

(案)

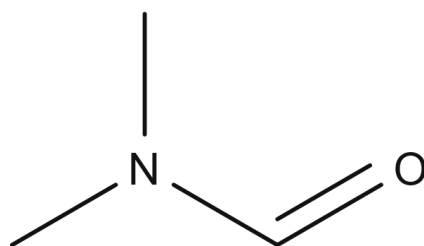
優先評価化学物質のリスク評価（一次）

人健康影響に係る評価Ⅱ

有害性情報の詳細資料

*N,N*-ジメチルホルムアミド

優先評価化学物質通し番号 27



平成 30 年 1 月

厚生労働省

1	目 次	
2	1 有害性評価（人健康）	1
3	1-1 有害性評価に関する国内外の評価	1
4	1-1-1 非発がん影響	1
5	(1) 経口	1
6	(2) 吸入	2
7	1-1-2 発がん影響	4
8	(1) 発がん性分類	4
9	(2) 経口	5
10	(3) 吸入	5
11	1-1-3 国内の他法令による規制値等	5
12	1-2 一般毒性	6
13	1-2-1 経口	6
14	(1) ヒト	6
15	(2) 実験動物	6
16	1-2-2 吸入	6
17	(1) ヒト	6
18	(2) 実験動物	8
19	1-3 生殖発生毒性	8
20	1-3-1 経口	9
21	(1) ヒト	9
22	(2) 実験動物	9
23	1-3-2 吸入	10
24	(1) ヒト	10
25	(2) 実験動物	10
26	1-4 変異原性（遺伝毒性）	10
27	1-4-1 ヒトへの影響	10
28	1-4-2 遺伝毒性試験	11
29	1-5 発がん性	17
30	1-5-1 経口	17
31	(1) ヒト	17
32	(2) 実験動物	17
33	1-5-2 吸入	18
34	(1) ヒト	18
35	(2) 実験動物	18
36	1-6 その他の有害性に関する情報	20
37	1-6-1 生体内運命（体内動態）	20
38	1-6-2 急性毒性	21
39	(1) ヒト	21
40	(2) 動物	21
41	1-6-3 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性	22
42	(1) 刺激性	22
43	(2) 感作性	22
44	1-7 作用機序	23

1	1-8 有害性評価値の導出.....	23
2	1-9 文献.....	25
3	1-10 (参考) BMD 算出データ.....	29
4		
5		
6		
7		

# 1 有害性評価（人健康）

## はじめに

*N,N*-ジメチルホルムアミドの人健康に関する有害性評価の優先度を検討するため実施され 2010 年度に公表されたスクリーニング評価において、有害性クラス「2」、暴露クラス「1」と評価されたことから、優先度「高」と判定され、*N,N*-ジメチルホルムアミドは優先評価化学物質（通し番号 27）に指定された。有害性評価 I<sup>①</sup>における優先順位付けの結果を踏まえ、より詳細な評価として有害性評価 II を実施することとなった。

国内外の評価機関による既存の評価書等及び新しい知見を調査し、参照に挙げた資料を用いて *N,N*-ジメチルホルムアミドの有害性評価を実施した。新しい知見の調査範囲については、有害性情報の包括的レビューが行われた国際機関の評価書のうち、最新のものであった国際簡潔評価文書（CICAD）の発表年の 2001 年を起点とし、ここから 2 年遡り、1999 年から 2017 年現在までに公表された有害性情報の検索及び収集を行った。

また、本評価書において、*N,N*-ジメチルホルムアミドの吸入濃度の単位換算係数は 3.04 mg/m<sup>3</sup>/ppm<sup>②</sup>、分子量は 73.09 を用いた。ただし、引用文献中に換算値の記載がある場合は、引用元の記載を優先させた。

## 1-1 有害性評価に関する国内外の評価

入手できた情報のうち、毒性データの包括的レビューによる定量的評価が実施された最も新しい評価書は、国際機関では WHO/IPCS による国際簡潔評価文書（CICAD）（2001）、国内では NITE による化学物質の初期リスク評価書（2005）であった。

### 1-1-1 非発がん影響

国内外の評価機関による非発がん影響の定量的評価は、経口経路及び吸入経路ともに、主として肝臓影響に基づいて行われていた。

#### (1) 経口

経口経路の非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、下表 1-1 に示す初期リスク評価書（NITE, 2005）のみであった。

NITE（2005）は、Kennedy と Sherman（1986）及び U.S. EPA（1986）の SD ラットに *N,N*-ジメチルホルムアミド 0、200、1,000、5,000 ppm を 90 日間経口（混餌）投与した試験をキースタディに採用し、肝臓の脂肪減少を伴う高コレステロール血症及び肝臓相対重量増加を指標とした NOAEL を 200 ppm（17.2 mg/kg/day）とし、この値を MOE（Margin of exposure）算出に用いていた。

<sup>①</sup> 評価 I で用いられた有害性クラス及び D 値等の有害情報は、一般毒性 4（D 値: 0.12 mg/kg/day）、生殖発生毒性 2（D 値: 0.0001 mg/kg/day）、変異原性 2（化管法変異原性クラス 1）、発がん性 2（産衛学会: 2B、IARC: 3）であった。

[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/131008005.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/131008005.pdf)

<sup>②</sup> 20℃、1 気圧として計算した単位換算係数=分子量 73.09 ÷ 24.04 ÷ 3.04

1 表 1-1 *N,N*-ジメチルホルムアミドの経口経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価

機関	根拠データ	エンドポイント	NOAEL/LOAEL	評価値	備考
(独) 製品評価技術基盤機構 (NITE) 2005	ラット 90 日間 混餌投与試験 Kennedy and Sherman 1986 U.S. EPA 1986.	肝臓の脂肪減少を伴う高コレステロール血症、肝臓相対重量増加	経口 NOAEL : 200 ppm (17.2 mg/kg/day)	設定せず	MOE 算出

2

3

4 (2) 吸入

5 吸入経路の非発がん影響について定量的評価を行っていたのは、下表 1-2 に示す U.S.  
6 EPA (1990)、カナダ環境省/保健省 (CEPA, 2001)、WHO/IPCS (2001)、環境省環境リスク  
7 評価室 (2002)、NITE (2005) 等であった。これらの評価において根拠指標となったのは、  
8 マウス長期吸入試験 (Malley et al., 1994) における肝毒性と、労働者の疫学調査 (Cirila et  
9 al., 1984、Fiorito et al., 1997) における肝障害等であった。

10

11 表 1-2 *N,N*-ジメチルホルムアミドの吸入経路の非発がん影響に関する国内外の定量的評価

12

機関	根拠データ	エンドポイント	NOAEL/LOAEL 等 <sup>注1</sup>	評価値 <sup>注1</sup>	備考
U.S. EPA/IRIS 1990	ヒト職業暴露の疫学調査データ Cirila et al., 1984	消化不良、軽度の肝臓機能障害を示唆する症状	LOAEL : 22 mg/m <sup>3</sup> (7.2 ppm)	RfC : 0.03 mg/m <sup>3</sup> (0.01 ppm)	RfC は LOAEL 22 mg/m <sup>3</sup> (8h-TWA) を暴露期間で補正した LOAEL 7.9 mg/m <sup>3</sup> より算出。 RfC = 22 mg/m <sup>3</sup> x 10 m <sup>3</sup> /d (作業員) / 20 m <sup>3</sup> /d (一般人) x 5d / 7d / UF300 = 0.03 mg/m <sup>3</sup> UF 300 (個人差 10、LOAEL 使用 / 適切な生殖試験の欠如 / 暴露期間 30)
WHO/IPCS 国際簡潔評価文書 (CICAD) 2001、カナダ環境省/保健省 (CEPA) 2001	ヒト職業暴露の疫学調査データ Cirila et al., 1984 Fiorito et al., 1997	血清中の肝機能関連酵素値の上昇	LOAEL : 21 mg/m <sup>3</sup> (7 ppm)	TC : 0.1 mg/m <sup>3</sup> (0.03 ppm)	TC は LOAEL 21 mg/m <sup>3</sup> を連続暴露に補正し、UF で除して算出。 TC = 21 mg/m <sup>3</sup> / UF50 x 8h / 24h x 5d / 7d = 0.1 mg/m <sup>3</sup> UF 50 (高感受性集団を含む個人差 10、生涯暴露より短い暴露期間 5) TC は LOAEL に基づくが、観察された影響はごく軽微な有害性と考えられる。

環境省環境 リスク評価 室：化学物質 の環境リス ク評価 2002	ヒト職業暴 露の疫学調 査データ Cirila et al., 1984	頭痛、消化不 良、肝機能障 害、気道刺 激、 $\gamma$ -GP 上昇	LOAEL : 22 mg/m <sup>3</sup>	設定せず	MOE 算出
(独) 製品評 価技術基盤 機構 (NITE) 初期リスク 評価書 2005	マウス 18 ヶ 月間吸入暴 露試験 Malley et al., 1994	肝細胞肥 大、単細胞 壊死	吸入 LOAEL : 76 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm) (経口換算 : 23 mg/kg/day)	設定せず	MOE 算出
ドイツ学術 振興会 (DFG) MAK 2010, 2016	ラット 2 年 間・マウス 18 ヶ月間吸 入暴露試験 Malley et al., 1994	肝 臓 影 響 (小葉中心 性肝細胞肥 大等)	ラット NOAEL 76 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)、マウス LOAEL 76 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)、BMDL 7.8 ppm、BMD 14.7 ppm	MAK value : 15 mg/m <sup>3</sup> (5 ppm)	ラット NOAEL、マウス LOAEL、BMDL、BMD より、 MAK value を 15 mg/m <sup>3</sup> (5 ppm) に下げた (DFG MAK, 2010)。 2016 年の評価でもこの値を維持。
ACGIH 1964, 2001	ラット 10-11 回吸 入試験 Clayton et al., 1963 労働者の非 公開データ (1975)	肝 臓 影 響 (ラットの 肝肥大、ヒ トの肝障害 等)	ラット LOAEL : 23-426 ppm (TWA 57 ppm) ヒト NOAEL : 平均 5 ppm	TLV-TWA : 10 ppm (30 mg/m <sup>3</sup> ) (skin)	経皮吸収が報告されているこ とを踏まえ、肝臓への有害影響 を最小限にする目的で TLV-TWA 値 10 ppm を勧告。 1964 年からこの値を維持。
産業衛生学 会 1974, 2016	動物試験 Clayton et al., 1963 労働者のデ ータ Massmann, 1956	実験動物の 血清コレス テロール上 昇、アルカ リフォスフ ァターゼ上 昇等の血液 生化学的変 化、脈拍 数・収縮期 血圧低下等 の心臓血管 系の臨床学 的異常所 見、心筋の 退行変性、 肝重量増 加、肝・膵 ・脾・胃・副 腎・胸腺の	動物 LOAEL : 23-426 ppm (TWA 57 ppm) ヒト LOAEL : 30 ppm	許容濃度 : 10 ppm (30 mg/m <sup>3</sup> ) (8h-TWA)	Clayton らの動物実験及び Massmann の現場調査の成績に 基づき 1974 年に勧告した許容 濃度 10 ppm を 2016 年も維持。 経皮吸収に対する注意も必要 とした。

		組織変化、 作業環境で 暴露したヒ トの胃痛、 頭痛、食欲 不振、悪心 等の自覚症 状			
--	--	--	--	--	--

1 UF：不確実係数

2 注1：本評価書において吸入濃度の単位換算を行った場合は、単位換算係数 3.04 mg/m<sup>3</sup>/ppm を用いた。ただ  
3 し、引用評価書中に換算値の記載がある場合は、引用元の記載を優先させている。

4

5 **1-1-2 発がん影響**

6 (1) 発がん性分類

7 主な機関による発がん性分類（表 1-3）及び定性評価の概要を以下にまとめた。US EPA、  
8 US NTP、EU は発がん性分類を行っていない。

9

10

**表 1-3 N,N-ジメチルホルムアミドの発がん性分類**

機関名/出典	分類	分類基準
IARC (vol. 115, in press)	2A	ヒトに対しておそらく発がん性を示す
ACGIH (2001)	A4	ヒトに対する発がん性物質としては分類されない物質
産業衛生学会 (1991)	2B	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質 (疫学研究からの証拠が限定的であり、動物実験からの証拠が十分でない物質)
DFG (2016)	4	ヒトへの発がんの関与がほとんどないと考えられる物質

