



ヨーロッパにおける家庭用洗剤の有効成分に関する

人体及び環境リスク評価

物質名： 蛍光増白剤 **FWA-5**

(CAS 番号 **27344-41-8**)

草案

バージョン： **2003 年 11 月**

全ての権利は当社に帰属する。本出版物及びその一部を **HERA Substance Team** あるいは関連会社の書面による事前承諾がなければ電子、機械的、写真複写、記録あるいは他の方法によるいかなる型式においても使用、複写、転写、保管あるいは移動を禁じている。

この報告書の内容は、利用可能な科学情報に基づいて、可能な限り慎重に **HERA** のために専門家によって作成及び校閲された。これは情報のみを提供するものである。**HERA** は責任あるいは責務を負うことは出来ない。またこの出版物に含まれる物質の使用あるいは解釈に対し保証はしない。

1. 目次

	ページ
1. 目次.....	2
2. 要旨.....	3
3. 物質の特徴.....	4
3.1 化学構造及び組成.....	4
3.2 製造ルート.....	5
3.3 用途に関する要約.....	5
4. 環境アセスメント.....	6
4.1 環境ばく露評価 (EUSES 1.0).....	6
4.1.1 ERA に使用した物質のデータ.....	6
4.1.2 EUSES シナリオの説明、PEC.....	7
4.1.3 モニタリング調査.....	7
4.1.4 PEC の算出.....	11
4.2 環境リスク評価.....	12
4.2.1 ERA に使用した環境毒性データ.....	12
4.2.2 PNEC を推定するためのデータ評価.....	12
4.2.2.1 藻類.....	13
4.2.2.2 無脊椎動物.....	13
4.2.2.3 魚類.....	13
4.2.2.4 陸生生物.....	13
4.2.2.5 エストロゲン様作用.....	14
4.2.2.6 PNEC の推定.....	14
4.3 環境リスク特性.....	14
4.3.1 EUSES シナリオ “デフォルト”及び“HERA”のリスク特性.....	14
4.3.2 モニタリング結果のリスク特性.....	15
4.4 ERAs に対する EUSES の感度分析.....	16
4.4.1 EUSES シナリオのデフォルト対 HERA 及びモニタリング.....	16
4.4.2 経時的消費量の変動.....	17
4.4.3 選択された欧州諸国における洗濯用洗剤中の FWA-5 の使用量の変動.....	19
4.4.4 欧州内の緯度に依存した光分解の変動.....	21
4.5 結論.....	23
5. ヒト健康リスク評価.....	25
5.1 FWA の消費者ばく露.....	25
5.1.1 製品の種類.....	25
5.1.2 消費者との接触シナリオ.....	25
5.1.3 消費者の推定ばく露量.....	25
5.2 有害性評価.....	28
5.2.1 利用可能な毒性データの要約.....	28
5.2.1.1 急性毒性.....	29
5.2.1.2 刺激性／腐食性.....	31
5.2.1.3 反復投与毒性.....	33
5.2.1.4 遺伝毒性.....	34
5.2.1.5 発がん性.....	37
5.2.1.6 生殖毒性及び発生毒性.....	38
5.2.1.7 追加データ.....	40
5.2.2 重要なエンドポイントの識別.....	44
5.2.3 NOAEL の決定.....	45
5.3 リスク評価.....	45
5.3.1 ばく露マージン (MOE) の算出.....	45
5.3.2 リスク特性.....	46
5.4 考察及び結論.....	47
6. 参考文献.....	48
7. 本報告書の寄稿者.....	52

2. 要旨

FWA-5 は蛍光増白剤 (**FWA**) として主に **0.02~0.1%** の濃度範囲で家庭用洗剤に使用され、より低い濃度で繊維や紙にも使用される。

FWA-5 の最終運命及び環境リスク特性を明らかにし、評価するためにスイス技術研究所 (**ETH**) 及び化学工業会によって大規模な調査プログラムが実施された。

DSBP 型 **FWAs** は水系において速やかに異性化され、続いて **28** 日以内に **70%** 以上が光分解されることを示した。同定された **2** 種類の光分解生成物は、**OECD** ガイドライン **301F** に従って、易分解であった。

総合データベースから、**EUSES** (欧州化学物質影響評価システム) **1.0** のデフォルト値と同様に洗剤のための **HERA** シナリオを用いて環境リスク評価 (**ERA**) を実施することが可能であり、またスイス及びドイツの **18** 箇所の河川から得たモニタリング値と比較することが可能である。計算/測定した環境コンパートメント (水系、底質、土壌、大気) の全ての結果は、**PEC/PNEC** 比が **1** 未満であった。これらの調査結果は、オランダ **RIVM** (オランダ国立環境保護庁) によって確認された。**EUSES** デフォルト、洗剤のための **HERA** シナリオおよびモニタリングデータの比較から、洗剤のための **HERA** シナリオの方がモニタリングデータより低いものの、**EUSES** デフォルトよりは近かったことを確認した。

消費者製品の用法から推定されたばく露量は、**FWA-5** の推定内部ばく露の総計が推定全身濃度 (**SED**) で **1.03 μ g/kg/日** であったことを示し、これは全て適切な皮膚及び経口ばく露によるものであったことを意味している。吸入ばく露は無視できるほどごくわずかであると判断される。**FWA-5** を含む製品に消費者が生涯ばく露すると仮定した場合、重要なエンドポイントはラットを用いた一生涯混餌投与試験から選択され、当該 **NOAEL** は **190mg/kg/日** であった。

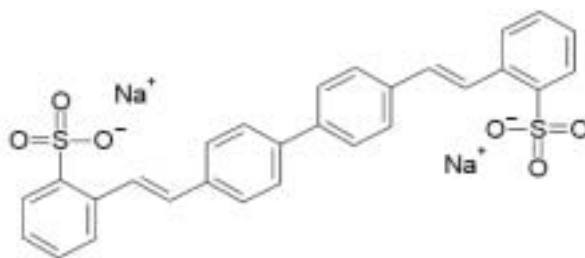
FWA-5 の人の推定ばく露量は、**>330,000** のばく露マージンを示す。リスク特性は、これが毒性データベース及び外挿における不確実性を全て補うのに十分な差があることを示唆し、**FWA-5** が消費者製品の使用において安全であるという結論を支持する。

入手データから、**FWA-5** を洗剤として使用した場合、人あるいは環境に影響を及ぼさないものと判断することができる。

3. 物質の特徴

3.1 化学構造及び組成

FAW-5 の CAS 名は **Benzenesulfonic acid, 2,2'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyldi-2,1-ethenediyl)bis-, disodium salt** で以下の構造式を有する。



有効成分の純度は>98.5%である。主な副生成物は **Methylene-bis-benzenesulfonic acid, 2,-([1-biphenyl]** であり、同定されたマイナー生成物は **benzenesulfonic acid, 2,-([1-biphenyl]** の誘導体で構成される。文献によると、FWA-5 はしばしば **DSBP (Distyrylbiphenylsulfonate)** に引用される。

物理化学的データの要約

試験	方法	結果	引用文献	信頼性 (Klimisch*)
一般名		FWA-5	1 [HEDSET]	
化学名		Benzenesulfonic acid, 2,2'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyldi-2,1-ethenediyl)bis-disodium salt	1 [HEDSET]	
CAS 番号		27344-41-8	1 [HEDSET]	
EC 告示番号		—		
EINECS 番号		248-421-0	1 [HEDSET]	
物理的状态		黄色粉末		
密度	EEC 84/449/A	1490 kg/m³	6[CIBA-GEIGY]	1b
分子量		562.58 g/mol	1 [HEDSET]	
融点	OECD102	>300°C	2 [CIBA-GEIGY]	1b
沸点		n/a		
蒸気圧	OECD104	<7E-16 Pa (25°C)	3[CIBA-GRIGY]	1b
オクタノール／水分配係数 [log10]	OECD107	-23.2 (pH6.8, 25°C)	4[CIBA-GEIGY]	1b
水溶解度[mg/l]	OECD105	17600 (20°C)	5[CIBA-GEIGY]	1b
脂肪への溶解度	OECD116	<0.05 mg/100g 脂肪 (37°C)	7[CIBA-GEIGY]	1b
pH		10.4 (50 g/L 溶液; 20°C)		
pKa (遊離酸)	OECD112	-2.5>pKa>-3.0	8[CIBA-GEIGY]	1b
水中安定性	OECD111	T_{1/2} = >1 年 (pH4-9)	9[CIBA-GEIGY]	1b

3.2 製造ルート [Ullmann, 1991]

Ullmann の *Encyclopedia of Industrial Chemistry* によれば、**Distyrylbiphenylsulfonate** **FWAs** の製造は、原油の精製中に他の芳香族化合物と一緒に産生される **biphenyl** (ビフェニール) から始まる。それが塩化水素及びホルムアルデヒドと反応して中間体の **4,4'-bis(chloromethyl)biphenyl** を産生し、**trimethylphosphite** と反応して **4,4'-bis(dimethoxyphosphonomethyl)biphenyl** を産生する。この左右対称の **biphenylphosphonate** は、**benzaldehyde-2-sulphonic acid** の 2 分子と反応し、**2-chlor-benzaldehyde** 及び **soudium sulphite** から産生される化合物と反応する。有効成分の含有量は約 90%、さらに<1.2%の副生成物で構成され、塩化ナトリウム及び水で平衡を保っている。

チバスペシャルティケミカルズ社はヨーロッパにおける **FWA-5** の唯一の生産者である。生産量は 1000t/a 以上であり、**FWA-5** は高生産量 (HPV) 製品として通知を受けた。1998 年のヨーロッパにおける使用量は約 600 トンであった:これは市況によって年々変化する。

3.3 用途に関する要約 [Kramer, 1992]

FWA-5 は、**Distyrylbiphenylsulfonate** を基本とする蛍光増白剤 (FWA) である。

FAW-5 は、古典的なスチルベントタイプの蛍光増白剤よりもより強く増白する。**FWA-5** はセルロース誘導体繊維と高い親和性があり、また塩素に対し安定である。

この蛍光増白剤の 90%以上は、0.02~0.1%の濃度範囲で家庭用洗剤として使用されており、繊維及び紙の中では平衡である。それはフラボン酸タイプの **FWAs** と一緒にも使用される。製剤の外観を良くするために、0.002~0.05%が適用されるが、これらの用途は重要ではない。

DSBP とジスルホフラボン酸タイプの **FWAs** の混合は、これらの環境運命が異なっているため、適切ではない。

DSBP は、無色の直接木綿染料のように作用する。高い共役電子系、平面性の重度及びスルホン酸塩は木綿との親和性を保証する。染色に関する拡散及び吸着過程の理論は詳述されている [McGregor, 1974], [Rattee et al, 1974]。浸透性マトリックスモデルに従って、木綿繊維は風化したスポンジとみなすことができ、互いにつながった細孔の迷路の剛性マトリックスが存在する [Bikales et al, 1971]。細孔は水で満たされ、**FWA** はこれらに進入し、細孔の壁の表面を拡散して繊維に浸透する。**FWA** 分子は細孔の水相に進んで時々結合部位と衝突し、結合し、その結果固定化する。しかしながら、**FWA** 分子は一定の時間後、結合の強さに依存して脱着し、水相に再突入し、繊維の内部に向かってその動きを再開する。結合部位の性質は、十分に理解されていない。

洗濯物は、そのライフサイクル中に 100 回前後洗濯される。各洗濯過程に繊維における濃度に依存して動的平衡が生じ、**FWAs** 及び他の多くの媒介変数を与える。繊維のライフサイクル中に外観の白さが増加すると判断される。

測定結果 [Ciba, Internal Report]は、DSBP の平均 50～75%が繊維に吸着し、それらが廃棄及び／または焼却されるまで残っていることを示した。

FWA-5 は、一般に使われている消費者製品に含まれるため、環境コンパートメントの水、底質及び土壌に広く分布することが考えられる。

4. 環境アセスメント

4.1 環境ばく露評価

4.1.1 環境リスク評価 (ERA) に使用した物質のデータ

試験	結果	引用文献	信頼性 (Klimisch*)
一般名	FWA-5	1 [HEDSET]	
CAS 番号	27344-41-8	1 [HEADSET]	
分子量 [g/mol]	562.58	1 [HEASSET]	
融点 [°C]	>300°C	2 [CIBA-Geigy]	1b
沸点 [°C]	n/a		
蒸気圧 (25°C) [Pa]	<7E-16 (25°C)	3 [CIBA-Geigy]	1b
オクタノール／水分配係数 [log10]	-2.32 (pH 6.8, 25°C)	14 [CIBA-Geigy]	1b
水溶解度 [mg/l]	17600 (20°C)	5 [CIBA-Geigy]	1b
ヘンリー定数	<1E-15 (25°C)	na	na
Koc	125 L*kg ⁻¹	14 [CIBA-Geigy] 15 [Kramer]	
陸上における総トン数	600	10 [CIBA-Geigy]	
分解性	生分解性はなかったが、光分解を受け、次に代謝物の生分解性がおこる	11 [Novartis]	1d
本質的生分解性 (OECD 302B)	32%吸着	14 [Kramer]	
空気中に放出される量	0		
水中に放出される量	約 44%	14 [Kramer]	
汚泥中に放出される量	約 56%	14 [Kramer]	
排水処理場に放出される量	0	11 [Novartis]	
引用文献 :			

* : Klimisch et al, “信頼性カテゴリーの基準” (1997) に準じた。

4.1.2 欧州化学物質影響評価システム (EUSES) シナリオの説明

EUSES (欧州化学物質影響評価システム) は、TGD [TGD, 2003] に詳述されている数理モデル及び評価工程を含むソフトウェアである。このモデルは環境へのリスクを明らかにするために、環境コンパートメント中の水系、汚泥、底質および土壌中の化学物質の分布を推定する。

最初に、EUSES 1.0 及び TGD [TGD, 2003]、Part IV、IC-5 個人/家庭用及び IC-6 公用地 “石鹸、生地の洗浄、皿の洗浄及び表面洗浄物質の環境中への放出に関するアセスメント”、p.21-28 (EUSED に準拠したデフォルト値) によって示されているデフォルトを HERA 指針書、2002 年 4 月、2.6 HERA “洗剤シナリオ”、p.29-31 及び付属書 E [HERA, 2002] に記載されている通り、家庭用洗剤 (洗剤のためのシナリオ) のモニタリング試験を通して得られた緻密なパラメータと比較する。

シナリオデフォルト: EUSES に準拠したデフォルト値 [TGD, Part II, 2002]

- 下水処理場への連結率 (下水道普及率) は 80%
- FWA-5 の 40% は繊維に取り込まれ 60% を流出
- 地域は陸上における総トン数の 10%
- 地方の総トン数は因子 4 に増加

シナリオ HERA: 洗剤のためのシナリオ [HERA、方法についての指針書、2002 年 4 月 22 日、p. 29-31]

- 下水処理場への連結率 (下水道普及率) は 80%
- FWA-5 の 40% は繊維に取り込まれ 60% を流出
- 地域は陸上における総トン数の 7%
- 地方の総トン数は因子 4 ではなく因子 1.5
- 56% の汚泥吸着測定値を入力
- 光分解の入力 (28 日以内に >70%)

4.1.3 モニタリング試験

蛍光増白剤 (FWAs) は一般的に OECD ガイドライン 301 に準拠して生分解性試験を行うと易分解ではないと考えられている。FWAs は洗剤、紙/板製品及び繊維に広く使用されており、その結果として環境中に広範囲に分布する。環境運命のアセスメントに関しては技術的情報や環境情報を有する FWAs 類の 4,4'-distyrylbiphenyl derivatives (DSBP) に関して深く掘り下げて行った。スイスにおける野外調査では、河川及び湖において、速やかに光反応を引き起こすことが判明した。この光分解によって最終的に 2 種類の生成物、benzaldehyde-2-sulphonic acid salt 及び dihiphenyl-4,4'-dialdehyde が生成する。両光分解生成物は OECD ガイドライン 301F において易分解であった。従って、分解過程は 2 段階

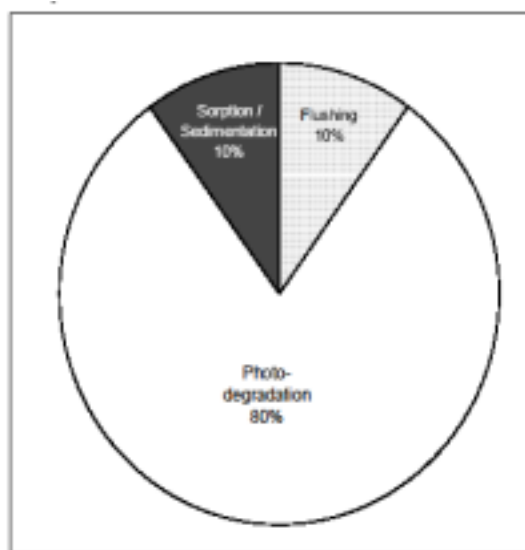
で構成され、光分解に続いて生分解がおこる。DOC の減少は、**distyrylbiphenyl** 誘導体が生分解されうることを示している [Richner et al, 1999]。

