

平成 18 年度 環境省請負業務報告書

複数媒体汚染化学物質環境安全性点検評価調査報告書

平成 19 年 3 月

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

目 次

| | 頁 |
|---------------------------------|----|
| I 調査概要 | 1 |
| 1. 調査目的 | 1 |
| 2. 調査内容 | 2 |
| 3. 調査結果 | 2 |
| II 調査方法と結果 | 5 |
| 1. 複数媒体暴露による長期試験 | 5 |
| 2. 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究 | 13 |
| III 総括 | 19 |
| 1. 複数媒体暴露による長期試験 | 19 |
| 2. 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究 | 20 |

資料 1 複数媒体暴露による長期試験

FIGURE 1～ 5

TABLE 1～ 6

資料 2 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究

FIGURE 1～ 3

TABLE 1～ 3

I 調査概要

1. 調査目的

P R T R 制度の導入や環境実態調査により、化学物質が事業所等から大気や水、土壌等に排出され、一般環境中から広範囲に検出される現状が把握されつつある。特に大気系、水系等にまたがって存在している化学物質については、人が単一の媒体だけでなく、複数の媒体からばく露を受ける可能性があることから、より大きな影響を与えることが懸念されている（複数の媒体からのばく露により、単一の媒体からのばく露のみの場合と比べて、より大きな影響を受けることを、“複数媒体影響”と称する）。

平成14年度までの本調査によると、クロロホルムにおいては複数媒体（吸入及び経口）ばく露により腫瘍の発生が顕著に増加することが確認された。したがって、複数媒体影響が確認されたクロロホルムを用いて、複数媒体影響発現のメカニズムを明らかにすることは、他の物質について、複数媒体影響の有無を予測するための基礎的知見として役立つと考えられるため、平成16年度から、クロロホルムを用いた複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究を実施している。

さらに、クロロホルム以外で複数媒体影響を示す化学物質を調査するため、平成15年度は、水系、大気系のいずれの環境中においても検出され、複数の媒体からのばく露が予測される化学物質のうち、*N,N*-ジメチルホルムアミド（以下DMFと略す）について複数媒体ばく露による予備的な動物実験（28日間反復投与試験）を実施し、平成16年度複数媒体影響・複合リスク基礎調査合同検討会における承認を得た後、平成16年度後期・平成17年度は複数媒体（吸入及び経口）ばく露による長期（2年間）試験を実施した。

平成18年度は、複数の媒体からのばく露と、単一の媒体からのばく露との相違点を明確にし、複数媒体影響が発生する機序を解明するため、クロロホルムを用いた複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究を実施する。また、DMFについての長期複数媒体ばく露試験を継続し、クロロホルム以外の物質が複数媒体影響を有する可能性について検証した。

2. 調査内容

(1) 複数媒体ばく露による長期試験

ラットを用いたDMFでの長期複数媒体（吸入及び経口）ばく露試験を実施した。すなわち、吸入及び経口ばく露各々について、対照群・低濃度群・高濃度群の3群を設定し、ばく露濃度の異なる9群（50匹/群）について、DMFを継続的にばく露（吸入及び経口投与）した。ばく露期間中は、ラットの一般状態観察、体重測定、摂餌量測定及び摂水量測定を実施した。また、DMFの吸入濃度については常時計測し、経口投与については投与飲水の調製、加圧式ポンベの圧力調整と給水ノズル点検等を行った。動物の飼育管理では、飼育室の清掃・消毒、飼育器材の交換・洗浄・滅菌、吸入チャンバーや飼育室の環境の常時監視を行った。

(2) 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究

クロロホルムによる複数媒体影響の発生メカニズムを解明するために、平成16年度は、5日間ばく露と1日間ばく露の比較により未変化体の組織中蓄積性について検討し、また平成17年度はクロロホルム代謝物についての分析法の確立及びクロロホルムの吸入投与における代謝物の定量を行った。

これを受け、平成18年度は、複数媒体（吸入及び経口）ばく露におけるクロロホルム代謝物の定量を実施した。

3. 調査結果

(1) 複数媒体ばく露による長期試験

DMFを0 ppm、200 ppm及び400 ppmの濃度に調整した空気の吸入（全身ばく露）とDMFを0 ppm、800 ppm及び1600 ppmの濃度に調製した飲水の経口投与（飲水の自由摂取）を組合わせた計9群構成での吸入と経口の同時投与、すなわち複数媒体ばく露による長期試験を実施し、104週間（2年間）のばく露を終了した。

各吸入チャンバーのDMF濃度は、全ばく露期間を通じて、設定濃度の200 ppm及び400 ppmとほぼ近似した値に制御された。また、動物の飼育期間中の環境は、

設定の環境基準で制御され、動物は良好な飼育環境で飼育された。

動物の生存率は、吸入 0 ppm + 経口 0 ppm 群 (0 群: 対照群): 72 %、吸入 0 ppm + 経口 800 ppm 群 (1 群): 68 %、吸入 0 ppm + 経口 1600 ppm 群 (2 群): 80 %、吸入 200 ppm + 経口 0 ppm 群 (3 群): 72%、吸入 200 ppm + 経口 800 ppm 群 (4 群): 72 %、吸入 200 ppm + 経口 1600 ppm 群 (5 群): 82 %、吸入 400 ppm + 経口 0 ppm 群 (6 群): 74 %、吸入 400 ppm + 経口 800 ppm 群 (7 群): 86 % 及び吸入 400 ppm + 経口 1600 ppm 群 (8 群): 76 % であり、生死状況に顕著な群間差は認められなかった。

一般状態の観察では、複数媒体ばく露初期 (1 から 2 週) に立毛が、吸入 400 ppm + 経口 0 ppm 群 (6 群) で 17/50 匹、吸入 400 ppm + 経口 800 ppm 群 (7 群) で 16/50 匹及び吸入 400 ppm + 経口 1600 ppm 群 (8 群) で 20/50 匹に認められた。しかし、3 週目以降は、DMF 複数媒体ばく露の影響と思われる特徴的な所見は認められなかった。

体重の推移では、DMF ばく露開始直後より、複数媒体ばく露濃度に依存 (主として吸入濃度に依存) した体重増加の抑制が見られ、その傾向は最終計測の 104 週まで継続した。

摂餌量は、吸入 200 ppm + 経口 800 ppm 群 (4 群) 以上の群で、ほぼ全投与期間を通じて低値を示し、体重の増加抑制との関連が示唆された。飲水量は、吸入 200 ppm + 経口 1600 ppm 群 (5 群) と吸入 400 ppm + 経口 1600 ppm 群 (8 群) で、ほぼ全投与期間を通じて低値で推移し、体重の増加抑制との関連が示唆された。

(2) 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究

クロロホルムによる複数媒体影響の発生メカニズムを解明するために、本年度は、クロロホルムをラットに複数媒体ばく露し、昨年度に確立した LC-MS による分析方法により、ばく露中及びばく露終了後の胆汁を経時的に採取し、胆汁中のクロロホルムの代謝物を定量した。また、クロロホルムを経口投与あるいは吸入ばく露し、同じように胆汁を経時的に採取し、その代謝物を定量し、複数媒体ばく露の結果と比較した。それらの結果、複数媒体ばく露による経口投与由来 (^{13}C 体) のクロロホルム代謝物の胆汁中の濃度は、投与開始 1 時間目から緩やか

に上昇し、投与 4 時間後に約 200 $\mu\text{g/mL}$ の濃度に達し、その後、緩やかに濃度が減衰した。また、吸入ばく露由来のクロロホルム代謝物の濃度は、ばく露開始 1 時間目からばく露時間の経過にともなって上昇し、ばく露 6 時間で最高濃度に達した。ばく露を終了すると、ばく露終了後 1 時間で急速に濃度が減衰し、ばく露終了後 3 時間ではほぼ消失した。胆汁中のグルタチオンも代謝物と同様に測定したが、グルタチオン濃度は、クロロホルム代謝物の濃度上昇より遅れて上昇した。これらの胆汁中クロロホルム代謝物の濃度推移は、クロロホルムの経口投与あるいは吸入ばく露をそれぞれ単独で投与した時の値と、よく類似した結果であった。従って、クロロホルムの胆汁中における代謝物の推移において複数媒体による影響は認められなかった。

II 調査方法と結果

1. 複数媒体ばく露による長期試験

【材料及び方法】

(1) 被験物質

- ・名称 : *N,N*-ジメチルホルムアミド (*N,N*-Dimethylformamide)
- ・略称 : DMF (以下、この略称を使用)
- ・CAS No. : 68-12-2
- ・製造元 : 和光純薬工業株式会社
- ・グレード : 試薬特級
- ・ロット番号 : CEE 4042
- ・純度 : 99.5%以上
- ・保管条件 : 室温、遮光条件下で気密容器に保管

(2) 実験動物及び飼育管理

① 実験動物 : F344/DuCrIcrIj (旧 F344/DuCrj) 雄性 SPF ラット

② 飼育環境

| 環境 | 検疫期間 | 馴化・ばく露期間 | |
|-----------------|---|---|---------------------|
| | 検疫室 (713, 714 室) | 吸入試験室 (704, 712 室) | 吸入チャンバー (CH-1~9) |
| 温度 | 23 ± 2 °C | 22 ± 2 °C | 23 ± 2 °C |
| 湿度 | 55 ± 15 % | — | 55 ± 15 % |
| 照明 | 12 時間点灯(8:00~20:00) /12 時間消灯(20:00~8:00) | 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 | 15 ~ 17 回/時 | 12 ± 1 回/時 |
| ケージへの動物 収容方法 | 群飼 (5 匹/ケージ) | 単飼 | |
| ケージの材質 | ステンレス製 ラット群飼網ケージ | ステンレス製 ラット 5 連網ケージ | |
| ケージ寸法 | W340 × D294 × H176 (mm) /5 匹 | W150 × D270 × H176 (mm) /1 匹 | |

③ 飼料 : CRF-1 固型飼料 (30KGy γ 線照射滅菌飼料)

④ 飲水 : 脱イオン水 (秦野市水をフィルターでろ過し、紫外線照射、脱イオンして、さらにフィルターろ過したもの。) で所定の濃度に調製した被験物質混合飲水を飲水として加圧式自動給水装置により自由摂取させた。

(3) 群番号、群名称、動物番号及び動物数等

| | | | 吸入濃度 (ppm) | | |
|--------------|------|---|--|--|-----|
| | | | 0 | 200 | 400 |
| 経口投与濃度 (ppm) | 0 | (群番号) (群名称) (動物番号) (動物数) 0 吸入 0ppm+経口 0ppm 1001-1050 50 匹 | 3 吸入 200ppm+経口 0ppm 1301-1350 50 匹 | 6 吸入 400ppm+経口 0ppm 1601-1650 50 匹 | |
| | 800 | (群番号) (群名称) (動物番号) (動物数) 1 吸入 0ppm+経口 800ppm 1101-1150 50 匹 | 4 吸入 200ppm+経口 800ppm 1401-1450 50 匹 | 7 吸入 400ppm+経口 800ppm 1701-1750 50 匹 | |
| | 1600 | (群番号) (群名称) (動物番号) (動物数) 2 吸入 0ppm+経口 1600ppm 1201-1250 50 匹 | 5 吸入 200ppm+経口 1600ppm 1501-1550 50 匹 | 8 吸入 400ppm+経口 1600ppm 1801-1850 50 匹 | |

(4) ばく露方法 (資料 1 の FIGURE 1 参照)

被験物質のばく露方法は、吸入チャンバー内の動物に 1 日 6 時間の全身ばく露による吸入 (経気道投与) と被験物質混合飲水の自由摂取による経口投与を組み合わせた、複数媒体ばく露 (吸入及び経口投与) とした。

それぞれの投与方法は以下のとおりとした。

① 吸入

イ) 経路

全身ばく露による経気道投与

ロ) 期間

群構成日の翌日から 54 週-7 日までの期間、週 5 日 (祝祭日を除く)、6 時間/日とした。

ハ) 濃度

200 ppm 及び 400 ppm の 2 段階 (公比 2.0) の濃度を設定した。

なお、吸入 0 ppm 群 (群番号: 0, 1, 2) のチャンバーは新鮮空気のみを換気した。

二) 発生方法と濃度監視・調整

発生容器内の DMF を一定温度下で清浄空気のバブリングにより蒸発させる。この DMF 蒸気を流量計を用いて一定量を吸入チャンバー上部のラインミキサーに供給した。

吸入チャンバー内の DMF 濃度はガスクロマトグラフにより監視し、その濃度データをもとに設定濃度になるように、DMF の吸入チャンバーへ

の供給量を調節した。

② 経口投与

イ) 経路

飲水の自由摂取による経口投与

ロ) 期間

群構成日から 54 週-7 日までの期間、7 日/週、24 時間/日の連続投与とした。

ハ) 濃度

800 ppm 及び 1600 ppm の 2 段階（公比 2.0）の濃度を設定した。

なお、経口 0 ppm 群（群番号：0, 3, 6）の動物には、被験物質混合飲水の調製に用いる脱イオン水（市水：秦野市水道局供給水をフィルターでろ過し、紫外線照射、脱イオンして、さらにフィルターろ過したもの）のみを自由摂取させた。

ニ) 被験物質混合飲水の調製・投与方法

調製は、DMF を市水：秦野市水道局供給水をフィルターでろ過し、紫外線照射、脱イオンして、さらにフィルターろ過した水（以下、脱イオン水）に回転混合により溶解して行った。

投与は、調製済みの被験物質混合飲水の入った加圧式給水タンクに圧縮空気導管を接続し、エアーコンプレッサーで加圧（0.5 kg/cm²）し、一定の圧力（許容範囲：0.4~0.6 kg/cm²）を加わえた後、給水配管へのステンレス導管（内径 3 mm）と加圧式給水タンクを接続し、各ノズルから動物に自由摂取させることにより行った。

被験物質混合飲水の調製頻度は加圧式給水タンクの交換頻度に合わせ週 1 回とし、調製日は交換日の前日とした。

(5) 観察・測定・検査項目及び方法

① 動物の一般状態の観察

検疫及び馴化期間には、動物導入時（検疫開始日：-2 週-1 日）、最終検疫時（馴化開始日：-1 週-1 日）及び群構成時（馴化最終日：0 週-0 日）に、

全動物について詳細な一般状態の観察、その他の日は毎日1回、全動物について生死確認を行った。

投与期間には、全動物について、毎週1回、基準日（各週の7日）に詳細な一般状態の観察及び基準日以外の日は毎日1回、生死確認を行った。

② 体重測定

検疫及び馴化期間には、全動物について、動物導入時（検疫開始日：-2週-1日）、最終検疫時（馴化開始日：-1週-1日）及び群構成時（馴化最終日：0週-0日）に測定した。

投与期間は、全動物について、14週までは毎週、それ以降は18、22、26、30、34、38、42、46、50、52、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98、102及び104週の基準日（各週の7日）に体重の測定を行った。また、死亡動物の搬出時にも行った。

③ 摂餌量の測定

投与期間は、全動物について、14週までは毎週、それ以降は18、22、26、30、34、38、42、46、50、52、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98、102及び104週の基準日（各週の7日）に摂餌量の測定を行った。

摂餌量（1匹1日当たり）は、原則として、給餌量（残餌量測定週の前週の7日）と残餌量（摂餌量測定週の7日）の差を7日間で除して算出した。

④ 摂水量の測定

投与期間には、加圧ボンベ毎に、毎週、14週までは毎週、それ以降は18、22、26、30、34、38、42、46、50、52、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98、102及び104週の基準日（各週の7日）に摂水量の測定を行った。

摂水量（1匹1日当たり）は、原則として、給水時の加圧ボンベ全体重量（残水量測定週の前週の7日）と残水量測定時の加圧ボンベ全体重量（摂水量測定週の7日）の差を計測週内の生存延べ匹・日数で除して算出した。

⑤ 経口からの被験物質の摂取量

摂水量（1匹1日当たり）、設定濃度（800 ppm、1600 ppm）及び摂水量測定週の動物の平均体重を用いて、体重1kg当りの1日の被験物質摂取量（g/kg/day）を算出した。

