

第2章：SIDS、SIDS計画、およびSIDS Dossier¹

2.1	緒言	2
2.2	スクリーニング用情報データセット (SIDS)	2
2.2.1	概要	2
2.2.2	SIDSの内容	2
2.2.3	既存のSIDSデータ	4
2.3	SIDS計画	7
2.3.1	追加データの必要性についての判断	7
2.3.2	試験の選択に関する説明	10
2.3.3	被験化学物質の決定	12
2.3.4	類似化学物質から得られたデータ	12
2.3.5	化学物質カテゴリー	13
2.3.6	SIDS計画のレビュー	14
2.4	SIDS Dossier	15
2.4.1	概要	15
2.4.2	データの収集および望ましいソフトウェア	15
2.4.3	Robust Study Summary	16
2.4.3.1	全般的考察	16
2.4.3.2	Robust Summaryのテンプレート	16
2.4.3.3	キースタディ	19
2.4.4	SIDS Dossierにおいて非SIDSエンドポイントに関する既存データを報告する際の注意	21
2.4.4.1	緒言および一般原則	21
2.4.4.2	環境への影響、運命、挙動に関連するエンドポイント（関連する物理化学性状を含む）	21
2.4.4.3	人の健康に関連するエンドポイント（関連する重要な物理化学性状を含む）	23
2.4.4.4	データの質に関する基準	24

付属文書1：SIDS Dossier 作成の手引き（別文書）

付属文書2：IUCLID ソフトウェアを用いた SIDS Dossier データ入力の手引き（別文書）

¹ 本文書は、2003年10月までにOECD既存化学物質プログラムでなされた合意に基づき、OECD事務局が作成したものである。

2.1 緒言

この章では、まず『スクリーニング用情報データセット (SIDS)』(2.2 項) について説明する。SIDS は、OECD によって合意済みの HPV 化学物質について初期有害性評価を行う際に義務づけられている最低限のデータである。『SIDS Dossier』(2.4 項) では、SIDS Dossier の主たる役割が、HPV 化学物質に関して入手可能なすべての重要な試験データと情報 (SIDS に該当しない項目に関するものを含む) が標準的方法で収集されている点にあることを説明する。入手可能な全データの初期の照合にかかわる手順と、追加 SIDS 試験の必要性の判断にかかわる手順についても論じる。『SIDS 計画』(2.3 項) では、既存、代替、または新規のデータの使用に関してスポンサーが実施する一連の作業について説明する。

2.2 スクリーニング用情報データセット (SIDS)²

2.2.1 概要

この項では、スクリーニング用情報データセット (SIDS) に掲載する必要がある情報およびデータについて説明する。また、既存データの妥当性判定のための手引きと追加データ収集の手引きも示す。最後に、SIDS 計画の作成方法ならびにコメントおよび承認取得のために SIDS 計画を加盟各国に配布する方法についても記載する。

2.2.2 SIDS の内容

スクリーニング用情報データセット (SIDS) の記載内容は 1989 年 11 月に採択され、2000 年 2 月に改訂された。SIDS の内容は、Substance Information (物質情報)、Physical Chemical Properties (物理化学性状)、Environmental Fate (環境中運命)、Environmental Toxicology (生態毒性)、Mammalian Toxicology (哺乳動物毒性) という 5 つの表題のもとに構成される。それぞれの表題については下記に説明する。特定データの必要性に関するコメントは、下記の説明中の適切な箇所に記載する。

物質情報

- ・ 化学物質の識別情報
 - CAS 番号
 - 名称 (OECD での名称)
 - CAS 記述子 (Descriptor) (無機化学物質の場合のみ必須)
 - 構造式
 - 評価対象となる化学物質の組成 (評価対象物質の組成は厳密には SIDS 項目に該当しない。この情報は、別の試験で用いられた被験物質と比較する場合を考慮に入れたものである。このような情報はある種の試験の信頼性に影響を及ぼす。したがって、製造・販売している物質の組成に関する情報を提供することが強く推奨される。機密保持上の問題がかかわる場合は、値を範囲で報告してもよい) :
 - 単一の化学物質の場合 : 純度、既知の不純物または添加剤、生成物間の不純物の差異、立体異性体の詳細 (該当する場合)。
 - 混合物の場合 : 各成分の含有率または含有率の範囲、既知の不純物または添加剤、生成物間の差異。

² この SIDS の内容は、化学物質グループ (Chemicals Group) と化学物質管理特別プログラム管理委員会 (Management Committee of the Special Programme on the Control of Chemicals) の第 13 回合同会合 (1989 年 11 月) で合意された。2000 年 2 月の第 30 回合同会合では、方向性を定め直した高生産量 (HPV) 化学物質プログラムを反映させるため、SIDS の改訂が合意された。主な改訂内容は、詳細な暴露情報の検討と陸生生物毒性試験の実施の必要性を SIDS 後 (post-SIDS) の段階に移動したことである。

Class 2³の化合物の場合：代表的な組成および分子量、既知の不純物または添加剤、生成物間の差異。

ストリーム (streams)⁴の場合：代表的な記述子、既知の不純物または添加剤、生成物間の差、物理化学性状の基本的項目（水への溶解度、沸点範囲、Log K (ow)、蒸気圧など）。

- ・量（推定生産量および／または推定輸入量）
- ・用途（カテゴリーおよび種類）
- ・暴露源

1998年に、高生産量（HPV）化学物質プログラムの方向性を大幅に改めること（major refocusing）が合意されて着手された。方向性を定め直した高生産量（HPV）化学物質プログラムのもとでは、初期有害性評価をこの状況に合わせるため、義務づけられる暴露情報量が削減された（最低限、スポンサー国における化学物質の製造と使用に関連する暴露情報が必要）。下記の手引きは、上記の3つのSIDS項目（量、用途、暴露源）に適用することができる。化学物質の暴露に関して容易に入手できる情報については、概要を記載することにより暴露源に関して何らかの知見を提供することが望ましい。そのような情報が非スポンサー国から入手できない場合は、少なくともスポンサー国からの情報を記載しなければならない。当該化学物質に暴露される可能性がある人の集団は、職業上の暴露、消費者暴露、および環境を介した間接的暴露といった特定の検討事項と関連付けて特定することが望ましい。また、環境中への放出パターンや暴露される環境区画について一般的な情報を提供することが望ましい。これらの検討は、化学物質の暴露、用途、物理化学性状に関する容易に入手できる一般的な情報に基づくことが望ましい。SIDS 初期評価のために暴露のモデリングやモニタリングを行う必要はないが、この点に関して入手可能な概要情報を提示することは有用と思われる。

物理化学性状

- ・融点
- ・沸点
- ・相対密度（無機化学物質の場合は必須；有機化学物質の場合も、入手が容易であれば記載することが望ましい）
- ・蒸気圧
- ・分配係数：n-オクタノール/水
- ・水への溶解度
- ・解離定数（通常の状態では解離可能な物質の場合）
- ・酸化還元電位（無機化学物質の場合は必須；特定の有機化学物質の場合も、必須となる可能性がある）

環境中運命

- ・光分解性
- ・水中安定性（加水分解を受ける官能基がない分子構造を持つ化学物質クラスや、一般に耐加水分解性を有するとされている分子構造を持つ化学物質クラスについては必要ない。これらの場合は、定性的

³ Class 2 とは、分子構造が明確に定義された単一の化学物質種として存在するのではなく、さまざまな物質の複合的な混合物として存在する化学物質を指す（パラフィンろうなど）。Class 2 の化合物には、UVCB物質（unknown or variable composition, complex reaction products, biological materials；組成が不明または不定の物質、複雑な反応生成物および生体物質）も含まれる。UVCB物質は、たとえば構造的な特徴（酸塩化物、アルカリ土類化合物、ポリオキシアルキレンなど）、重要な前駆物質(significant precursor)（ヒマシ油、獣脂など）で表記される場合や、より一般的な表現（樹脂、ろうなど）で表記される場合がある。

⁴ ストリームは、化学プロセスの過程で生成され、プロセスストリーム(process stream)として存在するものであり、個々の物質の複合的な混合物と定義される。ストリームは、個々の成分を純粋な化学物質として分離することなく単一の生成物として分離・取り扱いは行われる場合もある。ストリームは、それを生成したプロセス条件によって定義される。

な記述 (qualitative statement) を行ってよい)

- ・分配経路を含む環境区画間の移動・分配 [ヘンリー定数、エアロゾル化、揮発、土壌吸脱着など；実験データから算出するか、実験データの利用が不能または不適切な場合は構造活性相関 (SAR) から算出]
- ・好氣的生分解性

生態毒性

- ・魚類急性毒性
- ・ミジンコ急性毒性
- ・藻類毒性
- ・慢性毒性。必要性は化学物質の物理化学性状に基づいて判断。要求される新規データは、当該化学物質の性状に基づく制約の中でもっとも感受性の高い種 (魚類、ミジンコ、または藻類) を使って収集する必要がある (試験選定の詳細な手引きについては 2.3.2 項を参照)。
- ・陸生生物への毒性。陸生生物毒性試験の必要性は、通常 SIDS 後の段階で検討される。しかし、陸生環境 (土壌) において相当量の暴露が予想または特定される場合は、SIDS レベルで適切な陸生生物毒性試験を検討する必要がある (試験選定の詳細な手引きについては 2.3.2 項を参照)。動物福祉への配慮を考慮すると、鳥類毒性試験の必要性については、SIDS 後の段階以外は検討の必要がない。

