

HPV 化学物質点検マニュアル

第3章：データ評価

3.2 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¹

3.2.1 緒言

1. OECD 高生産量化学物質リスト(最終更新 2004 年)には約 5000 の化学物質が収載されている。OECD HPV 化学物質リストは、データ収集試験および初期有害性評価用の化学物質の選択に関する総合的優先度リストである。HPV 化学物質の初期評価実施の第 1 ステップは、スクリーニング用情報データセットの各構成項目について適切な情報の存在を確保することである。適切な情報が入手不可能である場合には、HPV 化学物質の SIDS 完成のため、追加データが必要である。
2. 資源および動物愛護上の理由から、科学的に正当と認められる場合には実施試験数を制限することが重要である。1 つのアプローチとして、密接な関連のある化学物質を個別の化学物質でなくグループとして考える方法がある。カテゴリーアプローチ (category approach) では、全 SIDS エンドポイントについて全化学物質を試験する必要はない。その代わり、グループすなわちカテゴリー全体のデータがスクリーニング段階の有害性評価を裏付けるのに適切であることを証明する必要がある。データセット全体から、試験未実施のエンドポイントに関する有害性の推定が可能にならなければならない。
3. カテゴリー式評価法の別の利点は、カテゴリー内で一貫している影響のパターンを特定すること自体、データ評価を全物質について個別に行う場合に比べて、同一カテゴリーの各物質すべてに対する結果の信頼性の確度 (confidence) を向上させるということである。
4. 新情報の生成に伴い、すべての評価に定期的なレビューと更新が必要である。これは複雑な領域であり、知見が蓄積されている段階の領域であるので、カテゴリー評価のレビューと更新は特に重要である。そうすることは、そのカテゴリーについて最初に設定した前提と矛盾しない科学的に容認可能な結果を保証し、またカテゴリー評価に関連する方法を継続的に向上・改良していく一助となる。
5. 本文書は、カテゴリーに関わる OECD SIDS の既存事例と、米国 HPV チャレンジプログラムおよび他の米国 EPA プログラムにおいて発行された手引き、および 2004 年 1 月に開催された化学物質カテゴリーの作成および使用に関する OECD ワークショップから得られた経験に基づいて作成された。本文書は経験の拡大に伴い更新される。また、本文書では、試験計画および有害性評価のための実際のカテゴリー作成についても取り上げる。提案 (presentation) の問題は扱わない。提案の問題については本マニュアルの第 2 章 2.3.5 項および付属文書 2 (補遺 1) で取り扱う。

3.2.2 化学物質カテゴリーという概念の定義および説明

6. 化学物質カテゴリーとは、構造に類似性があることから、物理化学性状および毒性学的特性が類似している、または規則的なパターンに従うと思われる化学物質群である。それらの構造の類似性は、

¹ 本文書は、2005 年 5 月までに OECD 既存化学物質点検プログラムでなされた合意に基づき OECD 事務局によって作成された。

下記の変数のいずれかまたはすべてにおいて予測可能なパターンを生じさせる可能性がある：物理化学性状、環境中運命、ならびに環境への影響および人の健康への影響。類似性は以下に基づく可能性がある：

- ・ 共通の官能基（例えば、アルデヒド、エポキシド、エステル、金属イオン等）；または
- ・ 構造が類似した化学物質を生じる物理的または生物学的プロセスを通じて、共通の前駆物質および／または分解生成物がある可能性（例えば、酸／エステル／塩などの関連化学物質を調べる“代謝経路アプローチ”）；および
- ・ カテゴリー全体で増大していく連続的変化（例えば、分子鎖の長さによるカテゴリー）。

各種カテゴリータイプについては 3.2.5 項で詳しく説明する。

7. 化学物質カテゴリーの適用域 (applicability domain)とは、その化学物質カテゴリーが信頼できると考えられる物理化学性状空間のことである。適用域は、QSARの分野²から借用された概念である。化学物質カテゴリーの文脈において、適用域とは、欠失データポイントの信頼できる推定が可能な物理化学性状、環境特性、毒性学特性、および／または生態毒性特性の範囲を、トレンド解析（内挿および／または外挿）、みなし代用（read-across）、構造活性相関（SAR）、定量的構造活性相関（QSAR）、活性活性相関（activity-activity relationship；AAR）³（定義の詳細については付属文書2を参照）の使用により特定することであると考えることが可能である。また適用域とは、カテゴリー構成要素について信頼できる推定を行える数値範囲を特定する包含規則および／または排除規則であるとも考えられることも可能である。適用域という概念の例として、エチレングリコールというカテゴリーにはグリコールの主鎖の長さに比例して特定の特性に傾向が認められるが、こうした傾向は定義された主鎖の長さの範囲内でのみ適用可能である。
8. ある化学物質カテゴリーは、各カテゴリー内物質を各列にとり、各カテゴリーエンドポイントを各行にとった2次元マトリックスとして図示可能である（図1）。データがないところは下記の手順のいずれか1つ以上で埋めることが可能である：定性的みなし代用、定量的みなし代用、SARの利用、QSARの利用⁴。
9. みなし代用 (read-across) は、データが欠失しているカテゴリー物質の（定性的または定量的）データ推定のため、当該カテゴリーに属する一部の物質で入手可能なデータを用いることと考えられる。

定性的みなし代用 (read-across) は、当該化学物質カテゴリーに内在するデータの使用によるSARの応用と見なすことが可能である。そのプロセスには次のステップが含まれる：a) カテゴリーを構成する化学物質の2物質以上に共通する化学構造（従ってこれらは類似体である）の特定；およびb) あるカテゴリー物質の特性／活性の存在（または不在）は、類似物質に同一特性／活性が存在する（または存在しない）ことから推定可能であるという仮定。この仮定は、類似体の挙動が定性的に類似していることを暗に示している。これは通常、理論的（数学的）分析ではなく専門家の判断による評価の結果である。

定量的みなし代用(read-across)は、カテゴリーを構成する化学物質の2物質以上に共通する化学構造（従ってこれらは類似体である）の特定、およびあるカテゴリー物質の既知の特性値を用いて別の

² 本文書全体において(Q)SARと化学物質カテゴリーの類比が意図的に行われている。化学物質カテゴリーは、各種エンドポイントについての小規模なQSAR群と見なすことが可能な場合が多く、基礎データ全てを評価担当者が利用可能であるという利点がある。大規模なカテゴリーの場合には、単一のエンドポイントとカテゴリーの異なる構成物質に対し、（例えば傾向の切れ目により）複数の異なる相関を構築でき、それにより“サブカテゴリー”を定義可能である可能性がある。

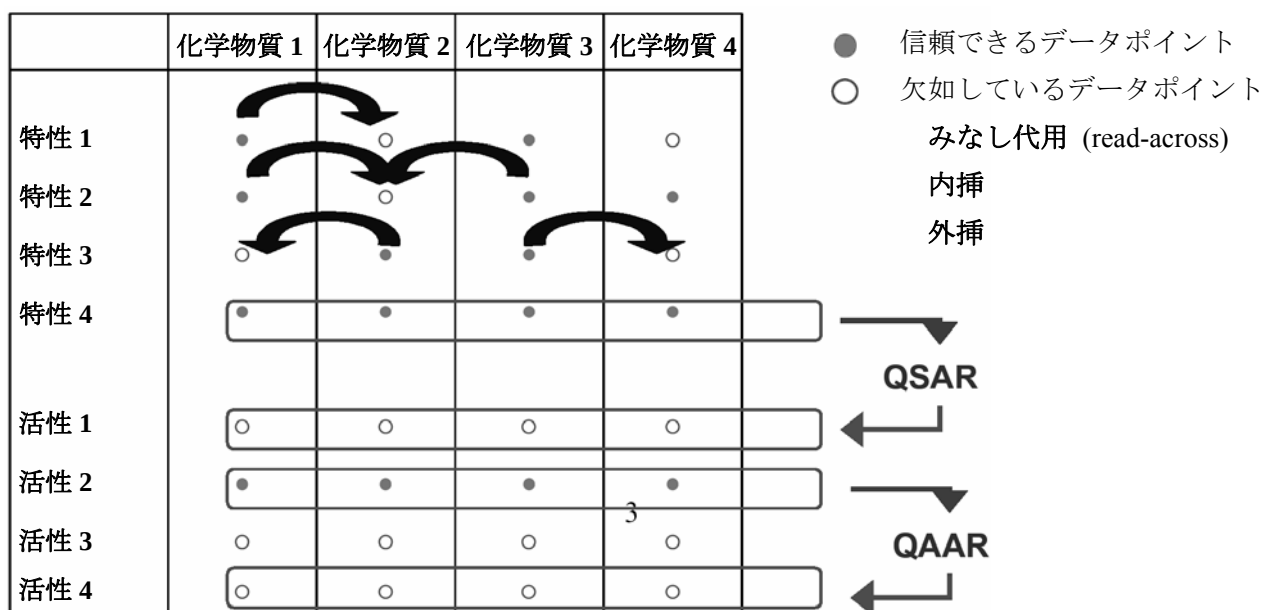
³ 活性活性相関(Q)AARの使用経験は現時点では限られているため、このアプローチはOECD HPV化学物質点検プログラムでは日常的には用いられていない。完全を期すため、本文書中にその概念を示す。この概念に関する経験が増えれば本文書を改訂することになる。

⁴ 生態毒性エンドポイントの場合、異なる環境区画からの吸収を決める物理化学性状の検討を共に実施。

カテゴリー物質の未知の同一特性値を推定できるという仮定から生じている。この仮定は、各類似化学物質が共通に持つ作用の強さ (potency) は同程度であることを暗に示している。これは通常、専門家の判断による評価およびより理論的 (数学的) な分析の結果である。

10. 当該化学物質カテゴリーに含まれないデータ (類似代替化学物質から得られたデータ) も SAR を用いることで応用可能である。このプロセスには下記のステップが含まれる: a) カテゴリー化学物質 1 物質と代用化学物質 1 物質以上が共有する化学構造の特定; および b) 代用化学物質との類似性に基づくカテゴリー化学物質の影響/活性の有無の予測。代用化学物質から得られたデータは、科学的根拠に基づいて正当性が示されない限り、そのカテゴリーの裏付けとなるエンドポイントだけに限定使用してはならない。当該代用化学物質の適切性を判断するための分析を実施中に、当該エンドポイントだけでなく他のエンドポイントのデータのレビューもしばしば必要となる場合がある。しかし、このSAR分析は、評価文書 (SIAR, SIM) 中で提示されるのではなく、他の加盟諸国がレビューを行えるように、初期試験計画 (Test Plan) 段階でスポンサー国によって行われるべきである。最終SIDS文書用にRobust Study Summariesを付けた、代用化学物質に関する包括的dossierの作成は不要であると考えられる。
11. QSAR は、化学物質カテゴリー内外のデータを用いることによって適用が可能である。QSARは、化学構造 (または物理化学性状) の数値指標から活性 (または特性、また活性の強さ (potency) の場合もある) を予測するモデルである。[3.3 項も参照]
12. トレンド解析 は、カテゴリーに属する化学物質の特定のエンドポイントの値が系統的に増加または減少する場合に適用が可能である。内挿とは、定義されたカテゴリーの範囲内で当該物質の「両側」にある他の物質の測定値を用いて当該物質の値を推定することであり (図 1 を参照)、外挿 とは、カテゴリーの境界上または境界付近の物質の値をその内側のカテゴリー物質の測定値を用いて推定することである (図 1 を参照)。一般に、カテゴリー物質間の内挿のほうが外挿より望ましい。特に大きなカテゴリーでは、傾向に切れ目があり外挿の信頼性に影響する可能性がある。しかし、試験を実施したカテゴリー物質間で毒性の変化がない場合等、特定の場合には、他のカテゴリー物質への外挿が容認可能である。数値系列が単調変化する (全部が増加または減少している) 場合には内挿は一定の確実度で行えるが、傾向から外れる値が 1 つ以上ある場合には、手引きと注意が必要である。

図 1 化学物質カテゴリーの図およびデータギャップ補填方法



13. 特定のパターンすなわち傾向を証明するため、カテゴリー内の異なる化学物質を選択することが可能である - すなわち、環境への影響エンドポイントに対してカテゴリーアプローチを実施するために選択された物質は、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。さらに、カテゴリー内で、特性によって同一カテゴリーの異なる物質について相関関係が確立される（そのために「サブカテゴリー」が確立される）可能性がある。例えば、分子鎖が伸長していく化学物質で構成されるカテゴリーについては、短鎖化学物質では水生毒性が認められることがあるが、特定の分子鎖長で毒性が中断（カットオフ）することが認められる。一方、別の特性（例えば、急性哺乳類毒性）ではカテゴリー全体で相関が認められることがある。

3.2.3 一般的なカテゴリー作成方法

14. カテゴリーは、そのカテゴリーに戦略的に試験を適用することを通じて HPV 化学物質点検プログラムの目標—スクリーニング段階の有害性情報の獲得—を達成するものである。そのような試験結果から、そのカテゴリーに属する化学物質の挙動のしかたが類似しているか、または予測可能であることが示される場合には、スクリーニング段階の追加試験を実施する代わりに、図 1 で説明されている関係性を利用して化学物質を評価することが可能である。
15. 化学物質カテゴリーの作成は、段階的プロセスであると考えることができる（プロセス図については図 2 を参照。例については付属文書 1 を参照）。

・ ステップ 1: カテゴリー案とカテゴリーを構成する化学物質を特定する。

カテゴリーは様々な方法で定義することが可能である。3.2.2 項で概要を述べた通り、従来、カテゴリーの定義は、共通の官能基（例えば、エポキシド）を有する化学物質クラスまたはカテゴリー全体で漸増する変化のある化学物質（例えば、分子鎖長カテゴリー）とされている。代謝経路の観点から定義されているカテゴリーもある。すなわち、そのようなカテゴリーには、各段階でカテゴリー内の異なる化学物質を生成する段階的代謝経路がある。

カテゴリー定義では、炭素鎖長、官能基、化学的または代謝的同等性の検討等の基準を含め、ある化学物質がそのカテゴリーに包含されるために有していなければならない分子構造を説明すべきであり、カテゴリーに含まれる具体的物質を羅列すべきである。

カテゴリーの下記の事項も説明（特定）されるべきである：

- a) カテゴリー中に存在する関係性 (relational features)、すなわち化学物質の類似性（類似度 (analogy)）ならびに集合的に物質間の関連を生じる特性および／または活性の傾向。関係性は、カテゴリー内の物質をひとまとめにする「結合組織」と見なすことが可能である。関係性には、SAR、QSAR、AAR、みなし代用の例、およびトレンド解析の例（内挿および外挿）が含まれる。
- b) カテゴリーの適用域、すなわちカテゴリー内の物質について信頼できる推定を行える数値範囲を特定する包含規則および／または排除規則（段落 7 を参照）。

通常、そのカテゴリーに一定数の HPV 化学物質が存在することが特定の化学物質カテゴリーの選択につながるが、カテゴリーには HPV 化学物質でない（また実際に必ずしも市販されているとは限らない）他の物質も含まれる可能性があることに留意する必要がある。そのような化学物質はそのカテゴリーの正当な候補物質であり、またカテゴリー全体の特性を評価するため⁵、追加試験を行う

⁵ 多くの場合カテゴリーの作成は、そのカテゴリーをスポンサーする企業コンソーシアムによってどの化学物質が製造さ

ことが適切な候補物質であることが判明する場合もある。

カテゴリーを特定する際には、カテゴリーに含まれる可能性のある物質全てについて、できるだけ包括的に説明することが重要である。

カテゴリーを構成する可能性のある物質については、関連 CAS 番号を全て選択する必要がある。一部の物質については、複数の CAS 番号が付けられている場合があり、関連性のあるデータが諸試験で異なる CAS 番号で報告されている可能性がある。過去の報告時の誤りが原因で、物質の説明に用いられている CAS 番号が、市販されている当該物質を正しく表していない可能性がある。カテゴリーを構成する物質の CAS 番号は、別の各種目録（例えば、TSCA、EINECS、ELINCS、通関目録 (Customs Inventories) 等）にも照らして確認することが望ましい。なぜなら、これらの目録を使うと、物質を市販する際にどの CAS 番号が用いられているのか、従ってどの CAS 番号について追加データが入手可能であるかがわかる可能性があるからである。

カテゴリー候補物質全ての純度および不純物特性に関する情報を、分子構造の詳細と同時に収集することが重要である。純度や不純物が異なると、全体の毒性が変わる可能性がある。例えば、あるカテゴリー物質が、当該カテゴリーの他の物質の特性について結論を出すのを困難あるいは不可能にするような、当該カテゴリーの他の物質中には存在しない特に毒性の強い不純物を含有する場合がある。従って、カテゴリー物質の純度特性が類似していること、あるいは純度特性が異なる場合には、異なる純度特性の影響がわかっていることが重要である。

• **ステップ 2 : カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。**

カテゴリーの各物質の物理化学性状、環境中運命および環境への影響、健康への影響の公表・未公表データを集める。データには既存の関連データはすべて含まれるべきであり、SIDS エンドポイントに限定されるべきではない（例えば、代謝試験およびがん試験は関連性があるが SIDS 項目ではない）。カテゴリーの各物質について個別に SIDS Dossier を作成する。IUCLID ソフトウェアを用いた化学物質カテゴリーの SIDS Dossier の作成方法についての具体的な手引きは第 2 章、付属文書 2、補遺 1 に記載した。

• **ステップ 3 : 入手可能データの十分性を評価する。**

「SIDS Dossier 用データの質判定の手引き (OECD Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier)」(3.1 項を参照) を用いて、入手可能データの十分性を評価する。

• **ステップ 4 : データ入手可能性マトリックスを作成する。**

分子量順に（またはカテゴリーの構造順を示す他の様式で）配列したデータ入手可能性マトリックスを作成する（SIDS エンドポイント vs. カテゴリー物質）。マトリックスのセル内に、データが入手可能か否かと入手可能な主要試験結果を記載する。

• **ステップ 5 : カテゴリーの内部評価を行う。**

れているかにも依ることが認識されている。これらの検討材料はカテゴリー作成に当然影響を及ぼす可能性があるが、カテゴリーの科学的分析とは無関係であるので、本ガイダンス文書ではこれ以上取り扱わない。

このステップで、カテゴリーの内部評価を行う。内部評価は、下記のステップからなる：

- a) 集合的にカテゴリー物質間の関連性を生む関係性の特定。このような関係性は、カテゴリー内外にある既存データに基づいて提案される。
- b) データギャップ（カテゴリーマトリックス内の空のセル）を埋めるため、または質に不確実性のあるデータを含むマトリックスセルを埋めるための関係性の利用。