【結果】

(1) 動物の生死状況（資料1のFIGURE 2及びTABLE 1参照）

投与期間最終週（104週）における動物の生存状況は、吸入0 ppm + 経口0 ppm群（0群：対照群）が36/50匹（72%）、吸入0 ppm + 経口800 ppm群（1群）が34/50匹（68%）、吸入0 ppm + 経口1600 ppm群（2群）が40/50匹（80%）、吸入200 ppm + 経口0 ppm群（3群）が36/50匹（72%）、吸入200 ppm + 経口800 ppm群（4群）が36/50匹（72%）、吸入200 ppm + 経口1600 ppm群（5群）が41/50匹（82%）、吸入400 ppm + 経口0 ppm群（6群）が37/50匹（74%）、吸入400 ppm + 経口800 ppm群（7群）が43/50匹（86%）及び吸入400 ppm + 経口1600 ppm群（8群）が38/50匹（76%）であった。

(2) 一般状態の観察所見

群構成時（投与開始前）には、全ての動物は健康状態が良好で、一般状態に異常な所見は認められなかった。

投与開始後1週（投与開始後はじめての一般状態の詳細観察）では、立毛が吸入400 ppm+経口0 ppm群（6群）で17/50匹、吸入400 ppm+経口800 ppm群（7群）で16/50匹及び吸入400 ppm+経口1600 ppm群（8群）で20/50匹に認められた。この所見は2週には8群の1匹を除いて全く認められなくなった。3週以降は、全ての群で、DMFの複数媒体ばく露の影響と思われる特徴的な所見はみられなかった。

(3) 体重（資料1のFIGURE 3及びTABLE 2参照）

群構成時の体重は各群ともに124 ± 7gであり、良く揃っていた。

投与開始後初めての測定の1週より、各群の体重は対照群と比較して増加の

抑制が認められた。すなわち、各群の体重の吸入 0 ppm+経口 0 ppm 群 (0 群 : 対照群) に対する百分率は、吸入 0 ppm+経口 800 ppm 群 (1 群) : 100%、吸入 0 ppm+経口 1600 ppm 群 (2 群) : 95%、吸入 200 ppm+経口 0 ppm 群 (3 群) : 97%、吸入 200 ppm+経口 800 ppm 群 (4 群) : 94%、吸入 200 ppm+経口 1600 ppm 群 (5 群) : 89%、吸入 400 ppm+経口 0 ppm 群 (6 群) : 90%、吸入 400 ppm+経口 800 ppm 群 (7 群) : 89% 及び吸入 400 ppm+経口 1600 ppm 群 (8 群) : 88% であった。この体重増加の抑制は、複数媒体ばく露を重ねる毎に顕著となり、ばく露開始後ほぼ一年 (54 週) では、0 群 : 100 % に対して、1 群 : 101%、2 群 : 97 %、3 群 : 97 %、4 群 : 91 %、5 群 : 87 %、6 群 : 81 %、7 群 : 75 % 及び 8 群 : 71 %、また、最終計測のばく露開始後 2 年 (104 週) では、0 群 : 100 % に対して、1 群 : 91%、2 群 : 85 %、3 群 : 92 %、4 群 : 87 %、5 群 : 81 %、6 群 : 78 %、7 群 : 76 % 及び 8 群 : 71 % であった。

(4) 摂餌量 (資料 1 の FIGURE 4 及び TABLE 3 参照)

投与開始後初めての測定の 1 週では、各群の摂餌量は、0 群 (対照群) を 100 % としたとき、1 群 : 99 %、2 群 : 93 %、3 群 : 94 %、4 群 : 89 %、5 群 : 83 %、6 群 : 83 %、7 群 : 80 % 及び 8 群 : 80 % であり、複数媒体ばく露濃度に対応した摂餌量の低値が認められた。それ以降、ばく露開始後ほぼ一年 (54 週) では、各群の摂餌量は、0 群 : 100 % に対して、1 群 : 102 %、2 群 : 101 %、3 群 : 98 %、4 群 : 95 %、5 群 : 91 %、6 群 : 95 %、7 群 : 93 % 及び 8 群 : 87 %、また、最終計測のばく露開始後 2 年 (104 週) では、0 群 : 100 % に対して、1 群 : 107%、2 群 : 100 %、3 群 : 121 %、4 群 : 103 %、5 群 : 97 %、6 群 : 101 %、7 群 : 103 % 及び 8 群 : 97 % であった。

(5) 摂水量 (資料 1 の FIGURE 5 及び TABLE 4 参照)

投与開始後初めての測定の 1 週では、各群の摂水量は、0 群 (対照群) を 100 % としたとき、1 群 : 88 %、2 群 : 77 %、3 群 : 83 %、4 群 : 79 %、5 群 : 72 %、6 群 : 79 %、7 群 : 77 % 及び 8 群 : 74 % であり、複数媒体ばく露濃度に依存した摂水量の低下が見られた。それ以降、ばく露開始後ほぼ一年 (54 週) では、各群の摂水量は、0 群 : 100 % に対して、1 群 : 103 %、2 群 : 98 %、3 群 :

107 %、4群:98 %、5群:93 %、6群:104 %、7群:99 %及び8群:98 %、
また、最終計測のばく露開始後2年(104週)では、0群:100 %に対して、1
群:146%、2群:126 %、3群:106 %、4群:99 %、5群:88 %、6群:
99 %、7群:97 %及び8群:96 %であった。

(6) 吸入チャンバー内DMF濃度(資料1のTABLE5参照)及び環境制御

吸入チャンバー内の目標DMF濃度を、3群、4群、5群(チャンバー番号:
CH-3、CH-4、CH-5)は200 ppm及び6群、7群、8群(チャンバー番号:
CH-6、CH-7、CH-8)は400 ppmとして調整し、動物にばく露した。

各吸入チャンバーのDMF濃度監視結果は、全ばく露日の平均値がCH-3:
201.3 ± 2.0 ppm、CH-4:201.8 ± 2.9 ppm、CH-5:199.7 ± 1.7 ppm、
CH-6:400.0 ± 3.3 ppm、CH-7:401.3 ± 2.8 ppm及びCH-8:400.7 ± 2.9
ppmであり、ほぼ設定濃度に近似した値であった。

また、吸入チャンバー内環境は、全飼育期間を通じて、設定の温度:23 ± 2 °C、
湿度:55 ± 15 %及び換気回数12 ± 1回/時(換気量:860 L/分)に制御
され、動物は良好な環境で飼育された。

(7) 経口投与したDMFの摂取量(資料1のTABLE6参照)

飲水のDMF設定濃度を、1群、4群、7群は800 ppm及び2群、5群、8
群は1600 ppmに調製し、投与した。

測定した摂水量と体重値をもとに、経口投与したDMFの体重1kg当たりの
摂取量を算出した。

【まとめ】

DMFを0 ppm、200 ppm及び400 ppmの濃度に調整した空気の吸入(全身ば
く露)とDMFを0 ppm、800 ppm及び1600 ppmの濃度に調製した飲水の経口
投与(飲水の自由摂取)を組合わせた計9群構成での吸入と経口の同時投与、す
なわち複数媒体ばく露による長期試験を実施し、104週間(2年間)のばく露を終
了した。

各吸入チャンバーのDMF濃度は、全ばく露期間を通じて、設定濃度の200 ppm及び400 ppmとほぼ近似した値に制御された。また、動物の飼育期間中の環境は、設定の環境基準で制御され、動物は良好な飼育環境で飼育された。

動物の生存状況は、吸入0 ppm + 経口0 ppm群(0群:対照群)が36/50(72%)、吸入0 ppm + 経口800 ppm群(1群)が34/50(68%)、吸入0 ppm + 経口1600 ppm群(2群)が40/50(80%)、吸入200 ppm + 経口0 ppm群(3群)が36/50(72%)、吸入200 ppm + 経口800 ppm群(4群)が36/50(72%)、吸入200 ppm + 経口1600 ppm群(5群)が41/50(82%)、吸入400 ppm + 経口0 ppm群(6群)が37/50(74%)、吸入400 ppm + 経口800 ppm群(7群)が43/50(86%)及び吸入400 ppm + 経口1600 ppm群(8群)が38/50(76%)であり、生死状況に顕著な群間差は認められなかった。

一般状態の観察では、複数媒体ばく露初期(1から2週)に立毛が、吸入400 ppm + 経口0 ppm群(6群)で17/50匹、吸入400 ppm + 経口800 ppm群(7群)で16/50匹及び吸入400 ppm + 経口1600 ppm群(8群)で20/50匹に認められた。しかし、3週目以降は、DMF複数媒体ばく露の影響と思われる特徴的な所見は認められなかった。

体重の推移では、DMFばく露開始直後より、複数媒体ばく露濃度に依存(主として吸入濃度に依存)した体重増加の抑制が見られ、その傾向は最終計測の104週まで継続した。摂餌量は、吸入200 ppm + 経口800 ppm群(4群)以上の群で、ほぼ全投与期間を通じて低値を示し、体重の増加抑制との関連が示唆された。飲水量は、吸入200 ppm + 経口1600 ppm群(5群)と吸入400 ppm + 経口1600 ppm群(8群)で、ほぼ全投与期間を通じて低値で推移し、体重の増加抑制との関連が示唆された。

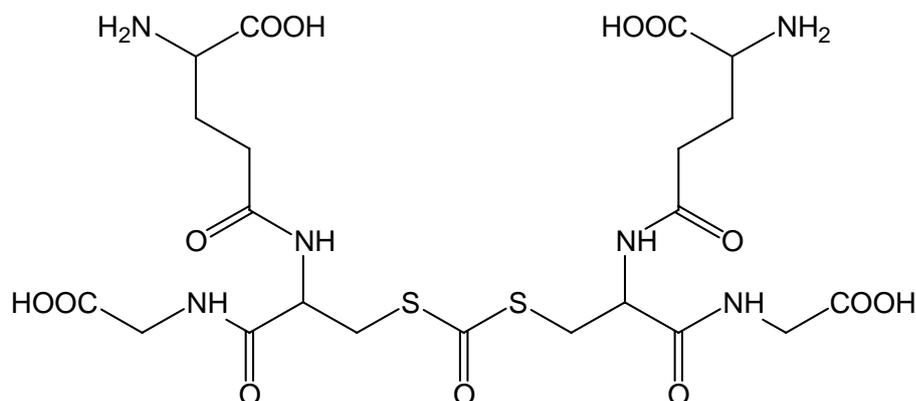
2. 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究

【方法】

(1) 試薬

クロロホルムの代謝物であるジグルタチオニルジチオカルボナートは、Pohlらの方法により合成した⁽¹⁾。吸入ばく露に用いた被験物質は（株）和光純薬工業製のクロロホルム（純度 99%）を使用した。経口投与に用いた被験物質は、CIL社の炭素を ^{13}C にラベル化したクロロホルム（純度 99%）を用いた。

クロロホルム代謝物であるジグルタチオニルジチオカルボナート⁽¹⁾の構造式と分子量



分子量：640

(2) 使用動物及び数

F344/DuCr1Cr1j ラットの雄（12 週齢、日本チャールス・リバー厚木飼育センター）を使用した。使用した動物数は経口投与、吸入ばく露及び複数媒体ばく露とも各 5 匹とした。

(3) クロロホルムの投与方法

① 吸入ばく露

クロロホルムのばく露は吸入ばく露装置（（株）柴田科学製）により行った。被験物質供給装置（（株）柴田科学製）の発生器内のクロロホルムを一定温度下

で空気のバブリングにより蒸発させ、空気と混合して吸入ばく露装置内に送気し、ラットに吸入ばく露した。

ばく露時間は6時間とし、ばく露濃度は100ppmとした。ばく露開始より15分間隔でばく露中の吸入ばく露装置内空気を採気し、クロロホルム濃度をガスクロマトグラフ（ヒューレットパッカード社 HP6890）により測定した。

ガスクロマトグラフの分析条件として、カラムは DB-WAX（0.53mmφ × 5m）、キャリアーガスはヘリウム、検出器は FID を用い、カラム温度は 50℃、注入口温度は 200℃、検出器温度は 200℃、試料注入量は 1mL とした。

② 経口投与

クロロホルム-¹³C をオリーブオイルに混合し、胃カニューレを用いて強制経口投与した。投与用量は 55mg/kg・BW とした。投与液量は体重 1kg 当たり 2mL（クロロホルム-¹³C を 27.5mg/mL）とした。

（4）胆汁採取の方法

クロロホルムばく露における胆汁採取に関しては、吸入ばく露を実施しながら動物から胆汁を採取するために平成17年度に開発した方法で実施した。機材は、麻酔器(イソフルラン吸入麻酔装置)、動物固定台(鼻部吸入麻酔用)、麻酔箱を用いた。まず動物を麻酔箱の中で約3~5分、十分に麻酔させた。麻酔したラットは、剣状突起下、正中線のやや右側皮膚を約1.5cm切開し、皮膚の切開部から、リングピンセットを肝臓直下に挿入し、十二指腸をつまみ出した。その十二指腸を軽くつまみ、胆管及び胆管の左側を併走する血管を確認した。ラットから胆汁を採取するために改良した留置針を留置針固定用縫合糸の約5mm下方から胆管に挿入した。留置針を胆管に挿入し、内筒部に胆汁を確認した後、内筒を引抜き、カニューレの内筒挿入部からの胆汁の胆汁の漏出防止のため、胆汁漏出防止カバーで胆汁漏出部を覆い、両端を縫合糸で結紮した。術式の最後に、縫合糸で腹膜・腹筋を縫合し、オートクリップでさらに表皮の縫合を行った。その後に動物にクロロホルムをばく露した。

(5) 胆汁中のクロロホルム代謝物の濃度測定

① 胆汁の採取

胆汁は術式を施した動物のカニューレからサンプルビンに採取した。

② 胆汁の採取時間

イ) 経口投与

経口投与開始から 60、120、180、240、300、360、420、480、540 分に採取した。

ロ) 吸入ばく露及び複数媒体ばく露

吸入ばく露開始から 60、120、180、240、300、360、吸入ばく露終了後、60、120、180 分に採取した。

③ 胆汁の前処理

動物から採取した胆汁は直ちに蒸留水で 50 倍に希釈し、直ちに分析を実施した。

④ クロロホルム代謝物及びグルタチオンの分析方法

LC-MS (サーモエレクトロン社 TSQ-7000) を用いて胆汁中のクロロホルムの代謝物及びグルタチオンの濃度を測定した。

LC-MS の分析条件として、カラムは資生堂カプセルパック Q (4.6mmφ × 3.5cm)、カラム温度は 40°C、流量は 1mL/min、イオン化法はエレクトロスプレー法、イオン化極性は陰極、印加電圧は 7kV、ヒーテッドキャピラリー温度は 250°C、シースガスは窒素 (70psi) とした。移動相はメタノール : 蒸留水 : ギ酸 = 5 : 95 : 3.5 とした。

なお、クロロホルムの代謝物は疑分子イオンピークである $m/z : 639$ 、クロロホルム- ^{13}C 体の代謝物は疑分子イオンピークである $m/z : 640$ 、グルタチオンは疑分子イオンピークである $m/z : 306$ によってそれぞれ測定した。

【結果】

(1) 動物の生死状況

全動物とも、ばく露の影響による死亡はみられなかった。

(2) 動物の体重

経口投与時における動物の体重の平均値と標準偏差を資料 2 の TABLE 1 に、吸入ばく露時における動物の体重の平均値と標準偏差を資料 2 の TABLE 2 に、複数媒体ばく露時における動物の体重の平均値と標準偏差を資料 2 の TABLE 3 に示した。

(3) 吸入ばく露装置内の被験物質濃度

吸入ばく露装置内の被験物質濃度は、吸入ばく露及び複数媒体ばく露時に $99.2 \pm 0.6\text{ppm}$ であり、被験物質濃度は設定濃度 (100ppm) にきわめて近い値でラットにばく露されたことを確認した。

(4) 胆汁中クロロホルム代謝物及びグルタチオンの濃度測定結果

① 経口投与(^{13}C 体)

