh JL, Wilson JD, Tucker MW, Adams WJ (1991) A study of the shape of dose–response curves for acute lethality at low response: A "megadaphnia study." *Risk analysis*, 11:633–640.
- Seiji K, Inoue O, Cai S-X, Kawai T, Watanabe T, Ikeda M (1992) Increase in sister chromatid exchange rates in association with occupational exposure to N,N-dimethylformamide. *International archives of occupational and environmental health*, 64:65–67 [cited in IARC, 1999].
- Sharkawi M (1979) Inhibition of alcohol dehydrogenase by dimethylformamide and dimethylsulfoxide. *Toxicology letters*, 4:493–497 [cited in WHO, 1991].
- Shelton DR, Tiedje JM (1981) *Development of tests for determining anaerobic biodegradation potential*. East Lansing, MI, Michigan State University, Department of Crop Soil Science (EPA 560/5-81- 013; NTIS Publication No. PB84-166495).
- Sheveleva GA, Sivochalova OV, Osina SA, Salnikova LS (1977) Permeability of the placenta to dimethylformamide. *Akusherstvo i ginekologiya (Moscow)*, 5:44–45 [cited in Saillenfait et al., 1997].
- Sheveleva GA, Strekalova EE, Chirkova EM (1979) A study of the embryotropic, mutagenous and gonadotropic effect of dimethyl formamide with exposure by inhalation. In: *The toxicology of new industrial chemicals. Vol. 15*. Moscow, Medizina, pp. 1–4.
- Shumilina AV (1991) Experimental study of transplacental passage of dimethylformamide and toluene. *Akusherstvo i ginekologiya (Moscow)*, 11:49–51 [cited in Saillenfait et al., 1997].
- Sickles JE, Wright RS, Sutcliffe CR, Blackard AL, Dayton DP (1980) *Smog chamber studies of the reactivity of volatile organic compounds*. Presented at the 73rd Annual Meeting of the Air Pollution Control Association, Montreal, Quebec. Research Triangle Park, NC, Research Triangle Institute (80-50.1).
- Simmon VF, Shepherd GF (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* microsome assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term*

- tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, pp. 333–342 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Skopek TR, Andon BM, Kaden DA, Thilly WG (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds using 8-azaguanine resistance as a genetic marker in *Salmonella typhimurium*. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program.* New York, NY, Elsevier, pp. 371–375 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Sram RJ, Landa K, Hola N, Roznickova I (1985) The use of the cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes as a method for checking the level of MAC in Czechoslovakia. *Mutation research*, 147:322 (Abstract 87) [cited in IARC, 1999].
- SRI International (1994) CEH data summary: Dimethylformamide — North America. In: *Chemical economics handbook (CEH)*. Menlo Park, CA, SRI International, pp. 641.3000 A-G.
- Stransky V (1986) The determination of *N,N*-dimethylformamide in working atmosphere by the method of gas chromatography after sampling on activated charcoal. *Pracovni Lekarstvi*, 38:15–19.
- Stratton GW (1985) The influence of solvent type on solvent–pesticide interactions in bioassays. *Archives of environmental contamination and toxicology*, 14:651–658.
- Stratton GW (1987) Toxic effects of organic solvents on the growth of blue-green algae. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 38:1012–1019.
- Stratton GW, Smith TM (1988) Interaction of organic solvents with the green alga *Chlorella pyrenoidosa*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 40:736–742.
- Syracuse Research Corporation (1988) *Support for chemical nomination and selection process of the National Toxicology Program, Executive summary of data, Dimethylformamide (68-12-2) — Draft*. Syracuse, NY, Syracuse Research Corporation, Chemical Hazard Assessment Division.
- Szabo LG (1972) Effect of formamide and dimethyl-formamide on germination. *Acta Agronomica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 21:428–430.
- Taccola A, Catenacci G, Baruffini A (1981) Cardiotoxicity of dimethylformamide (DMF). Electrocardiographic findings and continuous electrocardiographic monitoring (Holter). *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro*, 3:149–151.
- Thé JL (1998) *Carbon disulfide study*. Waterloo, Ontario, Lakes Environmental Consultants Inc.
- Thomson JA (1981) Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens.*

- Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 224–235 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Thonke M, Dittmann W (1966) Dimethylformamide in biological treatment of sewage. *Fortschritte der Wasserchemie und Ihrer Grenzgebiete*, 4:277.
- Tolot F, Arcadio FI, Lenglet J-P, Roche L (1968) [Intoxication by dimethylformamide.] *Archives des Maladies Professionnelles de Médecine du Travail et de Sécurité Sociale*, 29:714–717 (in French).
- Tomasini M, Todaro A, Piazzoni M, Peruzzo GF (1983) [Exposure to dimethylformamide: study of 14 cases.] *Medicina del Lavoro*, 74:217–220 (in Italian).
- Topham JC (1980) Do induced sperm-head abnormalities in mice specifically identify mammalian mutagens rather than carcinogens? *Mutation research*, 74:379–387.
- Topham JC (1981) Evaluation of some chemicals by the sperm morphology assay. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 718–720 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Trueman RW (1981) Activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* reverse mutation test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 343–350 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Tsuchimoto T, Matter BE (1981) Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 705–711 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Ursin C (1985) Degradation of organic chemicals at trace levels in seawater and marine sediment: the effect of concentration on the initial fractional turnover rate. *Chemosphere*, 14:1539–1550 [cited in Howard, 1993].
- US EPA (1986) *Health and environmental effects profile for N,N- dimethylformamide*. Cincinnati, OH, US Environmental Protection Agency, 115 pp. (EPA/600/X-86/141).
- US EPA (1997) *OPPT high production volume chemicals (1997)*. Washington, DC, US Environmental Production Agency, Office of Pollution, Prevention and Toxics.
- US EPA (1999) *Wildlife exposure factors handbook. Vol. I*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development (<http://www.epa.gov/ncea/wefh.htm>).
- Venitt S, Crofton-Sleigh C (1981) Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. In: DeSerres FJ, Ashby J, eds. *Evaluation of short-term tests for carcinogens. Report of the International*

- Collaborative Program*. New York, NY, Elsevier, pp. 351–360 (Progress in Mutation Research, Vol. 1).
- Walrath J, Fayerweather WE, Gilby PG, Pell S (1989) A case– control study of cancer among Du Pont employees with potential for exposure to dimethylformamide. *Journal of occupational medicine*, 31:432–438.
- Walrath J, Fayerweather WE, Gilby P (1990) [Case–control study of the incidence of cancers in employees of the Du Pont de Nemours company who have potentially been exposed to dimethylformamide.] *Cahiers de notes documentaires*, 140:708–712 (in French).
- Wang JD, Lai MY, Chen JS, Lin JM, Chiang JR, Shiao SJ, Chang WS (1989) Dimethylformamide induced liver and muscle damage among synthetic leather workers: are hepatitis B carriers more susceptible? In: *Fifth International Congress of Toxicology*, Brighton, 16–21 July 1989, p. 143 (Abstract 428).
- Wang J-D, Lai M-Y, Chen J-S, Lin J-M, Chiang J-R, Shiao S-J, Chang W-S (1991) Dimethylformamide-induced liver damage among synthetic leather workers. *Archives of environmental health*, 46:161–166.
- Weiss G (1971) [Industrial dimethylformamide intoxication and the question of its recognition as an occupational disease.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin*, 11:345–346 (in German).
- WHO (1991) *Dimethylformamide*. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 124 pp. (Environmental Health Criteria 114).
- Williams GM (1977) Detection of chemical carcinogens by unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures. *Cancer research*, 37:1845–1851.
- Wilson HK, Ottley TW (1981) The use of a transportable mass spectrometer for the direct measurement of industrial solvents in breath. *Biomedical mass spectrometry*, 8:606–610.
- Wrbitzky R (1999) Liver function in workers exposed to *N,N*-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *International archives of occupational and environmental health*, 72(1):19–25.
- Wrbitzky R, Angerer J (1998) *N,N*-dimethylformamide — influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *International archives of occupational and environmental health*, 71(5):309–316.
- Yang C, Ger J, Lin S, Yang G, Deng J (1994) Abdominal colic occurred in workers in a dye manufacturing plant. *Veterinary and human toxicology*, 36:345 (Abstract 28).
- Ye G (1987) [The effect of dimethylformamide on the frequency of micronuclei in bone

