

- 11) Alarcan J, Waizenegger J, Solano MLM, et al. Hepatotoxicity of the pesticides imazalil, thiacloprid and clothianidin - Individual and mixture effects in a 28-day study in female Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2020;140:111306.
- 12) Onaru K, Ohno S, Kubo S, et al. Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats. *J Vet Med Sci* 2020;82:360-72.
- 13) Hirano T, Yanai S, Omotehara T, et al. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *J Vet Med Sci* 2015;77:1207-15.
- 14) Bal R, Türk G, Yılmaz Ö, et al. Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats. *Cell Biol Toxicol* 2012;28:187-200.
- 15) Bal R, Türk G, Tuzcu M, et al. Effects of the neonicotinoid insecticide, clothianidin, on the reproductive organ system in adult male rats. *Drug Chem Toxicol* 2013;36:421-9.
- 16) Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012;95:151-9.
- 17) Yanai S, Hirano T, Omotehara T, et al. Prenatal and early post-natal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *J Vet Med Sci* 2017;79:1196-203.
- 18) 食品安全委員会農薬専門調査会. 農薬評価書 クロチアニジン (第6版). 2014:36-7.
- 19) Covance Laboratories, Madison (米国). クロチアニジンのラットを用いた24ヶ月間混餌投与による慢性毒性・発がん性試験 (GLP 対応). 2000. 食品安全委員会 (2014) より引用
- 20) Covance Laboratories, Madison (米国). クロチアニジンのマウスを用いた18か月間混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応). 2000. 食品安全委員会 (2014) より引用
- 21) Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V, Uçgun E. Cytotoxicity and genotoxicity of clothianidin in human lymphocytes with or without metabolic activation system. *Drug Chem Toxicol* 2019;42:364-70.
- 22) Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V, Aydın B, et al. Clothianidin induces DNA damage and oxidative stress in bronchial epithelial cells. *Environ Mol Mutagen* 2020;61:647-55.
- 23) ACGIH. Clothianidin: in 2022 TLV's® and BEIs®, Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and physical Agents & Biological Exposure Indices.

***N,N*-ジメチルアセトアミド**
(CH₃)₂NCOCH₃
[CAS No. 127-19-5]
許容濃度 5 ppm (18 mg/m³) (皮)
発がん性分類第 2 群 B,
生殖毒性分類第 2 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

N,N-ジメチルアセトアミド (以下, DMAC) は, 分子量 87.12, 比重 0.9366 (20/4°C), 沸点 165.5°C (100.8 kPa), 融点 -20°C, 蒸気圧 0.33 kPa (20°C), 引火点 63°C, 発火温度 490°C, 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) -0.77 の常温で無色の液体で, アンモニア臭を有する. 強力な溶解力を有する極性溶剤であり, 水, エーテル, ケトン, 芳香族化合物に易溶, 不飽和脂肪族炭化水素に可溶, 飽和炭化水素に難溶である. 沸点, 引火点が高いことから繊維, 樹脂の溶剤として, 熱的および化学的に安定なことから医薬品などの各種反応溶剤として, 使用されている^{1,2)}. 2021年度の製造・輸入数量は 10,000 t である³⁾.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

DMAC は, 主に気道, 皮膚から吸収される. DMAC の経皮吸収は, ヒトのボランティア研究において, Maxfield (1975) らは経皮吸収の寄与 30% (経気道吸収 70%)⁴⁾, Nomiyama (2000) らは経皮吸収の寄与 40.4% (経気道吸収 59.6%) とされる⁵⁾. 吸収された DMAC は, *N*-ヒドロキシメチル-*N*-メチルアセトアミド, *N*-メチルアセトアミド (NMAC), *N*-ヒドロキシメチルアセトアミド, に代謝され, さらに *S*-アセトアミドメチルメルカプツール酸とアセトアミドに代謝される⁶⁻⁹⁾. 尿中 NMAC の半減期は, Nomiyama (2000) らヒトのボランティア研究において, 経皮吸収で 9.0 ± 1.4 時間, 経気道吸収で 5.6 ± 1.3 時間⁵⁾, Borm (1987) らの労働者を対象とした疫学研究において, 16 ± 2 時間¹⁰⁾, Princivalle (2010) らの疫学研究において 8.7 ± 1.9 時間とされる¹¹⁾. 動物実験は, ヒトと同じ代謝物質が確認されている. ラットに DMAC 皮下注射した結果, NMAC, アセトアミドの排泄が確認された⁶⁾. ラットに¹⁴C でラベルした DMAC を経口投与したところ, NMAC 60~70%, *N*-ヒドロキシメチルアセトアミド 7~10%, アセトアミド 7~10% が尿中に 72 時間以内に排泄された⁹⁾. 吸入曝露実験から, 血清中の DMAC の半減期はマウスで 0.3~0.5 時間, ラットで 0.6~1.5 時間, 尿中 NMAC の半減期は, マウスで 0.6~1.3 時間, ラットで 2.2~3.0 時間だった¹²⁾. DMAC を 200 mg/体重 1 kg と与えた結果, 尿中 *N*-メチルアセトアミドと *S*-(アセトアミドメチル)メルカプツール酸の半減期はそれぞれ 2.5 時間, 6.5 時間だった¹¹⁾. 曝露評価のバイオマーカーとしては尿

中 NMAC が国際的に用いられている。尿中 NMAC は、ガスクロマトグラフ法によって測定された NMAC は、出入口の温度によって N-メチル-N-ヒドロキシメチルアセトアミドが熱分解して、NMAC を発生させることから測定精度が課題¹³⁾となっており、測定物質¹³⁾、測定方法⁸⁾の検討がなされている。尿中 NMAC と作業環境中 DMAC の関連については、合成繊維の生産工程にて DMAC を取扱う作業員 5 人 (男性 1 人, 女性 4 人) を対象に調査した結果、気中 DMAC 濃度の平均値は 0.81~1.96 ppm (個人曝露濃度は 0.23~3.45 ppm)、シフト後の尿中 NMAC 濃度の平均値は 8~21 mg/l より、NMAC (mg/l in urine) = 10.8 × DMAC (ppm in air) の関連がみられた¹⁴⁾。アクリル繊維製造工場の DMAC 取扱い作業員に従事する呼吸用保護具未着用かつ保護衣着用の男性労働者 127 人を対象とした調査では、作業環境中の DMAC 濃度 (幾何平均値 ± 幾何標準偏差; 1 日目, 2 日の濃度は各々 1.3 ± 2.4, 1.1 ± 2.2 ppm) と作業後の尿中 NMAC 濃度 (幾何平均値 ± 幾何標準偏差; 1 日目作業前, 1 日目作業後, 2 日目作業前, 2 日目作業後の濃度は各々 1.7, 15.4, 8.9, 18.9 mg/g creatinine) に相関がみられた ($p < .0001$, $r^2 = 0.54$)⁷⁾。一方で、DMAC の作業環境中濃度の平均値 14.74 ± 1.19 ppm (11.81~17.24 ppm) 下で尿中 NMAC 濃度 25.2 ± 14.3 mg/l から、相関がみられなかったとする報告もあり¹⁰⁾、経皮吸収の寄与が関連していると考えられる。