11

12 IARC は、1999 年のモノグラフ (vol. 71) では、N,N-ジメチルホルムアミドを扱う飛行  
13 機修理工場の作業員 (Ducatman et al., 1986) 及び革なめし作業員 (Levin et al., 1987) にお  
14 ける精巣腫瘍発生に関する疫学調査結果と、マウスとラットを用いた吸入暴露試験の結果  
15 (Malley et al., 1994) から、N,N-ジメチルホルムアミドとヒトにおける腫瘍発生とを関連付  
16 ける十分な証拠がないとして、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できな  
17 い物質) に分類していた。その後 2016 年 2 月に再評価が行われ、上記のヒト疫学データに  
18 加えて、Senoh らにより新たに行われたマウスとラットを用いた吸入暴露試験 (Senoh et al.,  
19 2004) において肝細胞腺腫と肝細胞がんの発生率の増加が認められたことに基づき、「ヒト  
20 において発がんの証拠が限定的であり、実験動物において十分な発がんの証拠がある」と  
21 して、グループ 2A (ヒトに対しておそらく発がん性を示す物質) と区分が変更された  
22 (Grosse et al., 2016)。なお、現時点において最新のモノグラフ vol. 115 はまだ公開されて  
23 いない。

24

25 発がん性分類に関する最新の評価書としては、DFG の 2016 年の評価書が挙げられる。この

1 評価書では、Malley ら (1994) 及び Senoh ら (2004) の試験結果に加えて、Ohbayashi ら  
2 (2009) の雄 F344 ラットに経口 (飲水)、吸入、又は経口・吸入経路の併用の 3 経路により 2  
3 年間暴露した試験結果を引用している。経口・吸入併用暴露群では、経口又は吸入の単独経路  
4 で暴露した群と比較して、肝臓での腫瘍の発生率と悪性度が顕著に上昇していた。これらの実  
5 験動物を用いた長期試験の結果と、N,N-ジメチルホルムアミドが遺伝毒性及び変異原性を示さ  
6 ないという多数の遺伝毒性試験結果から、DFG は N,N-ジメチルホルムアミドによる発がんは  
7 主に肝臓の慢性的な損傷の結果であり、壊死性の変化を起こさない暴露は発がんリスクと関連  
8 しないと結論して、発がん性に関してカテゴリー4 (ヒトへの発がんの関与がほとんどないと  
9 考えられる物質) と分類した。

## 10 (2) 経口

12 経口暴露の発がん性について定量的評価を行った評価機関はなく、スロープファクター、  
13 ユニットリスク、VSD 等の評価値は得られなかった。なお、前述のように、Ohbayashi ら  
14 (2009) の飲水試験でラットに肝腫瘍の発生増加が認められたが、本データを用いた評価値導  
15 出は行われていない。

## 16 (3) 吸入

18 吸入暴露の発がん性については、定性的評価は行われているものの、現在のところ定量的  
19 評価を行った評価機関はなく、スロープファクター、ユニットリスク、VSD 等の評価値  
20 は得られなかった。なお、前述のように、Senoh ら (2004) の発がん性試験ではマウス及び  
21 ラットに肝腫瘍の発生増加が認められたが、本データを用いた評価値導出は行われていない。

### 22 1-1-3 国内の他法令による規制値等

24 国内外の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規  
25 制値について、下の表 1-4 にまとめた。

26 表 1-4 N,N-ジメチルホルムアミドの国内の他法令による規制値

27 法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質 (中環審第 9 次答申の 105)
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない
水道法	水質基準：設定されていない
労働安全衛生法	管理濃度：10 ppm 職場のあんぜんサイトの安全データシートより <a href="http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/68-12-2.html">http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/68-12-2.html</a>

28

29



1 1-2 一般毒性

2 *N,N*-ジメチルホルムアミドの経口及び吸入暴露による一般毒性は、ヒト及び動物で主に  
3 肝臓影響であるため、これまでに国内外で実施された定量的評価では肝臓影響を指標とし  
4 ていた。経口暴露の有害性評価値を導出した評価書はなかったが、吸入暴露については複  
5 数の機関の評価書において、ヒトの肝臓影響を指標に有害性評価値が導出されていた。国  
6 内外の評価書における一般毒性に関するキースタディ等の主要なデータについて、以下に  
7 まとめた。なお、一般毒性の NOAEL 及び LOAEL の見直しが必要な新規データは得られ  
8 なかった。

9

10 1-2-1 経口

11 (1) ヒト

12 *N,N*-ジメチルホルムアミドの経口暴露による一般毒性に関するヒトのデータは得られな  
13 かった。

14

15 (2) 実験動物

16 マウス及びラットに 3-4 ヶ月間にわたって経口投与した複数の試験において、飼料中濃  
17 度 500 ppm～1,000 ppm 以上、飲水中濃度 500 ppm 以上で、肝重量増加が一貫して観察され  
18 た。これらの試験のうち、キースタディ候補として検討が必要な試験は、NITE (2005) の  
19 初期リスク評価書で反復投与毒性のキースタディに採用された、Kennedy と Sherman  
20 (1986) / U.S. EPA (1986) ③のラット 90 日間混餌投与試験であった。本試験の概要を以  
21 下に示す。

22 Kennedy と Sherman (1986) / U.S. EPA (1986) の試験では、雌雄の SD ラットに  
23 *N,N*-ジメチルホルムアミド 0、200、1,000、5,000 ppm (0、17.2、86.2、431 mg/kg/day 相当)  
24 を 90 日間混餌投与したところ、雌雄共に 1,000 ppm 以上で肝臓の脂肪減少を伴う高コレス  
25 テロール血症、肝臓相対重量増加、5,000 ppm で体重増加抑制、摂餌量低値、軽度の貧血、  
26 白血球数増加、肝細胞有糸分裂数増加、軽度の肝細胞肥大がみられ、NOAEL は 200 ppm  
27 (17.2 mg/kg/day) であった (NITE, 2005)。

28

29 また、Ohbayashi ら (2009) のラット 2 年間飲水投与試験では、飲水中濃度 800 ppm (44  
30 mg/kg/day) 以上で最終体重の低値が報告された。なお、本試験では 800 ppm 以上で肝腫瘍  
31 の発生率の増加がみられている。本試験の LOAEL は 800 ppm (44 mg/kg/day) であった。

32

33 1-2-2 吸入

34 (1) ヒト

35 CICAD (WHO/IPCS, 2001) によると、症例報告及び職業暴露集団の横断研究の入手可能  
36 なデータは、肝臓がヒトにおける *N,N*-ジメチルホルムアミドの毒性作用の標的臓器である

---

③ この 2 つは、NITE (2005) の初期リスク評価書において同一試験データとして記載されて  
いる。U.S. EPA. (1986) の文書は非公開のため、詳細は不明。試験概要は NITE (2005) を  
もとに記載した。

1 ことを一貫して示し、動物実験の結果と一致していた。肝臓影響のプロファイルは実験動  
2 物と同様で、関連症状、血清肝酵素レベルの増加、病理組織学的影響であった。また、*N,N*-  
3 ジメチルホルムアミドに暴露した労働者において、アルコール不耐性による顔面紅潮、め  
4 まい、吐き気、胸部絞扼感が報告されている。このような主観的症状が増加する最低濃度  
5 の特定は困難であるが、このような症状は平均値ないし中央値で 10 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>) の暴  
6 露と関連づけられた。中央値 1.2 ppm (3.6 mg/m<sup>3</sup>) 程度<sup>④</sup>の低い濃度で暴露した労働者の調  
7 査でもアルコール不耐性の症状が報告されている。一方、血清肝酵素が職業暴露集団を対  
8 象とした数件の横断研究において測定されている。量-反応関係は研究間で一致しており、  
9 1~6 ppm (3~18 mg/m<sup>3</sup>) の範囲で血清肝酵素の上昇は認められず、7 ppm (21 mg/m<sup>3</sup>) 以  
10 上では一貫して血清肝酵素の上昇が認められた。Cirla ら (1984) の報告では、7 ppm (21  
11 mg/m<sup>3</sup>) で暴露した労働者 100 名の血清  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GT) が有  
12 意に増加した。同様に、Fiorito ら (1997) の報告では、7 ppm (21 mg/m<sup>3</sup>) で暴露した労働  
13 者の血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランス  
14 フェラーゼ (AST)、 $\gamma$ -GT、アルカリホスファターゼ (ALP) が有意に増加した。

15  
16 CICAD (WHO/IPCS, 2001)、CEPA (2001)、U.S. EPA/IRIS (1990) は、上述の Cirla ら (1984)  
17 及び Fiorito ら (1997) をキースタディに採用し、ヒトの肝臓影響を指標とした LOAEL 約  
18 7 ppm を用いて評価値導出を行っていた。本評価においても、これらのデータはキースタ  
19 ディ候補として検討が必要と考えられた。Cirla ら (1984) 及び Fiorito ら (1997) の概要  
20 について以下に示す。

21  
22 Cirla ら (1984) は、合成ポリウレタン皮革工場の男性労働者 100 名 (年齢範囲 21~56  
23 歳) を対象に臨床評価を行った。暴露レベルは、個人別サンプリングによる測定に基づく  
24 時間荷重平均 (TWA) 22 mg/m<sup>3</sup> (範囲 8~58 mg/m<sup>3</sup>) (TWA 7 ppm、範囲 3~19 ppm)、暴露  
25 期間は平均 5 年 (範囲 1~15 年) であった。トルエン、メチルエチルケトン、エチルアセ  
26 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、同時に暴露していた  
27 (詳細不明)。被験者は暴露に大きなばらつきが出ないように選択し、事故による暴露経験  
28 者も除外するようにした。対照群は、いかなる溶剤や有毒金属の暴露経験もなく、性別、  
29 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、食習慣を一致させ  
30 た 100 名の労働者が、同一あるいは類似の工場から選定された。被験者には、問診表によ  
31 る自覚症状の調査、医師による診断に加えて、血球数測定、血清中の ALP、AST、ALT、 $\gamma$ -GT  
32 の生化学検査が行われた。血清  $\gamma$ -GT の異常な高値を示す被験者が、対照群で 10/100 名に  
33 対して暴露群では 25/100 名と高頻度であった ( $P < 0.01$ )。暴露群では頭痛、消化不良、心  
34 臓の不調、気道刺激を訴える頻度が対照群よりも高く、暴露群の一部にはアルコール不耐  
35 症も認められた (WHO/IPCS, 2001; U.S. EPA IRIS, 1990)。

36  
37 Fiorito ら (1997) は、合成皮革工場の労働者 75 名について詳細な肝機能検査を実施した。

---

<sup>④</sup> 原著の Wubitzy, 1999 によると、*N,N*-ジメチルホルムアミドに暴露している男性労働者 126 人と非暴露対照群 54 人を対象とした横断調査において、*N,N*-ジメチルホルムアミドとアルコールの相互作用が調べられた。暴露群の個人サンプリングによって測定された濃度範囲は検出下限値 0.1 ppm 未満~37.9 ppm (中央値 1.2 ppm) であった。暴露群の約 70%がアルコール摂取後の顔面紅潮等の症状を訴えた。この文献では、比較的低い暴露濃度でアルコール不耐性の症状が報告されているが、*N,N*-ジメチルホルムアミド単独の暴露によって生じた症状ではないことに留意が必要と考えられる。

1 合成皮革工場ではポリウレタン樹脂、顔料、大量の *N,N*-ジメチルホルムアミド(約 15 t/day)  
2 が使用され、液体の *N,N*-ジメチルホルムアミドとの皮膚接触も考えられた。暴露レベルは、  
3 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空气中濃度の幾何平均値  
4 が約 20 mg/m<sup>3</sup> (約 7 ppm) (範囲 2~40 mg/m<sup>3</sup>) であった。平均勤続年数は 3.8 年であった。  
5 対照群として、年齢、性別、社会的地位、居住地が類似する非暴露の 75 名を選定した。選  
6 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  
7 のペア分析も実施した。全員を対象に、血清 AST、ALT、 $\gamma$ -GT、ALP、胆汁酸、ビリルビ  
8 ン、血清コレステロール、血清トリグリセリド、肝炎マーカー (A、B、又は C 型) によ  
9 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  
10 が暴露群の 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  
11 状が暴露群の 40%で報告され、多くは結果的にアルコールを忌避した。暴露群では ALT  
12 (28.8 対 21.9 IU/L)、AST (26.5 対 21.1 IU/L)、 $\gamma$ -GT (29.5 対 14.2 IU/L)、ALP (75.7 対 60.8  
13 IU/L) の平均値が対照群と比べて有意に高く (P < 0.001)、暴露群 75 名中 17 名 (22.7%)  
14 にトランスアミナーゼの異常値が観察された (対照群では 4%)。多変量解析でも、ALT、  
15 AST、 $\gamma$ -GT が *N,N*-ジメチルホルムアミドの累積暴露と有意に相関することが示された  
16 (Fiorito et al., 1997; WHO/IPCS, 2001)。

