

### C. OECDにおけるカテゴリーアプローチの活動報告

近年、OECD 加盟国における化学物質の安全性評価に対する関心が一段と高まっている。欧州では、従来の制度体系を大きく変更する REACH やその運用のための新たな組織である欧州化学品庁の設置、米国では、拡大 HPV 計画の実施、日本では日本版チャレンジプログラムの開始など新たな取り組みが開始つつある。OECD においても、2005 年の既存化学物質タスクフォースにおいて 2010 年までの新たな既存化学物質点検プログラムが同意された。

これらのプログラムには、共通の課題がある。既存化学物質は OECD に登録された高生産量化学物質 (HPVC) だけで約 5000 物質が存在し、これらの物質についての安全性試験の実施には、多額の費用と時間が必要であるという点である。また、動物愛護の観点から、いかに動物実験を少なくするかという点も共通の課題である。

これらの課題を解決するため、各国が現在、開発をすすめ、もしくは活用している手法の一つがカテゴリーアプローチである。たとえば、カテゴリーアプローチにおいて、28 日間反復投与試験をわずか 1 物質について 1 試験省略することができるだけでも、数千万円の費用を節約することが可能であり、そのメリットは極めて大きい。このため、各国、産業界、環境 NGO いずれもが、科学的観点からの開発の推進及び当該手法の国際的コンセンサスの一致が強く期待されている。

このような背景を踏まえ、OECD では、既存化学物質点検プログラムにおいて各国のカテゴリーアプローチの経験等を基礎に、カテゴリーアプローチの開発、利用の検討を行っている。具体的には、

- 1) 各国の専門家からなる SIAM において、現在の知見に基づき、カテゴリーアプローチの原則を、OECD HPV manual の一部としてとりまとめた。
- 2) SIAM において実際にこれらの原則を活用し、2005 年 12 月までに 82 カテゴリー (451 物質) が OECD HPV プログラムに登録され、そ

のうち、35 カテゴリー (179 物質) について評価がとりまとめられた。

- 3) カテゴリーアプローチの重要なツールである QSAR 手法の開発、利用を推進。QSAR 利用に関する原則を検討する委員会は 2004 年 9 月に QSAR のバリデーション原則をとりまとめるとともに、新たに行政的な利用を促進するための諸検討をはじめた。

さらに、これらの検討をとおして、今後の課題として

- 1) 代替化学物質 (surrogate chemical) からの読みかえ (read across) の信頼性を決定するための定性的、定量的クライテリアの策定
- 2) カテゴリー内のデータの読みかえ (read across) の信頼性などカテゴリーの適切性を決定するための定性的、定量的クライテリアの策定
- 3) 1)、2) のクライテリアを OECD (Q) SAR Application Toolbox へ適用

などが明らかになってきている。

また、上述したようにカテゴリーアプローチ及び QSAR は各国それぞれにおいて重要な課題として、開発や利用がすすめられている。

本報告では、概述した OECD や各国における活動の詳細、カテゴリーアプローチの評価結果のまとめ、解析及び問題点の整理などを以下の観点に基づき整理する。この結果はカテゴリーアプローチの国際的な現状把握、今後の日本におけるカテゴリーアプローチの研究及び行政活用に資するものと考えている。

- 1) OECD におけるカテゴリーアプローチに関する最近の活動概要  
(OECD HPV プログラム以外の OECD の関連する活動、会合やワークショップを含む)
- 2) OECD 高生産量化学物質点検プログラム (OECD HPV プログラム) におけるカテゴリーアプローチの具体的な利用や応用の状況
- 3) OECD 加盟国におけるカテゴリーアプローチ

の現状

#### 4) まとめ

##### 1. OECDにおけるカテゴリーアプローチに関する最近の活動概要

以下に OECD におけるカテゴリーアプローチに関する主な最近の活動概況を示す。また、カテゴリーアプローチに関連する QSAR についてもその活動概況を示す。

なお、OECD におけるカテゴリーアプローチの主な検討は、化学品プログラムにおいて化学品合同会合、既存化学物質タスクフォース及び専門家会合である SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting) で実施されている。また、カテゴリーアプローチとの関連の深い QSAR については、QSAR 利用に関する原則を検討する委員会が検討を実施している。これらの委員会については、参考を参照されたい。

##### 1) カテゴリーアプローチ

● OECD は第 35 回化学品合同会合の勧告を受けて、2004 年 1 月にブリュッセルにおいて化学品カテゴリーの開発と使用に関するワークショップ (OECD Workshop on the Development and Use of Chemical Categories in the HPV Chemicals Programme (Brussels, Belgium, 29-30 January 2004)) を開催した。

ワークショップでは、多くの時間をケーススタディの紹介とそれについての議論に費やした。これは、個々の化学物質カテゴリーの作成や評価に使用された様々な原則を確認すること、個々のケーススタディの得られた経験を明確にすること、これらをとおして新たなガイダンスの必要性を検討することなどである。

また、参加者が健康グループと環境グループに別れ、それぞれワークショップの事例をとして OECD HPV マニュアルの変更点などについて議論を行った。(具体的な成果については、OECD HPV マニュアルに記載されているため、ここでは省略する。)

● その後、ワークショップの成果をもとにドラフティンググループ、2004 年 10 月の SIAM19 で検討が行われ、2005 年 5 月に OECD HPV マニュアルを改訂している。

##### 2) QSAR

● OECD の QSAR に関する主なプロジェクトとしては、以下の 3 つをあげることができる。

－行政利用のための (Q)SAR モデルのバリデーションに関する OECD 原則。(これは、2004 年 11 月に開催された第 37 回合同会合においてとりまとめられている。)

－現在の (Q)SAR の行政的な利用の方法を調査し、(Q)SAR バリデーションガイダンスを作成すること。

－(Q)SAR Application Toolbox を作成することである。

● これらの検討を図るため、2005 年に 7 月に (Q)SAR ステアリンググループが設置され、2005 年 12 月には、

－(Q)SAR の行政利用のためのケーススタディ報告案

－(Q)SAR バリデーションガイダンス文書案

－(Q)SAR Application Toolbox の主な構成が議論された。

● ケーススタディ報告案は 2006 年の第 2 四半期までに合同会合において承認が得られるよう検討がすすめられている。(Q)SAR バリデーションガイダンス文書案については、ステアリンググループが改正のための勧告案を作成したところである(内容等の詳細は、3. を参照のこと)

● また、第 14 回既存化学物質タスクフォースでは、各国の専門家が (Q)SAR モデルの使用経験を共有していくため、今後 SIAM において (Q)SAR モデルをパイロット的に使用し、事例を収集していくことに同意した。今後、約 50 物質についての

事例を収集し、ワークショップを開催し、OECD HPV マニュアルに収載していくことを予定している。

[参考]

