

験 (OECD TG 422) において、雄の死亡は認められなかったが、雌では 7 mg/kg bw/day で妊娠 19 日に 7 例、妊娠 21 日に 1 例が死亡し、妊娠 19 日・20 日に 1 例ずつ瀕死状態が認められた。また、0.78 mg/kg bw/day で雄の血中赤血球容積が増加し、2.33 mg/kg bw/day で雌の脾臓における髄外造血が減少したことから、反復投与毒性の LOAEL は雄で 0.78 mg/kg bw/day、NOAEL は雌で 0.78 mg/kg bw/day とされた。また、同試験で 7 mg/kg bw/day において、精子の運動性低下や形態異常が認められ、雌では出産率の低下が認められたことから、生殖発生毒性の NOAEL は 2.33 mg/kg bw/day とされた。

ウサギの妊娠 7-19 日の間、1 日 6 時間 0、1、3、9 または 18 mg/kg bw/day を経皮投与した発生毒性試験 (毒性が強すぎたため 18 mg/kg bw/day の投与は途中で中止) において、3 mg/kg bw/day 以上で母体の死亡と体温上昇、9 mg/kg bw/day で生児数の減少、口蓋裂、小頭症、小眼球症の増加、3 mg/kg bw/day 以上で水頭症および無眼球症の増加が認められた。これらの結果から、反復経皮投与毒性、母体毒性および発生毒性の無影響量 (NOEL) は 1 mg/kg bw/day とされた。

ラットの妊娠 6-15 日に、0、2.5、5、10 および 15 mg/kg bw/day を強制経口投与、または、200 ppm (約 15 mg/kg bw/day) を混餌投与した試験では、10、15 mg/kg bw/day (強制) および 200 ppm (混餌) で母体の体重増加の減少が認められ、胎児においては 15 mg/kg bw/day (強制) で低体重、骨化遅延、10、15 mg/kg bw/day (強制) で骨格変異の増加、200 ppm (混餌) で小眼球症の増加が認められた。10 mg/kg bw/day で影響が認められたことから、母体毒性および発生毒性の NOAEL は 5 mg/kg bw/day とされた。

細菌を用いる復帰突然変異試験およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験はともに陰性であった。ラットおよびマウスでの発がん性試験において、検査項目は不十分であったが、発がん性を示す兆候は認められなかった。

4) 結論と勧告

本物質は健康に対して有害性 (急性毒性、刺激性、反復投与毒性、生殖発生毒性) を示すが、曝露量が少ないので、健康影響について LP と勧告された。また、環境に対して有害性 (環境への急性毒性、魚類・ミジンコへの慢性毒性、陸生高等植物への急性毒性、難生分解性) を示すことから、環境影響については FW と勧告され、曝露量に関する調査や陸生生物に対する有害性評価を行うことが推奨された。

(2) N-(2-Octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (mixture of 110-30-5, 5136-44-7, 5518-18-3) (原案作成: ICCA 日本企業)

この評価文書は混合物製品 (N-(2-octadecanoylaminoethyl)octadecanamide (CAS No. 110-30-5): 40% w/w, N-(2-octadecanoylaminoethyl)hexadecanamide (CAS No. 5136-44-7): 40% w/w, N-(2-hexadecanoylaminoethyl)hexadecanamide (CAS No. 5518-18-3): 13% w/w) に対するものであるが、純粋な物質 (CAS No. 110-30-5) のデータがある場合には、それらも考慮して評価された。

1) 曝露状況

本混合物は内部潤滑剤・内部離型剤・塗料添加剤としてプラスチック製品 (主に電子機器や自動車のバンパー) に使用され、添加量は 1% w/w 以下である。また、US や EU では食品と接触する材料への添加も認められている。職業曝露の主要経路は生産過程における吸入、消費者曝露の主要経路は製品への接触による経皮と考えられる。

2) 環境影響

本混合物が大気に放出された場合は土壌 (82.2%) と沈殿物 (15.6%) に分布し、水圏に放出された場合は沈殿物 (93.6%) に分布し、土壌に放出された場合は土壌 (99.9%) に分布し、大気・土壌・水圏に放出された場合は沈殿物 (58.3%) と土壌 (37.7%) に分布する。本混合物は

容易に生分解しないが、水生生物における生物濃縮性は低い (BCF: 263 [計算値])。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は > 0.027 mg/L (溶解限界) (96 時間、OECD TG 203)、ミジンコの EC_{50} は > 0.0022 mg/L (溶解限界) (48 時間、遊泳阻害: OECD TG 202)、藻類の EC_{50} は > 0.018 mg/L (溶解限界) (72 時間、面積法および生長速度法: OECD TG 201) であった。慢性毒性では、ミジンコの NOEC は > 0.0056 mg/L (溶解限界) (21 日間、繁殖阻害: OECD TG 211)、藻類の NOEC は > 0.018 mg/L (溶解限界) (72 時間、生長速度法: OECD TG 201) であった。

3) 健康影響

ラットの単回吸入毒性試験での LC_{50} は > 112 mg/m³ (6 時間) であった。ラットの急性毒性等級法による毒性試験 (OECD TG 423) における LD_{50} は $> 2,000$ mg/kg bw であった。N-(2-octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (99.7% w/w) におけるラットの単回経口投与毒性試験 (OECD TG 401) での LD_{50} は $> 2,000$ mg/kg bw であった。二次資料ではあるが、混合物のウサギの経皮 LD_{50} は $> 2,000$ mg/kg bw であった。

また、複数の二次資料から、本物質には眼や皮膚に対する刺激性は無いとされた。

ラットに 0、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day を強制経口投与した 28 日間反復経口投与毒性試験 (OECD TG 407) では、最高用量の 1,000 mg/kg bw/day においても投与に関連した影響は認められず、雌雄の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day とされた。ラットに 0、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day の N-(2-octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (99.7% w/w) を 28 日間強制経口投与した同様の試験でも、投与に関連した影響は認められず、雌雄の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day とされた。

本混合物および N-(2-octadecanoylamidoethyl)octadecanamide (99.7% w/w) の両方とも、細菌を用いる復帰突然変異試験およびチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験はともに陰性であった。

雌雄ラットに交配前 2 週間から交配期間を含め、雄では 47 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで (42~52 日)、0、100、300 または 1,000 mg/kg bw/day を強制経口投与した経口投与簡易生殖毒性試験 (OECD TG 421) では、雌雄ラットおよび児ともに投与に関連した影響は認められず、一般毒性および生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day とされた。

4) 結論と勧告

本混合物は、健康や環境に対して有害性が低いので、健康影響および環境影響ともに、LP と勧告された。

(3) 物質カテゴリー: Iron salts and their hydrates (10 chemicals: 7705-08-0, 7720-78-7, 7782-63-0, 10025-77-1, 10028-22-5, 13463-43-9, 13520-56-4, 15244-10-7, 17375-41-6, 24290-40-2) (原案作成: ICCA フィンランド企業/日本政府)

鉄は地殻の約 5% を構成し、鉱物や土壌、沈殿物、天然水に多く含まれる。また、多くの生物にとって生理学的な必須元素であることから、それらの生物には自然発生的な高環境濃度の鉄に適応し、また、鉄を積極的に摂取する機構が備わっている。

無機鉄イオンの構造類似物質は、含水媒体中で陰イオンと陽イオンに速やかに解離し、環境的生理学的プロセスを経て共通の反応生成物となる。塩化第一鉄 (7758-94-3) については既に SIAM 19 で審議されている。本物質カテゴリーでは、塩化第一鉄の結果と併せて、塩化第二鉄 (7705-08-0)、硫酸第二鉄 (10028-22-5)、硫酸第一鉄 (7720-78-7)、塩化第二鉄六水和物 (10025-77-1)、硫酸第二鉄九水和物 (13520-56-4)、硫酸第一鉄一水和物 (17375-41-6)、硫酸第一鉄七水和物 (7782-63-0)、塩化第二鉄水和物 (24290-40-2)、硫酸第二鉄水和物 (15244-10-7)、硫酸第一鉄水和物 (13463-43-9) について評価が行われた。なお、日本政府は硫酸第一鉄七水和物 (7782-63-0) について担当した。