17  
18 なお、CICAD (WHO/IPCS, 2001) は LOAEL 7 ppm を用いた評価値 TC の算出に際し、  
19 根拠所見となった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であることに留  
20 意すべきとし、関連する肝障害は暴露中止後に回復するものと推測している。

## 21 22 23 (2) 実験動物

24 マウス及びラットを用いた多数の中・長期試験が実施され、肝臓影響が報告されていた。  
25 これらの試験では、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の変性及び壊死、血液生  
26 化学的变化が一貫して観察された。このうち、NITE (2005) が MOE 算出のためのキース  
27 タディに採用した Malley ら (1994) のマウス 18 ヶ月間吸入試験の概要について以下に示  
28 す。

29  
30 Malley ら (1994) は、雌雄 ICR マウスに *N,N*-ジメチルホルムアミド 0、25、100、400 ppm  
31 (0、76、304、1,216 mg/m<sup>3</sup> 相当) を 6 時間/日、5 日/週、18 ヶ月間吸入暴露したところ、  
32 雄では 25 ppm 以上で肝細胞肥大、単細胞壊死、クッパー細胞へのリポフスチン/ヘモジデ  
33 リン沈着が、100 ppm 以上で肝臓の絶対・相対重量増加が、400 ppm で体重減少、体重増加  
34 抑制がみられた。雌では 25 ppm 以上で肝細胞肥大、単細胞壊死が、100 ppm 以上で体重増  
35 加抑制、クッパー細胞へのリポフスチン/ヘモジデリン沈着が、400 ppm で体重減少、肝臓  
36 の絶対・相対重量増加がみられた。本試験の吸入 LOAEL は 76 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) であった  
37 (NITE, 2005)。

## 38 39 40 1-3 生殖発生毒性

41 これまでに国内外で実施された *N,N*-ジメチルホルムアミドの定量的評価において、生殖  
42 発生毒性を指標に有害性評価値を求めた評価書はなかった。NITE (2005) の初期リスク評  
43 価書では、生殖発生毒性の NOAEL を経口暴露 50 mg/kg/day、吸入暴露 32 ppm (97 mg/m<sup>3</sup>)

1 とし、MOE 算出に用いていた。主な評価書における生殖発生毒性に関する定性的評価結果  
2 及び主要データについて、以下にまとめた。なお、生殖発生毒性の NOAEL 及び LOAEL  
3 の見直しが必要な新規データは得られなかった。

4  
5 CICAD (WHO/IPCS, 2001) は、実験動物を用いて行われた試験において、*N,N*-ジメチル  
6 ホルムアミドは吸入暴露及び経口暴露のいずれでも、肝毒性を生じさせる濃度より高い濃  
7 度のときのみ、生殖に対する有害影響を引き起こし、胎児毒性及び催奇形性は母体毒性を  
8 示す濃度又は用量でのみ確実に認められると評価した。また、経口又は吸入経路で妊娠ラ  
9 ットに投与された *N,N*-ジメチルホルムアミド及びその代謝物は、胎盤を通過して胚・胎児  
10 組織へ移行すると報告した。

11  
12 日本産業衛生学会 (2014) は、*N,N*-ジメチルホルムアミドによるヒトへの明確な証拠を  
13 示す生殖毒性の報告はない一方、動物では胎児毒性や催奇形性がみられることを理由に、  
14 本物質の生殖毒性分類を第 2 群(ヒトに対しておそらく生殖毒性を示すと判断される物質)  
15 とした。

### 17 1-3-1 経口

#### 18 (1) ヒト

19 *N,N*-ジメチルホルムアミドの経口暴露によるヒトの生殖発生毒性に関する情報は得られ  
20 なかった。

#### 22 (2) 実験動物

23 生殖影響については、マウスに *N,N*-ジメチルホルムアミドを飲水投与した連続交配によ  
24 る繁殖試験が 1 件得られ、親動物に肝毒性が発現する 1,000ppm 以上の飲水投与で繁殖能  
25 及び発生への影響が認められた。本試験の概要を以下に示す。

26 Fail ら (1998) は、マウスに 1,000、4,000、7,000 ppm の *N,N*-ジメチルホルムアミドを飲  
27 水投与し、一世代試験を実施した。その結果、1,000 ppm 以上で F0 の雌雄動物に肝臓重量  
28 の増加がみられ、4,000 ppm 以上で受胎能の低下、7,000 ppm で体重減少がみられた。交配  
29 試験では 1,000 ppm 以上で F2 の同腹児数及び生存児体重の減少、頭骨・距骨の奇形、生殖  
30 能の減少、4,000 ppm 以上で F1 の生後生存率の低下、体重減少がみられたと報告している  
31 (産業衛生学会, 2014)。本試験の親動物の一般毒性及び生殖発生毒性の LOAEL は 1000  
32 ppm (200 mg/kg/day 相当) であった。

33  
34 発生影響については、マウス及びラットに *N,N*-ジメチルホルムアミドを経口投与した発  
35 生毒性試験が複数得られ、催奇形性が報告されていた。ただし、児への影響が明らかな用  
36 量は概ね母体毒性が観察された用量か、反復投与試験で一般毒性のみられる用量以上であ  
37 った。

38 これらの試験のうち、Hellwig ら (1991) の発生毒性試験では、NMRI マウス及び SD ラ  
39 ットの妊娠 6~15 日に 0、182、548 mg/kg/day 又は 0、166、503、1,510 mg/kg/day の *N,N*-  
40 ジメチルホルムアミドを強制経口投与したところ、マウスの最低用量 182 mg/kg/day 以上  
41 の投与で胎児体重の減少、発育遅延及び変異の増加、奇形 (口蓋裂、外脳症、水頭症、蝶  
42 形骨欠損、癒合肋骨) がみられ、ラットの最高用量 1,510 mg/kg/day の投与で吸収胚の増加、  
43 胎盤重量の減少、胎児の尾欠損、全身浮腫、小顎症、肋骨、胸骨、脊椎の異常がみられた

1 (NITE, 2005)。

2 また、NITE (2005) の初期リスク評価書で MOE 算出のための生殖発生毒性のキースタ  
3 ディに採用された Saillenfait ら (1997) の発生毒性試験では、SD ラットの妊娠 6~20 日に  
4 0、50、100、200、300 mg/kg/day の *N,N*-ジメチルホルムアミドを強制経口投与したところ、  
5 F0 の 100 mg/kg/day 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の低下、F1 の 100 mg/kg/day 以上  
6 の群で胎児体重の減少、200 mg/kg/day 以上の群で上後頭骨及び胸骨の変異がみられ、母体  
7 に対する毒性及び発生毒性の NOAEL は 50 mg/kg/day であった (NITE, 2005)。  
8

## 9 1-3-2 吸入

### 10 (1) ヒト

11 日本産業衛生学会 (2014) は、ヒトにおける生殖毒性の症例報告が 1 報存在するとして  
12 Farquharson ら (1983) の報告を引用し、製薬企業の品質管理部門の女性従業員 3 名に偶発  
13 ではない死産 (妊娠第 3 三半期) がみられ、一般女性の死産率に比較して高率であったと  
14 している。しかし、著者は、これらの女性従業員は *N,N*-ジメチルホルムアミド以外の化学  
15 物質にも暴露されていたと報告している。  
16

### 17 (2) 実験動物

18 *N,N*-ジメチルホルムアミドの吸入暴露による繁殖能への影響を調べた多世代試験は得ら  
19 れなかった。U.S. NTP (1992) による B6C3F1 マウスの 13 週間吸入試験では、200 ppm 以  
20 上で雌に性周期の延長がみられた (NITE, 2005)。Hurtt ら (1992) によるカニクイザルの  
21 13 週間吸入試験 (0-500 ppm) では、精子への影響はみられなかった。

22 一方、吸入暴露による発生毒性試験はラット及びウサギで実施されており、胎児毒性及  
23 び催奇形性が報告されていた。このうち、NITE (2005) の初期リスク評価書で MOE 算出  
24 のための生殖発生毒性のキースタディに採用された、Keller and Lewis (1981) の試験では、  
25 SD ラットの妊娠 6~15 日目に 0、32、301 ppm (0、97、915 mg/m<sup>3</sup> 相当) の *N,N*-ジメチル  
26 ホルムアミドを吸入暴露したところ、F0 の 301 ppm 群 (915 mg/m<sup>3</sup> 相当) で暴露期間中の  
27 体重減少、F1 の 301 ppm 群 (915 mg/m<sup>3</sup> 相当) で胎児体重の減少、骨格変異の発生率増加  
28 がみられた。また、Hellwig ら (1991) のウサギの発生毒性試験では、妊娠 6~18 日の 450  
29 ppm の吸入暴露で奇形 (臍帯ヘルニア、膀胱の欠失) が報告された (NITE, 2005)。  
30  
31

## 32 1-4 変異原性 (遺伝毒性)

33 変異原性に関するデータについては、IARC (1999) によって広範囲にわたるレビューが行  
34 われた後、CICAD (WHO/IPCS, 2001)、CEPA (2001)、NITE (2005) が再レビューを行っ  
35 ていた。これらの機関による変異原性の評価結果及び主な試験データについて、以下にま  
36 とめた。  
37

### 38 1-4-1 ヒトへの影響

39 IARC (1999) は、*N,N*-ジメチルホルムアミドに暴露した労働者を対象とした調査 4 件に  
40 ついて精査した。

41 このうち、用量依存性があった Seiji ら (1992) の調査では、皮革工場で 3 種の濃度の

1 *N,N*-ジメチルホルムアミド (0.3~5.8 ppm [0.9~17.4 mg/m<sup>3</sup>]) に暴露した 22 名の女性の血  
2 液中の姉妹染色分体交換の発生率の平均値は、同工場の性別、年齢、居住地をマッチング  
3 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。姉妹染色分体交  
4 換の発生率は中・高暴露群で用量依存的に有意に上昇した。その他の調査 3 件のうち、2  
5 件 (Berger et al., 1985; Koudela & Spazier, 1981) で暴露群の末梢血リンパ球の染色体異常の  
6 発生率増加が報告されたが、喫煙の影響が考慮されていないか、あるいは他の化学物質に  
7 も暴露していた。残り 1 件 (Sram et al., 1985) では染色体異常の発生率増加を確認できな  
8 いと報告されたが、詳細不明であった (IARC, 1999)。

9 IARC (1999) は、これらのデータを精査した結果、職業暴露したヒトの細胞遺伝学的損  
10 傷を認めたデータは説得力があるとは言えないと結論付けた。

11  
12 CICAD (WHO/IPCS, 2001) では、IARC が検討した上記 4 件に、関連する 3 件 (Major et  
13 al., 1998; Cheng et al., 1999; Haber et al., 1990) を加えた計 7 件の調査について精査した。追  
14 加データ 3 件のうち下記 2 件 (Major et al., 1998; Cheng et al., 1999) で適切な報告が行われ  
15 ているとした。これら 2 件の調査結果の詳細は以下のとおりである。

16 Major ら (1998) の調査では、濃度不明の *N,N*-ジメチルホルムアミドやアクリロニトリ  
17 ルに 3~10 年間複合暴露した労働者の末梢血リンパ球を 20 ヶ月間にわたって調べたところ、  
18 暴露群の染色体異常の発生率が非暴露対照群より増加した。染色体異常の発生率は、7 ヶ  
19 月の暴露後 (*N,N*-ジメチルホルムアミド 0.2~8 ppm [0.6~24 mg/m<sup>3</sup>] 及びアクリロニトリ  
20 ル 0~17.6 mg/m<sup>3</sup>) 5.1% に上昇したが、20 ヶ月の暴露後にさらなる上昇はみられなかった。  
21 暴露群の姉妹染色分体交換の発生率は、調査開始時に対照群より高く、7 ヶ月及び 20 ヶ月  
22 の暴露後も高いままであった。また、暴露群の末梢血リンパ球を用いた不定期 DNA 合成  
23 (UDS) は、試験開始時に対照群と同様であったが、7 ヶ月後までに上昇した。アクリロ  
24 ニトリル同時暴露に加えて喫煙も交絡因子であり、染色体異常及び姉妹染色分体交換の発  
25 生率は非喫煙暴露群より喫煙暴露群の方が有意に高かった。それでも 7 ヶ月での染色体異  
26 常の発生率は、暴露群の非喫煙者の方が対照群の非喫煙者より有意に高く、暴露群の喫煙  
27 者の方が対照群の喫煙者より有意に高かった (WHO/IPCS, 2001)。