#### 1) SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting)

1990 年来、OECD は、加盟各国での既存化学物質の安全性点検には時間と多額の費用を必要とするため、加盟各国が試験の重複を避け、必要な試験を分担して実施し、各国共通でデータを利用する HPV/SIDS (High Production Volume Chemicals/ Screening Information data set) プログラムを行っている。このプログラムの中心的な機能が加盟国を代表する専門家から構成され、産業界、環境 NGO、世界保健機関 (World Health Organization) などの関連国際機関がオブザーバーとして参加する SIAM (SIDS Initial Assessment Meeting) である。

カテゴリアプローチを用いた既存化学物質の実際の評価は SIAM で実施されている。

位置づけは、既存化学物質プログラムを担当する既存化学物質タスクフォースの下におかれている専門家会合。

#### 2) QSAR ステアリンググループ

専門家会合により、行政利用のための (Q) SAR モデルのバリデーションに関する OECD 原則がとりまとめられたことを受けて第 37 回合同会合が上記の作業計画の各項目の進捗を管理するために (Q) SAR に関する AD Hoc Group を設置することに同意。 (Q) SAR に関する AD Hoc Group の中から作業効率を高めるため少人数のメンバーによる QSAR ステアリンググループを設置することとなった。

位置づけは、行政担当者のメンバーの出席者が多い既存化学物質タスクフォースの下におかれている専門家会合。

2. OECD 高生産量化学物質点検プログラム (OECD HPV プログラム) におけるカテゴリアプローチの具体的な利用や応用

#### 1) OECD カテゴリアプローチ手法の位置づけ —高生産量化学物質点検マニュアル

上述の SIAM は、OECD における化学物質の安全性評価の手続きや原則をまとめた高生産量化学物質点検マニュアル (Manual for Investigation of HPV Chemicals) を作成、改訂するとともに、同マニュアルに基づき、原則として OECD 高生産量化学物質\*を対象に安全性評価を行っている。

OECD の高生産量化学物質点検マニュアルの概要は以下のとおりであり、カテゴリアプローチの原則は、

- 3.2 Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in HPV Chemicals Programme
- 3.3 Guidance for the Use of Structure-Activity Relationships (SAR) in the HPV Chemicals Programme

に記述されている。

なお、同マニュアルは、科学技術の進歩や国際的なコンセンサスの進捗を踏まえ、適宜、更新されており、最新の状況は以下のホームページにおいて公表されている。

\*1 か国で年間 1 万トン以上、複数国で 1 カ国 1 千トン以上生産されている既存化学物質。2004 年時点で約 5000 物質が登録されている。(参照 OECD HPV 2004 List :

<http://www.oecd.org/dataoecd/55/38/33883530.pdf>)

—Publicly available

- [http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en\\_2649\\_34379\\_1947463\\_1\\_1\\_1\\_37465,00.html](http://www.oecd.org/document/7/0,2340,en_2649_34379_1947463_1_1_1_37465,00.html)

Or

- [www.oecd.org/env/existingchemicals](http://www.oecd.org/env/existingchemicals)

[参考] OECD 高生産量化学物質点検マニュアルの

## 概要

- Description of OECD Work on Investigation of High Production Volume Chemicals
- 1. Procedures
- 2. Data Gathering and Testing: SIDS, the SIDS Plan and the SIDS Dossier
  - SIDS, the SIDS Plan and the SIDS Dossier
  - Annex 1 Guidance for completing a SIDS Dossier
  - Annex 2 Guidance for entering data into SIDS Dossiers using the IUCLID Software
- 3. Data Evaluation
  - 3.1 Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier (Reliability, Relevance and Adequacy)
  - 3.2 Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in HPV Chemicals Programme
  - 3.3 Guidance for the Use of Structure-Activity Relationships (SAR) in the HPV Chemicals Programme
- 4. Initial Assessment of Data
  - 4.1 Introduction
  - 4.2 Guidance for the Initial Assessment of Aquatic Effects
  - 4.3 Guidance for the Initial Assessment of Health Effects
- 5. Preparation of the SIDS Initial Assessment Report and SIDS Profile
  - Template for the SIDS Initial Assessment Report
- 6. Post-SIDS Work
  - 6.1 Description of Post-SIDS Activities and Procedures

- 6.2 Guidance on reporting summary information on environmental, occupational and consumer exposure
- 6.3 Provisional Guidance for the Initial Assessment of Environmental Exposure
- 6.4 Provisional Guidance for the Initial Assessment of Occupational and Consumer Exposure

## 2) カテゴリーアプローチの分類

HPV マニュアルにおいては、化学物質カテゴリーは以下のとおり定義がなされている。

構造的な類似性から、物理学的及び毒性学的性質が類似する又は規則的なパターンを示すと予想される化学物質のグループ

[参考] OECD 高生産量化学物質点検マニュアルにおける定義

- A chemical category is a group of chemicals whose physicochemical and toxicological properties are likely to be similar or follow a regular pattern as a result of structural similarity. These structural similarities may create a predictable pattern in any or all of the following parameters: physicochemical properties, environmental fate and environmental effects, and human health effects. The similarities may be based on the following:
  - a common functional group (e. g., aldehyde, epoxide, ester, metal ion, etc.); or

- the likelihood of common precursors and/or breakdown products, via physical or biological processes, which result in structurally similar chemicals (e.g., the “metabolic series approach” of examining related chemicals such as acid/ester/salt); and,
- an incremental and constant change across the category (e.g. a chain-length category).

この化学物質カテゴリーは現在までの検討の結果、マニュアルにおいては以下の6つにカテゴリー群に分類されている。今回の調査における解析等はこの分類をもとに行う。

1. Chain length (鎖長)
2. Metabolic pathway (代謝経路)
3. Chemical mixtures (混合物)
4. Isomers and their mixture (異性体とそれらの混合物)
5. Complex substances
6. Metal and metal compounds (金属及び金属塩)

### 3) 化学物質カテゴリーを作るための標準的な手続きについて

HPV マニュアルでは、以下に示す標準的な化学物質カテゴリー作成のためのプロセスを提示している(図1参照)。今回の調査における解析等はこの標準的な手続きを前提として行う。

#### Step 1: カテゴリーに含まれる化学物質の設定

2) に示した6つのカテゴリー分類のいずれかを基礎としてカテゴリーに含まれる化学物質の設定を行う。その際、カテゴリー内の化学物質の特徴の相関(The relational features of the category)、カテゴリーの適用範囲(The

applicability domain of the category) に特に留意する。必要に応じ、non-HPV もカテゴリー群の一部とする。

#### Step 2: カテゴリーに含まれる構成化学物質の既存情報収集

論文等として報告されていない情報や SIDS end point でない end point のデータも収集する必要がある。

#### Step 3: 入手データの妥当性評価

OECD Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier (OECD HPV manual 3.1)に基づき、入手データの妥当性評価を行う。

#### Step 4: データマトリックの作成

[参考参照]

