

ジクロロメタンのラットを用いた
吸入による2週間毒性試験報告書

試験番号：0229

CAS No. 75-09-2

平成12年3月22日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

ジクロロメタンのラットを用いた
吸入による2週間毒性試験報告書

試験番号：0229

本 文

本文目次

頁

要約	1
I 試験材料	
I-1 被験物質の性状等	
I-1-1 名称と別名	2
I-1-2 構造式、示性式、分子量	2
I-1-3 物理化学的性状等	2
I-2 被験物質の使用ロット等	3
I-3 被験物質の特性・同一性、安定性	
I-3-1 特性・同一性	3
I-3-2 安定性	3
I-4 試験動物	3
II 試験方法	
II-1 投与	
II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間	4
II-1-2 投与濃度及びその設定理由	4
II-1-3 被験物質の発生方法と濃度調整	4
II-1-4 被験物質の濃度測定	4
II-2 動物管理	
II-2-1 各群の使用動物数	5
II-2-2 群分け及び個体識別方法	5
II-2-3 飼育条件	5

II-3	観察・検査項目及び方法	
II-3-1	動物の一般状態の観察	6
II-3-2	体重測定	6
II-3-3	摂餌量測定	6
II-3-4	血液学的検査	6
II-3-5	血液生化学的検査	6
II-3-6	病理学的検査	7
II-4	数値処理と統計学的方法	
II-4-1	数値の取り扱いと表示	7
II-4-2	母数の取り扱い	8
II-4-3	統計方法	8
II-5	試資料の保管	8
III	試験成績	
III-1	動物の状態観察	
III-1-1	生死状況	9
III-1-2	一般状態	9
III-1-3	体重	9
III-1-4	摂餌量	9
III-2	血液学的検査・血液生化学的検査	
III-2-1	血液学的検査	10
III-2-2	血液生化学的検査	10
III-3	病理学的検査	
III-3-1	剖検	10
III-3-2	臓器重量	11
III-3-3	病理組織学的検査	11
IV	考察及びまとめ	12
V	文献	13

TABLES

- TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE
2-WEEK INHALATION STUDY OF DICHLOROMETHANE
- TABLE 2 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES OF
MALE RATS IN THE 2-WEEK INHALATION STUDY OF
DICHLOROMETHANE
- TABLE 3 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES OF
FEMALE RATS IN THE 2-WEEK INHALATION STUDY OF
DICHLOROMETHANE
- TABLE 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES OF MALE RATS IN THE 2-WEEK
INHALATION STUDY OF DICHLOROMETHANE
- TABLE 5 FOOD CONSUMPTION CHANGES OF FEMALE RATS IN THE
2-WEEK INHALATION STUDY OF DICHLOROMETHANE

FIGURES

FIGURE 1 DICHLOROMETHANE VAPOR GENERATION SYSTEM AND
INHALATION SYSTEM

APPENDIXES

- APPENDIX A 1 BODY WEIGHT CHANGES : SUMMARY, RAT : MALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX A 2 BODY WEIGHT CHANGES : SUMMARY, RAT : FEMALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX B 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES : SUMMARY, RAT : MALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX B 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES : SUMMARY, RAT : FEMALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX C 1 HEMATOLOGY : SUMMARY, RAT : MALE (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX C 2 HEMATOLOGY : SUMMARY, RAT : FEMALE (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX D 1 BIOCHEMISTRY : SUMMARY, RAT : MALE (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX D 2 BIOCHEMISTRY : SUMMARY, RAT : FEMALE (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX E 1 GROSS FINDINGS : SUMMARY, RAT : MALE : DEAD AND
MORIBUND ANIMALS (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX E 2 GROSS FINDINGS : SUMMARY, RAT : FEMALE : DEAD AND
MORIBUND ANIMALS (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX E 3 GROSS FINDINGS : SUMMARY, RAT : FEMALE : SACRIFICED
ANIMALS (2-WEEK STUDY)
- APPENDIX F 1 ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE : SUMMARY, RAT : MALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX F 2 ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE : SUMMARY, RAT : FEMALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX G 1 ORGAN WEIGHT, RELATIVE : SUMMARY, RAT : MALE
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX G 2 ORGAN WEIGHT, RELATIVE : SUMMARY, RAT : FEMALE
(2-WEEK STUDY)

APPENDIXES (CONTINUED)