4.1.3.1 方法及び結果

distyrylbiphenyl disulfonic acid disodium salt は、高い水溶解性を示し、**Kow** は非常に低く、生物濃縮の可能性は極僅かである。蒸気圧は非常に低く、その結果としてヘンリー定数も低いため、**DSBP** は大気中に拡散しない。さらに、この物質は加水分解を受けない。このことから、最終運命のアセスメントは環境コンパートメントの水系、汚泥、底質及び土壤に限定することができる。

FWAs は太陽光線にばく露された直後に、第 1 段階として光異性化する。データは水に溶解させた **DSBP** が太陽光線にばく露された後、数分以内に光異性体に変換されることを示している。15%が非蛍光性の **E,Z** 異性体に変換されるのに対し、蛍光性の **E,E** 異性体は 85% 残る。

FWAs は河川や湖の有光層において顕著に光分解をうけることが知られている。光分解の動態データは良く知られており、種々の太陽光ばく露条件下で光分解の予測が可能である。スイスの **Greifensee** 湖及び **Glatt** 川における野外調査によって最悪条件下である人口密集地域の光分解率とその程度が明らかになった。夏における **Greifensee** 湖の **DSBP** 鉛直濃度



プロファイルは有意な光分解が起ることを示している。同様に冬の **Glatt** 川において 28 日以内に 70% 以上が光分解されたことを示した。夏の快晴日において、70%の光分解がわずか 1.5 日後に達成された。有用な水文献データが存在している **Greifensee** 湖におけるプロジェクトによって、実環境条件下における **DSBP** の総減少量と物質収支が明らかになった。物質収支は **DSBP** の 80%が光分解によって分解されたことを示した。残りの 20%は、流水及び吸着/堆積に割り

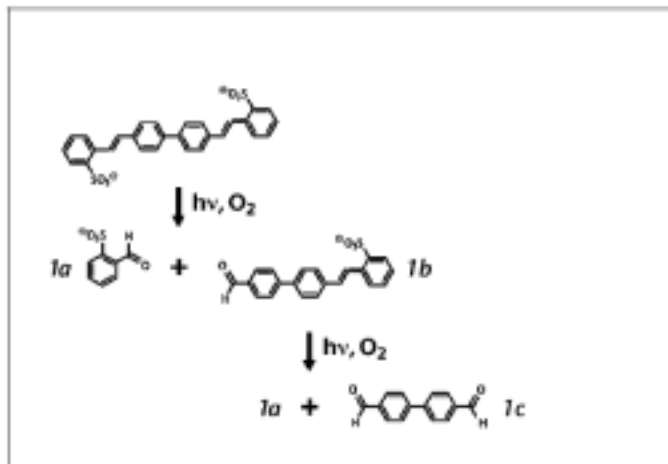
当てられる [Stoll, 1996]。主要な除去過程である光分解は、その作用機序及び光分解生成物に関する疑問点を呈する。

光分解は最初に主要生成物 **1a (benzaldehyde-2-sulphonic acid salt)** を生成し、光に不安定な中間体 **1b** がゆっくりした速度で分解し、次に主要な生成物 **1c (diphenyl-4,4'-dialdehyde)** を産生する。両光分解生成物は、**OECD** ガイドライン **301F** 条件において易分解であった。

Diphenyl-4,4'-dialdehyde は不安定であり、24 時間以内に酸化して

diphenyl-4,4'-dicarboxylic acid (1c, 酸化物)になる [Richner et al, 1999]。

光分解経路



4.1.3.2 天然水における FWA-5

水域コンパートメントのデータを評価するためにドイツ FWA モニタリングプログラムが 1993 年に始動した [Hochberg et al, 1997]。サンプリングは、1993 年 8 月と 10 月の間にドイツの代表的な 5 箇所の下水処理場 (STPs) について行った。サンプルは、TEGEWA によって組織された界面活性剤—モニタリング研究の枠組みにおいて地方当局によって毎日採取された。5 箇所の川 (2 箇所は東ドイツに位置する) は、地質学的及び河川流量の特徴を考慮した広範な採水ポイントである。最悪のケースの条件を得るために、人口密集地域の集水地域を含む STPs を有する小さな川を選択した。STPs の上流及び下流からサンプルを採取し、結果を以下に示した。

河川名	STP 上流	STP 下流
Isar	51 ng/L (s=23, n=7)	27 ng/L (s=19, n=7)
Wupper	51 ng/L (s=53, n=7)	117 ng/L (s=76, n=7)
Leine	61 ng/L (s=29, n=7)	A 地点 : 85 ng/L (s=52, n=7) B 地点 : 134 ng/L (s=112, n=7)
Chemnitz	157 ng/L (s=110, n=7)	A 地点 : 144 ng/L (s=102, n=7) B 地点 : 258 ng/L (s=173, n=7)
Teltow-Kanal	23 ng/L (s=9, n=7)	A 地点 : 98 ng/L (s=66, n=7) B 地点 : 142 ng/L (s=122, n=7)

s : 標準偏差

n : 測定に用いたサンプル数

もう一つのスイスモニタリングプログラムは、スイスの水質データを補充するために、1993

年にチューリッヒスイス連邦工科大学によって実施された [Stoll 1997]。サンプリングについては、現在の国家プログラム (NADUF) のサイトが利用可能である。11 の河川がスイスの異なる 3 種類の水域を含むように選択された。

- I 人の活動の影響が少ないアルプスの河川
- II 湖を伴った人の活動が変化するスイス高原の大河川
- III 高い人口密集地域を伴った小さな河川

10 箇所のサンプリング地域からそれぞれ 2 週間混合サンプルを 13 サンプル収集し (1995 年 1 月から 1996 年 1 月まで)、分析した。

群	河川名	90%点 [ng/L]	平均 [ng/L]	範囲 [ng/L]	s	n
I	Rhine (1A)	36	23.5	11.3-40.8	9.9	13
I	Saane (5)	34	28.1	17.9-44.9	7.1	13
I	Rhone (6A)	61	41.6	18.9-71.2	14.8	13
II	Aare (4A)	35	23.5	11.4-42.4	10.1	11
II	Aare (4B)	56	43.3	24.0-65.7	11.2	12
II	Aare (4C)	85	70.8	52.9-87.0	15.5	6
II	Rhine (1B)	60	43.1	25.7-65.8	13.0	13
II	Rhine (1C)	210	151.3	46.2-539.5	136.6	12
II	*Rhone (6B)	683*	358.3*	59.0-821.1	224.0	13
III	Thur (2)	154	114	47.1-190.8	34.4	12
III	Glatt (3)	869	633.9	339.8-1090.7	211.0	13

* : FWA-5 の製造場の下からサンプリング

s : 標準偏差

n : 分析に用いたサンプル数

集水区域の人口密度が非常に高いスイスの Glatt 川は、“唯一”ではないが、ヨーロッパにおける最悪のケースのシナリオを示す [Stoll 1997]。希釈係数は 2.5 未満である。90 パーセンタイル値は 869ng/L で平均 634ng/L 及び中央値が 634ng/L である。

FWA-5 の製造場の下に位置する Rhone 川は、683ng/L の 90 パーセンタイル値、358.3 ng/L の平均及び 299 ng/L の中央値を有する。この FWA-5 の製造場付近は高い濃度で推移する。Glatt 川を源とする全ての最大濃度及び FWA-5 の製造場付近の濃度は、最悪のケースを示している。

ドイツ及びスイスにおいてモニターした全ての川では、約 50ng FWA-5/L の中央値を有し、FWA-5 の濃度は非常に低いことを示している。モニターした濃度は、セクション 4.4.1 感度分析において EUSES 1.0 及び HERA シナリオと比較される。

4.1.3.3 湖の底質モニタリング

湖の底質モニタリングは Greifensee 湖で行われた。柱状堆積物の分析結果は、1993/94 に 800ng FWA-5/kg 底質の最大濃度を示した。トラップした 13 のセディメントトラップサンプルの分析結果は、平均 666 ng/kg で 100~1632 ng/kg 底質の範囲の濃度を示した。得られた最高値、すなわち 1632ng FWA-5/kg 底質 [Stoll, 1997: Tables A10 and A21, p 107 and 115] をリスク評価に使用した。Greifensee 湖が、ヨーロッパにおける最悪のケースの地域 [Stoll, 1997] を示すことから、この方法は妥当なものであると考えられる。

4.1.3.4 結論

FWAs の最終運命及び環境リスク特性を明らかにし評価するために、スイス技術研究所 (ETH) 及び化学工業会によって大規模な調査プログラムが、実施された。

DSBP 類の FWAs は、速やかに異性化され、続いて 28 日以内に 70%以上が光分解されたことが科学的に確認された。2 種類の同定された光分解生成物は、OECD ガイドライン 301F に準拠して易分解であった。ドイツ及びスイスにおける 20 箇所以上の河川及び湖で測定した平均濃度は、20~644 ng/L の範囲で中央値は約 50 ng FWA-5/L である。

4.1.4 予測環境濃度 (PEC) の算出

2 種類のシナリオは、地方及び地域のコンパートメントについて、次の PECs を示す。

地方のコンパートメントにおける FWA-5 の分布	シナリオデフォルト	シナリオ HERA
乾燥汚泥中の濃度 [mg/kg]	0.0084	0.0009
河川表層水の PEC [mg/l]	0.018	0.0001
土壌 30 日の PEC [mg/kg]	3E-08	1E-06
底質の PEC [mg/kg]	0.001	0.0008
STP の PEC [mg/l]	0.164	0.0076

地域のコンパートメントにおける FWA-5 の分布	シナリオデフォルト	シナリオ HERA
表流水の PEC [mg/kg]	0.0018	0.00024
土壌の PEC [mg/kg]	3E-08	0.00033
底質の PEC [mg/kg]	0.001	0.00014

シナリオデフォルト (EUSES に準拠したデフォルト値) 及びシナリオ HERA (洗剤のためのシナリオ) の計算値は、双方とも環境モニタリングデータと比較して小さい値を示す。それにもかかわらず、シナリオ HERA (洗剤のためのシナリオ) は、シナリオ

デフォルト（EUSES に準拠したデフォルト値）よりもモニタリングデータに近かった。このことはセクション 4.5 で考察する。

4.2 環境リスク評価

4.2.1 環境リスク評価（ERA）に使用した環境毒性データ

試験の種類	試験法	結果	引用文献	信頼性 (Klimisch*)
<u>水生生物</u>				
藻類の LC50 値 [mg/l]	OECD 201	8	15 [RCC]	1a
ミジンコの LC50 値 [mg/l]	OECD 201/ I	>1000	16 [RCC]	1a
魚類の LC50 値 [mg/l]	OECD 203	76	17 [Ciba-Geigy]	1a
別の魚類の LC50 値 [mg/l]		130-550	18 [Ciba-Geigy]	2-4
藻類の NOEC [mg/l]	OECD 201	3.1	15 [RCC]	1a
ミジンコの NOEC [mg/l]	OECD 202/ II	7.5	19 [RCC]	1a
魚類の NOEC (28 日) [mg/l]	OECD 204	1	20 [RCC]	1a
<u>陸生生物</u>				
植物の LC50 値 [mg/l]		—		
ミミズの LC50 値 [mg/l]	OECD 207	>1000	21 [CIBA-GEIGY]	1a
微生物の LC50 値 [mg/l]		—		
植物の NOEC [mg/l]				
ミミズの NOEC [mg/l]	OECD 207	1.37	21 [CIBA-GEIGY]	1a
微生物の NOEC [mg/l]		—		
<u>WWTP 微生物</u>				
EC50 [mg/l]	OECD 209	>100	22 [CIBA-GEIGY]	1a
特定の細菌		なし		
EC10 [mg/l]				

* : Klimisch et al, “信頼性カテゴリーの基準” (1997) に準じた。

4.2.2 FWA-5 の予測無影響濃度（PENC）を推定するためのデータ評価

ミジンコ及び藻類の長期毒性試験データ（NOEC 値）が存在する。魚類を用いた 28 日間毒性試験における NOEC は 1 mg/L であり、最も感受性が高かった。TGD (p.101) に準拠して行われた長期毒性試験は、魚のライフサイクルにおける最も感受性の高いステージで試験していないため、適切ではないと判断される。従って、魚を用いた 28 日間毒性試験は、慢性毒性の結果を示していると判断されなかったため、リスク評価では採用しない。

4.2.2.1. 藻類

緑藻 (*Scenedesmus suspicatus*) を用いて実施した 48 時間及び 96 時間ばく露試験が利用可能である。エンドポイントは生長率であった。結果は、NOEC (96 時間) が 3.1mg/L、72 時間 EC₅₀ 値 (生長) が 10mg/L 及び 96 時間後の EC₅₀ 値が 8mg/L であった。藻類は急性試験において最も感受性が高かったが、慢性試験における感受性は魚類より劣る。

4.2.2.2 無脊椎動物

無脊椎動物について、オオミジンコ (*Daphnia magna*) を用いた急性及び慢性試験が利用可能である。急性毒性は、>1000 mg/L であったため、藻類及び魚よりもはるかに感受性が低かった。生存率及び生殖性をエンドポイントとした慢性毒性における NOEC は 7.5mg/L であったため、藻類と同じくらいの感受性であった。NOEC 濃度 (設定濃度 10mg/L) におけるばく露濃度は設定濃度の 75% であり、7.5mg/L が有効な NOEC 値である。

4.2.2.3 魚類

急性毒性はゼブラフィッシュ (*Brachydanio rerio*) (LC₅₀: 76~130 mg/L) 及びニジマス (LC₅₀: 120~450 mg/L) のデータがある。

28 日間にわたる半止水式長期試験の結果から、ゼブラフィッシュが感受性の高い種であると判断された。エンドポイントは死亡率、中毒症状、体長及び体重であったが、明確な用量反応相関性はみられなかった。死亡率は 0.32~100mg/L の濃度で 0~20% の間で認められたが、明白な用量反応相関性はみられなかった。平均体重は 32mg/L で有意に減少し、平均体長は 100mg/L で有意に減少した。これらの結果は生物学的利用性の低下を示した。同濃度及びより高い濃度の全群において中毒症状が認められたため、最小作用濃度 (LOEC) は 3.2mg/L であると判断された。NOEC は 1mg/L であると判断された。しかしながら、上述したように、魚を用いた長期試験は、魚の最も感受性の高いステージにおいて試験していないため、慢性値として採用しなかった。

4.2.2.4 陸生生物

工業用化学製品の陸生生物の毒性について、限定された数の試験計画のみ利用可能であった。そのため、現在のところ、ミミズの試験結果のみ利用可能である。弛緩及び生存率をエンドポイントとした 14 日間の試験は、土壌の LC₅₀ >1000mg/kg 及び、NOEC 1.67mg/kg を示した。全ての値は、設定濃度に基づいている。被験物質による明確な用量反応関係は認められなかった。死亡率が 12.5%~30% の間で変動するわずかな毒性影響のみが 1.37~1000mg/kg 土壌の試験濃度範囲で観察された。

4.2.2.5 エストロゲン様作用

エストロゲン活性は、環境中に流出する全ての化学物質における懸案事項である。我々は FWA-5 を 188 種の天然及び天然以外の化学物質 [Blair et al, 1999] 構造の一覧と慎重に比較した結果、類似性を見出すことができなかった。ラットを用いた *in vitro* エンドクリン及びアンドロゲン様作用を試験した結果、明らかな作用は認められなかった (5.2.1.7 追加データを参照)。

4.2.2.6 予測無影響濃度 (PNEC) の推定

2 種類の慢性試験 (藻類及びミジンコ) から、ミジンコの方がわずかに低感受性であった。従って、藻類の値を PNEC の算出に使用した。魚の慢性毒性は考慮に入れることができなかった。そのため、TGD に従って査定因子を 50 とし、NOEC に適用した。

	NOEC	査定因子	PNEC
水生生物	3.1 mg/L	50	0.06 mg/L
底質生物	パーティション法	--	0.038 mg/kg
陸生生物	1000 mg/kg	1000	1 mg/kg
微生物	300 mg/L	100	3 mg/L

4.3 環境リスク特性

4.3.1 EUSES シナリオ “デフォルト” 及び “HERA” のリスク特性

EUSES 1.0 の計算プログラムは次の結果を示す。

項目	シナリオデフォルト	シナリオ HERA
RCR 河川表層水	地域	0.029
	地方	0.292
RCR 土壌	地域	2.8E-08
	地方	1E-05
RCR 底質	地域	0.0284
	地方	0.374
RCR STP	地域	--
	地方	0.016

環境リスク評価 (ERA) は、シナリオデフォルト (EUSES に準拠したデフォルト値) 及びシナリオ HERA (HERA により示唆された洗剤のためのシナリオ) について

実施した。FWA-5の全ての危険率は、最悪の条件下においてさえも全ての環境コンパートメントにおいて1未満であったことから、洗剤でFWA-5を使用することによる環境リスクは小さいものと判断される。