marrow polychromatic erythrocytes of mice.] *Zoological research*, 8:27–32 (in Chinese) [online abstract from *Biosis previews*].

Yonemoto J, Suzuki S (1980) Relation of exposure to dimethyl formamide vapor and the metabolite, methylformamide, in urine of workers. *International archives of occupational and environmental health*, 46:159–165.

Ziegenfuss PS, Renaudette WJ, Adams WJ (1986) Methodology for assessing the acute toxicity of chemicals sorbed to sediments: testing the equilibrium partitioning theory. In: Poston TM, Purdy R, eds. *Aquatic toxicology and environmental fate*. Philadelphia, PA, American Society for Testing and Materials, pp. 479–493 (ASTM Special Technical Publication 921).

添付資料 1 原資料

N,N-ジメチルホルムアミドに関する

the ***Canadian Environmental Protection Act*** (カナダ環境保護法)・

Priority Substances List Assessment Report (カナダ政府, 印刷中)

および同文書作成の根拠となった未発表関連文書の写しは、下記の機関から入手できる。

Commercial Chemicals Evaluation Branch

Environment Canada

14th floor, Place Vincent Massey

351 St. Joseph Blvd.

Hull, Quebec

Canada K1A 0H3

または

Environmental Health Centre

Health Canada

Address Locator: 0801A

Tunney's Pasture

Ottawa, Ontario

Canada K1A 0L2

DMF の原資料関連文書および評価レポートの最初の草案は、カナダ保健省およびカナダ環境省の職員により作成された。環境に関する部分は以下の外部スタッフのレビューを受けた。

D. Andrews, Golder Associates Ltd.

K. Bolton, University of Toronto

N. Bunce, University of Guelph

R. Gensemer, Boston University

D. Hastie, York University

S. Mabury, University of Toronto

M. Mumtaz, Chinook Group Ltd.

C. Nalewajko, University of Toronto

M. Sheppard, EcoMatters Inc.

原資料関連文書のヒトの健康に関連した各項目は、G. Kennedy(DuPont Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine)による外部レビューを受け、検討範囲の妥当性を担保した。

危険有害性の確認および用量反応分析に関し、報告の正確さ、検討範囲の妥当性、結論の確実性(defensibility)については、2000年2月14日にカナダ・オタワで開催された Toxicology Excellence in Risk Assessment に参集した以下のメンバーから成る委員会で検討された。

M.S. Abdel-Rahman, University of Medicine & Dentistry of New Jersey

C. Abernathy, US Environmental Protection Agency

J.P. Christopher, California Environmental Protection Agency

J.C. Collins, Solutia, Inc.