28 Cheng ら (1999) の調査では、樹脂合成工場労働者を 9 名の低濃度暴露群 (中央値 5.2 ppm  
29 [15.6 mg/m<sup>3</sup>]; 0.9~5.3 ppm [2.7~15.9 mg/m<sup>3</sup>]) と、20 名の高濃度暴露群 (中央値 24.8 ppm  
30 [74.4 mg/m<sup>3</sup>]; 11.4~83.3 ppm [34.2~249.9 mg/m<sup>3</sup>]) に分け、末梢血リンパ球の姉妹染色分体  
31 交換の発生率を測定した。本調査では、両群の発生率に差異は認められなかったが、対照  
32 群が設定されていなかった (WHO/IPCS, 2001)。

33 CICAD (WHO/IPCS, 2001) では、上記 2 件を含む追加の調査データに基づいて検討した  
34 結果、IARC の評価以降に行われたこれらの遺伝毒性の調査結果は、全体として結果に一  
35 貫性がなく、暴露の違いでは説明がつかないことから、IARC (1999) による結論に対して  
36 大きな影響をもたらさないとし、職業暴露した集団の遺伝毒性について一貫性及び説得力  
37 のある証拠はほとんどないと結論付けた。ただし、入手可能な遺伝毒性試験結果はほぼ陰  
38 性ではあるが、1 件のヒトの調査 (Major et al., 1998) で正の用量-反応関係が認められた点  
39 については追加検討の価値があるとした。

#### 40 41 1-4-2 遺伝毒性試験

42 NITE の初期リスク評価書 (2005) では、多数の遺伝毒性試験についてレビューが行われ  
43 ていた。それによると、バクテリアを用いた多数の試験のうち、陽性結果が報告されて  
44 いる試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験 1 件 (Trueman, 1981)、酵母を用いた有糸分

1 裂組換え試験 1 件 (Serres & Ashby, 1981) のみで、これ以外の多くのサルモネラ菌を用いた  
 2 復帰突然変異試験で陰性結果が報告されている。また、酵母を用いた染色体異常試験や有  
 3 糸分裂遺伝子変換試験などでも遺伝毒性はみられていない。多くの遺伝子突然変異試験、  
 4 CHO 細胞、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験と不定  
 5 期 DNA 合成試験では陰性である。一方、培養細胞を用いた試験では、マウスリンフォーマ  
 6 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (McGregor et al., 1988) 及びヒトリンパ球を用いた染色  
 7 体異常試験 (Koudela and Spazier, 1979) で陽性と報告されているが、いずれも高用量での結  
 8 果である。ハムスターの BHK21 細胞を用いた形質転換試験 (Serres and Ashby, 1981) は陰  
 9 性と陽性の報告があるが、このデータのみから遺伝毒性があると結論することはできない  
 10 とした。in vivo 試験では、ラットを用いた染色体異常試験、優性致死試験及びマウスを用い  
 11 た小核試験など、全ての試験で遺伝毒性はみられていない。これらの試験結果より、NITE  
 12 (2005) は *N,N*-ジメチルホルムアミドは遺伝毒性を示さないと結論した。

13  
 14 CICAD (WHO/IPCS, 2001) 及び CEPA (2001) も、多数の遺伝毒性試験をレビューして  
 15 いるが、ほとんどの試験結果を陰性と報告した。陰性以外の結果としては、サルモネラ菌  
 16 を用いた試験 20 件のうち 2 件 (Hubbard et al., 1981; Trueman, 1981) を不明瞭な結果、染色  
 17 体異常試験 3 件のうちヒト末梢血リンパ球を用いた試験 1 件 (Koudela & Spazier, 1979) を  
 18 弱陽性、マウスリンフォーマ試験 4 件のうち 1 件 (McGregor et al., 1988) を弱陽性、不定  
 19 期 DNA 合成試験 6 件のうちラット肝細胞を用いた 1 件 (Williams, 1977) を陽性と報告し  
 20 ている。

21  
 22 これらの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験について、下の表 1-5 及び表 1-6 にまとめた。

23  
 24 **表 1-5 *In vitro* 遺伝毒性試験**

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果 <sup>a), b)</sup>		文献 (引用元の評価書)
				-S9	+S9	
復帰突然 変異試験 <sup>c)</sup>	ネズミチフス菌 TA1535, TA1537, TA100, TA1538, TA98	プレート法	2,000 - 10,000 µg/mL	—	—	E.I. DuPont de Nemours, 1976 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA97, TA98, TA100	プレート法	0, 50,000 - 200,000 µg/mL	—	—	Brams et al., 1987 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA1535, TA98, TA100, TA1537	ブレインキュ ベーション法 ラット及びハ ムスターS9	100 - 10,000 µg/plate	—	—	Mortelmans et al., 1986 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA1535, TA98, TA100, TA1538, TA1537	プレート法	$0.65 \times 10^{-5}$ - $1.3 \times 10^{-3}$ M	—	—	Antoine, et al., 1983 (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA1535, TA98, TA100, TA1538, TA1537	記述なし	10 - 10,000 µg/mL	—	—	Richold & Jones, 1981 (NITE 2005)

	ネズミチフス菌 TA1535、 TA98、 TA100、 TA1538、 TA1537	記述なし	4 - 2,500 μg/mL		— + (600) — + (不明) —	Trueman, 1981 <sup>d)</sup> (NITE 2005)
	ネズミチフス菌 TA100、TA98	37°C、16-18時 間処理 (肝細胞存 在下の条件 も実施)	0、1 - 500 mg/mL	—	—	Habbad et al., 1981 <sup>d)</sup> (NITE 2005)
SOS修復 試験	大腸菌 <sup>e)</sup> PQ37	記述なし	0、7.3 ng/mL - 7.3 mg/mL	—	—	Brams et al., 1987 (NITE 2005)
DNA修復 試験	大腸菌 W3110、P3478	S9 mix非存在 下、又は存在 下	100 μL/mL	—	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
Rec assay	枯草菌	ラットのS9	20 mg/disk	—	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
	大腸菌 2921、9239,8471、 5519、7623、7689	記述なし	1 g/mL	—		De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
有糸分裂 組み換え 試験	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> JD1)	記述なし	記述なし	+		De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
Mitotic crossing-ov er assay	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> T1、 T2)	記述なし	10 - 1,000 μg/mL	—		De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
染色体異 常(異数性) 試験	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> D6)	記述なし	100 μg/mL	—	ND	De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
遺伝子変 換試験	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> D7)	記述なし	5 μL/mL	ND	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
酵母を用 いる修復 試験(細胞 増殖抑制 試験)	酵母 ( <i>S. cerevisiae</i> wild & rad)	記述なし	300 μg/mL	+		De Serres & Ashby, 1981 <sup>e)</sup> (NITE 2005)
染色体異 常試験	CHO細胞	1時間処理	1.67 - 6.67 μL/mL	—	—	Natarajan & Van Kesteren-van Leeuwen, 1981 (NITE 2005)
	ヒト末梢血リンパ 球細胞	24時間処理	1.1×10 <sup>-2</sup> - 1.1 M	—		Antoine et al., 1983 (NITE 2005)
	ヒト末梢血リンパ 球	記述なし	1.1×10 <sup>-2</sup> - 1.1 mol/L	—		Antoine et al., 1983 (NITE 2005)



	ヒト末梢血リンパ球	記述なし	10 - 20%	+ <sup>h)</sup> (高用量)		Koudela & Spazier, 1979 (NITE 2005)
マウスリンフォーマ試験(TK座)	マウスリンフォーマL5178Y細胞	Aroclor 1254誘導S9	0, 125 - 5,000 nL/mL	-	-	Myhr & Caspary, 1988 (NITE 2005)
	マウスリンフォーマL5178Y細胞	37°C、4時間処理	46.9 - 3,000 µg/mL	-	-	Jotz & Mitchell, 1981 (NITE 2005)
	マウスリンフォーマL5178Y細胞	4時間処理	1.3 - 5 µL/mL	-	-	Mitchell et al., 1988a, b (NITE 2005)
	マウスリンフォーマL5178Y細胞	4時間処理	312.5 - 5,000 µg/mL	+ <sup>h)</sup> (5,000)	-	McGregor et al., 1988 (NITE 2005)
姉妹染色分体交換試験	CHO細胞	-S9 : 37°C、21.5時間 +S9 : 37°C、2時間、21.5時間回復	0, 0.00625 - 0.1 %	-	-	Evans & Mitchell, 1981 (NITE 2005)
	CHO細胞	1時間処理	1.67 - 6.67 µL/mL	-	-	Natarajan & Van Kesteren-van Leeuwen, 1981 (NITE 2005)
	CHO細胞	1時間処理	0.01 - 10 µg/mL	-	-	Parry & Thomson, 1981 (NITE 2005)
		24時間処理	10 µg/mL	-	ND	
	ヒト末梢血リンパ球細胞	24時間処理	1.1×10 <sup>-2</sup> - 1.1 M	-		Antoine, et al., 1983 (NITE 2005)
CHO細胞	記述なし	+S9: 0.00625 - 0.1% -S9: 0.1 - 100 µg/mL	-		De Serres & Ashby, 1981 <sup>g)</sup> (NITE 2005)	
DNA 修復試験	B6C3F1マウス及びシリアンハムスターの初代肝細胞	単離肝細胞を3H-チミジン及び化学物質で18時間処理	10 <sup>-2</sup> M	-	-	McQueen, et al., 1983 (NITE 2005)
	ヒトの肝細胞	記述なし	記述なし	-		McQueen, et al., 1983 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)
代謝共同阻害試験	チャイニーズハムスターV79細胞、野生型 (6TGS, HGPRT+), 変異型 (6TGr, HGPRT-)	記述なし	20 - 45 µL/5mL	+ (20 - 45 µL/5mL)		Chen et al., 1984 (NITE 2005)

不定期 DNA合成 試験	HeLa S3細胞	Phenobarbitone 及び 3-methylcholan threneで誘導 したWister ラ ット肝臓のS9	0.1 - 100 µg/mL	—	—	Martin & McDermid, 1981 (NITE 2005)
	ヒト線維芽細胞 (W1-38)	記述なし	-S9: 1.1 - 90 µg/mL +S9: 2 - 30 mg/mL	—	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>g)</sup> (NITE 2005)
	ヒト線維芽細胞 (皮膚由来)	記述なし	0.032 - 100 µg/mL	—		
	HeLa細胞	記述なし	0.1 - 100 µg/mL	—		
	ヒト肺線維芽細胞 (HSC172)	記述なし	0.2 - 0.5 mg/mL	—	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>g)</sup> (NITE 2005)
	ヒト線維芽細胞	記述なし	記述なし	—	—	Agrelo & Amos, 1981; Robinson & Mitchell, 1981 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)
	マウス肝細胞	記述なし	記述なし	—	—	Klaunig et al., 1984 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)
	ラット肝細胞	記述なし	記述なし	—	—	Ito, 1982 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)
	ラット肝細胞	記述なし	記述なし	+	+	Williams, 1977 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)

- 1 a) —: 陰性、+: 陽性、ND: 試験せず
- 2 b) カッコ内は陽性反応が観察された用量 (µg/plate)
- 3 c) CICAD (WHO/IPCS, 2001) 及びCEPA (2001) が引用したサルモネラ菌を用いたその他の試験15件の
- 4 結果は陰性 (Green & Savage, 1978; Purchase et al., 1978; Baker & Bonin, 1981; Brooks & Dean, 1981; Garner
- 5 et al., 1981; Gatehouse, 1981; Ichinotsubo et al., 1981; MacDonald, 1981; Martire et al., 1981; Nagao &
- 6 Takahashi, 1981; Rowland & Severn, 1981; Simmon & Shepherd, 1981; Skopek et al., 1981; Venitt &
- 7 Crofton-Sleigh, 1981; Falck et al., 1985)。
- 8 d) CICAD (WHO/IPCS, 2001) 及びCEPA (2001) は不明瞭な結果とした。
- 9 e) CICAD (WHO/IPCS, 2001) 及びCEPA (2001) が引用した大腸菌を用いたその他の試験6件の結果は陰
- 10 性 (Gatehouse, 1981; Matsushima et al., 1981; Mohn et al., 1981; Thomson, 1981; Venitt & Crofton-Sleigh, 1981;
- 11 Falck et al., 1985)。
- 12 f) CICAD (WHO/IPCS, 2001) 及びCEPA (2001) は弱陽性とした。
- 13 g) NITE, 2005の表8-7ではSerres & Ashby, 1981と記載。