3. ヒトに対する影響

1) 症例報告

Marino (1994) ら¹⁵⁾は、アメリカの化学製造工場で 32 歳の男性労働者が DMAC を含有する液体 (DMAC 65%, ポリウレタン 34.5%, 1,2-エチレンジアミン 0.5%) の中に誤って転落し、救出されるまで約 90 分間にわたって曝露し続けた症例を報告した。救出直後、緊急用シャワーで除染、意識不鮮明な状態で、皮膚火傷が確認された。入院中、せん妄、幻覚、皮膚火傷、蜂巣炎、両眼の結膜炎、肝臓の炎症、二次的凝固障害、横紋筋融解症、食道炎がみられた。肝障害は、入院 6 日目 (曝露後 144 時間以上経過) に AST 2,065 IU/l, ALT 3,661 IU/l, T-Bil 5.0 mg/dl, プロトロンビン時間 22.3 秒をピークに徐々に改善した。飲酒習慣は週に 1 回だった。肝炎ウイルスの抗体価は陰性であった。尿中 NMAC 濃度は 6 日後に 61 ppm (4.8 mol/liter) であった (検査時尿中クレアチニン値 0.23 g/liter)。男性労働者は入院 13 日目に退院、30 日後に職場へ復帰した。

Baum (1997) ら¹⁶⁾は、DMAC 曝露による中毒性肝炎 2 人の症例報告を行っている。アメリカのアクリル繊維の製造工程に従事する 25 歳女性労働者は、DMAC 取扱い作業において、呼吸用保護具、保護手袋を適切に着用せずに作業に従事していた。倦怠感、嘔吐の自覚症状、肝臓

触知、黄疸がみられ、ALT 677 U/l, AST 489 U/l, T-Bil 16.9 mg/dl, D-Bil 8.0 mg/dl, 尿中モノメチルアセトアミドは 13.8 mg/l だった。飲酒習慣に関する情報はなく、ウイルス性肝炎は否定された。同工場の 39 歳の女性労働者は前記女性と同様のアクリル繊維製造工程に呼吸用保護具や保護手袋を着用して作業に従事していた。保護手袋を着用していたが飛散した DMAC の液体が手から腕に滴り落ち皮膚に付着することがあった。倦怠感、吐気、関節痛の自覚症状、黄疸、がみられ、ALT 4,000 U/l, AST 2,440 U/l, T-Bil 16.6 mg/dl, D-Bil 3.5 mg/dl だった。飲酒習慣はビール 6 杯/週、肝炎ウイルス抗体価は陰性で、アルコール性、ウイルス性の肝炎は否定された。

Su (2000) ら¹⁷⁾は、DMAC 曝露による急性の精神症状悪化と肺浮腫の症例を報告している。27 歳の男性労働者は、台湾の合成繊維工場のタンク内に残存した弾性ポリマー (DMAC 98% の他にエチレンジアミン、ジフェニルメタンジイソシアネート、ポリテトラメチレングリコールを 2% 含有) を取り除く清掃作業に 3 日間、4~6 時間/日従事した。作業 4 日目早朝 (入院 1 日目) に幻覚と妄想がみられ、血液検査で肝障害が認められ入院となった。入院 2 日目、両肺野に浸潤影、3 日目に肺浮腫が認められ、低酸素血症を伴う全身性強直間代発作がみられた。脳波は、脳波皮質機能障害と徐波がみられた。尿中 NMAC 濃度は入院時の 4,609 mg/g creatinine から入院 5 日目には 3,265 mg/g creatinine まで減少した。血液灌流治療を行ったところ、尿中 NMAC は入院 12 日目に 4 mg/g creatinine まで減少した。飲酒習慣、肝炎検査の情報の記載はなかった。

Gong (2016) ら¹⁸⁾は、DMAC 曝露による中毒性肝炎の症例報告を行っている。ポリイミドフィルム工場の労働者 42 歳男性は、工程のシフトリーダーかつオペレーターとして従事、約 6 か月間の DMAC 取扱い作業に従事した後に、腹痛、黄疸のため病院を受診した。過去に化学物質取扱い作業への従事歴はなく、健診結果も問題がなかった。血液データは、ALT 474 IU/l, AST 415 IU/l, γ -GTP 173 IU/l だった。アルコール性、ウイルス性肝炎は否定された。DMAC 曝露による肝炎であることを確認するため、当該職場の気中の DMAC 濃度を測定した。作業員は、フィルム移行工程に 2 時間、溶媒抽出工程に 15 分、化学反応工程に 1.5 時間、の 3 つの作業工程に従事する。3 工程の作業環境中の濃度を 15 分間測定した結果、フィルム移行工程は 45.02, 42.97, 41.92 mg/m³、溶媒抽出工程は 3 回いずれも 6.6 mg/m³ 未満、化学反応工程は 8.19, 10.88, 10.90 mg/m³ だった。これらのサンプリング結果を基にして 8 時間加重平均値を求めると 12.8 mg/m³ だった。局所排気装置は常に稼働させてなく、作業現場では強い溶剤臭が感じられ、保護具は長袖作業服とガーゼマスクが支給されていた。同職場の 6 人の労働

者を対象に健康診断を行ったところ、DMAC 取扱い作業従事歴 6 か月、3 か月の 2 人の女性労働者において、それぞれ ALT 350.4 IU/l、115.6 IU/l と肝障害が認められた。2 人は化学物質の取扱いは初めてだった。医師の指示の下、取扱い作業を禁じたところ、1 か月後には肝機能は回復した。