この文脈において、「内部」という用語は QSAR 分野からの借用であり、QSAR モデルの内部評価とは、モデル構築に用いたデータと同じデータを用いてモデルの性能を評価することをいう。

マトリックス中のパターンを探ることによって、カテゴリー物質と各エンドポイントの間に相関があるかどうかを調べ、カテゴリーアプローチの評価を行う。評価の都度同一のカテゴリー物質を用いなくてもよい。すなわち、環境中運命のために選択した物質が、毒性影響の評価に用いた物質と異なってもよい。

- 特定の SIDS エンドポイントに十分なデータはあるが明白なパターンがない場合、そのカテゴリー案は適切でない可能性があるため、当該 SIDS エンドポイントについては残りの全カテゴリー物質について試験が必要である可能性がある。しかし、別のカテゴリー案を作成することも可能である。例えば、分析結果からカテゴリーの分割が必要であることが示される可能性がある（ステップ 1 に戻る）。
- 相関性の良い十分なデータがある場合、そのカテゴリーは適切である可能性があり、カテゴリー試験計画案を作成すべきである（ステップ 6）。
- 十分なデータは存在しないが、構造に基づくカテゴリーが 1 つ以上の SIDS エンドポイントについて信頼できる場合、カテゴリーアプローチを提案することは依然として可能である（ステップ 6 に進む）。

データ内の傾向を明らかにする際には、試験や実験によるばらつきを考慮すべきである。類似した種／株、エンドポイント、および試験手順プロトコルを比較することが望ましい。傾向からの逸脱を明確に特定し、その逸脱の原因として考えられることをカテゴリー分析に含めるべきである。

カテゴリー物質間で定量的傾向の明確化が可能な場合に、カテゴリーアプローチは最も信頼性が高い(robust)。特定のエンドポイントの試験で化学物質の影響が観測されていない場合（特に最高試験用量で影響が認められないために用量関係が確立できない場合）、そのカテゴリーの信頼性(robustness)を確立するうえでは限られた価値しかない。

• **ステップ 6：カテゴリー試験計画を立てる。**

カテゴリー試験計画（図のステップ 6）には、カテゴリーの定義、理論的根拠、およびデータ入手可能性のマトリックス（付属文書 1 のカテゴリー試験計画例を参照）が含まれる必要があり、また各カテゴリー物質に関する SIDS Dossiers を添付することが望ましい。

カテゴリー定義を裏付ける理論的根拠は、できるだけ単純かつ明快であることが望ましく、既存データと提案される試験のデータによって、データも試験提案もない当該カテゴリーの他の物質への内挿または外挿が可能となる理由を説明する必要がある。

試験計画では、既存データの十分性と、その試験案がなぜ当該カテゴリーを十分に特徴付けるのかを要約する必要がある。

データマトリックスは試験計画の必須部分であり、入手可能データの検討および提示の有用なツールとなる（付属文書 1 を参照）。SIDS エンドポイントがマトリックスの行であるとする、各行とも少なくとも 1 セル以上にデータがなければならない。毒性がカテゴリー物質の範囲の両端間で（例えば、高毒性から低毒性まで）規則的なパターンで変化すると考えられる場合には、試験のために選択される試料は毒性範囲の両端を囲むものである必要がある。カテゴリーが大きい場合には、毒性範囲の中間に位置する 1 物質以上についても試験を実施する必要がある、および／またはそのデータが入手可能であることが望ましい。いかなるものであれ、特性の傾向に変化が認められる場合、その結果生じるカテゴリーのサブセット、つまりサブカテゴリーの限界を定義するため、隣接するセルのデータが伴っている必要がある。列がカテゴリー化学物質であるとする、1 列以上で全セルが空、すなわち試験データがない場合もある。補填しなければならない列数およびセル数や、空でもよいセル数に決まりはない。マトリックスが受け入れ可能であるかどうかは、カテゴリーの物質数、SIDS エンドポイント、ならびに内挿および外挿の確度に依存する。

試験試料選択の際には、いかなる製造時不純物の存在も含めて、市販されている物質を試料が代表していることが望ましい（2.3.3 項を参照）。

カテゴリー試験計画は、特定の個々の化合物の特性ではなく、物質群全体の特性について情報提供を行うものであることに留意すべきである。このアプローチは、現行の新規および既存化学物質の評価において広く使用されているアプローチ（商業上関心が持たれる個々の化合物に関するデータの取得に試験計画の重点が置かれている）とは大きく異なる。従って、カテゴリー試験計画では、試験を行うべき重要物質として商業上ほとんどまたは全く重要でない物質が特定される可能性がある。それによって、特にそのために化学物質の合成が必要とされる場合さえあるが、それでもこのアプローチは、試験に用いられる動物にかかる費用と動物数の両面で、個々の市販化学物質に基づく従来の試験戦略よりも経済的である場合がある。

本プロセスのこの時点で、スポンサー国は、協議のため他の OECD 加盟国への試験計画の提出を検討することが可能である。

- ステップ 7：必要な試験を実施する。
- ステップ 8：カテゴリーの外部評価を行い、データギャップを埋める。

このステップでは、関係性によって行われるデータギャップ（または質の疑わしいデータポイント）の予測が、ステップ 7 で得られた、新たに生成した実験データに基づいて正確であるかどうかを確認することによって、関係性の一部または全部を評価する。

この文脈で、「外部」という用語は QSAR 分野からの借用であり、モデルの外部評価とは、そのモデルの構築に用いたデータとは異なる独立したデータを用いることによってモデルの性能を評価することをいう。

関連性のあるカテゴリー物質について SIDS Dossier に新規データを追加し、既存データと新規データがカテゴリー案を裏付けるかどうかの評価を行う。

- 結果がカテゴリーを裏付けている場合、試験段階は完了する。次に、カテゴリー分析を含めて、化学物質カテゴリー用 SIAR の作成を行う必要がある。このカテゴリー分析には、残る試験未実施のマトリックスセルへの試験結果の内挿／外挿等、そのカテゴリーに適用できる SIDS エンドポイント 1 項目以上の要約が含まれる（以下を参照）。SIAR は、SIAM 会合で加盟国のレビューを受ける。
- 結果がカテゴリーを裏付けていなければ、ステップ 5 に戻る。試験の追加実施、カテゴリー物質の変更（例えば、しかるべき場合にはカテゴリーを分割）、またはカテゴリー案全体の廃案が可能である。廃案の場合には、HPV カテゴリーの各物質について、しかるべき SIDS エンドポイントを全て充足するためにその後試験を実施することが示唆される。

3.2.2 項で示した通り、みなし代用、外挿、または内挿によってデータギャップを埋める。これは各カテゴリーで異なる。当面、決定的な手引きの提供は不可能である。数例を付属文書 1 に示す。

データギャップを埋めるのに使える選択肢として下記の方法がある：

1. 定性的：（サブ）カテゴリーの全物質が、特定の特性、例えば、*in vitro* 変異原性を有するまたは有しないと結論する。
2. 定量的：（サブ）カテゴリーの全物質が、同程度の強さ（*potency*）の特定の特性を有する、または規則的なパターンによって生じる特定の特性を有すると結論する。データギャップは、例えば、下記のように埋めることが可能である：
 - ・ その（サブ）カテゴリーの最近接類似物質のデータを用いる；
 - ・ 最悪事例アプローチ、つまり、（サブ）カテゴリー内の最も有害な物質のデータを用いる、または内挿の場合には、最近接類似物質 2 種のうち最も有害な物質のデータを用いる（図 1 を参照）；
 - ・ 最近接類似物質 2 物質の強さ（*potency*）から、または別の（サブ）カテゴリー物質全体における強さ（*potency*）の規則的な生じ方から、その特性の強さ（*potency*）を定量的に推定する。

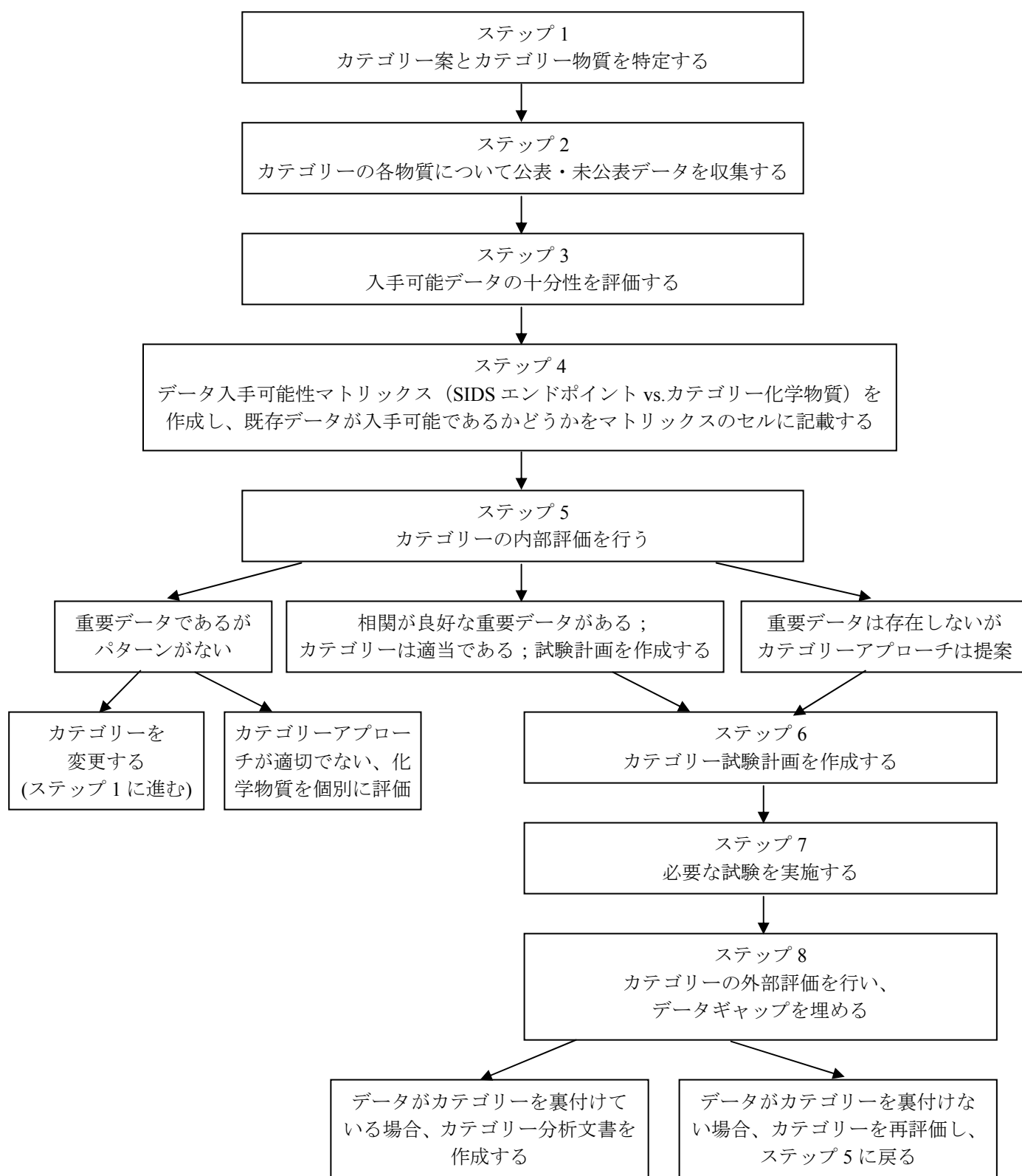
現時点では、毒性学エンドポイントについて定量的にデータギャップを埋めた経験は極めて限られている。定量的な方法は慎重に適用すべきであり、経験が増えた時点で本手引きは改訂される。

上述の手段のいずれかを用いてデータギャップを埋める場合でも、提案の裏付けに QSAR を用いることが可能である。

複合物質により構成されるカテゴリーについては、データギャップを埋めるのに毒性等価係数または毒性単位（*toxic units*）アプローチ等のアプローチを調査することも可能である。

特定のカテゴリーのデータギャップを埋める仕組みは、いかなる場合も SIAR で明瞭に記述される必要がある。

図2 化学物質カテゴリー作成プロセス案



3.2.4 カテゴリー作成のための QSAR の利用

16. カテゴリー物質およびエンドポイントについて信頼できる QSAR モデルが得られる場合、特定のエンドポイントについてカテゴリーの全物質に QSAR モデルを適用することにより、カテゴリーアプローチの確度向上と実証が可能である。QSAR はカテゴリー作成と検討の全段階で役立つ可能性がある。モデルの適用範囲の限界と強みを考慮に入れ、アウトプットの質を賢明に評価することにより、QSAR は、関連性のあるデータの存在しないカテゴリー内のエンドポイントと化合物についてだけでなく、混用データセットに対する証拠の重みの解釈とトレンド解析にも役立つ場合がある。
17. QSAR モデリングのアウトプットは、ステップ 1「構造に基づくカテゴリーとカテゴリー物質の特定」のための仮説生成および試験にとって特に有益である。カテゴリー物質の物理化学性状および（生体）毒性データの解析は、カテゴリー物質間の明確な関係を示している必要がある；その後、アウトライヤー（異常値）について、それらが構成物質として「適格」であるかどうかを調べることが可能である。この解析により、カテゴリー定義のために考えられる複数の組み合わせや順列による仮説検定も可能である。明快度の高い新たな解析モデルによって、トレーニングセット中の関連データの詳細説明が容易になる。このことによって、カテゴリーの性格と境界を確立するための初期検討が促進される。
18. QSAR モデリングはこの段階で、モデルの化学的記述子についての類似性の尺度の検討を通じ、カテゴリー案の適切な範囲の定義に役立つこともある。明快度の高い新たな解析モデルでは、この類似性の範囲の規定が可能であり、従ってカテゴリーの定義が可能である。このことによって、最初に想定されたよりも大きなカテゴリーの定義につながる場合もある。
19. また、QSAR は、物質群全体の代謝経路の類似性の評価にも利用可能な場合があり、この情報がカテゴリー内の類似性と相違の評価時に役立つこともある。
20. QSAR モデリングの結果は、ステップ 2（「カテゴリーの各物質の公表・未公表データの収集」）にも関連性がある。データが全く特定されていないカテゴリーを構成する可能性のある物質についてのトレンド解析に寄与するだけでなく、検討された一連のモデルのアウトプットが証拠の重みを増大させ、入手可能データではパターンが不明確または一貫していない場合のトレンド解析の確度向上が可能である。例えば、カテゴリーの各物質について入手可能な試験で使用された投与間隔や実験プロトコールに比較可能性がないために影響レベルの定量的傾向について有意な分析ができない場合に、評価された QSAR アウトプットが役立つ可能性がある。しかし、この情報を集約する際には、特定された実験データにモデルが追加的に寄与する場合を見極める（すなわち、モデルのトレーニングセットへの情報の包含の反復に基づいて、モデルが単に情報を反復しているのではないことを見極める）ことが重要である。様々なモデルについてこの情報が得られる容易さは、（もしあればだが）透明性によって異なる。
21. ステップ 3（「入手可能データの十分性の評価」）との関連において、QSAR モデリングについては、トレーニングセットとモデル自身に関係する諸局面の検討が必要である。関連する局面としては、トレーニングセットのデータの包含基準とデータの性質、類似性検討のための分析の性質、正負応答の描出に関する証拠の重みの基準、ならびにモデルの検証の性質とその諸局面（特定のエンドポイントおよび化学物質サブセットについて的一致、感受性、および特異性）がある。関連するエンドポイントに関する有害性の特定については、慎重に評価された QSAR アウトプットをエンドポイント自体（例えば、*in vivo* 遺伝毒性 vs. *in vitro* 遺伝毒性）の重み付けと組み合わせることにより、有害性特定への有意な寄与の根拠とすることができる（特にデータの欠如または混用がある場合）。

22. 次に、ステップ 4（「データ入手可能性マトリックスの作成」）については、QSAR モデリングの結果を、データに基づく結果と明確に区別することが重要である。上述した通り、証拠の重みの決定または定量的トレンド解析に追加的に寄与する、評価された QSAR モデリングの結果のみが包含されるべきである。そうすれば、評価されたアウトプットが証拠の重みやトレンド解析に意味のある寄与をするモデリングの結果のみがこれに包含されることになる（データがない物質、或いはカテゴリー定義用データセットに情報価値がないまたは混用されている物質の場合）。
23. ステップ 5（「カテゴリーの内部評価の実施」）については、上述のように導入され検討された QSAR モデリングのアウトプットは、データがある化合物でもデータがない化合物でも、系列中の化合物のトレンド解析に寄与することが可能である。類似性の尺度を通じて、このアウトプットはカテゴリー範囲の描出にも寄与することが可能である。
24. ステップ 6（「カテゴリー試験計画の作成」）については、慎重に評価された QSAR のアウトプットがトレンド解析に意味のある寄与をする場合には、そのカテゴリーの特定の物質を試験する必要性を省けることがある。理論的根拠は、十分な根拠書類のある一連のモデルのアウトプットの慎重な評価に基づいている必要があると共に、強みと限界を明確に描出する必要があり、カテゴリーの他の物質に関する入手可能性と慎重に評価された QSAR アウトプットおよびデータの整合性全体を考慮する必要がある。
25. ステップ 8（「カテゴリーの外部評価を実施しデータギャップを埋める」）では、試験計画作成時における QSAR の検討に関し上述した原則が、初期評価に対する QSAR の寄与を検討する際においても重要である。この寄与は当然、指定された応用に関して各モデルが持つ相対的な限界と強みの理解に基づいて、一式のモデルからのアウトプットの慎重な評価に基づいたものでなければならない。

3.2.5 異なるカテゴリータイプに関する手引き

炭素鎖の長さ

26. これらは、カテゴリー全体で炭素鎖長がたいがい一定の割合で漸増することを示すカテゴリーと定義される。カテゴリーの各物質は、同じ毒性作用モードを示すという仮定がある。例として、カテゴリーの各物質が $-CH_2-$ 単位ずつ異なる α -オレフィンの同族系列（付属文書 1 の例 A を参照）や、 CH_2CH_2O 基の数が漸増するエチレングリコールがある。
27. 炭素鎖長で定義されるカテゴリーは一般に、分子量、および水への溶解度または Log Kow などの他の物理化学性状の漸増を示す。しかし、必ずしも全特性が炭素鎖長と直線関係を示すわけではなく、そうした傾向について仮定を行う際には注意が必要である。例えば、 α -オレフィンは、炭素鎖長の増大と共に急性魚類毒性の低下と水への溶解度の低下が認められる。炭素鎖長 C8 と C10 の間に「カットオフ」点があり、水への溶解度の低下が原因で急性魚類毒性はもはや認められなくなる。水生毒性については、炭素鎖長の増大に伴って水への溶解度の低下と Log Kow - 水からの吸収の重要指標 - の増大が起こす相互作用がしばしばこのカットオフ点の決定の際に重要である。同様に、分子量の増大傾向によって吸収作用が低下するに伴い全身毒性が低下することになり、炭素鎖長の増大に伴いカテゴリーの各物質の物理状態に変化がある場合がある。
28. 炭素鎖カテゴリーの境界の選択は慎重に考慮すべきである。上述したカットオフ点は有用な境界となる可能性がある。炭素鎖長カテゴリーがとる可能性のある範囲と大きさは、特定の製造者やコンソーシアムが担当している範囲より大きい可能性がある。できる限り、HPV ではないがその系列にあてはまる十分にキャラクタリゼーションが行われている物質を包含すべきである。炭素鎖長カテゴリーの末端物質を試験することが適当でない場合もある。例えば、毒性のカットオフが系列の最