クロロホルム代謝物の胆汁中の濃度測定結果を資料 2 の FIGURE 1 に示した。その結果、クロロホルム代謝物の濃度は、投与開始 1 時間目から緩やかに上昇し、投与 6 時間後に約 $200 \mu\text{g/mL}$ の最高濃度に達し、その後、緩やかに濃度が減衰した。胆汁中のグルタチオン濃度は、クロロホルム代謝物の濃度上昇より遅れて上昇し、クロロホルムを投与してから 8 時間後に約 $400 \mu\text{g/mL}$ に達した。

② 吸入ばく露

クロロホルム代謝物の胆汁中の濃度測定結果を資料 2 の FIGURE 2 に示した。その結果、クロロホルム代謝物の濃度は、ばく露開始 1 時間目からばく露時間の経過にともなって上昇し、ばく露 5 時間で最高濃度に達した。ばく露を終了すると、ばく露終了後 1 時間で急速に濃度が減衰し、ばく露終了後 3 時

間目ではほぼ消失した。胆汁中のグルタチオン濃度は、クロロホルム代謝物の濃度上昇より遅れて上昇し、ばく露終了後 2 時間目に最高濃度に達した。

③ 複数媒体ばく露

イ) 経口投与由来(^{13}C 体)

クロロホルム代謝物の胆汁中の濃度測定結果を資料 2 の FIGURE 3 に示した。その結果、経口投与由来のクロロホルム代謝物の濃度は、投与開始 1 時間目から緩やかに上昇し、投与 4 時間後に約 $200 \mu\text{g/mL}$ の濃度に達し、その後、緩やかに濃度が減衰した。

ロ) 吸入ばく露由来

クロロホルム代謝物の濃度は、ばく露開始 1 時間目からばく露時間の経過にともなって上昇し、ばく露 6 時間で最高濃度に達した。ばく露を終了すると、ばく露終了後 1 時間で急速に濃度が減衰し、ばく露終了後 3 時間目ではほぼ消失した。

胆汁中のグルタチオン濃度は、クロロホルム代謝物の濃度上昇より遅れて上昇した。

【まとめ】

平成 18 年度は、クロロホルムによる複数媒体影響の発生メカニズムを解明するために、ラットにクロロホルムを複数媒体ばく露、単独で吸入ばく露あるいは経口投与して、胆汁中のクロロホルム代謝物の濃度を測定し、代謝経路による濃度推移の違いからクロロホルムの複数媒体効果について検討した。その結果、複数媒体ばく露によるクロロホルムの胆汁中における代謝物の推移は、単独で経口投与あるいは単独で吸入ばく露したクロロホルムの胆汁中における代謝物の推移とよく類似した結果であり、クロロホルムの胆汁中における代謝物の推移の複数媒体による影響は認められなかった。

【文献】

(1) Lance R. Pohl, Richard V. Branchflower, Robert J. Highet, Jackie L. Martin, David S. Nunn, Terrence J. Monks, John W. George, and Jack A. Hinson: The formation of diglutathionyl dithiocarbonate as a metabolite of chloroform, bromotrichloromethane, and carbon tetrachloride. *Drug Metabolism and Disposition* (1981) 9, 334-339

Ⅲ. 総括

(1) 複数媒体ばく露による長期試験

DMF を 0 ppm、200 ppm 及び 400 ppm の濃度に調整した空気の吸入（全身ばく露）と DMF を 0 ppm、800 ppm 及び 1600 ppm の濃度に調製した飲水の経口投与（飲水の自由摂取）を組合わせた計 9 群構成での吸入と経口の同時投与、すなわち複数媒体ばく露による長期試験を実施し、104 週間（2 年間）のばく露を終了した。

各吸入チャンバーの DMF 濃度は、全ばく露期間を通じて、設定濃度の 200 ppm 及び 400 ppm とほぼ近似した値に制御された。また、動物の飼育期間中の環境は、設定の環境基準で制御され、動物は良好な飼育環境で飼育された。

動物の生存率は、吸入 0 ppm + 経口 0 ppm 群（0 群：対照群）：72 %、吸入 0 ppm + 経口 800 ppm 群（1 群）：68 %、吸入 0 ppm + 経口 1600 ppm 群（2 群）：80 %、吸入 200 ppm + 経口 0 ppm 群（3 群）：72%、吸入 200 ppm + 経口 800 ppm 群（4 群）：72 %、吸入 200 ppm + 経口 1600 ppm 群（5 群）：82 %、吸入 400 ppm + 経口 0 ppm 群（6 群）：74 %、吸入 400 ppm + 経口 800 ppm 群（7 群）：86 %及び吸入 400 ppm + 経口 1600 ppm 群（8 群）：76 %であり、生死状況に顕著な群間差は認められなかった。一般状態の観察では、複数媒体ばく露初期（1 から 2 週）に立毛が、吸入 400 ppm+ 経口 0 ppm 群（6 群）で 17/50 匹、吸入 400 ppm + 経口 800 ppm 群（7 群）で 16/50 匹及び吸入 400 ppm + 経口 1600 ppm 群（8 群）で 20/50 匹に認められた。しかし、3 週目以降は、DMF 複数媒体ばく露の影響と思われる特徴的な所見は認められなかった。体重の推移では、DMF ばく露開始直後より、複数媒体ばく露濃度に依存（主として吸入濃度に依存）した体重増加の抑制が見られ、その傾向は最終計測の 104 週まで継続した。摂餌量は、吸入 200 ppm + 経口 800 ppm 群（4 群）以上の群で、ほぼ全投与期間を通じて低値を示し、体重の増加抑制との関連が示唆された。飲水量は、吸入 200 ppm + 経口 1600 ppm 群（5 群）と吸入 400 ppm + 経口 1600 ppm 群（8 群）で、ほぼ全投与期間を通じて低値で推移し、体重の増加抑制との関連が示唆された。

(2) 複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究

平成 18 年度は、クロロホルムによる複数媒体影響の発生メカニズムを解明するために、ラットにクロロホルムを複数媒体ばく露、単独で吸入ばく露あるいは経口投与して、胆汁中のクロロホルム代謝物の濃度を測定し、代謝経路による濃度推移の違いからクロロホルムの複数媒体効果について検討した。その結果、複数媒体ばく露によるクロロホルムの胆汁中における代謝物の推移は、単独で経口投与あるいは単独で吸入ばく露したクロロホルムの胆汁中における代謝物の推移とよく類似した結果であり、クロロホルムの胆汁中における代謝物の推移の複数媒体による影響は認められなかった。

資料 1

複数媒体暴露による長期試験

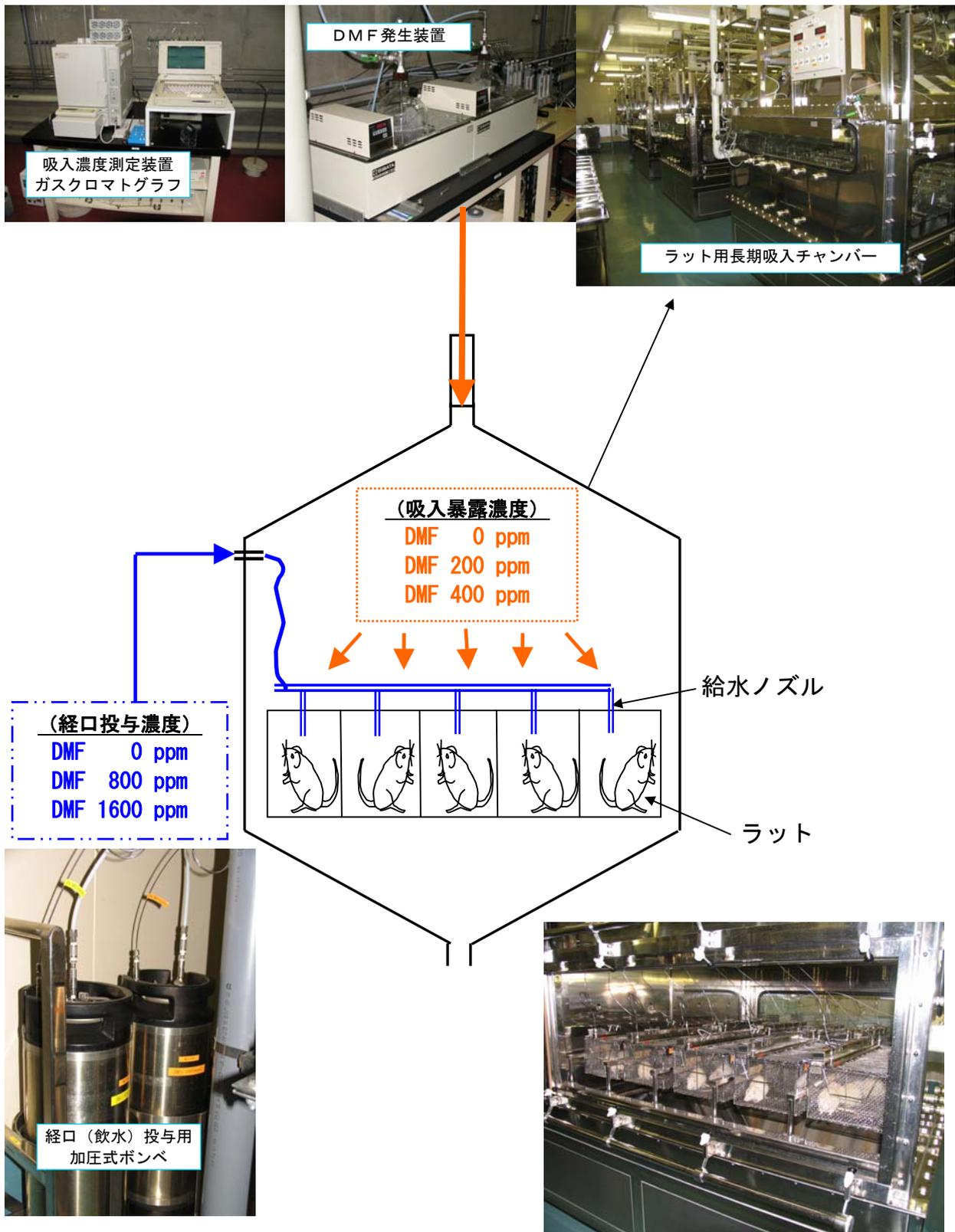


FIGURE 1 *N,N*-ジメチルホルムアミドの複数媒体暴露（吸入と経口投与）装置

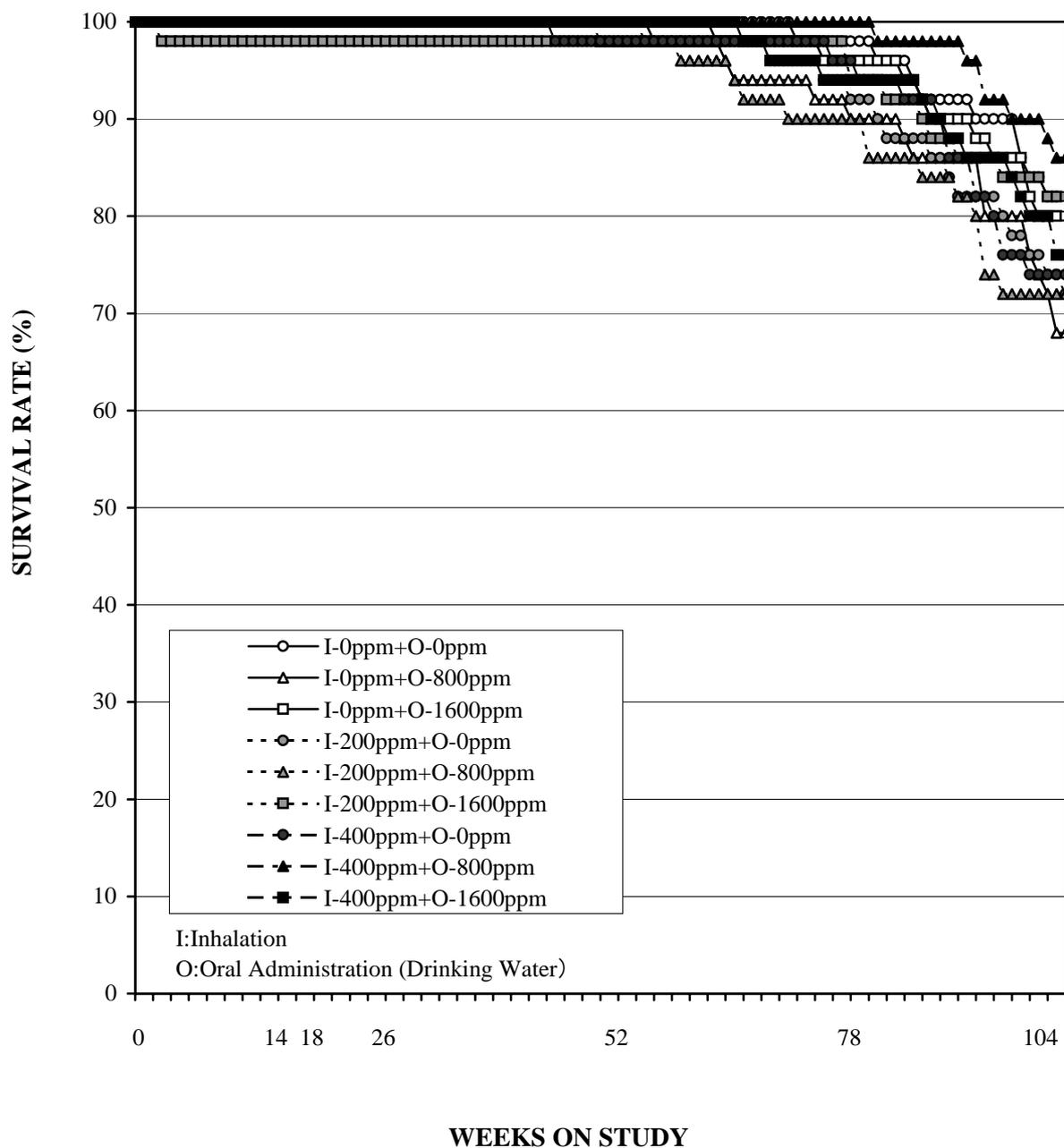


FIGURE 2 Survival Rate of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide(DMF)

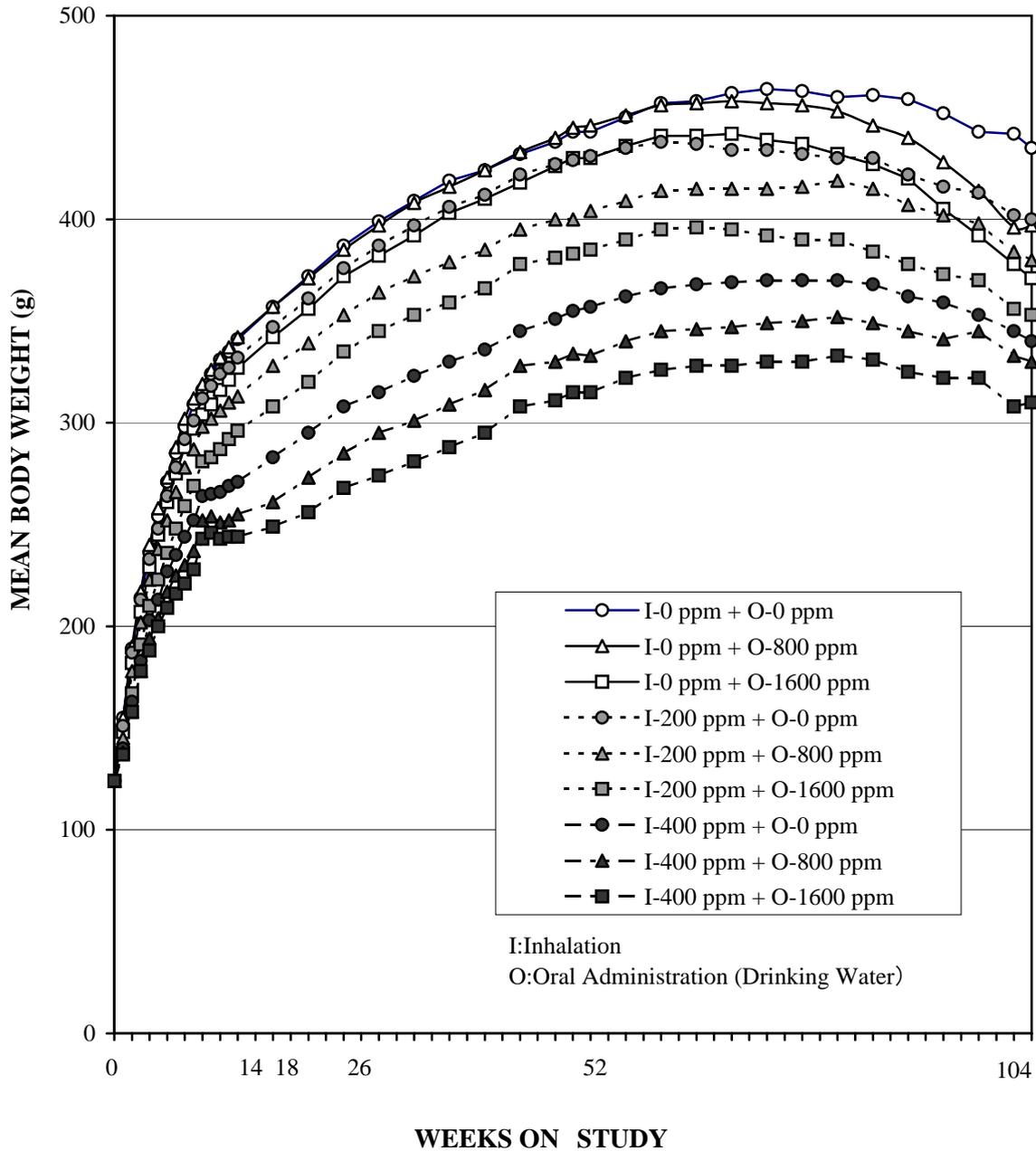


FIGURE 3 Mean Body Weights of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