14

15

16

表 1-6 *In vivo* 遺伝毒性試験

試験系	試験材料	暴露条件	用量	結果 <sup>a)</sup>	文献 (引用元の評価書)
染色体異常試験	ラット 雌雄	吸入暴露	0.77 - 201 ppm	—	Sheveleva et al., 1979 (NITE 2005)
	ラット骨髄	記述なし	記述なし	—	McGregor, 1981 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)
小核試験	ICRマウス 雄	腹腔内投与後30及び48時間目に骨髄の塗抹標本を作製	0, 0.425, 0.85, 1.70 mg/kg	—	Kirkhart, 1981 (NITE 2005)
	ICRマウス	腹腔内投与	0.425 - 1.7 mg/kg	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>b)</sup> (NITE 2005)
	BALB/cマウス 雄	1回、腹腔内投与	0.2 - 2,000 mg/kg	—	Antoine, 1983 (NITE 2005)
	B6C3F1マウス 各5匹	Phase 1: 2回、24時間間隔 Phase 2: 1回	Phase 1: 80% LD <sub>50</sub> /7 Phase 2: 80, 50% LD <sub>50</sub> /7 (LD <sub>50</sub> /7: 7日間に50%が致死となる用量)	— —	Salamone, et al., 1981 (NITE 2005)
	B6C3F1マウス	腹腔内投与	80% of LD <sub>50</sub>	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>b)</sup> (NITE 2005)
	ICRマウス 雌雄	2回、24時間間隔、腹腔内投与、各2匹	0.4 - 1.6 mg/kg	—	Tsuchimoto & Matter, 1981 (NITE 2005)
	ICRマウス	腹腔内投与	0.4 - 1.6 mg/kg	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>b)</sup> (NITE 2005)
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ、Berlin K (wild type)、Basc, In (1) sc <sup>s1</sup> L <sup>sc</sup> 8R+S, sc <sup>s1</sup> sc <sup>8</sup> w <sup>a</sup> B	wild type の雄に3日間混餌投与	0.2% (V/V)	—	Wurgler & Graf, 1981 (NITE 2005)
精子の形態異常試験	BALB/cマウス 雄	1回、腹腔内投与	0.2 - 2,000 mg/kg	—	Antoine, 1983 (NITE 2005)
	(CBA×BALB/c) F1マウス 雄	腹腔内投与	0.1 - 1.5 mg/kg	—	De Serres & Ashby, 1981 <sup>b)</sup> (NITE 2005)
優性致死試験	雄ラット	5日間、6時間/日	30.1 - 301 ppm	—	Lewis et al., 1979 (NITE 2005)
	雄ラット	記述なし	記述なし	—	McGregor, 1981 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)

	雄ラット	記述なし	記述なし	—	Cragin et al., 1990 (WHO/IPCS, 2001; CEPA, 2001)
--	------	------	------	---	--

1 a) —: 陰性

2 b) NITE, 2005の表8-7ではSerres & Ashby, 1981と記載。

3  
4 NITEの初期リスク評価書(2005)及び、CICAD(WHO/IPCS, 2001)、CEPA(2001)の  
5 公表以降に新たなデータの報告はなく、これらの評価書の評価結果を検討した結果、本評  
6 価においてもN,N-ジメチルホルムアミドは変異原性を有していないと判断した。

7  
8  
9 **1-5 発がん性**

10 N,N-ジメチルホルムアミドの発がん性に関する定量的評価を行った評価機関はなかった。  
11 定性的評価はIARC、NITE、DFGが行っており、これらの機関の評価書における代表的な  
12 データについて以下にまとめた。

13  
14 **1-5-1 経口**

15  
16 **(1) ヒト**

17 ヒトへの経口暴露による発がん性についての知見は得られなかった。

18  
19 **(2) 実験動物**

20 経口暴露による動物試験で発がん性の有害性評価値の算出を行った評価書はない。

21  
22 Druckreyら(1967)のラット250又は500日間飲水投与試験(15又は5匹/群)では発  
23 がん性は認められなかった。

24  
25 その後、Ohbayashiら(2009)のラット104週間試験において、飲水及び吸入の併用又  
26 は単独暴露が行われ、飲水暴露単独の群で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度  
27 が有意に増加し、肝発がん性が報告された。従って、本試験は経口暴露による発がん性の  
28 キースタディ候補として検討が必要と考えられた。本試験の概要について以下に示す。

29  
30 Ohbayashiら(2009)は、N,N-ジメチルホルムアミドをラットに吸入経路及び経口経路で  
31 単独、又は併用暴露した場合の発がん性について検討した。すなわち、6週齢のF344雄ラ  
32 ット(50匹/群)にN,N-ジメチルホルムアミド蒸気を0、200、又は400ppm(V/V)で6時間/  
33 日、5日/週、104週間吸入暴露し、各吸入暴露群に対してN,N-ジメチルホルムアミドを0、  
34 800、1,600ppm(W/W)で104週間飲水投与した。

35 このうち、対照群及び経口投与のみの群について、肝腫瘍の発生頻度を下表1-7に示す。  
36 対照群と比べて飲水中濃度800ppm及び1,600ppm群で肝細胞腺腫が増加し、1,600ppmの  
37 群で統計学的に有意であった。また、1,600ppm群では、肝細胞癌が発生し、肝細胞腺腫  
38 及び癌を併せた発生頻度が統計学的に有意に増加した。

39 また、経口及び吸入併用暴露群では、対照群、吸入単独暴露、又は経口単独暴露の各同

1 一濃度群と比べて、肝細胞腺腫、肝細胞癌、腺腫及び癌を併せた発生頻度が有意に増加し、  
 2 悪性度の高い未分化がんの発生頻度も有意に増加し、経口及び吸入併用暴露による肝細胞  
 3 腫瘍の発生頻度及び悪性度に増加が認められた。

5 **表 1-7 雄ラット 104 週間飲水投与試験の肝腫瘍発生頻度 (Ohbayashi et al., 2009)**

摂取量[mg/kg/day] (飲水中濃度[ppm])	0 (0)	44 (800)	82 (1,600)	BMDL <sub>10</sub> [mg/kg/day] (本評価における算出)
動物数	50	50	50	
肝細胞腺腫	1	6	8*	
肝細胞癌	0	0	4	
肝細胞腺腫+癌	1	6	12**	24.24 (Quantal-Linear model)
未分化癌	0	0	1	

6 \*p: <0.05, \*\*: p<0.01 (χ<sup>2</sup> 二乗検定)

7  
 8 上記肝腫瘍データの用量反応関係について BMD 解析を行い、経口暴露による雄ラット  
 9 の肝細胞腺腫及び癌の BMDL<sub>10</sub> を 24.24 mg/kg/day (Quantal-Linear model)<sup>⑤</sup>と算出した。

## 11 1-5-2 吸入

### 13 (1) ヒト

14 初期リスク評価書 (NITE, 2005) によると、発がん性については、*N,N*-ジメチルホルム  
 15 アミドを扱う飛行機修理工場の労働者 (Ducatman et al., 1986) あるいは革なめし作業  
 16 者 (Levin et al., 1987) において精巣の腫瘍発生が報告されている。また、化学工場  
 17 で *N,N*-ジメチルホルムアミドに暴露された労働者集団で、口腔がん、咽頭がんの発生率  
 18 が高いという報告もある (Chen et al., 1988)。しかし、これらの報告では暴露との因果  
 19 関係が明らかでなく、発がん性の証拠としては不十分であるとされている (IARC, 1999)。

### 21 (2) 実験動物

22 吸入経路による動物試験で発がん性の有害性評価値の算出を行った評価書はない。

24 Malley ら (1994) のマウス 18 ヶ月間及びラット 2 年間吸入暴露試験 (25 - 400 ppm) で  
 25 は、雌雄のラットの肝臓に 400 ppm で前腫瘍性病変が認められたものの、肝発がん性は示  
 26 されなかった。雌雄の ICR マウスに 0、25、100、400 ppm の濃度で 18 ヶ月間吸入暴露  
 27 したところ、25 ppm 以上の群に肝臓への影響として肝細胞肥大、単細胞壊死などがみられ  
 28 たが、発がん性は認められなかった。雌雄の SD ラットに 0、25、100、400 ppm の濃度  
 29 で 2 年間吸入暴露したところ、100 ppm 以上の群に肝臓の相対重量増加がみられ、400 ppm  
 30 で肝臓に前腫瘍性病変と考えられる変異細胞小増殖巣 (雌雄の明細胞増殖巣、雌の好酸性  
 31 細胞増殖巣) の発生の増加がみられたが、腫瘍の発生はみられなかった。

⑤ BMD<sub>S</sub> 2.6.0.1 を用いて解析した。モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス ([http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMD<sub>S</sub>\\_guidance.pdf](http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMD<sub>S</sub>_guidance.pdf)) に示された方法に従った。

その後厚生労働省により実施された Senoh ら (2004) のマウス及びラット 104 週間吸入暴露試験 (200 - 800 ppm) では、マウスの 200 ppm 以上及びラットの 400 ppm 以上で肝発がん性が示された。IARC はこの結果も合わせて再評価を行い、2016 年に発がん性分類をグループ 2A に変更した (Grosse et al., 2016)。よって、本試験は吸入暴露による発がん性のキースタディ候補として検討が必要と考えられた。本試験の概要を以下に示す。

Senoh ら (2004) は、BDF1 マウスに 0、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で *N,N*-ジメチルホルムアミドを 104 週間吸入暴露した (OECD 試験ガイドライン 412 準拠)。腫瘍性病変として、雌雄の 200 ppm (608 mg/m<sup>3</sup> 相当) 以上の投与群で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生率増加、雄の 200 及び 400 ppm の投与群では肝芽細胞腫の発生率増加、雌雄の 200 ppm 以上の投与群でいずれかの肝細胞腫瘍の発生率増加が認められた。また、雌雄の 200 ppm 以上で前腫瘍性病変と考えられる変異細胞小増殖巣 (明細胞増殖巣、好酸性細胞増殖巣) がみられた。マウスの肝腫瘍のデータを下の表 1-8 に示す。

表 1-8 マウス 2 年間吸入試験の肝腫瘍発生頻度 (Senoh et al., 2004)

濃度[ppm]	0	200	400	800	Peto	BMCL <sub>10</sub> (本評価における算出)
<b>【雌マウス】</b>						
動物数	49	50	50	49		
肝細胞腺腫	1	42**	47**	48**	↑↑	(適合モデルなし)
肝細胞癌	3	25**	32**	35**	↑↑	<b>21.68 ppm</b> (65.91 mg/m <sup>3</sup> ); LogLogistic model, restrict
肝芽細胞腫	0	0	4	0		(用量依存性なし)
肝細胞腫瘍 <sup>1)</sup>	3	45**	49**	49**	↑↑	(適合モデルなし)
<b>【雄マウス】</b>						
動物数	50	50	49	50		
肝細胞腺腫	6	36**	41**	41**	↑↑	(適合モデルなし)
肝細胞癌	2	12**	16**	16**	↑↑	97.54 ppm (296.52 mg/m <sup>3</sup> ); LogLogistic model, restrict
肝芽細胞腫	0	13**	7**	4		(用量依存性なし)
肝細胞腫瘍 <sup>1)</sup>	8	42**	46**	44**	↑↑	(適合モデルなし)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 by Fisher Exact Test. ↑↑: p<0.01 by Peto's Test (Peto)

1) 肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝芽細胞腫のいずれかの肝細胞腫瘍

また、Senoh ら (2004) は、F344 ラットに 0、200、400、800 ppm を 6 時間/日、5 日/週の頻度で *N,N*-ジメチルホルムアミドを 104 週間吸入暴露した。腫瘍性病変として、雄の 400 ppm (1,216 mg/m<sup>3</sup> 相当) 以上及び雌の 800 ppm (2,432 mg/m<sup>3</sup> 相当) で肝細胞腺腫、雌雄の 800 ppm で肝細胞癌の発生率の増加が認められ、肝細胞腺腫と肝細胞癌のいずれかの腫瘍の発生率増加も雄の 400 ppm 以上および雌の 800 ppm でみられた。肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生率は用量に依存して増加する傾向がみられた。また、前腫瘍性病変と考えられる変化として、雄の 400 ppm 以上及び雌の 200 ppm 以上で明細胞増殖巣、雌雄の 400 ppm 以上で好酸性細胞増殖巣、雄に混合細胞増殖巣、空胞細胞増殖巣 (800 ppm) がみられた。