#### Step 5: カテゴリーの妥当性の評価 (internal assessment の実施)

カテゴリー全体の相関関係を同定し、read-across、SAR、QSAR などを用いて、不足しているデータを推測し、データマトリックスを充足する。[参考参照]

適切なデータがあるが一定の相関関係を示さない場合は、カテゴリーとしては成立しない可能性が大きい。この場合は、一部修正を行い代替的なカテゴリー群の作成が可能かを Step 1 から再度検討する。

適切なデータがあり、一定の相関関係が示されている場合、十分なデータではないが追加試験等により一定の相関関係が示されることが予想される場合は、試験計画の策定を行う。

この際、定量的な傾向(トレンド)によく留意する必要がある。

#### Step 6: カテゴリーとしての試験計画の作成

カテゴリーとしての試験計画において透明性が重要であるが、試験データがないにもかか

わらず試験の実施の必要がないと判断した end point について、その根拠を特に明確にしておく必要がある。

また、実施する試験項目の選択に当たっては、個々の化学物質の評価よりもカテゴリ延滞の評価のために必要な試験項目を設定すべきである。

なお、試験計画が作成された段階で OECD の pre-SIAM CDG

([http://webdomino1.oecd.org/comnet/env/pre\\_siam.nsf/Welcome?openframeset](http://webdomino1.oecd.org/comnet/env/pre_siam.nsf/Welcome?openframeset)) に試験計画を示し、加盟各国等の専門家からの意見を求めることが望ましい。

#### Step 7: 必要な試験の実施

#### Step 8: カテゴリの妥当性の評価 (external assessment の実施)、データギャップの補充

新規のデータも踏まえてカテゴリの妥当性の評価を再度行う。妥当であれば SIAM で使用する SIAR 等を作成する。妥当でない場合は追加試験（ステップ5へ戻る）、カテゴリの構成の変更、カテゴリアプローチの中止などの検討を行う。

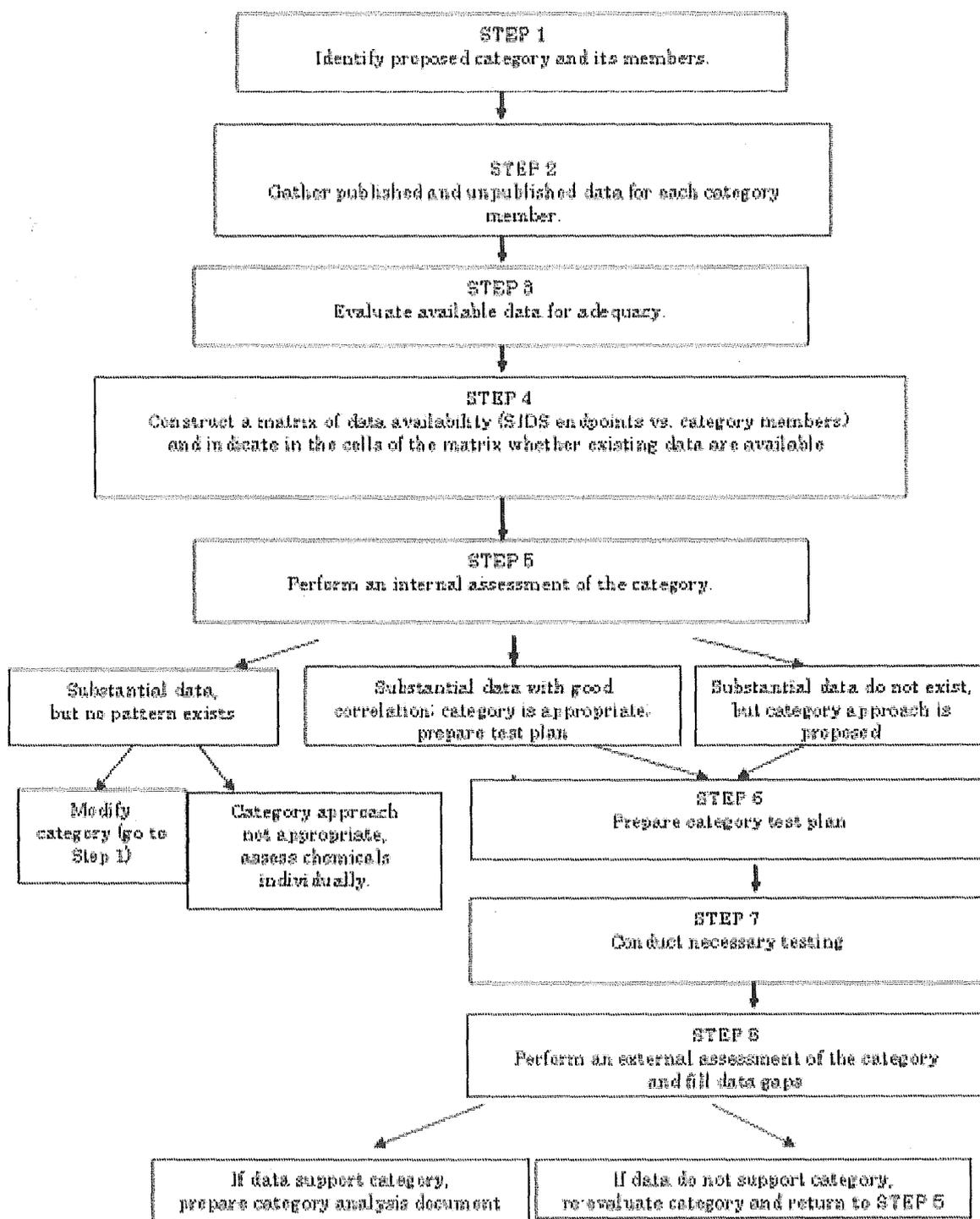
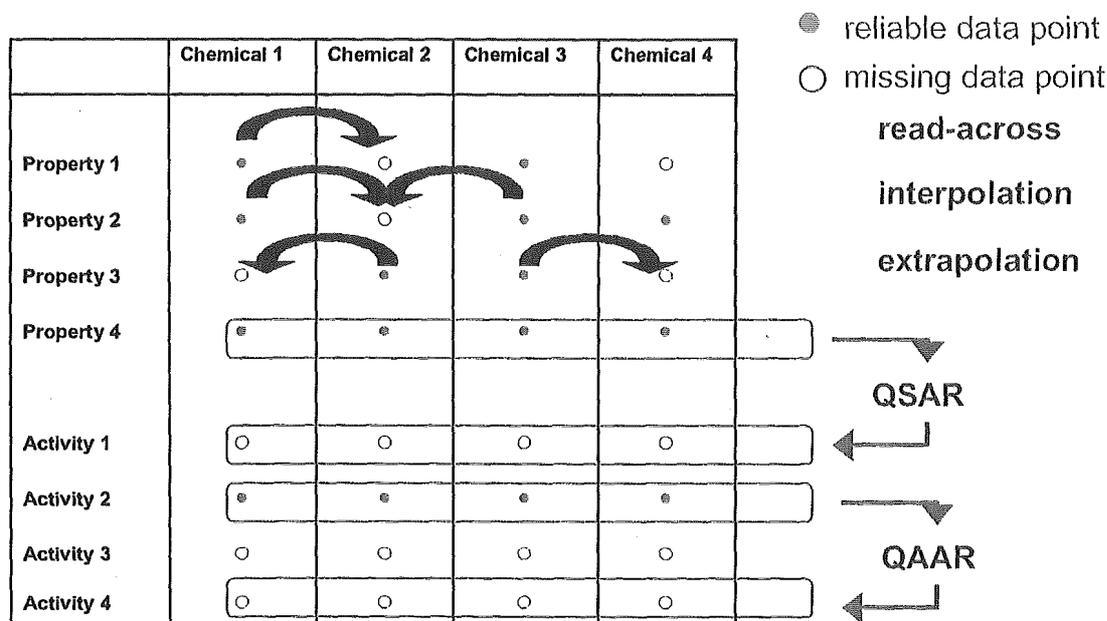