2) ヒト疫学研究

落合 (1980) ら¹⁹⁾は、耐熱性合成エナメル銅線製造作業の DMAC と N-Methyl pyrrolidone の混合曝露をする労働者について、当該作業従事年数が長くなると、ある時期に GOT、GPT が有意に上昇したと報告している。

安井 (1986) ら²⁰⁾は、ポリウレタン系弾力繊維であるスパンデックスの製造工場の DMAC 取扱い労働者における急性肝炎の発生例を報告している。急性肝炎 7 人の発生は、DMAC 取扱い量が著しく増加した時期に一致した。多くは他職場から転入して数週から 4 か月の間に発症した。患者のほとんどは急性肝炎で入院治療を受けた。7 人のうち 1 人が HBs 抗原陽性だった。DMAC 取扱い職場の肝炎発生率は、非取扱い職場と比べて約 4 倍高かった ($p < .01$)。

Lee (2006) ら²¹⁾は、韓国のポリウレタン繊維製造工場において、2002年 1 月から 2004年 7 月の間に調査を行った。対象は、新規採用の DMAC 取扱い労働者 440 人とし、そのうち 28 人が DMAC による肝障害を認めた。肝障害 28 人と正常 412 人の飲酒習慣を比較したところ、飲酒習慣有りは、それぞれ 32.1% (9/28 人)、55.3% (228/412 人) で有意な差がみられた ($p < .05$)。尿中 NMAC 濃度について、肝障害の発症部署と未発症部署で比較したところ、28 人に肝障害が生じた 8 部署 503 検体は 19.6 mg/g creatinine (range 2.2–196.5)、肝障害が生じなかった 11 部署 464 検体は 5.2 mg/g creatinine (range 0.1–79.2) だった。肝障害と尿中 NMAC の関連は、交絡因子 (性、曝露レベル、従事歴) で調整後、尿中 NMAC 濃度 20 mg/g creatinine 未満群、30 mg/g creatinine 未満群に比し、それぞれそれぞれ以上の群でオッズ比 3.70 (95% CI 1.33–10.26)、オッズ比 4.67 (95% CI 1.66–13.15) と有意に関連していた。

Jung (2007) ら²²⁾は、韓国のポリウレタン繊維製造 2 工場において、DMAC 取扱い作業者を対象に調査を行った。2001年 1 月から 2004年 7 月までの間に就業した作業員 1,045 人を対象とし、DMAC による肝障害は 38 人 (男性 22 人、女性 16 人) みられた。肝障害 38 人の ALT は曝露前の中央値 19.5 IU/l (6 ~ 54 IU/l) であったが、発症ピーク時には 261.5 IU/l (147–945 IU/l) に上昇していた。曝露を中止すると 8.5 日 (中央値) で 50%、12.5 日で 90% 低下した。肝障害 38 人中 21 人の尿中 NMAC は中央値 25.1 mg/g creatinine (4.6–196.5 mg/g creatinine) だった (残り 17 人についてのデータは記載なし)。一方、肝障害のない労働者の尿中 NMAC は 11.8 mg/g creatinine (0.1–

133.9 mg/g creatinine) だった。

Spies (1995) ら²³⁾は、アメリカのアクリル繊維製造工場の DMAC 取扱い作業員に従事する男性労働者 127 人を対象に、シフト中の 12 時間にわたる作業環境中の DMAC 濃度、バイオロジカルモニタリングとしての尿中 DMAC 濃度、尿中 NMAC 濃度、尿中アセトアミド濃度、を 1 年間にわたり、前半 10 か月、後半 2 か月の時期に調査した。DMAC による肝障害の評価のため、血清生化学検査 (T-bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP) を実施、127 名の対象者から 490 検体を得た。尿中 NMAC 濃度 60 mg/g creatinine、尿中 DMAC 濃度 136 mg/g creatinine の 2 つの基準を設定した。2 基準のうち 1 基準でも上回った者を高曝露群、2 基準とも超えなかった者を低曝露群、DMAC 曝露がない者を対照群とした。高曝露群と低曝露群の 12 時間加重平均濃度としての作業環境中 DMAC 濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差) はそれぞれ 1.9/2.6 ppm、1.3/2.1 ppm、尿中 NMAC 濃度 (幾何平均値/幾何標準偏差) は、それぞれ 26.7/2.7 mg/g creatinine、13.5/2.3 mg/g creatinine だった。対照群と比べ、高曝露群、低曝露群について、DMAC による肝障害を示唆する血清生化学検査値の有意な上昇は見られなかった。また、血清生化学検査結果 (T-bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP) を従属変数に、尿中代謝物濃度を独立変数とし、飲酒量、年齢を交絡因子として調整し重回帰分析を行った結果、 γ -GTP は対照群 19.1/1.64 IU/l (幾何平均値/幾何標準偏差) に比し、高曝露群 16.1/1.55 IU/l ($p < .05$)、低曝露群 16.8/1.62 IU/l ($p < .05$) をはじめ、生化学検査結果と尿中代謝物濃度に関連はみられなかった。Spies らは、本調査における高曝露群の 12 時間加重幾何平均濃度 1.9 ppm は、算術平均では 12 時間加重平均濃度 3.0 ppm と算出した。

Antoniou (2021) ら²⁴⁾は、ヨーロッパのアクリル繊維などを生産する 4 企業を対象に、DMAC 曝露濃度と肝障害の関連について後ろ向き研究を行った。1,844 人の解析対象者のうち、肝障害 (ALT の上昇) は、29 人 (1.5%) が基準値の 2 倍、4 人 (0.2%) が基準値の 3 倍、1 人 (0.05%) が基準値の 5 倍、だった。DMAC の曝露濃度は、繊維生産ラインに設置された連続測定システム、または、作業中のサンプリングにより測定され、分析は認定機関で承認された方法によって行われた。本調査の曝露濃度は、以上の方法で測定した 8 時間加重平均濃度の曝露分布から 90 パーセンタイルに相当する値を高濃度の代表値として使用した。その結果、9 ppm 以上は 95 人、9 ppm 未満は 1,749 人だった。対象集団の肝障害の有所見率は、化学物質曝露がない一般集団と比べて低値であった。肝障害を従属変数、曝露濃度を独立変数とし、曝露濃度の 8 時間加重平均濃度の 0.00–1.00 ppm を参照カテゴリーとして各濃度群のオッズ比を求めるためロジスティック回帰分析を行った。肝障害と曝露濃度に有意な