なお、上記の Senoh ら (2004) の試験では、ラットに肝腫瘍の発生増加が認められたのは 400 ppm 以上であったが、Ohbayashi ら (2009) のラット 104 週間試験では、200 ppm で

1 も肝腫瘍の発生増加が報告された。この試験では、F344 ラットに 0、200、400 ppm で 104  
2 週間にわたって吸入暴露（単独）したところ、200 ppm 以上で肝細胞腺腫の発生頻度が有  
3 意に増加した（1/50、15/50\*、26/50\*、\*p<0.05）。

4  
5 以上より、200 ppm 以上の吸入暴露でマウス及びラットに肝腫瘍の発生増加が認められ、  
6 用量反応関係について BMD 解析を行ったところ、算出できた BMCL<sub>10</sub> のうちの最小値は  
7 Senoh ら（2004）の試験における雌マウスの肝細胞癌に対する BMCL<sub>10</sub> の 21.68 ppm（65.91  
8 mg/m<sup>3</sup>）（LogLogistic model, restrict）<sup>⑥</sup>であった。

## 11 1-6 その他の有害性に関する情報

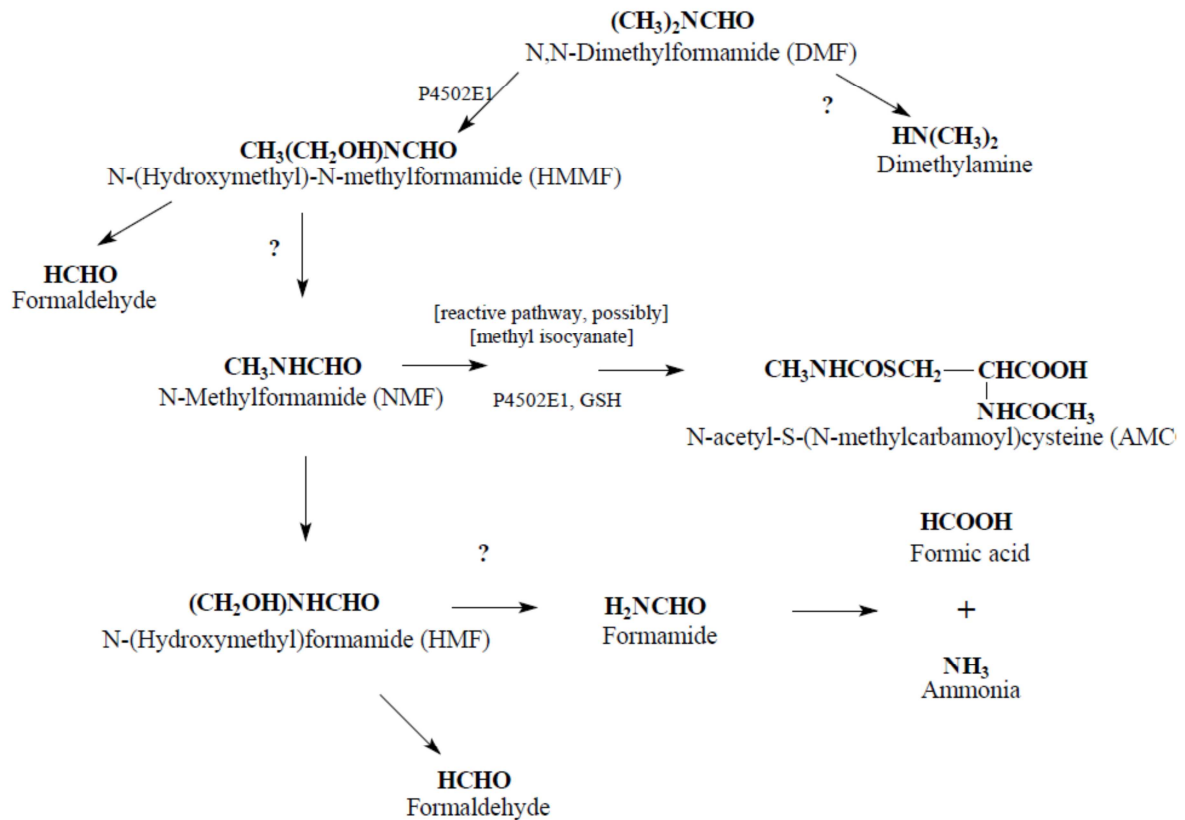
### 12 1-6-1 生体内運命（体内動態）

13 CICAD（WHO/IPCS, 2001）では、*N,N*-ジメチルホルムアミドの体内動態に関するデータ  
14 をレビューし、以下のように報告した。代謝経路を図 1-1 に示す。

15 経口、経皮、又は吸入暴露によって *N,N*-ジメチルホルムアミド は容易に吸収される。  
16 吸収後、*N,N*-ジメチルホルムアミドは全身に均一に分布し、主に肝臓で代謝され、尿中代  
17 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基の水酸化が含まれており、  
18 ヒト及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  
19 ド（HMMF）が生成される。HMMF は次に *N*-メチルホルムアミド（NMF）へと分解され  
20 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）  
21 が産生され、これはさらにホルムアミドへと分解される。NMF 代謝の別経路はホルミル基  
22 の酸化であり、*N*-アセチル-*S*-（*N*-メチルカルバモイル）システイン（AMCC）が生成され、  
23 これはげっ歯類とヒトにおける尿中代謝物として同定されている。反応性中間体がこの経  
24 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  
25 接裏付ける実験的証拠は得られていないが、この中間体は毒性代謝物であると推定される。  
26 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  
27 て代謝される *N,N*-ジメチルホルムアミドの割合が大きい可能性を示している。*N,N*-ジメチ  
28 ルホルムアミド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  
29 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可能性が  
30 ある。さらに、妊娠ラットに経口又は吸入経路で投与された *N,N*-ジメチルホルムアミド及  
31 びその代謝物は、胎盤を通過して胚・胎児組織へと移行することが示されている  
32 （WHO/IPCS, 2001）。

33  
34 また、ドイツ学術振興会（DFG）（2016）によるレビューでは、作業場における *N,N*-ジ  
35 メチルホルムアミド暴露は吸入による吸収に加えて皮膚吸収があることが知られているこ  
36 と、吸収率に関するデータは全身暴露後の皮膚吸収量が肺吸収量とほぼ同じであることを  
37 意味していること、半減期は経皮暴露後の方が吸入暴露よりも長いことを報告した。

⑥ BMDS 2.6.0.1 を用いて解析した。モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス（[http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS\\_guidance.pdf](http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf)）に示された方法に従った。



1  
2  
3 図 1-1 *N,N*-ジメチルホルムアミドの代謝経路（出典：CICAD (WHO/IPCS, 2001)）  
4  
5

6 1-6-2 急性毒性

7  
8 (1) ヒト

9 CICAD (WHO/IPCS, 2001) によると、急性の職業性暴露症例では、標的器官は肝臓で、  
10 肝臓への影響とそれに伴う消化器系の障害が報告されている。腹痛、食欲不振、協調運動  
11 障害、黄疸に加え、頭痛、嘔吐、下痢、鼻及び皮膚刺激もみられた。肝臓の機能の変化も  
12 認められた。

13  
14 初期リスク評価書 (NITE, 2005) によると、*N,N*-ジメチルホルムアミドのヒトへの急性  
15 影響としては、工場労働者が事故で液体の飛散により皮膚暴露を受けた事例で、皮膚の刺  
16 激性、摂食障害、嘔吐、腹部、腰部、大腿部の痛みがみられ、症状が消えた後でも肝臓で  
17 線維化、組織球の集簇がみられた。その他、眼、上気道、消化管に対する刺激性が報告さ  
18 れている。皮膚への影響としては、皮膚炎、湿疹、白斑の報告がある。

19  
20 (2) 動物

21 CICAD (WHO/IPCS, 2001) によると、多くの種で、経口・経皮・吸入・非経口投与によ  
22 る *N,N*-ジメチルホルムアミド の急性毒性は弱い。一般的に致死量は経口・経皮・非経口  
23 暴露で g/kg 体重、吸入暴露で g/m<sup>3</sup> のレベルである。急性暴露後の臨床徴候は、全身的な  
24 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



1 血、肝障害、死に至る昏睡などであり、病理組織学的検査では主として肝臓に障害が認め  
2 られた。ラットの場合、経口 LD<sub>50</sub> は 3,000～7,170 mg/kg 体重、経皮 LD<sub>50</sub> は 5,000～>11,520  
3 mg/kg 体重、吸入 LC<sub>50</sub> は 9,432～15,000 mg/m<sup>3</sup> であった。  
4

5 初期リスク評価書 (NITE, 2005) によると、*N,N*-ジメチルホルムアミドの実験動物への  
6 急性毒性は経口投与では比較的弱く、LD<sub>50</sub> はマウスで 3,700～6,800 mg/kg、ラットで 2,000  
7 ～7,600 mg/kg であった。また、吸入暴露での LC<sub>50</sub> はマウスで 2,000～6,120 ppm、ラットで  
8 2,500～5,020 ppm であった。また、幼若動物で毒性が発現しやすいことが報告されている。  
9 毒性症状としては、ラットに経口投与した実験では、体重減少、不穏、易刺激性、肝臓の  
10 壊死及びうっ血、肺のうっ血及び水腫、腎臓の尿細管上皮の腫脹、骨髄抑制、肺胞壁の肥  
11 厚がみられた。マウスに腹腔内投与した実験では、不穏の後に鎮静、後肢麻痺がみられ、  
12 ラットでは肝臓のうっ血、グリコーゲン減少、中心静脈炎、肝細胞及び核の大小不同 (異  
13 型性)、小葉中心性の肝細胞壊死がみられた。  
14

### 15 1-6-3 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性

#### 16 (1) 刺激性

17 CICAD (WHO/IPCS, 2001) によると、IARC (1999)、WHO (1991)、Kennedy (1986)  
18 は、皮膚及び眼に対する *N,N*-ジメチルホルムアミドの影響をレビューし、軽度～中等度の  
19 影響のみと報告した。  
20

#### 21 ① ヒト

22 初期リスク評価書 (NITE, 2005) によると、*N,N*-ジメチルホルムアミドのヒトへの急性  
23 影響として、眼に対する刺激性、皮膚炎、湿疹、白斑の報告がある。  
24

#### 25 ② 動物

26 初期リスク評価書 (NITE, 2005) によると、*N,N*-ジメチルホルムアミドの眼に対する刺  
27 激性に関してはウサギを用いた実験が報告されている。*N,N*-ジメチルホルムアミドの点眼  
28 後、未洗浄例では角膜に中等度の損傷、結膜には軽度から中等度の充血、軽度の腫脹、軽  
29 度から中等度の流涙がみられ、虹彩には影響はみられなかった。一方、洗浄例では角膜に中  
30 等度から強度の損傷、ゆがみ、角膜周囲の血管新生がみられ、この他、軽度の虹彩炎が起  
31 こり、結膜には軽度から中等度の充血、腫脹、流涙がみられており、以上の結果より洗浄  
32 例の方が強い反応を示したと報告されている。皮膚への刺激性に関しては、マウスに 1,000、  
33 2,500、5,000 mg/kg を適用した実験では 2,500 mg/kg 以上で軽度で一過性の刺激性がみられ、  
34 モルモットでも 31% (17～56%) を 21 日間適用した実験で、刺激性がみられた。ウサギ  
35 の皮膚に 100、250、500 mg/kg を適用した実験では刺激性はみられず、2,000 mg/kg を 6 時  
36 間/日×15 日/4 週適用した実験でも皮膚への刺激性はみられなかった。また、ラット、モ  
37 ルモットではどちらも単回で皮膚に適用した実験では刺激性はみられておらず、ラットに  
38 960、1,920 mg/kg を 28 日間適用した実験でも刺激性はみられなかった。  
39

