

### 第3章：データ評価

#### 3.3 HPV 化学物質点検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

##### 3.3.1 緒言

1. OECD 高生産量化学物質リスト（最終更新 2000 年）には 5000 種を超える化学物質が収載されている。OECD HPV 化学物質点検プログラムは、これらの化学物質の有害性の初期評価となるものである。このプロセスの第 1 段階は、スクリーニング用情報データセット（SIDS）の各構成項目について評価に十分な情報が十分量存在することを確保することである。既存の文献において十分な情報が入手可能でない場合には、HPV 化学物質の SIDS を完成させるために追加試験が必要となる可能性がある。
2. 試験化学物質が多いので、科学的に正当な理由がある場合には実施試験数を低減することが重要になる。構造活性相関つまり SAR は、少なくとも異なる 3 方式で試験数低減に用いることが可能である。第一の方式は、構造が類似する化学物質をグループすなわちカテゴリーとして特定し、グループの一部の物質の試験から得られた結果をカテゴリーの他の全物質に適用する方法である（3.2 項：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を参照）。第二の方式は、1 種類の化学物質に対して、それと密接な関連を持ち、かつキャラクタリゼーションが十分に行われている 1 種以上の化学物質（類似化学物質）がある場合、SAR の原理を適用する方法である。類似化学物質のデータを用いて、当該 HPV 候補物質の特定のエンドポイント値を特定する。第三に、個々の化学物質に対して類似化学物質方式とカテゴリー方式を併用することが可能である。例えば、SIDS エンドポイントを推定するために単一の最近接類似化学物質ではなく「最近接化学物質クラス」を検索することが可能である。
3. このガイダンス文書は、OECD HPV 化学物質点検プログラムの中であり得る SAR の応用の根拠の作成と裏付けにあたって加盟国と業界を援助するために作成された。この手引きは、OECD 点検プログラムから得られた経験、欧州連合においてなされた経験、米国 HPV チャレンジプログラムで発行された手引き、および米国 EPA 新規物質届出（Premanufacture Notification ; PMN）プログラムにおける経験、ならびに文献から入手可能な他の資料を参考にしている。

##### 3.3.2 定義

4. 構造活性相関(SAR)とは、化学物質の分子構造と、物理化学性状、環境中運命、および／または人の健康または環境中の生物種に対する特定の影響の関係である。このような相関は定性的（単純SAR）または定量的（定量的SARまたはQSAR）のどちらかである。
5. 定性的予測は、1 種以上の類似化学物質（すなわち、構造が類似している化合物）から得た妥当な実測値と対象化学物質の比較に基づいている。例えば、「同程度の毒性を有する」「毒性が弱い」または「毒性が強い」という用語が、人または環境中の生物種に対する毒性の定性的SARによる評価を行う際に使用される。一方、定量的予測はたいてい回帰式の形をとり、従ってQSAR 評価の一環として量反応データの予測が行われる。

6. カテゴリーにSARを用いると、単一化学物質に用いた場合とは異なる状況になる。同じSAR原理が適用されるが、1 カテゴリー中に複数の化学物質があるということは、2 種以上のカテゴリー物質について実験データが入手可能であってトレンド解析が可能であるため、順当な場合にはこれらを使用して一定の信頼水準で当該カテゴリーの他の物質に内挿または外挿が可能である。一方、単一化学物質方式の場合には、類似化学物質のデータを使用するには、データギャップが存在するエンドポイントを十分に特定するためにはより厳密に正当性を証明する必要がある。

### 3.3.3 SAR の利用手順

#### 全般：カテゴリー方式<sup>1</sup> および単一化学物質方式の両方に対するSARの利用

7. OECD HPV 化学物質点検プログラム (OECD 1997)、欧州連合 (合同リサーチセンター(Joint Research Center; JRC 1998))、および米国 EPA 汚染防止有害物質部(Office of Pollution Prevention and Toxics) (新規物質届出プログラムすなわち PMN プログラムにおいて) ではすべて、物理化学性状、環境中運命に関するエンドポイント、および環境 (水生) への影響の推定に QSAR 分析が用いられている。また、OECD HPV 化学物質点検プログラムおよび米国 EPA は、人の健康に対する潜在的な有害性の評価に定性的 SAR を用いている。
8. OECD HPV化学物質点検プログラム、欧州連合新規化学物質/既存物質プログラム、および米国EPA PMNプログラムにおいてはSARの機能も利用方法も異なることに留意することが大切である。OECD HPV化学物質点検プログラムの目的は、自発的な仕組みを通じてHPV化学物質の有害性に関する最小限の情報を収集し、その情報を評価することである。しかし、この点検プログラムが開始された時点で作成されたSARの利用法に関する OECDの手引きは概略的である傾向があったので<sup>2</sup>、SIDS初期評価会合 (SIAM) における化学物質の検討の経緯に即してどのように OECDがSARを検討したかを拠り所とすることは有用であろう。数例を補遺Bに示す。
9. 欧州連合には新規化学物質および既存化学物質を規制する様々な指令があり、それらは概念的には米国その他諸国と同様である。歴史的に見ればこうした指令において SAR が果たしている役割は小さい。しかし、QSAR を利用することでもたらされる可能性のある利点は EU でも認識されている。例えば、リスクアセスメントに関する EU の技術指針書では、どのように QSAR を利用できるかについて 1 章を費やしていることがわかる (Commission of the European Communities, 1996)。
10. 米国PMNプログラムの目的は、新規化学物質が製造使用<sup>3</sup>される前にそれらの潜在的な有害性とリスクに関するスクリーニングを行うことである。PMNプログラムはほぼ 20 年のSARの利用経験を有している。PMN届出人は、新規化学物質届出を裏付ける新データを作成する必要はない。そのため、新規化学物質へのSARの利用は、既存化学物質 - および特にHPV化学物質 - への利用よりも大きな役割を果たしている。PMNプログラムにおけるSARの利用は、試験データが欠如している場合に健康への影響を推定するための「最近接類似化学物質」の評価と、生態毒性 (ECOSAR) を評価するための化学物質クラス/統計に基づく SAR/QSAR手法の利用に基づいている。PMNプログラムでは、

<sup>1</sup> 本項は、カテゴリー方式と類似化学物質方式の両方にあてはまるが、カテゴリーに関する詳細情報については、「HPV 化学物質点検プログラムの化学物質カテゴリーの作成と使用に関するガイダンス文書」の 3.2 項を参照されたい。

<sup>2</sup> OECD HPV化学物質点検プログラム (1997 年作成) におけるSARの利用に関するSIDSマニュアルの手引きは、主としてOECD文書およびその他の文書の引用からなっていた。このマニュアルは、物理化学性状または水生毒性についてQSARは容認可能であると明記していた；ただし水生毒性に関しては、このマニュアルは「実測データの利用が優先する...が、しかるべきQSARの利用が可能である場合にはQSARを利用してよい...」と明記していた。哺乳動物毒性の評価におけるSARの利用については明確な手引きはなかった。このマニュアルにはまた、SARを利用できそうな下記の数例が記載されていた：SAR特性が類似の異性体グループ；関連性の高い同族体；および特定の化学物質の前駆物質、分解生成物、代謝生成物/分解生成物の情報の入手可能性。

<sup>3</sup> EPAは、PMN SARの手法及び予測と、欧州で作成された実データとの比較を行う欧州委員会との共同試験に関わった。この試験には 100 種を超える化学物質と一部のSIDSエンドポイントが含まれていた(US EPA 1994a およびOECD 1994)。