関連はみられなかった。線形回帰分析の結果、DMAC濃度が1 ppm上昇するにつき、ALTが0.57 IU/l減少することがみられた(95%信頼区間-0.92~-0.21, $p=0.002$)。DMAC曝露と肝障害の関連はみられなかった。本調査は飲酒に関する情報を得てなく、解析において交絡因子として調整していない。

4. 動物に対する影響

1) 急性毒性²⁵⁾

急性毒性情報は、ラットの1時間吸入曝露でLC₅₀は2,475 ppm (8,811 mg/m³)、マウスの経口投与でLD₅₀は4,620 mg/kg、ラットの経口投与でLD₅₀は4,800 mg/kgと報告されている。

2) 反復投与毒性

2)-1 吸入曝露

Valentine (1997) ら²⁶⁾は、死亡と精巣への影響を調査することを主目的に、雄Crj:CD-1マウス(35日齢)に30, 100, 310, 490, 700 ppm(各群10匹)のDMACを6時間/日、5日/週、10日間の吸入試験を行った。490 ppm群で2匹、700 ppm群で8匹が死亡、490 ppm以上の群では、眼球突出、努力呼吸、昏睡、行動不能などの重度の所見がみられた。490 ppm以上の群では、対照群に比し血色素量、ヘマトクリット値の有意な低下、肝重量の有意な増加血液学的変化、肝重量の増加、精巣の重量減少がみられた。病理所見では小葉中心性の肝細胞壊死と肥大、リンパ器官の萎縮がみられた。14日間の回復期の後には、これらの所見は消失した。さらに、若い成熟雄マウス(62日齢)と雄ラット(47日齢)に0, 52, 150, 300, 480 ppmのDMACを同じ期間で吸入試験を行った。若い成熟マウスでは死亡例はなく、精巣重量の有意な減少が480 ppm群でみられた。ラットではいずれの曝露濃度においても、体重変化、臨床所見、精巣重量、病理所見に有害な影響はみられなかった。より若い成熟マウスは、成熟したマウスやラットに比べてDMACに対しより高い感受性がみられた。

Kinney (1993) ら²⁷⁾は、雄のCrI:CDラット(生後8週)を用いて吸入試験を実施した。投与濃度は、0(対照群)、10, 30, 100, 300 ppm、DMACの投与時間等は、3, 6, 12時間/日、5日/週、2週間とし、合計10回行った。各群15匹、合計75匹、投与濃度は、3, 6, 12時間のため合計225匹を用いた。血清コレステロール値の上昇は、100 ppm群と300 ppm群の3, 6, 12時間/日の曝露、30 ppm群の12時間/日の曝露でみられた。肝臓の組織病理学上の所見(肝細胞の脂肪様の空胞形成)は、300 ppm群の12時間/日においてのみみられた。この所見は、14日後に回復がみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター(2010)²⁸⁾は、B6D2F1/Crljマウスを用いたDMACの吸入試験を13週間、

DMAC投与群5群と対照群1群の計6群で、各群雌雄ともに10匹、合計120匹を用いた。DMACの投与は、6時間/日、5日/週、13週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに0(対照群)、30, 100, 300, 450及び600 ppmとした。雌雄ともに死亡、一般状態に変化はみられなかった。体重の増加抑制は、雄の各群で投与期間後半にみられたが、最終体重は対照群に比し有意な差はみられなかった。雌では体重の増加抑制はみられなかった。臓器重量は、肝臓の実重量の高値が雄の300 ppm以上群と雌の600 ppm群、体重比の高値が雄の全投与群と雌の100 ppm以上群でみられた。病理組織学的検査では、小葉中心性の肝細胞肥大と壊死がみられた。小葉中心性の肝細胞肥大は、雄の100 ppm以上群、雌の300 ppm以上群でみられた。肝臓の壊死は、雄の300 ppm以上群、雌の全投与群でみられた。血液生化学的検査でALTの高値が雌雄とも100 ppm以上群でみられた。

日本バイオアッセイ研究センター(2010)²⁹⁾は、F344/DuCrI:CrIjラットを用いた吸入試験を13週間実施した。DMAC投与群5群と対照群1群の計6群で、各群雌雄ともに10匹、合計120匹を用いた。DMACの投与は、6時間/日、5日/週、13週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに0(対照群)、10, 30, 100, 300及び450 ppmとした。雌雄ともに死亡、一般状態に変化はみられなかった。体重の増加抑制は、雄では影響がみられなかった。雌の体重抑制は、450 ppm群で投与期間の後半に軽度の増加抑制がみられ、最終体重は対照群に比し93%と有意に低値だった。臓器重量は、肝臓の実重量及び体重比の高値が雄の300 ppm以上群、雌の100 ppm以上群でみられた。病理組織学的な変化は雌雄ともにみられなかった。血液生化学的検査で雄のALP低値が300 ppm以上群、雌の300 ppm群でみられた。雌ではAST、ALTの低値が300 ppm以上の群でみられた。

Horn (1961) ら³⁰⁾は、雄イヌにDMACを6か月間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させた。DMACの投与濃度は、40.0, 64.4, 103, 195 ppm、各群は雄イヌ2匹とした。103 ppmおよび195 ppmで、ブロムスルファレイン(BSP)の排泄遅延と血清アルカリフォスファターゼの上昇がみられた。病理組織学的には、103 ppm群では肝細胞の脂肪変性、195 ppm群では巣状壊死がみられた。40.0 ppm群および64.4 ppm群でも軽微な肝細胞質の変化がみられたが、対照群との差はみられなかった。

Horn (1961) ら³⁰⁾は、ラットにDMACを6か月間(6時間/日、5日/週)吸入曝露させた。DMACの投与濃度は、40.0, 64.4, 103, 195 ppm、各群20匹とした。195 ppm群のみにけだるい様子が見られ、病理組織学的には肝の巣状壊死がみられた。これ以外の曝露群では、中毒の徴候を示すラットはみられなかった。103 ppm群では肝の脂肪変性を認める例がみられた。64.4 ppm群では5

匹中 1 匹に肝細胞の軽微な変化がみられた。

Malley (1995) ら³¹⁾は, DMAC の慢性毒性を調査する目的で CrI:CD-1 マウスを用いた吸入試験を 18 か月実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 78 匹, 合計 624 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日/週, 18 か月, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 25, 100 及び 350 ppm とした。雄は, 小葉中心性肝細胞肥大 (0, 0, 0, 16), 肝細胞クッパー細胞色素沈着 (6, 10, 17, 30) が傾向検定で有意な増加を示した。雌は, 肝細胞壊死 (1, 2, 2, 15) が傾向検定で有意な増加を示した。