哺乳動物毒性⁵

- ・急性毒性 (経路は経口、経皮、吸入のいずれか 1 つ；もっとも重要な暴露経路についてのみ必要)
- ・反復投与毒性。新規試験のプロトコールでは、もっとも重要な暴露経路の使用を明記する必要がある。
- ・遺伝毒性。2つのエンドポイントが必要とされる (一般には点突然変異と染色体異常)。
- ・生殖毒性。受胎能および発生毒性を評価するためのデータが必要。
- ・人における暴露の経験 (入手可能な場合)。

2.2.3 既存の SIDS データ

SIDS 項目に関連する重要なデータを特定、集積、レビューする必要がある。レビューが必要となる重要なデータを漏れなく特定するには、下記に示す 3つの段階に分けてデータ収集を行う方法が有効であるとわかっている。

第 1 段階

まず、業界内においてそれぞれが保有するファイルを調査し、当該化学物質に関する非公開の保有データを探索する。第 3 段階でデータ検索に改善が加えられるため、この段階では入手可能な情報はすべて記載しておくことが望ましい。

第 2 段階

第 2 段階では、当該化学物質に関して入手可能なすべてのデータを取得するため、データベースと発表文献を広範に検索する。可能な限り原著文献を取得することが望ましい。下記に一覧とした情報源は完全なリストではないが、検索の出発点としては有用である。

⁵ 皮膚刺激性、眼刺激性、および感受性は SIDS 項目ではない。これらのエンドポイントについて入手可能なデータはすべて報告することが望ましい。

- CHEMLINE、TOXLINE、TOXBACK、TOXLIT などを用いた公開科学文献の検索。健康への影響に関するデータは、National Library of Medicine（米国国立医学図書館；NLM）のネットワークを通じてオンラインで入手できる。その他の有用と考えられる大規模（broad-based）データベースには、STN easy オンライン、Poltox の CD-ROM（1966～2000 年）、ECOTOX、Medline、Enviroline、Embase、Aqualine、ASFA 3、Aquatic Pollution and Environmental Quality、Chemical Abstracts、SciSearch、Environmental Chemical Data Information Network（ECDIN）、BIOSIS、Pesticide Fact File、Chemtox TOXLINE、OSHRM、HSELINE などがある。
- オリジナルの試験報告書が入手できない場合は、「ピアレビュー済み（peer reviewed）」データが公表されることが知られている標準的な参考文献を調査する必要がある。有用な参考文献の例を下記に示す。
 - Merck Index - 物理化学性状および使用に関する情報を調査する場合。書籍として入手可能。また、STN ネットワークでのオンライン利用も可能。
 - Condensed Chemical Dictionary - 物理化学性状および化学物質の使用に関する情報を調査する場合。書籍。
 - Kirk-Othmer Encyclopedia - 化学物質の使用状況に関する情報を調査する場合。書籍。
 - Patty's Industrial Hygiene and Toxicology - 健康に対する有害性に関するデータを調査する場合。書籍。
 - USEPA IRIS - 毒性データ、NOAEL、RfD、RfC、発がんスロープファクター（cancer slope factor）を調査する場合。オンラインおよびディスクレットでの利用が可能。
 - ATSDR Toxicological Profiles - 健康への影響、使用、暴露に関するデータを調査する場合。紙媒体の報告書および CD-ROM。
 - NTP（National Toxicology Program） - 健康への影響、使用、暴露に関するデータを調査する場合。紙媒体の報告書およびオンライン（要登録）。
 - IARC（International Agency for Research on Cancer） - 健康への影響、使用、暴露に関するデータを調査する場合。紙媒体の報告書および CD。
 - OSHA（Occupational Safety and Health Administration） - 作業場における暴露の基準およびその根拠を調査する場合。Federal Register（米国連邦官報）、その他の出版物、およびオンライン（<http://www.osha.gov/>）。
 - ACGIH（American Conference of Governmental Industrial Hygienists） - 作業場における推奨基準およびその根拠。印刷物および CD-ROM。
 - AIHA（American Industrial Hygiene Association） - 作業場における推奨基準およびその根拠。印刷物およびオンライン利用。登録が必要なサービス。
 - 物理化学性状は、下記の標準的な参考文献からも取得できる： Lide, Hawleys, Condensed Chemical Dictionary； Beilstein； Sax, CRC Handbook of Chemistry and Physics； Bretherick's Handbook of Chemical Reactive Hazards； Handbook of Chemistry, Norbert A. Lange, McGraw Hill； Fire Protection Guide on Hazardous Materials, National Fire Protection Association, Boston； Dust

Explosions in the Process Industry, R.K. Eckhoff, Butterworth Heinemann。

- Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs) や Environmental Health Criteria Monographs などの国際的レビューが利用可能であれば参考とすることが望ましい。Environmental Health Criteria (EHC) には、使用、暴露、人における毒性、生態毒性に関するデータが収載されている。より最近の EHC には、最大許容リスクレベルに関する提案も収載されている (<http://www.inchem.org/pages/search.html> で検索可能)
- ・すべての既存データを確実に取得するため、スポンサーは複数のデータベースを検索することが望ましい。一部のデータは「ピアレビュー済み」ではない可能性がある。しかし、そのような情報から、SIDS 項目の裏づけとなるデータが得られる場合がある。このような情報は下記のような情報源の一部から構成される可能性がある。
 - IUCLID (International Uniform Chemical Information データベース) - 化学物質の使用、暴露、環境中運命、生態毒性、哺乳動物における毒性を調査する場合。CD-ROM として入手可能。
 - AQUIRE (Aquatic Information Retrieval) - 水生生物における毒性データを調査する場合。CIS ネットワークにおいてオンライン利用が可能。[National Library of Medicine (NLM) の TOXNET (www.toxnet.nlm.nih.gov) からは Toxline、TRI、HSDB、RTECS などにリンクが張られている。また、EPA の ECOTOX データベース (www.epa.gov/ecotox/) には Aquire、Phytotox、Terretox が収載されている]。
 - RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) - 健康への影響に関するデータを調査する場合 (注: 本データベースには主として陽性所見が収載されている。その他の結果については、他のデータベースで入手できる可能性がある)。TOXNET および STN ネットワークにおいてオンライン利用が可能。
 - TSCATS - TSCA Section 4, 8(d), 8(e) および FYI のもとに提出された未発表の化学物質の有害性データを調査する場合。CIS ネットワークまたは NLM ネットワークにおいて TOXLINE の一部としてオンライン利用が可能。
 - TRI (Toxics Release Inventory) - 米国における環境中への放出に関するデータを調査する場合。オンラインおよびウェブサイト (<http://www.epa.gov/tri/>) で利用可能。
 - HSDB (Hazardous Substance Data Bank) - 化学物質の使用、運命 (fate)、健康への影響に関するデータを調査する場合。TOXNET ネットワークにおいてオンライン利用が可能。
 - Verschueren, K. Handbook on Environmental Data on Organic Chemicals。書籍。
 - Lyman ら (ed.) (1983) Handbook of Chemical Property Estimation Methods (McGraw-Hill, NY)、および Boethling & Mackay (ed.) (2000) Handbook of Property Estimation Methods for Chemicals (Lewis Publishers) - 物理化学性状の評価について調査する場合。
 - Furia (ed.) CRC Handbook of Food Additives (Chemical Rubber Co.)
 - Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients (Chemical Rubber Co.)
 - Flick, Industrial Solvents Handbook

- ・その他の国内レビューも利用できる場合がある。利用可能なレビューの例として、UK Health and Safety Executive (HSE)、German MAK Commission (DFG Herausgeber、List of MAK and BAT Values、Wiley、VCH)、German Advisory Committee on Existing Chemicals (BUA Reports、S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft)、Nordic Expert Group、Netherlands DECOSなどが挙げられる。HSEは、職業上の暴露の基準設定に関する包括的レビュー、毒性のレビュー、その他のさらに焦点を絞った文書（喘息原因物質の一覧 (compendium of asthmagens) など）を公表している。これらの情報はHSELINEで検索することができる。HSELINEの詳細については<http://www.hse.gov.uk>で入手可能。

適切な検索方針を採用する必要がある。また、使用した検索語はSIDS Dossierに記載することが望ましい。

第3段階

プロセスの第3段階では、第1段階と第2段階で収集したデータの中からもっとも適切なデータを選択を行う。上記にリストアップしたようなピアレビュー済みの情報源は、どのようなデータが妥当であり、かつもっとも重要であるのかを決定するうえでの有用性を実証するものとなる可能性がある。

データの検索により得られた情報は、2.4項に記載しているようにSIDS Dossierの形に編集・整形する。さらに、『SIDS Dossiers用データの質決定の手引き（信頼性、妥当性、および十分性）(Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossiers (Reliability, Relevance and Adequacy))』（第3章、3.1項）を用いて、当該化学物質の初期評価における使用に十分な情報であるかどうかを判断する。すべての状況を網羅した手引きを提供することは実現可能ではないため、しかるべき資格を持った人物がすべてのデータを評価することが不可欠となる。評価結果は、以降の試験に関する決定に影響を及ぼす。

2.3 SIDS計画

既存データの収集とレビューが終了したら、適切なデータを追加する必要性の有無について判断を下す必要がある。各エンドポイントについて、既存データで十分であるか（データ、代替データ、またはSARを通じて）、それとも追加試験の実施を通じて追加情報を収集する必要があるかについて、スポンサーが判断を下す。既存の情報は漏れなく収集し、当該化学物質の初期バージョン (initial version) のSIDS Dossierに記載する必要がある(2.4項)（すべての必須SIDS項目についてデータが存在し、かつ状況が明快である一部の化学物質の場合、初期SIDS Dossierは必ずしも必要ではなく、スポンサーは完全なSIDS Dossier (full dossier) の作成に直接取りかかることができる）。