FIGURE 1: PROPOSED PROCESS FOR DEVELOPING CHEMICAL CATEGORIES

[参考] データマトリックスの作成方法

既存のデータをもとに read-across、SAR、QSAR などの手法を用いて data gap を埋めていく。図 2 参照。

Figure 2. Graphical representation of a chemical category and ways of filling in data gaps



[参考] OECD HPV manual に示されている上記に関連する重要な定義を以下に示す。

Read-across can be regarded as using data available for some members of a category to estimate values (qualitatively or quantitatively) for category members for which no such data exist.

The applicability domain of a chemical category identifies the physicochemical property space within which the chemical category is considered to be reliable. The applicability domain is a concept borrowed from the QSAR field. In the context of a chemical category, it can be considered to identify the ranges of physicochemical,

environmental, toxicological and/or ecotoxicological properties within which reliable estimations can be made of missing data points, by the use of trend analysis (interpolations and/or extrapolations), read-across, structure-activity relationships (SAR), quantitative structure-activity relationships (QSAR), activity-activity relationships (AAR) (see Annex 2 for further definitions). It can also be considered as a set of inclusion and/or exclusion rules that identify the ranges of values within which reliable estimations can be made for category members. To illustrate the concept of applicability domain, it might be observed that the category of ethylene glycols show trends in certain properties in

proportion to the chain length of the glycols, but that these trends are only applicable within a *defined* range of chain lengths.

#### 4) QSAR について

QSAR は上述した 3) で示したとおり、カテゴリアプローチの各段階で重要なツールとなっている。QSAR は、データの存在しないカテゴリの構成化学物質の end point への類推だけでなく、weight of evidence や傾向解析にも有用な場合がある。

なお、QSAR の各段階での利用方法については、OECD HPV マニュアルの 3.2.4 を参照されたい。

#### 5) OECD カテゴリアプローチの解析

[目的と解析方法]

##### 一 現状解析 I

OECD HPV プログラムにおいてカテゴリアプローチを用いて評価されているカテゴリ群（化学物質）を整理し、現在の国際的なカテゴリアプローチの使用の状況を把握する。これにより、過去にカテゴリアプローチが使用された事例が明確となり、日本における評価やガイドラインの作成の資料として活用することができる。また、今後開発されるカテゴリの検討状況も明確となり、今後 OECD HPV プログラムから得られる試験結果の予想や試験の重複を避けることなどに活用することができる。

(調査方法)

I-1 OECD HPV 2004 に記載されている約 5000 物質を対象に、OECD HPV プログラムにおいてカテゴリアプローチの使用実態を確認する。具体的には、各国からのカテゴリアプローチの登録を整理し、エクセルに入力する。

入力項目は、Category 名、Cas Number、構成

化学物質名、スポンサー国、OECD HPV プログラムにおける検討の進捗とする。[Annex 1]

I-2 また、既に SIAM において評価がなされたカテゴリ群については、別途、エクセルに上記の入力項目の他、評価がなされた SIAM、(上記 3) ステップ 7 において試験が実施された場合には) 試験項目、評価結果、(出版がなしている場合には、) 出版物の名称を入力する。[Annex 2]

I-3 カテゴリアプローチの使用の動向を各 SIAM での評価動向をもとに解析する。[Annex 3]

##### 一 現状解析 II

現況解析 I でまとめられた既に SIAM において評価がなされたカテゴリ群について、どのような根拠 (rationale) でカテゴリ群が作成されたか SIAM の記録をもとに調査し、とりまとめる。これにより、カテゴリ群と根拠の関係が具体的に明確となり、今後既存化学物質点検などで特定の物質をカテゴリに当てはめる場合などに有用である。また、今後、ガイドラインなどでカテゴリ群と根拠を関連づけて示す際の参考などに利用することができる。

(調査方法)

II-1 既に SIAM において評価がなされたカテゴリ群に属する化学物質 (約 200 物質) の評価報告書 (SIAP, SIAR) や参考文献 (SIDS Dossier) を解析し、各カテゴリ群をカテゴリとして評価した根拠をまとめる (エクセルファイルの一覧として整理する)。また、カテゴリであるにもかかわらず、その構成化学物質の中で評価結果が異なる場合には、各化学物質毎の評価根拠をとりまとめる。[Annex 4]

## 一 現状解析 III (事例調査)

現況解析 I でまとめられた既に SIAM において評価がなされたカテゴリー群のうち、現況解析 II でその根拠が今後、広く使用される可能性があるカテゴリー事例、若しくは特徴的なカテゴリー事例を示す。また、欧米でのカテゴリー事例もあわせて整理する。多くの具体的な事例がまとめられることにより、今後、産業界がカテゴリー作成を行う際や行政当局が評価を行う際の参考として活用することができる。

### (調査方法)

III-1 既に SIAM において評価がなされたカテゴリー群に属する化学物質 (約 200 物質) の評価報告書 (SIAP, SIAR) や参考文書 (SIDS Dossier) を解析し、カテゴリーアプローチの代表的な事例や特徴的な事例を一覧として提示する。また、欧米でガイドライン等に使用されている事例があればそれも一覧として提示する。[Annex 5]

## 一 問題点解析と今後のスケジュール

上述の現況解析 I ~ III をもとに問題点を解析する。科学的な問題点の解析と OECD HPV マニュアルを関連づけて問題点抽出を行うことにより、次年度以降の具体的な検討の方向性 (マニュアルの更新など) に役立てる。

### (調査方法)

IV-1 上記の現況解析の結果、OECD HPV マニュアルでカバーしきれていない分野や SIAM の議論の結果を踏まえ、現在のマニュアルでは不十分な点を解析する。