潜在的な健康および／または生態への影響が懸念される 50 を超える化学物質クラスのデータベースが作成されている ([www.epa.gov/opptintr/newchms/chemcat.htm](http://www.epa.gov/opptintr/newchms/chemcat.htm)にてオンライン入手可能)。

11. OECD HPV 化学物質点検プログラムでどのようになぜ SAR が使用可能であるのかについての概念を紹介することは重要である (表 1)。物理化学性状の推定に使える手法は一般に、分子内の原子、結合、およびそれらの位置に数値を割り付ける。このような QSAR では特定のエンドポイントを推定するための回帰式が得られる。

表 1 : OECD HPV 化学物質点検プログラムにおける SAR の利用

| アプローチ      | SIDS エンドポイント    | コメント                                                                                                           |
|------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| カテゴリー      | 全て <sup>1</sup> | 十分な特定が可能になるようなトレンドが存在するかどうかを決めるためにカテゴリーの全物質の全エンドポイントの情報を集める (「HPV 化学物質 点検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」を参照)。 |
| 最近接類似化学物質  | 健康              | HPV 候補物質の影響を推定するための類似化学物質の既存データに依存する。                                                                          |
| 最近接化学物質クラス | 生態毒性、分解         | HPV 候補化学物質が、SAR/QSAR の一部である既存化学物質クラスのどこに位置するかに依存する。                                                            |
| 他の QSAR    | 物理化学            | 化学結合および候補化学物質中の化学結合の位置に基づく推定。                                                                                  |

<sup>1</sup> カテゴリー内で最近接類似化学物質方式、最近接化学物質クラス方式、または他の QSAR 方式を利用できる可能性があるケースもある (補遺 B の例 4 を参照)。

12. 環境中運命および水生毒性に関する SAR は、インプットである物理化学性状への依存性が高く、モデル、化学物質クラス、および回帰式については同じように構造化される。しかし、特定の化学物質クラスの ECOSAR を用いて推定された生態毒性エンドポイントや BIOWIN を用いて推定された生分解エンドポイントに関しては、「広く受け入れられている QSAR」(ある化学物質クラスに対してデータが豊富に入手可能であるケース) は入手可能でない (後述の「SAR の基本原理の SIDS エンドポイント別詳細説明」の項を参照)。
13. 健康への影響についての SAR は、他の SIDS エンドポイントとは異なっている。その原因は、シナリオ (暴露条件が急性か慢性か、in vitro 試験か in vivo 試験か) およびエンドポイント (例えば、一般毒性、器官特異的な影響、変異原性、発生影響、受胎能への影響) が様々であることである。従って、包括的 QSAR モデルは容易に入手可能でもなければ広く受け入れられてもおらず (レビューについては Hulzebos et al. 1999 を参照)、類似化学物質方式を採るのが適切である。

## OECD HPV 化学物質点検プログラムにおける SAR/QSAR の利用範囲と用途

14. カテゴリー方式または単一化学物質方式による SAR/QSAR を HPV 化学物質点検プログラムにおいて利用することには、SIDS エンドポイントの性質、既存データの量と十分性、および実施する SAR/QSAR 分析の種類による必然的な制限を受ける。容認可能な方法を用いて作成した実測データが推定値より優先される。
15. 当該 OECD 点検プログラムにおける SAR/QSAR の開発・使用法は、SIDS の各主要カテゴリー（すなわち物理化学性状、環境中運命、生態毒性、および健康への影響）で異なる。一部の物理化学的・生物学的エンドポイントを推定するのに SAR は有用であるが、SAR を選択・応用するには、モデルの十分性とモデル化したデータの妥当性を決定する際に専門家の判断を仰ぐべきである。最終分析の目標は HPV の有害性を十分に特定することであるから、最終分析時には、実測データと推定手法を用いた、慎重かつ合理的で透明性の高い根拠が提示されなければならない。

### 物理化学性状

16. 融点、沸点、蒸気圧、オクタノール／水分配係数、および水への溶解度のデータは殆どの HPV 化学物質で入手可能と考えられる。これは、標準的な参考書籍（例えば、メルクインデックス、CRC 化学物理性状ハンドブック）からとられた値の形である場合がある。これらの特性は通常のキャラクター化の目的で化学物質を特定・精製するために使用されるので、これらの特性の一部（融点および沸点）についてモデルや他の推定手法から値を導出することは不適切である。蒸気圧、オクタノール／水分配係数、および水への溶解度に関しては、十分なモデルを用いた推定（後述する「SAR の基本原理の SIDS エンドポイント別詳細」のセクションを参照）は、使用モデル（その限界と透明性を考慮）、当該化学物質、および SIDS 試験実施を不可能にする当該物質固有の何らかの困難性に基づく適切なアプローチである可能性がある。

### 環境中運命

17. 大気中酸化（光分解の尺度）と加水分解については推定手法が使えるが、生分解モデルの利用可能性は低い。最近日本の研究者が約 350 化学物質のデータに基づいて化学物質の生分解性を予測するエキスパートシステムを発表した（Hiromatsu et al., 2000）。このカテゴリーの 4 番目の SIDS 項目はモデル（移動／分配を推定するフガシティーモデル）であるので、実測データに関して満たすべき要件はない。従って大気中酸化については容認可能であり、加水分解および一部の例では生分解については適切な選択肢であろう。

### 生態毒性

18. ECOSAR は、魚類、無脊椎動物、および藻類に対する毒性を推定する、定評のある SAR/QSAR プログラムである。他の水生動物への毒性推定プログラムも利用可能である（Environment Canada, 2000）。水生毒性の QSAR は、有害性分類の目的でデータギャップを埋めるのに使うために提案された（OECD, 2000）。QSAR による水生毒性の推定は、OECD HPV 化学物質点検プログラムにおいても試験の必要性を絞り込むのに使用でき、試験を行う代わりに HPV 化学物質の水生毒性の特定に使えるケースもあるが、QSAR の効用を高めるのに若干の実測データが入手可能でなければならない。例えば、何らかの 1 エンドポイントに対して水生毒性の SAR 推定値を提示したい場合には、当該エンドポイントに関する近接類似化学物質の実験データが伴わなければならない。

## 健康への影響

19. 哺乳動物に対する毒性の推定は、エンドポイントが多様であること（変異原性 vs. 一般毒性 vs. 生殖発生毒性）や様々な暴露条件があること（in vitro vs. in vivo および急性 vs. 慢性）から複雑である。また生態毒性とは異なり、利用可能な SAR プログラムはそれぞれ非常に異なっており、特定のエンドポイントに特有であって、殆どのプログラムについては妥当性の確認が行われていない（レビューについては Hulzebos et al., 1999 を参照）。従って、SAR による健康エンドポイントの推定には近接類似化学物質の実験データが伴わなければならない。

## 単一化学物質方式

20. 個々の化学物質については、SAR 適用法が 2 つある。(1) 十分に妥当性の確認が行われたデータセットに基づく（たいていの場合、定量的な）予測モデルを使用する（QSAR）、(2) その化学物質と密接に関係する 1 種以上の化学物質すなわち類似化学物質と比較し、当該化学物質の試験を行う代わりに類似化学物質のデータを用いる。モデルの場合、基本的にこの比較はモデル中に組み込まれている。
21. SAR の開発にあたってスポンサーは、関心が持たれている各 HPV 化学物質について次のステップを考慮する必要がある（図 1 に図示し、以下、詳細に考察する）：

- ・ ステップ 1：文献検索を実施する
- ・ ステップ 2：SIDS データポイント別にデータの十分性を調べる。
- ・ ステップ 3：SIDS エンドポイント別にデータギャップを特定する。
- ・ ステップ 4：SIDS エンドポイント別に SAR を使用するまたは試験を実施する