Malley (1995) ら³¹⁾は, DMAC の慢性毒性を調査する目的で CrI:CD ラットを用いた吸入試験を 2 年間実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 87 匹, 合計 696 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日/週, 18 か月, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 25, 100 及び 350 ppm とした。雄は, 肝臓の嚢胞性変化 (17, 24, 28, 31), 胆管過形成 (37, 46, 42, 49), クッパー細胞にリポフスチンとヘモジデリンの集積 (1, 4, 5, 21) は傾向検定で有意な増加を示した。このうち, 嚢胞性変化は Fisher 検定で 100 ppm, 350 ppm 群に有意な増加がみられた。雌は肝臓の嚢胞性変化, 胆管過形成の増加はみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)³²⁾は, B6D2F1/Crlj マウスを用いた DMAC の吸入試験を 2 年間 (104 週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 50 匹, 合計 400 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 12, 60 及び 300 ppm とした。生存率は, 雌雄ともに影響はみられなかった。最終体重は, 雄は対照群に比し 300 ppm 群で 91% で体重抑制がみられたが, 雌は 300 ppm 群で 98% だった。剖検では, 300 ppm 群で雌雄に肝臓の結節がみられた。臓器重量は, 肝臓の実重量と体重比の高値が雌雄とも 300 ppm 群で有意に高値だった。血中の総蛋白, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビンが雄の 300 ppm 群において有意に低値だった。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)³³⁾は, F344/DuCrI:Crlj ラットを用いた吸入試験を 2 年間 (104 週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で, 各群雌雄ともに 50 匹, 合計 400 匹を用いた。DMAC の投与は, 6 時間/日, 5 日間/週, 104 週間, 全身曝露させた。投与濃度は, 雌雄ともに 0 (対照群), 18, 90 及び 450 ppm とした。生存率は, 雌雄ともに影響はみられなかった。最終体重は, 雌雄とも 450 ppm 群で投与期間を通じて増加抑制がみられ, 対照群に比しそれぞれ雄 84%, 雌 91% だった。剖検では, 雄の 450 ppm 群で肝臓の結節がみられた。臓器重量では, 肝臓の実重量と体重比の高

値が雌雄とも 90 ppm 以上の群にみられた。病理組織学的検査では, 雄の 90 ppm 以上の群, 雌の 450 ppm 群において, 肝臓に巣状脂肪変性の発生匹数の有意な増加がみられた。

2)-2 経皮曝露

Horn (1961) ら³⁰⁾は, イヌに 0.100, 0.316, 1.00, 4.00 ml/kg/日の DMAC を 6 か月間皮膚に塗布した実験では, 4.00 ml/kg/日群は塗布開始 15 日で, 1.00 ml/kg/日群は 6 週間で, 衰弱がひどく実験の継続が不可能となった。これらの動物は肝に異常がみられた。0.100, 0.316 ml/kg/日両群は, 6 か月の投与に耐えたが, 投与部位に潰瘍ができ, 40.0 ppm 曝露群と同様, 肝細胞の細胞質に軽微な変化がみられた。

5. 発がん性

疫学研究は, Mastrangelo (1993) ら³⁴⁾の発がんについて調査した疫学研究は, イタリアのアクリル繊維製造工場の男性労働者の死亡率について後ろ向きコホート研究がおこなわれている。対象は 671 人の男性労働者は, DMAC とアクリロニトリルを取扱う作業工程に 1 年以上従事した男性労働者 671 人とした。事務職, 過去に塩化ビニル, ベンジジンを取扱っている者は除外した。対象 671 人のうち, 100 人はアクリロニトリルのみの曝露, 571 人はアクリロニトリルと DMAC の混合曝露だった。調査期間は, 1959 年の創業以降から 1990 年までとした。死亡の記録は, 対象労働者の居住地の人口台帳から把握し, 地域保健局から入手した死亡証明書から死因を同定した。追跡調査が途絶えた対象者はいなかった。対象労働者は, 喫煙歴, 曝露年数, 最初の曝露からの年数でグループ分けした。死亡人数の期待値は, 当該地域の人口台帳を基に計算した。標準化死亡比 (SMR) の有意差の検定は, 当該地域の期待値と実測値を基に計算した。全死亡数は 32 人 (期待値 31.2), そのうち癌の死亡数は 12 人 (期待値 8.73) だった。癌 12 人の内訳は, 小腸と結腸 4 人, 胃 2 人, 肺 2 人, 直腸 1 人, 精巣 1 人, 脳腫瘍 1 人, 白血病 1 人, だった。SMR は小腸と結腸の癌についてのみ 10.5 (期待値 0.38, 実測値 4) と有意だった。小腸と結腸の癌 4 名について, 曝露年数 (1~4 年, 5~9 年, 10~14 年, 15~19 年, 20 年以上) でグループ分けした各群の死亡数の期待値/実測値は, それぞれ 0.09/2, 0.10/1, 0.05/0, 0.07/0, 0.07/1 で, 1~4 年の群 (期待値 0.09, 実測値 2) のみ有意だった ($p < .05$)。さらに, 最初に曝露が認められた時からの期間 (1~9 年, 10~19 年, 20 年以上) でグループ分けした各群の死亡数の期待値/実測値は, それぞれ 0.10/2, 0.15/1, 0.13/1 で, 1~9 年の群 (期待値 0.10, 実測値 2) のみ有意だった ($p < .05$)。

動物実験は, Malley (1995) ら³¹⁾は, DMAC のがん原性を調査する目的で CrI:CD-1 マウスを用いた吸入試験を

18か月実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに 78 匹、合計 624 匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日/週、18 か月、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、25、100 及び 350 ppm とした。雄は肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝血管肉腫の増加はみられなかった。雌は肝細胞腺腫、肝血管肉腫の増加はみられなかった (肝細胞癌は未検証)。