- APPENDIX H 1 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :
SUMMARY, RAT : MALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX H 2 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :
SUMMARY, RAT : FEMALE : DEAD AND MORIBUND ANIMALS
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX H 3 HISTOLOGICAL FINDINGS : NON-NEOPLASTIC LESIONS :
SUMMARY, RAT : FEMALE : SACRIFICED ANIMALS
(2-WEEK STUDY)
- APPENDIX I 1 IDENTITY OF DICHLOROMETHANE IN THE 2-WEEK
INHALATION STUDY
- APPENDIX I 2 STABILITY OF DICHLOROMETHANE IN THE 2-WEEK
INHALATION STUDY
- APPENDIX J 1 CONCENTRATION OF DICHLOROMETHANE IN THE
INHALATION CHAMBER OF THE 2-WEEK INHALATION
STUDY
- APPENDIX J 2 ENVIRONMENTAL CONDITIONS OF INHALATION CHAMBER
IN THE 2-WEEK INHALATION STUDY OF
DICHLOROMETHANE
- APPENDIX K 1 METHODS FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY IN THE
2-WEEK INHALATION STUDY OF DICHLOROMETHANE
- APPENDIX K 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND
BIOCHEMISTRY IN THE 2-WEEK INHALATION STUDY OF
DICHLOROMETHANE

要約

ジクロロメタンのラットを用いた吸入による2年間(104週)のがん原性試験を実施するのに先立って、13週間試験の投与濃度を設定する目的で2週間の予備試験を実施した。

試験は被験物質投与群5群、対照群1群の6群構成で、各群雌雄各10匹のF344/DuCrj(Fischer)ラットを用いて行った。投与濃度は雌雄ともに16000ppm、8000ppm、4000ppm、2000ppm、1000ppmとした。投与はジクロロメタンを含む空気を所定の濃度で1日6時間、1週5日間、2週間の全身暴露で行った。観察・検査項目は、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査とした。

16000ppm群は雌雄ともに全例が死亡したが、8000ppm以下の群については死亡はなかった。病理組織学的には肺にうっ血、浮腫、炎症性細胞浸潤及び出血が認められた。

8000ppm群は雌雄ともに体重増加の抑制と摂餌量の低下を認めた(最終体重は雌雄とも対照群の約88%)。また血液学的検査でも雌雄ともにプロトロンビン時間の延長、雌に白血球百分比の変動(分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少)を認めたが、一般状態の観察、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査では対照群との差を認めなかった。

4000ppm以下の群は雌雄とも体重、摂餌量、一般状態、病理学的検査で対照群との差を認めず、血液学的検査と血液生化学的検査の値に若干の変化を認めたが、その変化に投与濃度との対応はなかった。

以上の結果から13週間試験の濃度設定を雌雄ともに8000ppmを最高濃度として以下、4000ppm、2000ppm、1000ppm、500ppm(公比2)とした。

I 試験材料

I-1 被験物質の性状等

I-1-1 名称と別名

名 称 : ジクロロメタン(Dichloromethane)

別 名 : 二塩化メチレン

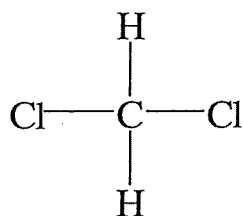
塩化メチレン

メチレンクロライド

メチレンジクロライド

CAS.No. : 75-09-2

I-1-2 構造式、示性式、分子量



CH_2Cl_2 (分子量 : 84.93)

I-1-3 物理化学的性状等

性 状 : 揮発性の無色透明な液体

沸 点 : 39.95℃

凝固点 : -96.8℃

比 重 : 1.3255(20℃)

蒸気圧 : 440mmHg(25℃)

溶解性 : 水に微溶、エタノール、エーテルに易溶

保存条件 : 室温、遮光条件下で気密容器に保存

I-2 被験物質の使用ロット等

使用ロット番号：APR 5259

製 造 元：和光純薬工業株式会社

純 度：99.9%以上

I-3 被験物質の特性・同一性、安定性

I-3-1 特性・同一性

被験物質の同一性の確認は、そのマスマスペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、ジクロロメタンの文献値と比較することにより行った。

その結果、マスマスペクトルでは文献値（文献 1）と同じ分子イオン及びフラグメントピークが認められ、また赤外吸収スペクトルでも文献値（文献 2）と同じ波数にピークが認められたことからジクロロメタンであることを確認した。

測定結果については、APPENDIX I1 に示した。

I-3-2 安定性

被験物質の安定性は使用開始前及び使用終了後に、赤外吸収スペクトル及びガスクロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較することにより行った。