### ステップ 1： 文献検索を実施する

当該化学物質の物理化学性状、環境中運命、および環境への影響、ならびに健康への影響についての公表・未公表文献を収集する。これには既存の関連データが全て含まれているべきであり、SIDS エンドポイントに限定されるべきではない（例えば、代謝および発がん試験は関連性があるが、正式には SIDS の一部ではない）。

### ステップ 2： SIDS データポイント別にデータの十分性を決定する。

入手可能なデータの十分性を評価する。3.1 項: SIDS Dossier 用データの質決定の手引き：信頼性、妥当性、および十分性を参照のこと。

### ステップ 3： SIDS エンドポイント別にデータギャップを特定する。

特定の SIDS エンドポイントについて十分かつ入手可能なデータが特定されているかどうかを決定する。特定されていなければ、そのエンドポイントにはデータギャップがある。SIDS は基本的な有害性のデータセットであるので、HPV 点検プログラムの責務を満たすようにいかなるデータギャップも解消する必要がある。

ステップ 4: SARの利用または試験実施により各SIDSエンドポイント<sup>4</sup>のデータギャップを埋める。

カテゴリー型 SAR 分析のため根拠に基づいて当該化学物質をカテゴリーに入れることが可能な場合、または QSAR モデルが類似化学物質について入手可能な情報を利用したい場合には、OECD は下記の手順を提案する：

1. 当該化学物質をカテゴリーに入れることが可能な場合には、カテゴリーに関する OECD のガイダンス文書を参照すること（3.2 項：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を参照）。
2. QSAR モデル（例えば、特定の環境中運命に関する特性の推定に使えるモデル、または水生生態毒性の ECOSAR）が使える場合には、当該 HPV 候補化学物質への適用可能性についてしるべき根拠があれば、モデルを用いることができる。下記の項目を考慮することが重要である：
  - a) SAR 構築の基礎として使用された試験方法。試験方法は明確に説明されるべきであり、容認可能な試験プロトコル（例えば、OECD 試験ガイドラインまたはそれと同等のもの）に従っているべきである。エンドポイントは正確に定義される必要があり、また SIDS エンドポイントと矛盾のないものでなければならない。
  - b) SAR の生成に用いられる手法。手法は明確に記載されるべきであり（方法、統計パッケージ等）、また適切なものでなければならない。例えば、離散記述子変量で線形回帰が用いられた場合、SAR は不正確な結果を出す可能性がある。
  - c) SAR の適用可能性。当該化合物が属する構造区分（structural class）について、モデルの妥当性が確認されていなければならない。
  - d) SAR の正確性。QSAR の相関係数（線形回帰に基づくモデルの場合）およびモデルの全体的な妥当性と正確性を判断する全体的な統計値（例えば、予測値の推定標準偏差を含む）が示されるべきである。
3. 類似化学物質方式が使用される場合、提案される手引きは下記の通りである：
  - a) 各 SIDS エンドポイントについて類似化学物質を特定する。

SIDS エンドポイントが異なれば SAR も異なる可能性があることから、HPV 候補化学物質の適切な類似化学物質の特定は複雑である。従って、データギャップのある各 SIDS エンドポイントについて類似化学物質を探す必要がある。

最も可能性の高い類似化学物質は、下記の点で候補化学物質に似ている化学物質である：(1) 分子構造／サイズ；(2)機能面で重要な役割を果たし得る何らかの構造（特殊な影響を生じることが既知の、よく研究されている一連の構造類似物質に当該化学物質が属するかどうかを含む）；(3) 何らかの分子特性（すなわち親脂質性、電子的パラメータおよび静電的パラメータ）；および／または (4) 何らかの前駆物質、代謝生成物、または分解生成物。スポンサーは、類似化学物質選択の根拠を記載しなければならない。

<sup>4</sup> このステップの例を補遺Bに示す。

自明であるが重要な点として、類似化学物質自体はHPV化学物質である必要はない。焦点は、入手可能な類似化学物質のデータ、それらの十分性、およびそれらが SAR を裏付けることが可能であるかどうかだからである。

- b) 当該類似化学物質に関する文献検索を実施し、データの十分性を評価する。

SAR のために用いられるデータは、科学的に信頼でき明白でなければならない。エンドポイントの試験を省略するにはHPV化学物質について入手可能なデータに十分性がなければならないのと同じように、SAR の資格があることを裏付けるには類似化学物質のデータがデータの十分性の基準を満たさなければならない（すなわち、あたかも当該類似化学物質が HPV 化学物質であるかの如く、当該類似化学物質エンドポイントに試験は不要であるという決定を裏付ける十分性がデータになければならない）。（「SIDS Dossier 用データの質決定の手引き：信頼性、妥当性、および十分性」を参照。）

- c) 各 SIDS エンドポイントについて、類似化学物質と HPV 化学物質の関係を評価する。

SAR の基本的な根拠は、構造的、代謝的、および他の面における当該化学物質とその類似化学物質の関係にある。このような関係が OECD HPV 化学物質点検プログラムで容認可能であるためには、それらの関係は実質的な根拠があり明白でなければならない。

例えば、想定した SAR が代謝による変化に依存している場合には、転化を実証する薬物動態試験があるかどうか等の要因、および親化合物を代表させるのに代謝生成物データを用いることを転化率が裏付けることを考慮する。逆に、当該類似化学物質への転化を妨げる可能性のある構造的な特徴があり、そのために SAR の根拠を否定するかどうかを考慮する。

