OECD/OCDE

1981/05/12

試験ガイドライン No.452

慢性毒性試験

ご利用に関する注意事項

本文書および本文書に掲載している翻訳は OECD による公式文書**ではありません**。本文書における翻訳と原文の間に用語ないし表現等の齟齬がある場合、**原文のみが有効とみなされます**。内容について疑義が生じた場合、もしくは研究に公的な認証を必要とする場合は、原文に準拠してください。

本翻訳を使用したことに起因する如何なる損害について、当所は一切責任を負いません。

This document and translation are NOT official work by OECD. In the event of any discrepancy between the original work and the translation, **only the text of the original work should be considered valid**. Refer to the original document when there is any doubt about the translation, or legal or official verification is needed for your study. NIHS takes no responsibility even if you get any damage by using this translation.

Original work:

OECD (1981), Test No. 452: Chronic Toxicity Studies, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/topics/policy-sub-issues/testing-of-chemicals/previous-test-guidelines/section-4/replaced-test-guidelines/replaced-test-guideline-452-1981.pdf.

©OECD(1981)

You are free to use this material subject to the terms and conditions available at http://www.oecd.org/termsandconditions/

経済協力開発機構 （OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン Section 4 Health effects
邦訳: 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS) 安全性予測評価部

慢性毒性試験

1．序論

・慢性経口毒性試験のための基礎的前提条件

－固体または液体の被験物質
－被験物質の化学的同定
－被験物質の純度および不純物
－溶解性
－投与時の飼料または飲料中水での安定性
－加水分解と pH の関係
－復合物生成能
－融点／沸点

・慢性吸入毒性試験のための基礎的前提条件

－ガス、揮発性物質またはエアゾール状／粒子状の被験物質
－被験物質の化学的性状
－被験物質の純度および不純物
－液状被験物質：蒸気圧、沸点
－エアゾール／微粒子：粒子の大きさ、形および密度分布
－引火点
－爆発性

・基準となる文書

毒性ならびに安全性評価の指針を準備すべく多くの文書が出版されている。これらの文書を一覧すると、目的や実験計画には多少違いがあるが、多くの共通点を持っている。これらの指針の発展がみられるとともに、多くの国々で用いられている試験的な指針が利用できた。WHO（世界保健機関）と IARC（国際癌研究機関）の代表専門家の意見と多くの国際機関の専門家の努力に感謝する。

本テストガイドラインを使用するものは、序文の特に3、4、7及び8を熟慮すること。

２．試験法

A. 緒言、目的、範囲、関連性、適応および限界

慢性毒性試験の目的は、化学物質を哺乳類に長期間繰り返し投与したときに現れる影響の全体像を明らかにすることである。腫瘍発生以外の影響をみる慢性毒性試験の期間については依然として広く討議されている。慢性毒性試験では、発癌性以外の影響および長い潜伏期あるいは蓄積によって起こる非特異的な寿命を短くするような影響は明らかになるはずである。これらの指針の利用によって、慢性影響の大部分を確認し、また用量反応関係を確定するための成績が生み出されるはずである。理想的には、神経学的、生理学的、生化学的および血液学的影響や、投与に関連した形態学（病理学）的影響などの一般的毒性の検出を考慮して試験を計画し、実施すべきである。

B. 試験手順の解説

・被験物質とその混合試料の特性

毒性試験の開始に先だって、被験物質の特性をつかむべきである。化学的同定や構造に関する情報は、ときとして生物学的あるいは毒性学的活性を明らかにするための解析に使用できる。被験物質の物理・化学的性状は、投与経路の選択、試験の計画、被験物質の取り扱いおよび保存に対して重要な情報を提供する。

被験物質の組成は、主な不純物も含めて、試験の開始前に明らかにしておくべきである。

被験物質の安定性を含め、関連する物理・化学的性状は、慢性毒性試験の開始に先だって明らかにしておくべきである。

投与時の媒体や生体試料中の被験物質（できれば主な不純物も含めて）の定性的および定量的分析方法の開発が長期間試験開始に先行すべきである。

慢性毒性試験

・試験動物

動物種および系統の選択

長年にわたって、慢性試験ではげっ歯類と非げっ歯類の２種類を使用することが一般的に推奨されている。ラットがげっ歯類の動物として一般的に使用されている。非げっ歯類としては、大きさ、臨床的および生化学的検査実施および一般的な入手が容易であるなどの理由でイヌとサルが最も広く使用されている。試験を目的としての非げっ歯類の入手は国際的な問題であること、また非げっ歯類の試験が欠けるときは、ヒトに起こりうる重要な影響を評価する上できわめて感度の鈍い試験成績になることを認識すべきである。