2.3.1 追加データの必要性についての判断⁶

不必要な作業の重複や、不必要と思われる試験動物の使用を避けるため、入手可能な既存の重要データをすべて特定してレビューすることが重要である。SIDSの個々のデータ項目を追加試験によって完成させるための要件 (requirement) は、利用可能なデータの信頼性と質によって異なる。スポンサーが既存データの妥当性を分析するにあたっては、チェックリストを用いる機械的なアプローチではなく、周到に準備した定性的分析を用いるべきである。追加試験の実施を最小限に抑えるため、スポンサーは科学的に妥当な既存データを最大限に利用するものとする。

⁶ 本項の全般的内容は、化学物質グループと化学物質管理特別プログラム管理委員会の第20回合同会合（1993年5月）で討議された文書に基づく。

既存データだけでは SIDS 項目の要件の保持に不十分であると判断された場合でも、自動的に追加試験が必要となると判断することは望ましくない。種々の状況においては、SIDS 項目を免除したり、他の手法により充当することも可能である。これらについて下記に例示する。

動物福祉への配慮。 新たな SIDS 試験が必要か否か判断するにあたっては、化学物質グループの第 2 次ハイレベル会合 (Second High Level Meeting) で採択された動物福祉に関する陳述を念頭におく必要がある。動物福祉への配慮を促進するため、当該陳述を下記に転載する。

『実験動物の福祉は重要である。実験動物の福祉は、今後も OECD の化学物質プログラムの取り組みに影響を及ぼす重要な要因となり続けられると思われる。化学物質コントロールの調和における OECD の前進 (特に、重複する試験の削減による、データ相互受け入れ (Mutual Acceptance of Data) の合意) は、試験で使用される動物の削減に大きく寄与するものと思われる。現時点では動物試験を完全に撤廃することはできないが、代替試験システムの発見、開発、妥当性の検討にはあらゆる努力がなされる必要がある』

『ハイレベル会合には、化学物質グループ、管理委員会 (Management Committee)、情報更新パネル (Updating Panel)、主導的役割を担う国 (Lead countries)、OECD 事務局を招聘し、これらの取り組みにとって本宣言の精神が不可欠な要素であることを確認する』 [ENV/CHEM/HLM/M/82.1、para. 95]

(Q)SAR の利用。 (定量的) 構造活性相関 ((Quantitative) Structure Activity Relationships) から得られた適切な情報は、新規試験の必要性を判断する一助となり得る。『HPV 化学物質プログラムにおける構造活性相関 (SAR) の使用に関する手引き (Guidance on the Use of Structure-Activity Relationships (SAR) in the HPV Chemicals Programme)』 (第 3 章、3.3 項) を参照のこと。

化学物質カテゴリーの利用。 関連性の高い化学物質を、個別の化学物質として試験するのではなく、1 つのグループすなわちカテゴリーとみなすのも 1 つの手法である。カテゴリーアプローチの場合、すべての化学物質についてすべての SIDS エンドポイントを試験する必要はない。しかし、最終的に当該カテゴリーについてまとめた試験データは、当該カテゴリーとその構成化学物質のスクリーニングレベルの有害性評価の根拠とするに十分なものであることが実証されなければならない。すなわち、理想的にはカテゴリー内の化学物質間で内挿することにより、最終データセットを使って未試験のエンドポイントの評価できなければならない。カテゴリー物質間で毒性に変化が見られないといったような場合には、より高次の (higher) カテゴリー物質に対する外挿も認められる場合がある。2.3.5 項および『HPV 化学物質プログラムにおける化学物質カテゴリーの作成と使用に関する手引き (Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in the HPV Chemicals Programme)』 (第 3 章、3.2 項) も参照のこと。

実地的な配慮 (Practical Considerations)。 個々の化学物質について SIDS を完成させなくてもよい実地的な理由としては、類似の構造活性プロファイルを有する異性体、関連性の高い同族体、代謝および分解に関する情報が存在する関連前駆物質や分解生成物に関する情報が入手可能である場合などが挙げられる (類似化学物質については 2.3.4 項を参照)。一般的な手法として、それぞれのエンドポイントごとに異性体間の相対的な毒性レベルを確立する最初のステップとしては範囲設定試験 (range-finding tests) の使用が適切であると思われる。標準を下回る SIDS 試験法は、試験条件のもとでは不安定な化学物質や、当該化学物質の物理/化学的性質に基づく理由により適切である可能性がある。下記に例を挙げる。

- ・ガスについて水生毒性試験を実施することは適切ではない場合があり、QSAR の推定により、該当する SIDS 項目を十分に充足できる可能性がある。
- ・一般に解離しないことが知られている化学物質や化学物質のクラス (炭化水素など) の場合、解離定数データの取得を目的とした試験を行う必要はない。

- ・一般に耐加水分解性であることが知られている分子構造を有するか、そのような官能基のみを有すると一般に認められている物質（炭化水素など）の場合、水中安定性に関する試験は必要ない。
- ・明らかに高沸点・低蒸気圧の物質（一部の無機塩類や有機塩類など）の場合、これら2つのエンドポイントについては推定値で十分である。

一部の化学物質では、標準的な試験では不適切な場合や、意味のある結果が得られない場合がある。また、試験を安全に実施できない場合は、その試験を実施すべきではない。上記のような理由から、試験が実際的でない場合、あるいは意味をなさない場合は、試験を実施しなかった理由を SIDS Dossier および/または SIDS 初期評価報告書に記載する必要がある（SIAR；第5章を参照）。

暴露の可能性が限定的（特に、暴露の可能性が限定的である中間物の場合）。製造または使用のシナリオによっては、暴露の可能性が限定的との理由から SIDS 作成化学物質の試験を軽減することが適切と考えられる場合がある。下記の考え方は、化学物質の中間物に固有のものである。別の化成品（industrial substance）製造のために計画的な反応をさらに進めることが意図される化学物質の場合、その物質は中間物と見なされる。高生産量（HPV）化学物質プログラムにおいては、限定的な暴露の可能性しかもたらさない特異な方法で取り扱われる中間物に対しては、試験の軽減が認められる場合がある。試験の軽減が認められるのは、製造された物質が中間物として以外には用いられない化学物質のみに限られる。具体的な条件および関連するデータ軽減要件を下記に示す。

- 非単離中間物(Non-isolated intermediates)（すなわち、ライフサイクルが反応容器内と専用装置のみに限られる物質）。反復投与試験はすべて免除することができる。水生環境への放出が無視できるほど少ないことが証明できるのであれば、このエンドポイントが (Q)SAR の推定によって十分充足できる場合には魚類急性毒性試験を免除することができる。
- 管理された製造施設内 (on-site facilities) で貯蔵される単離中間物 (Isolated intermediates)。反復投与データが取得できる場合、生殖毒性および発生毒性は免除することができる。反復投与データが取得できない場合、ケースバイケースで OECD テストガイドライン 422 (OECD Test Guideline 422) を用いた試験を検討する必要がある。
- 管理された輸送を伴う単離中間物（すなわち、同一社内または当該化学物質をよく知られた技術を使って管理された方法により中間物として使用する第三者の限られた場所に輸送される物質）。反復投与データが取得できる場合、生殖毒性および発生毒性は免除することができる。反復投与データが取得できない場合、ケースバイケースで OECD テストガイドライン 422 を用いた試験を検討する必要がある。

限定的暴露に基づく SIDS 試験の免除請求の根拠とされるデータは、SIDS データの信頼性および妥当性に関する基準を満たしていなければならない。データの信頼性および妥当性に関する本要件は、限定的暴露を根拠としたデータ軽減要件に異議を唱える加盟国が、既存または潜在的な暴露の具体的証拠 (substantiated evidence) を提示する際にも適用される。

試験軽減の請求を裏付けるため、特定の情報が求められる。下記に詳細を示す。

1. 施設 (sites) に関する情報

- ・施設数
- ・各施設における「閉鎖系プロセス (closed process)」の判定の根拠：
 - 当該プロセスが閉鎖系であるとの請求根拠を明確に示せるように十分詳細に記載されたプロセス

- モニタリングデータ（検出限界を含む）
 - モニタリングデータが取得できない場合は、モニタリングが未実施であることに関する陳述、および当該化学物質が放出されたことはなく、暴露は起こらないと確信する根拠（データが存在しない状況において）
- ・「流通している生成物中における有無」に関するデータ、または、データが存在しない状況においては、流通している生成物中に存在しないと確信する根拠（この根拠は、流通している生成物中に当該化学物質が（すでに）存在しないとは考えにくい理由についての製造事業者からの説明でもよい）。変換率 (conversion rate) および精製後の有無 (presence) に関する情報も提供することが望ましい。
2. 輸送に関する情報。輸送を行う場合は、上記に加えて下記の情報も提供すること。
 - ・ 輸送方法（水上、トラック、鉄道、パイプラインなど）
 - ・ 輸送量（年間）
 - ・ 積荷 (consignments) の種類（バルク、ドラムなど）
 - ・ 発送および受領場所における輸送および積み換え中の管理（荷札、ラベルなど）
 3. 当該化学物質が他の最終生成物には存在しないことを示す、データ検索によって得られた裏付けとなる証拠（この根拠は、流通している生成物中に当該化学物質が存在するとは考えにくい理由についての製造事業者からの説明でもよい）。

中間物以外の化学物質の場合、SIDS 試験の軽減についての判断は、限定的な暴露の可能性に関する考察に基づいて行われる。ただし、このような考察を十分詳細に規定するうえでの適切な基準を作成するほどは、まだ十分経験が得られていない。