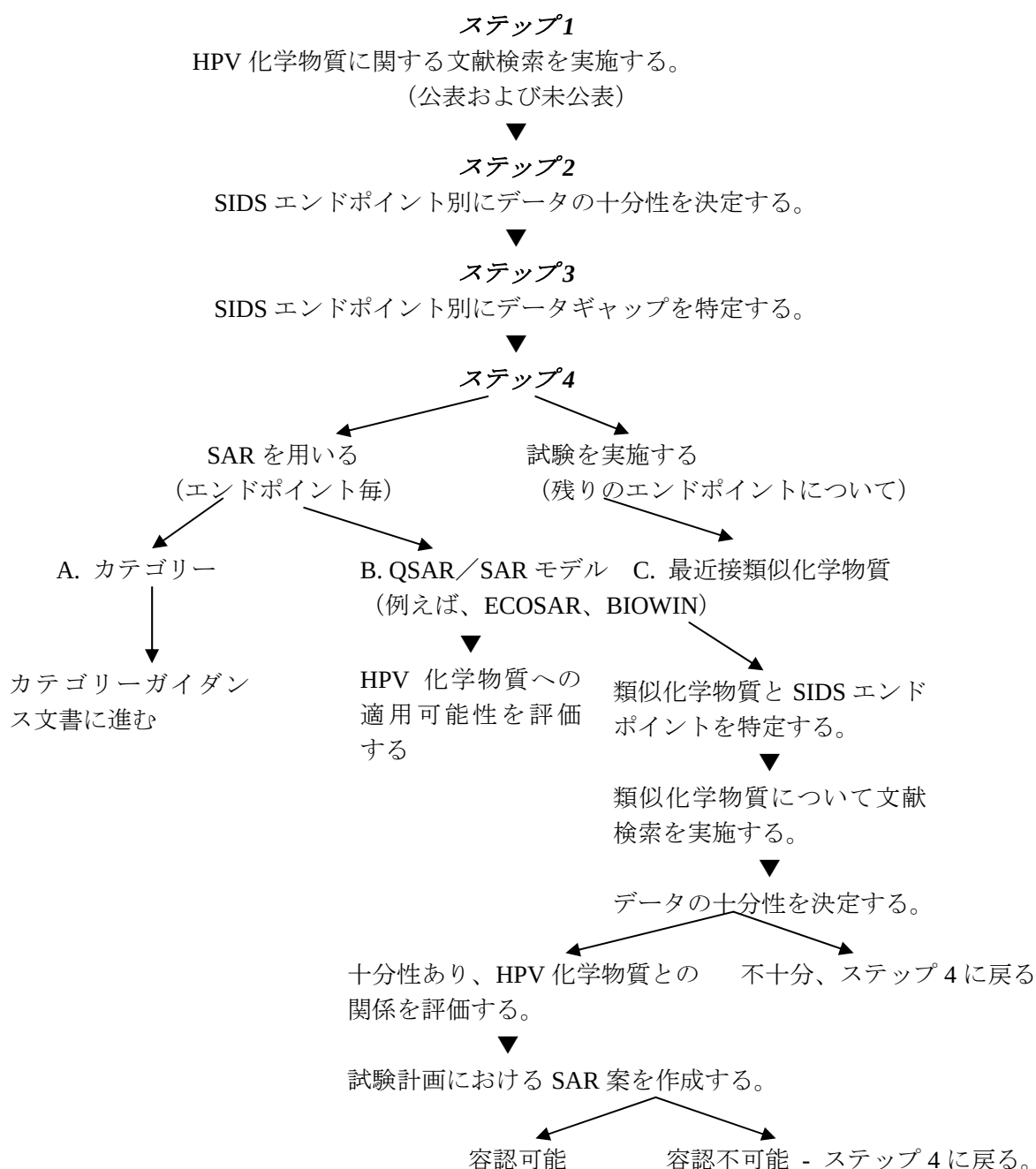
- d) 試験計画における SAR 案を作成する。

論理的でしっかりした理由付けができ説得力のある提案書を作成することが不可欠である。このことは、当該点検プログラムの主目的である信頼できる情報の生成の重要性を強調するものである。

スポンサーは、精査のために OECD が使用できる SAR 案と根拠を作成し、最終試験計画において試験案と SAR 予測値を記載する必要がある。しかるべきステップが実施されていることを示すために、試験計画から十分な詳細と透明性が得られることが重要である。試験計画のレビューでは、類似化学物質方式の正当性の証明／根拠の十分性に特に留意すべきである。

スポンサーは、試験によって生成される新情報は、次にその時点で不確実な SAR の根拠を確認または裏付けするのに使用される可能性があることを念頭に置いておくべきである。

図 1： OECD HPV 化学物質点検プログラムにおける単一 HPV 化学物質の SAR 案作成プロセス  
 (「類似物質方式」)



## SIDS エンドポイント別 SAR の基本原理

22. このセクションでは、主要な SIDS カテゴリーの各々で一部の加盟国が利用している SAR/QSAR 手法について簡潔にレビューする。このレビューは包括的なものではなく、例示/手引きとする目的でのみ行うものである。このセクション末尾の表 2 に、考察される SAR モデルの一覧を示す。

## 物理化学性状推定手法

23. 環境中に放出された化学物質の挙動と可能性のある環境への暴露経路を基本的に理解するのに必要な物理化学性状の殆どを推定する方法が存在する。主要な物理化学性状の推定方法については



Howard および Meylan (1997)によるレビューがなされているが、以下、簡単に考察する。

### 沸点、融点、および蒸気圧

24. 沸点、融点、および蒸気圧に関する包括的な推定方法は殆どが「原子団寄与」法であり、原子、結合、および分子中のそれらの位置に数値を割り付け、分子固有の物理化学性状に対する寄与の推定にそれらの数値を用いる方法である。Stein および Brown (1994) の沸点推定法は、大規模データベース (>10,000 化学物質) を基に開発されて妥当性が確認され、米国 EPA が使用しているコンピュータプログラム(MPBPVP)に統合された。一方、融点の推定はこの方法ではうまくいかないため、融点と沸点を関係づけて融点を推定するアルゴリズムと原子団寄与法が併用されている。この方法は、MPBPVP で用いられている。最近、分子の対称性を用いる試みが行われた (Simamora and Yalkowski 1994 ; および Krzyzaniak et al., 1995) が、これらの方法については文献も妥当性の確認もまだ十分ではない。
25. 蒸気圧の推定方法は限られている。殆どの方法は、沸点からの蒸気圧推定によるもので、化学物質が室温で固体である時には融点を用いる。米国 EPA は MPBPVP においてこの方法を用いている。

### オクタノール／水分配係数

26. オクタノール／水分配係数(Kow)は、n-オクタノール相と水相の 2 相が平衡状態である時の化合物の n-オクタノールへの溶解度と水への溶解度の比である。n-オクタノールは、生体脂質の代用となり得るので、Kowは、化合物の疎水性とそのために化合物がオクタノール (脂質) 相内に分配する傾向を表す。実測値は $<10^{-4}$ ~ $>10^{+8}$ の範囲であり、通常、その値を表すには対数値 (log P) が用いられる。
27. 文献には log P の推定方法が多数ある。最も普及している方法は、構造をフラグメント (原子またはもう少し大きな官能基) に分け、各原子団の値を合計して (構造補正係数を用いることもある) log P 推定値を出す「フラグメント定数」法 (Meylan and Howard 1995; Hansch and Leo 1979, 1995; Hansch et al. 1995) である。米国 EPA の KOWIN モデルは、このフラグメント定数法に基づいている。分子結合性指数 (Molecular connectivity indices) (Niemi et al. 1992)、UNIFAC 法で求めた活量係数 (Benerjee and Howard 1988)、および溶質分子全体の特性 (電荷密度、分子の表面積、容積、分子量、形状、および静電電位) (Bodor et al. 1989; Bodor and Huang 1992; Sasaki et al. 1991) に基づく包括的な推定方法も開発されている。

### 水への溶解度

28. 水への溶解度は、化学物質の環境中の運命と移動、および化学物質の潜在的毒性の決定因子である。Yalkowsky および Banerjee (1992) は、水への溶解度に関する最近の文献の殆どのレビューを行い、現時点で最も実用的な水への溶解度推定手段は、log P を用いた回帰による相関であると結論した。米国 EPA は水への溶解度の推定に log P に基づく WSKOW モデルを用いている。最近、水への溶解度を推定するダイレクトフラグメント定数 (direct fragment constant) 法が開発された (Myrdal et al. 1995; Meylan and Howard 1996; Kuhne et al. 1995)。

## 環境中運命推定法

### 生分解

29. 生分解（すなわち、完全な無機物化つまり二酸化炭素と水への転化）は、有機化学物質の重要な環境中分解プロセスである。生分解性の予測は、生分解データの再現性がしばしば不十分であること（Howard et al. 1987）と生分解試験に用いられているプロトコールが多種多様であること（Howard and Banerjee 1984）が原因で厳しい制限を受ける。結果として、生分解率の定量的予測は構造的に関係のあるごく少数の化学物質に対して試みられているにすぎない（Howard et al. 1992）。生分解性を定量的に予測するため、フラグメント定数を用いる多数の包括的なアプローチが試みられている。
30. これらのモデルの多くは、構造／生分解性の相関のために特に開発された証拠の重みを考慮した生分解データベース（BIODEG）を用いている（Howard et al. 1986）。Boethling et al. (1994) は、試験的な BIODEG データベースと専門家による調査の結果を用いて、6 モデルを作成した（それらのモデルは BIOWIN と呼ばれる米国 EPA プログラムの中にある）が、どのモデルも同じ構造フラグメントを用いている；それらの構造フラグメントは、従来知られている「経験則」（例えば、芳香環にある塩素の数が増えると残留性が増す）から選ばれた。その他のモデルの構造フラグメントは、殆どの場合、生分解性との相関を示す従来の指標ではなく統計学的有意性によって選択された。
31. 化学物質の生分解性予測エキスパートシステムが、日本の財団法人化学物質評価研究機構によって開発されている（Hiromatsu et al., 2000）。