初のほうで生じていることを既存データが示している場合には、当該エンドポイントの末端物質の試験は不要である可能性がある。

29. QSAR は、カテゴリーの正当性の証明を助けデータギャップを埋めるのに使用することができる。一般に、炭素鎖長カテゴリーの両端に位置する物質については全 SIDS エンドポイントが充足されているべきであり、試験データがあることが望ましい。このことにより、データをカテゴリーの他の物質に外挿するのではなく内挿し、みなし代用の確度を向上させることが可能である。例えば、長鎖アルコールの急性水生毒性を予測するために線形回帰が用いられている。炭素鎖長の変化および炭素鎖の分岐度など変数が複数あるカテゴリーについては、実施される内挿を信頼できるものにするためにより多くのカテゴリー物質が必要となる可能性が高い。

代謝経路

30. 代謝系列の基礎となっている仮説は、親化学物質が、当該化学物質である下流の血中代謝生成物に逐次代謝されるということである。そうすれば、下流の一次・二次代謝生成物の全身血中濃度に関連する有害性を同定するのに親化合物を用いた有害性特性試験を用いることが可能であり、一旦定量化されれば、一次・二次代謝生成物自体への直接暴露を用いる試験の代わりに使用することが可能となる。特定の例では、関門組織（例えば、肺または腸組織）内の親化合物の代謝が非常に迅速に起こるので、初期の一次代謝生成物が、血中に認められる主な化学物質である。このような状況では、一次代謝生成物自体を用いて実施された有害性特定試験のデータを、親化合物の有害性の特定に用いることが可能である。PBPK または PBPD モデルはカテゴリーの定義に役立つ可能性がある。代謝経路アプローチは、たいていは一部の毒性エンドポイントに用いられる。物理化学性状、環境中運命、生態毒性については、親化合物の情報が入手可能である必要がある。
31. 代謝系列作成時に取り組まなくてはならない最初の技術的課題は、起こると仮定される代謝が実際に起こるかどうかを調べることである。これは、代謝カテゴリーの作成を先に進める前に行う必要があり、なるべく *in vivo* で決定されるべきである。特定の例では、代謝経路の特定を助けるため *in vitro* 代謝試験を用いることが可能であるが、最終的な証拠は動物の全身から得るべきである。一次・二次代謝生成物は、血液か組織のいずれかで検出されることが望ましい。血液または組織での定量が容易にできない一次・二次代謝生成物は、その情報の使用に何らかの制限を付けることなく代謝系列方式の候補にするべきではない。
32. 第二の技術的課題は、代謝プロセスの記述に必要な証拠レベルに関するものである。*in vivo* 暴露における血中の親化学物質および一次・二次代謝生成物の直接測定を標準として推奨する。親化合物への暴露後、一次・二次代謝生成物の血中濃度があると仮定するのに必要な証拠のレベルは、ケースバイケースで決定される必要があるであろう。特定の代謝プロセスは広く認められていて理解も進んでおり、その都度 *in vivo* 実験を実施しなくても、これらのプロセスが起こるという想定が可能である。他の代謝経路には、正常な代謝の一部ではない、または酵素誘発を必要とするものがある。このような代謝経路はキャラクタリゼーションが不十分である可能性があり、一次・二次代謝生成物の血中濃度の *in vivo* における具体的な証拠なしに想定すべきでない。
33. 第三の技術的課題は、カテゴリー作成に対する代謝アプローチの制約である。代謝カテゴリーによる推論は、親化合物および／または一次・二次代謝生成物の全身血中濃度に関連する有害性の特定にのみ有用である。接触作用部位（例えば、眼、皮膚、気道刺激、胃粘膜への刺激）に依存する他の有害性特定試験のエンドポイントは、代謝カテゴリーのロジックでは扱えない。このような接触作用部位はしばしば当該化学物質の物理化学性状が原因であり、従って親化合物と一次・二次代謝生成物との間にかなりの差異がある可能性がある。さらに、特有の構造的特徴（例えば、皮膚または気道の感作）を特定する試験や物理化学性状（例えば、揮発性および LC₅₀ 値）に依存する試験は、

代謝カテゴリーの一部と考えるべきではない。なぜなら、こうした特性はその代謝系列全体で同程度でない可能性があるからである。

34. 代謝カテゴリーアプローチに付随する別の制限は、代謝実験およびトキシコキネティクス実験は親化合物を用いて実施されなければならないということである。典型的にこのようなタイプの試験は SIDS 項目ではないので、通常必要と考えられる範囲を超える追加作業を実施するには当該化学物質のスポンサーが必要となる。しかし、代謝カテゴリーの各物質の各全身毒性エンドポイントについてデータを生成する場合に比べて、使用動物数や試験費用の大きな節約が可能となることを認識すべきである。OECD HPV 化学物質点検プログラムは、全身血中濃度に関連する有害性を特定しようとするスクリーニング段階のプログラムであるので、一次・二次代謝生成物について関連性があるとして有害性特定試験を受け入れるためにトキシコキネティクスの決定的証拠の提供やトキシコキネティクスモデルの開発が必要となることは望ましくない。
35. 代謝カテゴリー毒性データを使用することから得られる別の利点は、特定の例においては、一次または二次代謝生成物が直接投与された場合よりも代謝経路からのほうが化学物質の高い全身血中濃度が得られる可能性があるということである。例えば、ある物質が腐食性である場合または限られた揮発性がある場合、一次または二次代謝生成物を動物に直接投与した場合よりも親化合物を投与した後のほうが高い血中濃度が認められる場合がある。
36. 代謝経路カテゴリーを作成する場合には、3.2.3 項に説明したステップ式手順に従って、下記の問題を考慮すべきである。
- 追加ステップ 1：親化学物質が一次および二次代謝生成物になる代謝経路について決定的な情報を提供する。この情報には、できれば親化学物質および一次・二次代謝生成物両方の血液または組織に関する経時データも含まれていることが望ましい。
 - 追加ステップ 2：代謝実験は、一次・二次代謝生成物が実際に形成されるかどうか、それらが血中および／または組織中で検知可能な濃度に到達して親物質の基本的トキシコキネティクスパラメータを決定するかどうかを調べるべきものである。例えば、可能なら親化学物質の排泄に関する $T_{1/2}$ を求めるべきである。親化学物質の一次代謝生成物への代謝が迅速で閉鎖組織内で起こると考えられる場合には、親化学物質への暴露に関連する有害性を特定するために一次代謝生成物に由来する有害性特定試験を用いるのが適切である可能性がある。
 - 追加ステップ 3：類似の毒性エンドポイントについて親化学物質あるいは一次または二次代謝生成物を用いて実施されたしかるべき有害性特定試験がある場合には、カテゴリー物質の毒性が類似しているかどうかを知るため、そうした試験を調べるべきである。当該代謝系列についてデータが入手不可能であり、試験の計画と実施が必要である場合には、全カテゴリー物質の血中濃度が存在するように親化合物の試験を実施すべきである。代謝カテゴリーの根拠となるトキシコキネティクス実験および代謝実験については、Robust Summaries を作成し、親化学物質、一次および二次代謝生成物の SIDS Dossier に含めるべきである。それらの Robust Summaries には、親化学物質、一次および二次代謝生成物の相対血中濃度の詳細を示した表が含まれることが望ましい。

- 追加ステップ 5 : OECD HPV 化学物質プログラムの重点はこれらの物質に関する有害性特定試験を提供することであって、リスク評価目的で実施される定量分析ではないので、親化学物質と一次および二次代謝生成物の暴露間の定量分析は不要である。当該化学物質が懸念すべき化学物質となる場合には、追加のトキシコキネティクス分析（モデルの作成を含む）が適切である可能性があるが、スクリーニング段階の OECD HPV 化学物質プログラムの目的では定量分析は不要である。

37. 問題の供試生物種内で親化合物が一次または二次代謝生成物に代謝されることが証明されない限り、代謝アプローチを環境毒性エンドポイントに用いるべきではない。哺乳動物種間での外挿は適切である可能性があるが、両性綱動物および魚類または昆虫および他の生物種の間で外挿することは、代謝プロセスおよび存在する酵素に種間差があるので不適切である可能性がある。

38. 一方、代謝経路の基礎となっているのと同じ概念を環境中分解プロセスに用いることは可能である。例えば、水生生物試験系で極めて迅速に加水分解する物質（半減期<1 時間）については、分解生成物を用いた試験結果によって水生毒性エンドポイントを充足することが可能である。[OECD Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures NO. 23, ENV/JM/MONO(2000)6 も参照]

化学物質の混合物

39. やはり何らかの規則性をもって関連している化学反応生成物または化学物質混合物⁶の系列にカテゴリーをあてはめることも可能である場合がある。基本的な「個別化学物質」カテゴリーモデルと同様、混合物カテゴリーにおいても、全部ではなく一部の混合物の個別試験を実施すればよい場合がある。付属文書 1 は、直鎖アルキルベンゼン混合物で構成されるカテゴリーを用いてこのことを実証している。この例は、OECD HPV 化学物質プログラムでこれらの化学物質を評価するのに使用された。これは、HPV 化学物質プログラムで有効なタイプのアプローチの比較的単純な例である。他のタイプの混合物カテゴリーに関する補足的な手引きを以下に示す。一般に、化学物質混合物に化学物質カテゴリーの概念を用いるのは簡単ではなく、経験の蓄積に伴い手引きを増補する必要がある。

異性体および異性体混合物

40. 異性体とは、同一の分子式を有するが分子配列の異なる化学物質である。数タイプの異性体があるが、典型的に HPV 化学物質プログラムの範囲内であると見なされるタイプは構造異性体と幾何異性体の 2 種類である。

41. 構造異性体は、ブテン-1 とイソブテンのように原子の配列が異なる。構造異性体は下記の異性体を包含する可能性がある：

- 炭素鎖異性体、例えば、長さが同一または可変、および分岐パターンが可変の炭化水素分子鎖。
- 位置異性体、例えば、炭素鎖に沿って官能基の位置が異なる炭化水素分子鎖。

⁶ この概念は反応生成物またはプロセス流にあてはまるもので、意図的な物質の混合物（つまり調製品）のことではない。

42. 第 3 のタイプの構造異性体は、官能基異性体と呼ばれる。このような異性体も分子式は同一であるが、官能基が異なる。分子式が $C_4H_{10}O$ である 2 種類の官能基異性体の例が、1-ブタノールと 2-ブタノンである。これらの異性体はいずれもカルボニル基 ($C=O$) を有しているが、2 種類の化学物質ファミリー、アルデヒドとケトンを代表する。構造異性体ではあるが、本プログラムに関してはこのタイプを 1 カテゴリー内にあると見なせる可能性は低い。なぜなら、官能基異性体は化学的特性および生物学的特性が非常に異なる可能性があるからである。官能基異性体はこの手引きの範囲内には包含されない。
43. 幾何つまり立体異性体の分子は同一原子配列であるが、各々一箇所または数箇所の空間配列が異なる。例えば、cis-ブテン-2 と trans-ブテン-2 には各々、回転不能な二重結合の両端に炭素基があり、それらは分子の同じ側 (cis 型) または分子の反対側 (trans 型) に存在する。
44. 幾何異性体および主要な構造異性体の化学的特性または毒性学的特性は、類似していることもあれば若干異なることも大きく異なることもある。このような異性体は多くの化学反応における挙動が全く同一である可能性もあるが、例えば、生体系における酵素特異性が全く異なる場合があることが良く知られており、このような物質の場合には細心の注意が必要である。このような特異性の一例が一部の炭水化物であり、これらは官能基の配向に応じて代謝されたりされなかったりする可能性がある。影響に大きな差が認められる別の例が薬物サリドマイドであり、これはキラル原子 1 個を有し、そのために 2 個のエナンチオマーとして存在する。「R」光学異性体は有効な鎮静薬であり、「S」光学異性体は、妊娠中に母親がこの薬を使用すると出生児に重大な出生時欠損症をもたらす催奇形性物質である。
45. みなし代用法を異性体に適用する場合、一般的な使用上の決まりがある。
- ・ 関連性(relatedness) – 物理化学性状、生物学的特性、および毒性学特性の挙動のしかたに予測できる類似性がある、または定義した範囲全体でこれらの特性が論理的に変化すると期待される程度に、データのない物質とデータのある物質が類似している。
 - ・ 構造類似性 – データのない物質に参照物質から漸増的な構造の差異が少しある、または両物質間の差が正確な予想を不可能にするほど特性に十分な影響を及ぼすとは考えられない。
46. 異性体カテゴリー内には、特に構造異性体に関連する場合には、エンドポイントのみなし代用(read-across) が適当でない場合がある。その 1 例をブテン以外の 2 つの異性体カテゴリー、すなわちペンタンおよびヘキサンを用いて説明する。ペンタンは広義に異性体として説明することが可能であるが、実際には 3 種類の炭化水素、すなわちノルマルアルカン、分岐アルカン、および環状アルカンがある。n-ペンタン、2-メチルブタン、2,2-ジメチルペンタン、およびシクロペンタンは、潜在的な生分解性に明確な違いを示すことが知られている。n-ペンタンおよび 2-メチルブタンは易生分解性であるが、2,2-ジメチルペンタンおよびシクロペンタンは低生分解性である。従って、本プログラム内の他の全エンドポイントについてペンタン異性体を 1 カテゴリーと考えることができたとしても、易生分解性ペンタンから得た結果を用いたデータがなかったら、低生分解性ペンタンの生分解性の評価は不可能であったであろう。このような場合、両ペンタン群の潜在的な生分解性はカテゴリー内で別個に特定されなければならない。同様に、n-ヘキサン暴露が原因のヒト末梢神経毒性については、他のヘキサン異性体への暴露では毒性の発生は証明されていないので、ヘキサン異性体カテゴリーの範囲内でこの影響を考察する場合、n-ヘキサンを他の異性体から分離する必要があると考えられる。
47. 異性体カテゴリーの例を付属文書 1 (例 D: ブテンおよびブテン混合物) に示す。この例に基づくと、みなし代用／外挿、ならびに異性体および異性体混合物というカテゴリー内のデータの適用についての一般原則として、下記の事項が含まれる可能性がある：

- ・データが類似している場合、および／またはデータのない異性体の構造がデータのある異性体に類似している場合には、異性体の主要特性は、カテゴリー内の別の異性体または異性体混合物にみなし代用することが可能である。
- ・異性体混合物への特性の外挿には、作用機序、潜在的付加作用および相乗作用、ならびに純度特性、および混合物組成を考慮すべきである。
- ・毒性学的エンドポイント（例えば、LC₅₀、NOAEL）については、毒性範囲または毒性範囲の最低値をみなし代用に使用することが可能である。
- ・異性体から異性体へのみなし代用は簡単ではない可能性がある。カテゴリーの各物質またはカテゴリー外の関連物質についての既存の知識から、当該生物学的エンドポイント内で差異があることが示唆される場合には、代謝データが必要になる可能性がある。

複合物質

48. 複合物質には、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（Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological material ; UVCB 物質）としばしば説明される広汎な物質が包含される。多種多様な複合物質があるが、一般にそれらはすべて下記の特徴を共通に有している。
- ・複合物質は、多数の化学物質（通常は密接に関係し合った異性体）を含有し、単一の化学構造で表したり特定の分子式で定義したりすることが不可能である。しかし、これらには独自のChemical Abstract (CAS) 番号が付いている（UVCB物質のCAS番号に特有の問題については下記の注⁷を参照）。
 - ・複合物質は、意図的に作製された化学物質の混合物ではない。
 - ・多くは天然起源（例えば、原油、植物抽出物）であり、構成成分化学種に分離できない。
 - ・「不純物」という概念は、複合物質には通常は適用されない。
49. 複合物質のためのカテゴリーアプローチはいろいろあるが、一般にそのアプローチは、物質の製造、定義、および使用方法に関連したものとなる。例えば、石油系物質は一般に炭化水素化学（例えば、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素等）、物理化学性状（沸点範囲や炭素数範囲）、製造・加工条件、および一般用途分類によって定義される。炭化水素系溶媒については[付属文書 1 の例 E を参照]、カテゴリーは炭化水素系溶媒の代表的化学特性および炭素数範囲、ならびに一般用途に基づいている。このアプローチでは、化学特性および炭素数範囲が類似している炭化水素系溶媒物質は同一カテゴリーに分類され、そのカテゴリーはそれらの物質の組成によって定義される。このアプローチは実地的であり、類似の市販製品が確実に同一カテゴリーに分類されるという利点を持つ。

⁷ CAS番号は物質の同定にとって重要である：しかし、UVCB物質については、CAS番号は単一化学物質を表しておらず、CAS番号の定義の規定性が異なる可能性がある（かなり狭義のCAS番号の定義もあれば、非常に広義のものもある）。複合石油系物質のCAS番号は、炭化水素の種類、炭素数の範囲、蒸留範囲および最終処理段階を含む階層的な検討に基づいている。こうした検討事項が多数あることから、類似の生成物に異なるCAS番号が付いていることがある。さらに、また、歴史的地理的理由で類似物質に異なるCAS番号が付けられた可能性もある。さらに、一部のCAS番号では、別のカテゴリーに属すると思われる異なる物質にもあてはまる可能性のある広義な定義がなされている。このような理由から、複合物質のカテゴリー作成時には、物理的性状および化学構造を用いることが望ましい。