J.T. Colman, Syracuse Research Corporation

M. Mumtaz, Agency for Toxic Substances and Disease Registry

K.A. Poirier, Toxicology Excellence in Risk Assessment

J.E. Whalen, US Environmental Protection Agency

添付資料 2 CICAD ピアレビュー

N,N-ジメチルホルムアミドの CICAD 草案は検討のため、各国の IPCS 窓口機関や参加機関と連絡を取った上で IPCS が認定した機関、組織、および専門家に送られた。以下の関係各位からコメントが寄せられた。

A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Switzerland

M. Baril, Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec (IRSST), Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

R.S. Chhabra, National Institute for Environmental and Health Sciences/National Institutes of Health (NIEHS/NIH), USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV), Germany

C. Hiremath, US Environmental Protection Agency, USA

H. Kafferlein, Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social and Environmental Medicine, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Germany

F. Larese, Institute of Occupational Medicine, University of Trieste, Italy

H. Lendle, Product Safety, BASF AG, Germany

I. Mangelsdorf, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Germany

J. Mraz, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, National Institute of Public Health, Czech Republic

P. Ridgeway, Health and Safety Executive, United Kingdom

P. Schulte, National Institute for Occupational Safety and Health, USA

E. Soderlund, Department of Environmental Medicine, National Institute of Public Health, Norway

D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Australia

P. Yao, Chinese Academy of Preventive Medicine, People's Republic of China

K. Ziegler-Skylakakis, Beratergremium für Umweltrelevante Altstoffe (BUA), Germany

添付資料 3 CICAD 最終検討委員会

フィンランド・ヘルシンキ 2000年6月26日～29日

メンバー

Mr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr R.M. Bruce, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Liverpool, United Kingdom (報告者)

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr H. Choudhury, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, United Kingdom (座長)

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Ms K. Hughes, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, Biological Safety Research Centre, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr V. Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr J. Risher, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland (副座長)

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, NSW, Australia

オブザーバー

Dr R.J. Lewis (representative of European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Epidemiology and Health Surveillance, ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., Annandale, NJ, USA

事務局

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (事務局長)

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

添付資料 4 ベンチマーク用量の計算

F344 ラットによる準長期吸入試験で、明確な用量反応関係が認められないまま、50ppm (150mg/m³)(LOEC)で雌の相対肝重量の増加と雌雄のコレステロール増加(NTP, 1992a)、400および800ppm(1200および2400mg/m³)では雌雄の肝臓で進行性の組織病理学的変化(Craig et al., 1984)、また400ppm(1200mg/m³)では雌雄の肝細胞壊死(NTP, 1992a)が認められた。B6C3F1 マウスでは50ppm(150mg/m³)(LOEC)で肝細胞肥大があり、明確な用量反応関係がない雌雄の相対肝重量の有意な増加と(NTP, 1992a)、150ppm(450 mg/m³)以上で肝の巨細胞(Craig et al., 1984)がみられた。最大500ppm(1500mg/m³)に暴露したサルに毒性徴候はなかった(Hurtt et al., 1992)。

Crl:CD BR ラットによる長期吸入バイオアッセイでは、100ppm(300mg/m³)で肝小葉中心性細胞肥大(雌雄)、リポフスシン/ヘモジデリンの肝への蓄積(雌雄)、肝の単細胞壊死(雌のみ)が有意に増加した。Crl:CD 1(ICR)BR マウスでは、25ppm(75mg/m³)で、肝小葉中心性細胞肥大(雄)、肝の単細胞壊死(雌雄)、肝のクッパー細胞過形成/色素沈着(雄)が認められた(Malley et al., 1994)。

経口摂取後の用量反応関係に関するデータは、中期暴露試験でしか得られていない。Crl:CD ラットの250mg/kg 体重/日で肝細胞肥大、50mg/kg 体重/日で雄の相対肝重量の有意な増加があった(Kennedy & Sherman, 1986)。Wistar ラットでは69mg/kg 体重/日で相対肝重量が有意に増加したが、235mg/kg 体重/日まで組織病理学的病変は確認されなかった(Becci et al., 1983)。CD-1 マウスでは、246mg/kg 体重/日で肝の軽度の組織病理学的変化しかみられなかったが、96mg/kg 体重/日の雌では相対肝重量が有意に増加した。最大34.8mg/kg 体重/日を与えたビーグル犬の13週間混餌試験で、有害作用は認められなかった。