Malley (1995) ら³¹⁾は、DMAC のがん原性を調査する目的で CrI:CD ラットを用いた吸入試験を 2 年間実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに 87 匹、合計 696 匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日/週、18 か月、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、25、100 及び 350 ppm とした。雌雄ともに肝細胞腺腫、肝細胞癌、の増加はみられなかった。雌は肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝臓の嚢胞性変化、胆管過形成の増加はみられなかった。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)³²⁾は、B6D2F1/Crlj マウスを用いた DMAC の吸入試験を 2 年間 (104 週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに 50 匹、合計 400 匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日間/週、104 週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、12、60 及び 300 ppm とした。雌雄とも 300 ppm 群で肝臓の実重量の高値、剖検で肝臓の結節が多くみられた。雄は肝細胞由来の良性腫瘍である肝細胞腺腫の発生 (10, 8, 7, 28) が傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生 (16, 12, 9, 29) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生が増加も雄の 300 ppm 群でみられた。雌は肝細胞腺腫の発生 (2, 2, 4, 35) が傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞癌の発生 (0, 1, 0, 8) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生 (2, 3, 4, 37) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 300 ppm 群に有意な増加がみられた。肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生増加も雌の 300 ppm 群でみられた。

日本バイオアッセイ研究センター (2013)³³⁾は、DMAC のがん原性を調査する目的で F344/DuCrI:Crlj ラットを用いた吸入試験を 2 年間 (104 週間) 実施した。DMAC 投与群 3 群と対照群 1 群の計 4 群で、各群雌雄ともに 50 匹、合計 400 匹を用いた。DMAC の投与は、6 時間/日、5 日間/週、104 週間、全身曝露させた。投与濃度は、雌雄ともに 0 (対照群)、18、90 及び 450 ppm とした。雄は肝細胞由来の良性腫瘍である肝細胞腺腫の発生 (1, 1, 1,

9) が傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 450 ppm 群に有意な増加がみられた。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生 (1, 1, 1, 12) は傾向検定で有意な増加を示し、Fisher 検定で 450 ppm 群に有意な増加がみられた。肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる好酸性変異肝細胞巢の発生増加も雄の 450 ppm 群でみられた。雌では、腫瘍性病変の増加は見られなかったが、肝腫瘍の前腫瘍性病変と考えられる明細胞性変異肝細胞巢の発生増加が 450 ppm 群でみられた。

Smith (2016) らは、発がん物質のメカニズム評価に関する重要な 10 の特徴を挙げている³⁵⁾。DMAC の発がんメカニズムについては、DMAC 曝露者を対象にしたメカニズム研究はない。発がん物質のメカニズム評価に関する重要な 10 の特徴のうち遺伝毒性については、ヒト 2 倍体線維芽細胞を用いた実験、ラットやショウジョウバエへの曝露実験の結果は、下記の通りいずれも陰性だった。ヒト 2 倍体線維芽細胞を使った不定期 DNA 合成、DMAC 9,366 µg/ml を投与した *in vitro* 試験の結果、陰性だった。雌雄の CD ラットへ DMAC 700 ppm を 1 日 7 時間、5 日間吸入曝露させた染色体異常試験の結果、陰性だった。雄の CD ラットへ DMAC 700 ppm を 1 日 7 時間、5 日間吸入曝露させた優性致死試験の結果、陰性だった。雌雄の CD ラットへ DMAC 700 ppm を 1 日 7 時間、5 日間吸入曝露させた DNA 損傷試験の結果、陰性だった。ショウジョウバエに DMAC 200 ppm を 95 分間吸入曝露させた伴性劣性致死試験を行った結果、陰性だった³⁶⁾。発がん物質のメカニズム評価に関する重要な 10 の特徴のうち遺伝毒性については、DMAC の代謝物であるアセトアミドについて、キイロショウジョウバエに混餌投与した試験がある。下記の通り、試験結果は一貫していない。4,500 ppm のアセトアミドを混餌投与した体細胞突然変異および組換え試験 (somatic mutation and recombination; SMART) に結果、陰性だった³⁷⁾。50,000 ppm のアセトアミドを混餌投与した伴性劣性致死試験の結果、陰性だった³⁸⁾。0, 10, 20, 30 mM 混餌投与した SMART の結果、10 mM で陽性だった³⁹⁾。0, 20, 30, 50 mM を混餌投与した SMART の結果、50 mM で陽性だった⁴⁰⁾。0.5, 1, 1.5, 2, 4 % のアセトアミドを混餌投与した染色体損傷試験の結果、陽性だった⁴¹⁾。発がん物質のメカニズム評価に関する重要な 10 の特徴のうち遺伝子の修復については、マウスの赤白血病細胞 745A 細胞株に DMAC 30 mM を投与したアルカリシヨ糖密度勾配法による *in vitro* による DNA 損傷試験では、DNA 損傷修復が阻害された⁴²⁾。10 の特徴のうち細胞増殖については、赤白血病細胞を用いた *in vitro* 実験で、DMAC、アセトアミド投与による DNA の立体構造やタンパク複合体の変化によって、赤白血病細胞の分化を変化させることが観察された⁴³⁾。フレンド白血球細胞を用いた *in vitro* 実験で、DMAC 投与により

赤血球分化を促進し、リンパ球の有糸分裂を阻害することが確認された⁴⁴⁾。

6. 生殖毒性

日本産業衛生学会は、2014年、動物実験における発生毒性の結果より生殖毒性第2群を勧告している⁴⁵⁾。2014年の提案内容を下記に簡潔に記す。

Solomon (1991)ら⁴⁶⁾は、雌ラットに32, 100, 282 ppmのDMACを6時間/日で妊娠6-15日に吸入曝露した試験で、282 ppmでは胎児奇形は観察されず、母動物と胎児の体重減少、本試験の予備試験ではDMAC 625 ppm曝露で全胎児の吸収が認められたことから母動物の妊娠維持能力に有害影響を及ぼしたと報告している。

Okuda (2006)ら⁴⁷⁾は、雌ラットに100, 300, 450, 600 ppmのDMACを6時間/日で妊娠6-19日に吸入曝露した試験で、母動物の体重増加抑制が450 ppm以上でみられ、児動物には300 ppmで体重の減少、450 ppmで心血管奇形と骨格奇形、600 ppmで生存胎児数の減少および胎児死亡の増加がみられたとしている。Johannsen (1987)ら⁴⁸⁾は、雌ラットに65, 160, 400 mg/kgのDMACを妊娠6-19日に経口投与した試験で、400 mg/kgの投与量で心血管奇形が誘発されたとしている。また、この投与量で着床後の胚死亡数の増加、母動物と胎児の体重の減少がみられたとしている。DMACの吸入曝露により発現した胎児の発生毒性は、経口投与試験で認められた結果とよく一致しており、体内に摂取されたDMACが胎児の発生に影響をおよぼしたと結論される。軽度な母体毒性がみられる濃度での発現ではあるが、心血管奇形は児動物の出生後の生存に影響を及ぼす重篤なものであり、DMACに特異的な奇形と考えられる。