50. 付属文書 1 で説明されている例に基づいて、複雑な混合物の化学物質カテゴリ作成について一般的な手引きの提供が可能である。

- ・混合物を明確に特徴付けることが重要である。製造プロセスの詳細が有用である可能性がある。複雑な混合物の下記の属性を特定する必要がある：
 - 組成（何がどんな比率で存在するか）
 - 不純物（不要であるが特定する必要がある共存物質）
- ・複雑な混合物の諸成分の特性は、単一成分の特性が類似している場合には、複雑な混合物に適用可能である。
 - 混合物の炭素数範囲と構造を網羅する混合物の代表成分を特定する必要がある。
 - 異常な特性を持つ成分を特定する必要がある。（例えば、他の脂肪族炭化水素に比べてヘキサンには特異な毒性がある、脂肪族炭化水素に比べて芳香族炭化水素の水への溶解度が高い）。
- ・複雑な混合物の特性は、両混合物の組成が類似している場合には、別の複雑な混合物にみなし代用 (read-across) することが可能である。
- ・定量的みなし代用 (read-across) は難度が高い（しかるべき場合には範囲を使用することが可能である）。混合物の性質と懸念される成分の量のため、みなし代用 (read across) する量を慎重に検討する必要がある。
- ・試験目的では代表物質を慎重に同定する必要がある。

金属および金属の化合物

51. 化学物質カテゴリという概念は従来、無機物質に広く使用されてきた。しかし、このアプローチの系統的な使用経験はまだ少ない。この概念は、ニッケルおよびニッケル化合物の評価に使用されている（付属文書 1 の例を参照）。
52. 金属化合物の生物学的特性を推定するための金属化合物の分類は、いかなるものも多数の仮定に基づいている。大前提となっているのは、評価すべき影響を引き起こすのは金属イオンだということである。これは、無機アニオンと一部の有機アニオンの大部分については妥当な仮定であると考えられる。このことは、無機塩の場合、対イオンの毒性は評価対象となっている影響の発生には殆ど無関係であると仮定されることを意味している。対イオンが評価される化合物の影響を有意に左右する場合には、その化合物をカテゴリに入れることはできない。金属が異なる価数状態をとり得る場合（例えば、クロム）、各価数状態での毒性は異なる可能性があり、それらの各価数状態を個別に検討する。
53. 水への溶解度が当該環境区画における金属イオンのアベイラビリティを反映するので、金属化合物の水への溶解度がカテゴリ確立の出発点として用いられることが多い。無機ニッケル化合物については多数のサブグループが示唆されているが、これは水への溶解度の範囲がさまざまであることを反映している。無機ニッケル化合物とは対照的に、有機ニッケル化合物を水への溶解度のみに基づいて分類する方法は明白ではない。
54. ニッケルおよびニッケル化合物の例に基づくと、金属および金属化合物に関してある程度の暫定的な一般的手引きの提案が可能である。

- ・評価すべき影響を引き起こすのは金属イオン（またはイオン錯体）であるというのが大前提である（対イオンの毒性は、評価すべき影響の生成に殆ど無関係であると仮定されている）。
- ・従って、水への溶解度（無機金属化合物）が分類の1根拠となる可能性がある。その際、以下のことを考慮する。:

- 不溶性化合物の変態／溶解
- 環境中の金属イオンのバイオアベイラビリティ
- 生物の体液への溶解性
- 体内残留性

他の分類根拠の検討も可能である。例えば、データが入手可能であれば、全身的な影響について胃の酸性環境における各化合物の溶解性の検討が可能である。

- ・主として影響を引き起こすのは対イオンではなく金属イオンであるという仮定は、哺乳動物における局所毒性作用には有効でない可能性がある。
- ・金属イオン（または金属錯体）にあり得る異なる酸化状態の毒性の差異を考慮すべきである。
- ・上述した様々な仮定は広範な無機化合物にあてはまると考えられるが、有機金属化合物には必ずしもあてはまらない。有機金属化合物の分類には別のアプローチが必要である可能性がある。

55. この例では金属カチオン群を検討しているが、毒性が懸念されるアニオン塩（例えば、シアン化物、シュウ酸塩）にも同様の検討事項があてはまると考えられる。

3.2.6 化学物質カテゴリー作成経験

56. OECD の有する経験が、カテゴリーの取り扱いの枠組みとなる。しかし、その経験は限られているので、OECD および US HPV Challenge Programme 等の他の同様のプログラムで得られる教訓がフィードバックおよびレビューの指標となるであろう。
57. OECD HPV 化学物質プログラムでこれまでに適用された最大カテゴリーには8~10 化学物質が含まれている。これは正式な上限ではないが、一般的に構造の違いが複雑になるにつれてエンドポイントの傾向が乱れることから、容認可能なカテゴリーは自ずから制限される傾向にある。実際に、大きなカテゴリーの分析は煩雑になるため、提案されているカテゴリーのサイズは制限されがちな傾向となる。これに関しては、関連し合う個々のカテゴリーからなるグループを検討することが可能であり、この場合各カテゴリーの諸項目をカテゴリー戦略全体の設計と実施に利用できる。カテゴリーの毒性が総体的に低い場合等の特定の例では、大きなカテゴリーの正当性を認められる可能性もある。
58. 付属文書1に、OECD HPV 化学物質プログラムにおいて、有害性情報の収集、報告、および評価の目的でカテゴリーがどのように使われてきたかの例を多数収載してある。有害性評価を目的とした化学物質カテゴリー分類の他の例として、石油プロセス流の中に存在する化学物質をカテゴリー化する CONCAWE (the European oil company organisation for environment, health and safety) アプローチ (CONCAWE, 1998)、乳酸エステル生態毒性評価のためのアプローチ (Bowmer et al., 1998) および健康への影響評価のためのアプローチ (Clary, et al., 1998)、ならびにドイツの専門家によるカテゴリー／SAR 分析 (Greim, et al, 1994, 1995, 1998;および Poelloth and Mangelsdorf, 1997) がある。

参考文献

- Bowmer, CT, RN Hooftman, AO Hanstveit, PWM Venderbosch and N van der Hoeven. 1998. The ecotoxicity and the biodegradability of lactic acid, alkyl lactate esters and lactate salts. *Chemosphere* (37)(7):1317-1333.
- Clary, JJ, VJ Feron and JA van Velthuisen. 1998. Safety assessment of lactate esters. *Regul. Tox. And Pharm.* (27):88-97.
- CONCAWE. 1998. Heavy Fuel Oils Product Dossier, No. 98/109. CONCAWE, Brussels, May, 1998.
- Greim, et al. 1994. Toxicity and ecotoxicity of sulfonic acids: structure-activity relationships. *Chemosphere* 28:2203-2236.
- Greim, et al. 1995. Assessment of structurally related chemicals: Toxicity and ecotoxicity of acrylic acid and acrylic acid alkyl esters (acrylates), methacrylic acid and methacrylic acid esters (methacrylates). *Chemosphere* 31:2637-2659.
- Greim, et al. 1998. Toxicity of aliphatic amines: structure-activity relationships. *Chemosphere* 36:271-295.
- Poelloth, C. and I. Mangelsdorf. 1997. Commentary on the application of (Q)SAR to the toxicological Evaluation of existing compounds. *Chemosphere* 35:2525-2542.

付属文書 1

カテゴリーアプローチの例

1. この付属文書に収載した例は、OECD HPV 化学物質プログラムで点検中の化学物質である。本ガイダンス文書に収載したカテゴリーの特定・作成ステップの例を説明するために本文書中に提示することが目的であるのでこれらの例は一部割愛されている。収載例は下記の通りである：
 - ・ A. α -オレフィン - カテゴリー全体で連続的な漸増変化がある個別化学物質；
 - ・ B. 直鎖アルキルベンゼン - 混合物ファミリー
 - ・ C. 臭化ジフェニルエーテル - コンジナーファミリー。
 - ・ D. ブテン - 異性体および異性体混合物ファミリー
 - ・ E. 炭化水素系溶剤- 複雑な混合物ファミリー
 - ・ F. 無機ニッケル化合物

例 A： α -オレフィン系列

ステップ1：構造に基づくカテゴリーおよびカテゴリー物質の特定：

2. カテゴリーの定義を、中等度の長さで偶数個の炭素からなる他の官能基のない一本の直鎖状脂肪族鎖を有するオレフィン（「 α -オレフィン」）とした。このカテゴリーは、構成物質全体で連続的な漸増変化のある個別化学物質からなる（ジメチレングループ）。二重結合は末端にあるので、二重結合部分やアリル位での酸化などで起こる可能性のある代謝反応は、炭素鎖が長くなることによって過度に影響を受けることはないはずである。カテゴリーの下端（C₆）および上端（C₁₄）は、本OECDの試みに参加しているスポンサーの製造製品ラインに基づいていた。
3. このカテゴリーの化学構造は次の通りである：



R = CH₃、n-プロピル、n-ペンチル、n-ヘプチル、n-ネニル

ステップ2：カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。

4. 文献検索の結果、主要 SIDS エンドポイントの殆どにおいて、入手可能なデータが殆どのカテゴリー物質について大量に確認された。

ステップ3：入手可能データの十分性を評価する。

5. 入手可能なデータを個々の試験レベルで評価し、カテゴリーの各物質について収集した。入手可能なデータは一括され、全 SIDS エンドポイントと他の関連情報を包含していた；非 SIDS データが見つかり有害性特定に使用された（例えば、人に対する吸入有害性の可能性）。

ステップ4：データ入手可能性マトリックスを作成する。

6. 表 A-1 は、 α -オレフィンカテゴリーの各物質の SIDS エンドポイントとデータの入手可能性／十分性のマトリックスである。簡素化のため、関連データ全てを提示しているわけではない。

ステップ5：カテゴリーの内部評価を行う。

7. 表 A-1 に示した情報は、データギャップが存在する場所を特定している（表中の「-」印で示される）。十分なデータ（表中の「√」で示される）が殆どのエンドポイントで入手可能である。カテゴリーの容認可能性を判断するため、エンドポイントデータを評価してデータと化学構造が相関するかどうかを調べた。表 A-1 には示していないが、このデータは、炭素鎖の伸長と共に水への溶解度が低下し、また水生毒性が低下するように見えることを示唆していた。

表 A-1					
ステップ4：α-オレフィンカテゴリー物質の入手可能で十分なデータのマトリックス					
試験	ヘキセン	オクテン	デセン	ドデセン	テトラデセン
物理化学性状					
分配係数	√	-	√	√	-
水への溶解度	-	-	-	√	√
環境中運命					
生分解性	√	-	√	√	√
生態毒性					
急性魚類	√	-	√	√	-
急性ミジンコ	√	-	√	√	-
藻類	√	-	√	√	-
陸生動物	-	-	√	-	-
人の健康への影響					
急性経口	√	√	√	√	√
急性吸入	√	√	√	√	√
急性皮膚	√	√	√	√	√
反復投与	√	√	-	-	-
遺伝毒性 (in vitro - 細菌)	√	√	√	√	√
遺伝毒性 (in vitro - 非細菌)	√	√	-	√	√
遺伝毒性 (in vivo)	√	-	-	-	-
生殖／発生	-	-	-	-	-
(√)=データは入手可能かつ十分と考えられる；(-)=入手可能なデータがない、またはデータは入手可能であるが十分でない。					

ステップ6：カテゴリー試験計画を作成する。

8. 表 A-2 は、これらのα-オレフィンについて新規試験が勧告されるエンドポイントについてのみの試験計画案である。このケースでは、この同族列の上下端で試験を実施することによってデータギャップが埋まれば（表中の斜線付きの領域）、またその結果がパターンを示す場合には、残りのデータギャップは当該データで定義される範囲内にあるとみなすことは妥当であると考えられる。

ステップ7：必要な試験を実施する。

9. 表 A-2 の斜線付きセルは、このカテゴリーに対して新規試験が勧告される部分を示す。

表 A-2 α-オレフィンのSIDS試験計画案 ¹					
選別された SIDS エンドポイント	ヘキセン	オクテン	デセン	ドデセン	テトラデセン
水への溶解度	√/-	-	-	√/+	√/+
急性魚類	√/+	-	√/+	√/+	-
急性ミジンコ	√/+	-	√/+	√/+	-
急性藻類	√/+	-	√/+	√/+	-
反復投与	√/+	√/+	-	-	- ²
生殖／発生	-	-	-	-	- ²
1 記号：√/-=データは入手可能であるが十分でない；√/+ =データは入手可能かつ十分と考えられる；-=入手可能なデータがない。斜線付きセルは試験が勧告される SIDS エンドポイントである。 2 反復投与／生殖／発生毒性併合スクリーニング試験計画が勧告される。					

ステップ8：カテゴリーの外部評価を実施する。

10. 表 A-3 に、勧告された試験の結果と、一部の SIDS エンドポイントの間にパターンが存在するかどうか、およびヘキセンとテトラデセンの間で炭素が 2 個ずつ増加しているかどうかを評価する目的に対して、その結果が入手可能なデータと「適合」しているかを示す。表 A-2 にはないが表 A-3 にはあるデータポイントが 4 点あることに留意すること（オクテンの水への溶解度および生態毒性の結果）；これらのデータは、オクテンの dossier に後から追加されたもので、カテゴリー分析の補強のために今回含める。このことは、文献検索完了からずっと後になってデータが入手可能になった場合でも、カテゴリー評価においてどのように全データを検討すべきかを例示する。
11. 新規データははっきりしたパターンを示している。例えば、炭素鎖の伸長と共に水への溶解度は低下すると考えられ、また魚類とミジンコに対する急性毒性は炭素鎖の伸長と共に低下している。一方、哺乳動物毒性データは、反復投与（全般）毒性と発生／生殖毒性についてはヘキセンからテトラデセンまでの間に差異がないというパターンを示している。

表 A-3 α-オレフィンのSIDSカテゴリー試験の結果および内挿 ¹					
選別された SIDS エンドポイント	ヘキセン	オクテン	デセン	ドデセン	テトラデセン
水への溶解度	50 mg/L ²	(4.1 mg/L) ³	不溶	「不溶」	0.0004 mg/L
急性魚類	5.6 mg/L (LC ₅₀)	(4.8 mg/L) ³ (LC ₅₀)	>水への 溶解度? (報告値> 10,000 mg/L (LC ₅₀))	>水への 溶解度? (報告値> 1000 mg/L (LC ₅₀))	>水への溶解度 (LC ₅₀)
急性ミジンコ	10 mg/L (NOEC)	3<EC ₅₀ ×10 ³	>水への 溶解度? (EC ₅₀)	>水への 溶解度? (EC ₅₀)	>水への溶解度 (LC ₅₀)
急性藻類	>水への溶解度 (LC ₅₀)	(>水への 溶解度) ³ (LC ₅₀)	>水への 溶解度? (EC ₅₀)	>水への 溶解度? (EC ₅₀)	>水への溶解度 (LC ₅₀)
反復投与	NOEL（経口）＝ 101 mg/kg （雄）および >1000 mg/kg （雌）	NOEL＝50 mg/kg（雄）	同様に毒性		NOEL（経口）＝ 100 mg/kg （雄）および >1000 mg/kg（雌）
生殖／発生	NOEL（生殖） および NOEL（発生）＝ >1000 mg/kg	同様に毒性			NOEL（生殖） および NOEL（発生）＝ >1000 mg/kg

1 記号:-=入手可能なデータがない;斜線付きセルは OECD が試験を勧告した SIDS エンドポイントである。

2 これは、最初の値が一見十分でないと考えられた値であったが、水への溶解度の推定値がこの値と同程度であったので新規試験は実施されなかった。

3 これらのデータは、試験計画では入手可能であるとはみなされなかった。しかし dossier に報告されていたので、カテゴリー分析の補強のため、今回包含した。

ステップ9：データギャップを埋める。

水への溶解度

12. ヘキセンの 50 mg/L およびテトラデセンの 0.0004 mg/L という値は、このグループの 5 物質の溶解度の範囲が広いことを示唆している。オクテンの 4.1 mg/L という値は、パターンが適用できる（炭素鎖の伸長と共に水への溶解度が低下する）ことを示唆している。従って、水への溶解度試験は不要であると判断され、コンピュータ計算による推定は容認可能と考えられた（デセンとドデセンについてはヘキサデセンの既述事項に整合）。

急性水生毒性

13. 表A-3 のデータは、測定値（NOEL、LC₅₀、EC₅₀）に基づくとヘキセンとオクテンが中等度の急性毒性を魚類とミジンコに対して示すことを示唆している。しかし、このカテゴリーの他の物質は飽和濃度でも魚類とミジンコへの影響を示さないようである。藻類の場合、いずれのカテゴリー物質も飽和濃度であっても全く影響を示さない。カテゴリーとして見ると、魚類とミジンコについては低下パターンが存在する（ヘキセンとオクテンは、デセン、ドデセン、およびテトラデセンよりも毒

性が高い) ようであるが、藻類については平坦なパターンであった (どの物質も同等のようであった)。この情報に基づいて水生毒性の追加試験は不要であるとの決定が行われた。表A-3に記載した3文献値は容認可能と考えられた。これらのエンドポイントに関する急性水生毒性は、水への溶解度と相関しており、これがオクテンのバイオアベイラビリティを決定 (または制限) するようである。

反復投与毒性

14. 表 A-3 に示した結果は、ヘキセンとテトラデセンの一般毒性は同様であるが、オクテンはヘキセンとテトラデセンのいずれよりも毒性が強いようであることを示唆している。いずれの場合も、雌性ラットより雄性ラットの感受性が高かった。雄性ラットで認められた影響は雄性ラットに特有の腎臓への影響であり、これは人との関連性はないようである。また、両試験は共に OECD 反復投与/生殖/発生毒性スクリーニング試験プロトコールに従っていた。デセンとドデセンはいずれもデータがなかった。オクテンのデータポイントは、ヘキセンとテトラデセンのデータを考えると存在している可能性のあるいかなるカテゴリーパターン (全物質で毒性が等しい) も、このカテゴリーの中間にある物質には存在しない可能性を示唆している。しかし、オクテンの dossier のオクテンのデータを詳細に調べると、反復投与試験に用いられた用量が 5、50、および 500 mg/kg であったことがわかる。LOEL は 500 mg/kg であったので、「真の」NOEL は、50~500 の間のどこかにある。従って、これらのデータから、このグループの物質は全て、反復投与条件では同等の一般毒性を有していると考えられ、デセンとドデセンの試験は不要であるとの勧告が可能であった。

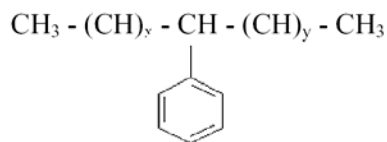
生殖/発生毒性

15. 表 A-3 の生殖/発生毒性の行は、ヘキセンとテトラデセンについてのみデータが入手可能であることを示している。反復投与データについては、2 試験の結果は基本的に同じであった。これは、特に一般毒性の評価の結果 (上述) を考えるとこのカテゴリーの中間にある 3 物質 (オクテン、デセン、およびドデセン) の試験は不要であることを示唆している。このデータは、カテゴリー全体で一貫したパターンがあること、つまりヘキセン/テトラデセン試験の条件下 (最高用量 1000 mg/kg) では、生殖発生への影響については全物質の毒性が同等であることを示唆している。