このような相容れない二つの問題は一般論として考えても解決できない。慢性影響はげっ歯類と非げっ歯類の両方から得ることが望ましいが、その慢性試験に使用する動物種の選択は、以前に行われた研究の結果や実際面での理由に基づいて選ぶのがよいであろう。ある場合は、１種類のみの試験でも化学物質の危険性を評価するのに十分な成績が得られることもある。

使用する系統はよく特性が知られていて、一般的に使用され、疾病に強く、先天性欠陥を持たないものとすべきである。

性および試験開始時の週齢

雄、雌両性の動物を使用すべきである。

試験は、若い健康な実験動物を用いて開始すべきで、げっ歯類では、急成長期にある動物で離乳馴化後できるだけ早い期間に開始すべきである。

試験群の規模

試験の終わりに、各群で適切な生物学的評価にたえるだけの動物数が得られるように十分な匹数を使用すべきである。試験群と対照群に対して動物を割り付ける際に適当な無作為配分法を使用することがとくに重要である。

げっ歯類を使用するときは、各投与群と対照群は雄雌各々少なくとも 20 匹とすべきである。一方、非げっ歯類では雄雌各々最低４匹を使用することを推奨する。途中で解剖する必要があれば、各群の動物数はそれに相応して増加すべきである。

慢性毒性試験

動物飼育、給餌および給水

環境条件の厳密な規制と適切な動物管理技術は、意義ある結果を得るために必須である。このような管理の一部として、動物施設への出入りは過度にならないよう監視する。

動物の収容状態、合併症、薬物療法、餌・空気・水・床敷の中の不純物、一般的な動物管理設備などの諸要因が動物試験の結果に重大な影響を与える。

もし、げっ歯類が特定の病原微生物から隔離された条件下で飼育維持されているならば、合併感染症や寄生虫に対する制御は容易になる。長期毒性試験に使われる床敷は消毒する。動物は静かで、よく換気され、照明・温度・湿度が調整された部屋で飼育する。試験は動物が環境に馴化するまでは開始せず、また、外部から搬入された動物は一定の検疫期間を経て試験に使用すべきである。

一つの部屋に１種以上の動物を飼うのは避けるべきである。被験物質の不注意による交叉暴露の機会が少しでもある場合には、各部屋で一つの化学物質を試験すべきである。交叉暴露に対する配慮は、試験動物と同じ部屋で飼われている対照動物にも払うべきである。もし、対照動物が違う部屋で飼育されると、試験成績の評価に際し別の問題が起こるであろう。

ケージ、架台およびその他の備品は、定期的に、容易に洗浄できるものでなければならない。消毒剤や殺虫剤のような生物学的活性化合物は、動物試験の結果に影響するので、動物に接触する可能性のあるところでは、とくに使用を避けるべきである。より詳しい動物飼育方法は、科学文献、動物飼育関連書および OECD を含む Good Laboratory Practices の公的な文書などから得ることができる。

飼料は試験動物種の栄養要求を満たし、試験結果に影響するおそれのある不純物を含んでいてはならない。これは、飼料中の不純物や種々の栄養物の量は、試験動物の生理過程を変えることがすでに明らかにされているからである。げっ歯類は自由に摂餌や飲水ができ、少なくとも週に１回、飼料をかえるようにする。イヌのような非げっ歯類を使用するときは、給餌は毎日行うべきである。現在、一般（標準）飼料、合成飼料、各種の配合飼料のような三つのタイプの飼料が

利用されている。初めの二つのタイプが発癌性の生物試験に最も広く使われている。どの飼料を選んだにしても、供給者は基礎飼料中の栄養成分や不純物の量を定期的に検査すべきである。飼料の成分の代謝や動物の寿命に対する影響を知ることは望ましいことである。