4.3.2 モニタリング結果のリスク特性

利用可能な代表的なデータベースは、ヨーロッパの20箇所以上の河川及び湖から得たデータが有効であり、水生コンパートメントに限定される。

水生コンパートメントにおける RCR

地方	0.005
地域	0.0008

底質については、スイスの“Greifensee”湖から得たごくわずかな結果のみ利用可能である。

Greifensee は、極めて高い人口密度の集水地域を含む区域にあるため、ヨーロッパの最悪のケースのシナリオを表す。

FWA-5の湖の底質（柱状堆積物及びセディメントトラップ）中の最高実測濃度は1632 ng FWA-5/kgであり、次の結果を導き出した。

底質の RCR 0.0016

もし汚泥が肥料として使用された場合、最終的に土壌におけるリスクが問題となる。現時点では利用可能なデータは存在しない。しかしながら、スイス連邦水資源及び水質汚濁規制研究所において試験が進んでいる。結果は2003年の前期に利用可能になるだろう。その間、パーティション法による値が適用される。

土壌における RCR 結果は未だ利用できないが、<0.0001であると予測される

4.3.3 結論

EUSES 1.0 及びモニタリングを用いた数理的モデル化から得た利用可能な全てのPEC/PNEC比（計算値と実測値）は、全ての環境コンパートメントにおいて1未満であった。従って、FWA-5は環境に及ぼす影響はないものと判断された。

4.4 FWA-5 における環境リスク評価 (ERAs) に対する EUSES の感度分析

4.4.1 EUSES シナリオの“デフォルト”対“HERA”及びモニタリング

セクション 4.1.2 “EUSUS シナリオの説明”において、デフォルトと HERA の特定シナリオとの間の差異が示された。さらに、ここで行った本感度分析ではモニタリング値についても検討した。

シナリオデフォルト：EUSES に準拠したデフォルト値 [TGD, Part II, 2003]

- FWA-5 の 40% が繊維に取り込まれ、60% を流出。
- 地域はヨーロッパ大陸の総トン数の 10%
- 地方の総トン数は因子 4 に増加
- 汚泥/水分配係数 (計算値)

シナリオ HERA：洗剤のためのシナリオ [HERA, 方法についての指針書, 2002 年, p. 29-31]

- FWA-5 の 40% が繊維に取り込まれ、60% を流出。
- 地域はヨーロッパ大陸の総トン数の 7%
- 地方の総トン数は因子 4 ではなく、因子 1.5
- 56% の汚泥吸着測定値を入力
- 光分解を入力 (28 日で >70% 分解)

EUSES デフォルトシナリオ及び HERA 洗剤のためのシナリオから得た PEC 結果と有効なモニタリング結果との比較を以下の表に示す。

2 種類のシナリオから得た地方及び地域のコンパートメントにおける PECs を以下に示し、モニタリングデータと比較した。

地方コンパートメントにおける FWA-5 の分布	シナリオデフォルト	シナリオ HERA	モニタリング ¹⁾
乾燥汚泥中の濃度 [mg/kg]	0.0084	0.0013	na ²⁾
河川表層水の PEC [mg/l]	0.018	0.0029	0.000322
土壌 30 日の PEC [mg/kg]	9E-12	2E-06	3)
底質の PEC [mg/kg]	0.014	0.0008	0.0016
STP の PEC [mg/l]	0.164	0.026	na

- 1) モニタリングデータの 90 パーセンタイル値を示す地方濃度
- 2) na = 該当なし
- 3) 試験はスイス連邦水資源及び水質汚濁規制研究所において実施中である。結果は 2003 年末を予定。

地域コンパートメントにおける FWA-5 の分布	シナリオデフォルト	シナリオ HERA	モニタリング ¹⁾
河川表層水の PEC [mg/l]	0.0018	0.00027	0.000049
土壌の PEC [mg/kg]	3E-08	0.00035	2)
底質の PEC [mg/kg]	0.001	0.00016	0.0016

- 1) モニタリングデータの中央値を示す地域濃度
- 2) 試験はスイス連邦水資源及び水質汚濁規制研究所において実施中である。結果は 2003 年末を予定。

リスク特性：

項目		シナリオ EUSES	シナリオ HERA	モニタリング
RCR 河川表層水	地域	0.029	0.004	0.0008
	地方	0.294	0.046	0.0054
RCR 土壌	地域	2.5E-08	3.5E-04	na
	地方	1E-05	1.7E-06	na
RCR 底質	地域	0.0284	0.004	0.0016
	地方	0.374	0.059	0.0016
RCR STP	地域	--	--	--
	地方	0.055	0.0086	na

FWA-5 の危険率がデフォルト値及び最悪の条件を考慮しても全ての環境コンパートメントにおいて 1 未満であることから、洗剤中に FWA-5 を使用しても、環境リスクは低いと結論できる。HERA シナリオは、物質に特異的な追加データを基にしているため、より現実的であり、EUSES のシナリオより約 6 倍現実的な値となっている。ヨーロッパの最悪のケースとして Glatt 川を代表とするモニタリングデータにおいては、デフォルトモデルと比較して 35~470 倍のひらきが見られる。

従って、EUSES 1.0 を用いた数理的モデルは、実情を一桁以上過小評価する。モニタリングから得た RCR の結果は、0.006 未満であり、実際には十分安全域内である。

4.4.2 ヨーロッパにおける消費量の変動

一人当たりの kg で表現した家庭用洗剤の年間消費量は年々わずかな変動を示す。同じことが家庭用洗剤の主成分についても言える。蛍光増白剤 (FWA) は、洗剤生産者の販売促進コンセプトと同様、ファッション傾向及び市場普及率に影響を受ける化学物質である。結果として、FWA-5 の濃度は水生コンパートメントにおいて大きく変動する。HERA リスク評価においては 1998 年の消費量を使用することで合意された。それは数理的モデル化がモニタリングデータと一致しない状態を招いた。数理的モデル化で使用された消費量は 600 トン (1998 年の消費量) であり、FWA-5 の年間消費量は、1 年間当たり 500~900 トンの範囲である。1993 年に 7 箇所のドイツの河川で行われたモニタリング中の消費量は約 900 トンであり、1995 年にスイスで行われた 11 箇所のモニタリング中の消費量は約 800 トンであった。

消費量に対する EUSES データの標準化は、次表のような地域における河川表層水の濃度を推定する。

年度	欧州における FEA-5 の消費量	EUSES*シナリオデフォルト/ HERA [ng/L]	モニタリング*中央値 [ng/L]	モニタリング* 75%点 [ng/L]	モニタリング* 90%点 [ng/L]
1993	約 900 トン	(2700~27000)	(56)	(145)	(362)
1995	約 800 トン	(2400~24000)	50	129	322
1998	約 600 トン	1800~18000	(40)	(97)	(240)

*：括弧内の数値は測定数から外挿である。

年間消費量の差は約±20%の変動幅を有する。この変動幅は、環境コンパートメントにも波及すると思われる。

モニタリングデータの分布は、平均 (50ng/L) 及び 75 パーセンタイル値 (129ng/L) は非常に低濃度であったが、90 パーセンタイル値は非常に高い値を示した (322ng/L)。TGD は 90 パーセンタイル値及び中央値から地方及び地域の PEC's を計算することを提案している。

1998 年の消費量に基づいたモニタリングデータで規格化した河川濃度を以下に示す。

出典	地方	地域
EUSES 1.0, シナリオデフォルト	18000ng/L	1800 ng/L
EUSES 1.0, シナリオ HERA	2900 ng/L	270 ng/L
モニタリングデータ	240 ng/L*	40 ng/L**

*：地方の PEC は 90 パーセンタイル値を用いてモニタリングデータから得た [TGD, 2003]

**：地域の PEC は中央値から得た [TGD, 2003]

規格化は EUSES の計算値とモニタリングデータとの差を増加させ、EUSES デフォルトは FWA-5 の濃度を地方 PEC で 75 倍及び地域 PEC で 45 倍過大評価してしまう。従って、年間消費量の変動 (±20%) は無視することができる。

これらの調査結果は、HERA シナリオと同様に“デフォルトシナリオ”が保守的な見積もりであることを示している。なぜなら、デフォルトの PEC はモニタリング結果と比較して 45~75 倍大きな値を示しているからである。これは、年間消費量の変動よりもシナリオによる違いの方がリスク評価の結果によりいっそう影響していることを示している。

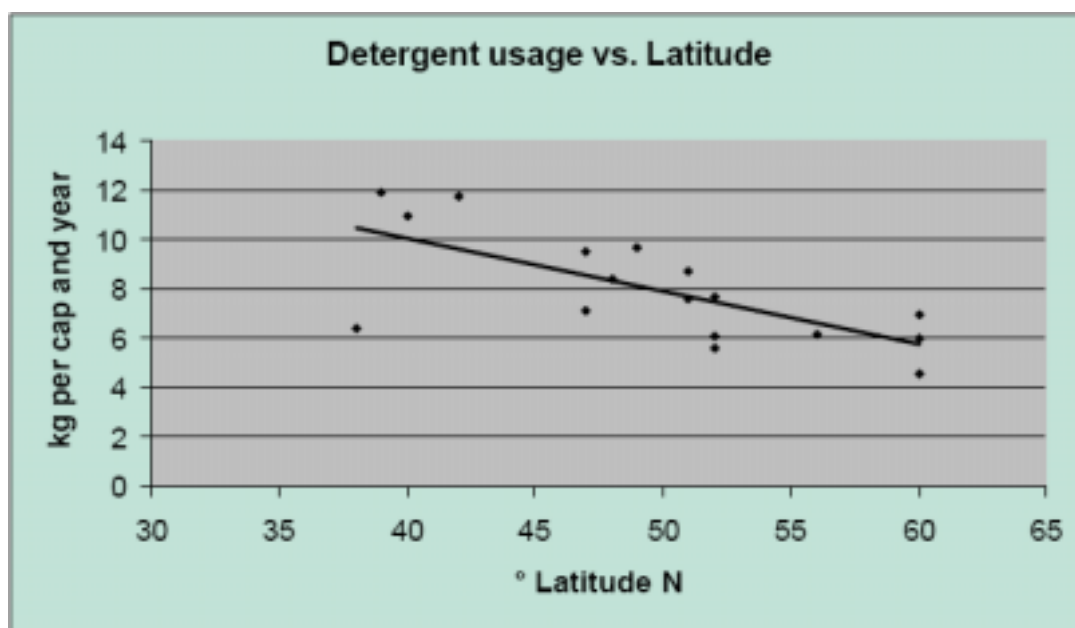
4.4.3 欧州諸国における洗濯用洗剤中の FWA-5 の使用量の変動

衣類の洗濯習慣は、その国の文化及び気候に左右される。緯度への依存度をチェックするために、選択された欧州諸国における洗濯用洗剤の使用量を一覧にし、以下に緯度順に並べた。

各国の洗濯用洗剤使用と緯度 [Cahn, 1999]

市	国	緯度	洗濯用洗剤 [kg*cap ⁻¹ *y ⁻¹]
アテネ	ギリシャ	38° N	6.4
リスボン	ポルトガル	39° N	11.9
マドリード	スペイン	40° N	11.0
ローマ	イタリア	42° N	11.8
チューリッヒ	スイス	47° N	7.1
ブタペスト	ハンガリー	47° N	9.5
ウィーン	オーストリア	48° N	8.4
パリ	フランス	49° N	9.7
ロンドン	イギリス	51° N	7.6
ブリュッセル	ベルギー	51° N	8.7
アムステルダム	オランダ	52° N	6.1
ベルリン	ドイツ	52° N	7.7
ワルシャワ	ポーランド	52° N	5.6
コペンハーゲン	デンマーク	56° N	6.2
オスロ	ノルウェー	60° N	7.0
ストックホルム	スウェーデン	60° N	6.0
ヘルシンキ	フィンランド	60° N	4.6

各国の洗濯用洗剤の使用量対緯度のプロット



殆どの例外なく、各国の洗濯用洗剤の一人当たりの年間使用量は、北は約 **5kg** から南は約 **12kg** まで増加する。

欧州諸国の洗濯用洗剤における **FWA-5** の濃度

FWA-5 はスイスとスペインで高い市場占有率を有している。ドイツ及びイタリアでは市場はジスルフォアミノスチルベン (**DAS**) 型 **FWAs** が独占している。北欧諸国 (**S, N, FIN**) については、洗剤の大多数のブランドは **FWAs** を含有していない。

選択された欧州諸国における洗濯用洗剤中の **FWA-5** の濃度

	国	人口 [Mio]	洗剤の使用 量 [kg/cap*y] (1997) ¹	FWA-5 の平 均推定濃度 [%]	天然水中の FWA-5 の相 対濃度の計 算値
北緯 50°					
Glatt (CH)	スイス	7.3	7.1	0.045	100%
Chemnitz (D)	ドイツ	82	7.7	0.015	36%
北緯 40°					
Naples (I)	イタリア	58	11.9	0.01	37%
Madrid (E)	スペイン	40	11	0.035	121%
北緯 60°					
Stockholm (S)	スウェーデン	9	6	(0.045) *	84%
Helsinki (FIN)	フィンランド	5	4.6	(0.045) *	65%
Oslo (N)	ノルウェー	4.5	7	(0.045) *	99%

* : スイスにおける **FWA-5** の混合率は北欧諸国の感度分析に利用した。

FWA-5 の推定平均濃度は、**Ciba** の社内市場調査に基づいている。北欧諸国は通常洗濯用洗剤中に **FWA** を含まない。北欧諸国について有意義な推定値を得るために、**0.045%** のスイスの濃度を赤い数字で入力した。

計算した天然水中の **FWA-5** の相対濃度は、スイスの **FWA** 濃度 **0.045%** 及び、一人当たりの年間洗剤使用量 **7.1kg** に基づいている。スイスの相対濃度は **100%** であり、他の地域/国は、**FWA-5** の濃度及び国に特異的な洗濯用洗剤の使用に準じて調整した。

FWAs (**FWA-5** 対 **DAS** タイプ) の使用量や混合割合 (**FWA-5** 対 **DAS** タイプ) は、洗剤生産者に左右され、国毎に異なる。スイスでは、白くすることに貢献したと考えられて **FWA-5** の比率は、非常に高い。ドイツでは、**DAS** を基にした **FWAs** がより重要であった。それは、**Chemnitz** 川におけるモニタリング濃度が計算値よりはるかに低かったことから分かる。

従って、相対濃度は、スイスにおける **7.1kg/y** の一人当たりの年間消費量で調整した。使用量の多い南欧諸国では濃度が増加し、北欧諸国は低濃度になる。相対濃度のこれらの数値はさらに数理的モデル化に使用される。

4.4.4 欧州内の緯度に依存した光分解の変動

光分解は UV ばく露の強度及び照射時間に依存する。光分解の半減期は南に行くに従って小さくなることが予想される。独立コンサルティング会社が緯度の関数として光分解モデルを作成した。

GCSOLAR 1.2 を用いた光分解の数理的モデル

GCSOLAR は、水生環境における直接光分解率及び化学物質の半減期を計算するツールである。半減期は、季節、緯度、日照時間及び湖や池（水塊）の深さ及びオゾン層の厚さから計算される。

このプログラムは、使用者によってデータ及びプログラムのコマンド入力容易にできるように対話式スクリーン型式で作動する。入力値は殆ど制限無く自由形式である。この **GCSOLAR** プログラム（1988年2月バージョン 1.10 及び 1999年7月バージョン 1.20）によって、使用者は各海拔における光分解率定数を計算することも可能である。

概要はウェブサイトで見ることができる [<http://www.epa.gov/ceampubl/swater/gcsolar/index.htm>]。このプログラムに関する科学者による論議の全てを出版物 [Zepp et al, 1977] で参照することができる。

河川、湖及び海の北緯 **50°** 及び **60°** における光分解率を計算するために **GCSOLAR** を用いた [Madsen et al, 2001]。北緯 **40°** の湖についての計算が加えられたが [Rasmussen, 2002]、河川及び海水については光分解の最低値として冬の北緯 **50°** における **98%** を用いた。我々は冬の北緯 **40°** における河川に対し **99%** を入力した。

表流水、湖及び海水における FWA-5 の 28 日間以内の光分解の推定

水系	北緯	春	夏	秋	冬	年間
河川表層水	40° *	100%	95%	100%	99%	99%
	50°	100%	93%	100%	98%	99%
	60°	100%	91%	99%	74%	94%
湖	40°	94%	97%	80%	60%	82%
	50°	91%	96%	64%	36%	63%
	60°	85%	94%	42%	15%	36%
海水	40° *	100%	100%	≒98%	≒90%	≒98%
	50°	100%	100%	95%	74%	95%
	60°	100%	100%	81%	38%	74%