暴露の可能性が限定的であるということを根拠とした試験軽減の提案（中間物を含む）は、レビューおよびコメントの機会を提供するため、他の加盟国にも提示しなければならない。この作業は、SIAM の議題に掲げられていない既存化学物質に関する電子討論グループ (pre-SIAM EDG) を利用して行うことが望ましい。加盟国は、国内に既存または潜在的な暴露があることを示す具体的証拠を提示することにより、SIDS 試験の要件軽減に異議を唱えることができる。EDG において合意に達しない場合は、SIAM において判断が下される。

試験軽減の正当化以降の段階においてデータ検索を行った際、当該試験を行っていない理由が検出されるよう、未記載のエンドポイントに関する SIDS Dossier の入力に試験軽減が正当化されたことを反映しておくことが望ましい。

2.3.2 試験の選択に関する説明

必要とされる新規のSIDS試験は、国際的に受け入れられているテストガイドライン (Test Guidelines) および優良試験所基準 (Good Laboratory Practices ; GLP) に準拠して実施しなければならない⁷。試験報告書には、署名入りの適切なGLPおよび品質保証に関する陳述を盛り込むことが望ましい。

SIDS 計画において複雑または変則的な手法を用いることを提案する場合は、他の SIDS 担当者によるレビューおよびコメントのため、スポンサーは当該 SIDS 計画をプロセスの早い段階で pre-SIAM EDG に掲示することが望ましい。

⁷ OECDテストガイドラインおよびGLP、または加盟国の同等のテストガイドラインおよびGLP原則。

水生生物に対する影響を調べる試験では、長期的影響が懸念される場合には急性毒性試験に加えて長期/慢性毒性試験も検討することが望ましい。化学物質の構造や性状（高い Log K(ow) や易生分解性の欠如など）に基づき長期的影響が懸念される場合で、かつ水生環境において相当量の暴露が懸念される場合は、長期/慢性毒性試験の実施を検討することができる。動物福祉への配慮ならびに化学物質の性状に起因する実際的な制約を考慮に入れ、新規のデータは急性試験において L/EC50 がもっとも低かった種を用いて収集することが望ましい。藻類がもっとも感受性の高い種である場合は、異なる種の藻類またはウキクサなどの異なる水生植物を用いた生長阻害試験実施を検討することが望ましい。

試験の必要性は、通常 SIDS 後の段階で検討される。しかし、陸生環境（土壌）において相当量の暴露が予想または特定される場合は、SIDS レベルで適切な陸生生物毒性試験を検討する必要がある。陸生生物毒性試験を SIDS の要件とする必要があるかどうかについて判断する際に検討すべき項目を下記に示す。

- ・使用および輸送のパターンならびに実際の廃棄状況に基づき、陸生環境に到達する可能性があると考えられる（化学物質のライフサイクルのすべての段階を考慮）。
- ・物理化学性状から、化合物には残留性が考えられること、生物蓄積性を有する可能性があること、または大部分が土壌に分配されることが示されている。
- ・モニタリングデータにより、土壌中、下水汚泥中、または地下水における残留が示されている。

SIDS の段階で選択した陸生生物試験は、化学物質が分配される (receiving) 環境区画に適したものである必要がある（たとえば、下水汚泥の場合、ミミズおよび植物に対する毒性）。さらに、媒体間の交差分布 (cross-media distribution) の可能性について注意する必要がある。試験はまず陸生無脊椎動物および/または植物で実施することが望ましい。ろ紙接触試験は真の自然環境を反映していないため、人工土壌試験の方が好ましい。動物福祉への配慮を考慮すると、鳥類毒性試験の必要性については、SIDS 後の段階以外は検討の必要がない。

哺乳動物の毒性試験の場合、若干の例外を除き、いずれの物質も経口投与することが望ましい。人におけるもっとも重要な暴露経路や、当該物質の物理化学性状に応じて、経皮または吸入による投与を検討してもよい。ガスおよび蒸気を試験する場合は、投与経路は必ず吸入とすることが望ましい。特定のプロトコールにおいて適切な投与経路であると一般に認められる場合は、異なる暴露経路を使用してもよい。

哺乳動物に対する急性経口毒性に関しては、使用する動物数の削減と動物の苦痛の軽減を図りながら同時に特定のデータ要件を満たすこともできるもっとも適切なテストガイドライン選択の手引きが、『OECD 急性経口毒性試験の手引き (OECD Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing)』(OECD Series on Testing and Assessment Number 24, <http://webnet1.oecd.org/oecd/pages/home/displaygeneral/0,3380,EN-document-524-14-no-21-5745-0,FF.html>) に記載されている。この手引きには、OECD テストガイドライン 420、423、425 の実施および解釈に関する追加情報も記載されている。類似化学物質に由来するデータを利用できる可能性や、代用として同じ物質に対する反復投与毒性試験を利用できる可能性について検討することが望ましい。

遺伝毒性試験の手引きは、本章の付属文書 1（付属文書 1 の 5.6 項および 5.7 項）、および 4.3 項『健康への影響の初期評価に関する暫定的手引き (Provisional Guidance for the Initial Assessment of Health Effects)』に掲載されている。2つのエンドポイント（一般に、遺伝子突然変異と染色体異常）に関する結果を提示することが望ましい。in vitro における遺伝毒性試験結果が陽性的の場合、in vivo での遺伝毒性試験（小核試験、骨髄細胞の分裂中期像解析 (metaphase analysis) など）を実施する必要がある。in vitro における変異原であり、かつ in vivo での変異原であるかのような取り扱いや使用が行われている化学物

質の場合、それ以上の *in vivo* での試験は SIDS 後の評価で検討してもよい。

健康への影響に関する試験の場合、生殖毒性に関する要件は、複数の試験から得られたデータを利用することで充当することが可能である。これについて、代表的な 3 例を下記に示す。

- ・ 化学物質に関する既存データに、生殖器の組織学的検査で何ら影響が認められないことが十分に実証された発生毒性試験および 90 日間反復投与試験が含まれている場合は、要件は満たされている。発生毒性試験結果が入手できない場合は、そのような試験が必要となる（OECD テストガイドライン 414 など）。
- ・ 入手可能な反復投与試験結果が 90 日間（生殖器の評価なし）または 28 日間の反復投与試験のどちらかのみである場合、生殖/発生毒性のエンドポイントに関する要件を満たすため、少なくとも生殖/発生毒性スクリーニング試験を実施することが推奨される（OECD テストガイドライン 421 など）。
- ・ 28 日間以上の反復投与毒性試験結果が入手できない場合は、反復投与と生殖/発生毒性の要件を満たすため、反復投与毒性試験と生殖/発生スクリーニング試験を併合した試験（OECD テストガイドライン 422 など）を行ってもよい（この選択肢を用いた場合、最小限の試験動物で反復投与と生殖毒性の両方の要件を満たすことができる）。

2.3.3 被験化学物質の決定

一般に、人または環境に暴露される化学物質は製造されたままの状態で行うことが望ましい。しかし、実際の被験物質の選定にあたっては、実施上の問題についていくつか検討を要する。これらについて一部を下記に要約する。

- ・ 添加剤や不純物による干渉を避けるため、実施可能な場合には、入手可能なもっとも高い純度で、かつ被験物質が安定した状態を保てる状態において物理化学性状に関する試験を実施することが推奨される。このような試験は、当該化学物質に関する基本的な情報を得るためのものだからである。
- ・ 市販製品による影響を把握するため、SIDS 試験は一般に、市販製品が通常含有する必須添加剤（安定剤など）と不純物をすべて含む代表的な市販物質について実施することが望ましい。理想的には、すべての試験において同じバッチの物質を使用することが望ましい。市販製品において水、鉱油などの溶媒が高い含有率で含まれている場合は、生物学的に適切な濃度で SIDS 作成化学物質を評価できるよう、被験物質からの溶媒の除去を検討する必要がある。
- ・ 反応性が高い化学物質の場合、実験を行うのに必要な安定性が得られない恐れがある。このような理由から試験の実施が現実的ではない場合がある。このような例では、有害な影響の有無について分解生成物を選択的に検討することが有用な場合がある。また、化合物の安定性が限られている場合には、特定のエンドポイントについて潜在的影響を検討する試験方法を個別に策定することが望ましい可能性がある。反応性化学物質に対する水生生物毒性試験に関しては、取り扱いが困難な (difficult) 物質・混合物の水生生物毒性試験に関する手引き（OECD Monograph No 23, Series on Testing and Assessment）も参照のこと。

2.3.4 類似化学物質から得られたデータ

試験軽減の目的のため、類似化学物質または代替化学物質 (surrogates) の使用を検討することにより補足データの提供を支援することは妥当である。下記に示すようなある種の状況では、別の化学物質のデータを使用することもできる。

- ・類似の構造活性プロファイルを有する異性体
- ・関連性の高い同族体
- ・代謝および分解に対する情報が存在する関連前駆物質および分解生成物

関連化合物のデータは、関連化合物（被験物質）の識別情報（化学名および CAS 番号）を明記したうえで、当該化学物質の SIDS Dossier に収載することが望ましい。類似化学物質のデータを 1 つ以上のエンドポイントの充実に用いる場合は、評価対象の化学物質とその類似化学物質における性状の類似や相違を明らかにするため、類似化学物質の他のエンドポイントに関するデータを評価対象化学物質との関連から比較・検討しなければならない。

2.3.5 化学物質カテゴリー

化学物質カテゴリーとは、構造の類似性に起因して物理化学性状や毒性学的特性が類似または規則正しいパターンを示す可能性が高い一群の化学物質のことである。このような構造の類似性は、物理化学性状、環境中運命や環境への影響、および/または人の健康への影響といったパラメーターの一部またはすべてに予測可能なパターンをもたらす可能性がある。類似性は下記に基づいているはずである。