被験物質自体が栄養成分の場合（たとえば，工業的に処理した蛋白質や澱粉，微生物飼化蛋白，照射食品)、飼料の調合には特別の注意を払う。それは、このような製品は、普通 20～60%という高レベルで飼料に添加し、それに相当する栄養分の代わりとして用いられるからである（たとえば，加工および未加工の澱粉，微生物飼化蛋白と大豆食品)。

世界各国での工業用および農業用化学物質の使用パターンが様々であるため、OECD として飼料中に含まれる不純物を一つのリストに統一して掲げることは難しい。この事実にもかかわらず、毒性に影響を及ぼすことが知られている一般的な飼料成分（たとえば，抗酸化剤，不飽和脂肪酸，セレン）は、影響を現す濃度で入ってはならない。長期毒性試験の評価に影響があると思われる一般的な飼料不純物は、それらの存否についてとくに注意を払うべきである。これに関係するものとして、たとえば残留農薬、塩素化あるいは多環芳香族炭化水素、エストロゲン、重金属、ニトロソアミン、マイコトキシン類などである。

さらに、基礎飼料の定期的な分析は、発癌物質を含めて、栄養成分と非意図的汚染物質の両方について試験実施機関で行うのがよい。このような分析結果は保存しておき、各々の被験物質の最終報告に添付する。

被験物質を水や餌に入れて投与する場合は、安定性試験が必須である。慢性試験に先だって飼料の調整や必要な検査の回数を決めるのに適切な安定性・均一性試験を行うべきである。

飼料を滅菌するときは、被験物質および飼料成分に対する影響を知っておく。栄養成分の含量を適切に調整すべきである。生物検定に対する化学的殺菌剤（たとえば，エチレンオキサイド）の影響を、確かめておく必要がある。

452

慢性毒性試験

慢性試験の期間中、研究者は使用する水の中に潜在的な不純物が存在する可能性があることを考慮しておく。たとえば、ヒトが使う上で問題がないとされた水は一般的に満足できるものと思われるが、研究者は利用する水質成分データを可能な限り確かめたほうがよい。

・試験条件

用量段階および投与回数

慢性毒性試験では、用量反応関係を認めること、毒性影響が観察されないある用量を求めることが望ましい。それには、対照群の他に少なくとも３群が必要である。最高用量では多数例の死亡を起こすことなく、ある種の毒性症状を認め、低用量は毒性を起こさせない用量とすべきである。混餌法では、最高添加濃度は栄養成分（飼料の項参照）の試験を除けば５％を越えないものとする。

投与は、通常毎日とするが、選んだ投与経路によって変わるものであろう。被験化学物質が飲水中あるいは混餌によって投与できる場合には連続的投与が可能となる。投与頻度は被験物質の毒性学的生体内運命の情報によって調整する。

対照群

同時に設置される対照群は、被験物質の投与以外すべての点で試験群と同一条件で扱われる。

エアゾールを含めた吸入試験や経口試験で生物学的活性の特徴が明らかにされていないような乳化剤を使うような特殊な状況の下では、同時に陰性対照群を用いるべきである。

陰性対照群は、被験物質や溶媒を投与してないという点を除いて、すべての点で試験群と同じ方法で扱われる。

・投与経路

主な３種の投与経路として経口、経皮および吸入がある。投与経路は被験物質の物理的・化学的性状や、ヒトにおける代表的な暴露形態を参考にして選ぶ。

慢性毒性試験

通常、投与の頻度は、選択された投与経路や投与方法によって変わり、できれば、被験物質の毒性学的生体内動態の情報によって調整する。

経口試験

被験物質が胃腸管から吸収されることがわかっているならば経口投与を選ぶのがよい。被験物質は飼料に混合するか、飲料水に溶解するか、強制経口投与するか、もしくはカプセルを用いて動物に試験期間の項に記した特定期間にわたり与える。被験物質が飲料水あるいは飼料に混合して投与される場合、投与は継続的なものになる。被験物質を飼料に混合する場合には最高濃度は栄養成分を除いて５％を越えるべきではない（飼料の項参照）。理想的には、週７日間毎日投与すべきである。なぜなら週５日間の強制投与またはカプセルによる投与では投与しない期間に回復あるいは毒性の消褪を許し、それは結果やその後の評価に影響することがある。しかし、実際面を主に考慮すれば週５日間の投与も受け入れられるものと考えられる。