#### 40 (2) 感作性

41 CICAD (WHO/IPCS, 2001) では、マウスの局所リンパ節試験のデータをレビューし、  
42 *N,N*-ジメチルホルムアミドの感作作用に関するデータに一貫性は認められないと報告した。  
43

1 NITE (2005) の初期リスク評価書では、調査した範囲内では実験動物に対する感作性に  
2 関する報告はないと報告した。

### 5 1-7 作用機序

6 Ohbayashi ら (2009) は、*N,N*-ジメチルホルムアミド誘発性肝腫瘍形成の機序について、  
7 IARC が 1999 年に評価した広範囲に及ぶ *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が陰性を示して  
8 いることから、*non-genotoxic-cytotoxic-proliferative mode of action* が提唱されており、この  
9 仮説では肝細胞壊死とそれに続く肝細胞の再生性増殖が肝腫瘍形成において重要な役割を  
10 果たすと報告した。

11  
12 DFG (2016) のレビューでは、*N,N*-ジメチルホルムアミドのヒト及び動物の肝臓に対す  
13 る毒性影響の作用機序について、遺伝毒性影響を示す証拠は見つかっていないこと、及び  
14 長期吸入暴露後の *N,N*-ジメチルホルムアミド又はその代謝物であり強い肝毒性を有する  
15 *N*-メチルホルムアミド及びメチルイソシアネートが、長期吸入暴露により顕著な肝細胞壊  
16 死を誘発し、ラット及びマウスに発がん影響を引き起こす再生性肝細胞増殖の原因となっ  
17 ていることを報告している。

### 20 1-8 有害性評価値の導出

21 *N,N*-ジメチルホルムアミドの一般毒性、生殖発生毒性、発がん性等に関して得られた毒  
22 性データをレビューしたところ、ヒト及び実験動物において、*N,N*-ジメチルホルムアミド  
23 の主要な標的臓器は肝臓であり、肝臓影響が最も感受性の高い指標であった。ヒトでは労  
24 働環境における TWA 約 7 ppm (21 mg/m<sup>3</sup>) 以上の吸入暴露によって肝機能障害 (血清中肝  
25 酵素レベル上昇) が報告され、動物では最低濃度である 25 ppm (76 mg/m<sup>3</sup>) 以上の長期吸  
26 入暴露によりマウスの肝細胞肥大及び壊死等の病理組織学的変化が報告されていた。生殖  
27 発生毒性は母体毒性又は一般毒性がみられる用量で認められた。

28 *N,N*-ジメチルホルムアミドの発がん性について、ヒトでは明らかな証拠が得られていな  
29 いが、げっ歯類では 200 ppm (608 mg/m<sup>3</sup>) 以上の吸入暴露及び 800 ppm (44 mg/kg/day)  
30 以上の飲水投与により肝腫瘍の発生増加が認められ、経口及び吸入の両方の暴露経路にお  
31 いて肝発がん性が示されていた。変異原性試験のほとんどが陰性結果であることから、*N,N*-  
32 ジメチルホルムアミドは閾値のある非遺伝毒性発がん物質と考えられた。肝発がん機序は、  
33 本物質あるいはその代謝物による肝細胞壊死及び再生性肝細胞増殖が繰り返されたことが  
34 起因すると推定されている。なお、国内外の主要な評価機関において、*N,N*-ジメチルホル  
35 ムアミドの発がん性に関する定量的評価及び評価値導出は実施されていない。

36 本評価では *N,N*-ジメチルホルムアミドの肝臓影響に着目し、ヒトの非発がんデータ及び  
37 動物の非発がん及び発がんデータについて用量反応関係を検討し、不確実係数を用いた有  
38 害性評価値の試算を行うこととした。

39  
40 経口経路については、ヒトのデータが得られなかったため、動物の非発がん及び発がん  
41 データの用量反応関係について検討した結果、最低用量である 44 mg/kg/day 以上の用量で  
42 雄ラットに対する肝発がん作用を報告した Ohbayashi ら (2009) の雄ラット 104 週間飲水  
43 投与試験をキースタディに選定した。長期経口暴露による発がん性を示したデータは本試

1 験のみであった。本試験では NOAEL が得られなかったため BMD 解析を行ったところ、  
 2 雄ラットの肝細胞腺腫及び癌の発生頻度に基づく BMDL<sub>10</sub> は 24.24 mg/kg/day  
 3 (Quantal-Linear model) であった<sup>⑦</sup>。この値を POD として不確実係数 1,000 (種差：10、  
 4 個人差：10、影響の重大性：10) を適用し、経口経路の有害性評価値を **0.024 mg/kg/day**  
 5 と算出した。

6  
 7 吸入経路については、Cirila ら (1984) 及び Fiorito ら (1997) による労働者の疫学調査から  
 8 肝機能障害に基づくヒトの LOAEL 7 ppm (21 mg/m<sup>3</sup>) が得られた。動物試験からはこれ  
 9 より低い肝毒性の LOAEL が得られていないこと、また、CICAD (WHO/IPCS, 2001) 及び  
 10 U.S. EPA (1990) による評価値算出の根拠データとなっていることから、本データがキー  
 11 スタディの第一候補と考えられた。しかし、その後、動物で肝発がん性が示されたことか  
 12 ら、両者の比較検討が必要である。そこで、Cirila ら (1984) 及び Fiorito ら (1997) による  
 13 ヒトのデータと、Senoh ら (2004) によるマウス 2 年間吸入発がん性試験の用量反応関  
 14 係を検討し、それぞれについて評価値の試算を行った。試算結果を下の表 1-9 に示す。ヒ  
 15 トの肝機能障害に基づく有害性評価値の試算値として 0.051 mg/m<sup>3</sup> が得られ、マウスの肝  
 16 腫瘍に基づくデータからヒトへの発がん性が推定されるものとして得られる試算値と同等  
 17 であった。このことから、ヒトの肝臓における非発がん影響に基づく試算値 0.051 mg/m<sup>3</sup>  
 18 は、発がん影響が起きる可能性もカバーできる値であると考えられた。また、有害性評価  
 19 値算出において、ヒトの肝機能障害のデータを用いる方が、マウスの肝腫瘍のデータをヒ  
 20 トへ外挿する方法よりも不確実性が小さいと考えられた。よって、本評価では、Cirila ら  
 21 (1984) 及び Fiorito ら (1997) の疫学調査をキースタディに選定し、0.051 mg/m<sup>3</sup> を評価  
 22 値に採用することとした。すなわち、暴露期間が平均 5 年又は 3.8 年の労働者の疫学調査  
 23 から得られた肝機能障害(血清中肝酵素レベルの上昇)に基づく LOAEL 21.28 mg/m<sup>3</sup> (7 ppm)  
 24 (8h-TWA) を、週 7 日 1 日 24 時間の連続暴露に補正した 5.07 mg/m<sup>3</sup><sup>⑧</sup> を POD とし、不確  
 25 実係数 100 (個人差：10、LOAEL 使用及び暴露期間：10) を適用して、吸入経路の有害性  
 26 評価値を **0.051 mg/m<sup>3</sup>**<sup>⑨</sup> と算出した。これは、1 日摂取量として 0.02 mg/kg/day に相当する。  
 27 なお、不確実係数については、個人差に対する係数 10 に、血清中肝酵素レベルの上昇を指  
 28 標とした比較的軽度と考えられている肝機能障害の LOAEL 使用と、暴露期間が平均 5 年  
 29 又は 3.8 年であることを考慮した追加係数 10 を乗じて 100 とした。不確実係数 100 を用い  
 30 ることにより、十分に安全性を考慮した評価値が得られたと考える。

31  
 32 **表 1-9 N, N-ジメチルホルムアミドの吸入経路の有害性評価値の試算結果**

根拠データ	LOAEL 又は BMCL <sub>10</sub>	暴露時間補正 (週 7 日、24 時 間/日)	内部暴露量	不確実係数	評価値試算値
Cirila ら (1984) 及び Fiorito ら (1997) の労 働者の疫学調査 ヒト肝機能障害	LOAEL: 21.28 mg/m <sup>3</sup> (7 ppm) (8h-TWA)	5.07 mg/m <sup>3</sup> 注 <sup>1</sup> (1.67 ppm)		100 (個人差 10、 LOAEC 使用・ 暴露期間 10)	<b>0.051 mg/m<sup>3</sup></b> 注 <sup>2</sup> ※本評価の評 価値として採 用

⑦ 詳細は「1-5-1」の表 1-7、「1-10」を参照。

⑧ 暴露時間補正後の LOAEC = 7 [ppm] × 3.04 [mg/m<sup>3</sup>/ppm] × 5 [日] / 7 [日] × 8 [時間] / 24 [時間]  
 ≒ 5.07 [mg/m<sup>3</sup>]

⑨ 吸入経路の有害性評価値 = 5.07 [mg/m<sup>3</sup>] ÷ 100 ≒ 0.051 [mg/m<sup>3</sup>]

Senoh ら (2004) のマウス 2 年間吸入発がん性試験 雌マウスの肝細胞癌	BMCL <sub>10</sub> : 65.91 mg/m <sup>3</sup> (21.68 ppm) (週 5 日、6 時間/ 日)	11.77 mg/m <sup>3</sup> 注 <sup>3</sup> (3.87 ppm)	19.62 mg/kg/day 注 <sup>4</sup>	1,000 (種差 10、個人 差 10、重大性 10)	0.049 mg/m <sup>3</sup> 注 <sup>5</sup>
---	--	--	-----------------------------------	---------------------------------------	--

注 1: ヒトの LOAEL の暴露時間補正值 = 21.28 [mg/m<sup>3</sup>] × 5 [日] / 7 [日] × 8 [時間] / 24 [時間] ≒ 5.07 [mg/m<sup>3</sup>]

注 2: 吸入評価値試算値 = 5.07 [mg/m<sup>3</sup>] ÷ UF100 ≒ 0.051 [mg/m<sup>3</sup>]

注 3: マウスの BMCL<sub>10</sub> の暴露時間補正值 = 65.91 [mg/m<sup>3</sup>] × 5 [日] / 7 [日] × 6 [時間] / 24 [時間] ≒ 11.77 [mg/m<sup>3</sup>]

注 4: マウスの呼吸量を 0.05 m<sup>3</sup>/day、体重を 0.03 kg、吸収率を 1.0 と仮定し、

内部暴露量 = 11.77 [mg/m<sup>3</sup>] × 0.05 [m<sup>3</sup>/day] ÷ 0.03 [kg] × 吸収率 1.0 ≒ 19.62 [mg/kg/day]

注 5: ヒトの呼吸量を 20 m<sup>3</sup>/day、体重を 50 kg、吸収率を 1.0 と仮定し、

吸入評価値試算値 = 19.62 [mg/kg/day] ÷ UF1000 × 50 [kg] ÷ 20 [m<sup>3</sup>/day] × 吸収率 1.0 ≒ 0.049 [mg/m<sup>3</sup>]

以上のように、本評価において導出した経口及び吸入経路の有害性評価値を下の表 1-10 にまとめる。また、本物質では暴露経路に依存せずに肝毒性が発現するため、経口及び吸入経路のハザード比 (HQ) を合算することによりリスク推計を行うことが適切と考えられた。

表 1-10 N,N-ジメチルホルムアミドの有害性評価値のまとめ

暴露経路	有害性評価値	根拠
経口	<b>0.024 mg/kg/day</b>	Ohbayashi ら (2009) の雄ラット 104 週間飲水投与試験 雄ラットの肝細胞腺腫及び癌の BMDL <sub>10</sub> = 24.24 mg/kg/day (Quantal-Linear model) UF = 1,000 (種差 10、個人差 10、影響の重大性 10)
吸入	<b>0.051 mg/m<sup>3</sup></b> (1 日摂取量 0.02 mg/kg/day 相当)	Cirla ら (1984) 及び Fiorito ら (1997) の疫学調査 ヒト肝機能障害 (血清中肝酵素上昇) に基づく LOAEL = 21.28 mg/m <sup>3</sup> (8h-TWA) LOAEL の暴露時間補正值 5.07 mg/m <sup>3</sup> UF = 100 (個人差 10、LOAEL 使用・暴露期間 10)

## 1-9 文献

ACGIH, Association Advancing Occupational and Environmental Health. (2001) ACGIH Documentation of the threshold limit values for chemical substances. DIMETHYLFORMAMIDE. 7th.