IV-2 これらの問題点をもとに、問題点解決のための具体的な方法や OECD HPV マニュアルの更新等の具体的なスケジュールなどを検討してとりまとめる。

### [解析結果]

## 一 現状解析 I

I-1: Annex 1 [The list of chemical categories and chemicals registered on the OECD HPV Programme] に解析結果を示す。

I-2: Annex 2 [The list of chemical categories and chemicals assessed at SIAM] に解析結果を示す。

I-3: Annex 3 [Overall Status of chemical categories in the OECD HPV Chemicals Programme]

に解析結果を示す。

### (解析結果要約と考察)

● 2005 年 12 月までに OECD HPV List 2004 収載の 4843 物質のうち、1116 物質が各国の OECD HPV プログラムの調査対象品目 (スポンサー品目) となっていた [Annex 3, Table 1]。そのうち、カテゴリーとしては 451 物質がスポンサー登録されており、登録されたカテゴリー数は 82 であった [Annex 1]。これは、調査対象品目の約 41% に相当する。また、特に米国、イギリス、ドイツが他国と比較してカテゴリーアプローチを多く活用している。

[参考] Table 1: Status of the HPV Chemicals

Status of the HPV Chemicals		Detailed number of chemicals	
		All chemicals	from ICCA Initiative
Information gathering and data review		415	316
SIDS Testing Plan submitted & reviewed		96	88
Draft SIAR (EU-RAR) submitted to the CDG		14	0
SIAR discussed at SIAM-21		41	29
SIAR discussed, but not finalised		11	2
SIAR assessed	not received	175	148
	Received	18	16
	available on the web	28	25
SIAR published *	UNEP	270	122
	EU	57	0
Total **		1116	743

● 2005年12月までに580物質がSIAMで評価の対象となっている。そのうち、カテゴリーで評価された物質は、179物質である。これらの評価のために35のカテゴリーアプローチが使用されている [Annex 2]。これは31%の物質がカテゴリーアプローチを利用して実際に報告書が作成され SIAM で評価されたことを示している。特に

近年の SIAM では、カテゴリーアプローチを利用した評価数が増加しており、SIAM16以降が約90% (35カテゴリー中31カテゴリー) を占めている [Table 2]。なお、次回 SIAM22 では6カテゴリーの評価が予定されている。

[参考] Table 2: Number of Chemical categories Assessed per SIAM

No. of SIAM	-15	16	17	18	19	20	21
No. of Categories	5	6	3	9	5	4	3

● カテゴリーアプローチで試験を新たに実施しているものは少なく (少なくともステップ7で事務局に連絡のある試験は少なく)、各国は上述の Step 5 の段階で試験が不要もしくはわずかなものをカテゴリーアプローチの対象にしてい

るものと考えられる [Annex 2]。

● 評価された35カテゴリーのうち、9カテゴリー (44物質) が [Candidate for further work] と結論づけられている (カテゴリーのうち、一部

の物質のみが [Candidate for further work] と結論付けられているものも含む。したがって、カテゴリーを使用した場合には、約 25%が初期評価の結果を得るために、継続的な調査が必要という結果となっている [Annex 2]。

リスト) の相当数がカテゴリー品目であることが分かる [Annex 3]。すなわち、SIAM で評価後も課題が残り、長期にわたる修正期間が必要な場合も多い。

● また、Back log list (SIAM 評価後 6 ヶ月以上、加盟国による修正に時間を要している品目

● OECD HPV プログラムに登録されたカテゴリー数は 82 (451 物質) であった。そのうち、35 カテゴリー (179 物質) が SIAM での評価が終了している。また、近年の SIAM におけるカテゴリーアプローチによる評価の増加、各国からの OECD HPV プログラムへのカテゴリーアプローチ数の登録も増加している。

これらのことから、既に各国が標準的にカテゴリーアプローチを使用し、今後、さらにその件数は増えてくるものと予想される。

他方、[Candidate for further work] は約 25%あり、また Back log list の品目数が多いことから、カテゴリーアプローチはやはり通常の評価よりも、難易度が高く、報告書を取りまとめるまでに時間を要することがわかる。

したがって、データマトリックス作成 (Step 5) の段階で、カテゴリーアプローチの設定が妥当どうかを慎重に検討を行い、Step 6 における試験計画の作成後は、OECD の pre-SIAM CDG に試験計画を示し、加盟各国等からの基本的な方向性の同意をとっておくことが必要と考えられた。

## 一 現状解析 II

II-1 : Annex 4: [The list of rationales of chemical categories assessed at SIAM] に現況解析結果を示す。

(解析結果要約と考察)

● 現況解析 1 でとりまとめた [Annex 2] を用い、既に SIAM において評価がなされた 179 物質 (35 カテゴリー) について、各化学物質の評価報告書 (SIAP, SIAR) や参考文書 (SIDS Dossier) を用いてカテゴリー化の根拠 (理由付け、rationale) を調査した [詳細 Annex 4]。

[参考] Table 3: Summary of rationales for chemical categories assessed at SIAM

Category	Rationales
Alpha-Olefins	5 種類のモノオレフィン (1-hexene, 1-octene, 1-decene, 1-dodecene, and 1-tetradecene, single medium-length (C6 -C14), even-numbered, unbranched aliphatic chain with no other functional groups.) からなるカテゴリー。健康影響については、データマトリックスからカテゴリーアプローチ実施のためには、

	<p>1) 28 日間反復投与試験 : C 鎖の短い化学物質 (1-hexene, 1-octene) については既存データが存在するが長い化学物質 (1-tetradecene) のデータが存在しないため試験が必要。</p> <p>2) 生殖発生毒性試験 : いずれの化学物質もデータが存在しないため、C 鎖の短い化学物質 (1-hexene) 、長い化学物質 (1-tetradecene) の試験が必要 と判断され試験が実施された。</p> <p>その結果をもとに中間の C 鎖をもつ化学物質について試験結果の内挿がなさ、ヒトの健康に影響を与える可能性低いとの評価がなされた。</p> <p>(参照 : OECD HPV manual example 1)</p>
Amorphous silica silicates	<p>3 種類のシリカ化合物からなるカテゴリー。化学構造、構成、製造方法が類似するとともに物理学的な性状や毒性影響も類似している。Synthetic amorphous silica (SAS) [CAS No 7631-86-9] は、すべてのシリカ化合物の混合物であり、評価も当該物質のデータを中心にしている。毒性的な懸念が示されている。</p>
Benzene, C10-C16 Alkyl derivates (LAB)	<p>当該物質は、SIAM 初期の評価であるため、カテゴリーの根拠が明確にされていないが、OECD HPV manual を参考にその根拠を記載する。</p> <p>LAB カテゴリーは 9 種類の Liner Alkylbenzene 混合物から構成されており。個々の中心となる構成成分の炭素鎖から 3 種類のサブグループ : 短い (C10-11) 、中間 (C11-13) 、長い (C13-14) に分類されている。</p> <p>健康影響については、各サブグループにおいて 1 物質が必要とされる試験結果を有しており、それらの結果から、試験を新たに実施する必要はないとされている。なお、反復投与試験に追いついては、C 鎖が長くなると毒性が強くなる傾向が認められている。</p> <p>(参照 : OECD HPV manual example 2)</p>
Benzoates	<p>ヒト健康の観点から、4 種類 (benzyl alcohol, benzoic acid and its sodium and potassium salt) からなるカテゴリー。主な根拠は 24 時間以内に同様のパターンで急速に代謝、排泄されるため。同様の特徴の全身影響が観察されている。(肝臓、腎臓など)。</p>
Butanedioic acid	<p>Disodium succinate は、Disodium succinate hexahydrate (CAS No. : 6106-21-4) から生産されるが、hexahydrate として安定である。したがって、環境影響、健康影響の観点から相違は少ないものと考えられる。多くの毒性試験が安定体である Disodium succinate hexahydrate を試験物質として利用している。</p>
Butenes	<p>ブテンカテゴリーは C4 olefin もしくは C4 olefin の混合物である 6 つの化合物から構成される。4 種の C4 olefin は構造もしくは光学異性体であり、構造的に類似している。2 つの混合物はこれらの異性体から構成されている。6 物質の物理化学的データは類似して</p>