経皮試験

皮膚への投与は、ヒトでの主な暴露経路に類似性をもたせる目的で、または皮膚障害誘発のモデルとして選択される。

吸入試験

吸入試験は他の生物学的試験に比べ、技術的により複雑なため、この指針では吸入試験について詳細にわたって述べるが、特殊な条件下では、気管内注入法も有用な代替手段として認められる。

長期暴露試験には、労働試験に基づく方法、すなわち、チャンバー内の濃度が平衡になった後、１日６時間、週５日の暴露を行うもの（間歇暴露）および環境での暴露に準じ、すなわち、動物に給餌やチャンバーの管理に１時間程度の時間をとり、１日 22～24 時間、週７日の暴露を行うもの（連続暴露）がある。いずれの場合も、動物は一定濃度の被験物質に暴露される。間歇暴露と連続暴露の主な相違点は、前者には毎日動物が暴露による影響から 17～18 時間の回復する時

間があること、週末にはより長期間の回復期がある点である。

間歇暴露および連続暴露のいずれを選ぶかは、試験の目的およびヒトでの暴露状態をもとに行われるが、それぞれの試験の技術的困難さも考慮に入れなければならない。たとえば、連続暴露では、環境大気中の暴露状態を模倣したものとしての利点はあるが、暴露中に給水、給餌を必要とすること、より複雑な（しかも確実な）エアゾールや蒸気の発生やそのモニター技術が求められるといったことで相殺される面もある。間歇暴露では、給餌、給水のための設備が不必要なので、簡単なチャンバーを用いる。

暴露チャンバー

動物は、19%の酸素濃度と均一な分布を保つために１時間あたり 12～15 回の換気が行えるように設計されたチャンバー内で試験される。対照群および暴露群用のチャンバーは、被験物質に暴露されるという点を除いてすべての点で暴露条件が匹敵するように構造とデザイン上同一であるべきである。チャンバーは、動物の詰め込みを最小限にし、被験物質の暴露が最大となるべきである。チャンバー内の大気を一定に保つ一般的ルールとしては、動物の総体積がチャンバー容積の５％を越えないようにすることである。被験物質がチャンバー外へ漏れないように、通常、チャンバー内をわずかに陰圧に維持する。

物理学的測定

チャンバー内の空気濃度の大きな変動やチャンバー操作上での大きな不都合を避けるために次のような測定を注意して行う。

(a) 流量：チャンバーを通過する空気流量を連続的に監視することが望ましい。

(b) チャンバー内濃度：暴露期間中は、被験物質の実効濃度をできるだけ一定に保つべきである。

(c) 温度および湿度：げっ歯類ではチャンバー内の温度は 22℃（± 2 ℃）に保ち被験物質を水で懸濁された場合を除き、湿度を 30～70%の範囲とする。温度、湿度ともに連続的に監視する。

(d) 粒子の大きさの測定：液体や固体のエアゾールを含めてチャンバー内の粒度分布を調べる。エアゾールの粒子は試験動物に吸入可能な大きさでなければならない。試料空気のサンプルは、動物が呼吸しているものと同じものを採取すべきである。試料空気は、動物が暴露されている粒子分布を代表するものであり、エアゾールの大部分が吸入されない場合でも、その浮遊エアゾールのすべてを重量的に示すものとすべきである。粒子の大きさの分析は、発生

慢性毒性試験

装置を調整中はエアゾールの安定性を確かめるためにしばしば行い、その後は動物が暴露されている間は粒度分布が適切に維持されていることを調べるために必要なだけ頻繁に行う。

・試験期間

暴露期間は 12 カ月間以上とすべきである。

３．データおよび報告

・観察

少なくとも１日１回、注意深く臨床的観察を行う。これ以外にも観察を行い、実験中の損失動物数を最小限にするために、たとえば死亡動物を冷蔵保存または解剖するとか、衰弱あるいは瀕死の動物を隔離または剖検するといった、適切な手段を講ずるべきである。疾病、自己融解および共食いなどによる損失を最小限にするだけではなく、毒性の影響発現やその進行状態を見出すために注意深く観察しなければならない。