その結果、それぞれの測定結果に差はみられず、投与期間中のジクロロメタンは安定であった。

測定結果については、APPENDIX I2 に示した。

I-4 試験動物

動物は日本チャールス・リバー（株）（神奈川県厚木市下古沢 795 番地）から購入した F344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)の雌雄を使用した。

雌雄各 75 匹を生後 4 週齢で導入し、各 1 週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、それぞれ体重値の中央値に近い雌雄各 60 匹(群構成時体重範囲、雄:92~122g、雌:91~103g)を選別して試験に供した。

なお、F344/DuCrj(Fischer)ラットを選択した理由は、がん原性試験で使用する動物種及び系統に合わせたことによる。

II 試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要を TABLE 1 に示した。

II-1 投与

II-1-1 投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は全身暴露による経気道投与とした。吸入チャンバー内に設定濃度に調整したジクロロメタンを含む新鮮空気を送り込み、6時間/日、5日/週、2週間、試験動物に全身暴露した。なお、対照群には新鮮空気のみを送気した。

II-1-2 投与濃度及びその設定理由

報告されているジクロロメタンの吸入試験データ（文献 3）を参考にして、雌雄ともに最高濃度を 16000ppm に設定し、それ以下 8000ppm、4000ppm、2000ppm、1000ppm（公比 2）とした。

II-1-3 被験物質の発生方法と濃度調整

被験物質の発生方法を FIGURE 1 に示した。まず、発生容器内のジクロロメタンを循環式恒温層で加熱(25℃)しながら、清浄空気のパブリングにより蒸発させた。次に、このジクロロメタン蒸気を循環式恒温槽で一定温度（15℃）に冷却、再加熱（25℃）し、新鮮空気と混合して一定濃度に調整した後、流量計を用いて一定量を吸入チャンバーのラインミキサーに供給した。最終的には、吸入チャンバー内のジクロロメタン濃度をガスクロマトグラフにより測定・監視しながら、吸入チャンバーへの供給流量を調節することにより、チャンバー内濃度を設定濃度に調整した。

II-1-4 被験物質の濃度測定

吸入チャンバー内のジクロロメタンの濃度は自動サンプリング装置付ガスクロマトグラフを用い、暴露開始前から暴露終了後まで 15 分毎に測定した。

測定結果については、APPENDIX J1 に示した。

各投与群における被験物質濃度の測定結果（平均値±標準偏差）は、1000ppm 群:1004.1±10.4ppm、2000ppm 群:2003.7±17.3ppm、4000ppm 群:3975.0±35.9ppm、8000ppm 群:7983.4±45.8ppm、16000ppm 群:15973.4±125.4ppm であった。

II-2 動物管理

II-2-1 各群の使用動物数

投与群 5 群及び対照群 1 群の計 6 群を設け、各群雌雄各 10 匹の動物を用いた。

II-2-2 群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に 1 匹ずつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した（文献 4）。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳パンチにより識別した。なお、全飼育期間を通してケージにも個体識別番号を付した。

なお、動物はバリア区域内の独立した室に収容し、室扉には試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

II-2-3 飼育条件

動物は、検疫室（605 室）で 1 週間の検疫飼育を行った後、馴化期間中は吸入チャンバー室（602 室）に設置した吸入チャンバー内で飼育した。投与期間中は吸入チャンバー室（601 室）に設置した吸入チャンバー内で飼育した。試験で使用した検疫室、吸入チャンバー室及び吸入チャンバー内の環境条件を Table 1 に示した。

投与期間の吸入チャンバー内の飼育環境は、温度 20～24℃、湿度 30～70%、換気回数 12±1 回/時、圧力 0～-15mmAq に、吸入チャンバーが設置されている飼育室の飼育環境は、温度 21±2℃、湿度 60±10%、明暗サイクル:12 時間点灯（8:00～20:00）/12 時間消灯（20:00～8:00）、換気回数 15～17 回/時にそれぞれ設定した。その結果、吸入チャンバー内環境は設定条件の範囲内であった。また、投与期間中の吸入チャンバー内環境の計測結果については、APPENDIX J2 に示した。

検疫期間中は 1 ケージ当たり 1 匹の単飼(ステンレス製 2 連型網ケージ 170W×294D×176H mm)、馴化期間中は 1 ケージ当たり 1 匹の単飼(ステンレス製 6 連型網ケージ:125W×216D×176H mm)、投与期間中は 1 ケージ当たり 1 匹の単飼(ステンレス製 5 連網ケージ:150W×216D×176Hmm)の条件下で飼育した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)千葉工場（千葉県千葉市美浜区新港 8-2）の CRF-1 固型飼料(3Mrad=30KG y- γ 線照射滅菌飼料)を飼育全期間を通して固型飼料給餌器によ