1) 曝露状況

本カテゴリー物質は主に凝集剤や沈殿剤として水処理に使用されている。製造時の粉塵や本カテゴリー物質を用いた処理水の飛沫による職業曝露の可能性がある。また、消費者曝露源として農作物や飼料、薬剤への硫酸第一鉄の使用が確認されている。

2) 環境影響

2 価または 3 価の鉄である本カテゴリー物質は、非揮発性固形物であり、水に良く溶けて酸性を示す。鉄は大抵の生物にとって必須元素であり、体内で積極的に調節されるので、生物への濃縮性は比較的低いと推定される。

水生生物に対する急性毒性では、魚類の LC_{50} は $0.41 \rightarrow 28$ mg/L (96 時間)、ミジンコの EC_{50} は $1 \cdot 10$ mg/L (48 時間)、藻類の EC_{50} は 18 mg/L (72 時間、生長速度法) であった (数値は Fe の濃度)。水酸化第二鉄への速やかな変化の結果、低 pH 条件においても溶解する鉄の濃度は非常に低くなるため、第二鉄塩が水生環境に毒性影響を直接及ぼす可能性は少ない。一方、pH が低く (<5)、酸素含有量が少なく、さらに鉄濃度が高い場合には、第一鉄は環境に毒性影響を及ぼす可能性がある。

3) 健康影響

鉄はヒトの必須元素である。鉄塩は胃腸管から様々な程度で吸収される。吸収の前に第一鉄は酸化して第二鉄になり、アスコルビン酸やクエン酸などにキレートされ、小腸の粘膜層へ移動する。鉄の吸収は、タンニンと植物フィチン酸塩により阻害され、飲食物にも影響される。ラットの鉄吸収率はヒトより高く、食餌による摂取量はヒトの約 100 倍である。吸収された後、大部分の鉄が鉄結合性グロブリンに結合して骨髄に運ばれ、ヘモグロビンの一部となる。残りは貯蔵型のフェリチンやヘモジデリンに、あるいは、ミオグロビンとして含まれ、さらに少量がヘム酵素や血漿中の鉄結合性グロブリンに存在する。一日あたり約 1.2 mg の鉄が失われている。

ラットの単回経口投与毒性試験での塩化第一鉄の LD_{50} (OECD TG 423) は 300-2,000 mg/kg bw (132-881 mgFe/kg)、硫酸第二鉄の LD_{50} (OECD TG 401) は雌で 500-2,000 mg/kg bw (139-558 mgFe/kg)、雄では > 2,000 mg/kg bw (558 mgFe/kg) であった。硫酸第一鉄七水和物においては最高用量の 2,000 mg/kg bw (400 mgFe/kg) (OECD TG 401) でもラットに急性毒性は認められなかった。ヒトにおいて硫酸第一鉄による急性毒性が認められる用量は、6 歳未満の乳幼児では 20 mg/kg (7 mgFe/kg) (胃腸炎のみ)、子供では 200-300 mg/kg (74-111 mgFe/kg)、成人では 1,400 mg/kg (516 mgFe/kg) と考えられている。ラットの単回経皮投与毒性試験 (OECD TG 402) での乾燥塩化第一鉄の LD_{50} は > 2,000 mg/kg bw (881 mgFe/kg) であった。

ウサギの皮膚に対して固体の硫酸第一鉄は明らかな刺激性を示し、固体の塩化第一鉄には弱い刺激性があり、固体の硫酸第二鉄と硫酸第一鉄溶液には刺激性がない (OECD TG 404)。ラットの気道に対して塩化第二鉄は刺激性がある。ウサギの眼に対して塩化第一鉄には腐食性、塩化第二鉄には刺激性があり、硫酸第一鉄七水和物溶液には刺激性は認められない (OECD TG 405)。

雌雄ラットに 0、0.12、0.25、0.5、1.0 及び 2.0% を飲水投与した 13 週間反復経口投与毒性試験では、1.0% 以上において体重増加量の減少が雌雄で認められたことから、NOAEL は 0.5% (雄で約 277 mg/kg/day、または、57 mgFe/kg bw/day、雌で約 314 mg/kg/day、または、65 mgFe/kg bw/day) とされた。ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 49 日間、雌では分娩後哺育 5 日まで (42~47 日間)、0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg bw/day の硫酸第一鉄七水和物を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) において、300 mg/kg bw/day で雄に脾臓の髄外造血、雌に無機リン酸塩レベルの増加が認められたことから、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg bw/day (20 mgFe/kg bw/day)

とされた。生殖発生に関する毒性影響は認められなかったため、生殖発生毒性の NOAEL は 1,000 mg/kg bw/day (200 mgFe/kg bw/day) とされた。

また、ラットに交配前 2 週間および交配期間を含め、雄では計 42 日間、雌では分娩後哺育 4 日まで (42~54 日間)、0、125、250 及び 500 mg/kg bw/day の塩化第一鉄を強制経口投与した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 (OECD TG 422) において、500 mg/kg bw/day で死亡がみられた。また、反復投与毒性の NOAEL は雌雄ともに 125 mg/kg bw/day (55 mgFe/kg bw/day) とされた。生殖発生に関する毒性影響は認められなかったため、生殖発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg bw/day (220 mgFe/kg bw/day) とされた。

これらの試験結果は本物質カテゴリーの全ての物質で利用可能である。

本カテゴリー物質は、塩化第二鉄のマウスリンフォーム試験と硫酸第一鉄七水和物のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験において陽性を示したが、本カテゴリー物質を用いた多くの復帰突然変異試験では概ね陰性の結果を示し、また、5 種の *in vivo* 試験では陰性であったため、本カテゴリー物質は *in vivo* において遺伝毒性はないとされた。

2 年間、雌雄ラットに塩化第二鉄を 0.5% (雄では 320 mg/kg bw/day (110 mgFe/kg bw/day)、雌では 340 mg/kg bw/day (117 mgFe/kg bw/day)) までの濃度で飲水投与した試験において、腫瘍発生の増加は認められなかった。疫学調査においても食物や医薬品からの鉄摂取量増加と発がんリスク増加との関連は認められなかった。

4) 結論と勧告

本カテゴリー物質は、健康に対して有害性を示したが、高用量曝露においてのみであったため、健康影響については LP と勧告された。また、環境に対しても有害性を示したが、特殊な状態 (低 pH や低溶存酸素) においてのみであったため、環境影響についても LP と勧告された。

3 おわりに

本稿では、SIAM 23 及び SIAM 24 で合意された化学物質名および日本担当物質の初期評価文書について紹介した。SIAM で合意された物質の初期評価文書はインターネットの OECD web サイト (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>) で入手が可能である。電子出版までの手順については、江馬 (2006) に記載されている。

参考文献:

1. 江馬 眞 (2006): OECD の高生産量化学物質安全性点検プログラムとその実施手順. 化学生物総合管理, 2, 83-103.
2. 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2004): OECD 化学物質対策の動向 (第 5 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 122, 37-42.
3. 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2005a): OECD 化学物質対策の動向 (第 6 報). 化学生物総合管理, 1, 46-55.
4. 高橋美加, 平田睦子, 松本真理子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2005b): OECD 化学物質対策の動向 (第 7 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 123, 46-52.
5. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006a): OECD 化学物質対策の動向 (第 8 報). 化学生物総合管理, 2, 147-162.
6. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006b): OECD 化学物質対策の動向 (第 9 報). 化学生物総合管理, 2, 163-175.
7. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006c): OECD 化学物質対策の動向 (第 11 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 124, 62-68.
8. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞

- (2007a) : OECD 化学物質対策の動向 (第 10 報). 化学生物総合管理, 2 286-301.
9. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 12 報). 化学生物総合管理, 3, 43-55.
10. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007c) : OECD 化学物質対策の動向 (第 13 報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 101-106.
11. 長谷川隆一, 中館正弘, 黒川雄二 (1999a) : OECD 化学物質対策の動向. J. Toxicol. Sci., 24, app. 11-19.
12. 長谷川隆一, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 福間康之臣, 高月峰夫, 中館正弘, 黒川雄二 (1999b) : OECD 化学物質対策の動向 (第 2 報). J. Toxicol. Sci., 24, app. 85-92.
13. 長谷川隆一, 小泉睦子, 鎌田栄一, 広瀬明彦, 菅野誠一郎, 高月峰夫, 黒川雄二 (2000) : OECD 化学物質対策の動向 (第 3 報). J. Toxicol. Sci., 25, app. 83-96.
14. 長谷川隆一, 小泉睦子, 広瀬明彦, 菅原尚司, 黒川雄二 (2001) : OECD 化学物質対策の動向 (第 4 報). J. Toxicol. Sci., 26, app. 35-41.
15. 松本真理子, 田中里依, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 19 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1, 280-288.
16. 松本真理子, 鈴木理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2005b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 20 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 1, 445-453.
17. 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2006a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 18 回初期評価会議までの概要. 化学生物総合管理, 2, 104-134.
18. 松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2006b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 21 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 2, 135-146.
19. 松本真理子, 日下部哲也, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007a) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 22 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 2 302-312.
20. 松本真理子, 大井恒宏, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007b) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 23 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 3, 56-65.
21. 松本真理子, 山本展裕, 宮地繁樹, 菅谷芳雄, 江馬 眞 (2007c) : OECD 高生産量化学物質点検プログラム : 第 24 回初期評価会議概要. 化学生物総合管理, 3, 180-189.

* 江馬眞の現所属 : (独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門

表 1 SIAM 23 で議論された物質の合意結果

CAS No.	化学物質名	担当	結果	
			健康影響	環境影響
88-09-5	2-Ethylbutyric acid	JP	LP	LP
107-29-9	Acetaldehyde oxime	US/ICCA	LP	LP
111-41-1	2-(2-Aminoethylamino)ethanol	JP/ICCA	FW	LP
111-76-2	2-Butoxyethanol	FR: eu	LP	LP
115-96-8	Tris(2-chloroethyl)phosphate	DE: eu	FW	FW
4098-71-9	3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethyl cyclohexyl isocyanate	DE/ICCA	LP	LP
6683-19-8	Pentaerythritol tetrakis(3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionate)	CH/ICCA	LP	FW
7758-11-4	Dipotassium hydrogenphosphate	KO	LP	LP
68440-24-4	Fatty acid, tall oil, 2-mercaptoethyl ester	US/ICCA	FW	LP
86089-17-0	Tridecylamine	DE/ICCA	LP	FW
物質カテゴリー名		担当	結果	
			健康影響	環境影響
Sodium chlorite and chlorine dioxide		BIAC/ICCA	FW	FW
Esters of thioglycolic acids		US/ICCA	FW	FW
Monomethyltins		US/ICCA	FW	FW
Monobutyltin trichloride and selected thioglycolate esters		US/ICCA	FW/LP*	FW
Mono-octyltin trichloride and selected thioglycolate esters		US/ICCA	FW	FW
Dimethyltins		US/ICCA	FW	FW
Dibutyltin dichloride and selected thioglycolate esters		US/ICCA	FW	FW
Diocetyl tin dichloride and selected thioesters		US/ICCA	FW	FW
Vinyl ethers		DE/ICCA	LP	LP
Alkylamidopropyl betaines		DE/ICCA	LP	FW
Cyanoacetates		DE/ICCA	FW	LP
Crystalline, non-fibrous zeolites		DE/ICCA	FW	LP

担当の略号は BIAC: Business and Industry Advisory Committee, CH: スイス, DE: ドイツ, FR: フランス, JP: 日本, KO: 韓国, US: 米国である。ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。eu は、欧州連合でのリスク評価をもとにしたことを示す。合意結果において、FW は追加の調査研究作業が必要であることを、LP は現状では追加作業の必要がないことを示す。— は合意に達しなかったことを示す。*Monobutyltins カテゴリーにおいて、FW の物質は monobutyltin tris(2-ethylhexyl thioglycolate) (CAS: 26864-37-9) と monobutyltin tris(isooctyl thioglycolate) (CAS: 25852-70-4)、LP の物質は monobutyltin trichloride (CAS: 1118-46-3) であった。

表 2 SIAM 24 で議論された物質の合意結果

CAS No.	化学物質名	担当	結果	
			健康影響	環境影響
75-12-7	Formamide	DE/ICCA	LP	LP
88-85-7	2-sec-Butyl-4,6-dinitrophenol	JP	LP	FW
100-97-0	Methenamine	DE/eu	FW	LP
Mixture (110-30-5, 5136-44-7, 5518-18-3)	N-(2-Octadecanoylaminoethyl)octadecanamide - commercial grade	JP/ICCA	LP	LP
111-42-2	Diethanolamine	UK/ICCA	LP	LP
872-50-4	1-Methyl-2-pyrrolidone	US/ICCA	LP	LP
1461-22-9	Tributyltin chloride	US/ICCA	FW	FW
1461-25-2	Tetrabutyltin	US/ICCA	FW	FW
2487-90-3	Trimethoxysilane	US/ICCA	LP	LP
3194-55-6, 25637-99-4	Hexabromocyclododecane	SE/eu	FW	FW
3590-84-9	Tetraoctyltin	US/ICCA	LP	FW
7646-78-8	Tin tetrachloride	US/ICCA	LP	LP
7759-02-6	Strontium sulfate	KO	LP	LP
25340-17-4	Diethylbenzene, mixed isomers	CH/ICCA	LP	LP
51000-52-3	Neodecanoic acid ethenyl ester, vinyl neodecanoate	UK/ICCA	LP	FW
物質カテゴリー名		担当	結果	
Phosphates		US/ICCA	LP	LP
Iron salts and their hydrates		JP+FI/ICCA	LP	LP
Ammonia		US/ICCA	LP	LP
Nickel, nickel sulfate, nickel chloride, nickel nitrate and nickel carbonate		DK/eu	FW	-

担当国の略号は CH: スイス、DE: ドイツ、DK: デンマーク、FI: フィンランド、JP: 日本、KO: 韓国、SE: スウェーデン、UK: 英国、US: 米国である。ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。eu は、欧州連合でのリスク評価をもとにしたことを示す。合意結果において、FW は追加の調査研究作業が必要であることを、LP は現状では追加作業の必要がないことを示す。- は合意に達しなかったことを示す。

【特集】

OECD 高生産量化学物質点検プログラム：第 26 回初期評価会議概要

OECD High Production Volume Chemicals Programme: Summary of 26th SIDS Initial Assessment Meeting

松本真理子¹、宮地繁樹²、菅谷芳雄³、江馬 真^{1,*}、広瀬明彦¹Mariko Matsumoto¹, Shigeki Miyachi², Yoshio Sugaya³, Makoto Ema^{1,*}, Akihiko Hirose¹

1: 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室

2: (財)化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所

3: (独)国立環境研究所環境リスク研究センター

1. Division of Risk Assessment, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences

2. Chemicals Assessment Center, Chemicals Evaluation and Research Institute

3. Research Center for Environmental Risk, National Institute for Environmental Studies

要旨：第 26 回の OECD 高生産量化学物質初期評価会議が、2008 年 4 月 16-18 日にフランスのパリで開催された。この会議では計 24 物質の初期評価文書について審議され、12 物質の初期リスク評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された。日本は、政府が原案を作成した Benzoic acid, 4-methyl- (CAS:99-94-5) および国際化学工業協会協議会 (ICCA) が原案作成した Sodium sulfite (CAS:7757-83-7) の初期評価文書を提出し合意が得られた。本稿では、第 26 回初期評価会議の討議内容の概要を報告する。

キーワード：経済協力開発機構、高生産量化学物質、SIDS 初期評価会議、リスク評価

Abstract: The 26th SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Meeting was held in Paris, France on 16th-18th April 2008. The initial assessment documents of 24 substances were discussed, and the results of initial assessment and the recommendation for 12 substances were approved at the meeting. The Japanese Government submitted the initial assessment documents for two substances, benzoic acid, 4-methyl- (CAS: 99-94-5) prepared by the Japanese Government and sodium sulfite (CAS: 7757-83-7) prepared by International Council of Chemical Association (ICCA), and both documents were approved at the meeting. This paper reports the summary of the 26th SIDS Initial Assessment Meeting.