2014年以降の文献を調べたが、ヒトの症例報告、疫学研究では生殖毒性を示した研究はなかった。動物実験については、Nupur Khera (2020)ら⁴⁹⁾のDMAC曝露による雄SDラットの精子形成への影響を調べた報告がある。DMAC投与群と対照群の各群8匹が用いられた。DMAC投与群は、腹腔内に862 mg/kgを週に1回(LD₅₀の3分の1の量に相当)、8週間投与された。投与群では対照群に比し、精巣重量、精巣管径、精巣管内のアポトーシス細胞数、総精子細胞数、伸長精子細胞数、精巣上体重量、精子数、精子運動性に有意な差がみられ、DMAC曝露による精子減少症を示唆する影響と考えられた。追加の観察では、DMAC曝露後に無処置の雌ラットと交配を行い、妊娠性の低下(児動物数の減少)も報告されている。

7. 許容濃度の提案

1) 許容濃度の提案

ヒト疫学研究、動物実験より、標的臓器は肝臓、肝障害をエンドポイントとする。ボランティア研究^{4,5)}から、

経皮吸収の寄与は30~40%であり、皮マークを付す。肝障害がみられた症例報告¹⁸⁾の作業者は、平均気中濃度(労働時間)が43 mg/m³(2時間)、10 mg/m³(1.5時間)、6.6 mg/m³(15分)、の3工程に従事していた。これら3工程の気中濃度から求めた8時間加重平均値は12.8 mg/m³である。局所排気装置は常に稼働させてなく、適切な呼吸用保護具が支給されていなかった。このことから、3工程の気中濃度から求めた8時間加重平均値12.8 mg/m³(3.6 ppm相当)以上の曝露があり、肝障害を発症したと判断する。アクリル繊維製造工場のDMAC取扱作業²³⁾の結果は、幾何平均で12時間加重平均濃度1.9 ppm、すなわち8時間加重平均濃度2.85 ppmにおいて肝障害はみられていない。アクリル繊維生産企業の労働者を対象とした後ろ向き研究²⁴⁾では、肝障害を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果、8時間加重平均濃度の0.00~1.00 ppmの参照カテゴリーに比し、9 ppm以上の群で肝障害との有意な関連はみられていない。以上のヒトの症例報告、疫学調査の結果より、DMACの許容濃度として5 ppmを提案する。

2) 発がん性分類

発がん性を調査したヒト疫学研究はMastrangelo (1993)らの調査³⁴⁾のみであるが、DMAC曝露と発がんについては、小腸と結腸の癌に対するSMRは10.5と高かったものの量反応関係はみられなかった。以上より、ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であると判断する。動物実験に関する発がん性は、マウス、ラットにおける吸入曝露実験において腫瘍発生がみられた。以上より、DMACの発がん性について動物実験からの証拠は十分であると判断する。メカニズム研究については、遺伝毒性に関するラットへの吸入実験結果は陰性だった。DMACの代謝産物であるアセトアミドのショウジョウバエへの曝露実験は一貫した結果は得られていない。一方、遺伝子損傷、酸化ストレス、細胞増殖を示す試験結果はみられた。発がんメカニズムについてヒトに外挿できる知見はなく、メカニズム研究に関する証拠は限定的と判断する。以上から、DMACの発がん性分類は第2群Bで据え置くことを提案する。

3) 生殖毒性分類

前回提案の2014年以降の文献を調べた。生殖毒性に関するヒト疫学研究はこれまで同様にみられなかった。動物実験については、心血管奇形、骨格奇形の催奇形性、胎児の発生毒性が示されている。2014年以降の文献では、DMAC曝露による雄SDラットの精子形成への影響を調べた報告⁵⁰⁾があったが、腹腔内投与という手法、高投与量(LD₅₀の3分の1相当)であること、単一用量の実験であることから、本知見の解釈には注意が必要である。以上から、DMACの生殖毒性分類は第2群で据え置くことを提案する。

8. 他機関の提案値

- ACGIH 2018⁵⁰⁾: TLV-TWA 10 ppm (36 mg/m³) (skin)
Confirmed Animal Carcinogen with Unknown Relevance to Humans – A3
2011: BEI N-methylacetamide (NMAC) in urine
30 mg/g creatinine
End of shift at end of workweek
MAK value 2017⁵¹⁾: 5 ml/m³ (ppm) = 18 mg/m³ (H) 2017年
Prenatal toxicity (1990) Pregnancy risk group C
BAT value (2019) 25 mg N-methylacetamide/g creatinine
IARC⁹⁾ 発がん性分類グループ2B (2020)

9. 報告の履歴

- 2024年度 (改訂案)
許容濃度 5 ppm (18 mg/m³) (皮)
2019年度 (新設)
発がん性分類: 第2群B
2014年度 (新設)
生殖毒性: 第2群
1990年度 (新設)
許容濃度: 10 ppm (36 mg/m³) (皮)