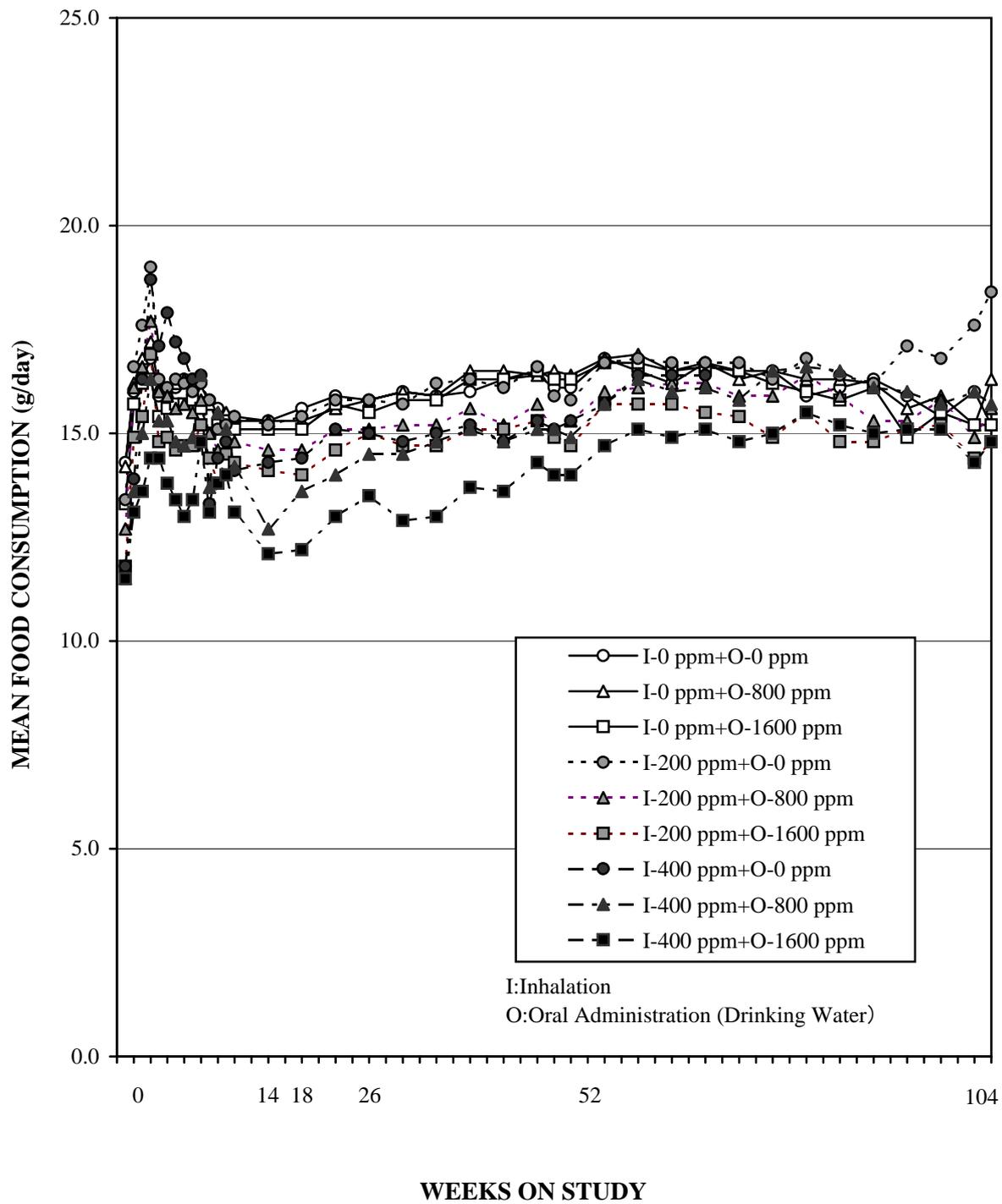


FIGURE 4 Mean Food Consumptions of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

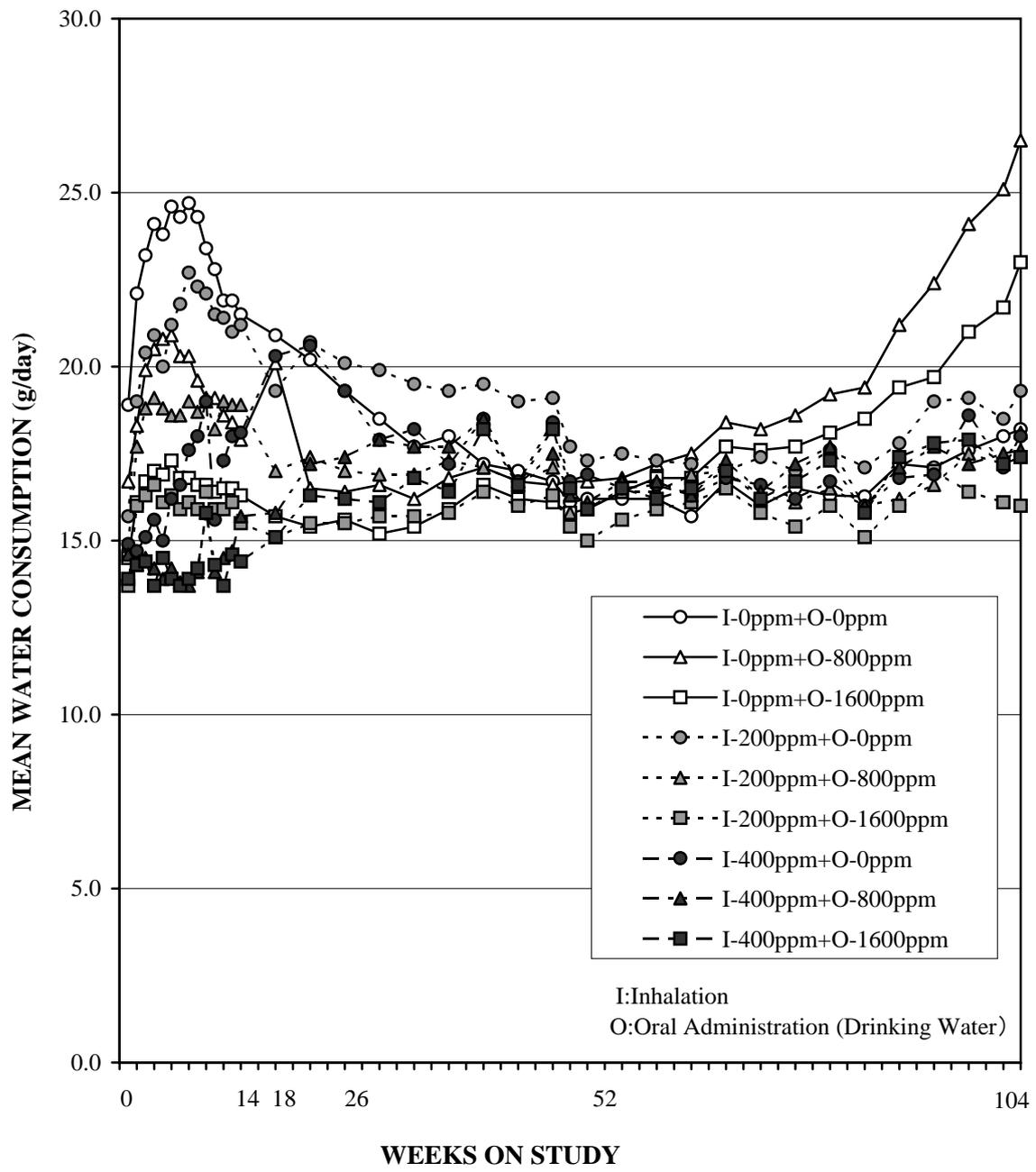


FIGURE 5 Mean Water Consumptions of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

TABLE 1-1 Survival Rate of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide(DMF)

| Week on Study | Group No./Group name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | I-0 + O-0ppm | I-0 + O-800ppm | I-0 + O-1600ppm | I-200 + O-0ppm | I-200 + O-800ppm | I-200 + O-1600ppm | I-400 + O-0ppm | I-400 + O-800ppm | I-400 + O-1600ppm |
| <i>Animals initially in study</i> | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| <i>Moribund</i> | 6 | 10 | 7 | 6 | 4 | 2 | 7 | 4 | 6 |
| <i>Natural deaths</i> | 3 | 6 | 3 | 8 | 10 | 7 | 6 | 3 | 6 |
| <i>Survival animals</i> | 41 | 34 | 40 | 36 | 36 | 41 | 37 | 43 | 38 |
| 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 1 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 4 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 5 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 6 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 7 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 8 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 9 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 10 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 11 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 12 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 13 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 14 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 15 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 16 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 17 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 18 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 19 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 20 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 21 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 22 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 23 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 24 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 25 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 26 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 27 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 28 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 29 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 30 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 31 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 32 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 33 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 34 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 35 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 36 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 37 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 38 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 39 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 40 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 41 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 42 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 43 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 44 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 45 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 46 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 100 | 100 |
| 47 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 100 |
| 48 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 100 |
| 49 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 100 |
| 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 100 |
| 51 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 100 |
| 52 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |

TABLE 1-2 Survival Rate of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide(DMF)

| Week on Study | Group No./Group name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | I-0 + O-0ppm | I-0 + O-800ppm | I-0 + O-1600ppm | I-200 + O-0ppm | I-200 + O-800ppm | I-200 + O-1600ppm | I-400 + O-0ppm | I-400 + O-800ppm | I-400 + O-1600ppm |
| <i>Animals initially in study</i> | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| <i>Moribund</i> | 6 | 10 | 7 | 6 | 4 | 2 | 7 | 4 | 6 |
| <i>Natural deaths</i> | 3 | 6 | 3 | 8 | 10 | 7 | 6 | 3 | 6 |
| <i>Survival animals</i> | 41 | 34 | 40 | 36 | 36 | 41 | 37 | 43 | 38 |
| 53 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 54 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 55 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 56 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 57 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 58 | 100 | 98 | 100 | 98 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 59 | 100 | 98 | 100 | 98 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 60 | 100 | 98 | 100 | 98 | 98 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 61 | 100 | 98 | 100 | 98 | 96 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 62 | 100 | 98 | 100 | 98 | 96 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 63 | 100 | 98 | 100 | 98 | 96 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 64 | 100 | 98 | 100 | 98 | 96 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 65 | 100 | 98 | 98 | 98 | 96 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 66 | 100 | 96 | 98 | 98 | 96 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 67 | 100 | 94 | 98 | 98 | 94 | 98 | 98 | 100 | 100 |
| 68 | 100 | 94 | 98 | 98 | 92 | 98 | 98 | 100 | 98 |
| 69 | 100 | 94 | 98 | 98 | 92 | 98 | 98 | 100 | 98 |
| 70 | 100 | 94 | 98 | 98 | 92 | 98 | 98 | 100 | 98 |
| 71 | 100 | 94 | 98 | 96 | 92 | 98 | 98 | 100 | 96 |
| 72 | 100 | 94 | 98 | 96 | 92 | 98 | 98 | 100 | 96 |
| 73 | 100 | 94 | 98 | 96 | 90 | 98 | 98 | 100 | 96 |
| 74 | 98 | 94 | 98 | 96 | 90 | 98 | 98 | 100 | 96 |
| 75 | 98 | 94 | 98 | 96 | 90 | 98 | 98 | 100 | 96 |
| 76 | 98 | 92 | 98 | 96 | 90 | 98 | 98 | 100 | 96 |
| 77 | 98 | 92 | 96 | 94 | 90 | 98 | 98 | 100 | 94 |
| 78 | 98 | 92 | 96 | 94 | 90 | 98 | 96 | 100 | 94 |
| 79 | 98 | 92 | 96 | 94 | 90 | 98 | 96 | 100 | 94 |
| 80 | 98 | 90 | 96 | 92 | 90 | 94 | 96 | 100 | 94 |
| 81 | 98 | 90 | 96 | 92 | 90 | 94 | 94 | 100 | 94 |
| 82 | 98 | 90 | 96 | 92 | 86 | 94 | 94 | 100 | 94 |
| 83 | 96 | 90 | 96 | 90 | 86 | 94 | 94 | 98 | 94 |
| 84 | 96 | 90 | 96 | 88 | 86 | 92 | 94 | 98 | 94 |
| 85 | 96 | 90 | 96 | 88 | 86 | 92 | 94 | 98 | 94 |
| 86 | 96 | 88 | 94 | 88 | 86 | 92 | 92 | 98 | 94 |
| 87 | 94 | 86 | 94 | 88 | 86 | 92 | 92 | 98 | 94 |
| 88 | 92 | 86 | 92 | 88 | 84 | 90 | 92 | 98 | 92 |
| 89 | 92 | 86 | 90 | 86 | 84 | 88 | 92 | 98 | 90 |
| 90 | 92 | 86 | 90 | 86 | 84 | 88 | 90 | 98 | 90 |
| 91 | 92 | 86 | 90 | 84 | 84 | 88 | 86 | 98 | 88 |
| 92 | 92 | 86 | 90 | 82 | 82 | 86 | 86 | 98 | 88 |
| 93 | 92 | 86 | 90 | 82 | 82 | 86 | 86 | 96 | 86 |
| 94 | 90 | 86 | 88 | 82 | 80 | 86 | 82 | 96 | 86 |
| 95 | 90 | 80 | 88 | 82 | 74 | 86 | 82 | 92 | 86 |
| 96 | 90 | 80 | 86 | 82 | 74 | 86 | 80 | 92 | 86 |
| 97 | 90 | 80 | 86 | 80 | 72 | 84 | 76 | 92 | 86 |
| 98 | 90 | 80 | 86 | 78 | 72 | 84 | 76 | 90 | 84 |
| 99 | 86 | 80 | 86 | 78 | 72 | 84 | 76 | 90 | 82 |
| 100 | 84 | 76 | 82 | 76 | 72 | 84 | 74 | 90 | 80 |
| 101 | 84 | 74 | 80 | 76 | 72 | 84 | 74 | 90 | 80 |
| 102 | 82 | 72 | 80 | 74 | 72 | 82 | 74 | 88 | 80 |
| 103 | 82 | 68 | 80 | 74 | 72 | 82 | 74 | 86 | 76 |
| 104 | 82 | 68 | 80 | 72 | 72 | 82 | 74 | 86 | 76 |