Keywords: OECD, HPV, SIDS Initial Assessment Meeting, Risk Assessment

はじめに

経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) では、高生産量化学物質「(少なくとも加盟国の1ヶ国において年間1,000トンを超えて生産または輸入されている化学物質(HPV: High Production Volume Chemical)」に対し加盟各国の分担により、初期リスク情報を収集・評価する HPV 点検プログラムを行っている。加盟各国は企業と協力しつつ、それぞれ担当する化学物質のリスクの初期評価に必要なスクリーニング情報データセット (SIDS: Screening Information Data Set) の項目の情報収集や試験を行い、初期評価文書として、初期評価プロファイル (SIAP: SIDS Initial Assessment Profile)、初期評価レポート (SIAR: SIDS Initial Assessment Report) および網羅的資料集 (Dossier: SIDS Dossier) の3文書を作成し、初期評価会議 (SIAM: SIDS Initial Assessment Meeting) に提出して審議を受けている。このプログラムは、1990年の理事会決定に基づき、化学物質による有害な作用からヒトおよび環境を保護するとともに、各国の化学物質規制の体制整備・国際協調の場を提供する環境保健安全プログラムの一環として行なわれている。OECDの化学物質対策における HPV 点検プログラムの位置づけ、今までの成果および初期評価文書作成方法などの詳細は江馬(2006)が報告している。日本政府が担当し結論および勧告が合意された化学物質の初期評価文書については、高橋他(2006a, b, c; 2007a, b, c)が報告している。また、第1から第18回までの SIAM の概要については松本他(2006)を参照されたい。

1993年の第1回 SIAM から2000年3月の第10回 SIAM までは、加盟国政府が提案国となり審議を行ってきたが、1998年秋に国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Association) が HPV 点検プログラムへの参加を表明し、第11回 SIAM (2001年)から産業界が ICCA イニシアティブとして初期評価文書の作成に協力している。これらの ICCA イニシアティブの初期評価文書は、担当国政府を通じて提出されている。しかし、2005年12月に行われた第14回既存化学物質タスクフォース(既存化学物質政策についての方針決定機関)は、スポンサー国(初期評価文書原案作成を担当する単独または複数の国)が決まらない物質について、産業界が直接初期評価文書を提出することに合意した。

第26回 SIAM は2008年4月15日・18日にフランスのパリで開催され、加盟国から35名、産業界から28名の約60名が参加し、24物質の初期評価文書についての審議が行われた。日本からは、政府専門家(3名)、オブザーバー(1名)および産業界(2名)が出席した。本稿では第26回 SIAM での討議内容として、第25回 SIAM 以降の HPV 点検プログラムの進捗状況、初期評価文書の審議結果および本プログラムの全般的な懸案事項に関する討議内容について報告する。なお、本稿は第26回 SIAM の会議報告書 (OECD 2008a) を参照して作成した。

1. 第25回 SIAM 以降の HPV 点検プログラム進捗状況

(1) 初期評価文書の公開状況

SIAM で合意された初期評価文書は、既存化学物質タスクフォースおよび化学物質の安全管理の全般的な方針を決定する「OECD 化学品委員会および化学品・農業・バイオテクノロジー作業部会合同会合 (Joint Meeting)」に提出して承認を得る。承認が得られた SIAP については、OECD が HPV データベース (OECD 2008b) を通じて公開している。Dossier は IUCLID (International Uniform Chemical Information Database) というデータベースを用いて作成されているが、出力方法をエクспортファイルにすることによって、生データのやり取りが可能となる。SIAR および Dossier については国連環境計画 (UNEP: United Nations Environment Programme) が、エクспортファイルについては、OECD がそれぞれウェブサイト上で公開している (UNEP 2008; OECD 2008c)。第25回 SIAM 以降、UNEP からの公式発表は滞っており、UNEP からの公式発表総数は第24回 SIAM 開催時と同様 398 物質であった。

SIAM における環境影響とヒト健康影響についての勧告は、FW (The substance is a candidate

for further work) または LP (The substance is currently of low priority for further work) として示されている。FW は「今後も追加の調査研究作業が必要である」、LP は「現状の使用状況においては追加作業の必要はない」ことを示す。FW となる理由には追加試験が必要とされる場合の他、曝露情報の調査、詳細なリスク評価、リスク管理などが必要と判断される場合がある。しかし、これらの具体的な対応は各国に任されており、日本では評価結果を参考に必要があれば化学物質審査規制法（化審法）や化学物質把握管理促進法（PRTR 法）などの各法や各省の取り組みのなかに取り込むことになっている。SIAM で合意された勧告についてはその根拠と共に解釈することが望まれており、評価内容と合わせて参照する必要がある。

(2) 最終版の初期評価文書提出状況について

SIAM が終了した後、スポンサー国または産業界は SIAM での審議をもとに最終版の初期評価文書 (SIAR, Dossier およびエクスポートファイル) を作成し、SIAM 後 3 ヶ月を目途に OECD 事務局に提出することになっている。最終版の初期評価文書の提出が 6 ヶ月以上滞っている場合、スポンサー国または産業界は状況説明と提出予定期日を示す必要がある。今回の SIAM に先立って日本および米国が提出予定日を報告した。また、ドイツは会議の場で進捗状況を報告し、英国は提出予定日の記載されたリストを OECD 事務局に提出した。

既存化学物質タスクフォースは、最終文書の提出が滞っている物質について、早急に出版を済ませよう SIAM に勧告しているが、現在未処理の文書は 200 物質を超えている。OECD 事務局は、スポンサー国が ICCA イニシアティブの修正版文書を確認する作業を手伝う人員 (2 名) を 2008 年 7 月および 8 月に用意していることを報告した。OECD 事務局は、スポンサー国がこの機会を有効に活用するよう奨励した。

(3) 既存化学物質タスクフォースおよび Joint Meeting の報告

第 16 回既存化学物質タスクフォース (2007 年 11 月) は、OECD HPV 点検プログラムの今後の展開について討議し、(定量的) 構造活性相関「(Q)SAR: (Quantitative) Structure-Activity Relationships」の使用や、特定のエンドポイントのみを評価する手法 (選択的評価: Targeted assessment) や評価すべき物質の優先順位をつけるためのツール (優先順位設定ツール: Priority setting tools) を用いた物質選定などの利用を検討した。また、初期評価文書から勧告の記述を削除することについても検討された。2008 年 2 月に行われた Joint Meeting は、HPV 点検プログラムの中長期的な展望について次のように結論した。

- ・今後のプログラムの発展が、過去に国や地域と OECD HPV 点検プログラムの間でとられた調和を乱してはならない。
- ・(定量的) 構造活性相関は全ての加盟各国が使用を認めた場合にのみ、試験結果の代用として使用されるべきである。
- ・選択的評価 (部分的評価) はスクリーニングとしての性格をもっていることを常に銘記すべきである。
- ・優先順位設定ツールによって除外され、有害性が低いと考えられた化学物質であっても、全てのエンドポイントについて評価する候補物質となり得る余地を残す必要がある。
- ・選択的評価によって低有害性と推定され、物質選定から除外することは、SIAM で十分な経験を集積し、より決定的な手法がまとまるまでは、non-HPV に限定して適用すべきである。
- ・初期評価文書の勧告については、将来、削除される場合もあり得る。