CEPA, Canadian Environmental Protection Act. (1999) PRIORITY SUBSTANCES LIST ASSESSMENT REPORT N,N-Dimethylformamide.  
[https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt\\_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/nnd/nnd-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/psl2-lsp2/nnd/nnd-eng.pdf)

Chen, J.L., Fayerweather, W.E. & Pell, S. (1988) Mortality study of workers exposed to dimethylformamide and/or acrylonitrile. J. occup. Med., 30, 819-821

Cirla, A.M., 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.
- Clayton, J. W. JR., Ph.D., Barnes, J. R. Ph.D., Hood, D. B. and Schepers, G. W. H. M.D. (1963) The inhalation toxicity of dimethylformamide (DMF), *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 24, 144-154.
- Craig DK, Weir RJ, Wagner W, Groth D (1984) Subchronic inhalation toxicity of dimethylformamide in rats and mice. *Drug and chemical toxicology*, 7, 551-571.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, German Research Foundation. (2016) The MAK Collection for Occupational Health and Safety, MAK Values Documentations, List of MAK and BAT values, Dimethylformamide. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb6812e6017/pdf>
- Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. and Schmahl, D. (1967) [Organotropic carcinogenic effects of 65 different N-nitroso-compounds on B.D. rats.] *Z. Krebsforsch.*, 69, 103-201 (in German).
- Ducatman, A.M., Conwill, D.E. and Crawl, J. (1986) Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairman. *J. Urology*, 136, 834-836.
- Fail, P.A., George J.D., Grizzle T.B., Heindel J.J. (1998) Formamide and dimethylformamide: Reproductive assessment by continuous breeding in mice. *Reprod. Toxicol.*, 12, 317-332.
- Farquharson, R.G., Hall, M.H., Fullerton, W.T. (1983) Poor obstetric outcome in three quality control laboratory workers. *Lancet*. 321(8331), 983-984.
- 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.
- Grosse, Y., Loomis, D., Guyton, K.Z., E.I. Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., Mattock, H., Straif, K.; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. (2016) Carcinogenicity of some industrial chemicals. *Lancet Oncol.*, 17, 419-420.
- Hellwig, J., Merkle. J., Klimisch, H.J. and Jackh, R. (1991) Studies on the prenatal toxicity of *N,N*-dimethylformamide in mice, rats and rabbits. *Fd. Chem. Toxicol.*, 29, 193-201.
- Hurttt, M., Placke, M., Killinger, J., Singer, A. and Kennedy, G. (1992) 13-Week inhalation toxicity study of Dimethylformamide (DMF) in cynomolgus monkeys. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 596-601.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. (1989) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 47, DIMETHYFORMAMIDE. Lyon.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. (1999) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, 71, DIMETHYFORMAMIDE. Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-23.pdf>
- Keller, C.A., Lewis S.C. (1981) Inhalation teratology study of *N,N*-dimethylformide. *J Teratol.*, 23, 45A.

- Kennedy, G.L. Jr. (1986) Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives. *CRC critical reviews in toxicology*, 17, 129-182.
- Kennedy, G.L. and Sherman, H. (1986) Acute subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem. Toxicol.*, 9, 147-170.
- Levin, S.M., Baker, D.B., Landrigan, P.J., Monaghan, S.V., Frumin, E., Braithwaite, M. and Towne, W. (1987) Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet*, 2, 1153.
- Malley, L.A., Slone, T.W., Jr., Van Pelt, C., Elliott, G.S., Ross, P.E., Stadler, J.C. and Kennedy, G.L., Jr. (1994) Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylformamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 23, 268-279.
- NITE, (独)製品評価技術基盤機構(2005)化学物質の初期リスク評価書 No. 8 *N,N*-ジメチルホルムアミド .  
[http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip\\_search/dt/pdf/CI\\_02\\_001/risk/pdf\\_hyoukasyo/172riskdoc.pdf](http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_02_001/risk/pdf_hyoukasyo/172riskdoc.pdf)
- Ohbayashi, H., Umeda, Y., Senoh, H., Kasai, T., Kano, H., Nagano, K., Arito, H., Fukushima, S. (2009) Enhanced hepatocarcinogenicity by combined inhalation and oral exposures to *N,N*-dimethylformamide in male rats. *J Toxicol Sci.*, 34, 53-63.
- Saillenfait, A.M. Payan, J.P., Beydon, D., Fabry, J.P. Langonne I., Sabate, J.P. and Gallissot, F. (1997) Assessment of the developmental toxicity, metabolism, and placental transfer of *N,N*-dimethylformamide administered to pregnant rats. *Fund. Appl. Toxicol.*, 39, 33-43.
- Senoh, H., Aiso, S., Arito, H., Nishizawa, T., Nagano, K., Yamamoto, S. and Matsushima, T. (2004) Carcinogenicity and chronic toxicity after inhalation exposure of rats and mice to *N,N*-dimethylformamide. *J. Occup. Health*, 46, 429-439.
- U.S. EPA, Environmental Protection Agency (1986) Health and environmental effects profile for *N,N*-dimethylformamide. Cincinnati, OH, Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, 106 (Unpublished data).
- U.S. EPA/IRIS, Environment Protection Agency, Integrated Risk Information System. (1990) *N,N*-Dimethylformamide (CASRN 68-12-2), Last updated: 10/01/1990. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance\\_nmbr=511](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=511)
- U.S. NTP, National Toxicology Program (1992) NTP technical report on toxicity studies of *N,N*-dimethylformamide administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice, NIH Publication No. 93-3345, United States Department of Health and Human Services.
- WHO/IPCS, International Programme on Chemical Safety. (2001) Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD) 31. <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad31.pdf>
- 産業衛生学会 (2016) 許容濃度等の勧告 (2016 年度) 産衛誌, 58 (5): 181-212. <https://www.sanei.or.jp/images/contents/309/kyoyou.pdf>
- 環境省環境リスク評価室(2002) 化学物質の環境リスク評価 第1巻 No. 17 *N,N*-ジメチルホルムアミド

ムアミド. <http://www.env.go.jp/chemi/report/h14-05/chap01/03/17.pdf>

日本産業衛生学会(1974) 許容濃度提案理由 ジメチルホルムアミド (DMF) (皮)  
[http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip\\_search/dt/pdf/CI\\_04\\_002/OEL\\_68122.pdf](http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_04_002/OEL_68122.pdf)

日本産業衛生学会(2014) *N,N*-ジメチルホルムアミド 生殖毒性物質 (第2群) 提案理由書, 産  
衛誌, 56 巻, p.216  
[http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip\\_search/dt/pdf/CI\\_04\\_005/Rep\\_68122.pdf](http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/dt/pdf/CI_04_005/Rep_68122.pdf)

1 1-10 (参考) BMD 算出データ

2 モデルの選択は、技術ガイダンス ver.1.0 に基づき、ベンチマークドース法の適用に関する  
3 ガイダンス ([http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS\\_guidance.pdf](http://dra4.nihs.go.jp/bmd/BMDS_guidance.pdf)) に示された方法に従った。

4

5 ●Ohbayashi ら (2009) のラットを用いた 104 週間飲水投与試験 (経口キースタディ)

6

7 雄ラットの肝細胞腺腫/癌

Dose [mg/kg/day]	N	Effect
0	50	1
44	50	6
82	50	12

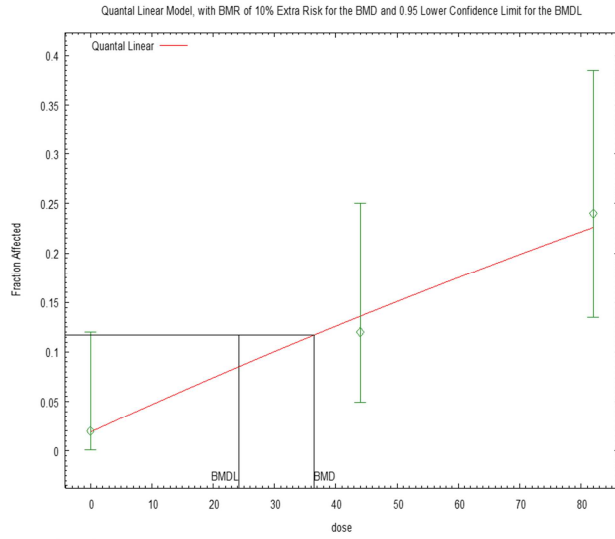
Quantal-Linear model  
BMDL<sub>10</sub> = 24.24 mg/kg/day

8

Model Name	BMD <sub>10</sub> [mg/kg/day]	BMDL <sub>10</sub> [mg/kg/day]	BMD <sub>10</sub> /BMDL <sub>10</sub>	P-value	AIC
Gamma model, restrict	43.335	24.536	1.766	NA	107.604
Logistic model	53.335	43.293	1.232	0.512	106.041
LogLogistic model, restrict	43.347	22.546	1.923	NA	107.604
LogProbit model, restrict	46.846	35.617	1.315	0.7474	105.707
Multistage model, poly 2, restrict	43.289	24.536	1.764	NA	107.604
Multistage model, poly 3, restrict	43.289	24.536	1.764	NA	107.604
Probit model	50.712	40.643	1.248	0.6203	105.85
Weibull model, restrict	43.326	24.536	1.766	NA	107.604
Quantal-Linear model	36.497	<b>24.243*</b>	1.505	0.6804	105.777
Gamma model, unrestrict	43.338	0.000	#####	NA	107.604
LogLogistic model, unrestrict	43.347		#DIV/0!	NA	107.604
LogProbit model, unrestrict	43.388		#DIV/0!	NA	107.604
Multistage model, poly 2, unrestrict	43.289	16.645	2.601	NA	107.604
Weibull model, unrestrict	43.326		#DIV/0!	NA	107.604

9 \*選択された BMDL<sub>10</sub>





1  
2

1 ●Senoh ら (2004) のマウスを用いた 2 年間吸入試験 (参考)

2

3 雌マウスの肝細胞癌

Dose [ppm]	N	effect
0	49	3
200	50	25
400	50	32
800	49	35

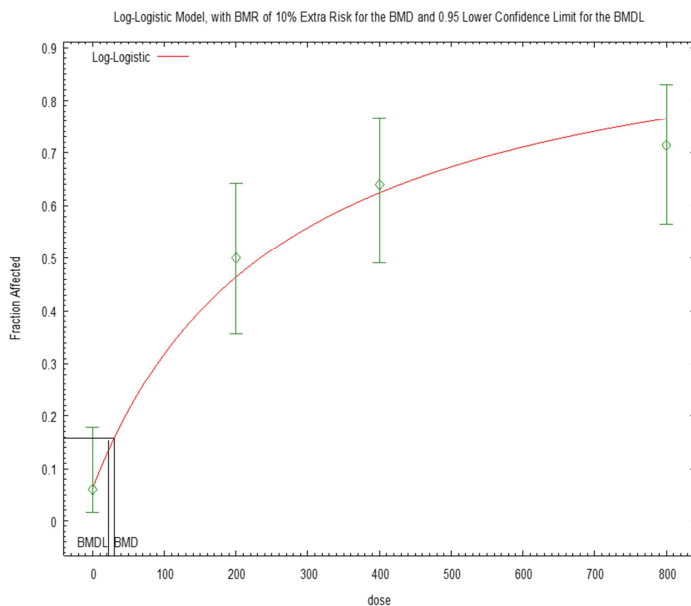
LogLogistic model, restrict  
 BMCL<sub>10</sub> = 21.68 ppm (65.91 mg/m<sup>3</sup>)  
 注: 評価値導出には用いなかった

4

5

Model Name	BMC	BMCL <sub>10</sub>	BMC <sub>10</sub> /BMCL <sub>10</sub>	P-value	AIC
Gamma model, restrict	52.934	42.791	1.237	0.032	226.387
Logistic model	120.009	99.979	1.200	0.000	238.867
LogLogistic model, restrict	29.799	<b>21.684*</b>	1.374	0.600	220.85
LogProbit model, restrict	88.800	71.981	1.234	0.012	227.898
Multistage model, poly 2, restrict	52.934	42.791	1.237	0.032	226.387
Multistage model, poly 3, restrict	52.934	42.791	1.237	0.032	226.387
Probit model	118.678	100.511	1.181	0.000	238.828
Weibull model, restrict	52.934	42.791	1.237	0.032	226.387
Quantal-Linear model	52.934	42.791	1.237	0.032	226.387
Gamma model, unrestrict	1.143	0.000	1082206045	0.643	222.074
LogLogistic model, unrestrict	9.656	0.000	62345	0.737	221.971
LogProbit model, unrestrict	11.531	0.000	37062	0.728	221.98
Multistage model, poly 2, unrestrict	30.639	22.556	1.358	0.767	221.946
Multistage model, poly 3, unrestrict	26.574	13.847	1.919	NA	223.859
Weibull model, unrestrict	3.440	0.000	1976745	0.681	222.029

6 \* 選択された BMCL<sub>10</sub>



7

12:48 06/27 2017