TABLE 2-1 Mean Body Weights of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

| Weeks on study | Group No. and Group Name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|--|---|--|---|--|--|---|--|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | |
| | I-0+O-0 ppm n mean±SD(g) 100 % ^{-a)} | I-0+O-800 ppm n mean±SD(g) 100 % | I-0+O-1600 ppm n mean±SD(g) 100 % | I-200+O-0 ppm n mean±SD(g) 100 % | I-200+O-800 ppm n mean±SD(g) 94 % | I-200+O-1600 ppm n mean±SD(g) 88 % | I-400+O-0 ppm n mean±SD(g) 100 % | I-400+O-800 ppm n mean±SD(g) 89 % | I-400+O-1600 ppm n mean±SD(g) 88 % | | | | | | | | | |
| 0 | 50 | 124 ± 7 100 % ^{-a)} | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % | 50 | 124 ± 7 100 % |
| 1 | 50 | 155 ± 8 100 % | 50 | 155 ± 8 100 % | 50 | 148 ± 9 ** 95 % | 50 | 151 ± 8 97 % | 50 | 145 ± 10 ** 94 % | 50 | 138 ± 8 ** 89 % | 50 | 140 ± 9 ** 90 % | 50 | 138 ± 9 ** 89 % | 50 | 137 ± 11 ** 88 % |
| 2 | 50 | 189 ± 8 100 % | 50 | 190 ± 9 101 % | 50 | 182 ± 9 ** 96 % | 50 | 187 ± 8 99 % | 50 | 178 ± 9 ** 94 % | 50 | 167 ± 9 ** 88 % | 50 | 163 ± 9 ** 86 % | 50 | 158 ± 10 ** 84 % | 50 | 158 ± 11 ** 84 % |
| 3 | 50 | 214 ± 8 100 % | 50 | 217 ± 9 101 % | 50 | 207 ± 9 ** 97 % | 50 | 213 ± 8 100 % | 50 | 202 ± 10 ** 94 % | 49 | 191 ± 9 ** 89 % | 50 | 183 ± 10 ** 86 % | 50 | 178 ± 10 ** 83 % | 50 | 178 ± 12 ** 83 % |
| 4 | 50 | 236 ± 10 100 % | 50 | 240 ± 10 102 % | 50 | 229 ± 9 ** 97 % | 50 | 233 ± 9 99 % | 50 | 223 ± 10 ** 94 % | 49 | 210 ± 9 ** 89 % | 50 | 203 ± 10 ** 86 % | 50 | 194 ± 10 ** 82 % | 50 | 188 ± 12 ** 80 % |
| 5 | 50 | 254 ± 10 100 % | 50 | 258 ± 11 102 % | 50 | 245 ± 9 ** 96 % | 50 | 248 ± 10 * 98 % | 50 | 238 ± 11 ** 94 % | 49 | 223 ± 9 ** 88 % | 50 | 213 ± 10 ** 84 % | 50 | 204 ± 11 ** 80 % | 50 | 200 ± 13 ** 79 % |
| 6 | 50 | 271 ± 11 100 % | 50 | 273 ± 12 101 % | 50 | 261 ± 10 ** 96 % | 50 | 264 ± 11 * 97 % | 50 | 252 ± 11 ** 93 % | 49 | 236 ± 10 ** 87 % | 50 | 227 ± 10 ** 84 % | 50 | 217 ± 12 ** 80 % | 50 | 209 ± 13 ** 77 % |
| 7 | 50 | 285 ± 12 100 % | 50 | 288 ± 14 101 % | 50 | 275 ± 11 ** 96 % | 50 | 278 ± 12 * 98 % | 50 | 266 ± 11 ** 93 % | 49 | 248 ± 10 ** 87 % | 50 | 235 ± 12 ** 82 % | 50 | 225 ± 13 ** 79 % | 50 | 216 ± 14 ** 76 % |
| 8 | 50 | 298 ± 12 100 % | 50 | 302 ± 14 101 % | 50 | 288 ± 12 ** 97 % | 50 | 292 ± 12 98 % | 50 | 278 ± 11 ** 93 % | 49 | 259 ± 10 ** 87 % | 50 | 244 ± 12 ** 82 % | 50 | 230 ± 13 ** 77 % | 50 | 221 ± 14 ** 74 % |
| 9 | 50 | 309 ± 13 100 % | 50 | 312 ± 14 101 % | 50 | 297 ± 12 ** 96 % | 50 | 301 ± 13 * 97 % | 50 | 287 ± 12 ** 93 % | 49 | 269 ± 11 ** 87 % | 50 | 252 ± 13 ** 82 % | 50 | 237 ± 14 ** 77 % | 50 | 228 ± 15 ** 74 % |
| 10 | 50 | 316 ± 13 100 % | 50 | 319 ± 14 101 % | 50 | 304 ± 13 ** 96 % | 50 | 312 ± 14 99 % | 50 | 298 ± 12 ** 94 % | 49 | 281 ± 11 ** 89 % | 50 | 264 ± 14 ** 84 % | 50 | 252 ± 14 ** 80 % | 50 | 243 ± 14 ** 77 % |
| 11 | 50 | 324 ± 14 100 % | 50 | 326 ± 15 101 % | 50 | 309 ± 12 ** 95 % | 50 | 318 ± 14 98 % | 50 | 302 ± 13 ** 93 % | 49 | 283 ± 12 ** 87 % | 50 | 265 ± 14 ** 82 % | 50 | 254 ± 15 ** 79 % | 50 | 246 ± 15 ** 76 % |
| 12 | 50 | 331 ± 15 100 % | 50 | 332 ± 16 100 % | 50 | 316 ± 13 ** 95 % | 50 | 324 ± 14 98 % | 50 | 306 ± 12 ** 92 % | 49 | 287 ± 13 ** 87 % | 50 | 266 ± 16 ** 80 % | 50 | 251 ± 16 ** 76 % | 50 | 243 ± 15 ** 73 % |
| 13 | 50 | 335 ± 15 100 % | 50 | 337 ± 16 101 % | 50 | 321 ± 13 ** 96 % | 50 | 327 ± 13 98 % | 50 | 310 ± 12 ** 93 % | 49 | 292 ± 13 ** 87 % | 50 | 269 ± 16 ** 80 % | 50 | 252 ± 16 ** 75 % | 50 | 244 ± 15 ** 73 % |
| 14 | 50 | 341 ± 15 100 % | 50 | 342 ± 16 100 % | 50 | 327 ± 14 ** 96 % | 50 | 332 ± 15 * 97 % | 50 | 313 ± 13 ** 92 % | 49 | 296 ± 14 ** 87 % | 50 | 271 ± 16 ** 79 % | 50 | 255 ± 17 ** 75 % | 50 | 244 ± 17 ** 72 % |
| 18 | 50 | 357 ± 16 100 % | 50 | 357 ± 16 100 % | 50 | 342 ± 14 ** 96 % | 50 | 347 ± 15 * 97 % | 50 | 328 ± 14 ** 92 % | 49 | 308 ± 15 ** 86 % | 50 | 283 ± 18 ** 79 % | 50 | 261 ± 21 ** 73 % | 50 | 249 ± 16 ** 70 % |
| 22 | 50 | 372 ± 17 100 % | 50 | 371 ± 19 100 % | 50 | 356 ± 15 ** 96 % | 50 | 361 ± 16 * 97 % | 50 | 339 ± 14 ** 91 % | 49 | 320 ± 16 ** 86 % | 50 | 295 ± 18 ** 79 % | 50 | 273 ± 20 ** 73 % | 50 | 256 ± 21 ** 69 % |
| 26 | 50 | 387 ± 19 100 % | 50 | 385 ± 20 99 % | 50 | 372 ± 15 ** 96 % | 50 | 376 ± 17 * 97 % | 50 | 353 ± 16 ** 91 % | 49 | 335 ± 19 ** 87 % | 50 | 308 ± 19 ** 80 % | 50 | 285 ± 20 ** 74 % | 50 | 268 ± 22 ** 69 % |
| 30 | 50 | 399 ± 19 100 % | 50 | 397 ± 21 99 % | 50 | 382 ± 17 ** 96 % | 50 | 387 ± 19 * 97 % | 50 | 364 ± 16 ** 91 % | 49 | 345 ± 20 ** 86 % | 50 | 315 ± 19 ** 79 % | 50 | 295 ± 21 ** 74 % | 50 | 274 ± 22 ** 69 % |
| 34 | 50 | 409 ± 20 100 % | 50 | 408 ± 21 100 % | 50 | 392 ± 17 ** 96 % | 50 | 397 ± 18 * 97 % | 50 | 372 ± 18 ** 91 % | 49 | 353 ± 21 ** 86 % | 50 | 323 ± 21 ** 79 % | 50 | 301 ± 22 ** 74 % | 50 | 281 ± 22 ** 69 % |

a) % of control (I-0 ppm + O-0 ppm)

** : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

* : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

++ : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

+ : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

TABLE 2-2 Mean Body Weights of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

| Weeks on study | Group No. and Group Name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|-------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|----|---------------------|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | |
| | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) | n | mean±SD(g) |
| 38 | 50 | 419 ± 20 100 % | 50 | 416 ± 22 99 % | 50 | 403 ± 18 ** 96 % | 50 | 406 ± 19 * 97 % | 50 | 379 ± 19 ** 90 % | 49 | 359 ± 22 ** 86 % | 50 | 330 ± 21 ** 79 % | 50 | 309 ± 23 ** 74 % | 50 | 288 ± 22 ** 69 % |
| 42 | 50 | 424 ± 20 100 % | 50 | 424 ± 22 100 % | 50 | 410 ± 18 ** 97 % | 50 | 412 ± 21 * 97 % | 50 | 385 ± 20 ** 91 % | 49 | 366 ± 23 ** 86 % | 50 | 336 ± 21 ** 79 % | 50 | 316 ± 24 ** 75 % | 50 | 295 ± 21 ** 70 % |
| 46 | 50 | 432 ± 20 100 % | 50 | 433 ± 22 100 % | 50 | 418 ± 20 * 97 % | 50 | 422 ± 21 98 % | 50 | 395 ± 22 ** 91 % | 49 | 378 ± 23 ** 88 % | 50 | 345 ± 23 ** 80 % | 50 | 328 ± 24 ** 76 % | 50 | 308 ± 22 ** 71 % |
| 50 | 50 | 438 ± 22 100 % | 50 | 440 ± 22 100 % | 50 | 426 ± 20 * 97 % | 50 | 427 ± 21 97 % | 50 | 400 ± 23 ** 91 % | 49 | 381 ± 24 ** 87 % | 49 | 351 ± 24 ** 80 % | 50 | 330 ± 25 ** 75 % | 50 | 311 ± 23 ** 71 % |
| 52 | 50 | 443 ± 22 100 % | 50 | 445 ± 21 100 % | 50 | 430 ± 19 * 97 % | 50 | 429 ± 21 * 97 % | 49 | 400 ± 27 ** 90 % | 49 | 383 ± 25 ** 86 % | 49 | 355 ± 24 ** 80 % | 50 | 334 ± 26 ** 75 % | 50 | 315 ± 23 ** 71 % |
| 54 | 50 | 443 ± 21 100 % | 50 | 446 ± 20 101 % | 50 | 430 ± 19 * 97 % | 50 | 431 ± 20 97 % | 49 | 404 ± 25 ** 91 % | 49 | 385 ± 24 ** 87 % | 49 | 357 ± 24 ** 81 % | 50 | 333 ± 26 ** 75 % | 50 | 315 ± 22 ** 71 % |
| 58 | 50 | 450 ± 22 100 % | 49 | 451 ± 20 100 % | 50 | 436 ± 19 * 97 % | 49 | 435 ± 21 ** 97 % | 49 | 409 ± 25 ** 91 % | 49 | 390 ± 24 ** 87 % | 49 | 362 ± 25 ** 80 % | 50 | 340 ± 27 ** 76 % | 50 | 322 ± 21 ** 72 % |
| 62 | 50 | 457 ± 22 100 % | 49 | 456 ± 21 100 % | 50 | 441 ± 20 ** 96 % | 49 | 438 ± 22 ** 96 % | 48 | 414 ± 24 ** 91 % | 49 | 395 ± 23 ** 86 % | 49 | 366 ± 25 ** 80 % | 50 | 345 ± 28 ** 75 % | 50 | 326 ± 22 ** 71 % |
| 66 | 50 | 458 ± 23 100 % | 48 | 457 ± 21 100 % | 49 | 441 ± 19 ** 96 % | 49 | 437 ± 23 ** 95 % | 48 | 415 ± 26 ** 91 % | 49 | 396 ± 23 ** 86 % | 49 | 368 ± 25 ** 80 % | 50 | 346 ± 25 ** 76 % | 50 | 328 ± 22 ** 72 % |
| 70 | 50 | 462 ± 23 100 % | 47 | 458 ± 21 99 % | 49 | 442 ± 19 ** 96 % | 49 | 434 ± 25 ** 94 % | 46 | 415 ± 24 ** 90 % | 49 | 395 ± 25 ** 85 % | 49 | 369 ± 25 ** 80 % | 50 | 347 ± 26 ** 75 % | 49 | 328 ± 23 ** 71 % |
| 74 | 49 | 464 ± 21 100 % | 47 | 457 ± 23 98 % | 49 | 439 ± 20 ** 95 % | 48 | 434 ± 24 ** 94 % | 45 | 415 ± 25 ** 89 % | 49 | 392 ± 25 ** 84 % | 49 | 370 ± 24 ** 80 % | 50 | 349 ± 25 ** 75 % | 48 | 330 ± 21 ** 71 % |
| 78 | 49 | 463 ± 23 100 % | 46 | 456 ± 24 98 % | 48 | 437 ± 23 ** 94 % | 47 | 432 ± 26 ** 93 % | 45 | 416 ± 24 ** 90 % | 49 | 390 ± 25 ** 84 % | 48 | 370 ± 22 ** 80 % | 50 | 350 ± 24 ** 76 % | 47 | 330 ± 22 ** 71 % |
| 82 | 49 | 460 ± 29 100 % | 45 | 453 ± 24 98 % | 48 | 432 ± 30 ++ 94 % | 46 | 430 ± 30 ++ 93 % | 43 | 419 ± 19 ++ 91 % | 47 | 390 ± 24 ++ 85 % | 47 | 370 ± 23 ++ 80 % | 50 | 352 ± 26 ++ 77 % | 47 | 333 ± 21 ++ 72 % |
| 86 | 48 | 461 ± 29 100 % | 44 | 446 ± 28 97 % | 47 | 427 ± 25 ++ 93 % | 44 | 430 ± 20 ++ 93 % | 43 | 415 ± 18 ++ 90 % | 46 | 384 ± 26 ++ 83 % | 46 | 368 ± 25 ++ 80 % | 49 | 349 ± 25 ++ 76 % | 47 | 331 ± 21 ++ 72 % |
| 90 | 46 | 459 ± 23 100 % | 43 | 440 ± 28 ** 96 % | 45 | 420 ± 29 ** 92 % | 43 | 422 ± 20 ** 92 % | 42 | 407 ± 23 ** 89 % | 44 | 378 ± 28 ** 82 % | 45 | 362 ± 28 ** 79 % | 49 | 345 ± 25 ** 75 % | 45 | 325 ± 20 ** 71 % |
| 94 | 45 | 452 ± 25 100 % | 43 | 428 ± 34 ++ 95 % | 44 | 405 ± 33 ++ 90 % | 41 | 416 ± 24 ++ 92 % | 40 | 402 ± 21 ++ 89 % | 43 | 373 ± 25 ++ 83 % | 41 | 359 ± 26 ++ 79 % | 48 | 341 ± 26 ++ 75 % | 43 | 322 ± 22 ++ 71 % |
| 98 | 45 | 443 ± 39 100 % | 40 | 414 ± 36 ++ 93 % | 43 | 392 ± 40 ++ 88 % | 39 | 413 ± 22 ++ 93 % | 36 | 398 ± 18 ++ 90 % | 42 | 370 ± 25 ++ 84 % | 38 | 353 ± 28 ++ 80 % | 45 | 345 ± 22 ++ 78 % | 42 | 322 ± 27 ++ 73 % |
| 102 | 41 | 442 ± 48 100 % | 36 | 396 ± 43 ++ 90 % | 40 | 378 ± 45 ++ 86 % | 37 | 402 ± 30 ++ 91 % | 36 | 384 ± 17 ++ 87 % | 41 | 356 ± 27 ++ 81 % | 37 | 345 ± 31 ++ 78 % | 44 | 333 ± 22 ++ 75 % | 40 | 308 ± 33 ++ 70 % |
| 104 | 41 | 435 ± 65 100 % | 34 | 397 ± 37 + 91 % | 40 | 371 ± 46 ++ 85 % | 36 | 400 ± 26 92 % | 36 | 380 ± 19 ++ 87 % | 41 | 353 ± 29 ++ 81 % | 37 | 340 ± 40 ++ 78 % | 43 | 330 ± 22 ++ 76 % | 38 | 310 ± 30 ++ 71 % |

a) % of control (I-0 ppm + O-0 ppm)

** : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

* : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

++ : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

+ : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

TABLE 3-1 Mean Food Consumptions of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

| Weeks on study | Group No. and Group Name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | |
| | I-0+O-0 ppm n mean±SD(g/day) | | I-0+O-800 ppm n mean±SD(g/day) | | I-0+O-1600 ppm n mean±SD(g/day) | | I-200+O-0 ppm n mean±SD(g/day) | | I-200+O-800 ppm n mean±SD(g/day) | | I-200+O-1600 ppm n mean±SD(g/day) | | I-400+O-0 ppm n mean±SD(g/day) | | I-400+O-800 ppm n mean±SD(g/day) | | I-400+O-1600 ppm n mean±SD(g/day) | |
| 1 | 50 | 14.3 ± 1.1 100 % ^{a)} | 50 | 14.2 ± 0.9 99 % | 50 | 13.3 ± 1.0 ** 93 % | 50 | 13.4 ± 1.1 ** 94 % | 50 | 12.7 ± 1.2 ** 89 % | 50 | 11.8 ± 1.1 ** 83 % | 50 | 11.8 ± 0.9 ** 83 % | 50 | 11.5 ± 1.1 ** 80 % | 50 | 11.5 ± 1.2 ** 80 % |
| 2 | 50 | 16.0 ± 1.1 100 % | 50 | 16.2 ± 0.8 101 % | 50 | 15.7 ± 0.8 98 % | 50 | 16.6 ± 1.4 104 % | 50 | 16.1 ± 1.1 101 % | 50 | 14.9 ± 1.5 ** 93 % | 50 | 13.9 ± 2.1 ** 87 % | 50 | 13.6 ± 1.5 ** 85 % | 50 | 13.1 ± 1.4 ** 82 % |
| 3 | 50 | 16.3 ± 1.1 100 % | 50 | 16.8 ± 0.9 103 % | 50 | 16.2 ± 0.8 99 % | 50 | 17.6 ± 1.7 ** 108 % | 50 | 16.6 ± 1.5 102 % | 49 | 15.4 ± 1.3 ** 94 % | 49 | 16.3 ± 2.5 100 % | 50 | 15.0 ± 2.1 ** 92 % | 50 | 13.6 ± 1.7 ** 83 % |
| 4 | 50 | 16.8 ± 1.1 100 % | 50 | 17.2 ± 0.9 102 % | 50 | 16.3 ± 0.8 97 % | 50 | 19.0 ± 1.8 ** 113 % | 49 | 17.7 ± 1.2 ** 105 % | 49 | 16.9 ± 1.8 101 % | 48 | 18.7 ± 2.5 ** 111 % | 49 | 16.3 ± 2.6 97 % | 50 | 14.4 ± 1.7 ** 86 % |
| 5 | 50 | 15.9 ± 0.9 100 % | 50 | 16.1 ± 0.9 101 % | 50 | 15.4 ± 0.8 97 % | 50 | 16.3 ± 1.1 103 % | 50 | 16.0 ± 1.6 101 % | 49 | 14.8 ± 1.1 ** 93 % | 50 | 17.1 ± 2.3 108 % | 50 | 15.3 ± 2.5 ** 96 % | 50 | 14.4 ± 1.4 ** 91 % |
| 6 | 50 | 16.0 ± 1.0 100 % | 50 | 16.0 ± 0.9 100 % | 50 | 15.6 ± 0.8 98 % | 50 | 16.1 ± 1.0 101 % | 50 | 15.9 ± 1.4 99 % | 49 | 14.9 ± 1.2 ** 93 % | 50 | 17.9 ± 2.5 ** 112 % | 50 | 15.3 ± 2.2 ** 96 % | 50 | 13.8 ± 1.4 ** 86 % |
| 7 | 50 | 16.1 ± 1.0 100 % | 50 | 16.2 ± 0.9 101 % | 50 | 15.7 ± 0.9 98 % | 50 | 16.3 ± 1.1 101 % | 50 | 15.6 ± 1.2 + 97 % | 49 | 14.6 ± 1.1 ** 91 % | 50 | 17.2 ± 2.4 107 % | 50 | 14.8 ± 2.4 ** 92 % | 50 | 13.4 ± 1.3 ** 83 % |
| 8 | 50 | 16.3 ± 1.0 100 % | 50 | 16.3 ± 1.0 100 % | 50 | 15.7 ± 1.0 96 % | 50 | 16.2 ± 1.1 99 % | 50 | 15.7 ± 1.2 + 96 % | 49 | 14.7 ± 1.0 ** 90 % | 50 | 16.8 ± 1.9 103 % | 50 | 14.7 ± 2.4 ** 90 % | 50 | 13.0 ± 1.5 ** 80 % |
| 9 | 50 | 16.3 ± 1.2 100 % | 50 | 16.2 ± 0.9 99 % | 50 | 15.8 ± 1.1 97 % | 50 | 16.0 ± 1.1 98 % | 50 | 15.5 ± 1.2 ** 95 % | 49 | 14.7 ± 1.1 ** 90 % | 50 | 16.3 ± 1.8 100 % | 50 | 14.9 ± 2.0 ** 91 % | 50 | 13.4 ± 1.7 ** 82 % |
| 10 | 50 | 15.9 ± 1.0 100 % | 50 | 16.0 ± 0.8 101 % | 50 | 15.6 ± 0.8 98 % | 50 | 16.2 ± 1.2 102 % | 50 | 15.8 ± 1.4 99 % | 49 | 15.2 ± 1.5 ** 96 % | 50 | 16.4 ± 1.7 103 % | 50 | 16.4 ± 2.2 103 % | 50 | 14.8 ± 1.9 ** 93 % |
| 11 | 50 | 15.8 ± 0.9 100 % | 50 | 15.7 ± 1.1 99 % | 50 | 15.0 ± 0.9 ** 95 % | 50 | 15.8 ± 1.1 100 % | 50 | 15.0 ± 1.1 ** 95 % | 49 | 14.4 ± 0.9 ** 91 % | 50 | 13.3 ± 1.4 ** 84 % | 50 | 13.7 ± 1.4 ** 87 % | 50 | 13.1 ± 1.2 ** 83 % |
| 12 | 50 | 15.6 ± 0.8 100 % | 50 | 15.5 ± 1.1 99 % | 50 | 15.2 ± 0.9 97 % | 50 | 15.1 ± 1.1 + 97 % | 50 | 14.6 ± 1.1 ** 94 % | 49 | 13.8 ± 1.2 ** 88 % | 50 | 14.4 ± 1.8 ** 92 % | 50 | 15.5 ± 2.5 99 % | 50 | 13.8 ± 1.8 ** 88 % |
| 13 | 50 | 15.4 ± 0.9 100 % | 50 | 15.5 ± 1.0 101 % | 50 | 15.3 ± 0.9 99 % | 50 | 15.2 ± 0.8 99 % | 50 | 14.6 ± 1.1 ** 95 % | 49 | 14.5 ± 1.2 ** 94 % | 50 | 14.8 ± 1.8 + 96 % | 50 | 15.1 ± 2.6 + 98 % | 50 | 14.0 ± 2.0 ** 91 % |
| 14 | 50 | 15.3 ± 0.8 100 % | 50 | 15.4 ± 1.0 100 % | 50 | 15.1 ± 0.9 99 % | 50 | 15.4 ± 1.0 101 % | 50 | 14.8 ± 1.2 + 97 % | 49 | 14.3 ± 1.2 ** 93 % | 50 | 14.1 ± 1.7 ** 92 % | 50 | 14.2 ± 2.1 ** 93 % | 50 | 13.1 ± 1.7 ** 86 % |
| 18 | 50 | 15.3 ± 0.9 100 % | 50 | 15.3 ± 0.9 100 % | 50 | 15.1 ± 0.9 99 % | 50 | 15.2 ± 1.0 99 % | 50 | 14.6 ± 1.0 ** 95 % | 49 | 14.1 ± 1.2 ** 92 % | 50 | 14.3 ± 1.5 ** 93 % | 50 | 12.7 ± 1.8 ** 83 % | 50 | 12.1 ± 1.8 ** 79 % |
| 22 | 50 | 15.6 ± 0.9 100 % | 50 | 15.3 ± 1.1 98 % | 50 | 15.1 ± 0.9 97 % | 50 | 15.4 ± 0.9 99 % | 50 | 14.6 ± 0.9 ** 94 % | 49 | 14.0 ± 1.3 ** 90 % | 50 | 14.4 ± 1.4 ** 92 % | 50 | 13.6 ± 2.0 ** 87 % | 50 | 12.2 ± 1.8 ** 78 % |
| 26 | 50 | 15.9 ± 1.0 100 % | 50 | 15.6 ± 1.0 98 % | 50 | 15.7 ± 0.8 99 % | 50 | 15.8 ± 1.1 99 % | 50 | 15.1 ± 0.9 ** 95 % | 49 | 14.6 ± 1.1 ** 92 % | 50 | 15.1 ± 1.6 ** 95 % | 50 | 14.0 ± 1.9 ** 88 % | 50 | 13.0 ± 1.5 ** 82 % |
| 30 | 50 | 15.8 ± 0.8 100 % | 50 | 15.8 ± 1.0 100 % | 50 | 15.5 ± 0.9 98 % | 50 | 15.8 ± 0.9 100 % | 50 | 15.1 ± 0.9 ** 96 % | 49 | 15.0 ± 1.1 ** 95 % | 50 | 15.0 ± 1.3 ** 95 % | 50 | 14.5 ± 1.5 ** 92 % | 50 | 13.5 ± 1.7 ** 85 % |
| 34 | 50 | 16.0 ± 0.9 100 % | 50 | 16.0 ± 0.9 100 % | 50 | 15.8 ± 0.8 99 % | 50 | 15.7 ± 0.8 98 % | 50 | 15.2 ± 1.0 ** 95 % | 49 | 14.7 ± 1.0 ** 92 % | 50 | 14.8 ± 1.5 ** 93 % | 50 | 14.5 ± 1.8 ** 91 % | 50 | 12.9 ± 1.9 ** 81 % |

n : Number of animals that measured food consumption

a) % of control (I-0 ppm + O-0 ppm)

** : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

* : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

++ : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

+ : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

TABLE 3-2 Mean Food Consumptions of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*-Dimethylformamide (DMF)

| Weeks on study | Group No. and Group Name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|---------------------|-----------------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | |
| | I-0+O-0 ppm n mean±SD(g/day) | | I-0+O-800 ppm n mean±SD(g/day) | | I-0+O-1600 ppm n mean±SD(g/day) | | I-200+O-0 ppm n mean±SD(g/day) | | I-200+O-800 ppm n mean±SD(g/day) | | I-200+O-1600 ppm n mean±SD(g/day) | | I-400+O-0 ppm n mean±SD(g/day) | | I-400+O-800 ppm n mean±SD(g/day) | | I-400+O-1600 ppm n mean±SD(g/day) | |
| 38 | 50 | 15.9 ± 0.9 100 % | 50 | 15.9 ± 1.1 100 % | 50 | 15.8 ± 0.8 99 % | 50 | 16.2 ± 0.9 102 % | 50 | 15.2 ± 0.9 ** 96 % | 49 | 14.7 ± 1.0 ** 92 % | 50 | 15.0 ± 1.7 ** 94 % | 50 | 14.8 ± 2.0 ** 93 % | 50 | 13.0 ± 1.7 ** 82 % |
| 42 | 50 | 16.0 ± 0.9 100 % | 50 | 16.5 ± 1.2 103 % | 50 | 16.3 ± 1.0 102 % | 50 | 16.3 ± 1.0 102 % | 50 | 15.6 ± 1.1 98 % | 49 | 15.1 ± 1.3 ** 94 % | 50 | 15.2 ± 1.4 ** 95 % | 50 | 15.1 ± 1.8 ** 94 % | 50 | 13.7 ± 1.5 ** 86 % |
| 46 | 50 | 16.3 ± 0.9 100 % | 50 | 16.5 ± 1.1 101 % | 50 | 16.3 ± 0.9 100 % | 50 | 16.1 ± 1.0 99 % | 50 | 15.2 ± 1.1 ** 93 % | 49 | 15.1 ± 1.2 ** 93 % | 50 | 14.8 ± 1.3 ** 91 % | 50 | 14.8 ± 1.7 ** 91 % | 50 | 13.6 ± 1.3 ** 83 % |
| 50 | 50 | 16.4 ± 1.1 100 % | 50 | 16.4 ± 0.9 100 % | 50 | 16.5 ± 1.0 101 % | 50 | 16.6 ± 1.3 101 % | 50 | 15.7 ± 1.1 + 96 % | 49 | 15.3 ± 1.2 ** 93 % | 49 | 15.3 ± 1.4 ** 93 % | 50 | 15.1 ± 1.7 ** 92 % | 50 | 14.3 ± 1.8 ** 87 % |
| 52 | 50 | 16.1 ± 1.0 100 % | 50 | 16.5 ± 1.0 102 % | 50 | 16.3 ± 0.9 101 % | 50 | 15.9 ± 1.1 99 % | 49 | 15.0 ± 1.7 ** 93 % | 49 | 14.9 ± 1.1 ** 93 % | 49 | 15.1 ± 1.5 ** 94 % | 50 | 15.1 ± 2.2 ** 94 % | 50 | 14.0 ± 1.5 ** 87 % |
| 54 | 50 | 16.1 ± 1.0 100 % | 50 | 16.4 ± 1.2 102 % | 50 | 16.3 ± 0.8 101 % | 50 | 15.8 ± 1.0 98 % | 49 | 15.3 ± 1.2 ** 95 % | 49 | 14.7 ± 1.1 ** 91 % | 49 | 15.3 ± 1.5 ** 95 % | 50 | 14.9 ± 1.9 ** 93 % | 50 | 14.0 ± 1.3 ** 87 % |
| 58 | 50 | 16.8 ± 1.1 100 % | 49 | 16.8 ± 1.0 100 % | 50 | 16.7 ± 0.8 99 % | 49 | 16.7 ± 1.3 99 % | 49 | 16.0 ± 1.2 ** 95 % | 49 | 15.7 ± 1.0 ** 93 % | 49 | 15.7 ± 1.3 ** 93 % | 50 | 15.7 ± 2.3 ** 93 % | 50 | 14.7 ± 1.4 ** 88 % |
| 62 | 50 | 16.5 ± 0.9 100 % | 49 | 16.9 ± 1.4 102 % | 50 | 16.7 ± 1.1 101 % | 49 | 16.8 ± 1.6 102 % | 48 | 16.1 ± 1.4 98 % | 49 | 15.7 ± 1.1 + 95 % | 49 | 16.4 ± 1.7 99 % | 50 | 16.3 ± 2.6 99 % | 50 | 15.1 ± 1.6 ** 92 % |
| 66 | 50 | 16.2 ± 0.9 100 % | 48 | 16.5 ± 0.9 102 % | 49 | 16.5 ± 0.9 102 % | 49 | 16.7 ± 1.9 103 % | 48 | 16.2 ± 1.4 100 % | 49 | 15.7 ± 0.9 97 % | 49 | 16.4 ± 1.7 101 % | 50 | 16.0 ± 2.1 99 % | 50 | 14.9 ± 1.4 ** 92 % |
| 70 | 50 | 16.7 ± 0.8 100 % | 47 | 16.7 ± 0.9 100 % | 49 | 16.6 ± 1.0 99 % | 49 | 16.7 ± 2.1 100 % | 46 | 16.2 ± 1.2 97 % | 49 | 15.5 ± 1.0 ** 93 % | 49 | 16.4 ± 1.8 98 % | 49 | 16.1 ± 2.3 ** 96 % | 49 | 15.1 ± 2.2 ** 90 % |
| 74 | 49 | 16.5 ± 0.8 100 % | 47 | 16.3 ± 1.0 99 % | 49 | 16.5 ± 1.0 100 % | 48 | 16.7 ± 2.7 101 % | 45 | 15.9 ± 1.0 96 % | 49 | 15.4 ± 0.9 ** 93 % | 49 | 16.0 ± 1.6 + 97 % | 50 | 15.8 ± 2.1 ** 96 % | 48 | 14.8 ± 1.8 ** 90 % |
| 78 | 49 | 16.5 ± 1.1 100 % | 46 | 16.5 ± 1.0 100 % | 48 | 16.2 ± 0.9 98 % | 47 | 16.3 ± 2.0 99 % | 45 | 15.9 ± 1.3 + 96 % | 49 | 14.9 ± 1.2 ** 90 % | 48 | 16.6 ± 2.1 101 % | 50 | 16.5 ± 3.0 + 100 % | 47 | 15.0 ± 1.9 ** 91 % |
| 82 | 49 | 15.9 ± 2.4 100 % | 45 | 16.3 ± 0.9 103 % | 48 | 16.0 ± 1.2 101 % | 46 | 16.8 ± 2.6 106 % | 43 | 16.4 ± 1.1 103 % | 47 | 15.5 ± 1.1 + 97 % | 47 | 16.4 ± 1.8 103 % | 50 | 16.6 ± 2.2 104 % | 47 | 15.5 ± 1.8 ** 97 % |
| 86 | 48 | 16.1 ± 1.7 100 % | 44 | 16.3 ± 1.1 101 % | 47 | 15.8 ± 1.0 98 % | 44 | 16.4 ± 2.4 102 % | 43 | 15.9 ± 1.3 99 % | 46 | 14.8 ± 1.4 ** 92 % | 46 | 15.9 ± 1.8 99 % | 49 | 16.5 ± 2.3 102 % | 47 | 15.2 ± 1.8 ** 94 % |
| 90 | 46 | 16.3 ± 1.0 100 % | 43 | 16.2 ± 1.4 99 % | 45 | 16.1 ± 1.3 99 % | 43 | 16.2 ± 2.8 99 % | 42 | 15.3 ± 2.4 ** 94 % | 44 | 14.8 ± 1.3 ** 91 % | 45 | 16.3 ± 3.4 100 % | 49 | 16.1 ± 2.5 99 % | 45 | 15.0 ± 2.3 ** % |
| 94 | 45 | 15.9 ± 1.1 100 % | 43 | 15.6 ± 1.7 98 % | 44 | 14.9 ± 2.3 94 % | 41 | 17.1 ± 3.3 108 % | 40 | 15.3 ± 1.7 + 96 % | 43 | 15.1 ± 2.0 ** 95 % | 41 | 15.7 ± 2.5 99 % | 48 | 16.0 ± 2.5 101 % | 43 | 15.1 ± 2.4 ** 95 % |
| 98 | 45 | 15.4 ± 2.4 100 % | 40 | 15.9 ± 1.6 103 % | 43 | 15.5 ± 1.2 101 % | 39 | 16.8 ± 2.9 109 % | 36 | 15.8 ± 1.3 103 % | 42 | 15.2 ± 1.2 99 % | 38 | 15.2 ± 1.8 99 % | 45 | 15.7 ± 1.7 102 % | 42 | 15.1 ± 2.0 98 % |
| 102 | 41 | 16.0 ± 1.8 100 % | 36 | 15.2 ± 2.4 95 % | 40 | 15.2 ± 1.2 95 % | 37 | 17.6 ± 3.7 110 % | 36 | 14.9 ± 1.4 93 % | 41 | 14.4 ± 1.5 ** 90 % | 37 | 15.4 ± 2.0 96 % | 44 | 16.0 ± 2.7 100 % | 40 | 14.3 ± 2.6 ** 89 % |
| 104 | 41 | 15.2 ± 4.1 100 % | 34 | 16.3 ± 2.0 107 % | 40 | 15.2 ± 1.4 100 % | 36 | 18.4 ± 5.3 121 % | 36 | 15.6 ± 2.9 103 % | 41 | 14.8 ± 1.8 + 97 % | 37 | 15.4 ± 3.4 101 % | 43 | 15.7 ± 2.8 103 % | 38 | 14.8 ± 2.2 97 % |