### 加水分解速度

32. 加水分解は、物質と水との反応であり、この反応では、水分子または水酸化物イオンが物質中の 1 原子または原子団と置き換わる。環境において通常認められる pH（すなわち pH 5～9）における化学加水分解は、ハロゲン化アルキル、アミド、カルバメート、酢酸エステル、ラクトン、エポキシド、リン酸エステル、硫酸エステル等、潜在的に加水分解可能な官能基を有する様々な化学物質にとって重要である（Neely 1985）。LFER（タフトおよびヘメット定数）法を用いたエステル、カルバメート、エポキシド、ハロゲン化アルカンの加水分解速度定数の予測方法が開発されている。この方法を用いるコンピュータプログラム（HYDROWIN）が利用可能であり、米国 EPA はこれを利用している。また、Ellenrieder および Reinhard (1988) が、付属のデータベースで十分なデータが入手可能であれば各種の pH と温度で加水分解速度を計算できる表計算プログラムを開発している。

### 大気中酸化速度（光分解の評価）

33. 大気中の殆どの気相化学物質については、光化学反応によって生成したヒドロキシルラジカルとの反応が最も重要な分解プロセスである（Atkinson 1989）。ヒドロキシルラジカルとの反応性を推定する方法は従来一般的にフラグメント定数法か分子軌道計算によるものであった。最多数の化学物質（641）に対して妥当性が確認されている方法は、アトキンソンのフラグメント官能基（Atkinson fragment and functional approach）法（米国 EPA が用いているモデルすなわち AOPWIN で用いられている方法）であるが、これよりも化学物質の数ははるかに限られているものの、分子軌道法も有望な結果を残している。

## 生態毒性エンドポイントの推定手法

34. 1979 年以降、米国EPAは、魚類、水生無脊椎動物、および藻類に対する水生毒性について(Q)SARを開発し用いている (US EPA 1994b,c)。それらの (Q) SARは、米国EPAのウェブサイト [www.epa.gov/opptintr/newchms](http://www.epa.gov/opptintr/newchms) (ECOSARボタンをクリック) から無償で入手可能なソフトウェアプログラム (ECOSAR) に組み込まれている。別の水生毒性推定プログラムも入手可能である (Environment Canada, 2000)。
35. ECOSARでは、水生毒性を予測するために分子量、分子構造、およびlog K<sub>ow</sub>が用いられる。予測値はある化学物質クラスの 1 物質以上の実測データに基づいている。データ (毒性実測値) を分子量およびlog K<sub>ow</sub>と相関させ、同一の化学物質クラスに属する別の化学物質の水生毒性を予測するのに用いることが可能な回帰式を導出する。ECOSARには多数の化学物質クラスに対する回帰式が含まれている (>50 - 全詳細リストについては下記のインターネットサイトを参照: [www.epa.gov/opptintr/newchms/chemcat.htm](http://www.epa.gov/opptintr/newchms/chemcat.htm))。これらの化学物質クラスは下記の主要 4 領域に区分可能である:
- 1) 反応性がなくイオン化もしない中性有機物質;
  - 2) 反応性とイオン化性があり、「過剰毒性」(神経器官毒性に関連した麻酔作用を超える毒性) を示す有機物質;
  - 3) 界面活性剤およびポリカチオンポリマー等の界面活性有機化合物; および
  - 4) 有機金属を含む無機化合物。
36. 従って、特定の化学物質に ECOSAR を用いるには、下記の事項に基づいて適当な SAR を選択する必要がある: 化学構造、化学物質クラス、log K<sub>ow</sub> 予測値 (CLOGP 版を用いる)、分子量、物理的状态、水への溶解度、分子量 1000 あたりの炭素数、エトキシレートの数、またはその両方、およびアミン窒素の割合 (%) またはカチオン電荷数、またはその両方。回帰式は化学物質に特有であることと、回帰式は生物種毎に異なる可能性があること (魚類 vs. ミジンコ vs. 藻類) から、最も重要な要因は化学物質クラスの特定である (USEPA 1994b)。
37. ECOSAR を用いた候補 HPV 化学物質の水生毒性 (魚類、植物、および無脊椎動物に対する) の評価方法についての手引きは、以下の通りである。
- 1) 化学構造を特定し、CLOGP版を用いてSMILES<sup>5</sup>表記に変換する;
  - 2) 適当な物理化学性状を特定する: 水生毒性濃度 (すなわち EC50) の予測には、物理的状态、融点、水への溶解度、蒸気圧、および K<sub>ow</sub> が必要である。化学物質の水との反応性が高い場合には (例えば加水分解半減期が 1 時間未満)、加水分解生成物の毒性を推定することを検討する。
  - 3) 当該化学物質にどのECOSAR化学物質クラスが最も適合するかを決定する<sup>6</sup>; および
  - 4) ECOSAR プログラムを使って、候補化学物質の水生毒性プロファイルを作成する。

## 健康への影響に関するエンドポイントの推定手法

38. Hulzebos et al. (1999)は、人への毒性エンドポイントに関する QSAR についての文献のレビューを行い、利用可能な推定手法を、ルールベースシステム (例えば、HazardExpert, DEREK); 統計ベース

<sup>5</sup> SMILES (Simplified Molecular Information and Line Entry Systems)は、コンピュータプログラムに入力しやすい文字列に化学構造を変換するのに用いられる。詳細については、Weininger (1998)または下記のウェブサイトのいずれかを参照: [www.daylight.com](http://www.daylight.com) または <http://esc.syrres.com>。

<sup>6</sup> 各ECOSAR化学物質クラスを裏付ける様々なデータポイントがある。ユーザーは、特定の化学物質および選択された化学物質クラスに対してECOSARの結果を適用できるかどうかを決定するためにこれらの背景データを精査することが望ましい。

システム (TOPKAT, MULTICASE) ; および両者併用システム (RASH) の 3 群に区分した。ルールベース SAR は、推定される作用機序別に化学物質をカテゴリーに分類することに基づいているが、統計ベース SAR は、化学物質の活性を予測するのに統計学的に導出した記述子を用いるので、均質でない化学物質群に適用できる可能性がある。