* : 北緯 50° から推定

モニタリングは川においてのみ行われた。従って、さらなる計算は冬の川の光分解を用いて実施された。

モデル河川濃度のリスク特性（PEC/PNEC 比）

表中の“天然水中の FWA-5 の相対濃度 [%]”及び上述の表の冬の河川中の光分解率を南北ヨーロッパの河川濃度を推定するために使用した。モデル濃度及び PEC/PNEC 比は青字で記し、北欧諸国における推定値は赤字で示した。

光分解を考慮した FWA-5 のモデル濃度及び
PEC/PNEC 比として表示されたリスク指数結果

国	モニターした最悪のケースの河川 [ng/L]	FWA-5 の推定相対濃度の数理的モデル化 [%]	FWA-5 の推定濃度の計算 [ng/L]	28 日後の冬のモデル光分解 [%] [Rasmussen, 2002]	光分解で調整したモデル濃度 [ng/L]	調整した PEC/PNEC*比
北緯 50°				98%		
Glatt (CH)	634	100	634		634	0.011
Chemnitz (D)	144	36	228		228	0.004
北緯 40°				99%		
Naples (I)	na	37	235		233	0.004
Madrid (E)	na	121	767		759	0.013
北緯 60°				74%		
Stockholm (S)	na	84	533		706	0.012
Helsinki (FIN)	na	65	412		546	0.009
Oslo (N)	na	99	628		848	0.014

* : PNEC（予測無影響濃度）は 60000 μ g/L である。

PEC = 予測環境濃度

計算の基本は、スイスの状況を 100%として設定した相対濃度である。従って、Glatt 川におけるモニタリング値とモデル値は、一致する。他のモデル値は国に特異的な洗剤の使用及び FWA-5 濃度、同様に緯度に特異的な光分解で補正した。

Chemnitz 川は、相対濃度を基に 228ng/L のモデル濃度とし、特定の洗濯用洗剤の一人当たりの使用量で調整した。モニタリング値は、144 ng FWA-5 / L であった。これは、低洗剤使用量さらに／または FWA の混合割合の違いによる。

モニタリングプログラムは Glatt 川について 0.011 のリスク特性比（PEC/PNEC）を、Chemnitz 川については 0.004 を導き出しいずれも 1 未満であった。これは環境に及ぼす影

響がないことを示唆している。

イタリア及びスペインの濃度は、光分解を **98%** から **99%** にわずかに調整する。**PEC/PNEC** 比は **0.004** 及び **0.013** であり、ドイツ及びスイスと同じ範囲である。

北欧諸国は冬の光分解率が低いとため、河川濃度は増加する。表流水における冬の推定光分解は、**98%** から **74%** に低下する。北欧諸国における **FWA-5** の実際の濃度は、大多数の洗剤ブランドが **FWAs** を含んでいないことから非常に低いと予想される。**FWA-5** が使用された場合を想定して、**FWA-5** の影響を推定するために、**FWA-5** の **0.045%** のスイスの値を入力し、国に特異的な洗剤の使用量及び緯度を調整した。最も高い **PEC/PNEC** 比は、オスロ地域について算出された **0.014** であった。この値は最悪ケースのシナリオである **Glatt** 川のそれと非常に近い値である。従って、もし北欧諸国がスイスと同じ程度の **FWA-5** を使用した場合においても、**FWA-5** は環境に及ぼす影響はないと判断される。

4.5 結論

FWA-5 の最終運命及び環境リスク特性を明らかにし、評価するために、スイス技術研究所 (**ETH**) 及び化学工業会によって大規模な調査プログラムが実施された。

DSBP 型 **FWAs** は、速やかに異性化され、続いて **28** 日以内に **70%** 以上が光分解されることが示された。同定された **2** 種類の光分解生成物は、**OECD** ガイドライン **301F** に準拠して易分解であった。

環境リスク評価は、**EUSES1.0** のデフォルト値と洗剤のための特別のシナリオを用いて実施された。評価は、**18** 箇所のスイス及びドイツの河川で実施されたモニタリング試験の結果で補足された。計算/測定した環境コンパートメント (水系、底質、土壌、大気) における全ての結果は、**PEC/PNEC** 比が **1** 未満であった。オランダの所轄官庁はこれらの調査結果を確認した [**van de Plassche, 1999**]。

所轄官庁、科学者及び消費者団体が結果を論議している際に、これらの結果は、北ヨーロッパ及び南ヨーロッパの国々にも適応することができるのか、または全てのヨーロッパの国々について大規模なモニタリング調査を必要とするのか否かについての質問が提起された。この質問に回答するために、我々は **CGSOLAR 1.2** と称されるプログラムを用いて緯度に依存する **FWA-5** の光分解性に関するモデル計算を実施した。光分解率は殆ど温度に依存しないが、利用可能な光の直接作用に依存する。従って、光分解率はヨーロッパの地理的な緯度が高くなるのに伴って減少した。一方、洗濯用洗剤及びその排水処理施設及び河川表層水への **FWAs** の排出は、洗剤使用量の地域差のために南から北にかけて減少する。これらの相反する結果により、最終的に南北ヨーロッパにおいて類似のリスク特性を示す。このように、**FWA-5** が水環境に対して有害な影響がないとする **HERA** のリスク評価草案の結論が確認された。

従って、**FWA-5** は環境に及ぼす影響はないものと判断される。

5. ヒト健康リスク評価

5.1 FWA-5 の消費者ばく露

5.1.1 製品の種類

FWA-5 の使用は、主に粉末洗剤及び液体洗剤である；より小さな洗濯用固形石鹼の市場も存在する。これら製品における FWA-5 濃度は、洗濯用固形石鹼で約 0.05%、粉末洗剤及び液体洗剤は 0.05～0.1% の濃度範囲であり、最大濃度は 0.14% と思われる（Ciba Specialty Chemicals, Inc., 内部情報）。

洗濯用製品における FWA-5 の使用は、繊維に物質が沈着することにより生地を蛍光増白させるように設計されている。いくつかの場合においてあるいは特定の地理的地域において、洗剤を用いて手で衣類を洗濯し、洗濯用固形石鹼が主要製品として使用される。また、食器あるいは皿といった食品に接触する家庭用品が FWA-5 を含む洗剤で洗浄されることが予想される。

5.1.2 消費者との接触シナリオ

製品の種類に基づいて、我々は以下の通り、消費者に対する FWA-5 のばく露経路を予測した：

1. 最終消費者製品が皮膚に直接接触
2. 衣類の繊維から放出され皮膚に接触
3. 洗剤ダストの吸入
4. 衣類あるいは皿を手で洗浄している間に侵入
5. 食器及び皿上の残余物の経口摂取
6. 処理した生地をくわえるあるいは、しゃぶる
7. 食品及び飲料水から経口摂取
8. 製品が眼に接触
9. 偶然あるいは故意による過剰ばく露

5.1.3 消費者の推定ばく露量

HERA 指針書に記載された消費者ばく露モデルは、欧州石鹼・洗剤工業会（AISE）[AISE/HERA, 2002]によって提出された西ヨーロッパにおける消費者製品の使用における習慣及び使用の表に示したデータと合わせて使用した。この表は、g/作業で表示した洗剤の使用データ、使用頻度、作業及びそれ以外の用途の持続時間を提示している。最小、最大及び典型的な使用頻度及び使用量を表中に示したが、我々は平均あるいは中央値を算出し、必要に応じて追加修正が可能であるという理解のもとでばく露量の推定のために使用する……場合によっては追加条件を必要とするが、その場合は記述する。

5.1.3.1 直接皮膚接触：洗濯物を手で洗濯した場合

洗濯物を手で洗濯し、その結果手及び前腕の皮膚（1980 cm²; TGD Part 1, Annex IV）に洗剤溶液が直接接触することは一般的ではないこともない。一般的に手で洗濯する場合は、0.1%FWA-5 を含む洗濯用洗剤を水に 1%加えられる（洗濯水 1mL 当たり洗剤 10 mg）。水から皮膚への移行率は知られていないが、最大と思われる推定全身ばく露量は、経皮吸収の最大量を 1%と仮定し、吸収量は、ばく露した皮膚表面上の液量を FWA-5 の源となる製品の 20 mL とし、これらを使用することによって行うことができる（Schaefer and Redelmeier 1996）。この皮膚接触量は、1980cm²の皮膚が 0.01cm の厚さの薄い膜に一様に覆われたと仮定して算出した（EU TGD, 1996）。ばく露は水中の FWA-5 あるいは洗濯用固形石鹼が手に直接接触してから FWA-5 が同じ濃度に達するまでの時間経過において若干の差があることは明らかであるが、固形の洗剤のばく露量は、粉末あるいは液体洗剤として FWA-5 にばく露したと仮定する。洗濯物の手による洗濯は、HERA に記載された習慣及び使用の表（AISE/HERA, 2002）から得た情報に基づいて、1 週間に平均 4 回（4/7=0.57/日）と推定される。

上述の情報を用いて、FWA-5 の全身ばく露量（EXP_{sys}）は以下の方法に従って推定される：
[皮膚上の液量 x 洗剤濃度 x FWA-5 の濃度 x 吸収率 x 使用頻度] / 体重

$$\text{EXP}_{\text{sys}} (\text{direct skin contact}) = [20 \times 0.01 \times 0.001 \times 0.01 \times 0.57] / 60 = 0.00002 \text{ mg/kg 体重/日}$$

5.1.3.2 直接皮膚接触：皿及び食器を手で洗浄した場合

我々の知見において、FWA-5 が粉末あるいは液体の食器洗い洗剤に加えられることはないが、FWA-5 を含む洗濯用洗剤がこのために使用されることは考えられることである。従って、FWA-5 の人へのばく露は、皿、食器、調理器具を手で洗浄する場合についても推定される。前述のシナリオで提示されたとおり、我々は次のパラメータを使用する：

F ₁	製品中の物質分画の重量パーセント	0.1% (0.001)
C	mg/ml 表示の製品濃度	10 mg/ml
A	推定皮膚浸透率	適用量の 1%
t	ばく露あるいは接触時間	45 分 (0.75 時間)
S _{der}	ばく露皮膚の表面積	1980cm ²
S _v	皮膚表面に存在する液量 (S _{der} x 0.01 cm)	20 mL
n	製品の使用回数 (1 日当たりの作業量)	3
BW	体重	60kg

$$\begin{aligned} \text{EXP}_{\text{sys}} &= (F_1 \times C \times S_v \times A \times n) / BW \\ &= [0.001 \times (10 \text{ mg/ml}) \times 20 \text{ mL} \times 0.01 \times 3] / 60 \text{ kg} = \\ \text{EXP}_{\text{sys}} &= 0.0001 \text{ mg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

5.1.3.3 直接皮膚接触：衣類を事前処理した場合

一般的に、衣類のシミは洗剤を用いて単独で手洗いされる。もし、粉末状の洗剤が使用された場合、約 60%のペースト（AISE, 2002）が作られるかあるいは液体を直接適用する。

ばく露される皮膚表面積は手のみ (840 cm²; HERA 指針書) であり、ばく露時間は 10 分未満と想定される。このばく露は上述の計算として洗濯物を手で洗濯する場合よりも規模が小さい (すなわち 2×10^{-6}) ため、我々はこれを有意性のある一因として FWA-5 の総ばく露量に個別に提示しないだろう。

5.1.3.4 間接的皮膚接触： FWA-5 の衣類からの移行

FWA-5 は、洗濯後も衣類の繊維に残るように設計されている。すなわち、洗濯した衣類は FWA-5 を含む生地を介して皮膚に接触すると思われる。FWA-5 のばく露量は、HERA 指針書から以下の演算方法に従って推定される。

$$EXP_{sys} = F_1 \times C' \times S_{der} \times n \times F_2 \times F_3 \times F_4 / BW \quad [mg/kg \text{ 体重/日}]$$

この推定ばく露における用語は、計算のために次の値で定義される：

F₁ 製品中の物質分画の重量パーセント (%)：未使用、=1

C' [mg/cm²]で表した製品重量：未使用、=1

S_{der} [cm²]で表した皮膚ばく露表面積 = 17600 cm² (頭及び手を除外)

n [事象/日]数で表した製品使用回数：= 4/7 = 0.57、未使用

F₂ メディウムから皮膚への移行分画の重量パーセント (%)：= 0.17 μg/cm²

F₃ 皮膚の残存分画の重量パーセント (%)：未使用、=1

F₄ 皮膚を介して吸収された分画の重量パーセント (%)：=1%

BW [kg]で表した体重：= 60

F₂=0.17 μg/cm² の値は、生地及び FWAs を用いた実験データに基づいている (Anliker and Müller 1975)。これらの結果は、この濃度において、特に汗で湿った領域において洗濯中に生地に残った FWA s が生地から放出され皮膚に移行することを示している。1 日全身ばく露量は以下の通り計算した：

$$EXP_{sys} (\text{indirect skin contact}) = [(17600 \text{ cm}^2)(0.17 \mu \text{ g/cm}^2)(1/100)(1 \text{ mg}/1000 \mu \text{ g})] / 60 \text{ kg} \\ = 0.0005 \text{ mg/kg/日}$$

5.1.3.5 FWA-5 の経口ばく露

経口ばく露は、飲料水、魚あるいは他の水生生物、野菜類及び洗剤で洗浄した食器及び皿上の残留物を摂取することから生じると仮定することができる。食品及び飲料水からの経口摂取について、セクション 4 に記載した FWA-5 の環境リスク評価では、一人当たりの 1 日総摂取量を $1.49 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$ と推定した。この量は、推定総全身ばく露量の計算値に含むには非常に低い量であると判断することができる。

このような製品の予見可能だが、思いがけない用途である洗濯用洗剤で洗浄した食器及び皿を用いて食事することによる FWA-5 の 1 日ばく露量は、HERA 指針書からの次の演算方法に従って推定することができる：

$$EXP_{sys} = F_1 \times C' \times Ta' \times Sa / BW$$

この推定ばく露量について、標準ばく露因子の HERA の表 (HERA 指針書) は、この演算方法における用語のいくつかについて規定値を設定した：

F1	製品中の FWA-5 分画の重量パーセント	0.1% (0.001)
C'	皿洗浄溶液中の製品濃度	10 mg/cm³
Ta'	すすいだ後の皿に残った水の量	5.5 x 10⁻⁴ml/cm²
Sa	1 日に食品と接触する皿の面積	5400 cm²
BW	体重	60kg

$$EXP_{sys} \text{ (oral dish deposition)} = [0.001 \times (10 \text{ mg/cm}^3) \times (5.5 \times 10^{-4} \text{ ml/cm}^2) \times (5400 \text{ cm}^2)] / 60 \text{ kg} = 0.0005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

摂取した FWA-5 の 1% が消化管から吸収されると仮定した場合、推定全身ばく露量は $SED_{oral} = (5 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/日}) \times 1\% = 5 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/日}$ である。

この量は非常に少量であり、FWA-5 の推定総全身ばく露濃度に有意性のある一因にはならないと判断することができる。

5.1.3.6 吸入ばく露：洗剤の粉末状ダスト

粉末洗濯用洗剤の注入及び使用時に、洗剤 1 カップ当たり $0.27 \mu\text{g}$ のダストが放出されると推定された (van de Plassche et al., 1999)。0.1% の FWA-5 を含む製品において、予想される FWA-5 ばく露量は $0.0004 \mu\text{g/use}$ あるいは約 $4 \times 10^{-9} \text{ mg/kg/日}$ である。この量も微量であり、FWA-5 の総ばく露量の一因にはならないと判断される。

5.1.3.7 その他のばく露源

眼におけるばく露。FWA-5 の眼への偶発的なばく露は、明らかに製品を介してのみ消費者において発現すると思われる。FWA-5 の全身性の吸収は、このようなばく露から生じるとは考えられない。ウサギの眼に 1% FWA-5 溶液を適用したデータは、刺激性を誘発しなかった。FWA-5 は 1% 未満の濃度で使用されるため、我々は FWA-5 が眼に対し刺激性を誘発する可能性は、明らかに製品の全般的な眼刺激性の危険因子の一因にはならないと判断する。偶発的な過剰ばく露。偶発的あるいは故意による FWA-5 の直接過剰ばく露は家庭内において発生しないように思われるが、最終消費者製品を介して 2 次的に発生する可能性は考えられる。最終製品の FWA-5 の濃度 (0.14%) は、急性致死濃度である 2000 mg/kg 以上と比較して低く、FWA-5 の急性ばく露による毒性影響のリスクは非常に低いと仮定することは妥当であると思われる。従って、この評価はこのばく露経路にあてはまらないと思われる。

5.2 有害性評価

5.2.1 利用可能な毒性データの要約

1970 年代半ばから製品の販売を開始したため、FWA-5 を用いた多数の毒性試験が実施された。このターゲットリスク評価において、最も信頼性が高いこれら毒性試験を選択し、以下に要約する。

5.2.1.1 急性毒性

表 1 に一覧にした 7 試験のうち 5 試験は **GLP** 基準に先行して行われた試験データであるが、試験設計は 1 群雌雄各 5 匹以上を含んでいるため、**OECD** の試験法に定義された現行の標準試験法の重要な側面の要件を満たしていると判断される。**21.3%** 製剤を用いた急性毒性試験は、これが販売された製品中の **FWA-5** の有効成分濃度であったため、適切であると判断される。