(4) CDG 上での審議状況

OECD HPV 点検プログラムでは、SIAM での対面討議の他、オンライン会議用掲示板 (CDG: Committee Discussion Group) を用いて審議をすることが可能である。第 22 回 SIAM で審議

化学生物総合管理 第 4 巻第 2 号 (2008.12) 237-245 頁
連絡先: 〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1 E-mail: hirose@nihs.go.jp
受付日: 2008 年 6 月 16 日 受理日: 2008 年 8 月 21 日

された物質カテゴリー：PFOA (CAS: 335-67-1, 3825-26-1) は、米国/ICCA (ヒト健康影響) とドイツ/ICCA (環境影響) が初期評価文書を提出したが、HPV ではないため本プログラムの通常の評価物質として扱われず勧告も定められなかった。しかし、SIAM 後に CDG 上で審議した結果、ヒト健康影響・環境影響共に FW という結論で合意が得られた。

2. 第26回 SIAM での審議状況

(1) 初期評価文書の審議結果

初期評価文書は加盟各国が初期評価文書の原案を CDG に掲載し、CDG 上での事前討議 (コメントの提出、コメントへの返答、コメントに応じた SIAP の修正) および SIAM での対面討議で審議される。第26回 SIAM での初期評価文書の審議は、CDG での事前討議を基に修正した SIAP を用いて行われた。日本は日本政府が原案を作成した Benzoic acid, 4-methyl- (CAS: 99-94-5) および国際化学工業協会協議会 (ICCA) が原案作成した Sodium sulfite (CAS: 7757-83-7) の初期評価文書を提出した。今回の会議では、12物質の初期リスク評価結果および評価結果に基づく措置に関する勧告が合意された (表1)。中でも、次の物質については、通常の審議と異なる点があったため特筆する。

1) C5 Aliphatics (CAS: 78-78-4, 109-66-0, 287-92-3)

米国/ICCA が担当した物質カテゴリー (C5 Aliphatics; CAS: 78-78-4, 109-66-0, 287-92-3) については、全身毒性に対する直鎖構造の C5 と Cyclopentane (CAS: 287-92-3) の毒性を Read-across を用いて推定することの正当性をさらに明確に示すよう求められた。修正した SIAP が、SIAM 後に CDG で審議され合意された。ヒト健康影響については、有害性はあるものの高曝露でのみ認められる一過性の毒性であるため LP と結論された。環境影響については、n-Pentane (CAS: 109-66-0) および 2-Methylbutane (CAS: 78-78-4) は有害性が認められるものの良分解性・低蓄積性のため LP とされ、Cyclopentane については、難分解性のため FW と結論された。なお、n-Pentane は第13回 SIAM (2001年11月) でノルウェー・eu (欧州連合でのリスク評価文書を基にしたことを意味する) のスポンサーのもと審議され、LP という結論で合意されていた。合意された初期評価文書も既に公開されているが、今回は物質カテゴリーを構成する物質として再審議された。

2) Formates (CAS: 64-18-6, 107-31-3, 141-53-7, 540-69-2, 544-17-2, 590-29-4, 20642-05-1)

米国/ICCA が担当した物質カテゴリー (Formates; CAS: 64-18-6, 107-31-3, 141-53-7, 540-69-2, 544-17-2, 590-29-4, 20642-05-1) は、ギ酸、ギ酸塩およびギ酸メチルで構成されるが、ギ酸メチルがエステルとメタノールに代謝・分解されることから、カテゴリーを構成する物質として正当であるかが議論された。スポンサーは初期評価文書とは別にカテゴリーとしての正当性を示す文書を提示し、ギ酸メチルは体内では酵素によってギ酸に加水分解されることから、ヒト健康影響の観点からカテゴリーに入れるべきであるとした。SIAM はギ酸メチルをカテゴリーに入れることに合意し、SIAM 後に CDG を通じて初期評価文書の最終精査を行い合意が得られた。ヒト健康影響については、有害性が認められるものの職業曝露がコントロールされていることから LP と結論された。ただし、ギ酸メチルのみはメタノール (代謝物) の有害性が懸念され FW と結論された。環境影響については、有害性が認められるものの良分解性・低蓄積性のため LP とされた。

3) Hexafluorosilicic acid (CAS: 16961-83-4) ・ Ammonium hydrogen fluoride (CAS: 1341-49-7)

NI/ICCA が担当した Hexafluorosilicic acid (CAS: 16961-83-4) および Ammonium hydrogen fluoride (CAS: 1341-49-7) については、Sodium fluoride (CAS: 7681-49-4) の生殖発生毒

性の試験結果をサポートデータとして利用するに当たって、より詳細な情報が必要であると報告された。スポンサーはSodium fluorideの生殖発生毒性の主要試験情報 (RSS: Robust Study Summary) を提出することになった。修正した初期評価文書については、SIAM後にCDGで審議されることになった。

(2) HPV 点検プログラムにおける全般的な議題

1) SIAP のテンプレートについて

Joint Meeting が SIAP のテンプレート作成を勧告したことを受け、前 SIAM において OECD 事務局および SIAM 議長がフランス、スイス、英国および米国の有志者と共にテンプレート作成を行うことに合意した。SIAP のテンプレートを作成する目的は、基本となる文章の構造や表現をエンドポイントごとに用意することによって、より明瞭な SIAP が作成できるようになることである。また、テンプレートの利用は文書作成にかかる時間を節約できることになる。今回の SIAM では、SIAP テンプレートおよびテンプレート導入に伴う HPV 点検プログラムのマニュアルのガイダンス修正案について討議された。SIAM は、環境影響に関する記述として扱われていた物性情報を、個別の paragraph にして SIAP の最初の部分に移動することに合意した。その他、数国からのコメントがあったが、OECD 事務局は会議後にもコメントを提出するよう加盟各国に勧告した。修正した SIAP テンプレートおよび HPV 点検プログラムのマニュアルは、承認を得るために既存化学物質タスクフォースに提出される。

2) OECD HPV 点検プログラムの発展について

HPV 点検プログラムでは、EU のリスク評価文書や IPCS の国際簡潔化学物質評価文書 (CICAD: Concise International Chemical Assessment Document) などを SIAR の代わりに提出することが許可されている。2008 年 2 月に行われた Joint Meeting は、米国の新しい評価文書形式 (Hazard Characterizations) を SIAR の代わりとして提出することを承認した。Hazard Characterizations は、US チャレンジプログラムで情報収集された化学物質の有害性を示す文書であり、2007 年の夏から公開が始まり現在では約 200 物質についての文書が公開されている (EPA 2008)。また、2007 年 10 月に行われた既存化学物質タスクフォースにおいて、米国は Hazard Characterizations を HPV 点検プログラムに提出するまでのフレームワークを提示し、経済産業諮問委員会 (BIAC: Business and Industry Advisory Committee) などがその提出に貢献できることを示唆した。

第 26 回 SIAM では、米国が 2 文書についての事例報告を行った。SIAM は Hazard Characterizations の文書を OECD の HPV 点検プログラムに提出することを承認した。OECD 事務局は、手続き方法等は確立されていないものの、理論上 Hazard Characterizations の文書はどの国からでも OECD の HPV 点検プログラムに提出し得ると述べた。Hazard Characterizations の文書には生産量、用途および曝露についての情報は含まれていないが、これらの情報は EPA の Web から入手が可能であるかもしれないと米国は述べた。また、BIAC が情報を収集し、Hazard Characterizations に記述を追加する可能性もあるとした。オーストラリアは、Hazard Characterizations に記述を追加することに特別問題はない旨コメントした。英国は、現在の文書形式で RSS が満たされていると述べ、また化学物質の分類に関する項目は OECD の HPV 点検プログラムに提出される際に容易に削除できる旨コメントした。