		<p>いる。各物質が健康影響の各エンドポイントの一部の試験結果を有しており、そのデータを利用して Read Across が実施されている。 (参照：OECD HPV manual example 4)</p>
Butyl Series Metabolic Category		<p>カテゴリーは n-butyric acid (CAS No. 107-92-6), and n-butyric anhydride (CAS No. 106-31-0.) から構成される。前者は水の存在下で速やかに加水分解し後者となる。従って、後者の試験データをもとにカテゴリーアプローチにより、ヒトの健康影響（急性毒性を除く）の評価が可能である。</p> <p>なお、n-butyl acetate and n-butanol を投与すると n-butyric acid の血中濃度が上昇することがわかっており、過去の SIAM で評価されたこれらの毒性評価結果をもって当該カテゴリー物質の評価が可能とされている。</p>
Cadmium (oxide)		<p>Cadmium (i. e. cadmium metal) と Cadmium oxide をカテゴリーとして取り扱う理由は、物理化学的性状が類似していること（特に水への溶解性が低いこと）、それから暴露状況が似ているためである。両方の化合物は、いずれも生物的に活性のある形態 (i. e. ionic Cd<sup>2+</sup>) で環境などの放出されるため、同様の毒性をもつとして取り扱うことができる。</p>
Chromates		<p>当該カテゴリーは5種類の chromium (VI) 物質から構成される。環境中に放出された5種類の化学物質はすべて同様の形態となる。ヒトの健康の観点から、5種類すべてが同様の影響を有するものと考えられる。</p>
C. I. Fluorescent Brightener 28/113		<p>C. I. Fluorescent Brightener 28/113 は、potassium/sodium salt (CAS No. 70942-01-7), dipotassium salt (CAS No 71230-67-6), disodium salt (CAS No. 4193-55-9), and free acid (CAS No. 4404-43-7) からなる technical product である。当該物質には、わずかに構造が異なる様々な化学物質からのデータがデータギャップを埋めるために使用されている。</p>
Diarylide pigments	Yellow	<p>The Diarylide Yellow Pigments カテゴリーに属する化学物質は、その構造式がほとんど同じであり、相違は、外部アニリン環の置換基である。既存のデータをもとに、このカテゴリーには、既存のデータをもとに環境、生体影響、毒性影響のいずれもが同様の結果を示す可能性が大きい。</p>
Diethylene ethers	glycol	<p>このカテゴリーには、5種類の diethylene glycol ethers or acetates (DGEE, DGEEA, DGPE, DGBEA and DGHE) が含まれる。これらの物質は、同様な分子構造、官能基、代謝経路、毒性影響をもつ。過去に SIAM で評価された2物質が補足データとして、及び哺乳類試験のデータギャップを埋めるために使用された。</p>
Ethylene glycols		<p>このカテゴリーは ethylene glycol 及び the higher glycols (di-, tri-, tetra-, and penta-) からなり、構造的に類似するとともに、</p>

	<p>分子量の増加や官能基 (hydroxy moiety on each end of the molecule) によって、規則的あるいは予想どおりに物理化学的な性質が変化する。毒性影響も同様に分子量が増加するのに伴い、毒性が減少する傾向がある。既存データだけでなく、QSAR モデルにおいてもこの傾向が確認されており、試験データのない項目を補足することができることを示唆している。</p>
Gluconates	<p>Gluconate derivatives のカテゴリーである。Gluconic acid と its mineral salts は gluconate anion と cations に変化する。また、Glucono-delta-lactone (GDL), the 1,5-inner ester of gluconic acid は水を除去することにより、Gluconic acid を形成する。これらの状況から、glucono-delta-lactone, gluconic acid and its sodium, calcium and potassium salts は、代表的な分子構造や gluconate anion をもつ、カテゴリーとしてまとめて評価が可能である。</p>
High Boiling EGE's	<p>このカテゴリーには、3つの構造的に類似した高沸点のグリコールエーテルから構成されている。また、5物質の類似化合物からサポーターデータを得ている。すべてのカテゴリー化学物質とデータの豊富な類似化合物はグリコールエーテルであり、C鎖の片方の終末に第1旧アルコールを有し、他方にエーテル基を有する。(すなわち主な相違は、ethylene glycol units の数)</p>
High Molecular Weight Phthalate Esters	<p>High Molecular Weight Phthalate Ester (HMWPE) カテゴリーは、7つもしくはそれ以上の炭素原子を有する alkyl carbon を基本骨格として有するエステルから構成される。同様の構造から類似の活性を有するとしてカテゴリー化されている。</p> <p>フタル酸エステルの発生源毒性については、直鎖の数による毒性影響の差が大きいため留意が必要である。直鎖が4-6の場合には影響がでるが、今回の対象とした7つもしくはそれ以上、直鎖が炭素原子を有する場合には影響はない。</p> <p>なお、今回の評価は、以前に評価された DINP (di-isononyl phthalate ester, CAS No 68515-48-0 and 28553-12-0) and DIDP (di-isodecyl phthalate ester, CAS No 68515-49-1 and 26761-40-0) の結果とも一致するものとなっている。</p>
Higher olefins	<p>このカテゴリーは9種類の mono-olefin から構成されている。このカテゴリーは、二重結合の位置、炭素鎖の長さの増加、骨格が直さから分岐することによって毒性等のプロファイルに影響がでないことに特に注意がなされた。カテゴリーの対象は、C6 - C18 mono-olefins であるが surrogate data from a C20-C24 linear and branched internal olefins からなる mixed stream の surrogate data も利用した。</p>
Hydrotope Surfactants	<p>Hydrotropes は化学構造式が似ているだけでなく商業的な利用や健</p>