死亡率と同様、神経症状や眼球を含めた臨床徴候を全動物について記録すべきである。毒性の発現時間やその進行形態、または腫瘍の疑いなどについても記録する。

個々の動物の体重を試験開始後 13 週までは週１回、それ以後は少なくとも４週に１回測定する。摂餌量についても試験開始後 13 週までは毎週測定し、以後、健康状態や体重に変化がない限り３カ月ごとに行うべきである。

慢性毒性試験

血液学的検査

血液学的検査（ヘモグロビン量，血球容積，赤血球数，白血球数，血小板，凝固能の測定など）を３カ月目、６カ月目、それ以降は６カ月間隔で行い、試験終了時には非げっ歯類動物全例と各群雄雌各 10 匹のラットから採血を行う。可能な限りこれらの採血は各時期とも同じ動物から行う。また非げっ歯類では試験前に採血を行う。

試験中、臨床観察により動物の健康状態がよくないことがわかれば、それらの動物についても白血球百分率の検査をする。

白血球百分率は最高用量群と対照群で行い、上記２群の間に大きな差がみられた場合、あるいは病理検査で必要性が示唆された場合にのみ次に低い用量群で行えばよい。

尿検査

上記の血液検査と同じ間隔で、非げっ歯類動物では全例、ラットでは全群の雄雌各 10 匹の尿試料、できればラットでは上記の血液学的検査と同じ間隔で、かつ同一動物の尿試料を採取して分析する。個々の動物またはげっ歯類では各群の性別ごとにプールしておいた尿について次のような検査を行う。

－外観：個々の動物の量及び色調の濃度

－蛋白、糖、ケトン体、潜血（半定性的）

－沈渣の鏡検（半定量的）

臨床生化学的検査

約６カ月ごと、および実験終了時にすべての非げっ歯類動物とラットの全群について雄雌各 10 匹から採血し、臨床生化学的検査を行う。できれば各時期ごとに同じラットで行う。また非げっ歯類動物では試験前にも採血を行う。これらの標本から血漿を調製し、下記項目の検査を実施する。

－総蛋白濃度

－アルブミン濃度

－肝機能検査（ALP，GPT*，GOT**など）、γ-GTP、オルニチン脱炭酸酵素の活性値

－空腹時の血糖値などの炭水化物代謝

－血液尿素窒素などの腎機能検査

・病理

顕微鏡的検査や肉眼的検査などの病理学的検査は、しばしば慢性毒性試験の基礎となるものである。したがって、これらの知見には、すべての必要な注意を向け、診断を含めて詳細に記録、報告されるべきである。

剖検手順

適切な肉眼的検査は、顕微鏡的検査に対して最適な情報を与え、あるときは、より限定された顕微鏡的検査実施を決める助けとなる。不十分な肉眼的検査は適切な顕微鏡的検査で置き換えることはできない。肉眼的検査は訓練された実験動物病理学者の指導のもとで行われるべきである。

途中での死亡および瀕死の状態で屠殺した動物を含め、全動物について完全な肉眼的検査を行うべきである。屠殺に先立ってすべての動物から採血し、白血球百分率の検査を行う。また肉眼的に認められた病巣、腫瘍および腫瘍と疑われた病巣のすべてを保存する。肉眼的所見と顕微鏡的所見を対比して観察することも必要である。

* 血清アラニンアミノトランスフェラーゼ

** 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

すべての器官および組織を顕微鏡的検査用に保存すべきである。その器官および組織とは、通常、次の通りである。脳*（延髄／橋，小脳皮質，大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管支を含む）、心、大動脈、唾液腺、肝*、脾、腎*、副腎*、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮、膀胱、リンパ節、膵、生殖腺*、副生殖器、雌の乳腺、皮膚、筋肉、末梢神経、脊髄（頸髄，胸髄，腰髄）、骨髄を含む胸骨および大腿骨（関節を含む）、眼球などである。肺、膀胱を固定液で膨張させることは、これらの臓器を保存する上で適当な方法であるが、吸入試験において肺を膨張させることは、適切な病理学的検査を行うために必須である。また、吸入試験のような特殊な実験では、鼻、咽頭、喉頭を含めてすべての気道についても検査を行う。