3) 試験及び評価に関する統合的アプローチのワークショップについて

2007 年 12 月にワシントン DC において、試験及び評価に関する統合的アプローチ (IATA: Integrated Approaches to Testing and Assessment) についてのワークショップが開催された。このワークショップの目的は、様々な法規制や評価プログラムの条件を満たす統合的評価アプローチを新たに模索することであった。異なる 3 つのグループの化学物質 (Triadimefon「抗真菌

菌剤) ; Sulfosuccinates 「食品における界面活性剤」 ; Ethylene glycols 「HPV のカテゴリ物質」) について、①急性水生毒性、②慢性水生毒性、③皮膚刺激性、④皮膚感作性、⑤がん原性、⑥生殖発生毒性について評価し、事例研究を行った。ワークショップでは、現在使用されている評価方法 (*in vivo* および *in vitro* による試験、(定量的) 構造活性相関、Read across および カテゴリ評価) の有用性を様々な角度から検討した。ワークショップの報告は、2008 年 5 月に OECD Series on Testing and assessment No.88 (OECD 2008d) として公開されている。ワークショップでは以下の事柄に関する勧告がまとめられた。

- ・ (定量的) 構造活性相関を規制的政策に関する意思決定や評価に利用するために、様々なエンドポイントについて定量的な予測法を更に開発していくこと。
- ・ OECD のマニュアルの化学物質のグループ化に関するガイダンス (カテゴリアプローチ) を、農薬・殺生物剤、芳香剤、香料剤などの評価の経験を含めるように拡大すること。
- ・ Read-across の頑強性を向上させるために、体内動態 (ADME : absorption, distribution, metabolism and excretion) や環境中での変化についての情報を使用するためのガイダンスを作成すること。
- ・ 量的なエンドポイントについては Read-across を用いて数値を算出し、または不確実性を確定するなどガイダンス文書を向上させること。

Joint Meeting はワークショップの結論と勧告を承認し、勧告を遂行するための準備を進めることについても承認した。

おわりに

OECD の HPV 点検プログラムにおける評価手法は、「Learning by Doing」の考え方に基いて常に変革してきたが、今回の SIAM では物質カテゴリの構成物質選定や、サポートデータの利用など、新しい評価手法の利用方法について議論された。また、米国の Hazard Characterizations の導入や Targeted assessment や Priority setting tools などの新たな評価手法も紹介され、本プログラムの効率化・加速化への貢献が期待された。

勧告の判定については前回の会議に引き続き、環境影響またはヒト健康影響に対する有害性が認められ、かつ曝露情報が不足している、または高曝露が予測される物質については FW と結論される傾向にあった。本会議に日本が提出した Sodium sulfite (CAS: 7757-83-7) は、動物を用いた試験での有害性は低かったものの、感作性および呼吸器系への影響が化学物質に対する感受性の高い人の一部に認められたことから、ヒト健康影響については FW と結論された。このことから、ヒトに対する報告に重きが置かれていることが伺えた。一方、環境影響またはヒト健康影響に対する有害性の低いもの、或いは有害性は認められるが低曝露が予測される物質 (ヒト健康影響) および速やかに生分解される物質 (環境影響) などは、LP と結論される傾向にあった。

参照資料：

1. EPA (2008) HPV Chemical Hazard Characterizations.
http://iaspub.epa.gov/oppphpv/hpv_hc_characterization.get_report
2. OECD (2008a) Summary Record of the Twenty-sixth SIDS Initial Assessment Meeting (SIAM 26) ENV/JM/EXCH/SIAM/M(2008)1
3. OECD (2008b) OECD integrated HPV database. <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>
4. OECD (2008c) Screening Information Datasets (SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCLID format.
http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en_2649_34379_31743223_1_1_1_1_00.html

化学生物総合管理 第 4 巻第 2 号 (2008.12) 237-245 頁
連絡先：〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1 E-mail: hirose@nihs.go.jp
受付日：2008 年 6 月 16 日 受理日：2008 年 8 月 21 日

5. OECD (2008d) Series on Testing and Assessment / Adopted Guidance and Review Documents. No 88: Report of a Workshop on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)
http://www.oecd.org/document/30/0,3343,fr_2649_34377_1916638_1_1_1_1,00.html
6. UNEP (2008) Chemicals Screening information dataset (SIDS) for high volume chemicals.
<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>
7. 江馬 眞 (2006) : OECDの高生産量化学物質安全性点検プログラムとその実施手順. 化学生物総合管理, 2-1, 83-103
8. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006a) : OECD化学物質対策の動向 (第8報). 化学生物総合管理, 2-1, 147-162
9. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006b) : OECD化学物質対策の動向 (第9報). 化学生物総合管理, 2-1, 163-175
10. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2006c) : OECD 化学物質対策の動向 (第11報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 124, 62-68
11. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007a) : OECD化学物質対策の動向 (第10報). 化学生物総合管理, 2-2, 286-301
12. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007b) : OECD化学物質対策の動向 (第12報). 化学生物総合管理, 3-1, 43-55
13. 高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞 (2007c) : OECD化学物質対策の動向 (第12報). 国立医薬品食品衛生研究所報告, 125, 101-106
14. 松本真理子, 高橋美加, 平田睦子, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 長谷川隆一, 江馬 眞 (2006) : OECD高生産量化学物質点検プログラム：第18回初期評価会議までの概要. 化学生物総合管理, 2-1, 104-135

* 江馬眞の現所属：(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門

表 1 第 26 回 SIAM で審議された化学物質と合意結果

CAS	化学物質名・物質カテゴリー名	スポンサー	勧告	
			HH	ENV
67-68-5	Dimethyl sulfoxide	BIAC/CCA	LP	LP
79-21-0	Peroxyacetic acid	NL/CCA	LP	FW
98-01-1	2-Furaldehyde	NL:eu	FW	LP
99-94-5	Benzoic acid, 4-methyl-	JP	LP	LP
105-08-8	1,4-Cyclohexanedimethanol	KO	LP	LP
541-05-9	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	US/CCA	LP	LP
919-31-3	Propionitrile, 3-(triethoxysilyl)-	US/CCA	LP	LP
1341-49-7	Ammonium hydrogendifluoride ((NH ₄)(HF ₂))	NL/CCA	-	LP
3033-77-0	2,3-Epoxypropyl trimethyl ammonium chloride	FI:eu	FW	FW
3327-22-8	3-Chloro-2-hydroxypropyl trimethylammonium chloride	FI:eu	FW	FW
7697-37-2	Nitric acid	US/CCA	LP	LP
7757-83-7	Sodium sulfite	JP/CCA	FW	LP
16961-83-4	Hexafluorosilicic acid	NL/CCA	-	LP
52829-07-9	Decanedioic acid, bis(2,2,6,6-tetra methyl-4-piperidinyl) ester	CH/CCA	LP	LP
物質カテゴリー	C5 Aliphatic Hydrocarbon Solvents Category	US/CCA	(LP)	(LP/ FW) *1
78-78-4	Butane, 2-methyl-			
109-66-0	Pentane			
287-92-3	Cyclopentane			
物質カテゴリー	Formic acid and formates Category	US/CCA	(LP/ FW) *2	(LP)
64-18-6	Formic acid			
107-31-3	Methyl formate			
141-53-7	Sodium formate			
540-69-2	Ammonium formate			
544-17-2	Calcium diformate			
590-29-4	Potassium formate			
20642-05-1	Potassium hydrogen diformate			

化学生物総合管理 第 4 巻第 2 号 (2008.12) 237-245 頁
 連絡先：〒158-8501 世田谷区上用賀 1-18-1 E-mail: hirose@nihs.go.jp
 受付日：2008 年 6 月 16 日 受理日：2008 年 8 月 21 日

(KHF)			
-------	--	--	--

FW = The substance is a candidate for further work. (追加の調査研究作業が必要)

LP = The substance is currently of low priority for further work. (現状では追加作業の必要なし)