- ・共通の官能基（アルデヒド、エポキシド、エステルなど）を有する。

または

- ・共通の前駆物質および/または分解生成物を持つ（物理的または生物学的プロセスを介して構造的に類似の化学物質となる）可能性がある（たとえば、酸/エステル/塩などの関連化学物質の検討における「ファミリーアプローチ（family approach）」）。

かつ

- ・カテゴリー内全般にわたって段階的な一定の変化が見られる（たとえば、アルファオレフィン系の隣接する構成化学物質間では、メチル基が相違している）。同一カテゴリー内では、目的のエンドポイントのために異なる構成化学物質を選択することができる。すなわち、環境への影響に関するエンドポイントのため、カテゴリーアプローチとして選択した化学物質は、人の健康への影響に関するエンドポイントの評価には適さない可能性がある。

カテゴリーは、一連の化学物質の反応生成物または化学物質の混合物にも適用できることがあるが、この場合も何らかの規則的な関連性が必要である。基本的な「個々の化学物質」のカテゴリーモデルの場合と同様に、混合物のカテゴリーにおいても、個々の混合物の一部（全部ではない）に対して試験を行うことができる（直鎖アルキルベンゼン系の混合物など）。

入手可能な試験結果から、カテゴリー内の化学物質の挙動が類似または予測可能であることが示された場合、スクリーニングレベルの試験を追加実施する代わりに内挿および/または外挿により化学物質を評価することができる。

カテゴリーの提案理由や、提示されたデータをカテゴリーや試験計画との関連においてどのように使用するのかについて、明確に説明する必要がある。SIDS Dossier は、カテゴリー内の化学物質ごとに個別に作成することが推奨される。カテゴリーを構成する各物質の SIDS Dossier の 1.03 項に（付属文書 1 を参照）、当該カテゴリーを構成する化学物質の識別情報を一覧表示し、カテゴリーを作成した理論的根拠を併記する必要がある。物理化学性状は化学物質ごとに異なるため、最低限、各化学物質の物理化学性状に関するデータを提示する必要がある。カテゴリー内の個々の化学物質に対する SIDS Dossier の作成にあたっては、スポンサーは下記の 2 つの方法のいずれかを選択することができる。

1. 各 SIDS Dossier に、カテゴリーを構成する各化学物質に関して入手可能な情報および Robust Study Summary のみを収載する。カテゴリー内の他の化学物質のデータを用いることによりエンドポイントが完成されている場合は、データ未入力のエンドポイントがある SIDS Dossier のそれぞれに対し、データが入力されている SIDS Dossier の出典を示す。カテゴリー外の他の関連化学物質の情報を用いることによりエンドポイントが完成されている場合には、当該化学物質に関する SIDS Dossier に関連化合物の試験結果を収載することが望ましい。その際、関連化合物（被験物質）の識別情報（化学名および CAS 番号）を明記すること。
2. 各 SIDS Dossier に、SIDS で必要とされる全エンドポイントの完全なデータセットを収載する（エンドポイントの完成に他の被験物質が使用されている場合であっても）。カテゴリー内の他の化学物質の情報（またはカテゴリー外の他の関連化学物質の情報）を用いることによりエンドポイントが充足されている場合は、その情報を上記の単一の SIDS Dossier に収載する。関連化学物質の試験結果は、その情報が使用される化学物質の Dossier に収載することが望ましい。その際、当該関連化合物（被験物質）の識別情報（化学名および CAS 番号）を明記すること。

カテゴリーの評価によって経験が蓄積されることにより、上記の手引きは必要に応じて改訂される可能性がある。

データマトリックス（Data Matrix）の使用は、類似化学物質のデータをどの範囲でデータギャップ部分の充足に当てているのかを模式化して示すうえで有用である。データマトリックスのテンプレートは付属文書 1 に掲載してある。詳しくは、『HPV 化学物質プログラムにおける化学物質カテゴリーの作成と使用の手引き』（第 3 章、3.2 項）を参照のこと。

カテゴリーの不整合 (*Inconsistencies with categories*) : カテゴリー提案の根拠は、個々のカテゴリー作成理由に応じてさまざまに異なる。これまでの経験から、化学物質カテゴリーの提案は、SIDS 項目の 1 つの検討領域 (one area of concern) については受け入れられるがその他の領域については受け入れられない場合があることが示されている。一例として、ある化学物質は同様に製造・生成され、類似の物理化学性状と環境中運命を有するが、水生環境中での反応が異なるか、もしくは健康にかかわる毒性に関して異なる挙動を示すと予想されているとする。このような場合、カテゴリーの構成物質として提案された化学物質に対し、スポンサーは徹底的な評価を行うことにより、特定のエンドポイントに関してサブカテゴリーを義務づける必要があるかどうか検討することが推奨される。

2.3.6 SIDS 計画のレビュー

入手可能なデータが初期 SIDS Dossier に収集されたら、次に追加試験の必要性について評価・検討を行う。これらの決定や、考察 (formulation) に用いられる論理は、SIDS 計画に集積される (assembled)。SIDS 項目に関して適切なデータが入手できないものの試験は不要であるとスポンサーにより確認された場合には（たとえば、限定的な暴露、類似化学物質のデータの利用、カテゴリーアプローチなどにより）、その陳述を pre-SIAM EDG (SIAM の議題に掲げられていない既存化学物質に関する EDG) に掲示しなければならない。その際、十分な根拠と、関連する裏づけデータを付記する必要がある。この陳述では、試験不要と判断した理由について詳細に論じることが望ましい。試験不要の判断に関する考察は、詳細に論じた説得力があるものでなければならない。この SIDS 計画を提出したら、当該化学物質に関する初回バージョンの SIDS Dossier (2.4 項および付属文書 1 で説明) により、この SIDS 計画の裏付けを行うことが望ましい (SIDS Dossier に収載される Robust Study Summary において、SIDS データの欠落と試験の必要性の有無を説明する)。

試験計画が pre-SIAM EDG で合意に至ったら、追加試験を実施し、結果を SIDS Dossier に盛り込む必要がある。

2.4 SIDS Dossier

2.4.1 概要

SIDS Dossier は、点検中の HPV 化学物質に関する入手容易なすべてのデータ/情報を収載または引用した基礎資料である。SIDS Dossier は、基礎資料として、当初は SIDS 計画を、最終的には（改訂を経て）SIDS 初期評価報告書（SIAR）を裏付けるものとなる（第 5 章を参照）。高生産量（HPV）化学物質プログラムにおけるデータのレビューを円滑化するため、SIDS Dossier の作成にあたっては、統一された様式を用いることが重要である。このような様式に関する手引きは付属文書 1 に掲載してある。また、付属文書 2 には、IUCLID ソフトウェアを用いた SIDS Dossier データ入力の手引きを示してある（下記の 2.4.2 項も参照のこと）。

SIDS Dossier は、データ収集・整形という初期段階と、更新または改訂の段階という 2 つの段階を経て作成されることが多い。更新段階では、新規の SIDS 試験や SAR 分析などによって得られたデータを盛り込むことにより、SIDS Dossier の改訂が行われる。2.4.3 項で論じるように、選択した一部のキースタディについては、Robust Study Summary を作成して SIDS Dossier に収載する。Robust Study Summary のテンプレートは付属文書 1 に掲載してある。

2.4.2 データの収集および望ましいソフトウェア

SIDS Dossier には、各 SIDS 項目に関する情報と、SIDS に該当しない項目に関する情報（そのような情報が入手可能で、評価にとって重要である場合）が標準化された様式で記載される。2.2.2 項でも説明したとおり、SIDS に関する情報は Substance Information（物質情報）、Physical Chemical Properties（物理化学性状）、Environmental Fate（環境中運命）、Environmental Toxicology（生態毒性）、Mammalian Toxicology（哺乳動物毒性）という 5 つの表題のもとに構成される。

IUCLID ソフトウェア⁸は、データの入力と SIDS Dossier の作成に適した方式である。データの入力や Dossier の作成は、標準化されたテンプレートを用いて行う。SIDS Dossier は、エクスポートされた電子 IUCLID ファイル、IUCLID から直接出力されたハードコピー、または Word 形式に変換されたコピーとして提出することができる。データ収集用の IUCLID ソフトウェアを用いることにより、データ提出段階の効率を高めることができる。さらに、OECD において評価が最終承認されると、SIDS Dossier のデータを出版のため IUCLID から UNEP Chemicals に直接転送することができる。IUCLID ソフトウェアを用いた SIDS Dossier 作成の具体的な手順については、この章の付属文書 2⁹で説明する。

データがその使用目的に適したものであるか否かを審査担当者が十分な情報に基づいて判定できるよう、SIDS Dossier に示される情報には試験した物質、使用した方法、検討したエンドポイント、および得られた結果に関して十分な報告と参考文献の提示がなされる必要がある。

SIDS 項目に関連するデータが得られた試験はすべて SIDS Dossier に出典を示す必要がある。1 つのデータ項目に対して複数の試験が存在する場合は、それらの試験の信頼性および妥当性について簡単に説明することが望ましい。試験結果の整合性についても要約することが望ましい。

SIDS Dossiers に用いるデータの信頼性は、『SIDS Dossiers 用データの質決定の手引き（信頼性、妥当性、十分性）』（第 3 章、3.1 項を参照）に記載された基準を用いてスポンサーが判定する。SIDS Dossier

⁸ IUCLID - International Uniform Chemical Information Database (EUの既存化学物質データベース)