n : Number of animals that measured food consumption

a) % of control (I-0 ppm + O-0 ppm)

** : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

* : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Parametric Statistics)

++ : Significantly different ($P \leq 0.01$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

+ : Significantly different ($P \leq 0.05$) from the control group (No.0 group) by the test of Dunnett (Non-parametric Statistics)

TABLE 4 Mean Water Consumptions of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of *N,N*- Dimethylformamide (DMF)

| Weeks on study | Group No. and Group name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-------|------------------------|-----|-------------------------|-----|------------------------|-----|--------------------------|-----|---------------------------|-----|------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|
| | 0 | | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | | 7 | | 8 | |
| | I-0+O-0 ppm g/day | (%)-a | I-0+O-800 ppm g/day | (%) | I-0+O-1600 ppm g/day | (%) | I-200+O-0 ppm g/day | (%) | I-200+O-800 ppm g/day | (%) | I-200+O-1600 ppm g/day | (%) | I-400+O-0 ppm g/day | (%) | I-400+O-800 ppm g/day | (%) | I-400+O-1600ppm g/day | (%) |
| 1 | 18.9 | 100 | 16.7 | 88 | 14.5 | 77 | 15.7 | 83 | 14.9 | 79 | 13.7 | 72 | 14.9 | 79 | 14.6 | 77 | 13.9 | 74 |
| 2 | 22.1 | 100 | 18.3 | 83 | 16.1 | 73 | 19.0 | 86 | 17.7 | 80 | 16.0 | 72 | 14.7 | 67 | 14.3 | 65 | 14.3 | 65 |
| 3 | 23.2 | 100 | 19.9 | 86 | 16.7 | 72 | 20.4 | 88 | 18.8 | 81 | 16.3 | 70 | 15.1 | 65 | 14.5 | 63 | 14.4 | 62 |
| 4 | 24.1 | 100 | 20.5 | 85 | 17.0 | 71 | 20.9 | 87 | 19.1 | 79 | 16.6 | 69 | 15.6 | 65 | 14.2 | 59 | 13.7 | 57 |
| 5 | 23.8 | 100 | 20.8 | 87 | 16.9 | 71 | 20.0 | 84 | 18.8 | 79 | 16.1 | 68 | 15.0 | 63 | 13.9 | 58 | 14.5 | 61 |
| 6 | 24.6 | 100 | 20.9 | 85 | 17.3 | 70 | 21.2 | 86 | 18.6 | 76 | 16.3 | 66 | 16.2 | 66 | 14.2 | 58 | 13.9 | 57 |
| 7 | 24.3 | 100 | 20.3 | 84 | 16.8 | 69 | 21.8 | 90 | 18.6 | 77 | 15.9 | 65 | 16.6 | 68 | 13.8 | 57 | 13.7 | 56 |
| 8 | 24.7 | 100 | 20.3 | 82 | 16.8 | 68 | 22.7 | 92 | 19.0 | 77 | 16.1 | 65 | 17.6 | 71 | 13.7 | 55 | 13.9 | 56 |
| 9 | 24.3 | 100 | 19.6 | 81 | 16.6 | 68 | 22.3 | 92 | 18.7 | 77 | 15.9 | 65 | 18.0 | 74 | 14.1 | 58 | 14.2 | 58 |
| 10 | 23.4 | 100 | 19.1 | 82 | 16.6 | 71 | 22.1 | 94 | 19.0 | 81 | 16.4 | 70 | 19.0 | 81 | 15.8 | 68 | 15.8 | 68 |
| 11 | 22.8 | 100 | 19.1 | 84 | 16.4 | 72 | 21.5 | 94 | 18.2 | 80 | 15.9 | 70 | 15.6 | 68 | 14.1 | 62 | 14.3 | 63 |
| 12 | 21.9 | 100 | 18.6 | 85 | 16.5 | 75 | 21.4 | 98 | 19.0 | 87 | 15.9 | 73 | 17.3 | 79 | 14.5 | 66 | 13.7 | 63 |
| 13 | 21.9 | 100 | 18.4 | 84 | 16.5 | 75 | 21.0 | 96 | 18.9 | 86 | 16.1 | 74 | 18.0 | 82 | 14.7 | 67 | 14.6 | 67 |
| 14 | 21.5 | 100 | 17.9 | 83 | 16.3 | 76 | 21.2 | 99 | 18.9 | 88 | 15.5 | 72 | 18.1 | 84 | 15.7 | 73 | 14.4 | 67 |
| 18 | 20.9 | 100 | 20.1 | 96 | 15.7 | 75 | 19.3 | 92 | 17.0 | 81 | 15.1 | 72 | 20.3 | 97 | 15.8 | 76 | 15.1 | 72 |
| 22 | 20.2 | 100 | 16.5 | 82 | 15.4 | 76 | 20.7 | 102 | 17.4 | 86 | 15.5 | 77 | 20.6 | 102 | 17.2 | 85 | 16.3 | 81 |
| 26 | 19.3 | 100 | 16.4 | 85 | 15.6 | 81 | 20.1 | 104 | 17.0 | 88 | 15.5 | 80 | 19.3 | 100 | 17.4 | 90 | 16.2 | 84 |
| 30 | 18.5 | 100 | 16.6 | 90 | 15.2 | 82 | 19.9 | 108 | 16.9 | 91 | 15.7 | 85 | 17.9 | 97 | 17.9 | 97 | 16.1 | 87 |
| 34 | 17.7 | 100 | 16.2 | 92 | 15.4 | 87 | 19.5 | 110 | 16.9 | 95 | 15.7 | 89 | 18.2 | 103 | 17.7 | 100 | 16.8 | 95 |
| 38 | 18.0 | 100 | 16.8 | 93 | 15.9 | 88 | 19.3 | 107 | 17.3 | 96 | 15.8 | 88 | 17.2 | 96 | 17.7 | 98 | 16.4 | 91 |
| 42 | 17.2 | 100 | 17.1 | 99 | 16.6 | 97 | 19.5 | 113 | 17.1 | 99 | 16.4 | 95 | 18.5 | 108 | 18.5 | 108 | 18.2 | 106 |
| 46 | 17.0 | 100 | 16.7 | 98 | 16.2 | 95 | 19.0 | 112 | 16.7 | 98 | 16.0 | 94 | 16.7 | 98 | 16.6 | 98 | 16.6 | 98 |
| 50 | 16.7 | 100 | 16.6 | 99 | 16.1 | 96 | 19.1 | 114 | 17.1 | 102 | 16.3 | 98 | 18.4 | 110 | 17.5 | 105 | 18.2 | 109 |
| 52 | 16.1 | 100 | 16.7 | 104 | 15.8 | 98 | 17.7 | 110 | 15.8 | 98 | 15.4 | 96 | 16.7 | 104 | 16.3 | 101 | 16.5 | 102 |
| 54 | 16.2 | 100 | 16.7 | 103 | 15.9 | 98 | 17.3 | 107 | 15.9 | 98 | 15.0 | 93 | 16.9 | 104 | 16.1 | 99 | 15.9 | 98 |
| 58 | 16.2 | 100 | 16.8 | 104 | 16.4 | 101 | 17.5 | 108 | 16.4 | 101 | 15.6 | 96 | 16.5 | 102 | 16.7 | 103 | 16.5 | 102 |
| 62 | 16.2 | 100 | 17.2 | 106 | 16.8 | 104 | 17.3 | 107 | 16.4 | 101 | 15.9 | 98 | 16.6 | 102 | 16.7 | 103 | 16.2 | 100 |
| 66 | 15.7 | 100 | 17.5 | 111 | 16.8 | 107 | 17.2 | 110 | 16.9 | 108 | 16.1 | 103 | 16.3 | 104 | 16.3 | 104 | 16.5 | 105 |
| 70 | 16.7 | 100 | 18.4 | 110 | 17.7 | 106 | 17.0 | 102 | 17.0 | 102 | 16.5 | 99 | 16.8 | 101 | 17.3 | 104 | 17.0 | 102 |
| 74 | 16.0 | 100 | 18.2 | 114 | 17.6 | 110 | 17.4 | 109 | 16.3 | 102 | 15.8 | 99 | 16.6 | 104 | 16.4 | 103 | 16.2 | 101 |
| 78 | 16.5 | 100 | 18.6 | 113 | 17.7 | 107 | 17.0 | 103 | 16.1 | 98 | 15.4 | 93 | 16.2 | 98 | 17.2 | 104 | 16.7 | 101 |
| 82 | 16.3 | 100 | 19.2 | 118 | 18.1 | 111 | 17.6 | 108 | 16.5 | 101 | 16.0 | 98 | 16.7 | 102 | 17.7 | 109 | 17.3 | 106 |
| 86 | 16.3 | 100 | 19.4 | 119 | 18.5 | 113 | 17.1 | 105 | 16.0 | 98 | 15.1 | 93 | 16.0 | 98 | 16.0 | 98 | 15.8 | 97 |
| 90 | 17.2 | 100 | 21.2 | 123 | 19.4 | 113 | 17.8 | 103 | 16.2 | 94 | 16.0 | 93 | 16.8 | 98 | 17.1 | 99 | 17.4 | 101 |
| 94 | 17.1 | 100 | 22.4 | 131 | 19.7 | 115 | 19.0 | 111 | 16.6 | 97 | 17.0 | 99 | 16.9 | 99 | 17.7 | 104 | 17.8 | 104 |
| 98 | 17.6 | 100 | 24.1 | 137 | 21.0 | 119 | 19.1 | 109 | 17.5 | 99 | 16.4 | 93 | 18.6 | 106 | 17.2 | 98 | 17.9 | 102 |
| 102 | 18.0 | 100 | 25.1 | 139 | 21.7 | 121 | 18.5 | 103 | 17.2 | 96 | 16.1 | 89 | 17.1 | 95 | 17.5 | 97 | 17.2 | 96 |
| 104 | 18.2 | 100 | 26.5 | 146 | 23.0 | 126 | 19.3 | 106 | 18.1 | 99 | 16.0 | 88 | 18.0 | 99 | 17.6 | 97 | 17.4 | 96 |

a) % of control (I-0 ppm + O-0 ppm)

TABLE 5 Concentration of *N,N*-Dimethylformamide (DMF) in Inhalation Chamber

| No. of Inhalation Chamber | Targeted Concentration of DMF (ppm) | Measured Concentration of DMF mean \pm SD (ppm) |
|---------------------------|-------------------------------------|---|
| CH-3 | 200 | 201.3 \pm 2.0 |
| CH-4 | 200 | 201.8 \pm 2.9 |
| CH-5 | 200 | 199.7 \pm 1.7 |
| CH-6 | 400 | 400.0 \pm 3.3 |
| CH-7 | 400 | 401.3 \pm 2.8 |
| CH-8 | 400 | 400.7 \pm 2.9 |