括弧内の動告は SIAM 後の CDG 上の審議により合意が得られたものを示す。

ICCA は国際化学工業協会協議会による原案提出を示す。

eu は欧州連合でのリスク評価文書を基にしたことを意味する。

略号は、BIAC: 経済産業諮問委員会、CH: スイス、FI: フィンランド、JP: 日本、KO: 韓国、NL: オランダ、US: 米国である。

*1: Cyclopentane (CAS: 287-92-3) のみ FW

*2: Methyl formate (CAS: 107-31-3) のみ FW

Original Article

Evaluation of statistical tools used in short-term repeated dose administration toxicity studies with rodents

Katsumi Kobayashi¹, K. Sadasivan Pillai², Yuki Sakuratani¹, Takemaru Abe¹,
Eiichi Kamata³ and Makoto Hayashi³

¹Chemical Management Center, National Institute of Technology Evaluation,
49-10 Nishihara-Nichome, Shibuya, Tokyo 151-0066, Japan

²Orchid Research Laboratories Ltd.,

R&D Centre, Plot No. 476/14, Old Mahabalipuram Road, Sholinganahur, Chennai 600119, India

³National Institute of Health Sciences

18-1 Kamiyoga-1chome, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received November 20, 2007; Accepted November 27, 2007)

ABSTRACT — In order to know the different statistical tools used to analyze the data obtained from twenty-eight-day repeated dose oral toxicity studies with rodents and the impact of these statistical tools on interpretation of data obtained from the studies, study reports of 122 numbers of twenty-eight-day repeated dose oral toxicity studies conducted in rats were examined. It was found that both complex and easy routes of decision trees were followed for the analysis of the quantitative data. These tools include Scheffe's test, non-parametric type Dunnett's and Scheffe's tests with very low power. Few studies used the non-parametric Dunnett type test and Mann-Whitney's *U* test. Though Chi-square and Fisher's tests are widely used for analysis of qualitative data, their sensitivity to detect a treatment-related effect is questionable. Mann-Whitney's *U* test has better sensitivity to analyze qualitative data than the chi-square and Fisher's tests. We propose Dunnett's test for analysis of quantitative data obtained from twenty-eight-day repeated dose oral toxicity tests and for qualitative data, Mann-Whitney's *U* test. For both tests, one-sided test with $p=0.05$ may be applied.

Key words: Statistics; 28-day repeated toxicity study; Rodents; Dunnett's test; Mann-Whitney's *U* test

INTRODUCTION

Short-term repeated oral toxicity study conducted for 14 or 28 days is aimed to (1) predict appropriate doses of test substance for future subchronic or chronic toxicity studies, (2) determine NOELs for some toxicology endpoints and (3) to allow future studies in rodents to be designed with special emphasis on identified target organs (USFDA, 2000). This study also provides information on the possible health hazards likely to arise from repeated exposure over a relatively limited period of time (USEPA, 2000; OECD, 1995). Though these guidelines provide all the information required for the conduct of the study, no information is provided on the appropriate statistical tools to be used to analyze the data obtained from the study. Use of right statistical tool to analyze the data obtained from

theses studies is very crucial as the interpretation of the data is mostly based on the results of the statistical analysis.

The statistical tools used to analyze the data obtained from 122 numbers of twenty-eight-day repeated dose oral toxicity tests in rats were examined in the present study. The objective of the study was to know the different statistical tools that are used in these studies and the possible impact of these statistical tools on interpretation of the data. A brief discussion on the use and the property of the different statistical tools used in the studies are also given. The purpose of this article wished for the standardization of statistics and the analysis methods. Finally, the authors made an attempt to suggest statistical techniques that may best suit twenty-eight-day repeated dose oral toxicity studies in rodents.

MATERIALS AND METHODS

Studies examined

A total number of 122 studies conducted in various test facilities in Japan were examined (MHLW, 2006). The chemical of these examinations was executed with existing chemical substances by the guideline of the Chemical Substance Control Law (1986). The number of studies conducted in each test facility is given in parenthesis: Food and Drug Safety Center, Kanagawa (22), An-Pyo Center, Shizuoka (22), Mitsubishi Chemical Safety Institute Ltd., Ibaraki (18), Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., LTD, Hokkaido (15), Bozo Research Center Inc., Shizuoka (12), Research Institute for Animal Science in Biochemistry & Toxicology, Kanagawa (11), Panapharm Laboratories, Kumamoto (10), Nihon Bioresearch Inc., Gifu (9) and National Institutes of Health, Tokyo (3).

Quantitative and qualitative items

Several quantitative and qualitative items are evaluated in twenty-eight-day repeated dose oral toxicity tests in rats, as per the regulatory guidelines. The quantitative items that require statistical analysis are body weight, food consumption, water consumption, leucocytes, erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, platelets, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, differential leucocyte counts, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, total protein, albumin, albumin/globulin ratio, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamic transaminase, alkaline phosphatase, acetylcholinesterase, total cholesterol, tryglycerides, phospholipids, glucose, blood urea nitrogen, creatinine, inorganic phosphorous, calcium, sodium, potassium, chlorides, urine volume, specific gravity of urine, absolute organ weights and relative organ weights. Qualitative items that require statistical analysis are mortality, functional observation battery, clinical signs, urinalysis (color, pH, protein, glucose, ketone bodies, bilirubin, occult blood, urobilinogen, epithelial cells, erythrocytes, leucocytes, casts and crystals) and pathological findings (macroscopic and microscopic). But the regulatory guidelines do not indicate the specific statistical techniques to be used to analyze these data.

Which test to be used - One-sided or two-sided?

When the *t*-test and Dunnett's multiple comparison test (Dunnett's test) are used, the significant difference detection rate of a two-sided test is about 85% as compared with a one-sided test (Kobayashi, 1997a). In toxicological studies, usually a dosed group is compared with the control

group. For this comparison, one-sided test is ideal, hence Yoshimura and Ohashi (1992) recommend the one-sided test for comparing a dosed group with the control group.

Is analysis of variance (ANOVA) necessary?

It is a common practice to subject the data, if they are from more than two groups, ANOVA. If ANOVA shows a significant difference among the groups, multiple comparison tests are used to find the significant difference between any two groups. In recent years, several authors suggested that the error of the second kind can be prevented by carrying out direct multiple comparison tests, without subjecting the data to ANOVA (Hamada *et al.*, 1998; Kobayashi *et al.*, 2000a; Sakaki *et al.*, 2000). It may be worth mention in this context that Dunnett (1964) did not recommend ANOVA prior to multiple comparison tests.

Is Bartlett's homogeneity test necessary?

Generally Bartlett's test is used to examine the homogeneity of variance if the number of animals in a group is 10 or more. Therefore, this test is not used in the toxicity studies with dogs, where the number of animals in the group is less. According to Kobayashi *et al.* (1998), Bartlett's test is not required to examine the homogeneity of variance, when the number of animals in a group is less.

Non-parametric type Dunnett's test

The non-parametric Dunnett's multiple comparison test has two techniques - 'joint type' and 'separate type' or Steel's test. When the Steel's test shows the highest dosage correlation, the number of animals required in the dosage groups to detect a significant difference in the low dosage group is four (Inaba, 1994; Kobayashi *et al.*, 1995). On the contrary, 'joint type' needs 15 animals in each group.

Transformation of data

If the data show heterogeneity of variance as per Bartlett's test, sometimes the data are transformed, for example to logarithmic values and then they are subjected to non-parametric tests. According to Finney (1995), "when a scientist measures a quantity such as concentration of a chemical compound in body fluid, his interest usually lies in the scale, perhaps mg/ml, that he has used; he is less likely to be interested in a summary of results relating to a transformed quantity such as the logarithm of blood concentration. If he analyzes in terms of logarithms, encouraged perhaps by an elementary but uncritical statistical textbook or by a convenient software package, he may find significant differences but to express his conclusions in meaningful numbers may be impossible. I do not assert

that a scientist should never transform data before analysis; I urge that data should be transformed only after careful consideration of all consequence". Therefore, transformation should be done cautiously.