り自由摂取させた。また、飲水は飼育全期間を通して、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水により自由摂取させた。暴露中の給餌、給水はしなかった。

なお、飼料の夾雑物については(財)日本食品分析センター(東京都渋谷区元代々木町52番1号)の分析データを使用ロットごとに入手し、飲料水については(財)食品薬品安全センター秦野研究所(神奈川県秦野市落合 729-5)に3ヶ月毎に分析を委託し、それぞれ試験計画書に規定した許容基準の範囲内であることを確認した。

II-3 観察・検査項目及び方法

II-3-1 動物の一般状態の観察

毎日2回、動物の生死及び瀕死動物を確認し、全動物について観察した。

II-3-2 体重測定

全動物について、投与開始日および投与開始後1、7、14日に測定した。なお、動物の死亡発見時、切迫屠殺時及び定期解剖の搬出時にも測定した。

II-3-3 摂餌量測定

週1回、個体別に測定した。

II-3-4 血液学的検査

定期解剖時まで生存した動物について1群当り雌雄各5匹について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、EDTA-2K入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。

検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX K1に示した。

II-3-5 血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した動物について1群当り雌雄各5匹について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈より、ヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。

検査項目はTABLE 1、検査方法はAPPENDIX K1に示した。

II-3-6 病理学的検査

1 剖検

全動物について肉眼観察により剖検した。

2 臓器重量

定期解剖時まで生存した動物について 1 群当り雌雄各 5 匹について、TABLE 1 に示した臓器の湿重量（実重量）を測定した。また、実重量の体重比、すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

3 病理組織学的検査

各群雌雄ともに 2 例の動物の臓器を、10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、TABLE 1 に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた組織を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。

II-4 数値処理と統計学的方法

II-4-1 数値の取り扱いと表示

チャンバー内被験物質濃度については ppm を単位とし、小数点以下 4 位までを計測し、小数点以下 2 位を四捨五入して小数点以下 1 位までを表示した。

体重については g を単位とし、小数点以下第 1 位まで計測し、四捨五入して整数値で表示した。

摂餌量については g を単位とし、計測期間を通しての摂餌量を小数点以下第 1 位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1 日当りの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

臓器実重量については g を単位とし、小数点以下第 3 位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査については APPENDIX L2 に示した精度により表示した。A/G 比はアルブミン/(総蛋白-アルブミン)による計算で求め、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

なお、各数値データにおいての平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

II-4-2 母数の取り扱い

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数から除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、1群当り雌雄各5匹について計測を行った。

剖検と病理組織学的検査は、死亡・瀕死による試験途中での解剖動物数と定期解剖動物数を母数とした。

II-4-3 統計方法

測定値は対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には Dunnett(型)の多重比較を行った。なお、予備検定については 5% の有意水準で両側検定を行い、最終検定では 5% 及び 1% で両側検定を行った。

また、各群雌雄毎に検査数が 2 以下の項目については検定より除外した。

II-5 試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、その他本試験に係る資料は日本バイオアッセイ研究センターの試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後 10 年間とする。

Ⅲ 試験成績

Ⅲ-1 動物の状態観察

Ⅲ-1-1 生死状況

雌雄ともに 16000ppm 群は全例が死亡し、8000ppm 以下の群は全例が生存した。16000ppm 群の雄は投与開始日に 10 例中 9 例が、残る 1 例は投与開始後 3 日に、雌は投与開始日に 10 例中 7 例が、2 例が投与開始後 1 日、残り 1 例が投与開始後 6 日に死亡した。

Ⅲ-1-2 一般状態

一般状態の観察では投与群に特徴的な所見はなかった。

Ⅲ-1-3 体重

体重の推移を TABLE 2, 3 及び APPENDIX A1, A2 に示した。

8000ppm 群は投与開始後 1 日に体重減少（雄 3g、雌 4g）を示し、その後の増加で最終計測日には雌雄とも対照群の 88%となった。4000ppm 以下の群では雌雄とも対照群と差を認めなかった。

Ⅲ-1-4 摂餌量

摂餌量(1日1匹当り)を TABEL 4, 5 及び APPENDIX B1, B2 に示した。

雌雄とも 8000ppm 群は対照群より低値（雄の前半 7 日と後半 7 日の平均摂餌量はそれぞれ対照群の 74%と 84%、同様に雌では対照群の 71%と 81%）となったが、4000ppm 以下の群は対照群と差を認めなかった。