これらの他に臨床的検査が行われていれば、病理担当者にとって有意義な指標を与えると考えられるので、それらの情報は顕微鏡的検査の前に得られるようにすべきである。

病理組織学的検査

肉眼的に認められるすべての腫瘍やその他の障害部について顕微鏡的検査を行うべきである。また次のような方法が推奨される。

(a) 観察されたすべての障害の完全な記載とともに、保存したすべての臓器および組織の顕微鏡的検査を行う。すなわち

(1) 試験期間中に死亡または屠殺したすべての動物について

(2) 最高用量群および対照群のすべての動物について

(b) 被験物質に起因するか、あるいは起因すると推定される異常を示す器官および組織については低用量群でも検査を行う。

(c) 試験の結果、被験物質暴露によって動物の寿命に大幅な変化、あるいは毒性反応に影響したとみられる作用の発現が明らかになった場合には、その次に低い用量群について上記のような検査を行う。

---

*これらの器官重量を、げっ歯類では各群雄雌各 10 匹、また非げっ歯類ではこれらの他に甲状腺（上皮小体を含む）を全動物について測定する。

(d) 暴露された動物でみられた障害を正しく評価するには、使用動物の系統で通常起こる病変の発生率（同じ試験条件下で得られるバックグラウンドの成績）が欠かせないものである。

・試験報告書

すべての試験において次のことが明確にされなければならない。

－試験実施の施設名、所在地

－試験期日

－試験実施担当者、報告責任者

報告書には完全かつ正確な試験の過程の記述および結果の評価に必要なすべての情報が含まれなければならない。データの要約、データの解析、および解析結果より得られる結論の記述が含まれなければならない。要約は、毒性学的影響を示すと考えられる対照値との相違、各成績、あるいは観察の要点を記録したものでなければならない。

４．参考文献

1. Chronic Oral Toxicity; O. G. Fitzhugh. In：Association of Food and Drug Officials：Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics, pp. 36~45, 1959.
2. Evaluation of Drugs; E. I. Goldenthal and W. D'Aguanno. In：Association of Food and Drug Officials：Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs, and Cosmetics, pp. 60~67, 1959.
3. Principles for Pre-Clinical Testing of Drug Safety. WHO Technical Report Series No. 341, Geneva, 1966.
4. Measurement of Chronic Toxicity. K. F. Benitz. In：Methods of Toxicology (ed.G. E. Paget), Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp. 82~131, 1970.
5. Report of Chronic Studies Task Force Committee, National Center for Toxicological Research (Appendix B), April 13~21, 1972.

6. Toxicology of Neuroleptic Agents. E. Schwartz. In : Industrial Pharmacology : Neuroleptics (ed. S. Fielding and H. Lal), Vol. 1, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, N.Y., pp. 203~221, 1974.
7. Drug Safety Evaluation-Pre-Clinical Considerations. W. D'Aguanno. In : Industrial Pharmacology: Neuroleptics (ed. S. Fielding and H. Lal), Vol. 1, Futura Publishing Co., Mt. Kisco, N.Y., pp. 317~332, 1974.
8. Guidelines for Evaluation of Drugs for Use in Man. WHO Technical Report Series No. 563, Geneva, 1975.
9. Chronic Toxicity and Carcinogenicity Guidelines. Norbert Page, J. Env. Path. and Toxicol., 1, 161~182, 1977.
10. Toxicity and Clinical Trial Subcommittee, Committee on Safety of Medicines, November, 1977.
11. United States Pharmaceutical Manufactures Association Guidelines for the Assessment of Drug and Medical Device Safety in Animals, February, 1977.
12. United States Environmental Protection Agency Pesticide Programs. Proposed Guidelines for Registering Pesticides in the U.S. ; Hazard Evaluation : Humans and Domestic Animals. Federal Register, Vol. 43, No. 163, pp. 37336~37403, August 22, 1978.
13. Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances. National Academy of Sciences, Washington, D.C., 1977.
14. WHO Publication : Environmental Health Criteria 6, Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part I, Geneva, 1978.
15. United States Environmental Protection Agency, Office of Testing and Evaluation. Proposed Health Effects Test Standards for Toxic Substances Control Act Test Rules, 40 CFR Part 772, Standards for Development of Test Data, Subpart D : Chronic Health Effects. Federal Register, Vol. 44, No. 91, pp. 27350~27362, 1979.
16. Proposed System for Food Safety Assessment. Prepared by the Scientific Committee, Food Safety Council. Food and Cosmetics Toxicology, Vol. 16, Supplement 2, December, 1978.