⁹ このIUCLIDの手引きバージョン 1.1 (IUCLID Guidance Document, version 1.1) (2000年12月14日付け) は、IUCLID version 3.1.1 に対応したものである点に注意が必要である(新しいIUCLID version 4 では、この手引きはヘルプ機能に組み込まれている)。現行バージョンのIUCLIDに対応した手引きに改訂することが計画されている。

のデータの質をレビュー・実証する際には、下記の一般原則を適用することが望ましい。

- ・ スポンサー国の各 SIDS 担当者は、化学物質に関する主要および裏付けデータの信頼性、妥当性、十分性を評価する機会を持たなければならない。原則として、スポンサー国によるデータの質の評価が十分に実証されていれば、すべての OECD 加盟国はその評価を信頼する。下記で述べる Robust Study Summary 用のテンプレートには、試験の信頼性に関する理論的根拠と、その「信頼性」の判断を下したプロセスを記載する項目が存在する。
- ・ 一般に、裏づけデータと報告書は機密扱いとされない [OECD Council Act C(83)98(Final)およびその OECD List of Non-Confidential Data on Chemicals も参照]。例外的にデータが機密情報である場合には、OECD Council Act concerning Exchange of Confidential Data on Chemicals [C(83)97(Final)]に記載された条件のもとにおいて当該データをレビューに供することができる。この Council Act は、データを受領した各国の特定の専門家に適用される。

試験が中核データ (core data) の妥当性基準を満たさない場合でも、最小限の情報 (当該試験が妥当でないと判断した理由の説明など) は提示する必要がある。仮に妥当性がないと判断された場合でも、試験が存在すること自体は記録しておくことが重要である。特殊な状況では、そのような試験から SIDS 項目に関する十分な情報が得られる可能性があり、それにより追加試験の必要性を回避できる場合があるからである。化学物質の類似物質から得られたデータの場合、初期の情報収集時には妥当でないと判断されたとしても、試験結果の裏付けとなる優れたデータである場合には、特にこれが当てはまる。

2.4.3 Robust Study Summary

2.4.3.1 全般的考察

Robust Study Summary には、完全な試験報告書の目的、方法、結果、結論が反映されている必要がある。Robust Study Summary に記載されている情報は、専門的な有資格者 (technically qualified person) が Robust Study Summary だけによりその信頼性と完全性を評価できるだけの十分詳細なものでなければならない。これにより、完全な試験報告書に戻って読み直す必要性を最小限に抑えることができる。HPV 化学物質プログラムにおける化学物質の評価と処遇に根拠を与えるうえで Robust Study Summary が果たす中心的役割を考えると、Robust Study Summary の正確性の検証を目的としてオリジナル試験のレビューに用いられた手順を記載することが望ましい。

SIDS Dossiers においては、有害性評価上重要な試験を適切に提示するうえで Robust Study Summary が特に重要である。SIAR で提示されるデータ解析の根拠となる「キースタディ」にとっては一般にこのことが当てはまる (2.4.3.3 項を参照)。

原則的には、各 SIDS 項目について、少なくとも 1 つのキースタディを完全な Robust Study Summary の形式で要約する必要がある。特殊なデータ条件下では、不十分な試験や無効な試験についても Robust Study Summary を作成する必要がある (2.4.3.3 項で詳述)。スポンサーしている化学物質の特定の項目に関してデータが入手できず、代替情報を使用する必要がある場合は、SIDS Dossier に関連化合物に関するデータの Robust Study Summary を収載することが望ましい (2.3.4 項を参照)。その際、被験物質の表題の下に、関連化合物の識別情報について明記すること。

2.4.3.2 Robust Summary のテンプレート

大部分の SIDS 項目に関しては、Robust Study Summary 用に一連のテンプレートが用意されている。これらのテンプレートは、IUCLID を介してコンピュータ化されたデータ入力が可能ないように構成され

ており、各 Robust Study Summary の項目は自由記入が可能な「データフィールド (data fields)」と記載されている。Robust Study Summary のテンプレートは、Test Substance (被験物質)、Method (方法)、Test Conditions (試験条件)、Results (結果)、Conclusions (結論)、Reliability (信頼性)、References (参考文献)、Remarks (特記事項) の 8 つのセクションから構成されている。テンプレートは、収載すべき情報の種類に応じたプロンプトを提示することにより簡便なデータ管理ツールを提供する。これにより SIDS Dossier の質が向上し、さらには全般的な試験の記述の質も向上する。

Robust Study Summary は、試験の妥当性および十分性に関して特記事項を記入できるようになっており、試験の方法および詳細な結果の説明は SIDS 初期評価報告書 (SIAR) ではなく SIDS Dossier に収載することが奨励されている。

SIDS Dossier に提示すべき情報に関する下記の説明は、SIDS 項目であるか非 SIDS 項目であるかにかかわらず、また Robust Study Summary 用テンプレートが入手可能であるか否かにかかわらず、すべての項目を報告することを意味する。

被験物質: このセクションは化学物質の識別情報について記載する。可能であれば、純度、既知の不純物の含有率、使用したすべての溶媒に関する詳細情報について記載することが望ましい。特定試験で使用した化学物質が市販製品とは異なる場合には (純度、添加剤、異なる溶媒など)、これらの相違について注釈を行う必要がある。この注釈は、Test Substance Remarks (被験物質に関する特記事項) フィールドに記載し、適宜、化学名、CAS 番号、物質の純度、既知の不純物の含有率、添加剤、化学構造を併記する。EINECS にリストされている化学物質である場合は、当該化学物質の識別番号を記載することも有用である。

方法: このセクションは試験に使用した方法について記載する。OECD テストガイドラインやその他の広く認知されている標準試験法/ガイドライン (OECD、ISO、DIN、APHA、EPA など) に準拠して試験が実施された場合には、そのことを明記することが望ましい。ガイドラインの発行年も記載することが望ましい。このような場合には、方法をすべて記載する必要はなく、ガイドライン名 (たとえば、『OECD 421, Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (OECD 421、生殖/発生毒性スクリーニング試験)』) を記載するだけでよい。同じ考え方は、試験実施時以降に他のものにとって代わられた標準的ガイドラインのもとに実施された試験にも適用される。標準的でない方法が使用されている場合は、その方法を、OECD テストガイドラインに記載されている方法と同程度の詳細さで記載する必要がある。そのような情報が入手できない場合は、その事実について言及することが望ましい。

特定の試験パラメーターに関して代替物を使用することが試験方法で認められている場合には (種など)、選択した代替物について記載する必要がある。水生生物毒性試験の場合、名目濃度と実測濃度のどちらを使用したのかを記載することが重要である。

テストガイドラインからの逸脱があった場合、試験の信頼性やデータの解釈に大きな影響を及ぼす逸脱については個別にリストアップする必要がある。反復投与/生殖/発生毒性試験を併合した OECD ガイドライン (OECD combined repeat dose/reproduction/developmental) (OECD テストガイドライン 421) に準拠した試験のように、1 つの試験で複数の項目が検討されている状況もあり得る。1 つのキースタディで複数の SIDS 項目が検討されている場合、複数の Robust Study Summary を作成する。したがって、Results および Conclusions のセクションはエンドポイントに応じて異なるが、Method および Reference のセクションに関しては、各 Robust Study Summary は同一となる。

試験条件: 広い意味での試験条件 (すなわち、試験条件や試験手順を含めた試験系) に関する関連情報 (温度、pH、試験系など) は、すべてこの表題の下にリストアップする。

結果：このセクションでは、標準的な項目は箇条書きに記入することとなっている。また、信頼性についてデータを適切に評価して使用するうえで必要となる可能性がある追加項目については、特記事項として記入する。最低限の作業として、用量相関的な観察結果が得られた項目については定性的な記述を行うことが望ましく、重要な影響については NOAEL および LOAEL を記載して（適切な場合）、これらの値を選択した理論的根拠を併記することが望ましい（生物学的意義、遺伝毒性の欠如など）。また、試験に生物学的意味も統計学的意味もないと見られる作用が含まれている場合、これについて説明する必要がある。

結果を「insoluble in water（水に不溶）」のような表現で記載するのは好ましくない。このような場合、「<0.1 mg/l (analytical limit) (<0.1 mg/l (検出限界))」のような明確な表記が行えるように限界試験を実施することが望ましい。計算値の場合はその点を明記しなければならず、計算式を示すことが望ましい。

結論：試験の著者による結論を記載し、Robust Study Summary の作成者のコメントを併記することができる。データに関する提出者または審査担当者の結論は、コメントの出所を示すことにより、著者の結論と明確に分離する必要がある。

信頼性：このセクションは、Robust Study Summary の作成者の裁量で、データの妥当性を示すために用いることができる。第3章（3.1 項；『SIDS Dossiers 用データの質決定の手引き（信頼性、妥当性、および十分性）』）で説明するとおり、データの信頼性に関するコードを用いることができる。その信頼性コードを選択した理論的根拠を明記することが望ましく、そのような「信頼性」の判断を下したプロセスについても明記することが望ましい。「キースタディ」の選定を裏付ける理論的根拠（2.4.3.3 項を参照）を記載する必要がある（該当する場合）、Robust Study Summary がオリジナルの試験データを正確に反映したものであることをどのように確認したのかについても、このセクションに記載する必要がある。