吸入試験でみられたラット肝の最小作用濃度(50ppm[150mg/m³])(NTP, 1992a)が、経口摂取量46.5mg/kg 体重/日²⁶と等量であったことは留意すべきで、給餌暴露後のCrl:CD ラット(Kennedy & Sherman, 1986)とWistar ラット(Becci et al., 1983)の作用量とも一致する。NTP(1992a)によるマウス試験の最低濃度(50ppm[150mg/m³])は、経口摂取量200mg/kg 体重/日²⁷と等量で、Becciら(1983)によるマウス混餌試験の作用量と一致する。

²⁶ 1mg/m³ = 0.31mg/kg 体重/日 ラット(Health Canada, 1994).

²⁷ 1mg/m³ = 1.33mg/kg 体重/日 マウス(Health Canada, 1994).

もっとも信頼できる中期・長期の経口および吸入試験における、関連エンドポイントとしての肝臓への影響の発現率、毒性発現 5%時のベンチマーク濃度(BMC)、*P*値および適合度を、表 2 および表 3 に示す。

離散的なエンドポイントごとに、ある物質がバックグラウンド反応率で発現頻度を 5% 上昇させる推定濃度を BMC₀₅ と定義する。用量反応データに以下のモデルを当てはめ、計算する(Howe, 1995)。

$$P(d) = q_0 + (1 - q_0) \cdot [1 - e^{-q_1 d} - \dots - q_k d^k]$$

*d*は用量、*k*は試験用量群数、*P*(*d*)は用量 *d*で動物に影響が発現する確率、*q*₁ > 1, ..., *k*は推定パラメータ。

このモデルを THRESH(Howe, 1995)を用いて発現頻度データに当てはめ、次式を満たす濃度 *C* として BMC₀₅ を計算した。

$$\frac{P(C) - P(0)}{1 - P(0)} = 0.05$$

各モデルの適合度に対してカイ二乗不適合度検定を行なった。この検定の自由度は *k* 値から推定値がゼロではない *q*₁ を減じた値である。以下の *P*値 0.05 未満のときは有意な不適合であることを示す。

連続的なエンドポイントごとに、BMC₀₅ は“有害(adverse)”反応が生じる絶対リスクを 5% 上昇させる用量と定義する。この手法は Crump(1995)の“複合(hybrid)”法を応用するもので、対照群の有害反応値を 5% とする。すなわち、自然変動により、対照群の 5% に有害とみなされる反応がある。したがって、有害である確率は反応自体とは異なり、モデル化される。

Weibull モデルは BENCH_C(Crump & Van Landingham, 1996)を用いて、各エンドポイントに適合させる。

$$P(d) = p_0 + (1 - p_0) \cdot [1 - e^{-(\beta d)^k}]$$

*d*は用量、*P*(*d*)は用量 *d*で有害反応が発現する確率、*k*、*β*、*p*₀は推計されるパラメータである。BMC₀₅は次式で濃度 *C* として求められる。

$$P(C) - P(0) = 0.05$$

F 検定を行い、モデル式の適合度を評価する。*P*値が 0.05 未満のときは不適合である。

国際化学物質安全性カード

N,N-ジメチルホルムアミド

ICSC番号:0457

N,N-ジメチルホルムアミド
N,N-DIMETHYLFORMAMIDE
Dimethylformamide
DMF
DMFA
N-formyldimethylamine
C₃H₇NO / HCON(CH₃)₂
分子量:73.09