文 献

- 1) 化学工業日報社. 17322の化学商品 (2022年版). 545–6.
- 2) International Labor Organization ICSC データベース国際化学物質安全性カード. 2006.
- 3) 経済産業省製造産業局. 一般化学物質の製造輸入数量実績 (2023年3月24日).
- 4) Maxfield ME, Barnes JR, Azar A, et al. Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC. *J Occup Med* 1975;17(8):506–11.
- 5) Nomiyama T, Omae K, Ishizuka C, et al. Dermal absorption of *N,N*-dimethylacetamide in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:121–6.
- 6) Barnes JR, Ranta KE. The metabolism of dimethylformamide and dimethylacetamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;23(2):271–6.
- 7) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 1. Assessing exposure to dimethylacetamide by air and biological monitoring. *J Occup Environ Med* 1995; 37(9):1093–101.
- 8) Yamamoto S, Matsumoto A, Yui Y, et al. M.Concentration determination of urinary metabolites of *N,N*-dimethylacetamide by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Occup Health* 2018;60(2):140–7.
- 9) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC, 2020;Volume 123.
- 10) Borm PJ, de Jong L, Vliegen A. Environmental and biological monitoring of workers occupationally exposed to dimethylacetamide. *J Occup Med* 1987;29(11):898–903.
- 11) Princivalle A, Pasini F, Perbellini L. S- (acetamidomethyl) mercapturic acid (AMMA): a new biomarker for occupational exposure to *N,N*-dimethylacetamide. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010;878(27):2515–9.
- 12) Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, et al. Dimethylacetamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. *Toxicol Lett* 1994;73(3):213–25.
- 13) Perbellini L, Princivalle A, Caivano M, et al. Biological monitoring of occupational exposure to *N,N*-dimethylacetamide with identification of a new metabolite. *Occup Environ Med* 2003;60(10):746–51.
- 14) Kennedy GL Jr, Pruett JW. Biologic Monitoring for Dimethylacetamide: Measurement for 4 consecutive weeks in a workplace. *J Occup Med* 1989;31(1):47–50.
- 15) Marino G, Anastopoulos H, Woolf AD. Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. *J Occup Med* 1994;36:637–41.
- 16) Baum SL, Suruda AJ. Toxic Hepatitis from Dimethylacetamide. *Int J Occup Environ Health* 1997;3(1):1–4.
- 17) Su TC, Lin PH, Chiu MJ, et al. Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:429–33.
- 18) Gong W, Liu X, Zhu B. Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report. *J Thorac Dis* 2016;8(6):E408–11.
- 19) 落合昭吾. 耐熱性合成エナメル銅線製作者の労働衛生学的研究とくに *N*-Dimethylacetamide および *N*-Methylpyrrolidone の混合毒性について. *横浜医学* 1980;31(5):327–38
- 20) 安井一清, 須永匡彦, 原一郎. ジメチルアセトアミド作業場における急性肝炎. *産業医学* 1986;28:309
- 21) Lee CY, Jung SJ, Kim SA, et al. Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. *Occup Environ Med* 2006;63:688–93.
- 22) Jung SJ, Lee CY, Kim SA, et al. Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. *Clin Toxicol* 2007;45:435–9.
- 23) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, et al. Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide.2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers. *J Occup Environ Med* 1995; 37(9):1102–7.
- 24) Antoniou EE, Gelbke HP, Ballach J, et al. The association between dimethylacetamide exposure and liver toxicity: A large retrospective analysis in workers from four European factories. *J Occup Environ Med* 2021;63(12):e893–8.
- 25) The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH); Dimethylacetamide, IMMEDIATELY DANGEROUS TO LIFE OR HEALTH CONCENTRATIONS (IDLH) May 1994.
- 26) Valentine R, Hurtt ME, Frame SR, Kennedy GL. Inhalation toxicology of dimethylacetamide (DMAC) in mice and rats:

- agerelated effects on lethality and testicular injury. *Inhal Toxicol* 1997;9(2):141–56.
- 27) Kinney LA, Burgess BA, Stula EF, Kennedy GL Jr. Inhalation studies in rats exposed to dimethylacetamide (DMAc) from 3 to 12 hours per day. *Drug Chem Toxicol* 1993;16(2):175–94.
- 28) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのマウスを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 試験番号: 0718 2010年3月26日.
- 29) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのラットを用いた吸入による13週間毒性試験報告書. 試験番号: 0717 2010年3月26日.
- 30) Horn HJ. Toxicology of dimethylacetamide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1961;3(1):12–24.
- 31) Malley LA, Slone TW Jr, Makovec GT, Elliott GS, Kennedy GL Jr. Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28: 80–93.
- 32) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号: 0754 2013年3月28日.
- 33) 日本バイオアッセイ研究センター 中央労働災害防止協会. *N,N*-ジメチルアセトアミドのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号: 0753 2013年3月28日.
- 34) Mastrangelo G, Serena R, Marzia V. Mortality from tumours in workers in an acrylic fibre factory. *Occup Med (Lond)* 1993;43(3):155–8.
- 35) Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 2016;124(6):713–21.
- 36) McGregor DF. Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds, individual compound report, *N,N*-dimethylacetamide. Cincinnati: National Institute of Occupational Safety and Health, 1980;Report No. 27.
- 37) Mitchell ID, Gilbert PJ, Brice AJ, White DJ. Somatic eye mutation in *Drosophila melanogaster* as a short term test for mutagens and carcinogens. *Carcinogenesis* 1981;2(8):783–6.
- 38) Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen* 1985;7(3):325–48.
- 39) Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, et al. Genotoxicity studies with the unstable zeste-white (UZ) system of *Drosophila melanogaster*: results with ten carcinogenic compounds. *Environ Mol Mutagen* 1991;18(2):120–5.
- 40) Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, et al. Genotoxic evaluation of ten carcinogens in the *Drosophila melanogaster* wing spot test. *Experientia* 1995;51(1):73–6.
- 41) Muñoz ER, Barnett BM. Chromosome malsegregation induced by the rodent carcinogens acetamide, pyridine and diethanolamine in *Drosophila melanogaster* females. *Mutat Res* 2003;539(1–2):137–44.
- 42) Terada M, Nudel U, Fibach E, et al. Changes in DNA associated with induction of erythroid differentiation by dimethyl sulfoxide in murine erythroleukemia cells. *Cancer Res* 1978;38(3):835–40.
- 43) Tanaka M, Levy J, Terada M, et al. Induction of erythroid differentiation in murine virus infected erythroleukemia cells by highly polar compounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72(3):1003–6.
- 44) Novogrodsky A, Rubin AL, Stenzel KH. A new class of inhibitors of lymphocyte mitogenesis: agents that induce erythroid differentiation in Friend leukemia cells. *J Immunol* 1980;124(4):1892–7.
- 45) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会. 生殖毒性物質暫定物質 (2014) の提案理由. *N,N*-ジメチルアセトアミド. 産業衛生学雑誌 2014;56:215.
- 46) Solomon HM, Ferenz RL, Kennedy GL Jr, Staples RE. Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:414–22.
- 47) Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, et al. Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to *N,N*-dimethylacetamide. *J Occup Health* 2006;48:154–60.
- 48) Johannsen FR, Levinskas GJ, Schardein JL. Teratogenic response of dimethylacetamide in rats. *Fundam. Appl Toxicol* 1987;9:550–6.
- 49) Khera N, Ghayor C, Lindholm AK, et al. *N,N*-Dimethylacetamide, an FDA approved excipient, acts post-meiotically to impair spermatogenesis and cause infertility in rats. *Chemosphere* 2020;256.
- 50) TLV and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Valued for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. ACGIH. 2018.
- 51) *N,N*-Dimethylacetamide [MAK Value Documentation, 2018]. 2003–2026.