参考文献：このフリーテキストフィールドは SIDS Dossier の作成者が使用するためのもので、Robust Study Summary の根拠となる重要な試験に関するすべての参考文献の引用に用いられる。エンドポイントの入力(respond)（記載または充当(address or fill)）に用いた情報源を明記する必要がある。一般に、情報は一次情報源から取得することが望ましく、書籍や総説論文などの二次情報源からの取得は避けることが望ましい。参考文献の情報には、論文の標題、試験が掲載されたジャーナル、巻およびページ番号、報告日または出版日を盛り込むことが望ましい。「未発表の報告（unpublished report）」については、適宜、著者とその所属を記載する。より重要度の低い詳細情報（Lesser details）については、適切な個々のデータ項目内で相互参照してもよい。

Robust Study Summary あたり 1 件の試験を要約することが望ましい。複数の試験が入手可能な場合、Robust Study Summary は個別に作成する必要がある。しかし、利用可能な 1 つの試験に関して、複数の参考文献が入手できる場合は（たとえば、オリジナルの試験とその試験結果についての発表論文のような場合）、複数の参考文献に対して 1 つの Robust Study Summary を作成する。

特記事項：このセクションは、全般的な特記事項を記入するためのフリーテキストフィールドで構成される。

Robust Study Summary のテンプレートの構成と項目は、収載すべき情報の種類について手引きを提供することを目的としたものであるが、該当する IUCLID のサブチャプター画面を正確に反映したものではない点に注意が必要である。テンプレートに提示されている項目は、IUCLID で定義されているフィールドに一致しているか、そうでなければ IUCLID のフリーテキストフィールドに入力しなければならない。OECD のテンプレートにおいて「Remarks」に記入する情報は、通常、IUCLID のフリーテキストフィールドに入力しなければならない。もっとも適切なフリーテキストフィールドを選択する必要がある（「Test Conditions（試験条件）」、「Results（結果）」など）。適合する特定のフリーテキストフィールドがない情報に限り、フリーテキストフィールド「Remarks」に入力する。より詳細な手引きについては、付属文書 2『IUCLID ソフトウェアを用いた SIDS Dossier データ入力の手引き』を参照のこと。

2.4.3.3 キースタディ

一般に、キースタディとは、データの質、完全性、代表性 (representativity) の観点から、エンドポイントの記載にもっとも適していると判定された試験である。特定のエンドポイントに関して複数の試験結果が利用可能な場合には (異なる種や暴露経路を用いることなどにより)、より完全な有害性評価を得るため、これらをまとめて使用してもよい。ただし、そのような試験は実施時期や実施施設が異なる可能性があり、試験結果の質が異なる可能性や、異なるガイドラインに準拠して実施された可能性もあるため、有害性評価にあたっては各試験の値を個別に判断する必要がある。これらの試験すべてに対して Robust Study Summary を作成する必要はないと考えられる。キースタディの概念は、詳細に要約する必要がある試験を、その必要がない試験と区別し、それにより作業量を削減するうえで有用である。

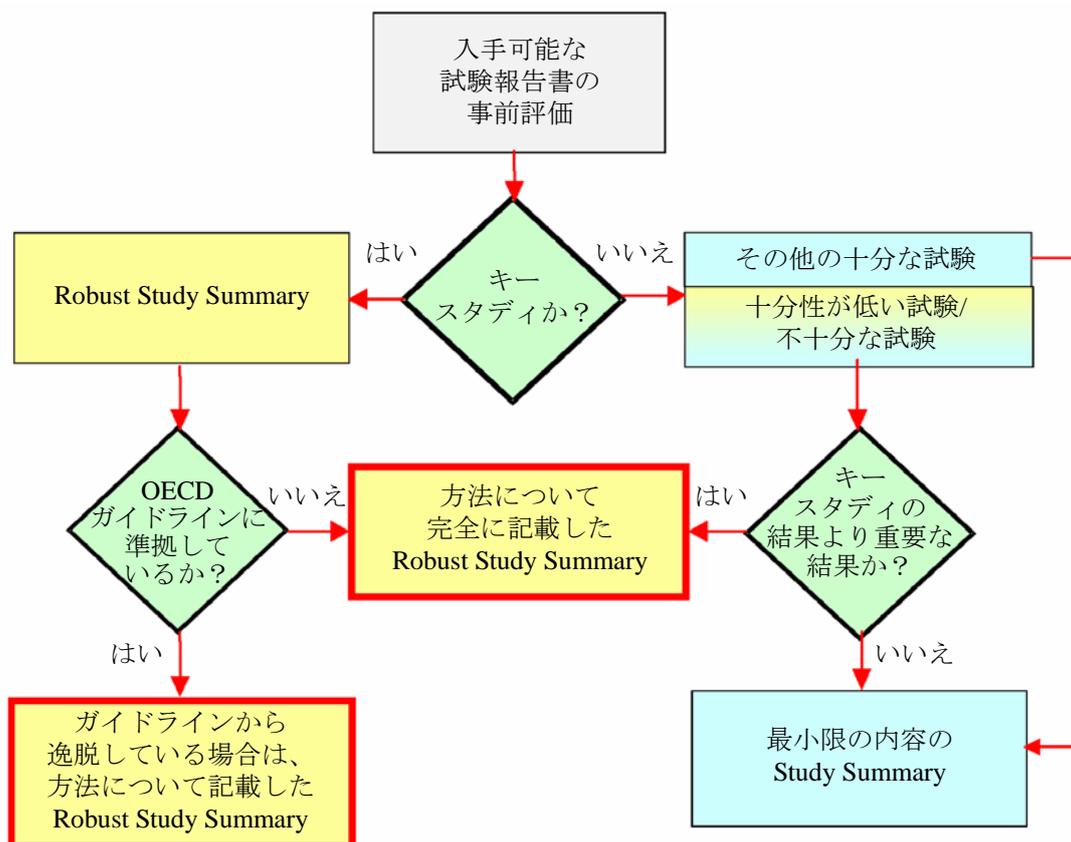
キースタディの基準

毒性試験および生態毒性試験に関連するキースタディの概念の前提条件は下記のとおりである。

- a) 関連テストガイドラインで規定されている原則に適合していること。
- b) 各 SIDS 項目に対して少なくとも 1 つの信頼性の高い試験をキースタディと確実に定義できる段階的な (tiered) 透明性の高い手法であること。
- c) SIDS 担当者との協議後の特殊なデータ条件や有害性評価要件を考慮に入れた、ある程度の柔軟性を有すること。

キースタディとそれ以外の試験の報告の詳細度を定義するデシジョンツリーを図 2.1 に示す。

図 2.1. キースタディとそれ以外の試験の報告の詳細度を定義するデシジョンツリー



入手可能な重要な試験はすべて SIDS Dossier に出典を示すことが望ましい。重要度の低い非キースタディの場合、要約は証拠の重みの裏付け (weight of evidence support) に用いるものほど堅固である必要はない。最小限の内容の study summary で十分である。不備な点があるが重要な結果を示している試験の場合は、試験の弱点について強調した Robust Study Summary を作成する必要がある。これらの考え方は主として SIDS 項目に適用されるが、他のエンドポイントにも適用することが望ましい。

毒性試験

信頼性の高い試験が複数存在する場合は (同一種に対する急性経口毒性試験など)、もっとも適切な試験をキースタディとして要約することが望ましい。通常、特定のエンドポイントに関するキースタディは、関連種において当該物質の最大無影響量 (当該試験および他のどの試験においても、その値未満では当該エンドポイントに関して何ら影響が認められない量) または最小影響量 (LD₅₀またはLC₅₀など) (最大の毒性を示す量) および毒性の特徴的徴候が得られる試験と定義される。通常は、もっとも感受性の高い種を使用することが望ましいが、得られた影響が種に特有のもので、人の健康に関する評価にとって重要ではないことを示す証拠が入手可能な場合は、その限りではない。

実施された全試験について簡単な要約 (主要な結果および信頼性の証拠などを記載) を SIDS Dossier に記載することが望ましい。キースタディを選択し、Robust Summary のテンプレートにしたがってより詳細に要約することが望ましい。同一のエンドポイントに対して、異なるテストガイドラインに基づく複数の信頼性の高い試験が存在する場合は、もっとも感受性の高い方法からキースタディを選択することが望ましい (たとえば、Buehler 試験の代わりに Magnusson-Kligman 試験)。同一のエンドポイントに関して複数の試験をキースタディと見なすことが必要な場合もある (たとえば、複数の種やさまざまな暴露経路に関してデータが入手可能な場合や、複数の有効な試験で異なる結果が得られている場合)。遺伝毒性の場合、それぞれのエンドポイントが異なる種類の試験で評価されるため、複数の Robust Study Summary の作成が義務づけられることがある。いずれの場合も、その試験が選択されたキースタディ (陽性所見が得られているもの) に対して裏付けとなる証拠を与えるに過ぎないものである場合を除き、変異原性、催奇形性エンドポイントに関して陽性所見が得られているすべての試験に対して Robust Study Summary を作成することが望ましい。SIDS 項目ではない刺激性、感作性、発がん性に関しても、選択されたキースタディ (陽性所見が得られているもの) に対して裏付けとなる証拠を与えるに過ぎない試験の場合を除き、陽性所見に関しては Robust Study Summary を作成することが望ましい。

生態毒性試験

実施された全試験についての簡単な要約 (主要な結果および信頼性の証拠などを記載) を SIDS Dossier に記載することが望ましい。キースタディを選択し、Robust Summary のテンプレートにしたがってより詳細に要約することが望ましい。同一のエンドポイントに対して、異なるテストガイドラインに基づく複数の信頼性の高い試験が存在する場合は、もっとも感受性の高い方法からキースタディを選択することが望ましい。同一のエンドポイントに関して複数の試験をキースタディと見なすことが必要な場合もある (たとえば、複数の種に関してデータを入手できる場合や、複数の有効な試験で異なる結果が得られている場合)。環境有害性評価では、各エンドポイントに関し、もっとも重要な値に焦点が当てられる。たとえば、複数の LC/EC50 値が入手可能な場合、有効な試験で得られたもっとも低い値を採用し、Robust Study Summary は当該試験に関して作成する。重要性の高い結果が示されているものの、十分でない、あるいは無効と判断されている試験についても、Robust Study Summary を作成する必要がある。入手可能なデータが多数存在するエンドポイントや、証拠の重みアプローチ (weight of evidence approach) により結論が下されるエンドポイント (迅速な生分解性など) に関しては、入手可能なすべての試験結果に関して Robust Study Summary の作成が必要となる場合がある。