例 B：直鎖状アルキルベンゼン

ステップ1：構造に基づくカテゴリーおよびカテゴリー物質の特定：

16. 直鎖状アルキルベンゼン (LAB) カテゴリーは流通中の配合剤 9 種類からなる。配合剤はいずれも、個々の LAB を異なる配合比で含む混合物であり、分子式は下記の通りである：



ここで $x + y = 7 \sim 13$ 、および $x = 0 \sim 7$ であり、直鎖炭素数の範囲は $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{16}$ となる。

17. 従って、このカテゴリーは、カテゴリーのタイプとしては「混合物ファミリー」となるであろう。表B-1 に評価した 9 化学品を示す。LAB カテゴリーは、短鎖 ($\text{C}_{10}\text{-C}_{11}$)、中鎖 ($\text{C}_{11}\text{-C}_{13}$)、および長鎖 ($\text{C}_{13}\text{-C}_{14}$) のアルキル置換基の割合 (%) によってさらに 3 つのサブカテゴリーに分けられることに留意すること。

表 B-1 LABサブカテゴリーの帰属 ¹					
LAB 配合剤	置換アルキル基の炭素鎖の長さ (数字は全体に占める割合(%)を表す)				
	C_{10}	C_{11}	C_{12}	C_{13}	$\text{C}_{14}^{(2)}$
ナルキレン 500	21	39	31	7	<1
ナルキレン 500L	20	44	31	5	<1
アルキレート 215	16	43	40	1	<1
ナルキレン 550L	14	30	29	20	7
アルキレート 225	7	25	48	19	1
ナルキレン 575L	9	17	20	30	15
ナルキレン 600	<1	1	23	50	25
ナルキレン 600L	<1	1	23	50	25
アルキレート 230	1	2	16	50	30

1 斜線付きの 2 領域と残りの斜線の付いていない 1 領域が、3 つのサブカテゴリーを形成する。短い炭素鎖（左上）の占める割合の高いもの (>50%) と長い炭素鎖（右下）の占める割合の高いもの (>50%) という点で範囲の両端を示している。それにより太字の配合剤については、全 SIDS カテゴリーにおいて入手可能なデータがあった。

2 アルキレート 230 で C_{15} が 1% であることを除き、 C_{15} と C_{16} の割合はすべての配合剤について <1% であった。

ステップ2：カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。

18. 文献検索の結果、カテゴリーの殆どの物質に、環境中運命、生態毒性、および人の健康への影響という SIDS エンドポイントのデータが見つかった。

ステップ3：データの十分性を評価する。

19. α-オレフィンの例で考察した通り、ここでも個々の試験レベルでデータの十分性の評価を行う。
[SIDS Dossier 用データの質決定の手引き（Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier）（暫定 SIDS マニュアル）]

ステップ4：データの入手可能性マトリックスを作成する。

20. 入手可能なデータを分析した結果、表 B-2 に示したマトリックスが得られた。やはり簡素化のため、見つかったまたは収集された全データをここに示しているわけではない。3 種類の LAB 配合剤（アルキレート 215、アルキレート 225、およびアルキレート 230）には、主要 SIDS クラス（環境中運命、生態毒性、および健康への影響）の各々に入手可能なデータがあったこと、それらは各々、表 B-1 に示した 3 つのサブカテゴリーのうちの 1 つを表すことに留意すること。

表 B-2								
ステップ4：LABカテゴリー物質の入手可能で十分なデータのマトリックス ¹								
LAB 配合剤	環境中運命	生態学的影響			人の健康への影響			
		魚類急性	ミジンコ 急性	ミジンコ 慢性	急性 ⁴	反復投与 ⁵	変異原性 ⁶	発生 ⁷
ナルキレン 500	-	-			√	-		
ナルキレン 500L					-			
アルキレート 215	√	√	√	√	√	-	√	√
ナルキレン 550L	-				√	-		
アルキレート 225	√	√	√	-	√	√	√	-
ナルキレン 575L	-				-			
ナルキレン 600	-	-			√	-		
ナルキレン 600L					√			
アルキレート 230	√	√	√	√	√	√	√	√

¹ 「√」=入手可能で十分であると考えられるデータ；「-」= 入手可能なデータがない、またはデータは入手可能であるが十分と判断されない。斜線付きの領域は、表B-1 で特定された 3 つのサブカテゴリーを示す。

ステップ5：カテゴリーの内部評価を行う

21. α -オレフィンの例の表 A-1 と同様に、表 B-2 のデータはデータギャップが存在する場所を特定している。上述の 3 種類の LAB 配合剤については、殆どのエンドポイントで十分なデータが入手可能であることに留意すること。表 B-3 は、基本的に表 B-2 と同じ表であるが、各セルにデータの値があるので、それら进行评估して各エンドポイントについてカテゴリーアプローチの容認可能性を決定することが可能である。
22. 表 B-3 は、試験した 3 種類の LAB 配合剤の間では、好氣的分解には識別可能な差異のない一貫したパターンがあることを示している（35 日間インキュベーション後、親物質の 56% - 61% が二酸化炭素となった）。同様に、急性魚類毒性、慢性ミジンコ毒性、急性哺乳動物毒性、生殖／発生毒性、および変異原性データには、試験した配合剤間に差異は認められない。しかし、ミジンコ急性毒性の結果および哺乳動物反復投与毒性試験結果から、置換アルキル基中で長い炭素鎖の占める割合が増大すると共にこれらの SIDS エンドポイントの各々について毒性が増すパターンが存在するようであることを示唆している。

ステップ6、7、および8：レビューのためのカテゴリー試験計画を作成する；必要な試験を実施する；およびカテゴリーの外部評価を実施する。

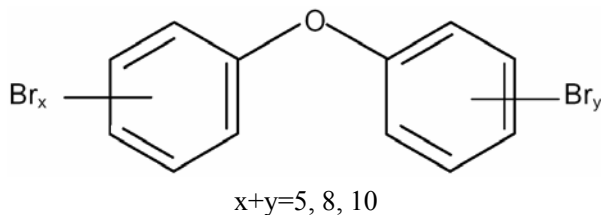
23. この場合、SIDS プログラムの下で追加試験は不要であり、既存データはスクリーニング段階の有害性評価に十分であると結論された。以上、カテゴリーの境界を表す 3 種類の別個の配合剤における試験結果から、各 LAB 配合剤の試験は必要とは考えられないと判断された。
24. この例では、試験計画には、既存データの評価と共に“無試験”の理論的根拠が含まれる。個々の裏付け試験の Robust Study Summary も入手可能であろう。

表 B-3								
LAB カテゴリーのマトリックスデータパターンの評価								
LAB 配合剤	環境中運命	生態学的影響			人の健康への影響			
		魚類急性	ミジンコ 急性	ミジンコ 慢性	急性 ⁴	反復投与 ⁵	変異原性 ⁶	発生 ⁷
ナルキレン 500	試験未実施	試験未実施			> 34 g/kg	試験未実施		
ナルキレン 500L					試験 未実施			
アルキレート 215	56 % ¹	>水への 溶解度	80 ppb ²	7.5～15 ppb ³	17 g/kg	100 mg/m ³	陰性	125 mg/kg
ナルキレン 550L	試験未実施	試験未実施			> 5 g/kg	試験未実施		
アルキレート 225	61 % ¹	>水への 溶解度	9 ppb ²	試験 未実施	28 g/kg	29 mg/m ³	陰性	試験 未実施
ナルキレン 575L	試験未実施	試験未実施			試験未実施			
ナルキレン 600	試験未実施	試験未実施			> 35 g/kg	試験未実施		
ナルキレン 600L					> 5 g/kg			
アルキレート 230	56 % ¹	>水への 溶解度	10 ppb ²	13～23 ppb ³	21 g/kg	< 32 mg/m ³	陰性	125 g/kg
¹ 好氣的生分解試験で 35 日後に二酸化炭素となる親物質の割合(%). ² 48 時間LC ₅₀ . ³ 21 日無影響観察濃度 (NOEC) ⁴ 齧歯類経口LD ⁵⁰ . ⁵ 4 週ラット吸入試験、値は下記の影響のNOECである：眼および鼻への刺激、ならびに体重減少。 ⁶ in vitro試験（細菌 - エームズ；哺乳動物 - チャイニーズハムスター卵巣細胞）およびin vivo試験（染色体異常試験 - ラット）陰性。 ⁷ 発生毒性試験（経口、ラット、用量 0、125、500、および 2000 mg/kg/d）。列の数字は、母体遺伝（体重増加）および発生（石灰化のばらつき）エンドポイントについての無有害性影響量 (NOAEL)である。								

例 C：臭化ジフェニルエーテル

ステップ1：構造に基づくカテゴリーおよびカテゴリー物質の特定：

25. ポリ臭化ジフェニルエーテル（BDE）カテゴリーは、理論的には多数のコンジナーを包含する（モノ～デカブロモジフェニルエーテル）が、工業生産されているのは 3 製品だけである：ビス（ペンタブロモフェニル）エーテル、これはデカブロモジフェニルエーテル（デカ BDE）としても知られている；ジフェニルエーテル、すなわちオクタブロモ誘導体（オクタ BDE）；およびジフェニルエーテル、すなわちペンタブロモ誘導体（ペンタ BDE）。このカテゴリーの一般的な化学式は次の通りである。



26. このカテゴリーは、「コンジナーファミリー」カテゴリーであり、工業生産されている 3 製品に限定される。なぜなら、実験室レベルでの試験データの殆どはこれら 3 製品を用いて得られているからである。デカ BDE は基本的に純物質であるが、他の 2 製品は臭化度および置換パターンの異なる類似物質の複雑な混合物である。化学品の実組成を表 C-1 に要約する。この例については生態毒性データの分析に限定する。

表 C-1 ステップ 1：PBDE 化学品の代表的組成			
コンジナー	ペンタBDE	オクタBDE	デカBDE
トリブロモ-	0-1%		
テトラブロモ-	24-38%		
ペンタブロモ-	50-62%	1.4-12% ¹	
ヘキサブロモ-	4-12%		
ヘプタブロモ-	痕跡量	43-58%	
オクタブロモ-		26-35%	
ノナブロモ-		8-14%	≤ 3%
デカブロモ-		0-3%	≥ 97%
¹ この数値は、ペンタブロモ-およびヘキサブロモ-コンジナーの合計を示す。			

ステップ2：カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。

27. 文献検索の結果、カテゴリーの全物質に複数の生態毒性データが確認された。

ステップ3：入手可能データの十分性を評価する。

28. この付属文書に収載した他の例と同様に、個々の試験レベルでデータの十分性の評価を行う。

ステップ4：データ入手可能性マトリックスを作成する。

29. 表 C-2 は、文献検索に基づく入手可能な生態毒性データのマトリックスである。無脊椎動物試験（デカ BDE）と急性藻類試験（オクタ BDE）に SIDS データのギャップが存在する。

表 C-2 ステップ4：PBDEに関して入手可能な急性生態毒性データ ¹			
供試生物	ペンタBDE	オクタBDE	デカBDE
魚類	√	√	√
無脊椎動物	√	√	-
藻類	√	-	√

¹ 「√」は、入手可能で十分であると考えられるデータ；「-」は、入手可能なデータがない、またはデータは入手可能であるが十分でないことを示す。

ステップ5：カテゴリーの内部評価を行う。

30. 表 C-3 は基本的に表 C-2 と同一であるが、「√」の代わりに実データが記載されている。
31. これらのデータを評価した結果、臭素数の増加に伴い水生毒性の低下が予想されるという結論に達した。臭素原子数の最も少ないカテゴリー物質（ペンタ BDE）について十分な水生毒性データがあったので、これより臭素原子数の多い物質の急性毒性試験を追加実施する必要はなかった。デカ BDE は、オクタ BDE より無脊椎動物に対する毒性が強いとは考えられず、オクタ BDE の藻類毒性は、ペンタ BDE およびデカ BDE のデータから推定できた。
32. 生態毒性データのほかに、カテゴリー物質の環境モニタリング、生物濃縮、および物理化学性状の入手可能データの評価が行われた。臭素数の増加に伴いバイオアキュムレーションの懸念は低下し、3 化合物の水への溶解度は高くなく、また 3 化合物はいずれもオクタノール-水分配係数 ($\log K_{ow}$) が高いという判断がなされた。このことは、懸念される暴露シナリオとして可能性があるのは、底質または土壌への生物の直接暴露であることを示唆していた。

表 C-3 PBDE に関して入手可能な急性生態毒性データ			
供試生物	ペンタBDE	オクタBDE	デカBDE
魚類	ニジマス NOEC (96時間) = 21 µg/L (>水への溶解度?)	メダカ LC ₅₀ (48時間) ≥ 水への溶解度	メダカ LC ₅₀ (48 時間) ≥ 水への溶解度
	メダカ LC ₅₀ (48 時間) ≥ 水への溶解度		
無脊椎動物	ミジンコ EC ₅₀ (48 時間) = 14 µg/L NOEC (48 時間) = 4.9 µg/L (水への溶解度に近いEC ₅₀ 値)	ミジンコ 21 日 NOEC > 2 µg/L	データなし
藻類	<i>Selanastrum capricornutum</i> NOEC (96 時間) 最高 26 µg/L (>水への溶解度?)	データなし	異なる 3 藻類 EC ₅₀ (72 時間) > 水への溶解度

¹ 小型淡水魚（温水魚）

ステップ6：レビューのためのカテゴリー試験計画を作成する。

33. バイオアキュムレーションおよびPBDEの底質／土壌への分配が懸念されることから、ペンタBDEを最初として追加試験の実施（慢性水生毒性、底質毒性、および土壌毒性）が勧告された。従って、最終試験勧告では、急性水生毒性の基本的SIDSデータのギャップを埋めることなく高次のSIDS試験が必要であるとされた。試験計画（表C-4）は階層化され、低階層試験の結果次第で次層の一連の試験が決まった。

表 C-4 PBDE に関する OECD SIDS 生態毒性試験計画案				
階層	カテゴリー物質	生態毒性試験 ¹	結果	コメント
I	ペンタBDE	稚魚試験	ニジマス 60日 NOEC = 8.9 µg/l	バイオアキュムレーションの可能性を検証するための魚類試験
		ミジンコ生殖試験	ミジンコ 21日 NOEC = 5.3 µg/l	毒性による急性作用を検証するためのミジンコ試験
		底質（ユスリカ(midge)）毒性試験	<i>Chironomus riparius</i> 28 日 NOEC - 16 mg/kg（乾燥重量）	有害性／暴露評価で特定された懸念を検証するため
		底質（貧毛類）毒性試験	<i>Lumbriculus variegatus</i> 28 日 NOEC = 3.1 mg/kg（乾燥重量）	
		底質（端脚類）毒性試験	<i>Hyalella azteca</i> 28 日 NOEC ~6.3 mg/kg（乾燥重量）	
		土壌（ミミズ）毒性試験	<i>Eisenia fetida</i> 14 日 NOEC >500 mg/kg（乾燥重量）	
		土壌（植物）毒性試験	6 植物種- 21 日以上 EC ₅ =16 mg/kg（乾燥重量）	
		土壌（硝化阻害）毒性試験	土壌微生物 28 日 NOEC ≥ 1 mg/kg（乾燥重量）	
II	オクタBDE	2種類の底質を用いた底質（貧毛類）毒性試験	<i>Lumbriculus variegatus</i> 28 日 NOEC ≥ 1,272 mg/kg（乾燥重量）	試験はペンタ BDE の結果に基づいて選択された - 例えば、底質生物感受性が大きく異なるとは考えられないので、ペンタ BDE 試験系列の中で感受性の最も強い生物のみが試験を必要とした。
		土壌（ミミズ）毒性試験	<i>Eisenia fetida</i> 56 日 NOEC ≥ 1,470 mg/kg（乾燥重量）	
		土壌(植物)毒性試験	6 植物種- 21 日 NOEC ≥ 1,190 mg/kg（乾燥重量）	
III	デカBDE	2種類の底質を用いた底質（貧毛類）毒性試験	<i>Lumbriculus variegatus</i> 28 日 NOEC ≥ 3,841 mg/kg（乾燥重量）	オクタ BDE の場合と同様
		土壌(ミミズ)毒性試験	<i>Eisenia fetida</i> 56 日 NOEC ≥ 4,910 mg/kg 乾燥重量	
		土壌(植物)毒性試験	6 植物種- 21 日 NOEC ≥ 5,349 mg/kg 乾燥重量	

¹ どの試験も基本的なSIDSの要件の範囲を超えている。この試験計画は、より意味のある試験計画案へと進むために基本的なSIDSの要件を用いないやり方を示すために提示してある。

ステップ7：必要な試験を実施する。

34. 試験計画の結果を表 C-4 に要約する。

ステップ8：カテゴリーの外部評価を実施する。

35. 階層 I 試験はペンタ BDE のみを用いて実施され、水（ミジンコおよびニジマスを用いる試験）、底質経由の暴露（ユスリカ、貧毛類、および端脚類を用いる試験）および土壌経由の暴露（ミミズ、植物、および土壌微生物を用いる試験）を用いる長期毒性試験からなっていた。これらの試験結果により、長期暴露時の魚類およびミジンコに対する当該物質の毒性に関する懸念が立証され、この物質は底質および土壌に生息する生物に対して毒性作用を及ぼす可能性もあることが確認された。階層 I 試験で特定された感受性の最も強い土壌および底質生物に基づいて、階層 II（オクタ BDE）および階層 III（デカ BDE）の試験が実際には同時に実施された。
36. 指定された試験計画に加えて、1 カテゴリー物質すなわちデカ BDE の蓄積性について新規データも入手可能となった。このデータは、デカ BDE が特定の食肉鳥の体内および卵内と陸生哺乳動物にも存在するというを示していた。これらのデータが入手可能となるまでは、デカ BDE は分子サイズが大きく魚類における生物濃縮係数が低いので生物への吸収と蓄積は非常に限られていると考えられていた。さらに、この物質が他の毒性エンドポイントで影響を引き起こす用量よりずっと低い用量で、実験用マウスにおいて神経毒性作用を引き起こす可能性を示していると思われる新規データが入手可能となった（この作用を確認し NOAEL を決定する追加試験は、現在実施中である）。これらの新規データから、デカ BDE の蓄積性と有害性の可能性は低いという仮定は、評価し直す必要があった。