TABLE 6 Chemical Intakes of Male Rats in the 2-Year Multimedia Study of DMF

| Weeks on study | Group No. and Group name (I: Inhalation , O: Oral administration [Drinking water]) | | | | | | | | |
|----------------------|---|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| | I-0 + O-0 ppm | I-0 + O-800 ppm | I-0 + O-1600 ppm | I-200 + O-0 ppm | I-200 + O-800 ppm | I-200 + O-1600 ppm | I-400 + O-0 ppm | I-400 + O-800 ppm | I-400 + O-1600ppm |
| 1 | 0 | 0.086 | 0.157 | 0 | 0.082 | 0.159 | 0 | 0.085 | 0.162 |
| 2 | 0 | 0.077 | 0.142 | 0 | 0.080 | 0.153 | 0 | 0.072 | 0.145 |
| 3 | 0 | 0.073 | 0.129 | 0 | 0.074 | 0.137 | 0 | 0.065 | 0.129 |
| 4 | 0 | 0.068 | 0.119 | 0 | 0.069 | 0.126 | 0 | 0.059 | 0.117 |
| 5 | 0 | 0.064 | 0.110 | 0 | 0.063 | 0.116 | 0 | 0.055 | 0.116 |
| 6 | 0 | 0.061 | 0.106 | 0 | 0.059 | 0.111 | 0 | 0.052 | 0.106 |
| 7 | 0 | 0.056 | 0.098 | 0 | 0.056 | 0.103 | 0 | 0.049 | 0.101 |
| 8 | 0 | 0.054 | 0.093 | 0 | 0.055 | 0.099 | 0 | 0.048 | 0.101 |
| 9 | 0 | 0.050 | 0.089 | 0 | 0.052 | 0.095 | 0 | 0.048 | 0.100 |
| 10 | 0 | 0.048 | 0.087 | 0 | 0.051 | 0.093 | 0 | 0.050 | 0.104 |
| 11 | 0 | 0.047 | 0.085 | 0 | 0.048 | 0.090 | 0 | 0.044 | 0.093 |
| 12 | 0 | 0.045 | 0.084 | 0 | 0.050 | 0.089 | 0 | 0.046 | 0.090 |
| 13 | 0 | 0.044 | 0.082 | 0 | 0.049 | 0.088 | 0 | 0.047 | 0.096 |
| 14 | 0 | 0.042 | 0.080 | 0 | 0.048 | 0.084 | 0 | 0.049 | 0.094 |
| 18 | 0 | 0.045 | 0.073 | 0 | 0.041 | 0.078 | 0 | 0.048 | 0.097 |
| 22 | 0 | 0.036 | 0.069 | 0 | 0.041 | 0.078 | 0 | 0.050 | 0.102 |
| 26 | 0 | 0.034 | 0.067 | 0 | 0.039 | 0.074 | 0 | 0.049 | 0.097 |
| 30 | 0 | 0.033 | 0.064 | 0 | 0.037 | 0.073 | 0 | 0.049 | 0.094 |
| 34 | 0 | 0.032 | 0.063 | 0 | 0.036 | 0.071 | 0 | 0.047 | 0.096 |
| 38 | 0 | 0.032 | 0.063 | 0 | 0.037 | 0.070 | 0 | 0.046 | 0.091 |
| 42 | 0 | 0.032 | 0.065 | 0 | 0.036 | 0.072 | 0 | 0.047 | 0.099 |
| 46 | 0 | 0.031 | 0.062 | 0 | 0.034 | 0.068 | 0 | 0.040 | 0.086 |
| 50 | 0 | 0.030 | 0.060 | 0 | 0.034 | 0.068 | 0 | 0.042 | 0.094 |
| 52 | 0 | 0.030 | 0.059 | 0 | 0.032 | 0.064 | 0 | 0.039 | 0.084 |
| 54 | 0 | 0.030 | 0.059 | 0 | 0.031 | 0.062 | 0 | 0.039 | 0.081 |
| 58 | 0 | 0.030 | 0.060 | 0 | 0.032 | 0.064 | 0 | 0.039 | 0.082 |
| 62 | 0 | 0.030 | 0.061 | 0 | 0.032 | 0.064 | 0 | 0.039 | 0.080 |
| 66 | 0 | 0.031 | 0.061 | 0 | 0.033 | 0.065 | 0 | 0.038 | 0.080 |
| 70 | 0 | 0.032 | 0.064 | 0 | 0.033 | 0.067 | 0 | 0.040 | 0.083 |
| 74 | 0 | 0.032 | 0.064 | 0 | 0.031 | 0.064 | 0 | 0.038 | 0.079 |
| 78 | 0 | 0.033 | 0.065 | 0 | 0.031 | 0.063 | 0 | 0.039 | 0.081 |
| 82 | 0 | 0.034 | 0.067 | 0 | 0.032 | 0.066 | 0 | 0.040 | 0.083 |
| 86 | 0 | 0.035 | 0.069 | 0 | 0.031 | 0.063 | 0 | 0.037 | 0.076 |
| 90 | 0 | 0.039 | 0.074 | 0 | 0.032 | 0.068 | 0 | 0.040 | 0.086 |
| 94 | 0 | 0.042 | 0.078 | 0 | 0.033 | 0.073 | 0 | 0.042 | 0.088 |
| 98 | 0 | 0.047 | 0.086 | 0 | 0.035 | 0.071 | 0 | 0.040 | 0.089 |
| 102 | 0 | 0.051 | 0.092 | 0 | 0.036 | 0.072 | 0 | 0.042 | 0.089 |
| 104 | 0 | 0.053 | 0.099 | 0 | 0.038 | 0.073 | 0 | 0.043 | 0.090 |

unit : g/kg b.w./day

資料 2

複数媒体影響の発生メカニズムに関する調査研究

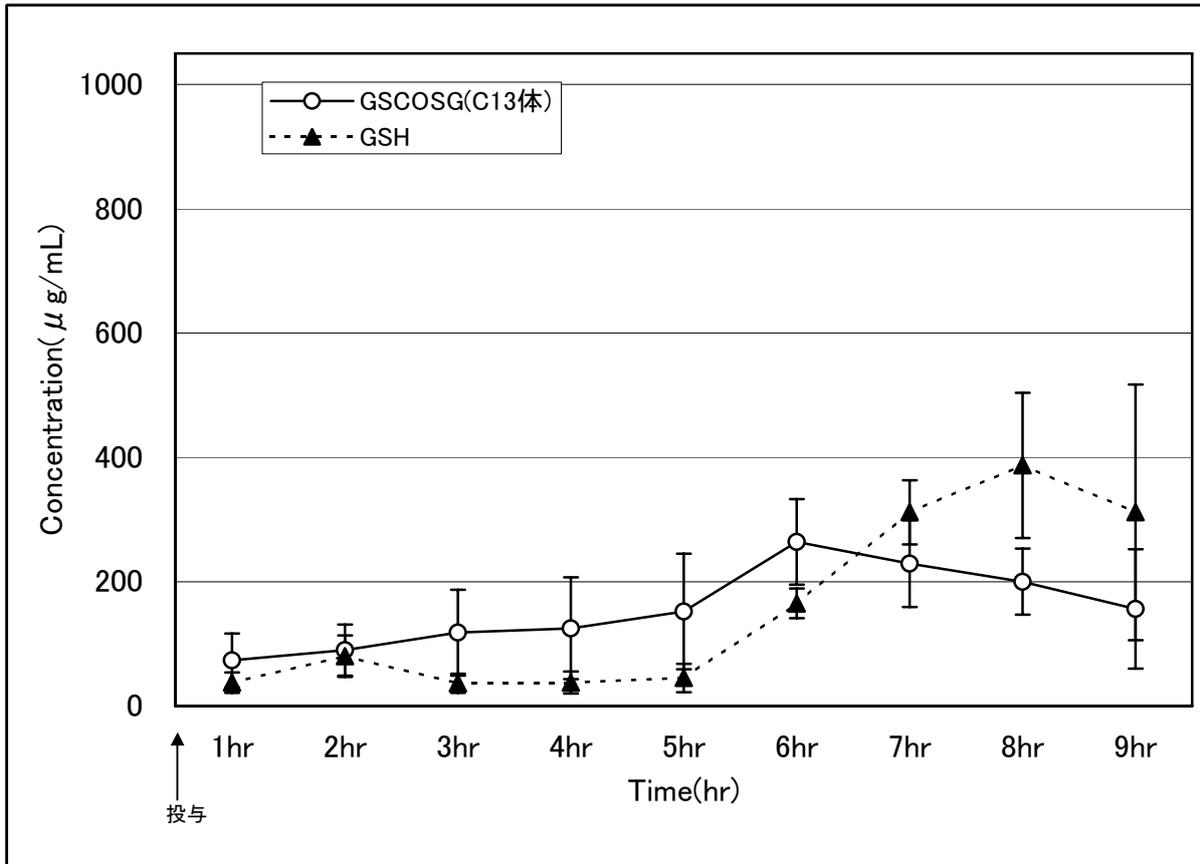


FIGURE 1 クロロホルムを経口投与したラット胆汁中のクロロホルム代謝物とグルタチオン(GSH)の濃度推移

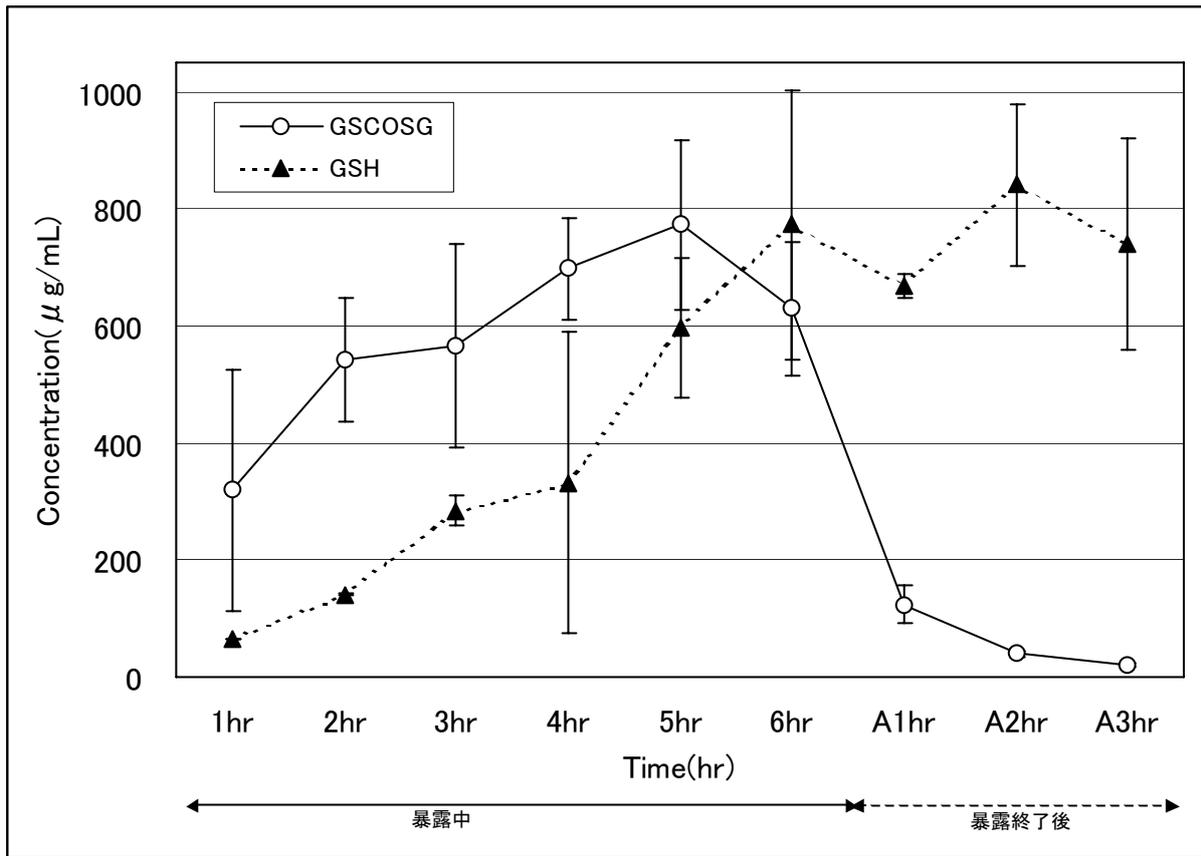


FIGURE 2 クロロホルムを吸入暴露したラット胆汁中のクロロホルム代謝物とグルタチオン(GSH)の濃度推移

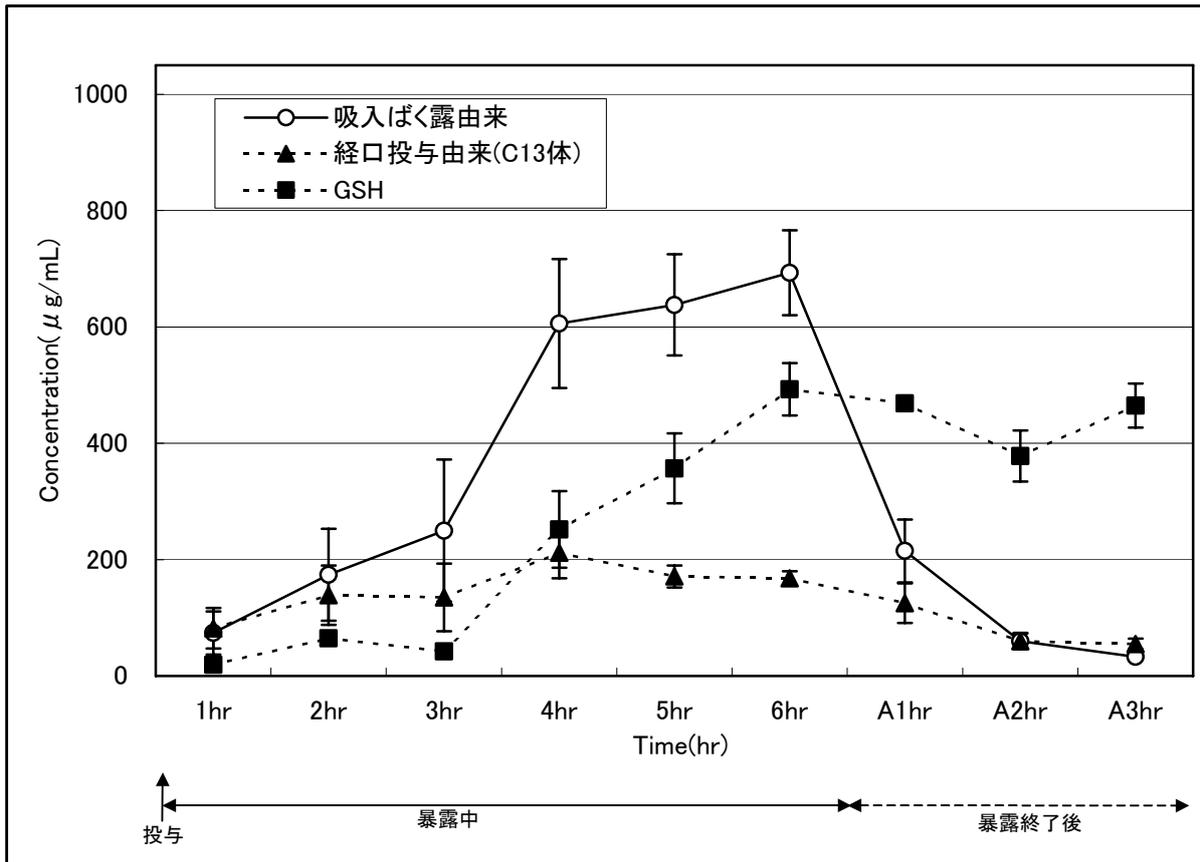


FIGURE 3 クロロホルムを複数媒体ばく露したラット胆汁中のクロロホルム代謝物とグルタチオン(GSH)の濃度推移

TABLE 1. 動物の体重値(経口投与)

| 動物 No. | 体重値(g) |
|----------|--------|
| 1 | 262 |
| 2 | 263 |
| 3 | 269 |
| 4 | 266 |
| 5 | 258 |
| 平均値±標準偏差 | 264±4 |

TABLE 2. 動物の体重値(吸入ばく露)

| 動物 No. | 体重値(g) |
|----------|--------|
| 1 | 255 |
| 2 | 269 |
| 3 | 264 |
| 4 | 260 |
| 5 | 266 |
| 平均値±標準偏差 | 263±5 |

TABLE 3. 動物の体重値(複数媒体ばく露)

| 動物 No. | 体重値(g) |
|----------|--------|
| 1 | 268 |
| 2 | 264 |
| 3 | 271 |
| 4 | 260 |
| 5 | 263 |
| 平均値±標準偏差 | 265±4 |