2.4.4 SIDS Dossier において非 SIDS エンドポイントに関する既存データを報告する際の注意

2.4.4.1 緒言および一般原則

特定の化学物質の有害性解明の一助となる場合、入手可能な追加データにより標準的な SIDS パッケージを強化することが可能かつ望ましいとの共通認識が得られている。しかし、手引きがないため、このような追加データの範囲については、さまざまな解釈が可能であると認識されている。

透明性を高めるため、入手可能な関連データはすべて SIDS dossier に出典を示し、有害性評価に用いることが望ましい。無効な試験やその他の何らかの欠点がある試験についても記載することが望ましい。SIDS に該当しないデータについても、SIDS 項目の場合と同様に扱うことが期待される（2.4.1～2.4.3 項に記載したように、試験の妥当性と重要性についてある程度の評価を行ない、根拠を示し、キースタディに関して Robust Study Summary を作成する）。非 SIDS エンドポイントの一部については、Robust Study Summary 用テンプレートが作成済みであり、第 2 章の付属文書 1 に掲載してある。非 SIDS エンドポイントに関する手引きを収載するため、IUCLID ソフトウェアを用いた SIDS Dossier データ入力の手引き（第 2 章の付属文書 2 を参照）を近々更新する見込みである。

初期評価では、非 SIDS エンドポイントに対して追加試験を行う必要はないと考えられる。

有害性評価にとって「重要な (relevant)」情報の定義を示すことは困難であり、情報収集の段階で専門家の判断を仰ぐことが望ましい。有害性評価の包括的な結論に大きな影響を及ぼす可能性が高いデータは、間違いなく重要であるが、SIDS データセットから得られた結論を裏付ける情報も重要と考えられる場合がある（物質の安定性に関する結論を裏付ける分析化学データなど）。評価にとって重要ではないとして情報を容易に軽視できる場合もある。たとえば、化学物質が環境や健康に対する有害性とは関係のない特性について試験されている場合はこれに該当する。

2.4.4.2 環境への影響、運命、挙動に関連するエンドポイント（関連する物理化学性状を含む）

発表された文献からきわめて多様な試験が入手可能なため、非 SIDS エンドポイントのうち環境有害性評価にとって重要かもしれないものについて完全なリストを提示することは不可能である。化学物質の毒性、環境中運命、挙動に関する情報は、当該化学物質の有害性評価にとっていずれも重要である。非 SIDS エンドポイントのうち重要と判断できるものの指標を下記にリストする。一般的に、予想される環境暴露や影響濃度の決定に影響を及ぼすことが合理的に予想できるデータは、重要と判断することが望ましい。

短期および長期的な生態への影響

水生生物に対する毒性：標準種および標準種以外の種¹⁰の双方に対する短期および長期毒性（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・標準種以外の種および分類群に対する短期（急性）毒性
- ・標準種および標準種以外の種に対する長期（慢性）毒性
- ・エンドポイントが上記の対象外または異なる毒性レベルを示すその他の長期毒性
- ・底質中の生物に対する短期および長期毒性

¹⁰ 本稿では「標準種 (standard species)」という用語は国内・国際的標準テストガイドラインで使用されている種を意味する。

- ・両生類に対する短期および長期毒性

土壌生物に対する毒性：標準種および標準種以外の種の双方に対する短期および長期毒性（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・ミミズの死亡率および生殖に対する影響
- ・高等植物に対する影響
- ・土壌微生物に対する影響
- ・土壌節足動物（トビムシなど）に対する影響

陸生動物に対する毒性（健康に関する項の対象とならないもの）：標準種および標準種以外の種の双方に対する短期および長期毒性（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・鳥類の死亡率および生殖に対する影響

微生物に対する毒性：標準種および標準種以外の種の双方に対する短期および長期毒性（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・活性汚泥呼吸阻害試験
- ・土壌微生物窒素無機化試験および土壌微生物炭素無機化試験
- ・活性汚泥シミュレーション試験
- ・原生動物を用いる成長阻害試験

大気への影響：大気中に相当量が放出される可能性があり、オゾン破壊係数、光化学オゾン生成、およびまたは地球温暖化係数に関する情報がある場合、大気中への影響を評価に盛り込むことが望ましい（データが存在しない状況でこれらの特性の一部を予測することが可能な場合もある）。揮発性物質の場合は、大気を介した暴露に起因する植物や他の生物への影響について考慮する必要がある。

環境中運命および挙動

分配および移動性：環境区画への分配および移動性に関する情報（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・吸脱着試験（Koc の測定など）

分解性：環境中における分解に関する情報（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・生物学的廃水処理装置、淡水、海水、地下水、堆積物、土壌における生分解性：非 SIDS スクリーニング試験、および環境条件をシミュレーションした試験
- ・嫌氣的生分解
- ・環境媒体中における非生物的分解データ（水中での光分解など）

生物蓄積性：バイオコンセントレーション、バイオアキュムレーション、バイオマグニフィケーションに関する情報（国内・国際的標準ガイドラインに準拠して実施した試験を含む）。このような試験に該当する例として、下記が挙げられる。

- ・ 魚類およびその他の種における生物濃縮係数の測定
- ・ 摂食試験などのその他の試験に由来するデータ

モニタリングデータ：化学物質の有害な特性（残留性や生物蓄積性など）の確認に利用できる場合は、入手可能であれば環境および生物相におけるレベルのモニタリングを入手することが望ましい。

環境に関する情報の提示

OECD テストガイドラインが存在するエンドポイントは優先事項であると考えられるため、有害性評価に盛り込むことが望ましい。たとえば、水生環境（堆積物）における長期毒性、微生物および土壌微生物に対する毒性、鳥類における毒性、生態的に重要な哺乳動物における毒性などがこれに該当する。その他の毒性データは、評価に対する重要性についてレビューする必要があるが、重要でないことが明白でない限りは評価に含めることが望ましいと推察すべきである。運命および挙動に関する追加情報としては、吸脱着、生物濃縮係数の実測値、分解試験などが該当する。また、両生類などの標準種以外の試験種に対する試験も含めることが望ましい。

2.4.4.3 人の健康に関連するエンドポイント（関連する重要な物理化学性状を含む）

SIDS 項目以外にも、下記のエンドポイントは化学物質の包括的な評価にとって重要であると考えられるため、既存データを報告・評価することが望ましい。

- ・ 相対密度
- ・ 引火性（たとえば、水と反応して引火性ガスを発生させる、または自然発火性を有する）
- ・ 爆発性
- ・ 粘度（炭化水素の場合）
- ・ 表面張力（水性溶液の場合）

- ・ トキシコキネティクス（たとえば、吸収、分布、代謝、排泄、生理学に基づいた (physiologically based)薬物動態モデリング)
- ・ 腐食性/刺激性（皮膚、眼、および気道）
- ・ 感作性
- ・ 発がん性
- ・ その他 - 特定の状況においては、非常に詳細な（生化学的機序、単離ミトコンドリアに対する影響など）および/または一般的な適用性（内分泌攪乱性など）を持った機序に関する試験/説明的な試験 (explanatory studies) が入手可能な場合がある。

特定エンドポイントに関してさまざまな方法により情報を収集することができる。下記に2つの例を示す。

反復投与毒性

このエンドポイントは、動物における数日間からより長期間（全生存期間の場合もある）にわたる広範囲の実験的試験によって得られる。また、人に関する重要なデータも入手することができる（疫学研究などから）。反復投与試験では、神経毒性や免疫毒性などの作用が特定される可能性や、ある程度詳細に検討されている可能性がある。このような場合、これらは反復投与毒性エンドポイントの一部として使用する。

変異原性

このエンドポイントは、さまざまな変異原性の機序（遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷など）について評価が可能な種々の *in vitro* 試験や *in vivo* 試験で得られる。また、構造活性相関に関する検討から有用な情報（化合物または代謝生成物が DNA と反応すると予測できるか否か）を得ることができる。人に関する何らかの重要なデータも存在することがある。

2.4.4.4 データの質に関する基準

上記でも触れたとおり、非 SIDS エンドポイントに関しては、SIDS 項目の場合と同じデータの質に関する基準を適用する（3.1 項を参照）。

動物における試験の場合、「参照標準（reference standard）」が OECD ガイドラインに準拠して実施された試験の実施・報告の期待値であることを示せば十分な場合がある。入手可能な試験において、容認されたガイドラインが使用されていない場合であっても、原則の多くは保持されており、すべての毒性的点検作業で共通であるため、情報の必要性を満たすためにこのような報告を使用することは可能であると思われる。

人における試験の場合も、試験実施における要件は動物試験の場合と同じとすることが望ましい。観察研究報告書/疫学報告書には、広範に認知・容認されている基本概念や原則を適用することが望ましい。下記に例を挙げる。

- ・ 集団研究 (population studies) の適切な特性解析、適切な方法
- ・ 暴露の適切な特性解析（測定手段および測定頻度を含む）
- ・ データの適切な提示および統計学的解析
- ・ 交絡因子のコントロール