ステップ9：データギャップを埋める

37. このカテゴリーで持ち上がった大きな問題は、実施された水生生物（水系暴露）、底質または土壌毒性試験のいずれにおいても 2 物質（オクタ BDE およびデカ BDE）が事実上毒性を示さなかったことであった。水生毒性については、後述のように、ペンタ BDE の追加試験が終了した時点で、データギャップを埋めるのにカテゴリーの諸物質間のみなし代用 (read-across) を行うことが可能であった。3 カテゴリー物質は全て、基本的に魚類には急性暴露毒性を示さなかった。ペンタ BDE およびデカ BDE は基本的に藻類毒性を示さなかったので、オクタ BDE も基本的に藻類毒性を示さないと推定することが可能であった。ペンタ BDE の長期毒性データは、無脊椎動物が最も感受性の強い栄養段階であることを示していた。オクタ BDE は溶解限度までの濃度における長期暴露後ミジンコへの影響を全く示さなかったので、デカ BDE もミジンコへの影響を示さないと推定することが可能であった。さらに、オクタ BDE およびデカ BDE はまた、各々の溶解限度までの濃度で魚類への長期的影響を示す可能性は低いと考えられた（両物質は共にペンタ BDE よりも魚類生物濃縮係数が低いため）。
38. 後から考えれば、デカ BDE にも土壌および底質生物への毒性は殆どまたは全くないと予測するのにオクタ BDE データをみなし代用 (read-across) することは可能であったであろう。しかし当時は確定性を以てみなし代用 (read-across) を行うことは不可能であった；この種の試験を用いた規制経験は（工業化学物質については）水生生物試験に比べて少なく、底質および土壌においてあり得る暴露は、必ずしも物質の水への溶解度による制限を受けない（経口暴露が重要である可能性もあった）。試験をできるだけ速やかに完了する方針上の必要性もあったため、オクタ BDE およびデカ BDE の両方の試験が同時に実施された。

39. オクタ BDE およびデカ BDE の追加試験が必要になった主な要因は、SIDS エンドポイント（主に水を経由する暴露に関係する）を完了することではなく、生物が暴露される可能性がある主要環境媒体（底質や土壌）の検討であった。
40. 全体として、データのみなし代用 (read-across) は、3 物質のうちの 2 物質が標準試験で基本的に毒性を示さないという事実によって危うくなった。このカテゴリーの物質数は重要検討事項である。なぜなら、2 データポイントから高い信頼性を以て傾向を特定することは非常に難しいからである（例えば、一般的にはオクタ BDE とデカ BDE の挙動からペンタ BDE の挙動を予測することは不可能であろう）。このカテゴリーのデータのパターンと傾向は、大量の試験が実施されて初めて真に明確になった。しかし、このカテゴリーの最高毒性物質を用いた試験で最も感受性の強い生物種を特定することは有益であり、その生物種を用いてカテゴリーの他の物質について試験の標的を定めることが可能であった。
41. このカテゴリーで遭遇した別の問題は、デカ BDE を除き、流通供給されている物質がコンジナー混合物であるということであった。入手可能な生態毒性データの多くは、こうした化学品を用いて得られており、そうしたデータでは、大まかな傾向以外に個々のコンジナーの実際の毒性を確認することができなかった。このことは、この物質群の環境暴露データでは特定の異性体に関連するモニタリングデータの大規模データベースが利用可能であるという状況と対照的である。
42. 恐らく、このカテゴリーに関して最も重要なことは、みなし代用 (read-across) 方式を用いてデカ BDE 特有の蓄積特性を特定または推定できなかったことである。例えば、入手可能な実験室における試験結果は、ペンタ BDE がデカ BDE よりも蓄積性が高いことを示しており、このことは入手可能な環境モニタリングデータ（特に水生環境について）の大半により証明もされる。しかし、デカ BDE が特定の食肉鳥とその卵、および一部の肉食哺乳動物の体内に広範に認められる可能性があることが最近明らかになった。この知見は、カテゴリー物質について新情報が入手可能になった時点で、カテゴリーについてなされている仮定を再検討する必要があることを意味している。

例 D：ブテン異性体およびブテン異性体混合物

ステップ1：カテゴリーを定義する

43. 異性体および異性体混合物の例はブテンである。このカテゴリーには、4 異性体（2 構造異性体、ブテン-1 およびイソブテン）、2 幾何異性体（*cis*-ブテン-2 および *trans*-ブテン-2）、および 2 混合物（表 D-1 を参照）が包含される。物質の構造を図 D-1 から D-4 に示す。

図 D-1 ブテン-1 (C₄H₈)の分子構造

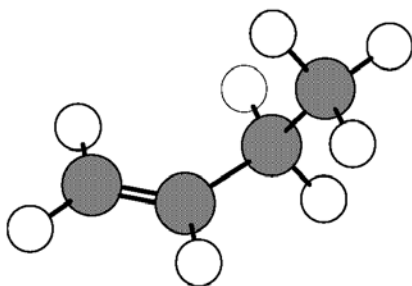


図 D-2 イソブテン
(2-メチルプロパン) (C₄H₈)の分子構造

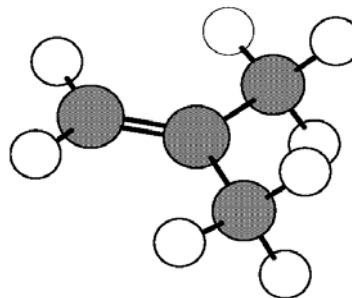


図 D-3 *cis*-ブテン-2 (C₄H₈)の分子構造

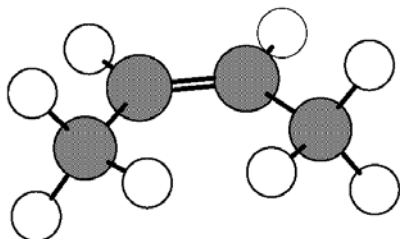
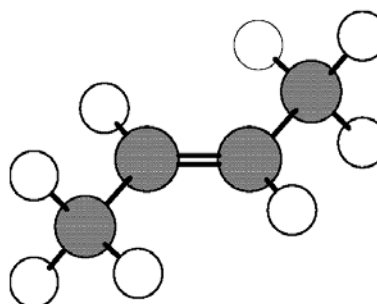


図 D-4 *trans*-ブテン-2 (C₄H₈)の分子構造



44. 各ブテン異性体は炭素原子 4 個と水素原子 8 個を有し、1 位の炭素と 2 位の炭素または 2 位の炭素と 3 位の炭素の間に二重結合が 1 個ある。これらはアルケンと呼ばれる分類に属する単純な炭化水素である。標準的溫度圧力(STP)条件ではこれらは気体である。
45. ブテンは、その物理化学性状と生物特性が密接に連携しているので、異性体カテゴリーの好例である。HPV 化学物質プログラムの範囲内にある毒性学的エンドポイントの既存データと、炭化水素の毒性に関する知識全体に基づき、毒性学的データの無いブテンカテゴリーの物質は、データのあるカテゴリー物質と同一ではないにしても同様の影響を示すことが予想されるであろう（検討中の毒性学的エンドポイントには、このプログラムで指定されている哺乳動物毒性および環境毒性が含まれる）。また、物理化学性状および生物学的パラメータが類似しているので、混合物の値を推定するのに個々の物質のデータを使用することが可能である。
46. ブテンカテゴリーの例は、異性対数が限られていて比較的単純であることに留意すべきである。炭素原子数と官能基が増えるにつれて異性体数は増え、既存データの使用を最適化する際に異性体カテゴリーを適切に定義することの重要性が明らかになる。

ステップ2：カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。

47. 包括的な文献検索の結果、カテゴリー物質について全 SIDS エンドポイントのデータが特定された。情報の大半は異性体混合物ではなく単一異性体についてのものであることが判明した。コンソーシアム参加企業に、しかるべき情報を得るため内部資料の精査が依頼された。

ステップ3：入手可能データの十分性を評価する。

48. 文献検索によって特定された各試験の質と信頼性についてレビューと評価が行われた (3.1 項)。データは各異性体については固有の CAS 番号の下で、また混合物については「ブテン異性体およびブテン異性体混合物」カテゴリー記録の一部として、IUCLID 4.01 に入力された。適切であると考えられた試験は「SIDS エンドポイントに関する重要試験」に分類された。一部の健康関連のエンドポイントについては、複数の「重要試験」が特定された。

ステップ4：データ入手可能性マトリックスを作成する。

49. IUCLID カテゴリーマトリックス報告書を用いて、物質、エンドポイント、データの入手可能性、および値の入力された表を自動作成した。紙面の都合でここではその表を掲載しないが、表 D-1 に要約を示す。

表 D-1

ブテン：異性体および異性体混合物の入手可能で十分なデータのマトリックス						
試験	1-ブテン 106-98-9	ブテン、 1-および 2-異性体 混合物 107-01-7	2-メチル プロペン 115-11-7	ブテン、 異性体 混合物 25167-67-3	cis-2-ブテン 590-18-1	trans-2- ブテン 624-64-6
物理化学性状						
融点	√	-	√	-	√	√
蒸気圧	√	-	√	-	√	√
分配係数	√	-	√	-	√	√
水への溶解度	√	-	√	-	√	√
環境中運命						
生分解	-	-	-	-	-	-
生態毒性						
急性魚類	√	-	√	-	√	√
急性ミジンコ	√	-	√	-	√	√
藻類	√	-	-	-	√	√
陸生動物	√	-	√	-	√	√

人の健康への影響						
急性経口	-	-	-	-	-	-
急性吸入	-	√	√	-	-	-
急性皮膚	-	-	-	-	-	-
反復投与	√	√	√	-	-	-
遺伝毒性 (in vitro)	√	√	√	-	-	-
遺伝毒性 (in vitro – 細菌でない)	-	√	√	-	-	-
遺伝毒性 (in vivo)	√	-	√	-	-	-
生殖／発生	√	√	-	-	-	-

(√)=入手可能かつ十分であると考えられるデータ；(-)=入手可能なデータがない、またはデータは入手可能であるが十分でないと考えられる。

50. ブテンは STP では気体であるため、環境毒性のデータは ECOSAR プログラムを用いて計算された値である。人の健康への影響データは、全エンドポイントについて入手可能であり、最低 2 カテゴリー物質に信頼できるデータがある。

ステップ5：カテゴリーの内部評価を行う

51. 表 D-1 に示した情報の傾向について評価が実施された。環境毒性データについては、各エンドポイントの値が算出された。各物質についてこれらの値は類似していたので、値を算出できない異性体混合物であるカテゴリー物質にも適用は可能と考えられる。
52. 健康に関するエンドポイントについては、データがあった場合には、試験の変動性の範囲内で全カテゴリー物質について結果が類似していた。表 D-2 に IUCLID カテゴリー報告書から選んだ値を示す。

表 D-2

物質						
エンドポイント	1-ブテン	ブテン、 1-および 2-異性体 混合物	2-メチル プロペン	ブテン、 異性体 混合物	cis-2- ブテン	trans-2- ブテン
	106-98-9	107-01-7	115-11-7	25167-67-3	590-18-1	624-64-6
急性吸入毒性		LC50 : 雄性／雌性ラット ; > 10057 ppm 4 時間	* LC50: ラット = 620 mg/l (270000 ppm) 4 時間			
反復投与毒性	雄性／雌性ラット ; その他 : 蒸気 吸入; 28 日; 6 時間 ／日 ; 7 日／週 ; 用量 : 0、500、2000、 および 8000 ppm; 方法: OECD	雄性／雌性ラット ; 吸入; 2 週間 NOAEL: = 2500 ppm	雄性／雌性ラット ; 吸入; 13 週間 NOAEL: 8000 ppm*			

	併合試験 TG422; NOAEL:= 8000 ppm					
遺伝毒性 in vitro	サルモネラ 陰性	サルモネラ 陰性	マウスリンパ腫 L5178Y TK+TK- 陰性			
遺伝毒性 in vivo	哺乳動物 骨髓 赤血球 小核 試験陰性		小核試験 マウス 陰性			
生殖毒性	OECD ガイドライ ン 422 両親 NOAEL= 8000 ppm	OECD 422 NOAEL 母動物 毒性: = 2500 ppm; NOAEL, 催奇形性: 5000 ppm				
発生毒性/ 催奇形性	OECD ガイドライ ン 422 両親:=2500 Ppm ; F1: ≥ 5000 ppm		OECD 414 NOAEL 母動物 毒性: > 8000 ppm ; NOAEL 催奇形性 : > 8000 ppm			

* 「重要」試験が複数特定されたエンドポイント。例示のため 1 試験のみを示す。複合エンドポイント (Multiple Endpoint) データは表中のデータと矛盾しなかった。

ステップ6：カテゴリー試験計画を作成する。

53. 試験は提案されなかった。

ステップ7：必要な試験を実施する。

54. 試験は提案されなかった。

ステップ8：カテゴリーの外部評価を行う。

55. 新規データは生成されなかったのでこのステップは実施されなかった。

ステップ9：みなし代用、外挿、内挿等によりデータギャップを埋める。

56. カテゴリー内の異性体純物質にはみなし代用法を適用することが可能である。例えば、*cis*-ブテン-2 のオクタノール-水分分配係数の対数 ($\log P_{ow}$) は 2.3 である。*trans*-ブテン-2 の $\log P_{ow}$ のデータが入手不可能であった場合、構造類似性に基づいて *trans*-ブテン-2 の $\log P_{ow}$ の推定に *cis*-ブテン-2 のデータを使用することが可能であった（例えば、 $\log P_{ow}=2.3$ ）。異性体純物質の特定の特性は、それらの異性体を含む混合物のキャラクタリゼーションに使用することも可能である。ブテン異性体の $\log P_{ow}$ データを例として用いると、ブテン-1 とイソブテンのデータ（それぞれ 2.4 および 2.3）のみが入手可能であった場合、全ブテン異性体を含む物質の $\log P_{ow}$ の特定にこれらのデータを使うことが可能であった。このような物質の $\log P_{ow}$ 値は 2.3～2.4 と表すことが可能であった。

57. これまでの考察は物理化学性状を中心に行ってきたが、環境毒性および哺乳動物毒性データについても、データのあるカテゴリー物質からデータのないカテゴリー物質への外挿が可能である。本点検プログラム内のエンドポイントも含めて、特定の急性水生毒性エンドポイントの算出が可能であった。しかし、これが不可能であった場合には、*cis*-ブテン-2 の急性魚類毒性データを用いて *trans*-ブテン-2 の毒性を推定することが可能であった。このみなし代用 (read-across) の適切性は、炭化水素の毒性作用モードが無極性麻酔であり、その毒性発生機序が生体膜機能の攪乱であるという知識に基づいて正当化されよう。従って、これらの物質は同様の生物学的作用を及ぼし、また比較的狭い範囲でその作用を及ぼすと考えられるので、 $\log P_{ow}$ 値が同程度であることから、ブテン異性体 1 種の影響値 (すなわち 96 時間魚類 LC_{50}) を用いて、別の異性体の毒性を推定することが可能であった (ブテン異性体の魚類毒性の算出値は 17 ~ 21 mg/L の範囲である)。同じく、*cis*-ブテン-2 の急性魚類毒性データが入手可能であった場合、そのデータを用いて *cis*-ブテン-2 と *trans*-ブテン-2 を含有する物質の毒性の特定が可能であった。
58. 人の健康に関するエンドポイントにみなし代用が適用可能である場合の一例として、このカテゴリーの物質のうち 3 種 (ブテン-1、イソブテン、および-1、-2 ブテン異性体混合物) の反復投与毒性試験をデータのない 3 物質 (*cis*-ブテン-2、*trans*-ブテン-2、およびブテン異性体混合物) のキャラクター化に適用できる。データのある 3 物質は明らかに、亜慢性毒性の程度が低いことを示している。肝臓の適応変化と可逆変化は、ブテンが体内の広範囲に分配され代謝されることを示している。28 日間から 2 年間に渡る期間行われた試験物質の試験から得られた無有害性影響量 (NOAEL) は 2,000 ppm ~ 8,000 ppm の範囲である。みなし代用により、未試験のブテン物質も、試験されたブテンが示す程度および範囲内で、または最低でもその範囲の最低濃度までの程度の亜慢性毒性を示すことが予想された。
59. 試験されたブテンカテゴリーの物質は、*in vitro*、*in vivo* いずれの試験系でも変異原性反応を生じない。ブテン-1、ブテン-1 とブテン-2 の異性体混合物、およびイソブチレンは、*S. typhimurium* および／または *E. coli* で行われた復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。ブテン-2 は、*in vitro* においてはラットリンパ球染色体異常誘発性ではなかった。イソブチレンはマウス胚線維芽細胞由来細胞株を用いた *in vitro* 細胞形質転換試験で陰性であり、また代謝活性化の有無にかかわらずマウスリンパ腫試験において陰性であった。さらに、1-ブテンもイソブチレンも、マウス骨髄細胞中の小核形成を誘発しなかった。みなし代用により、これらのデータは、ブテンカテゴリーの未試験物質も発がん性の可能性が低いとするキャラクター化を裏付ける。
60. ブテン-1、ブテン-2、異性体混合物、およびイソブチレンを用いて実施された吸入生殖／発生毒性試験から、各試験の NOAEL は試験最高暴露濃度であるとの結果が得られた (5,000 ~ 8,000 ppm)。実験データの重みと、毒性に関する重要知見が一貫して認められないことに基づき、ブテンカテゴリーの未試験物質が慢性、生殖、および／または発生毒性および発がん性である可能性は低いと考えられた。
61. 哺乳動物毒性についてブテンを 1 カテゴリーとして考えることを裏付ける証拠は、選定されたブテンの代謝とそれらの作用機序を理解することによって得られる。さらに、物理化学性状データが分布の可能性に対する全体理解を助け、異性体の形によって毒性が変わらないことをデータは裏付けている。イソブチレンがチトクローム P450 によりエポキシドである 2-メチル-1,2-エポキシプロパン (MEP) になる代謝は実証されており、MEP が人を含む各動物種の肝組織における一次代謝生成物であることが確認されている。*cis*-ブテン-2 および *trans*-ブテン-2 のエポキシ化も実証されている。これらの物質の吸入は、非常に高濃度においてのみではあるが中枢神経系の抑制、麻酔作用、および／または窒息を生じることが知られている。例えば、イソブチレンは、爆発下限の 18,000 ppm を超える濃度で人において麻酔作用を生じることが予測される。従って、他のブテン物質も、同程度の

急性毒性を示すと考えられる。 $\log P_{ow}$ と水への溶解度は共に経肺吸収に有利であり、低分子量と $\log P_{ow}$ 値は、ブテンが体内に広範囲に分布する可能性があることを示唆している。試験されたブテンのデータから、炭素鎖の分岐はブテンの毒性に影響しないと結論することが可能である。この情報を評価すると、ブテン物質は哺乳動物系では類似挙動をし、同程度の影響または無影響を示すという、基本毒性データ以上の裏付けが得られる。