	<p>康や環境への影響も似ていることからカテゴリー化された。</p> <p>Hydrotropes は3つのサブグループ [ the methyl, dimethyl and methylethyl benzene sulfonates, (or the toluene, xylene and cumene sulfonates)] をもとに考察され、これらのサブグループにおいて構造、物理学的性質、毒性影響などは本質的に同じであるとされた。また、Hydrotropes カテゴリー全体としても各サブグループ同士の read across の結果カテゴリーが成立するとされた。</p>
Isobutyric Acid/Anhydride	<p>カテゴリーの構成成分である isobutyric anhydride (CAS No. 97-72-3) は水の存在下で急速に加水分解して isobutyric acid (CAS No. 79-31-2) となる。したがって、isobutyric acid のデータをもって isobutyric anhydride の健康影響評価 (急性毒性を除く) が可能である。</p> <p>なお、isobutanol を投与した場合、isobutyric acid の血中濃度が上昇することがわかっていることから、isobutanol (78-83-1) の試験結果が健康影響の評価に活用することが可能である。</p>
Linear Alkylbenzene Sulfonates	LAS カテゴリーを構成する各成分は非常に類似した混合物であり、商業的使用方法、環境運命・影響、健康影響はほぼ同じである。
m, p-Cresols	m-Cresol, p-cresol と両者の混合物はこのカテゴリー。LAS と同様に各性質が非常に類似している。
Maleic Anhydride and Acid	Maleic anhydride は水の存在下、容易に加水分解し、maleic acid となる。したがって、両者は毒性試験の条件下では同じ化学物質である。唯一の違いは、Maleic anhydride がアミノ酸の存在下で acylating し、haptens を形成する可能性があり、その結果として、免疫学的な反応 (皮膚及び呼吸器系の感作反応) を生じる可能性があるという点だけである。
Malonates	Diethylmalonate (DEM) と Dimethylmalonate (DMM) からなるカテゴリーである。両者は物理化学的に類似するだけでなく、加水分解して、malonic acid さらに相当する alcohol, (methanol or ethanol) となる。これらの物質はいずれも生体内で代謝される。なお、Ethanol (CAS No. 64-17-5) と methanol (CAS No. 67-56-1) は SIAM 19 で評価されており、これらの評価結果が活用可能である。
Menthols (with non-HPVCs: 89781, 2216515 & 15356602)	Menthols カテゴリーは異性体 L-menthol, D-menthol, the racemate and menthol (unspecified isomers) からなる。これらの menthols は物理化学的性質、環境運命・影響、健康影響が類似している。
Methylenediphenyl diisocyanates	MDI は、methylene di-aniline から、生産される液体反応生成混合物である。4,4'-MDI とその oligomers 及び少量の 2,4-MDI と 2,2'-MDI からなる。この一般的な MDI が他の MDI analogues のカテゴリーを代表することとなる。
Monoethylene glycol ethers	このカテゴリーは4物質から構成されており、分子構造、官能基、代謝経路とも類似している。物理化学的性質及び毒性影響が同様で

	ある旨の説明が可能である。EGBE は SIAM6 で評価されており、評価に必要なデータすべてを有しているため、当該データを基礎として検討がなされている。
Persulfates	Persulfates カテゴリーの構成成分は、ほとんど類似の構造と物理化学的な性質を有する。相違は、無機物質の塩のカチオン部分だけであり、これは、化学物質全体の毒性に与えるとは考えづらい。アニオン部分は同一であり、それゆえ3物質は、既存のデータをもとに健康影響などは同一に評価することができる。
Phosphonic acids - Group 1	このカテゴリーは、phosphonic acid とその sodium salts から構成される。塩の違いは、PH の調整で中和することができる。酸そのもの及びいくつかの塩が必要なデータが収集されている。商業的な利用では、水溶液で取り扱われるため、これらは同様のものとして評価が可能である。  [The category is expressed as Phosphonic Acid Compounds Group 1 because two other groups have been identified, with close structural analogy to the present one. Group 2 is 1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid (CAS 2809-21-4) and its sodium and potassium salts; Group 3 is Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid) (CAS 15827-60-8) and its sodium salts.]
Phosphonic acids - Group 2	このカテゴリーは、phosphonic acid とその sodium salts から構成される。塩の違いは、PH の調整で中和することができる。酸そのもの及びいくつかの塩が必要なデータが収集されている。商業的な利用では、水溶液で取り扱われるため、これらは同様のものとして評価が可能である。  [The category is expressed as Phosphonic Acid Compounds Group 2 because two other groups have been identified, with close structural analogy to the present one. Group 1 is Amino tris(methylenephosphonic acid) (6419-19-8) and its sodium salts; Group 3 is Diethylene triamine penta(methylene phosphonic acid) (CAS 15827-60-8) and its sodium salts.]
Phosphonic acids - Group 3	このカテゴリーは、phosphonic acid とその sodium salts から構成される。塩の違いは、PH の調整で中和することができる。酸そのもの及びいくつかの塩が必要なデータが収集されている。商業的な利用では、水溶液で取り扱われるため、これらは同様のものとして評価が可能である。  [The category is expressed as Phosphonic Acid Compounds Group

	3 because two other groups have been identified, with close structural analogy to the present one. Group 1 is Amino tris(methylenephosphonic acid) (6419-19-8) and its sodium salts; Group 2 is 1-Hydroxy-1,1-ethane-diphosphonic acid (CAS 2809-21-4) and its sodium and potassium salts.]
Propylene Glycol Ethers	このカテゴリーは構造的に関連する propylene glycol ether からなる。これらは物理化学的性質、毒性学的影響も類似している。α体が最も優先的に合成される。 今回の調査では、類似する4物質の補足データも活用されている。
Short Chain Alkyl Methacrylates Esters	このカテゴリーに属する化学物質については、哺乳動物への影響等について SAR での解析がなされている。これらの化学物質は、急速に代謝され、methacrylic acid (CAS 79-41-4) と対応するアルコールに変化する。この Methacrylate ester のうち、最も生産される Methyl methacrylate (MMA) (CAS 80-62-6) を中心にデータの収集がなされている。
Soluble Silicates	このカテゴリーに属する可溶性シリカは、構造的に類似している。水溶液中でこれらの物質は、同じ特徴を示し、結果として monomeric tetrahedral ions, oligomeric linear or cyclic silicate ions and polysilicate ions となる。生物学的影響は、当該カテゴリーのアルカリ性の性質によるものとなる。既存のデータから、これらの化学物質は同様の毒性学的性質を示すことがわかる。
Xylenes	3つのキシレン異性体 (Ortho- meta- and para-xylene) 及びその混合物からなるカテゴリー。異性体の違いは、ベンゼン環におけるメチル基の位置の違い。混合物は、15-20%のエチルベンゼンを含有する。これらは同様の毒性プロファイルを有する。
Zinc metal and salts	このカテゴリーは6つの同様の毒性プロファイルからなる亜鉛化学物質から構成される。毒性影響は、亜鉛カチオンに由来するものと考えられる。