表 1. **FWA-5** の急性強制経口投与毒性試験

動物種	性別	LD50 (mg/kg 体重)	被験物質	参考文献 (全て非公開試験)
マウス	m, f	11,390	純品	Pericin & Thomann 1973
	m, f	4,420	純品	Pericin & Thomann 1974a
	m, f	4,130	純品	Pericin & Thomann 1976
ラット	m, f	6,725	純品	Sachsse & Bathe, 1975
	m f	>5000 >2000<5000	21.3% FWA-5	Thevenaz, P. 1984
	m, f	>2000	純品	Ullmann et al. 1990a
チャイニーズ・ ハムスター	m, f	6,030	純品	Pericin & Thomann 1974b

5.2.1.1.a 急性吸入毒性

FWA-5 の急性吸入毒性試験は、ウィスター系ラットを用いて評価した (**Duchosal 1990**)。雌雄各 5 匹で構成された 3 群に、**FWA-5** の 3 濃度を 4 時間鼻部単回ばく露した。毒性徴候及び死亡率の観察は、ばく露中及びばく露後 28 日まで (第 3 群) 行った。体重はばく露前及びその後は毎週測定した。全動物を剖検し、肉眼的に検査した。

被験物質は純度 90% の粉末を (7%NaCl; 3%水) **Brush-feed Micronising Jet Mill** に接続したエアロゾル発生装置によって吸入用に調製し、電荷中和剤を通じてばく露チューブに注入した。被験物質濃度は重量測定法で測定し、エアロゾル相対濃度は光散乱モニターによって測定した。大気中の粒子径分布は、各ばく露期間中に 1 回、**Mercer7** 段カスケードインパクトで測定した。酸素濃度 (20.902 vol%) はばく露期間中安定していた。ばく露濃度及びチャンバーのパラメータを次の表に要約した。

FWA-5 急性吸入毒性試験： ばく露群	ばく露濃度 (mg/L air) 平均±標準偏差	チャンバー条件		
		3 μm 以下の粒子径の 割合 (%)	温度 (°C)	相対湿度 (%)
1	1.44 ± 0.20	75.0	20.3	20.2
2	2.83 ± 0.42	71.1	20.7	32.0
3	3.94 ± 0.51	70.8	22.5	16.7

死亡率： 低ばく露濃度群（第 1 群）において、死亡はみられなかった。中間ばく露濃度群（第 2 群）において、雄 1 例が試験 8 日目に死亡（死亡率 20%）し、雌 1 例が試験 9 日目に死亡（死亡率 20%）した。第 3 群では、試験 2 日目に雄 1 例及び試験 10 日目に他の 2 例が死亡（死亡率 60%）し、雌では 2 例が試験 9 日目に死亡（死亡率 40%）した。

体重： 第 1 群の動物において、投与に関連した影響はみられなかった。観察期間中の第 1 週の間平均体重増加量が第 2 群において第 1 群より低下した。第 3 群において、生存例の雄 1 例が観察期間の最初の 3 週間に体重損失を示したのに対し、他の 1 例の雄は正常に体重を増加した。同群の雌の生存例 3 例の平均体重は観察期間の第 2 週の終わりまで低下し、それ以降は再び増加した。

一般状態： いずれの投与群においてもばく露期間中に一般状態変化はみられなかった。ばく露終了 3 日後に、円背位、努力性呼吸、ラッセル音が第 1 群の雌 1 例にみられた。鎮静、円背位、異常歩行、努力性呼吸、ラッセル音及び毛並みの悪化が第 2 群の殆どの動物にみられた。鎮静（雄 1 例及び雌 1 例）及び異常歩行が試験 1 日目のみにみられたのに対し、ほとんどの他の症状は 2 週間以上観察された。

同じ症状に加え頻呼吸及び脱毛（雌 1 例のみ）が第 3 群の動物にみられた。ラッセル音は観察期間の第 3 週の終わりまで認められた。円背位、異常歩行、努力性呼吸及び毛並みの悪化は観察期間の第 4 週の終わりまで認められた。

肉眼的病理検査： 剖検時に、第 1 群の雄 2 例、第 2 群の雄 2 例及び雌 2 例、第 3 群の雄 3 例及び雌 2 例の肺において暗赤色病巣が認められた。

試験全体の結果から得られた急性 LC50 値を次の表に示した：

推定 LC50 値	雄	雌	雌雄混合
LC50 (mg/L air)	3.66	4.32	3.92
95%信頼限界	3.44 - 3.90	3.82 - 4.89	3.61 - 4.27

5.2.1.1.b 急性経皮毒性

1 群雌雄各 5 匹の HanIbm: WIST (SPF)系ラットに 2000mg/kg の用量の FWA-5 を皮膚に塗布した (Ullmann et al., 1990b)。粉末状にした被験物質の純度は、FWA-5 が 90%、NaCl が 7%及び水が 3%であった。投与液は用時調製し、被験物質を 0.5 g/ml の濃

度になるように蒸留水に溶解して調製し、**4 ml/kg** の容量で塗布した。各動物の背部の皮膚を刈毛し、投与液を塗布し、**24** 時間半閉塞包帯で覆った。動物の一般状態は、**1** 日目は**4** 回及びその後**2** 日～**15** 日までの間は**1** 日**1** 回観察した。死亡率／生存率は一般状態と一緒に同じ時間間隔で記録した。体重は**1** 日目の投与前及び**8** 日目ならびに**15** 日目に測定した。全動物は剖検し、肉眼的に検査した。

試験期間中に死亡はみられなかった。適用皮膚の軽度な痂皮及び黄色変色を含む変化が全動物に観察された。毒性症状は発現しなかった。全ての局所症状は**7** 日後までに回復した。動物の体重は、この系統及び年齢の動物に記録される一般的な範囲内であった。剖検時に肉眼的病理所見はみられなかった。

両性のラットに単回経皮投与した後、**14** 日間の観察期間にわたって死亡がみられなかったため、**FWA-5** の半数致死量は、推定されなかった。従って、**LD50** は**2000mg/kg** 体重以上であると推定された。この試験は **FWA-5** の経皮毒性における確かな情報を提供すると判断される。

5.2.1.2 刺激性／腐食性

5.2.1.2.a 皮膚刺激性／腐食性

FWA-5 を用いた皮膚刺激性／腐食性試験の**1** 試験 (**Maurer 1984a**) は、信頼できるデータと情報を提供すると判断された。試験は **GLP** 基準に従って実施されなかったが、試験設計及び最終報告書は、**OECD** ガイドライン **No. 404 (1981)** に合致している。

試験は、体重 **2.2**～**2.3kg** の範囲の幼若雄ニュージーランド白色種 **3** 例を用いて実施した。動物は金属製ケージに個体別に収容し、一定の温度 **20±3°C**、相対湿度 **30-70%** 及び **12** 時間の光周期を維持した動物室で飼育した。動物にはウサギ用標準ペレット状飼料 (**Nafag No. 814; Gossau**, スイス) 及び水を自由摂取させた。投与前に、動物は最低 **5** 日間馴化させた。被験物質は水に **FWA-5** を **21.3%** 含む液体製剤として適用した。

投与約 **24** 時間前に、各ウサギの両腹側部の約 **6sq. cm** の面積の被毛を刈毛した。**2.5 x 2.5 cm** のガーゼパッチに **0.5 mL** の被験物質をのせ、片側腹側部に適用し、対照パッチを対側の腹側部に適用した。パッチは、不浸透性素材で覆い、粘着性テープでウサギの体幹に固定した。投与期間は **4** 時間とした。皮膚反応の採点は、パッチ除去後 **1**、**24**、**48** 及び **72** 時間に行った。これらの採点は、各種傷害におけるそれぞれの平均値を算出するのに使用した。

1 時間後、紅斑が各動物 (評点 **2** が **1** 例 ; 評点 **1** が **2** 例) に認められ、評点 **1** の浮腫もみられた。**24** 時間後、紅斑あるいは浮腫はみられず、算出された一次刺激性指数 (最大値 **8.0**) は **0.00** であった。物質は処置皮膚にいかなる染色も誘発しなかった。腐食性変化はいずれの観察時間においても全ての動物の処置皮膚についてみられなかった。体重は影響を受けなかった。

本試験条件下において、**FWA-5** をウサギの健常皮膚に適用した場合に刺激性を誘発しない

ことが判明した。

5.2.1.2.b 眼刺激性／腐食性

眼刺激性／腐食性について信頼性の高い有害性情報を提供すると判断された試験を表 2 に要約する。表 2 に一覧にした 7 試験のうち 3 試験は GLP 基準に先行して行われた試験データであったが、試験設計は、OECD の方法論に定められた現行の標準試験に適合した動物数及び観察を含んでいた。FWA-5 の種々の試験濃度は、一般的に使用されている濃度の消費者製品の有害性を評価するのに使用された。

表 2. FWA-5 の眼刺激性／腐食性

動物種	被験物質	結果	参考文献
ウサギ	蒸留水中に 10% 純品 (粉末)	刺激性あり 刺激性あり	Küger 1974
ウサギ	純品 (粉末)	刺激性あり	Ullmann 1975
ウサギ	21.3%溶液	刺激性あり	Maurer 1984b
ウサギ	テクニカルグレード (有効成分濃度 87%)	刺激性 (R41) あり	Ullmann et al. 1991
ウサギ	30%溶液	刺激性あり	Rijcken 1993
ウサギ	15%溶液	刺激性なし	Braun 1995
ウサギ	1%溶液	刺激性なし	Wnorowski 1999

表 2 の各試験において、FWA-5 は腐食性なしと判断された。動物の体重は、種々の試験において有害な影響を受けなかった。

5.2.1.2.c 皮膚感作性

FWA-5 の皮膚感作性の可能性を評価するために、30 匹(試験群 20 匹、対照群 10 匹)の雌白色モルモットを用いた Maximization Test が実施された (Ullmann et al., 1990)。被験物質の純度は、FWA-5 が 90%、NaCl が 7%及び水が 3%で構成されていた。

感作性試験の皮内感作は生理食塩液及びフロイドの完全アジュバント (FCA) /生理食塩液の乳剤に被験物質が 5%になるように希釈して実施した。感作性試験の経皮感作は、被験物質が刺激性を示さない最高濃度の 25%を白色ワセリンに混合して閉塞適用した。経皮感作適用 2 週間後、25%の濃度の被験物質をワセリンに混合して皮膚に適用し、閉塞包帯下で惹起した。対照群の動物にはワセリン及び FCA/生理食塩液で感作し、試験群の動物と同様の方法で惹起した。

皮膚反応、すなわち、紅斑、痂皮及び浮腫をパッチ除去後 24 及び 48 時間に評価した。24 時間及び 48 時間後の双方の観察時に対照群及び投与群の各動物における全ての皮膚反応評価はゼロ (0) で紅斑はみられなかった。毒性徴候は対照群あるいは投与群のモルモットにおいてみられなかった。死亡は発現しなかった。

本試験において、試験群の動物に、ワセリン中に非刺激性濃度である 25%の被験物質を混

合して投与した結果、紅斑反応は観察されなかった。対照群において、皮膚反応は観察されなかった。従って、FWA-5 は、記述した試験条件下において適用した場合、非感作性物質であると判断される。

5.2.1.3 反復投与毒性

混餌投与による慢性毒性／発がん性試験。 GLP に準拠して、ラット (Tif:RAIf, SPF) に FWA-5 を 0、500、5000 あるいは 50,000 ppm の濃度で混合した飼料を一生涯にわたってばく露した (Basler 1990)。飼料中の化学分析濃度及び摂餌量に基づいて算出した同濃度は、雄で 19、190 及び 2300 mg/kg/日、雌で 21、226 及び 2620 mg/kg/日であった。試験中に測定された被験物質の純度は、FWA-5 が約 86%、NaCl が 7%及び水が 7%であった。被験物質は死亡率に影響を及ぼさず、外観ならびに行動は、全試験群において同等であった。摂餌量の増加及び体重における 10%の低下が高用量群の両性において認められた。摂水量は高用量群 2 群において用量相関性の増加を示し、これらの群において相当する尿排泄量の増加も伴った。血液学的検査及び血液生化学的検査項目では、投与に関連した影響を示さなかった。高用量群において、雄の肝臓の対体重比の有意な増加 ($p \leq 0.01$) 及び雌雄の腎に対する有意な増加 ($p \leq 0.05$) がみられた。被験物質は他の検査項目に対し有害な影響を誘発しなかった。

剖検時の肉眼的病理検査では、高用量群の雌雄に膵臓の小結節及び腫瘍の発生頻度の増加がみられた。病理組織学的検査では、高用量群の雌雄の膵臓に統計学的に有意な被験物質に関連した腫瘍性病変を明らかにした。膵臓外分泌腺の結節性過形成が、対照群の雄が 78 例中 6 例であったのに対し、高用量群の雄は 78 例中 51 例 ($p \leq 0.001$) に認められ、対照群の雌が 78 例中 1 例であったのに対し、高用量群の雌では 79 例中 10 例 ($p \leq 0.05$) に認められた。投与群の動物において認められた他の非腫瘍性病変は FWA-5 の投与との関連性はなかった。

膵臓外分泌腺の良性腫瘍である腺腫の発生頻度は、対照群の 0/78 と比較して 5000 及び 50000 ppm 群の雄でそれぞれ 2/79 及び 18/78 ($p \leq 0.05$) であった。悪性腫瘍である膵癌もまた高用量群の 2/78 例の雄に認められ、統計学的に有意な増加はみられなかったが、この腫瘍の希少性及び同群において用量相関性の腺腫の増加がみられたことから、膵癌は投与に関連した変化であることが示唆された。雌では、膵臓外分泌腺の腺腫が高用量群 (2/79) にのみ発現したが、ヒストリカルデータの範囲内であった；癌はいずれの雌動物においても認められなかった。

本試験において、無毒性量 (NOAEL) は 5000ppm であり、雄で 190 mg/kg/日及び雌で 226 mg/kg/日であった。

FWA-5 の投与に対する膵臓の反応のメカニズムは、さらに調査され、その所見は追加データセクション 5.2.1.8 に要約した。

5.2.1.4 遺伝毒性

FAW-5 を用いた遺伝毒性試験の結果は、次の表に要約し、各試験の詳細は以下に記述した。

表 3. FWA-5 の純品を用いて試験した遺伝毒性の結果。 試験の詳細は以下に記載した。		
試験系/検査	結果	参考文献
サルモネラチフス菌；大腸菌； Ames 試験	S9 の存在下及び非存在下とも陰性	Poth 1989
チャイニーズハムスター V79： 染色体異常試験	S9 非存在下において陰性 S9 存在下において陽性	Heidemann 1990
マウス骨髄：小核試験	陰性	Völkner 1990
ラット肝細胞－UDS	陰性	Fautz 1991

細菌を用いた復帰突然変異試験。 被験物質 FWA-5 の変異原性誘発性を検討するために、サルモネラチフス菌の TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100 菌株を用いてプレート法に従って実施した (Poth 1989)。

検査は、肝ミクロソーム代謝活性を添加する場合及び添加しない場合の両方とも同じ手法を用いて 2 回の独立した実験を行った。対照群を含む各濃度は、n=3 で試験した。被験物質は 10～5000 μ g/プレートの濃度で試験した。

自然復帰突然変異体数の減少を根拠とする毒性影響が TA1538 菌株の代謝活性化の存在下における 1000 及び 5000 μ g/プレート及び TA98 菌株における代謝活性化の存在下及び非存在下における 5000 μ g/プレートにおいて発現した。これらの影響は実験 I 及び II の双方に発現した。

被験物質を適用した全菌株において、S9 mix の存在下及び非存在下とも 5000 μ g/プレートまでの濃度で正常なバックグラウンド生育が認められた。復帰率の増加が細胞毒性と同時に、TA1535 菌株 (実験 I) の S9 mix 存在下における 5000 μ g/プレート、TA1537 菌株 (実験 II) の S9 mix 非存在下における 1000 μ g/プレート及び TA98 菌株 (実験 II) の S9 mix 存在下における 33.3 及び 100 μ g/プレートにおいて発現した。用量依存性あるいは再現性のある復帰変異コロニー数の増加は、最高適用濃度まで、使用したサルモネラチフス菌株においてみられなかった。肝ミクロソーム代謝活性化の存在は、これらの所見に影響を与えなかった。陽性対照として使用した適切な変異原物質は、復帰変異コロニー数の明白な増加を示した。

結論として、記述した変異原性試験及び報告した実験条件下において、被験物質は、使用した菌株のゲノムにおいて塩基対置換型あるいはフレームシフト型の点突然変異を誘発しなかったと述べることができる。

in vitro 染色体異常試験。 FWA-5 の染色体構造異常誘発能を検討するために、S9 mix による代謝活性化の非存在下及び存在下におけるチャイニーズハムスター由来の V79 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験を実施した (Heidemann 1990)。