例 E：炭化水素系溶媒

[注:炭化水素系溶媒カテゴリーについては SIAM による評価は未実施である。下記の説明は、スポンサー組織（国際炭化水素系溶媒コンソーシアムおよび米国 EPA）が実施した予備作業ならびに 2004 年 1 月開催の化学物質カテゴリーの作成と使用に関する OECD ワークショップで行われた討議に基づいている。SIAM において同カテゴリーが評価され次第、下記の記載を改訂する必要があると考えられる]

経緯

62. OECD HPV 化学物質点検プログラムで評価された炭化水素系溶媒には、C5-C20 脂肪族炭化水素系溶媒と C5-C12 芳香族炭化水素系溶媒が含まれる。炭化水素系溶媒の製造は、蒸留範囲が狭く芳香族含有量が明確でありベンゼン・多芳香環炭化水素 (PAH)・イオウ含有化合物および窒素含有化合物が除去された着色度の低い最終物質にする追加処理工程があることにより、ガソリンやディーゼル油等、他の石油精製物質とは異なる。このような追加精製工程は、消費者の用途に適した品質を持つ物質を製造するのに必要である。殆どの炭化水素系溶媒製品は複合物質であって調製品や意図的な混合物ではないので、特定の異性体含有量が規定されているわけではなく、個々の異性体を何十種類、何百種類も含んでいる場合がある。しかし、これらの物質は、パラフィン、イソパラフィン、シクロパラフィン、および芳香族の含有量に関する一般化学組成についてのキャラクターゼーションはしっかりとなされている。また、特定の懸念成分（例えば、*n*-ヘキサン、ナフタレン）の組成は明確にわかっている。

脂肪族炭化水素系溶媒

63. 脂肪族炭化水素系溶媒は、直鎖（*n*-パラフィンまたは *n*-アルカン）、分岐鎖（イソパラフィン）、または環状炭化水素（ナフテン）として炭素原子と水素原子が配列した分子からなる。これらには反応性官能基がない（例えば、アルケン、硫化物、アルコール等）。流通中の脂肪族炭化水素系溶媒は、単一炭化水素（例えば、*n*-ペンタン）または脂肪族炭化水素からなる多成分合剤のいずれかである。このような多成分炭化水素系溶媒には、炭化水素化学種が 1 タイプからなる製品（例えば、イソパラフィン）または複数タイプを含むもの（例えば、ホワイトスピリット、VM&P ナフサ）からなる製品が含まれる。多成分炭化水素系溶媒は、主に蒸留範囲と発火点によって定義される。さらに、脂肪族炭化水素系溶媒は芳香族化合物含有量によっても定義される。多数の炭化水素系溶媒の製造に使用される石油原料は、一部に芳香族炭化水素を含有している（通常 23%未満）。ミネラルスピリットやホワイトスピリット等、一部の脂肪族炭化水素系溶媒については、そのような芳香族炭化水素は、特定の溶媒特性を達成または増強するために意図的に最終製品に残留させてある。「脱芳香族化」という用語は、原料に含まれている芳香族化合物を除去または水添し、芳香族を殆どまたは全く含有しない（ $\leq 2\%$ ）脂肪族炭化水素系溶媒にする追加工程を経た製品をさす（例えば、脱芳香族化ミネラルスピリット）。イソパラフィンや *n*-パラフィン等、一部の脂肪族炭化水素系溶媒は、オレフィン（例えば、エチレン、プロピレン）の水添を含む重合プロセスによって製造される。このようにして製造される石油化学物質は、石油プロセス流から抽出されるというよりはむしろ、小さな分子から合成されることから一般に合成品と呼ばれる。

芳香族炭化水素系溶媒

64. C9～C12 の芳香族炭化水素は、アルキル側鎖を有する芳香環が 1 個ある構造（アルキルベンゼン）またはアルキル側鎖を有する芳香環が 2 個ある構造（アルキルナフタレン）のいずれかである。C9 芳香族炭化水素系溶媒は、トリメチルベンゼン異性体、エチルトルエン異性体、クメン（イソプロピルベンゼン）、*n*-プロピルベンゼン、および少量の C8 および C10 芳香族炭化水素を含有する。同程度の分子量を有する脂肪族炭化水素も極少量（一般に 1%未満）存在することがある。こうした製

品は、痕跡量のベンゼン(<10 ppm)およびトルエン (<100 ppm) しか含有しない。C10-C12 の芳香族炭化水素系溶媒は、アルキルベンゼン異性体とアルキルナフタレンを含有するが、10%以下のナフタレンを含有する製品もある。

ステップ1：構造に基づくカテゴリーとカテゴリー物質を特定する。

炭化水素系溶媒カテゴリー

65. 流通中の C5-C20 の各種炭化水素系溶媒を取り扱うために、9 カテゴリーが特定された。それらのカテゴリーは下記の通りであり、各カテゴリーは個別の試験計画で取り扱われる。

- C5 脂肪族炭化水素系溶媒
- C6 脂肪族炭化水素系溶媒
- C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒
- C9-C13 脂肪族 [芳香族含有量≤2%] 炭化水素系溶媒
- C9-C13 脂肪族 [芳香族含有量 2-23%] 炭化水素系溶媒
- C14-C20 脂肪族 [芳香族含有量≤2%] 炭化水素系溶媒
- C14-C20 脂肪族 [芳香族含有量 2-35%] 炭化水素系溶媒
- C9 芳香族炭化水素系溶媒
- C10-C12 芳香族炭化水素系溶媒

66. 取り扱う C5-C20 の範囲には、多数の様々な炭化水素系溶媒がある。これらの物質を分類し精査する方法は複数考えられるが、上記のカテゴリーが、物理化学性状（例えば、蒸気圧）、工業用途、使用法、および毒性に基づいて物質を分類する方法として最良であると思われる。これらのカテゴリーの作成にあたり、類似用途の類似製品は同一カテゴリーに入れるようにした。炭化水素構造が類似の物質（例えば芳香族）は、同じカテゴリーに入るであろう。最後に、過去に精査が実施されている物質には特別な配慮を行った。例えば、C9 芳香族炭化水素系溶媒については、C9 芳香族（エチルトルエンおよびトリメチルベンゼン異性体）に関する米国有害物質規制法（US EPA Toxic Substances Control Act ; TSCA）C9 試験規則があるため、別個のカテゴリーを作成した。

カテゴリー作成の背後にある仮説

67. 炭化水素系溶媒カテゴリー作成の背後には主要な仮説が 2 つある。第一の仮説は、炭化水素系溶媒は主要製品タイプ（例えば、ヘキサン、VM&P ナフサ、ミネラルスピリット、ホワイトスピリット等）によって分類が可能であるということである。炭化水素系溶媒には非常に多種多様な商品名が使用されているため、OECD HPV 化学物質点検プログラムに関しては一般名（例えば、C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒）が最も適切であろうと判断された。炭化水素系溶媒化学品は蒸留範囲で定義されることが多いが、命名法が簡単で特定が容易であること、またモデリングの代表成分の選択肢が多いことから、主な炭素数範囲によって炭化水素系溶媒を分類するほうが沸点範囲で定義するより容易かつ実用的であると考えられた。カテゴリー作成のためにとられた第二の仮説は、直鎖状、分岐状、環状のいずれであるかにかかわらず、特定の炭素数範囲の脂肪族異性体と特定の炭素数範囲の芳香族炭化水素は、類似した物理化学性状、環境中運命、および毒性学的特性を持つということである。炭化水素系溶媒に明確な 2 つの毒性学的特徴は、高大気中濃度で認められる中枢神経系抑制と上気道刺激である。これら 2 つの毒性エンドポイントが炭素鎖長および芳香族含有量と関連しており、これらによって予測可能であるという仮説は、Patty's Industrial Hygiene and Toxicology、Browning's Toxicology of Industrial Solvents、および Caserett and Doull's Toxicology 等の様々な標準的な毒性学の教科書に記載されたレビューにより裏付けられている。唯一周知の例外は n-ヘキサンであって、これはガンマジケトン 2,5-ヘキサジオンへの代謝に由来する特殊な型の軸索障害

(axonopathy) を引き起こす。ガンマジケトン誘発軸索障害に関わる特定の構造上の条件も、標準的な毒性学の教科書に記載されている。

カテゴリー作成時の技術的および実務的な問題

68. 炭化水素化学（例えば、イソパラフィン、n-パラフィン、アルキルベンゼン）および主要製品タイプ（C9-C13 多成分炭化水素系溶媒）を中心にした炭化水素系溶媒の分類が提案された。複合物質を評価する場合、重要な技術的問題が多数ある。ひとつは、環境中運命と物理化学性状のデータは、複合物質についてはモデリングできないことである。この問題に対処するため、各カテゴリーについて当該カテゴリーの炭素数範囲と炭化水素構造を網羅するような代表成分が特定された。次に SIDS 環境中運命および物理化学エンドポイントについてそれらの成分のモデリングが行われた。これらの化学品の実測データは物理化学エンドポイントの殆どについて入手可能であるので、実測データも得られる。一般に、モデリング成分データと実測された化学品全体は良い相関を示したので、さらにカテゴリーを裏付けることになった。主な使用法のカテゴリーも、カテゴリー作成時の実際的な検討事項であった。

例として、表 E.1 に C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒のカテゴリー案を示す。

表 E.1：C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒カテゴリーの物質

クラス/Dossier	CAS 登録番号	化学名
ノルマルパラフィン	142-82-5	ヘプタン
	111-65-9	オクタン
	111-84-2	ノナン
イソパラフィン	70024-92-9	アルカン、C7-8-イソ-
	90622-56-3	アルカン、C7-10-イソ-
多成分 C7-C9 脂肪族炭化水素	8032-32-4	リグロイン
	64741-63-5	ナフサ、(石油)、軽度接触改質
	64741-84-0	ナフサ、(石油)、溶媒精製 軽
	64742-48-9	ナフサ、(石油)、水添処理 重
	64742-49-0	ナフサ、(石油)、水添処理 軽
	64742-89-8	溶媒ナフサ、(石油)、軽 脂肪族
	92045-53-9	ナフサ (石油)、水添脱硫 軽、脱芳香族化
	426260-76-6	ヘプタン、分岐、環状、および直鎖状

ステップ2：カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。

ステップ3：入手可能データの十分性を評価する。

ステップ4：データ入手可能性マトリックスを作成し (SIDS エンドポイント vs. カテゴリー物質)、既存データが入手可能かどうかマトリックスのセルに入力する。

69. これら 3 ステップは、基本的にカテゴリー作成と殆ど同時に行われた。環境中運命と物理化学性状 エンドポイントについて、企業独自のファイル、ピアレビューされた文献、およびモデリングデータから入手可能なデータを収集し、マトリックスに包含して評価した。OECD の手引きに従い、試験の信頼性についてデータの評価を行った。信頼性基準の“1”（無条件に妥当）または“2”（条件付きで妥当）に適合した試験のみを精査対象とした。いくつかのケースで、同じ CAS 登録番号を持つ物質の追加データが ECB (欧州化学品局) IUCLID (EU 化学物質データベース) に存在する。それらのデータの評価を行い、その物質が成分的に関連しており信頼性基準の“1”または“2”に適合していると判断された場合のみ精査対象とした。このようなデータ評価が完了した後に、データギャップを埋めるのに必要な試験があれば提案が行われた。試験計画に関する EPA からの予備的な変更勧告に、log Kow が 4.2 を超えるカテゴリーに対する慢性水生毒性の追加案が含まれていた。表 E.2 および E.3 に C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒カテゴリーのマトリックスを示す。

表 E.2 C7-C9 炭化水素系溶媒カテゴリー - 毒性エンドポイントマトリックス

エンドポイント	多成分物質 (i-, n-, シクロ-)	イソパラフィン	ノルマルパラフィン
急性	1 ¹ - 低	- 低	- 低
みなし値 ²	低	低	低
反復投与	- 標的器官なし	- 標的器官なし	- CNS/標的器官なし
みなし値	標的器官への影響なし； 高濃度における CNS への影響	標的器官への影響なし； 高濃度における CNS への影響	標的器官への影響なし； 高濃度における CNS への影響
遺伝 - in vitro	- 陰性（細菌） - 陰性（哺乳動物）	- 陰性（細菌） - 陰性（哺乳動物）	- 陰性（細菌） - みなし代用（哺乳動物）
みなし値	陰性	陰性	陰性
遺伝 - in vivo	- 陰性（新規試験）	- 陰性	みなし代用
みなし値	陰性	陰性	陰性
生殖	- 生殖への影響なし	みなし代用	みなし代用
みなし値	生殖への影響なし	生殖への影響なし	? - 討議中
発生	- 発生への影響なし	- 発生への影響なし	みなし代用
みなし値	発生への影響なし	発生への影響なし	発生への影響なし (?)
¹ 試験入手可能			
² みなし値 - 入手可能なデータ、情報、およびカテゴリー構成を考慮した上でデータのないセルに割り当てられた値			

表 E.3 C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒カテゴリー - 水生毒性エンドポイントのマトリックス

エンドポイント	多成分物質 (i-, n-, シクロ-)	イソパラフィン	ノルマルパラフィン
急性魚類	D ¹ - 中等度	みなし代用	D - 中等度
みなし値 ²	中等度	中等度	中等度
急性無脊椎動物	D - 中等度	みなし代用	D - 中等度
みなし値	中等度	中等度	中等度
藻類毒性	D - 中等度	みなし代用	みなし代用
みなし値	中等度	中等度	中等度
慢性無脊椎動物	D (試験実施中)	みなし代用	みなし代用
みなし値			
¹ 試験入手可能			
² みなし値 - 入手可能なデータ、情報、およびカテゴリー構成を考慮した上でデータの無いセルに割り当てられた値			

みなし代用 (read-across) データの使用

70. 最初、炭化水素系溶媒化学品を中心にカテゴリーが作成された。次に入手可能なデータの精査が行われ、このデータに基づいて各カテゴリーの評価が行われた；カテゴリーの再作成が行われたケースもあった。そのような化学品カテゴリーは順序立っており炭化水素系溶媒の範囲全体に渡って多数の点でデータが入手可能であるので、みなし代用データを用いることが一部のケースで検討された。みなし代用を用いるのは、構造が酷似の化学物質に限られる。例えば、C7-C9 脂肪族炭化水素系溶媒カテゴリーでは、カテゴリーの全物質を網羅するために、C7-C9 ノルマルパラフィン、C7-C9 イソパラフィン、および C7-C9 多成分脂肪族複合物質（ノルマルパラフィン、イソパラフィン、シクロパラフィンを含有する製品）のデータを用いてみなし代用（定量的または定性的）が行われた。データが入手可能でなくみなし代用の正当性を証明できなかった場合には、追加試験が提案された。

ステップ5：カテゴリーアプローチを評価する。

71. 炭化水素系溶媒の SIDS エンドポイントデータの殆どは既に入手可能であったので、2つの主要なカテゴリー仮説の検証は、全般的に各カテゴリーのデータ収集及び評価と同時に行われた。大体において IHSC は、カテゴリー案が適切であることを示す良好なデータ相関を見出した。あるケースではデータの初期収集と評価の結果、カテゴリーの再作成が行われた。このケースでは、元々、C9-C13 脂肪族炭化水素系溶媒について 1 カテゴリーが検討されていた。毒性エンドポイントデータは、このカテゴリー全体で良好な相関を示していたが、このカテゴリーの芳香族含有量が高い製品（23%以下）は気道刺激性が若干高く、芳香族画分の水への溶解度が大きいために水への溶解度が高いこと、それに対応して同程度の負荷率 (loading rate) で水生毒性を生じる可能性が高いことが認められた。この刺激性、水への溶解度および水生毒性の差異に対処するため、このカテゴリーを 2 カテゴリー - 実質的に芳香族を含有しないカテゴリーおよび芳香族を 23%まで含有するカテゴリー - に分けることが決定された。試験計画がある場合、試験が完了次第、当該追加データは評価され、当該カテゴリーが妥当であるか、あるいは再作成が必要かどうかの決定が行われる。

ステップ6：カテゴリー試験計画を立てる

72. カテゴリー試験計画が立てられ、OECD への提出に先立ち評価検討を実施するためスポンサー国（米国）に提出された。

ステップ7：必要な試験を実施する。

73. EPA により評価が行われているカテゴリーについて実施中である。

ステップ8：カテゴリーの新規・既存データの評価を行い、新規データについて *robust study summaries* を作成する。

74. 試験完了時に完了される。

例 F：無機ニッケル化合物。

[注：無機ニッケル化合物は、SIAM による評価を未だ受けていない。下記の内容は、OECD SIDS および EU 既存化学物質プログラムのもとで行われたデンマーク環境保護局（the Danish Environmental Protection Agency）の作業と、2004 年 1 月に開催された化学物質カテゴリーの作成と使用に関する OECD ワークショップにおける討議に基づいている。SIAM において化合物の評価が実施され次第、下記の記載を改訂する必要があると考えられる]

ステップ1：構造に基づくカテゴリーとカテゴリー物質の特定

75. このカテゴリーはまず「ニッケルおよびニッケル化合物」と定義されている。この説明は EU 法において既に広く使用されている。「ニッケルおよびニッケル化合物」には、300 種を超える非常に多様な化学構造を持つ化合物が含まれる。数の上では有機ニッケル化合物が無機ニッケル化合物を上回る。このカテゴリーには多数の錯化合物が含まれ、その多くは廃棄物である。化学種が非常に多様であるということは、このカテゴリーはニッケルを含有しているためにニッケル放出源となり得る化合物を特定する際のカテゴリーとしては有用であるが、グループを構成する全物質に同じような影響を予測する根拠となるという意味で有用なカテゴリーではないことを示唆する。
76. 第二のタイプのニッケル化合物分類法も用いられている。この分類では、ニッケル化合物は下記の 5 群に分けられる：金属ニッケル、酸化ニッケル、硫化ニッケル、可溶性ニッケル、およびニッケルカルボニル。この 5 群は、市場に出回っているまたは出回る可能性のある広範囲のニッケル化学物質ではなく、ニッケル精錬製造中に認められるニッケル化合物を反映している。これらの各カテゴリーは、一部の国で、様々な哺乳動物への毒性作用のタイプと強さの差異に基づく様々な職業上の暴露限界値（OEL: Occupational Limit Values）の根拠として用いられている。
77. 生物学的特性を推定するためのニッケル化合物のいかなる分類もその基礎には多数の仮定がある。大前提となっているのは、評価すべき影響を引き起こすのはニッケルイオンだということである。このことは、ニッケル化合物の無機アニオンの大部分と一部の有機アニオンについては妥当な仮定であると考えられる。このことは、無機金属塩の場合、その有害性評価が既知のカチオン毒性に基づくことを意味している。
78. 従って、いかなる分類にしてもその基礎はニッケル塩の水への溶解度であると考えられる。Lars Carlsens⁸がデンマークEPAのために作成した報告書 2 報では、無機ニッケル化合物 (Carlson, 2001a) および有機ニッケル化合物 (Carlsen, 2001b) の水への溶解度について入手可能なデータが収集・評価されている。
79. 無機ニッケル化合物については、無機リガンドに基づくニッケル化学種の分類が提案されている。ニッケル金属とニッケル金属化合物は全て不溶性と考えることができる。ニッケル酸化物および混合金属酸化物も溶解度が非常に類似している。下表において、リガンド分類 13、14、15、16、および 17 というニッケルリガンドの分類が提案されている。「不溶」という用語は、その化学種の溶解度が 10^{-4} mol/L であることを意味する。「僅かに可溶」は、溶解度範囲 $10^{-4} \sim 10^{-2}$ 、「可溶」は $10^{-2} \sim 5 \times 10^{-1}$ mol/L、および「易溶」は溶解度 $> 5 \times 10^{-1}$ mol/L をさす。
80. 「不溶」性化合物のグループは、溶解度は $< 10^{-4}$ mol/L であるが、実際の溶解度と分子量によっては 1