39. Hulzebos et al.は、SAR と個々の健康に関するエンドポイントを相関づけるには妥当性の確認をもつと行う必要があると述べている。OECD HPV 化学物質点検プログラムの目的 – すなわち HPV の有害性を十分に特定するには、科学的に透明性があれば、また専門家の判断が併せて行われるのであれば、優先度の設定には上述のモデルで十分なケースもある。
40. しかし、OECD HPV 化学物質点検プログラムでは、健康に関するエンドポイントに SAR を使用する機会がある。健康に関するエンドポイントの複雑さと多くのモデルに存在する不確実性の大きさを考えて米国 EPA は歴史的に、新規化学物質の評価を行う際、健康への影響を予測するために、専門家の判断と最近接類似化学物質を併用する SAR 手法を用いている。OECD HPV 化学物質点検プログラムでも同様の手法を採ることが可能である。
41. 目標は、HPV 化学物質を試験する必要性を決定するために利用できる類似化学物質の毒性データを見つけることである。これは、エンドポイント毎にケースバイケースで行うのが最良である。
42. 妥当な類似化学物質は、構造が酷似しており同一の官能基を有しているべきである。さらに、当該化学物質とその類似化学物質で下記の変数を比較すべきである：物理化学性状 - 物理的状态、分子量、log  $K_{ow}$ 、水への溶解度；吸収能、生物活性の作用機序、および代謝経路／代謝速度。これらの変量の殆どについて HPV 化学物質と推定類似化学物質が高相関であれば、SAR 手法が妥当で容認可能となる可能性が増す。
43. 化学物質間の毒性学的類似性を証明する共通の毒性試験が存在すると（つまり、必ずしも SIDS エンドポイントではないが、類似化学物質と HPV 候補化学物質の両方を用いて行われた試験があると）、代理データの利用に対して説得力の大きな根拠を作ることができる。
44. 個々の化学物質を特定するための代理データの利用例を以下に示す：
  - 1) *in vivo* では基本的に同一な化学物質。例えば、アニオンまたはカチオンが同一である各種の塩。これらの塩は *in vivo* では完全に解離しているはずであり、毒性への対イオンの寄与はそれ以上大きく（小さく）ないはずである。
  - 2) 試験が実施されている化合物（1 種以上）に代謝される化学物質。代謝は迅速かつ完全でなければならない。
  - 3) 構造上の差が、毒性に影響があるとは考えられないような小さな差である化学物質。官能基は全て同一でなければならない。

## 要約

45. 表 2 に、これまで考察してきた SAR モデルの要約を示す。

表 2： 各SIDSエンドポイントについて入手可能なSARモデルのリスト（抜粋）<sup>1</sup>

| SIDS<br>カテゴリー             | SIDS エンドポイント                | SAR モデル                        | 必要なインプット               | モデルの入手可能性                                                                                                                             |                                                                                                         |
|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 物理化学性状 <sup>2</sup>       | 融点                          | MPBPVP                         | CAS #および／または SMILES 表記 | Syracuse Research Corp (SRC)<br>より下記のウェブサイトにて<br>入手可能：<br><br><a href="http://esc.syrres.com/~esc1/">http://esc.syrres.com/~esc1/</a> |                                                                                                         |
|                           | 沸点                          |                                |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 蒸気圧                         |                                |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 分配係数 (log K <sub>ow</sub> ) | KOWWIN                         |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 水への溶解度                      | WSKOW                          |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
| 環境中運命および経路 <sup>2,3</sup> | 光分解                         | AOPWIN                         |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 水中での安定性                     | HYDROWIN                       |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 生分解                         | BIOWIN<br>日本のCERI <sup>4</sup> |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
| 生態毒性試験                    | 魚類、水生無脊椎動物、藻類に対する急性毒性       | ECOSAR                         |                        |                                                                                                                                       | 下記のサイトからダウンロード可能：<br><br><a href="http://www.epa.gov/opptintr/newchms">www.epa.gov/opptintr/newchms</a> |
| 人の健康への影響                  | 急性毒性                        | 専門家の判断を用いる最近接類似化学物質分析（本文参照）    |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 一般毒性（反復投与）                  |                                |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 一般毒性（遺伝子および染色体に対する影響）       |                                |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |
|                           | 生殖／発生毒性                     |                                |                        |                                                                                                                                       |                                                                                                         |

<sup>1</sup> これは、入手可能なSAR/QSARモデルの包括的な調査ではない。このリストは、情報が入手可能になり次第更新される。

<sup>2</sup> Estimations Programs Interfaceプログラム（Windows版）（EPIWIN）は、米国EPAにより、様々なエンドポイントに関するPMN提出物に応用されている（補遺C）。

<sup>3</sup> 移動/分配は、このカテゴリーのもう 1 つのSIDSエンドポイントである（Mackay et al., 1996, Env. Tox. Chem. [15][9]: 1627-1637 を参照）。

<sup>4</sup> 日本の化学物質評価研究機構（CERI）が開発したエキスパートシステム（Hiromatsu et al., 2000）。

## 参考文献

Atkinson, R. 1989. Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of the hydroxyl radical with organic compounds. *J. Phys. Chem. Ref. Data Monograph No. 1*. American Institute of Physics & American Chemical Society, New York, NY, USA.

Banerjee, S. and P.H. Howard. 1988. Improved estimation of solubility and partitioning through correction of UNIFAC-derived activity coefficients. *Environ. Sci. Technol.* 22:839-841.

Boethling, R.S., P.H. Howard, W.M. Meylan, W. Stiteler, J. Beauman and N. Tirado. 1994. Group contribution method for predicting probability and rate of aerobic biodegradation. *Environ. Sci. Technol.* 28:459-465.

Bodor, N., Z. Gabanyi and C.K.Wong. 1989. A new method for the estimation of partition coefficient. *J. Amer. Chem. Soc.* 111:3783-3786.

Bodor, N. and M.J. Huang. 1992. An extended version of a novel method for the estimation of partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* 81:272-281.

欧州共同体委員会、1996 年。新規化学物質のリスクアセスメントに関する委員会指令 93/67/EECおよび既存化学物質のリスクアセスメントに関する委員会規則 (EC) No. 1488/94。欧州共同体委員会、出版局、ルクセンブルク。ECBのホームページでも入手可能。<http://ecb.ei.jrc.it/existing-chemicals/>

Environment Canada. 2000. Environmental Categorization for Persistence, Bioaccumulation and Inherent Toxicity of Substances on the Domestic Substances List Using QSARs. Final Report, July 2000

Ellenrieder, W. and M. Reinhard. 1988. Athias - an information system for abiotic transformations of halogenated hydrocarbons in aqueous solution. *Chemosphere* 17:331-44.

Hansch, C. and A.J. Leo. 1979. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*. Wiley, New York, NY, USA.

Hansch, C. and A. Leo. 1995. *Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. American Chemical Society, Washington, DC, USA.

Hansch, C., A. Leo and D. Hoekman. 1995. *Exploring QSAR: Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants*. American Chemical Society, Washington, DC, USA.

Hilal, S.H., L.A. Carreira and S.W. Karickhoff. 1994. Estimation of chemical reactivity parameters and physical properties of organic molecules using SPARC. In *Quantitative Treatments of Solute/Solvent Interactions: Theoretical and Computational Chemistry* Vol. 1 Pub. City, St, USA pp 291-353. Elsevier, New York, NY, USA.

Hiromatsu, K., Y. Yakabe, K Katagiri, and T. Nishihara. 2000. Prediction for biodegradability of chemicals by an empirical flowchart. *Chemosphere* (in press).

Howard, P.H. and S. Banerjee. 1984. Interpreting results from biodegradability tests of chemicals in water and soil. *Environ. Toxicol. Chem.* 3:551-562.