染色体標本の作製は、被験物質適用開始後 7 時間 (高用量)、18 時間 (低、中間及び高用量) 及び 28 時間 (高用量) に実施した。ばく露時間は、4 時間とした。各試験群において n=2 で培養を行った。各培養当たり 100 個の分裂中期像を観察し、染色体構造異常を評価した。

次の投与量を評価した：

	S9 mix 非存在下	S9 mix 存在下
7 時間：	100.0 μ g/ml	50.0 μ g/ml
18 時間：	5.0 ; 50.0 ; 100.0 μ g/ml	5.0 ; 50.0 ; 100.0 μ g/ml
28 時間：	100.0 μ g/ml	50.0 μ g/ml

毒性予備試験において、S9 mix の存在下及び非存在下とも 30 μ g/ml 以上の濃度の被験物質を適用した後、コロニー形成能が明確に低下した。細胞遺伝学的試験において、FWA-5 が細胞毒性特性を有することを示唆する分裂指数の低下が、S9 mix の非存在下（28 時間）及び存在下（7 時間、18 時間）における最高適用濃度群に認められた。

S9 mix 非存在下において、被験物質はいずれの標本作製時間においても異常を有する細胞の発生頻度の増加を示さなかった。被験物質（0.50% - 2.00%）を処置した後の異常細胞率は対照群値の範囲内（1.00% - 2.50%）であった。

しかしながら、S9 mix 存在下において、7 時間及び 28 時間後の標本作製時間に、50.0 μ g/ml を適用したサンプルにおける異常誘発率が、同時に実施した溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加した。18 時間後の標本作製時間において、同時に実施した溶媒対照群（0.00%）と比較して 50.0 μ g/ml 適用群に、交換を有する細胞（1.50%）のわずかな増加のみが認められた。この影響は、被験物質の潜在性変異原性の追加指標を与える。

被験物質適用後、倍数体を有する分裂中期細胞の発現は、対照群との間に明らかな差を示さなかった。陽性対照として使用した EMS（0.72 mg/ml）及び CPA（1.40 μ g/ml）は、染色体構造異常を有する細胞数を明確に増加させた。

結論として、記述した試験及び報告した実験条件下において、FWA-5 は、V79 チャイニーズハムスター継代細胞に対し、染色体構造異常を誘発した。

マウス骨髄細胞を用いた小核試験。 本試験は、FWA-5 がマウスの骨髄における小核を有する多染性赤血球（PCE）を誘発する可能性を検討するために実施した（Völkner 1990）。被験物質は、NaCl 溶液（0.9%）に溶解させた。この溶媒は陰性対照として使用した。雌雄各 6 匹の NMRI 系マウスを溶媒対照、被験物質あるいは陽性対照群に群分けした。被験物質は、10ml/kg 体重の容量で 5000 mg/kg 体重を単回強制経口投与した。シクロホスファミドを陽性対照として使用し、40 mg/kg 体重の濃度を単回経口投与した。

予備試験において、動物が軽度な毒性反応として自発運動量の低下に続いて鎮静がみられたためこの投与量を投与可能最大用量と推定した。さらに、被験物質投与後、1000 個の PCE 当たりの正染性赤血球（NCE）数が、同時に実施した陰性対照と比較して増加したため、FWA-5 が同用量において、細胞毒性影響を誘発したことが示された。

本試験において、被験物質の単回投与後 24 時間、48 時間及び 72 時間目に小核を検査するために骨髄細胞を採取した。1 群 10 匹の動物（雄 5 匹、雌 5 匹）について、1 動物当たり、

1000 個の PCE を観察し、小核の発現について評価した。

被験物質の投与に起因する細胞毒性影響を説明するために、多染性赤血球と正染性赤血球 (NCE) の割合を同じ標本について測定し、1000 個の PCE 当たりの NCE 数で報告した。相当する陰性対照群と比較して、被験物質の適用 24 時間及び 72 時間後の標本作製時間に検出された小核の発生頻度の増加はなかった。生物統計学的解析 (Mann-Whitney 検定) において、24 時間後の標本作製時間に対照群及び被験物質処置群の間のデータに統計学的有意差 ($p < 0.05$) が認められた。しかしながら、この標本作製時間における陰性対照群値が実際の陰性対照比及び当研究所のヒストリカルデータ値に比べて非常に低かったため、この生物統計の結果は、投与との関連性はないものと判断される。

陽性対照として使用した標準変異原物質であるシクロホスファミドの結果は、小核の発生頻度の明確な増加を誘発した。

結論として、記述した試験中及び報告した実験条件下において、被験物質は、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験によって確認されたとおり、小核を誘発しなかった。従って、FWA-5 は、この *in vivo* 小核試験において非変異原物質であると判断される。

ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成。被験物質である FWA-5 の DNA 修復 (UDS) 能を検討するために、ウィスター系ラットの肝細胞を用いて *in vivo*/ *in vitro* UDS 試験を実施した (Fautz 1991)。陽性対照物質として、2-アセチルアミノフルオレン(2-AAF)を DMSO/ポリエチレングリコール 400 (1+9)を用いて調製し、100 mg/kg 体重の濃度で単回強制経口投与した。

被験物質は、再蒸留水を用いて調製した。この溶媒は陰性対照として使用した。1 群各 5 匹の雄ラットを陰性対照群、被験物質群及び陽性対照群に群分けした。経口投与容量は 10 ml/kg 体重 (b.w.) とした。被験物質は、1000 mg/kg 体重の用量を投与し、投与期間を 4 時間とし、さらに 100 あるいは 1000 mg/kg 体重の用量を投与し、投与期間を 16 時間とした。

対照群を含む各投与群において、3 例の投与動物から肝細胞を採取し、UDS の発現について評価した。それぞれ 4 時間及び 16 時間の投与期間終了後、動物を麻酔し、肝臓の灌流によって殺処分した。肝細胞の初代培養細胞を定着させ、もし UDS が発現した場合に取り込ませるために ³HTdR を 4 時間ばく露した。

いずれの投与期間あるいはいずれの投与群においても動物の毒性反応はみられなかった。さらに、被験物質を用いた *in vivo* での投与により、生存率あるいは *in vitro* での肝細胞の接着のいずれも重大な影響を受けなかった。分離した肝細胞数及び接着能 (NR アッセイ) において得られた個体別間の偏差は、当研究所のヒストリカルデータの範囲内である。肝細胞毒性を示す場合、予想される NR 値は約ゼロ (0) である。

同時に実施した陰性対照群と比較して、いずれの投与量においても投与群の動物の肝細胞に UDS の誘導はみられなかった。核グレインあるいはその結果としての総グレイン数のいずれも *in vivo* で被験物質をそれぞれ 4 時間あるいは 16 時間動物に投与した動物において増加しなかった。*in vivo* で 2-AAF を投与した陽性対照群において、核上及び正味核上グレ

イン数の明確な増加が認められた。

結論として、記述した試験中及び報告した実験条件下において、被験物質は、ラットの肝細胞に修復合成を誘導する DNA-損傷を誘発しなかった。

遺伝毒性における総括： **in vitro** 及び **in vivo** アッセイから得た証拠の重み付けから、FWA-5 は変異原性を有さないと判断される。

5.2.1.5 発がん性

光発がん性。 FWA-5 の 0.1%懸濁液及び完全にシミュレートした太陽光を 1 日 20 分間、1 週間に 5 日の頻度で、40 週間ばく露したヌードマウスにおいて、被験物質に関連した腫瘍は発現しなかった (Forbes and Urbach 1975)。

突然変異ヌードマウス (SKh: hairless-1) は、特注のステンレス製照射ケージユニットに收容した。6-8 週齢の動物をケージに收容し、試験期間を通して実験動物用飼料及び水道水を自由に摂取させた。光源は、290nm より短い UV 波長を排除するため及び赤外線 (IR) を減弱させるためのフィルター (ATLAS Electric; Chicago) を装備した 6 kw-ロングキセノンアークバーナー (Osram XBF 6000) であった。出力曲線は、中緯度地方の海水位の太陽スペクトルと良く一致した。ランプを長軸が垂直になるように吊り下げ、動物の收容ユニットをランプの周囲に配置した。ケージ側面 (ばく露表面) における UV 流動 (フラックス) は、ジルコニウム WL767 光電管を用いて監視した。1 日 2 時間のばく露時間中 (月～金曜) の平均フラックスは、0.042 W/m² 紅斑実効エネルギー (EEE) であり、最大表面線量は、300 J/m²/日 (EEE) であった。

実際の皮膚線量は、ばく露中のマウスの位置に依存する。各ラックのケージは、ケージの位置による差を最小限にするために、毎日回転させた。マウスは 1 週間に 1 回の割合で清浄なケージに移動させた。全ての動物の投与は、光処置の 30 分～60 分前に試験溶液に 2 分間それぞれ入浴させることによって行った。溶液は処置室の室温 (27°C) とし、ガラストレイに入れた。個別の小部屋にマウス 6 匹を收容したケージユニットを、ケージの最上部の 1 cm 以内に液面がくるようにガラストレイ内に設置した。マウスは泳ぐあるいはユニットにしがみ付くことが出来たが、頭まで入浴させた。動物はこの投与方法に直ぐに順応した；無処置の従来通り收容したマウスの成長及び寿命と同等であった。マウスは最初の光処置の 2 週間前から、溶液を用いて毎日投与した。

全ての投与溶液は毎日新たに作製し、蛍光増白剤を含まない洗剤 XTA-154 (Proctor and Gamble Co, Cincinnati, Ohio) を蒸留水 1L 当たり 1 g 含んだ。洗剤のみを含む 1 溶液を溶媒対照として使用した。第 2 溶液は、1L 当たり洗剤と 0.1g の 8-メトキシソラレン (8-MOP) を含み、加熱して懸濁させた。FWA-5 は洗剤溶液中に 0.1 g/l を混合して試験した。

光毒性試験のために、1 群 10 匹のマウスをそれぞれの試験溶液に上述の通り、1 回前処置し、30 分後にロングキセノンアークランプを 2 時間ばく露した。光発がん性試験のために、各試験溶液を投与した 48 匹中 24 匹のマウスに、毎日キセノンランプにばく露させ、1 週間に 5 日の頻度で 40 週間行った。他の 24 匹のマウスは非照射対照群として維持した。

結果

光毒性試験。 キセノンランプに単回 2 時間ばく露した結果、**8-MOP** を前処置したマウスにおいて中等度の強さの光毒性反応が誘発され、他の全てのマウスにはかろうじて識別できる程度の紅斑のみが誘発された。

発がん性試験。 **FWA-5** を投与したマウスの皮膚の蛍光発光が最初の 2 週間に増加した。皮膚上の **FWA** 量を直接測定しなかったが、入浴させたマウスとメタノールに溶解させた種々の濃度の **FWA-5** を皮膚の制御領域に一度処置したマウスとを紫外線照射装置下で比較した。入浴させたマウスの **FWA-5** の残量は、約 $1\text{-}\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 皮膚であると推定された。キセノンランプのばく露は、皮膚の蛍光発光を目立って変化させなかった。

照射した全てのマウスは、**UV** 処置の第 2 週から第 3 週の間に一時的な紅斑を示した。10 週間までに、**8-MOP** をばく露したマウスが他の全てのマウスと区別することができた：動物は、より重度の紅斑、過形成及び乾燥鱗屑部位を示した。皮膚の蛍光発光を除いて、非照射マウス群は区別することが出来なかった。**8-MOP** を投与したマウスは、洗剤のみを投与し、照射した対照群より高い腫瘍発生及び催腫瘍動物数を示した。**FWA-5** を投与した群では、対照群より低い腫瘍発生及び催腫瘍動物数を示した。腫瘍の殆どは動物の側面に発生し、背部中央あるいは頭部、耳、鼻部あるいは腹部の腫瘍は極僅かであった。

本試験は、**FWA-5** の投与量が不明であり、動物数は非常に少なく、報告書に含まれる情報は動物の反応を評価するのに不十分であったため、その信頼性は限定されたものである。この試験は最悪のケース下で **FWA-5** を含む洗剤溶液と **UV** 照射にばく露されるという概念を支持しており、その結果光毒性及び発がん性は誘発されなかった。

5.2.1.6 生殖毒性及び発生毒性

a 生殖への影響

次の試験は **Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. (Northbrook, Illinois, USA)** で実施されたため、信頼できるデータあるいは結果を提供しなかった。

3 世代生殖毒性試験は、白色ラットに **FWA-5** を 40、200 あるいは 1000 ppm の濃度で混合した飼料を 3 世代にわたって混餌投与した (**Haley 1973**)。次の結果が試験から得られた。試験群及び対照群の体重データは試験期間を通じて同程度であった。試験期間中に観察された異常な行動反応はなかった。死亡動物に対し実施された肉眼的病理検査では、動物の死と **FWA-5** のばく露との相関関係は不明であった。殺処分した各世代から得た親動物の全肉眼的病理検査及び病理組織学的検査及び臓器重量、対体重比及び対脳重量比において投与群と対照群の動物との間に **FWA-5** の摂取に関連する差異はみられなかった。**FWA-5** を摂餌した動物の生殖能において、被験物質摂取に起因する変化は認められなかった。

試験群及び対照群の母動物は、試験を通じて、基本的に同数の児動物を出産した。

離乳までの期間に維持された児動物数及び児動物の生存率は、対照群に比較して投与群の間で種々の減少を明らかにした。これらの減少は、化合物のばく露レベルとの間に一貫性のある相関関係を明らかにしなかったため、**FWA-5** の摂取と関連付けることができなかつ

た。

試験中に得られた全ての児動物は、外表異常はないものと判断された。投与群及び対照群の児動物の体重は、試験期間を通じて同等であった。**F1b** 同腹児から無作為に選抜した投与群及び対照群の次世代動物について実施した肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、**FWA-5** のばく露と関連付けることができる所見はみられなかった。

健康影響評価のための最初の **OECD** 暫定ガイダンス（ドラフト、<http://www.oecd.org/ehs/guide/sd96-4-6.html>）は、発生毒性試験が利用可能な場合、生殖毒性試験のエンドポイントのデータは、生殖器官の検査を報告した反復投与試験から得ることができることを推奨している。**FWA-5** のこのようなデータは、利用可能である：以下に要約したラットを用いた慢性（一生涯）混餌投与試験（**Basler 1990**）において、雌雄の一次生殖器官の臓器重量の差異、肉眼的及び顕微鏡下の病理組織学的検査に投与に関連した影響はみられなかった。

この間接的な証拠から、**FWA-5** は生殖に毒性影響を与えないものと推定することができる。

b. 発生毒性（催奇形性）

本試験において、白色ラットを用いて、**FWA-5** の母親に対する毒性、胚毒性、胎児毒性及び催奇形性誘発能について試験された（**FitzGerald 1991**）。用量設定試験の結果から、本試験の **FWA-5** の濃度として **1000 mg/kg** 体重を設定した。被験物質の純度は **86.4%** であり、投与液はカルボキシメチルセルロース（**0.5 %w/w**）水溶液を用いて調製し、強制経口投与した。対照群には溶媒を投与した。

約 **2** ヶ月齢の **Tif;RAIf(SPF)**交雑系未経産雌ラットを **1** 群 **24** 匹で **2** 群に群分けした。各群内において、実績のある交配可能な同系の雄ラットをそれぞれ雌 **3** 匹と一緒に交配ケージに収容した。もし膣洗浄液中に精子が確認あるいは膣栓が認められた場合、雌をケージから取り出し妊娠したことを表示した；この日を妊娠 **0** 日と設定した。

0 あるいは **1000 mg/kg** 体重の投与量を毎日 **1** 回の割合で妊娠 **6** 日から **15** 日までの間投与した。両群の投与容量は、**20 ml/kg** 体重とし、毎日の体重に基づいて算出した。

雌動物は標準化した軟材の巣づくり材料を含んだ **Macrolon** ケージに個別別に収容した。動物室は温度 **20±3°C**、相対湿度 **30-70%** 及び **12** 時間点灯の光周期とした。動物にはラット用標準ペレット状飼料（**Nafag No. 890; Gossau**、スイス）及び水を自由に摂取させた。交尾前に、雌は最低 **7** 日間馴化した。母動物を妊娠 **21** 日目に殺処分し、帝王切開により胎児を摘出し、検査した。各同腹児の約半数を固定後 **Wilson** の切片法により内臓検査に供した。各同腹児の残りの胎児は固定、**KOH** 溶液で融解し、次にアリザリン・レッド **S** で染色して胎児の骨格検査に供した。

結果

母動物のデータ。 試験期間中にケージの外から観察した一般状態において注目すべき変化はなかった。母動物の体重及び摂餌量は、投与による影響をうけなかった。妊娠 **15** 日目に死亡が確認された投与群の母動物 **1** 例を除いて、全ての動物は妊娠 **21** 日目の剖検時まで