Power of Scheffé's test

Use of Scheffé's test is discouraged in recent years because this test may not show a significant difference in the dosage groups even if the dosage groups show a difference of 60-53% compared to control group (Kobayashi *et al.*, 1997b).

Power of non-parametric tests using ranked data

In four groups setting with the highest dosage correlation, the minimum numbers of animals required in the low-dose group to detect a significant difference, compared to control, using the statistical tools of Scheffé's type, Dunn's test, Tukey type, Dunnett type, Williams-Wilcoxon test, Steel test and Mann-Whitney's *U* test are 22, 19, 18, 15, 8, 4 and 3, respectively. Therefore, in the twenty-eight-day repeated dose oral toxicity tests in rats, where the number of animals is 5/sex/group, except Steel and Mann-Whitney's *U* tests, other tests are not used. Inaba (1994) made a similar observation on the power of the above tests.

Power of Chi-square and Fisher's tests

When a finding in the animals of a control group is 0, in order to find a significant difference of the finding between the control group ($n=5$) and dosage group ($n=5$) by chi-square test, all the 5 animals in the dosage group ($n=5$) should show the finding, whereas by Fisher's test 4 animals should show the finding. When 1 animal in the control group shows a finding, even if the finding is seen in all the animals in the dosage group, a significant difference is not detected by chi-square test, but it is detected by Fisher's test. In the light of the above it may be stated that power of one-sided Fisher's test is better than the Chi-square test.

Dunnett's test is the expanded version of *t*-tests

Dunnett's test becomes *t*-test when two groups are analyzed (Kobayashi *et al.*, 1997c). Therefore, when comparing the recovery groups in the twenty-eight-day repeated dose oral toxicity tests in rats, where number of the groups is 2, it does not make any difference, whether the analysis is carried out by Dunnett test or *t*-test.

Power of Mann-Whitney's *U* test

This test is generally used for the analysis of pathology data (Kobayashi *et al.*, 1997d). A significant difference by a one-sided test is detected if the calculated *U* value is four

or less. Since one-side is expected in studies like twenty-eight-day repeated dose oral toxicity tests in rats, a one-sided Mann-Whitney's *U* test is used to analyze pathology data obtained from these studies.

RESULTS

Quantitative data

Out of 122 studies examined, 79 studies used statistical tools that follow a complicated course (tool numbers; 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 15, 16 and 17) and 43 studies used statistical tools that follow simple course (tool numbers; 1, 6, 7, 11, 13 and 14) (Table 1; Fig. 1). The statistical tools describing the method of analyzes, in the case of three or more groups and two groups were mentioned in 6 studies, whereas this description was not found in 11 studies. Only eight studies used trend test (Jonckheere, 1954). In the tool number 10, the significance level of ANOVA and Kruskal-Wallis's *H* test were set at $p=0.10$. For comparing with the control, this tool set the significance level of $p=0.05$. Tool numbers 13 and 14 did not perform Bartlett's test for testing the homogeneity of variance. Use of one-sided or two-sided test is not indicated in 87 studies. Only one study indicated use of non-parametric test.

Qualitative data

Since urinalysis data were classified into many grades, chi-square test was used to analyze these data in most of the studies. For macro- and microscopic pathological findings, Mann-Whitney's *U* test, Fisher's test and Chi-square test were used. Most of the studies did not indicate the alpha. Only the pathological findings of 3 studies were examined for dose-relationship (Table 2).

Use of a one-sided test was more common than a two-sided test in the case of analysis of both quantitative and qualitative data (Table 3).

DISCUSSION

National Toxicology Program, USA published technical reports of long-term carcinogenicity studies and short-term toxicity tests carried out with more than 500 substances in rat and mouse (NIH, 2006). Most of these studies used the statistical tools almost similar to the ones currently used to analyze the data obtained from the toxicity tests of agricultural chemicals and medical drugs (Kobayashi *et al.*, 2000b).

On examination of 122 studies, it was found that complex and easy courses of analytical techniques were used for the analysis of the quantitative data. These tools may be classified into 4 different categories. Five tools (tool

numbers; 4, 5, 8, 16 and 17) are the advanced type of the algorithm, similar to the one developed by Yamazaki *et al.* (1981). These tools include Scheffé's test, non-parametric type Dunnett's and Scheffé's tests with very low power. Six tools (tool numbers; 3, 7, 9, 10, 12 and 15) are again advanced type of algorithm developed by Sano and Okayama (1990), which can be used even if the number of animals in the groups are different. Use of the non-parametric Dunnett type test with low power is also seen in few studies. Mann-Whitney's *U* test was also used (tool number; 9) in 14 studies in order to retain the power. Three tools (tool numbers; 2, 6 and 11) are an improved version of non-parametric type Dunnett's test ('joint type') and Steel's test ('separate type'). Dunnett's or Scheffé's tests is independently used for 3 tools (tool numbers; 1, 13 and 14). Though use of Scheffé's test has the advantage of comparison of groups in various combinations, for example, control+mid dose vs. high dose, low dose+mid dose vs.

high dose, etc., it has extremely low detection power. Hence, this test is not widely used in recent years.

Yoshimura (1987) used Bartlett's test to analyze the difference in distribution of variance among the groups, where number of animals in the group is more than 10. The power of Bartlett's test decreases when the number of animals in the group is less.

Dunnett's test is the expanded version of *t*-tests, hence, it becomes *t*-test when two groups are analyzed by Dunnett's test. Therefore, for the comparison of two groups either Dunnett test or *t*-test can be used.

The most important purpose of applying statistical analysis in toxicity studies is to know whether the items estimated in the experimental group has increased or decreased compared to the control. Therefore, a one-sided test is used. Detection rate of two-sided test is half of the one-sided test, hence it is important to mention in the study report whether a one-sided or two-sided test is used. It may

Table 1. Classification of number of studies based on the statistical tools used for the analysis of quantitative data.

Tool. No.	Description of statistical tools	Number of studies
1	Dunnett's test: Three groups or more; Student or Aspin-Welch's <i>t</i> -test: Two groups	5
2	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, Steel's test	7
3	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test: Three groups or more; Student or Aspin-Welch's <i>t</i> -test: Two groups	9
4	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Scheffé's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, Non-para type Dunnett's test, non-parametric type Scheffé's test: Three groups or more; Student or Aspin-Welch's <i>t</i> -test: Two groups	10
5	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Duncan's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test	9
6	Bartlett's test, Dunnett's test, Steel's test	20
7	Bartlett's test, Dunnett's test, non-parametric type Dunnett's test	10
8	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Scheffé's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test, non-parametric type Scheffé's test	23
9	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, Mann-Whitney's <i>U</i> test	14
10	Bartlett's test, ANOVA ($p=0.10$), Dunnett's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test ($p=0.10$), Mann-Whitney's <i>U</i> test, When compared with control setting ($p=0.05$)	1
11	Bartlett's test, Dunnett's test, Steel's test	3
12	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test: Three groups or more; Student's <i>t</i> -test or Mann-Whitney's <i>U</i> test: Two groups	1
13	Dunnett's test: Three groups or more; <i>t</i> -test or Mann-Whitney's <i>U</i> test: Two groups	4
14	Dunnett's or Scheffé's tests: Three groups or more; <i>t</i> -test or Mann-Whitney's <i>U</i> test: Two groups	1
15	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test	3
16	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Jaffé's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test, non-parametric type Jaffé's test	1
17	Bartlett's test, ANOVA, Dunnett's test, Scheffé's test, Kruskal-Wallis's <i>H</i> test, non-parametric type Dunnett's test, non-parametric type Scheffé's test: Three groups or more; Student's <i>t</i> -test: Two groups	1
	Jonckheere's trend test (Not included in the number of tools)	8
	Total	122