⁸ Carlsen (2001a): Aqueous Solubilities and Complex Stabilities of Ni (II) Species. Part I: Inorganic Ligands. Draft report to the Danish EPA.
Carlsen (2001b): Aqueous Solubilities and Complex Stabilities of Ni (II) 化学種. Part II: Organic Ligands. Draft report to the Danish EPA.

mg/Lを超える溶解性を有する可能性があることに留意すること。従って、科学者や毒性学者が従来「不溶」と考えてきた物質は、水生環境への影響を評価する際、まだ十分に可溶と見なせる可能性がある。

水中における無機リガンドに基づくニッケル化学種の分類 (Carlsen, 2001a より転載)

	リガンド 分類群 13	リガンド 分類群 14	リガンド 分類群 15	リガンド 分類群 16	リガンド 分類群 17	他
不溶	Ni _x B	Ni _x S _i	Ni _x P _y Ni _x A _s Ni _x Sb _y Ni ₂ P ₂ O ₇ Ni ₃ (AsO ₃) ₂ Ni ₃ (AsO ₄) ₂ Ni(AsO ₃) ₂	Ni _x S _y Ni _x Se Ni _x Te		Ni ₂ Fe(CN) ₆
僅かに 可溶		Ni(CO) ₄ Ni(CN) ₂ NiCO ₃ Ni(HCO ₃) ₂	Ni ₃ (PO ₄) ₂ Ni[NiP ₂ O ₇]	NiSO ₃ ^a NiSeO ₃	Ni(IO ₃) ₂	Ni ₂ Fe(CN) ₅ NO
可溶				NiK ₂ (SO ₄) ₂	NiF ₂	
易溶	NiB ₆ O ₁₀ Ni(BF ₄) ₂	Ni(SCN) ₂ NiSiF ₆	Ni(NO ₃) ₂ Ni(H ₂ PO ₂) ₂	NiSO ₄ Ni(SO ₃ NH ₂) ₂ ^a NiSeO ₄	NiCl ₂ Ni(ClO ₃) ₂ Ni(ClO ₄) ₂ NiBr ₂ Ni(BrO ₃) ₂ NiI ₂	

81. これに対応する有機リガンドの分類は未だ実施されていない (Carlsen, 2001b)。無機ニッケル化合物とは対照的に、有機リガンドに基づく化学種を溶解度のみを基準にして分類する方法は明白でない。当然、分子量の増大およびリガンドの炭素数の増加に伴い水への溶解度の低下が認められる。一方、OH、C=O、COO⁻、NH、SH、および SO₃⁻等、親水基および／または極性官能基の導入によって溶解度は増大する。さらに、強調されるべきは、錯体の溶解度とリガンドの溶解度を直ちに関係づけることは不可能であるということである。そのため有機リガンドを有するニッケル錯体は錯体の溶解度に基づいて分類するほうが適切であるようである。最初の試みとして、単一グループ内で安定性にかかなりのばらつきがある可能性はあるが、リガンドの性質に基づいて個々の錯体を分類するのが自明の選択肢であるように思われる。しかしながら、多数の単純な有機酸のニッケル塩は、同程度の溶解度を持つ無機塩と同様の挙動をすると考えることができる。

ステップ2：カテゴリーの各物質について公表・未公表データを収集する。

82. ニッケル化合物の人の健康への影響に関しては膨大なデータベースがある。Toxline で検索したところ、ニッケルおよび毒性に対し 2838 件、ニッケルおよび影響に対し 5077 件、ニッケルおよび感作に対し約 16000 件の検索結果があった。しかし、個々のニッケル化合物について、入手可能なデータにかかなりのばらつきがある。エンドポイントの殆どを網羅するデータがある 2 化合物が塩化ニッケルと硫酸ニッケルである。ニッケル金属に関するデータベースの多くは感作に関連する。一方、殆どのニッケル化合物については、データは実質的に皆無である。特に、有機ニッケル化合物につ

いてのデータは極めて限られている。

ステップ3：データの十分性を評価する。

83. これらの人の健康データの大半は、UK HSE (1987)⁹、IARC (1990)¹⁰、IPCS (1991, 1996)¹¹、US ATSDR (1997)¹² およびNordic Expert Group (Aitio, 1995)¹³等の質の高いレビューにおいて精査されている。NiPERAもEurométauxと協働で欧州委員会のためにニッケルおよびニッケル化合物に関する基準書の作成を行っている (NiPERA 1996)¹⁴。Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) が、Metal Finishing Associations of Southern California Inc.、米国EPA およびカナダ保健省 (TERA 1999)¹⁵のために可溶性ニッケル塩の毒性学的レビューを作成している。
84. 金属ニッケル、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、および（ヒドロキシ）炭酸ニッケルの詳細なレビューがデンマーク EPA により作成されている。

ステップ4：データ入手可能性マトリックスを作成する。

85. ニッケル金属、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル、および炭酸ニッケル¹⁶について、OECD SIDSおよびEU既存化学物質点検プログラムの下で作成されたリスク評価報告書ドラフトに含まれている入手可能データのマトリックスを以下に示す。

⁹ Toxicity Review 19. The toxicity of nickel and its organic compounds. Fairhurst & Illing. London. HMSO. ISBN 0 11 883961 6

¹⁰ IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 49, Chromium, nickel and welding. IARC. Lyon, France, 1990. pp. 257-446.

¹¹ Environmental Health Criteria 108: Nickel. World Health Organisation, Geneva. 383 p.; IPCS (1996): Guidelines for drinking water quality. Volume 2. Health criteria and other supporting information. World Health Organisation, Geneva, 1996 p. 308-313.

¹² Toxicological Profile for Nickel. September 1997. US Department of Health and Human Services, Public Health Service.

¹³ Nickel and nickel compounds. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Arbete och Hälsa vetenskaplig skriftserie 1195:26, no 119. Solna: Arbetslivsinstitutet. 1995: pp. 1-61.

¹⁴ Occupational exposure limits: Criteria Document for nickel and nickel compounds. Volume I: Summary. Conclusions and Recommendations; Volume II: Assessment of Occupational Exposures; Volume III: Health Assessment of various species of nickel. Prepared by NiPERA in collaboration with Eurométaux for the European Commission, Directorate General V. Public health and Safety at Work Directorate. Batiment Jean Monnet, Plateau du Kirchberg. L-2920 Luxembourg.

¹⁵ Toxicological review of soluble nickel salts. Prepared for Metal Finishing Association of Southern California, Inc., US Environmental Protection Agency and Health Canada. Prepared by Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) under subcontract in part with Science Applications International Corporation (SAIC). EPA Contract #68-C7-0011. March 1999.

¹⁶ HPV化学物質としてIUCLIDに報告された化合物は炭酸ニッケルであった (CAS No. 3333-67-3)。その後業界との議論の中で、市販化学品は実際にはヒドロキシ炭酸ニッケルであることが判明した。管理上、当該化学品はTSCAインベントリーにも記載されている 1:2 ヒドロキシ炭酸塩、[カルボナト(2-)]テトラヒドロキシニッケル(CAS No. 12607-70-4)であると考えられる。正確にどの炭酸塩が試験されたのかが試験報告書からは常に明らかであるわけではないので、結果を「炭酸ニッケル」として示す。

86. 一部の他のニッケル化合物については、データは、先に引用したレビューと IUCLID の記載データからも入手可能である。これらの物質に関して物質別精査は実施されていないので、各物質について入手可能なデータは単に指標と見なされる。このマトリックスの充足にはさらに作業が必要である。
87. また、多数の有機化合物およびスライムや汚泥等の複合廃棄製品を含む多数の他のニッケル化合物については、IUCLID からの製造者／輸入者により供給された EU の暫定的分類でデータが入手可能である。これらが実験データに基づいているのか、化合物の特性についての仮定（すなわちグループアプローチの応用）に基づいているのかは不明である。
88. 試験の行われた主なニッケル化合物は、金属ニッケルおよびニッケル合金の（精錬）製造に直接関係のある化合物である。この製造プロセス中の一部の中間製品（ニッケル金属塊、ニッケル鉄）の試験は実施されていないようである。これらのプロセスに直接関係のないニッケル化合物のデータは非常に限られているようである。「下流」のニッケル化合物、特に有機ニッケル化合物の情報は限られている。これらの物質について報告されている実験データは殆どあるいは全くないので、IUCLID から入手可能な情報の解釈は困難である。

選定されたニッケル化合物に関する入手可能データのマトリックス								
ニッケル化合物	環境中運命	生態への影響*			人の健康への影響**			
		魚類急性	ミジンコ急性	ミジンコ慢性	急性	反復投与	変異原性	発生
ニッケル金属***	溶解プロトコール	-	-	-	√	√	(√)	-
酸化ニッケル	変態試験	√	√	-	√	√	√	-
硫化／亜硫化ニッケル	スクリーニング試験	-	√	-	√	√	√	-
二水酸化ニッケル	スクリーニング試験	-	√	-	√	-	(√)	-
「炭酸ニッケル」	溶解プロトコール	-	-	-	√	(-)	(√)	-
酢酸ニッケル	可溶	-	-	√	√	-	√	-
硫酸ニッケル	可溶	√	√	√	√	√	√	√
塩化ニッケル	可溶	√	√	√	√	√	√	√
硝酸ニッケル	可溶	√	√	√	√	-	√	-
ニッケルカルボニル	可溶	-	√	-	√****	-	-	-

記号：√=物質／エンドポイントについて入手可能なデータを示す。このデータの解釈に関しては現在必ずしも合意されているとは限らない。「(√)」は若干データがあるが追加データが必要である可能性があることを示す。「(-)」はデータが非常に限られており、そこから結論を引き出すことは不可能であることを示す。「-」は入手可能なデータがないことを示す。

陰影付きの領域は、考えられる 6 つのサブグループを示す（ステップ 1 に示したサブグループ 5 群と難溶性の水酸化ニッケルおよび炭酸ニッケル）。

*: 他のエンドポイントと化学種に関するデータは入手可能で検討中である。

**： 感作および発がん性のデータも入手可能である。

***: ニッケル金属粉（INCO123）および粒状ニッケルの試験が実施されているが、粉体だけは 28 日溶解試験が実施された。

****: 吸入暴露データが入手可能。他のニッケル化合物のデータは経口データのみである。

89. 上記マトリックスには主な SIDS エンドポイントが含まれている。しかし、ニッケルおよびニッケル化合物に関する主な懸念は感作と発がん性に関わるものであり、SIDS に記載のないエンドポイントである。これらのエンドポイントの評価は、この特定の物質グループの評価において重要である。

ステップ5: カテゴリーの内部評価を行う

90. 殆どのデータが入手可能であるサブグループは、可溶性ニッケル塩である。それらの入手可能データは、このグループ内の「みなし代用」が正当であることを示唆している。入手可能なデータはまた、エンドポイントが異なれば挙動も異なる可能性はあるが各種ニッケル化合物の影響は水への溶解度に関係があることを示唆している。
91. ニッケル化合物について水生生物への有害性分類規則を適用する際、可溶性化合物および僅かに可溶性の化合物は区別することが可能である。可溶性化合物については、T/D プロトコールは不要である。僅かに可溶性の化合物については、T/D プロトコールの使用、すなわち現実的な環境 pH での溶解度の pH 依存性が用いられる。
92. 急性経口毒性は水への溶解度が低下するにつれて低下するが、可溶性および僅かに可溶性の化合物で懸念される。一方、吸入反復投与毒性は、可溶性および不溶性ニッケル化合物の両方に示される。可溶性および不溶性ニッケル化合物の両方について *in vivo* 変異原性の証拠もあるが、不溶性化合物に関する証拠は可溶性化合物よりもずっと少ない。可溶性ニッケル化合物には生殖発生毒性への影響があるが、僅かに可溶性の化合物または不溶性化合物には殆どデータがなくこの影響を評価できない。
93. ニッケルカルボニルの環境への影響は水への溶解度から予想される結果と一致するように思われるが、人の健康への影響は、試験された他のニッケル化合物のいずれとも異なる。この化合物中のニッケルの価数状態は Ni(0)であって、他の試験化合物の殆どにおける Ni(II)ではない。
94. 変異原性などの主要エンドポイントについて入手可能な金属ニッケルのデータは、この金属の影響を評価するのに十分でない。

ステップ6: カテゴリー試験計画を作成する。

ステップ7: 必要な試験を実施する。

ステップ8: カテゴリーの外部評価を実施する。

95. ニッケル化合物の発がん性の特定の側面を評価するため、追加試験が現在実施されている。金属ニッケルについては吸入投与後の試験が実施され、硫酸ニッケルについては経口投与後の試験が実施されている。
96. 業界は、BLM理論¹⁷を用いるニッケルの（慢性）生態毒性作用に対する非生物要因の影響に関する研究プログラムを開始した。
97. 現時点ではこのカテゴリー全体へのデータの提供を目的とする特定の試験計画は存在しない。

ステップ9: みなし代用 (read-across)、外挿、内挿等によりデータギャップを埋める。

¹⁷ 生物リガンドモデル (Biotic Ligand Model)

98. データが入手可能な限定的なグループの物質内の特定のエンドポイントにみなし代用を用いることは明らかに容認可能である。この場合、「ニッケルおよびニッケル化合物」というずっと大きなグループにどの程度まで同じアプローチが適用可能であるかを考えることは適切であると思われる。
99. 以上で検討した化合物への明白な類似性がある場合には、当該化合物の有害性を評価するためにみなし代用を用いることは正当であると思われる。例えば、可溶性ニッケル (II) 塩は、実測データに基づいて評価された他の可溶性塩と同じ影響を示すと予想されるであろう。

付属文書 2

定義

1. 構造活性相関(SAR)および定量的構造活性相関 (QSAR) は (Q)SARと総称されるが、化学構造と物理化学性状、環境中運命パラメータ、毒性作用（人の健康）または生態毒性に関する影響（環境中生物種）を関連づける理論的モデルである。
2. SARは、化学構造（警告部分構造またはファーマコフォアと呼ばれる）と影響または生物活性との定性的な関連である。この関連は、正（化学構造が影響／活性の存在と関連する場合）または負（化学構造が影響／活性の不在と関連する場合）である。警告部分構造は2次元フラグメントであるが、ファーマコフォアは主な分子的特徴の3次元配列である。
3. 警告部分構造とは、化学構造群内においてフラグメントを有し影響／活性がある（またはない）化学物質が占める割合は、そのフラグメントがなく影響／活性がない（またはある）化学物質が占める割合よりも高いことが認められることに一般に基づく仮説である。芳香族アミノ基を有する化学物質は皮膚感作作用を示す可能性が高いという仮定は、その一例であろう (Cronin et al. 2003)。
4. ファーマコフォアとは、類似化学物質は3次元形状と電荷分布が比較可能であり、特定の活性の存在（または不在）を示す化学物質間で構造上の主要な特徴となっている3次元配列に共通性が認められるという分子モデリング研究に一般に基づく仮説である。ステロイド分子のエストロゲン原性を予測するためのファーマコフォアがその一例であろう (Fang et al, 2001)。
5. QSARとは、化学構造の数値指標つまり物理化学性状と影響／活性の間の定量的（数学的）関係である。QSARはしばしば回帰式の形をとり、連続尺度またはカテゴリー尺度のいずれかである影響／活性を予測可能である。従って「QSAR」に関しては、「定量的」という修飾語は関係の性質をいい、予測されるエンドポイントの性質ではない。記述子である化学物質の分配挙動 (log P値) を用いた回帰式による無脊椎動物 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する急性毒性の予測がその一例であろう (Schultz et al, 2002)。
6. 定量的活性活性相関 (QAAR) は、2生物活性間の数学的関係である。一般にQAARは、ある生物種における生物学的エンドポイントと他の生物種における「類似」エンドポイントの相関を表す。QAARは、無脊椎動物から脊椎動物への外挿に使用でき、それによって動物実験の必要性を低減させる。繊毛のある原虫 *Tetrahymena pyriformis* に対する急性毒性データを用いたグッピーに対する急性毒性の予測がその一例であろう (Seward et al, 2002)。

参考文献

Cronin, M.T.D., Walker, J.D., Jaworska, J.S., Comber, M.H.I., Watts, C.D. & Worth, A.P. (2003a). Use of quantitative structure-activity relationships in international decision-making frameworks to predict ecologic effects and environmental fate of chemical substances. *Environmental Health Perspectives* 111, 1376-1390.

Cronin, M.T.D., Jaworska, J.S., Walker, J.D., Comber, M.H.I., Watts, C.D. & Worth, A.P. (2003b). Use of quantitative structure-activity relationships in international decision-making frameworks to predict health effects of chemical substances. *Environmental Health Perspectives* 111, 1391-1401.

Fang, H., Tong, W., Shi, L.M., Blair, R., Perkins, R., Branham, W., Hass, B.S., Xie, Q., Dial, S.L., Moland, C.L.

& Sheehan, D.M. (2001). Structure-Activity Relationships for a Large Diverse Set of Natural, Synthetic, and Environmental Estrogens. *Chemical Research in Toxicology* 14, 280-294.

Schultz, T.W., Cronin, M.T.D., Netzeva, T.I. & Aptula, A.O. (2002). Structure-toxicity relationships for aliphatic chemicals evaluated with *Tetrahymena pyriformis*. *Chemical Research in Toxicology* 15, 1602-1609.

Seward, J.R., Hamblen, E.L. & Schultz, T.W. (2002). Regression comparisons of *Tetrahymena pyriformis* and *Poecilia reticulata* toxicity. *Chemosphere* 47, 93–101.