生存した。剖検では肉眼的病理所見はみられなかった。全ての他の動物の剖検は、毒性影響あるいは異常所見を明らかにしなかった。

生殖及び帝王切開データ。 対照群の 3 例において妊娠は認められず、投与群の 1 例が妊娠 15 日目に死亡した。従って、剖検時に生存胎児を有した妊娠動物数は、対照群及び投与群でそれぞれ 21 例及び 23 例であった。

着床痕及び着床前損失率は 2 群間で同等であった。早期吸収率は投与の影響を受けず、また後期吸収、流産及び死亡胎児もみられなかった。従って、生存胎児数は 2 群間で同等であった。これらエンドポイントの統計学的解析結果は対照群との間に有意差を示さなかった。

胎児検査。 胎児の性比及び体重は投与の影響を受けなかった。胎児検査中に認められた変化は対照群及び投与群において同等の発生頻度であった；従って、本試験において、胎児の外表、内臓あるいは骨格の発生に対して投与に関連した影響はみられなかった。本試験において、被験物質は 1000 mg/kg の限界濃度において母動物あるいは胎児に対し毒性を示さなかった。胚毒性あるいは催奇形性の可能性を示唆する変化はなかった。本試験におけるラットに対する FWA-5 の無影響量は、母動物及び胎児とも 1000 mg/kg 体重/日であった。

5.2.1.7 追加データ

A. 代謝。 1 試験が利用可能である。ラットに ^{14}C -FWA-5 の 5 mg/kg 体重 (2.09 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) を単回経口投与し、96 時間後に殺処分して組織における標識被験物質を分析した (Rose 1972)。投与した雌雄各 4 匹から個別に呼気中の二酸化炭素、尿及び糞を毎日採取した。結果は、雌雄とも肝臓、腎臓、脳、筋肉、体脂肪あるいは血液中に FWA-5 の蓄積はみられず、唯一尿中に痕跡 (投与の 0.03%) が認められたことを示した。呼気中に標識二酸化炭素は含まれなかった。

糞は主な排泄経路であった:48 時間後、投与量の 90% が未変化体として糞中に検出された。これは、糞抽出液対 FWA-5 標準液のシリカゲルプレートを用いた TLC によって確認した。排泄物の半減期は雄で 8.2 時間及び雌で 13.6 時間であった。

試験は総放射エネルギーの 94%~96% の回収率を示し、使用した方法が信頼性の高いエンドポイントの測定に適していたことを示した。

B. 経皮吸収

^{14}C -FWA-5 の *in vitro* における皮膚透過性が豚を用いて評価された (Wollny 1995)。スチーム洗浄される前の豚の耳を食肉解体日に地元の食肉処理場から入手した。

外耳部位を冷水できれいに洗浄した。慎重に剃毛した後、皮膚を切開して摘出した。次に皮膚サンプルを使用時まで冷凍庫に保存した（1週間以内）。皮膚の厚さは2～3mmの間で変化した。透過性試験の間、被験物質に接触していた皮膚の表面積は1.13cm²であった。被験物質の吸収を測定するために、皮膚を直径1.13 cm²（皮膚面積）及び7mlの容量のガラス製拡散チャンバーに取り付けた。これらのチャンバーは上部（ドナーチャンバー）及び下部（受容器チャンバー）に分割される。生理食塩液（0.9% NaCl 溶液）の記録した容量を各拡散セルの受容器チャンバーに入れ、続いて再蒸留水に溶解させた被験物質の200 µlをドナーチャンバーに適用した。

各濃度当たり4チャンバーを用いて3濃度の被験物質（100、10及び1 µg/ml チャンバー量）を試験した。ドナーチャンバーの最上部はパラフィルムで覆った。拡散チャンバーは、37°Cでインキュベーターに設置した。サンプル（0.5 ml）は、受容器チャンバーから0、0.5、1、4、8及び24時間後に採取し、液体シンチレーション計数で分析した。受容器チャンバー内の液量は、各サンプルの採取直後に受容器チャンバーに0.5 mlの新しい受容器液を添加することによって一定量を維持した。受容器チャンバー中の経時的な被験物質濃度の増加をプロットすることによって、浸透率を測定した。

陽性対照として豚の皮膚を透過することが知られている¹⁴C-マニトールを使用した。対照チャンバーは、 1.3×10^{-4} cm/hの透過定数で¹⁴C-マニトールの経時的透過を示した。チャンバーの液漏れのため、100 µg/mlのFWA-5を処置した試験群について4個のうち3チャンバーのみが評価可能であった。

FWA-5をばく露した豚の皮膚において、受容器液への透過性は24時間までの時間範囲の中で試験したいずれの濃度においても検出されなかった。

この試験結果は、被験物質の皮膚透過性の指標として信頼できるものと判断される。試験設計は妥当である。豚の皮膚は、消費者を対象とした化粧品及び非食品のEU科学委員会（SCCNFP）の見解（1999年6月23日）により示されているように人の皮膚の代替として適していると考えられる。

試験結果から、FWA-5は、皮膚の全層を透過しないものと考えられた。しかしながら、*in vitro* 経皮透過性試験の結果についての現在の解釈（SCCNFP、上述）は、もし受容器チャンバーに検出された場合（透過性あり）のみではなく、もし角質層の下の皮膚層に存在した場合もまた皮膚循環に取り込まれる可能性があるため、物質が吸収されたと判断すると示している。従って、一部の皮膚においてFWA-5が循環によって吸収されることが生じると仮定することは妥当である。

FWA-5分子は、生地に直接保持されるよう設計されており、経皮透過性が皮膚に直接接触することに限定して仮定することは実情にそぐわないこともない。経皮ばく露からの全身に寄与したことを推定するために、移動時間ではなく、ばく露皮膚における総FWA-5の1%吸収率を本評価において使用する。

C. 膵臓の発がん性の作用機序試験

本試験（Bouis 1998）は、2種類の実験系を用いて、ラットの膵臓外分泌腺に対するFWA-5

の急性刺激性作用の可能性を確認することを目的とした：

(1) FWA-5 を 50000ppm の濃度で飼料に混合し、動物に一晩摂餌させた。追加動物は、膵臓に栄養作用を加えることが知られている胆汁酸塩に結合するレジンのコレステラミンを 60000 ppm の濃度で飼料に混合し、一晩摂餌させた。投与後、動物を殺処分し、膵臓外分泌腺に対する刺激性の有無を膵ホモジネート中の α アミラーゼ及びリパーゼ活性の分析によって検査した。

(2) FWA-5 を 1000 mg/kg 体重で単回経口投与して動物を処置し、90 分あるいは 6 時間後に殺処分した。追加動物には、トリプシン抑制剤及び膵臓外分泌腺の増殖を刺激することが知られているカモスタットを 200 mg/kg 体重の濃度で投与し、90 分あるいは 6 時間後に殺処分した。膵臓外分泌腺に対する刺激性の有無は、投与 90 分後に殺処分した動物の膵ホモジネート中の α アミラーゼ及びリパーゼ活性の分析により検査し、同様に投与 6 時間後に殺処分した動物の膵オルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) 活性及びポリアミン含量の測定によって検査した。

FWA-5 の一晩の混餌投与あるいは単回経口投与の結果は、それぞれ対照群の 56% 及び 69% の膵 α アミラーゼ活性の統計学的に有意な低下 ($p \leq 0.05$) を誘発し、同様にそれぞれ対照群の 78 及び 62% の膵リパーゼ活性の統計学的に有意な低下 ($p \leq 0.05$) を示した。同様にコレステラミンを一晩混餌投与あるいはカモスタットの単回経口投与は、膵加水分解酵素活性である α アミラーゼについてそれぞれ対照群の 57 及び 37% 及びリパーゼについて対照群の 80 及び 45% に統計学的に有意に低下 ($p \leq 0.05$) をさせた。

FWA-5 の単回経口投与において、膵の ODC 活性及び膵プトレッシン、スペルミジン及びスペルミン含量は対照群と同等であった。それに対して、カモスタットの単回投与は、膵 ODC 活性に対し 150 倍の著しい統計学的に有意な増加を誘発し、同様に膵プトレッシン含量において 7 倍の増加を誘発した。

結論として、コレステラミン及びカモスタットのように FWA-5 は膵酵素の放出を促進したが、膵 ODC 活性及びポリアミン含量に対する影響は示さなかった。

第 2 の試験 (Weber 1998) は膵臓外分泌腺における FWA-5 の刺激効果を検査するために設計された。この目的のために、10000 あるいは 50000 ppm の濃度で飼料中に混合した FWA-5 を最大 28 日間までの異なる期間雄ラットに投与した。追加動物には 200 mg/kg/日の濃度のカモスタットを同じ期間強制経口投与した。一生涯混餌投与試験 (Basler 1990) に使用したのと同じ系統及び供給元から得た Tif:RA1f (SPF) 系ラットを使用した。

10000 あるいは 50000 ppm の濃度の FWA-5 を投与した結果、全期間における 1 日平均被験物質摂取量はそれぞれ 810 あるいは 4306 mg/kg 体重であった。FWA-5 あるいは標準物質であるカモスタットの投与は、十分な耐量であり、50000 ppm の FWA-5 を投与した動物にみられた灰色がかった/軟便/粘着性便を除いて、投与に関連した死亡あるいは一般状態を示さなかった。

FWA-5 の投与は、統計学的に有意な ($p \leq 0.05$) 用量相関性の体重低下を誘発した。50000ppm 群において、最初の 2 日間に明らかに摂餌量が低下したのを除いて、対照群及び両 FWA-5 群の摂餌量は同程度であったため、摂餌量比率は 10000 あるいは 50000 ppm の FWA-5 の投与により用量相関性に増加した。これは食餌効率能の低下を示しているか、もしくは 1% あるいは 5% の FWA-5 を混合した食餌の低カロリー含量による一時的な偏りを示しているかもしれない。カモスタットの投与は体重、摂餌量及び摂餌量比率に対し有意な影響を示

さなかつた。

FWA-5 の **50000ppm** 投与の結果は、膵臓の絶対重量に対する有意な影響はみられなかったが、**7** 日及び **28** 日目に膵臓の相対重量の有意な増加 ($p \leq 0.05$) を誘発した。この重量への影響は、観察された肥大及び膵臓の腺房細胞の増殖が増加したことに起因するものである。**7** 日目から観察された腺房細胞の肥大は、病理組織学的及び単位面積当たりの腺房細胞数の形態計測によって測定された。観察された肥大は、**50000ppm** の **FWA-5** を投与した **14** 日後の膵蛋白質含量に中等度の増加を示した。同様に臓器重量の増加の一因になっている腺房細胞増殖の増加が、**7** 日目にみられた。**10000 ppm** の **FWA-5** の投与は、膵臓重量、蛋白質含量、病理組織学的検査及び細胞増殖に対し有意な影響を示さなかつた。参考物質であるカモスタットの **200 mg/kg/日** の投与は、著しい肥大及び過形成を誘発し、その結果として著しい膵臓重量の増加及び膵蛋白質含量の若干の増加を誘発した。

膵臓腺房細胞の大きさ及び数の測定に加えて、膵臓のポリアミンのプトレッシン、スペルミジン及びスペルミンの含量を測定した。これら自然に分泌されるポリアミンは、細胞増殖及び分化に重要な役割を果たしていることが知られている。膵臓におけるポリアミンのプトレッシン及びスペルミジンの含量の増加もまたカモスタットで刺激した膵臓組織において報告されている (**Loser et al. 1989**)。プトレッシン (**3** 日目) 及びスペルミジン (**28** 日目) レベルの統計学的に有意な増加 ($p \leq 0.05$) は、**FWA-5** あるいはカモスタット (**14** 及び **28** 日目) の投与後に認められた。本比較的短期試験において、**FWA-5** 及びカモスタットにおける時間相関性あるいは用量相関性の欠如は、明白でなかつたが、これら所見の生物学的有意性は、投与に対する若干の適応反応あるいは試験期間の不足を示唆しているかもしれない。しかしながら、本試験は **FWA-5** の **50000ppm** を最大 **28** 日間まで投与した雄ラットにおいて、膵ポリアミンの統計学的に有意な増加及び膵臓外分泌腺の増殖を刺激したことを示していると判断される。

他の検査は、肥大した膵臓の増殖により非変異原膵腫瘍の形成を促進されることを示している (**Woutersen et al. 1990**)。この膵臓刺激の最初の指標は、**50000 ppm** の **FWA-5** を **28** 日間投与した後に認められ、これは生涯にわたるばく露が悪性腫瘍の典型的な過程へ続くのに十分な時間を提供した；過形成及び腺腫は膵癌に至り、それはラットを用いた **2** 年間の試験において認められた (**Basler 1990**)。

上述の報告の通り、**FWA-5** は、標準試験において、非変異原性及び非遺伝毒性である。非変異原癌原性物質の概念に従って、亜慢性変化が認められない濃度以下において、閾値が存在し、従って、腫瘍の進行性変化は発現しない (**Purvase 1994**)。提示されたデータから、**5000 ppm** 及び **10000 ppm** の **FWA-5** は、亜慢性影響について閾値以下であると判断され、従って、これらの濃度で一生投与した発がん性試験で催腫瘍性は観察されなかつた (**Basler 1990**)。**FWA-5** について、遺伝毒性データ、癌の低発生頻度及びここに要約した用量反応作用機序追加試験を考慮すると膵臓の腫瘍は遺伝的な影響によるものではなく、閾値事象としてみなされると判断される。

D. 受容体結合試験： *in vitro* アンドロゲン及びエストロゲン受容体

アンドロゲン受容体を得るためにラットの前立腺から調製した新鮮な細胞と FWA-5 の *in vitro* での結合の有無を検討するために、 5×10^{-4} ～ 5×10^{-10} の濃度での FWA-5 を用いて実施し、陽性対照物質であるトリチウム化メチルトリエノロンと比較した (Twomey 2003a)。結果は、FWA-5 とアンドロゲン受容体との結合は認められず、また受容体においてアンドロゲンとの置換あるいは競合もみられなかった。

第 2 の試験において、エストロゲン受容体を得るためにラットの子宮組織から調製した新鮮な細胞と FWA-5 の *in vitro* での結合の有無を検討するために、 5×10^{-4} ～ 5×10^{-10} の濃度の FWA-5 を用いて実施し、陽性対照物質のトリチウム化エストラジオールと比較した (Twomey 2003b)。その結果 FWA-5 は、エストロゲン受容体との結合を示さず、また、受容体において、自然に分泌されるエストロゲンとの置換あるいは競合を示さなかった。

5.2.2 重要なエンドポイントの識別

毒性学的エンドポイントの要約：

1. 経口致死量 >2500 mg/kg 体重
2. 吸入毒性 LC₅₀ = 3.92 mg/L
3. 1%溶液は眼刺激性なし；高濃度物質は眼刺激性有り
4. 皮膚刺激性なし
5. モルモットに対する皮膚感作性なし
6. 遺伝毒性なし及び変異原性なし
7. 発生毒性は、ラット母動物、胚あるいは胎児に対し 1000 mg/kg/日の濃度で認められなかった
8. 生殖毒性のエンドポイントは、間接的データにより陰性と判断された；*in vitro* におけるエストロゲン及びアンドロゲン受容体結合試験の結果は陰性
9. ウィスター系ラットを用いた一生涯反復混餌投与試験の NOAEL は 5000 ppm、すなわち雄で 190 mg/kg/日及び雌で 226 mg/kg/日であった
10. ラットを用いた作用機序試験は、50000 ppm 群に認められた雄の睪臓外分泌線の良性腺腫及び癌の起源として遺伝毒性作用の欠如を示唆し、睪臓への影響は初期の過剰濃度が睪臓外分泌腺に増殖刺激として作用したことに関連していることを示した
11. ヌードマウスは、0.1%FWA-5 溶液及び太陽光照射のばく露による光発がん性を示さなかった

これらのエンドポイントから、我々は、ラットを用いた一生涯混餌投与試験を消費者製品における FWA-5 の使用に最も関連するとして選択する。この選択を立証する鍵になる要因は、FWA-5 の使用は消費者によって長い期間繰り返し使用されるとされる主に洗濯用製品であることによる。

5.2.3 NOAEL の決定

ラットの一生涯混餌投与試験が、消費者ばく露において重要なエンドポイントの代表として選択されたため、リスク評価における総合的な NOAEL は 190 mg/kg/日である。

5.3 リスク評価

5.3.1 ばく露マージン (MOE) の算出

MOE はセクション 5.1.2 において上述の算出された無毒性量と推定全身ばく露量 (SED) の比である。利用可能な動物試験データから、2 年間の一生涯混餌投与試験が選択され、雄の結果から NOAEL = 190 mg/kg/日を規定した。

5.3.1.1 直接皮膚接触：洗濯物を手で洗濯した場合

$$\text{MOE}_{\text{direct skin}} = \text{経口投与全身毒性 NOAEL} / \text{推定全身ばく露量} = \\ 190,000/0.02 [\mu\text{g/kg 体重/日}] = 9.5 \times 10^6$$