\*要約は、Annex4 及び SIAP, SIAR から重要と思われる情報を引用したものである。実際の例示の活用には、対応するこれらの資料を参照されたい。

### 一 現状解析 III (事例調査)

III-1 : Annex 5 [The list of case studies] に解析結果 (事例一覧) を示す。

● OECD での事例調査では、OECD HPV manual に例示として掲載している品目及び II-1 の解析結果で重要と考えられた事例を掲載した。[Annex 5-1]

● 米国では、新規化学物質の評価にカテゴリーアプローチを使用しており、45の具体的な事例が示されている。これらの事例を掲載した。[Annex 5-2]

● 欧州 (欧州委員会) では、カテゴリーアプローチは制度的に現時点では使用されていない。

しかしながら、現在、新制度に向けてカテゴリアプローチのガイダンスが作成される予定となっており、既に具体的な例示として検討するカテゴリ群が示されており、当該カテゴリ群及び参考情報を収載した。なお、欧州各国における調査は、本年度の対象とはしておらず、必要に応じて来年度以降調査をしていくこととしたい。[Annex 5-3]

● 今回の調査で具体的なカテゴリ化の例示集ができた。この例示集は、今後、日本におけるカテゴリ作成の参考となるだけでなく、関係者が個別の化学物質について容易に既存の欧米毒性を決定するための定性的、定量的クライテリアの策定

2) カテゴリ内のデータの読みかえ (read across) の信頼性などカテゴリの適切性を決定するための定性的、定量的クライテリアの策定

3) 1)、2) のクライテリアを OECD (Q)SAR Application Toolbox へ適用

● OECD では、これらの解析結果等を踏まえて、今後以下の予定でカテゴリアプローチを進展させて行くことを考えている。(以下、現時点の予定であり、今後の検討や加盟国等の意見により変更の可能性がある。)

1) 少人数の QSAR 専門家とハザード評価の専門家によるアドホックグループを設置し、以下の検討を行う。

- 基準の改定
- ケーススタディの実施

[2006 年前半まで]

2) アドホックグループメンバーと各国からのハザード評価の専門家との合同ワークショップの開催し、

- アドホックグループからの提案を検討する。
- ガイダンス文書の改訂の方向性を示す。

のカテゴリに類似前例が確認が可能である。さらに、日本版チャレンジプログラムなどにおいて、個別の類似既存化学物質を既存のカテゴリに追加し、新たなカテゴリアプローチを行うことにより試験項目のさらなる省略が可能となるものとする。

#### 一問題点解析と今後のスケジュール

● 現状解析 II における解析過程等で、今後の課題として以下の点が明らかになった。

1) 代替化学物質 (surrogate chemical) からの読みかえ (read across) の信頼 [2006 年第 3 四半期まで]

3) ガイダンス文書改訂のためのドラフティンググループの設置

[2006 年第 4 四半期から 2007 年前半まで]

4) 正式な各国との調整 [2007 年第 2 四半期]

5) 既存タスクフォースにおける承認 [2007 年第 3 四半期]

6) 最終的なとりまとめ [2007 年第 4 四半期]

#### 3. OECD加盟国におけるカテゴリアプローチの現状調査

今年度は、化学品安全対策推進の中心的な役割を担っている欧州及び米国の状況を調査した。

##### 1) 欧州におけるカテゴリアプローチの現状

● EU では 1967 年に導入し数時の改訂を経て実施されている既存の化学物質規制制度があるが、2007 年春を目途に新しい化学品規制制度である REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals、化学物質の登録、評価、認可制度) の導入の準備がすすめられている。

● 現在の REACH 案は、多くの観点から現在の化学物質の安全対策を充実させるものとなって

いる。主な変更点として、

ア) 既存化学物質の製造者等に新規化学物質と同様の登録と評価を義務付ける

イ) 製造・輸入業者に加えて、ユーザー業界にも、一部リスク評価を義務付け

ウ) 製品中の化学物質についても一定の条件でリスク評価を義務付け

などがあげられる。これらの新たな制度は、化学物質の安全性試験の実施、安全性評価の実施などより多くの負担をより多くの関係者に求めるものとなっている。

● そのため欧州委員会では、REACH Implementation Projects (RIPs、REACH 施行計画) を定め、REACH の円滑な施行・運用をめざしている。化学品カテゴリーガイダンスの策定も RIPs の一つ (RIP 3.3-2 Task 3, Development of Guidance on Chemical Category) として、作業計画 (WORK PLAN) が検討されているところである。

[注: カテゴリーアプローチは、現在の制度の中では使用されていない。]

● 現在の作業計画の要点は以下のとおり。

(詳細は Annex を参照)

－ ECB と OECD が合同でカテゴリーガイダンス (read-across を含む) 作成のイニシアティブをとる。

－ 現在の OECD HPV マニュアルを基礎として、EU 及び OECD における専門家会議の経験を踏まえて改訂する。ケーススタディ (16 例、Annex 、 p4 参照) の検討も行う。

－ OECD と EU においてドラフティンググループを設置する。

－ ドラフティンググループ、EU 内部での議論に加え、2006 年 4 月及び 10 月の SIAM で各国の専門家を交えて議論を行う。2006 年 12 月から 2007 年 1 月にとりまとめを行う。

● 現時点で予想されるガイダンスの改定ポイントは以下のとおり。

1. the commonalities and differences between SARs, read-across and categories

(SARs, read across とカテゴリーの類似点と相違点)

2. how to justify and report qualitative and quantitative read-across (in terms of supporting information)

(定性的及び定量的 read across の判断方法及び記述方法 (特に支援的情報 (supporting data) の観点から) )

3. how to build a category (practical details), including examples of qualitative and quantitative read-across

(定性的、定量的 read across の例示を含むカテゴリーの作成方法 (できるだけ具体的な方法を示す。))

4. how to evaluate the robustness and applicability domain of a category

(カテゴリーの適切性及適用領域の評価方法)

5. how to justify and report a category proposal (in terms of its underlying rationale/scientific basis)

(カテゴリーの提案の判断方法及び記述方法 (理由や科学的根拠を重点をおく観点から) )

## 2) 米国におけるカテゴリーアプローチの現状

● 米国では、高生産量の既存化学物質の安全性評価をすすめるため、1998 年から US High Production Volume (HPV) Challenge Program が実施されている。米国内で年間 100 万ポンド以上製造もしくは、輸入される既存化学物質が対象となり、現在約 2800 物質がリスト化されている。

(参照:

<http://www.epa.gov/chemrtk/hpvchmlt.htm>) US High Production Volume (HPV) Challenge Program では、化学品製造業者若しくは輸入業者がスポン