Ⅲ-2 血液学的検査・血液生化学的検査

Ⅲ-2-1 血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX C1, C2 に示した。

雌雄ともに 8000ppm 群でプロトロンビン時間の延長を認めた。さらに 8000ppm 群の雌には白血球百分率の変動（分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少）を認めた。

この他、雄は 4000ppm、2000ppm、1000ppm 群で平均赤血球容積（MCV）と平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）の高値、1000ppm 群で血小板数の高値、雌は 1000ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の高値を認めたが、投与濃度との対応はなかった。

Ⅲ-2-2 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX D1, D2 に示した。

雄の各検査項目には対照群との差を認めなかった。雌は 4000ppm 群に GOT の低値、2000ppm 群に LDH の低値を認めたが、投与濃度との対応はなかった。

Ⅲ-3 病理学的検査

Ⅲ-3-1 剖検

解剖時に観察された剖検所見を APPENDIX E1～E3 に示した。

<死亡例（16000ppm 群）>

雄の多くの例で、肺に赤色斑と退縮不全を認めた。

雌の多くの例で、肺に赤色斑を認めた。また数例に、気管内腔の泡沫状液の貯留と肺の退縮不全を認めた。

<生存例>

雌雄とも投与群に特徴的あるいは対照群と比較して高い発生率を示した所見はなかった。

Ⅲ-3-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX F1, F2 (実重量)、APPENDIX G1, G2 (体重比) に示した。

雄では 8000ppm 群で胸腺に実重量と体重比の低値、副腎と腎臓に体重比の高値を認めた。

雌では 8000ppm 群で胸腺に実重量と体重比の低値、腎臓に体重比の高値を認めた。

その他、雌の 8000ppm 群で脾臓に実重量の低値、4000ppm 群で肝臓に実重量と体重比の高値を認めた。

Ⅲ-3-3 病理組織学的検査

各群の雌雄各 2 匹の病理組織学的所見を APPENDIX H1~H3 に示した。

<死亡例 (16000ppm 群)>

雌雄とも肺にうっ血と浮腫、胸腺に出血、副腎にうっ血を認めた。

これらに加え、雄の鼻腔にうっ血、雌の肺に炎症性細胞浸潤と出血、卵巣にうっ血を認めた。

<生存例>

雌雄とも対照群と比較して投与群に特徴的あるいは高い発生率を示した所見はなかった。

IV 考察及びまとめ

本試験は F344/DuCrj(Fischer)ラット雌雄各群 10 匹を使用して被験物質投与群 5 群、対照群 1 群の 6 群構成で行った。投与はジクロロメタンを含む空気(16000ppm、8000ppm、4000ppm、2000ppm、1000ppm、0ppm)を 1 日 6 時間、1 週 5 日、2 週間吸入（全身暴露）させて行った。

16000ppm 群は雌雄ともに全例が死亡し、剖検で肺に赤色斑と退縮不全、気管内腔に泡沫状液の貯留を認めた。病理組織学的には肺にうっ血、浮腫、炎症性細胞浸潤及び出血が観察され剖検所見と対応していた。

8000ppm 群は雌雄ともに死亡はなかったが、体重増加に抑制を認め最終体重は雌雄とも対照群の約 88%となり、また摂餌量の低下も併せて認めた。血液学的検査で雌雄ともにプロトロンビン時間の延長を、雌のみに分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少を認めた。

一般状態の観察、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査では著変を認めなかった。

4000ppm 以下の群は雌雄とも体重、摂餌量、一般状態、剖検及び病理組織学的検査で対照群との差を認めず、血液学的検査と血液生化学的検査の値に若干の変化を認めたが、その変化に投与濃度との対応はなかった。

これらの結果より 13 週間試験の暴露濃度を雌雄とも 8000ppm を最高濃度として以下 4000ppm、2000ppm、1000ppm、500ppm（公比 2）とした。

V 文献

1. Heller, S. R. and Milne, G.W.A. (1978)
EPA/NIH Mass Spectral Data Base Vol.1, pp53.
U.S. Government Printing Office, Washington.
2. 和光純薬工業からの提供資料(1987).
3. NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (1986)
Toxicology and carcinogenesis studies of dichloromethane.
Technical report series No.306
U.S. Department of Health and Human Services.
4. 阿部正信 (1986),
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別
方式の確立,
薬理と治療, 14, 7285-7302.