セクション 5.1.2 に示したとおり、洗濯用粉末洗剤あるいは事前処理した衣類に直接接触する場合以外の可能性のある直接皮膚接触のシナリオは、より低い推定全身ばく露量をもたらす、高い MOE を与えると思われる。このリスク評価において、さらなる考慮をしなかった。

5.3.1.2 直接皮膚接触：皿を手で洗った場合

食器及び皿の洗浄のために洗濯用洗剤を使用することは、一般的事象ではないが、洗剤の予想できる誤用として考えられる。この行動から予想される人への全身ばく露量は、大きなばく露マージンを与えると考えられ、次のとおり計算した：

$$\text{MOE}_{\text{direct skin}} = \text{経口投与全身毒性 NOAEL} / \text{推定全身ばく露量} = \\ 190,000/0.01 [\mu\text{g/kg 体重/日}] = 1.9 \times 10^7$$

5.3.1.3 ばく露シナリオ：着衣からの間接的皮膚接触

$$\text{MOE}_{\text{indirect skin}} = \text{経口投与全身毒性 NOAEL} / \text{推定全身ばく露量} = \\ 190,000/0.5 [\mu\text{g/kg 体重/日}] = 380,000$$

5.3.1.4 ばく露シナリオ：洗剤ダストの吸入—粉末洗剤による洗濯過程

粉末洗濯用洗剤の使用及び注入時に、洗剤 1 カップ当たり 0.27 μg のダストが放出されると推定された (van de Plassche et al., 1999)。0.14% の FAW-5 を含む製品にお

いて、予想される FWA-5 のばく露量は、 $0.0004 \mu\text{g/use}$ あるいは約 $4 \times 10^{-9} \text{mg/kg/日}$ であった。この量は、微量であると判断され、FWA-5 の総ばく露量の一因にならないと考えられ、リスク評価の追加要因として扱わなかった。

5.3.1.5 ばく露シナリオ： 食器及び皿を介する経口経路

$$\text{MOE}_{\text{oral route}} = \text{経口投与全身毒性 NOAEL} / \text{推定全身ばく露量} = \\ 190,000 / 0.5 [\mu\text{g/kg 体重/日}] = 3.8 \times 10^5$$

5.3.1.6 ばく露シナリオ： 偶発的過剰ばく露—経口摂取及び偶発的な眼への接触

これらばく露シナリオは FWA-5 から人への有害性リスクの源になるとは予想されなかった。

5.3.1.7 消費者の総ばく露量

直接及び間接皮膚接触及び経口経路による消費者のばく露量は、 $0.02 + 0.01 + 0.5 + 0.5 = 1.03 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の推定総身体負荷量をもたらした。 $190,000 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の全身毒性 NOAEL との比較は、**184,466** の MOE を生じる。上述の通り、吸入は消費者の総全身ばく露量の主要因ではないと想定された。

$$\text{MOE}_{\text{total}} = \text{経口投与全身毒性 NOAEL} / \text{推定総全身ばく露量} = \\ 190,000 / 1.03 [\mu\text{g/kg 体重/日}] = 184,466$$

5.3.2 リスク特性

FWA-5 の人への推定ばく露量は、非常に大きなばく露マージンを示した。この大きな MOE は、毒性学的（危険）データベースにおけるいかなる不確実性をも補うのに十分以上であり、これらは動物試験から人の安全性への外挿に使われる。

従って、FWA-5 は、人へのばく露をもたらす消費者製品の使用にあたって安全であると判断される。

5.4 考察及び結論

消費者製品の用法から推定されたばく露量は、FWA-5 の推定内部ばく露の総計が **SED = $1.03 \mu\text{g/kg/日}$** であることを示し、これは適切な経皮及び経口ばく露から計算された。

吸入ばく露は無視できるほど極僅かであると判断される。**FWA-5** を含む洗剤製品が消費者の生涯の大部分を通して使用されることを考慮し、重要なエンドポイントは、ラットを用いた一生涯混餌投与試験から選択された。この試験による妥当な **NOAEL** は **190mg/kg/日** であった。

FWA-5 の人の推定ばく露量は、**337,478** のばく露マージンを示す。リスク特性は、これが毒性学的データベース及び外挿における全ての不確実性を補うのに十分な差があることを示唆し、**FWA-5** は消費者製品の使用において安全であるという結論を支持した。

6. 参考文献

- * AISE (2002) HERA/Task Forces/Human/0011 Habits and Uses Table. Available via Internet at www.heraproject.com
- * Anliker R., Müller G. (1975). Fluorescent Whitening Agents. Georg Thieme Publishers. Stuttgart, Germany
- * Basler W. (1990). Lifetime carcinogenicity and chronic toxicity study in rats with FAT 65'029/G. Ciba-Geigy Ltd. Report number 840372
- * Bikales, N. M.; Segal I. in "Cellulose and Cellulose Derivatives", Vol. 5(4), Wiley, 1971, 222
- * Blair R.M. et al. (1999) The Estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structural diversity of ligands. Toxicological Sciences 54, 138-153 (2000)
- * Bois, P. 1998. Acute effects on selected parameters related to stimulation of the exocrine pancreas in the rat. Novartis Crop Protection Cell Biology Lab report number CB 97/29 dated November 26, 1998
- * Braun, W. 1995. Primary eye irritation study with FAT 65'029/K in rabbits. RCC report 602728 dated October 25, 1995
- * Cahn, Arno; Proceedings of the 4th World Conference on Detergents: Strategies for the 21st Century; AOCs Press, Champaign, Illinois (US), 1999, p 100.
- * ² CIBA-GEIGY Ltd. "Melting point / Melting range", FAT no. 65'029/G report dated 20.11.1990
- * ³ CIBA-GEIGY Ltd. "Vapour pressure curve", FAT no. 65'029/G report dated 12.03. 1991
- * ⁴ CIBA-GEIGY Ltd. "Partition coefficient", FAT no. 65'029/G report dated 29.04.1991
- * ⁵ CIBA-GEIGY Ltd. "Water solubility", FAT no. 65'029/G report dated 31.05.1991
- * ⁶ CIBA-GEIGY Ltd. "Report on density of solids", TINOPAL CBS-X-active ingredient report dated 17.01.1991
- * ⁷ CIBA-GEIGY Ltd. "Report on fat solubility", TINOPAL CBS-X-active ingredient report dated 27.06.1991
- * ⁸ CIBA-GEIGY Ltd. "Report on Report on dissociation constant in water", TINOPAL CBS-X-active ingredient from 19.04.1991
- * ⁹ CIBA-GEIGY Ltd. "Report on hydrolysis as a function of pH", TINOPAL CBS-X-active ingredient from 17.01. 1991
- * ¹⁰ Internal data of Ciba Specialty Chemicals Inc.
- * ¹⁴ CIBA-GEIGY Ltd. "Partition coefficient", FAT no. 65'029/G from 29.04.1991
- * ¹⁷ CIBA-GEIGY Ltd., "Report on the acute toxicity (96 h) - OECD 203 - of FAT 65'029/G to Zebrafish", 5.11.1991
- * ¹⁸ CIBA-GEIGY Ltd., "Oekologie-Daten von TINOPAL CBS", Stand 07/89
- * ²¹ CIBA-GEIGY Ltd., "Report on the acute toxicity test of FAT 65'029/G to Earthworm", from 24.05.1991
- * ²² CIBA-GEIGY Ltd., "Report on the Determination of the IC50 (Inhibitory concentration) - OECD 209 - of FAT 65'029/
- * Duchosal, F. 1990. 4-Hour acute inhalation toxicity study with FAT 65'029/G in rats. RCC report number 280980 dated November 12, 1990
- * EU TGD (1996) Technical Guidance Document (Parts 1-IV) in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances.
- * Fautz, R. 1991. In vivo/in vitro unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes. CCR report number 201306 dated 7 May 1991

- * FitzGerald, R. "Final Report on Developmental Toxicity (Teratogenicity) study in rats (OECD 414) CIBA-GEIGY Ltd report number 915002 dated 18.10.1991.
- * Forbes P.D., Urbach F. (1975) Experimental Modification of Photocarcinogenesis. III. Simulation of Exposure to Sunlight and Fluorescent Whitening Agents. *Food and Cosmetics Toxicology*, 13 (3): 343-345
- * Goeke, B. Printz, H., Koop, I. et al. 1986. Endogenous CCK release and pancreatic growth in rats fed a proteinase inhibitor (camostate). *Pancreas* 1: 509-515
- * Haley, G. 1973. Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. Final Report to CIBA-GEIGY Corporation: Three-generation reproduction study with FA-17 in albino rats. Report dated 29.10.1973 .
- * ¹HEDSET for CAS-No.: 27344-41-8
- * Heidemann, A. (1990). Chromosome aberration assay in chinese hamster V79 cells in vitro with FAT 65'029/G. CCR report number 167128 dated February 9, 1990
- * HERA, "Human & Environmental Risk Assessment on Ingredients of European Household Cleaning Products: Guidance Document Methodology", A.1.S.E. Brussels, 22 April 2002
- * Hochberg R., Kaschig J., Richner P., Zeller M. Monitoring of fluorescent whitening agents in sewage treatment plants and rivers. *International Symposium of Environmental Biotechnology 1997*.
- * Hostetler K.A., Leach M.W., Hyde T.E., Wei L.L. 1996. Evaluation of the disodium salt of 4,4'-diamino-2,2'-stilbene disulfonic acid for estrogenic activity. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 48: 141-149, 1996.
- * <http://www.epa.gov/ceampubl/swater/gcsolar/index.htm>
- * ¹³ Kramer Johannes B., Photodegradation of Fluorescent Whitening Agents in Sunlit Natural Waters, Dissertation ETH No. 11934, 1996
- * Kramer Johannes B. (1992). Fluorescent Whitening Agents in: *The Handbook of Environmental Chemistry, Vol 3F: Anthropogenic Compounds, Detergents* (ed. N.T. de Oude) Springer Verlag, Berlin, 350-365
- * Kueger L. 1974. Irritation to the rabbit eye with FAT 1006. CIBA-GEIGY Ltd report 71/74 dated August 28, 1974
- * Loeser, C., Foelsch, U., Cleffmann, U., Cantor, P., et al. 1989. Role of ornithin decarboxylase and polyamines in camostate (FOY-305)-induced pancreatic growth in rats. *Digestion* 43: 98-112
- * Mauer, T. 1984a. Acute dermal irritation/corrosion study in the rabbit. Ciba-Geigy Ltd. report number 840821 dated October 25, 1984
- * Maurer, T. 1984b. Report on acute eye irritation/corrosion study in the rabbit. CIBA-GEIGY Ltd. Report number 840820 dated November 29, 1984
- * McGregor, R. in: "Diffusion and Sorption in Fibers and Films", Vol. 1, Academic Press, London, 1974
- * Pericin, C., Thomann, P. 1974a. Acute oral LD50 in mice. Ciba-Geigy Ltd. report dated March 28, 1974
- * Pericin, C., Thomann, P. 1974b. Acute oral LD50 in Chinese hamsters. Ciba-Geigy Ltd. report dated June 21 1974
- * Pericin, C., Thomann, P. 1973. Acute oral LD50 in mice. Ciba-Geigy Ltd. report dated November 21, 1973
- * Pericin, C., Thomann, P. 1976. Acute oral LD50 in the mouse. Ciba-Geigy Ltd. report dated May 28, 1976

- * ¹² Poiger Thomas, Behaviour and Fate of Detergent-derived Fluorescent Whitening Agents in Sewage Treatment Dissertation ETH No. 10832, 1994
- * Poth, R. (1989). Salmonella typhimurium reverse mutation assay. CCR report number 167117 dated November 29, 1 989
- * Purchase, I. 1994. Current knowledge of mechanisms of carcinogenicity: genotoxins versus non-genotoxins. Human Experimental Toxicology 13: 17-28
- * Rasmussen, Dorte; Supplementary modeling of the photolytic transformation of FWA-5 in lakes in 40° Northern latitude; DHI Water & Environment Horsholm (DK); January 2002
- * Rattee, I. D.; Breuer, M. M. in: "The Physical Chemistry of Dye Adsorption", Academic Press, London, 1974
- * Rijcken, P. 1993. Acute eye irritation study with FAT 65'029/1 in rabbits. RCC Notox study 091496 (RCC no. 341616) dated January 25, 1993
- * ¹⁵ RCC, "Acute Toxicity of FAT 65'029/G to Scenedesmus subspicatus", March 30, 1990
- * ¹⁹ RCC, "Influence of FAT 65'029/G on survival and reproduction of Daphnia Magna in a semistatic test (21 days)", August 11, 1992
- * ²⁰ RCC, "Toxicity of FAT 65'029/G to zebra fish (Brachydanio Rerio) in a prolonged semistatic Test", August 11, 1992
- * ¹⁶ RCC, "24-hour acute toxicity of FAT 65'029/G", December 20, 1998
- * Richner P., Kaschig J., Zeller M. (1997). Latest results from monitoring studies and environmental risk assessments (ERAs) of Fluorescent Whitening Agents (FWAs). Proceedings of the SETAC-Europe 2000 in Amsterdam
- * Richner P., Kaschig J. Degradable Fluorescent Whitening Agents? Scientific contributions to overcome a prejudice. (SETAG, 1999)
- * Rose, J. 1972. Report on Metabolism of Tinopal CBS in rats. CIBA-GEIGY Ltd, Report number 7/72 S; 13 September 1972
- * Sachsse, K. Bathe, R. 1975. Acute oral LD50 in the rat of FAT 65029/B. Ciba-Geigy Ltd report no. Siss 4861 dated September 16, 1975
- * Schaefer, H., Redelmeier, T.E., (1996) Skin Barrier - Principles of Percutaneous Absorption. S. Karger AG, P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland), ISBN 3-8055-6326-4
- * ¹¹ Stoll Jean-Marc A., Fluorescent Whitening Agents in Natural Waters, Dissertation ETH No. 12355, 1997
- * TGD, European Chemicals Bureau, "Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and the Council concerning the placing of biocidal products on the market", Part II - IV, 2003
- * Twomey, K. 2003a. FAT 65'029: in vitro androgen receptor binding assay. Central Toxicology Laboratory, Macclesfield, UK. Report number CDTL/024801. 16 April 2003.
- * Twomey, K. 2003b. FAT 65'029: in vitro estrogen receptor binding assay. Central Toxicology Laboratory, Macclesfield, UK. Report number CDTL/024802. 16 April 2003
- * Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A 18; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim; 1991; pp. 153-176
- * Ullmann, L. 1975. Eye irritation in the rabbit with FAT 65'029/B. CIBA-GEIGY Ltd. Report no. Siss 4861 dated November 12, 1975

- * Ullmann, L., Althaus,P. Janiak,T. Vogel,O. 1990a. Acute oral toxicity study with FAT 65'029/G in rats. RCC report number 281834 dated October 18, 1990
- * Ullmann, L., Althaus,P. Janiak,T. Vogel,O. 1990b. Acute dermal toxicity study with FAT 65'029/G in rats. RCC report number 281845 dated October 22, 1990
- * Ullmann, L, Kroeling,C., Horstmann. 1990. Contact hypersensitivity to FAT 65'029/G in albino guinea pigs - Maximization test. RCC study number 281856; December 12, 1990
- * Ullmann, L, Porricello,T. Hoff, N. 1991. Primary eye irritation study with FAT 65'029/G in rabbits. RCC report number 287785 dated January 15, 1991
- * van de Plassche, E., Bont, P., and Hesse, J. (1999). Exploratory Report: Fluorescent Whitening Agents (EWAs). National Institute of Public Health and the Environment. The Netherlands. Report no. 601503013
- * Voelkner, W. (1990). Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse. CCR report number 175004 dated December 1, 1989
- * Weber, E. 1998. Effect on pancreas histopathology and cell proliferation as well as pancreatic content of polyamines upon subchronic oral administration to male rats. Novartis Crop Protection Cell Biology Lab report number 97/26 dated April 16, 1998
- * Wnorowski,G. 1999. Primary eye irritation study in rabbits with FAT 65'029/L. Product Safety Labs report no. 8433 dated December 16, 1999
- * Wollny, H.-E. 1995. Skin permeability in vitro absorption through porcine ear skin. RCC report number 493201 ; March 15, 1995
- * Woutersen, R., van Garderen-Hoetmer,A., Lamers C, Scherer,E. 1991. Early indicators of exocrine pancreas carcinogenesis produced by non-genotoxic agents. Mutation Research 248: 291-302

7. 本報告書の寄稿者

このリスク評価は、以下に代表される **Ciba Specialty Chemicals Inc., Basel** (スイス)によって作成された。

Mr J.R. PLAUTZ (CEFIC), ヒト健康リスク評価タスクフォースのメンバー
CIBA SPECIALTY CHEMICALS Inc.
CH-4002 BASEL
Email: james.plautz@cibasc.com

Mr P. RICHNER (CEFIC), 環境リスク評価タスクフォースのメンバー
CIBA SPECIALTY CHEMICALS Inc.
CH-4002 BASEL
Email: peter.richner@cibasc.com

追加入力は、**HERA Environmental and Human Health** タスクフォースによって行われた。