- Howard, P.H. and W.M. Meylan. 1997. *Prediction of Physical Properties, Transport, and Degradation for Environmental Fate and Exposure Assessments*. IN: Quantitative Structure-Activity Relationships in Environmental Sciences VII., edited by F. Chen and G. Schuurmann. SETAC Press, Pensacola, FL. Pages 185-205.
- Howard, P.H., A.E. Hueber and R.S. Boethling. 1987. Biodegradation data evaluation for structure/biodegradability relations. *Environ. Toxicol. Chem.* 6: 1-10.
- Howard, P.H., R.S. Boethling, W.M. Stiteler, W.M. Meylan, A.E. Hueber, J.A. Beauman and M.E. Larosche. 1992. Predictive model for aerobic biodegradability developed from a file of evaluated biodegradation data. *Environ. Toxicol. Chem.* 11:593-603.
- Howard, P.H., A.E. Hueber, B.C. Mulesky, J.C. Crisman, W.M. Meylan, E. Crosbie, D.A. Gray, G.W. Sage, K. Howard, A. LaMacchia, R.S. Boethling and R. Troast. 1986. BIOLOG, BIODEG, and fate/expos: new files on microbial degradation and toxicity as well as environmental fate/exposure of chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.* 5:977-80.
- Hulzebos, E.M., P.C.J.I. Schielen, and L. Wijkhuizen-Maslankiewicz. 1999. *(Q)SARs for human toxicological endpoints: a literature search*. A report by the RIVM (Research for Man and Environment), The Netherlands, RIVM Report 601516.001
- Kuhne, R., R.-U. Ebert, F. Kleint, G. Schmidt and G. Schuurmann. 1995. Group contribution methods to estimate water solubility of organic chemicals. *Chemosphere* 30:2061-2077.
- Krzyzaniak, J.F., P.B. Myrdal, P. Simamora and S.H. Yalkowsky. 1995. Boiling and melting point prediction for aliphatic, non-hydrogen-bonding compounds. *Ind. Eng. Chem. Res.* 34:2530-2535.
- Lyman, W.J., W.F. Reehl and D.H. Rosenblatt. 1990. *Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds*. American Chemical Society, Washington, DC, USA.
- Meylan, W.M. and P.H. Howard. 1995. Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* 84:83-92.
- Meylan, W.M. and P.H. Howard. 1996. Water Solubility Estimation by Base Compound Modification: Current Status. Syracuse Research Corp., Environ. Sci. Center. Prepared for U.S. Environ. Protection Agency: Contract No. 68D20141. Washington, DC.
- Myrdal, P.B., A.M. Manka and S.H. Yalkowsky. 1995. AQUAFAC 3: Aqueous functional group activity coefficients; Application to the estimation of aqueous solubility. *Chemosphere* 30:1619-1637. Neely WB. 1985. Hydrolysis. In: W.B. Neely and G.E. Blau, eds. *Environmental Exposure from Chemicals* Vol I. CRC Press, Boca Raton, FL, USA. pp. 157-73.
- Niemi, G.J., S.C. Basak, G.D. Veith and G. Grunwald. 1992. Prediction of octanol-water partition coefficient (Kow) with algorithmically derived variables. *Environ. Toxicol. Chem.* 11:893-900.
- OECD Organisation for Economic Co-Operation and Development. 1994. U.S. EPA/EC Joint Project on the Evaluation of (Quantitative) Structure Activity Relationships, OECD Report No. OECD/GD/(94) 28, Paris, France.

OECD, 2000. Organisation for Economic Co-operation and Development, Environment Directorate, July 2000. Chapter 6. Use of QSAR. In: Draft Proposal for a revised draft guidance document on the use of the harmonized system for the classification of chemicals which are hazardous to the aquatic environment. OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 24. Paris, France.

Perrin, D.D., B. Dempsey and E.P. Serjeant. 1981. *pKa Prediction for Organic Acids and Bases*. Chapman and Hall, New York, NY, USA.

Sasaki, Y., H. Kubodera, T. Matsuzaki and H. Umeyama. 1991. Prediction of octanol/water partition coefficients using parameters derived from molecular structures. *J. Pharmacobio.-Dyn.* 14:207-214.

Simamora, P. and S.H. Yalkowsky. 1994. Group contribution methods for predicting the melting points and boiling points of aromatic compounds. *Ind. Eng. Chem. Res.* 33:1405-1409.

Stein, S.E. and R.L. Brown. 1994. Estimation of normal boiling points from group contribution. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 34:581-587.

USEPA. 1994a. U.S. EPA/EC Joint Project on the Evaluation of (Quantitative) Structure Activity Relationships, Washington, DC: Office of Pollution Prevention and Toxics, US EPA, EPA Report No. EPA 743-R-94-001.

USEPA. 1994b. Estimating toxicity of industrial chemicals to aquatic organisms using SAR, 2nd edition. OPPT. EPA 748-R-93-001. Available from National Center for Environmental Publication and Information, 1-800-490-9198.

USEPA. 1994c. ECOSAR: A Computer Program for Estimating the Ecotoxicity of Industrial Chemicals (EPA-748-R-93-002). Available from National Center for Environmental Publication and Information, 1-800-490-9198.

Weininger, D. 1988. A Chemical Language and Information System. 1. Introduction to Methodology and Encoding Rules. *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* (28):31-36.

Yalkowsky, S.H. and S. Banerjee. 1992. *Aqueous Solubility Methods of Estimation for Organic Compounds*. Marcel Dekker, Inc. New York, NY, USA.



## 補遺 A

### スクリーニング用情報データセット (SIDS)

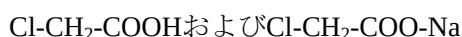
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | SIDS エンドポイント                |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|
| SIDS カテゴリー                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 試験／推定エンドポイント                | OECDテストガイドライン<br>(または同等のもの) <sup>1</sup> |
| 物理化学性状                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 融点                          | OECD 102                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 沸点                          | OECD 103                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 蒸気圧                         | OECD 104                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 分配係数 (log K <sub>ow</sub> ) | OECD 107, 117                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 水への溶解度                      | OECD 105, 112                            |
| 環境中運命および経路                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 光分解性                        | -                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 水中での安定度                     | OECD 111                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 生分解性                        | OECD 301, 302                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 移動／分配                       | EQCモデル <sup>2</sup>                      |
| 生態毒性試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 魚類急性毒性                      | OECD 203                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 水生無脊椎動物急性毒性                 | OECD 202 <sup>3</sup>                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 水生植物急性毒性                    | OECD 201 <sup>3</sup>                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 水生無脊椎動物慢性毒性試験<br>(しかるべき場合)  | OECD 211 <sup>3</sup>                    |
| 人の健康への影響                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 急性毒性                        | OECD 401-403, 420, 423, 425              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 一般毒性 (反復投与)                 | OECD 407-413, 422                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 一般毒性<br>(遺伝子および染色体への影響)     | OECD 471-486                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 生殖毒性                        | OECD 415, 416, 421, 422                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 発生毒性                        | OECD 414, 421, 422                       |
| <sup>1</sup> 収載したエンドポイントの一部については、OECDテストガイドラインに代わる同等の試験ガイドラインがあることが認識されている。例えば、米国EPA、ASTM等から出ているガイドラインがある。ここでは例示のためにOECDテストガイドラインを収載した。<br><sup>2</sup> このモデルは、トレント大学（カナダ、オンタリオ州）からオンラインで入手可能である：<br><a href="http://www.trentu.ca/envmodel">http://www.trentu.ca/envmodel</a><br><sup>3</sup> OECDは上記ガイドラインを更新中である。 |                             |                                          |

## 補遺 B

このセクションで提示する例は、OECD SIDS の実例であり、本文書の本文中で考察し図 1 に図示したプロセスのステップ 4 でとることができたステップである。

### 1. 酸と塩の対

#### クロロ酢酸／ナトリウム塩



このケースでは、酸も塩も共に HPV 化学物質として特定された。データ収集ステップで各化学物質について個々に既存データパッケージ (dossier) が作成されたが、入手可能なデータは殆どのエンドポイントについてこの酸とその塩が同等であるという立場を裏付けていた；例えば、この酸の pKa が 2.8 であるということは、環境関連 pH 値の水系でこれらの物質は実質的に完全に解離していることを示唆していた。この酸に対して報告されている皮膚腐食性等について、しかるべき場合には、差異が実測されるまたは差異が存在する可能性があるというコメントがあった。(注記：皮膚刺激は正式な SIDS エンドポイントではないが、これは有害性を評価する際に非 SIDS 情報を考慮することの価値を示している。)