CAS登録番号 68-12-2
RTECS番号 LQ2100000
ICSC番号 0457
国連番号 2265
EC番号 616-001-00-X

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性。火災時に刺激性もしくは有毒なフェームやガスを放出する。	裸火禁止、火花禁止、禁煙。酸化剤との接触禁止。	粉末消火薬剤、水溶性液体用泡消火薬剤、水噴霧、二酸化炭素。
爆発	58°C以上では、蒸気/空気の爆発性混合気体を生じることがある。	58°C以上では、密閉系および換気。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する
身体への暴露		ミストの発生を防ぐ! (妊娠中の女性への暴露を避ける!)	
吸入	腹痛、下痢、吐き気、嘔吐、顔面紅潮。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	吸収される可能性あり!	保護手袋、保護衣。	汚染された衣服を脱がせる。洗い流してから水と石鹸で皮膚を洗浄する。医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み。	安全ゴーグル、または呼吸用保護具と眼用保護具の併用。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	口をすすぐ。

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
<ul style="list-style-type: none"> 換気。 すべての発火源を取り除く。 漏れた液やこぼれた液を密閉式の容器に出来る限り集める。 残留液を砂または不活性吸収剤に吸収させて安全な場所に移す。 (個人用保護具: 自給式呼吸器付完全保護衣)。 	<ul style="list-style-type: none"> 強力な酸化剤、ハロゲン類から離しておく。 	<ul style="list-style-type: none"> EU分類 記号: T R: 61-20/21-06 S: 53-45 Note: E 国連危険物分類(UN Haz Class): 3 国連包装等級(UN Pack Group): III

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0457

Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS/CEC 1993

国際化学物質安全性カード

N,N-ジメチルホルムアミド

ICSC番号:0457

重要データ	<p>物理的状態: 外観: 特徴的な臭気のある、無色～黄色の液体</p> <p>物理的危険性:</p> <p>化学的危険性: 加熱や衝撃により分解し、窒素酸化物を含む有毒なフェームを生じる。酸化剤、硝酸塩、ハロゲン化炭化水素と激しく反応する。ある種のプラスチックやゴムを侵す。</p> <p>許容濃度: TLV: 10 ppm(TWA); (皮膚); A4(人における発がん性が分類できていない物質); BEI (生物学的暴露指標)記載あり; (ACGIH 2004) (記注: 詳細は ACGIH の TLVs and BEIs を参照) MAK: 5 ppm, 15 mg/m³; ピーク暴露限度カテゴリー: III(4); 皮膚吸収(H); 妊娠中のリスクグループ: B; (DFG 2005) (記注: 詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)</p>	<p>暴露の経路: 体内への吸収経路: 吸入、経皮。</p> <p>吸入の危険性: 20°Cで気化すると、空気が汚染されてやや遅く有害濃度に達する。</p> <p>短期暴露の影響: 眼を刺激する。肝臓に影響を与え、黄疸を生じることがある。(注)参照。</p> <p>長期または反復暴露の影響: 肝臓に影響を与え、機能障害を生じることがある。動物試験では人の生殖に毒性影響を及ぼす可能性があることが示されている。</p>
物理的性質	<ul style="list-style-type: none"> 沸点: 153°C 融点: -61°C 比重(水=1): 0.95 水への溶解性: 混和する 	<ul style="list-style-type: none"> 蒸気圧: 約492 Pa(25°C) 相対蒸気密度(空気=1): 2.5 20°Cでの蒸気/空気混合気体の相対密度(空気=1): 1.00 引火点: 58°C(C.C.) 発火温度: 445°C 燃発限界: 2.2~15.2 vol%(空气中)(100°C) log Pow (オクタノール/水分配係数): -0.87
環境に関するデータ		

注

・症状は数時間～数日後に遅れて現われることがある。
・アルコール飲料の使用により有害作用が増大する。
・この物質の環境への影響は調べられているが、何も得られていない。

Transport Emergency Card(輸送時応急処置カード): TEC(R) - 30S2265 または 30GF1-III
NFPA(米国防火協会)コード: H(健康危険性)1; F(燃焼危険性)2; R(反応危険性)0;

付加情報

ICSC番号:0457
更新日: 2000.10

N,N-ジメチルホルムアミド

© IPCS, CEC, 1993

記注: 掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/ を参照してください。