特定のエンドポイントについて、いずれかの化学物質についてデータが入手可能であれば、有害性評価の目的には十分であると考えられた。従って、発生毒性データは塩でのみ入手可能であったが、この対の評価には十分と考えられた。この酸と塩の対について入手可能なデータを合わせたところ全 SIDS エンドポイントを網羅していたので、試験は一切不要と考えられた。「モノクロロ酢酸とモノクロロ酢酸ナトリウムに関する SIDS 初期評価プロファイル (SIDS Initial Assessment Profile for Monochloroacetic acid and Sodium monochloroacetate)」は、国連環境計画(UNEP) International Registry of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC、現称 UNEP Chemicals) のウェブサイト <http://irptc.unep.ch/irptc/sids/sidspub.html> で入手可能である。)

### 2. 代謝生成物の利用

#### 酢酸エチル



この物質については生殖および発生への影響データは入手不可能であった。しかし当該エンドポイントについてはエタノールを用いた十分な試験があった。ラットに静脈内投与した酢酸メチルが急速に加水分解されてエタノールになることを示すデータ (Deisinger and English, 1998<sup>7</sup>) がスポンサーから提供された。酢酸エチルの半減期は 1 分未満で、その大半はエタノールに転化された。米国EPAは、エタノールに関して入手可能かつ十分なデータが酢酸エチルの生殖／発生エンドポイントの充足に十分であるというスポンサーの主張を是認した。

<sup>7</sup> Deisinger, PJ and JC English. 1998. *Pharmacokinetics of ethyl acetate in rats after intravenous administration*. Final Report. Laboratory Project ID 97-0300BT01. 米国化学品製造業者協会がスポンサーとなり、イーストマンコダック社の毒性化学研究所 (ニューヨーク州ロチェスター) で実施された。

### 3. 均質な系列

グリコールエーテル(トリエチレングリコールモノメチルおよびモノエチルエーテル) (TGME、TGEE)

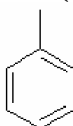


ここで、 $R = CH_3$  (TGMEの場合) および  $CH_2CH_3$  (TGEEの場合) であり、 $R' = H$ 。

これらの化合物については入手可能なデータはかなりあったが、TGEEには生殖毒性および遺伝毒性のデータがなかった。スポンサーは両エーテルと第三の類似化学物質 (モノブチルエーテル) のデータを提供し、3 化学物質全ての皮膚吸収性が非常に低く全体的な毒性が低いことを示した。この場合のSARの主張は、関連 3 化学物質のデータに基づいており、米国EPAとOECDによって是認され、追加試験は不要と見なされた。

### 4. クラス2 (混合物)

直鎖アルキルベンゼン(LAB)



ここで、 $x + y = 7-13$  および  $X = 0-7$

LAB は、OECD HPV 化学物質点検プログラムのカテゴリー分析の例として提示された [ENV/JM/EXCH(2000)2 を参照]。1 混合物のデータが、「同様の混合物」における SIDS エンドポイントの充足にどのように役立つ可能性があるかを示すため、ここにも収載する。現在流通中の LAB 製剤は 9 剤ある。それら 9 化学品は 8 つの CAS 番号のもとに分類されている。個々の製剤は、存在するアルキル誘導体の炭素鎖の長さの割合が異なっているだけである [詳細な説明については ENV/JM/EXCH(2000)2 を参照]。個々に化学的 SAR を行う立場をとると、最近接類似化学物質が得られる可能性がたくさんある [ENV/JM/EXCH(2000)2 の表 B-1、B-2、および B-3 を参照]。例えば、ナルキレン 500 またはナルキレン 500L を評価するためにアルキレート 215 について入手可能かつ十分なデータを用いることが可能であった。なぜなら、3 化学物質は全て同じような構造を有しているからである (短鎖アルキル基の割合が高い)。

## 補遺 C

物理化学性状／環境中運命推定用プログラムインターフェース (EPI) からの出力見本

SMILES: c1(C(CC)C)cc(C(CCC)C)cc(CCCC)c1

CHEM:

MOL FOR: C19H32

MOL WT: 260.47

EPI サマリー(v2.30)

### 物理性状インプット:

- ・ 水への溶解度 (mg/L):
- ・ 蒸気圧 (mm Hg):
- ・ ヘンリー定数 (atm-m<sup>3</sup>/mole):
- ・ Log Kow (オクタノール-水):
- ・ 沸点 (°C):
- ・ 融点 (°C):

### Log オクタノール-水分配係数(SRC):

- ・ Log Kow (KOWWIN v1.57 推定値) = 8.40

### 沸点、融点、蒸気圧推定値 (MPBPWIN v1.26):

- ・ 沸点 (°C) : 321.72 (改変スタイン-ブラウン(Adapted Stein & Brown)法)
- ・ 融点 (°C) : 63.19 (平均または加重融点)
- ・ 蒸気圧 (mm Hg、25 °C) : 0.000269 (修正グレイン(Modified Grain)法)

### log Kow からの水への溶解度推定値 (WSKOW v1.27):

- ・ 水への溶解度 (25°C (mg/L): 0.00139
  - 使用した log Kow: 8.40 (推定)
  - 無融点方程式を使用

### ヘンリーの法則定数(25°C) [HENRYWIN v3.00]:

- ・ 結合法: 1.23E-001 atm-m<sup>3</sup>/mole
- ・ 原子団法: 2.62 E-001 atm-m<sup>3</sup>/mole

### 迅速生分解の可能性 (BIOWIN v2.62):

- ・ 線形モデル: 0.8960
- ・ 非線形モデル: 0.9471

**エキスパートサーベイ生分解度 (Expert Survey Biodegradation) の結果:**

- ・ 最終生分解性サーベイモデル(Ultimate Survey Model): 2.6974 (週-月)
- ・ 初期生分解性サーベイモデル(Primary Survey Model): 3.5354 (日-週)

**大気中酸化 (25°C) [AopWin v1.85]:**

- ・ ヒドロキシルラジカル反応:
  - 総 OH 速度定数= 40.3011 E-12 cm<sup>3</sup>/分子-秒
  - 半減期 = 0.265 日 (12 時間日; 1.5E6 OH/cm<sup>3</sup>)
  - 半減期 = 3.185 時間
- ・ オゾン反応
  - オゾン反応はないと推定される

**土壌吸収係数 (PCKOCWIN v1.62):**

- ・ K<sub>oc</sub>: 2.958E+005
- ・ log K<sub>oc</sub>: 5.471

**水中における塩基／酸触媒加水分解 (25°C) [HYDROWIN v1.62]:**

- ・ この構造の速度定数の推定は不可能

**Log K<sub>ow</sub> からの BCF 推定値 (BCFWIN v2.0):**

- ・ Log BCF = 2.894 (BCF = 782.5)
  - 使用した log K<sub>ow</sub>: 8.40 (推定値)

**水からの揮発性:**

- ・ ヘンリー定数: 0.262 atm-m<sup>3</sup>/mole (原子団 SAR 手法により推定)
- ・ モデル河川からの半減期: 4.721 時間
- ・ モデル湖沼からの半減期: 153.3 時間 (6.389 日)

**廃水処理における除去:**

- ・ 総除去率: 94.14%
- ・ 総生分解率: 0.77%
- ・ 総汚泥吸収率: 92.62%
- ・ 総空中放散率: 0.76%