



3.2.4 カテゴリーの展開のための定量的構造活性相関 (QSARs) の利用

16. カテゴリー・アプローチの更なる信頼と実証は、カテゴリー・メンバーとエンドポイントに対して、信頼できる QSAR モデルを使用することによって得られる可能性がある。また、QSARs は、カテゴリーアプローチの展開と考察の全ての段階で貢献することができる。モデルの適用範囲や限界を知った上でのデータの質的なそして経験的な評価を基に、QSARs は適切なデータが得られるだけでなく、データセットや傾向分析の証拠の重み付けの説明に貢献出来る可能性がある。

17. QSAR モデリングの出力は、特にステップ 1 (「構造に基づくカテゴリーとそのメンバーの確認」) のための仮説の確認やテストにおいて貴重なものとなる。カテゴリー・メンバーについての物理化学的データや生態毒性、ヒトに対する毒性データの解析は、それらのメンバーの関連を明確にすることとなり、さらに、それらの関連は、部外者によってカテゴリーとしての適格性を検討することが可能となる。また、カテゴリー定義のために可能ないくつかの組合せについての仮説をテストすることが出来る。より良い分析的モデルは、試験的に作成されたデータセットで関連したデータの詳細な記述を提供することとなり、これにより、カテゴリーの最初の段階での組合せと性質を考慮することが容易となる。

18. また、この段階での QSAR モデリングの利用は、モデルの化学記述子の類似性の考慮により、提案されたカテゴリーの組合せと性質を確認するための助けとなる。より良

い分析的モデルの利用で、この類似性の組合せを明らかにすることができる。場合によっては、当初考えていたよりも広範囲なカテゴリーの定義に至ることができる可能性もある。

19. さらに、QSAR は場合によってはグループ全体での代謝経路における類似点を評価するのに用いることができる、そして、この情報はカテゴリーの範囲内で類似点と相違点を評価するのに有効なものとなり得る。
20. QSAR モデリングの結果は、また、ステップ 2 (各々のカテゴリー・メンバーのための発表済み及び未発表データの収集) にも関連付けられる。データが確認されなかったカテゴリー・メンバーのための傾向分析に貢献することに加えて、得られたデータのパターンが明白でないか整合的でない場合に、モデルによる結果から傾向分析に対する信頼性についての証拠の重み付けに利用することが出来る。たとえば、評価された QSAR 出力は、カテゴリーの異なるメンバーのための利用できるデータの実験的なプロトコールの投与間隔や影響レベルの定量的傾向に比較できないようなデータを排除することにも寄与できるかもしれない。しかしながら、これらの情報を編集する際には、モデルの適用は確認された実験データに対する付加的な役割を果たすことであり、即ち、これらのデータは単にデータセットのデータの複製でないと云うことと区別することが重要である。これらの情報が種々のモデルの適用で得られる容易さは、モデルの精度によることとなる。
21. ステップ 3 (既存データの適切性の評価) に関連して、QSAR モデリングの適用は、トレーニング・セットとモデルとの関連についての考慮が必要である。トレーニングセットのデータの性質と包含の基準、類似性の考慮のための分析の性質、陽性/陰性応答の判定基準、特定のエンドポイントとサブセットのための一貫性、sensitivity、specificity、特性を含むモデルの適合性についての考察が含まれる。関連したエンドポイントのための有害性を特徴付けるために、的確に評価出来る QSAR 出力は、例えば *in vitro/in vivo* 遺伝毒性エンドポイントなど有害性を特徴付けるのに貢献の根拠することが出来、データが欠除しているとか、データが混在している場合の重み付けに有効に利用出来る。
22. ステップ 4 (有効なデータを用いたマトリックスの作成) においては、QSAR モデリングの結果は既存のデータからのものと明確に区別しておくことが重要である。上述の通り、QSAR モデリングの結果は、定量的な傾向分析の付加的な重み付けに貢献することになるからである。データがなく、カテゴリーの定義が明確でない場合或いはこの両者を含む場合にも傾向分析の重みづけに貢献できるものとなる。

23. ステップ 5 (カテゴリーの内部評価の実施) においては、上で述べられたように導入され、説明された QSAR モデリングの出力は、一連のデータあり、なしの両方の傾向分析に貢献することができる。類似性の処置を通して、カテゴリーの範囲の決めることに貢献することができる。
24. ステップ 6 (カテゴリーの試験計画の作成) においては、傾向分析で有意義に利用された QSAR の結果は、カテゴリーの特定のメンバーの試験を不必要にすることが出来る。合理性は一連のモデルの結果の批判的な評価によりカテゴリーの他のメンバーのデータの有効性を通して明確な支持と限界を基に文書化することが必要であり、これにより既存データと QSAR の結果の全体的な整合性が図ることが出来る。
25. ステップ 8 (「カテゴリーの外部評価の実施とデータギャップの補充) においては、上述の試験計画の策定での QSAR の考察の原則は、また、初期評価においても貢献できるものである。この貢献は特定のアプリケーションに対する相対的な限界と強さの理解に基づく一連のモデルの出力の批判的な評価に基づくものでなければならない。

3.2.5 種々のカテゴリーに関するガイダンス

鎖長

26. これらは、カテゴリー内で炭素鎖長の増加を特徴づけたものとして定義される。各々のカテゴリー・メンバーは同じ作用様式を示すと仮定する。例えば、 α -oleffins (アネックス 1 で例 A 参照) は異なる-CH₂-数を持つものであり、エチレングリコールは異なる CH₂CH₂O 数を有するカテゴリーである。
27. 一般に鎖長によって定義されるカテゴリーは、分子量及びその他の物理化学的な性質 (例えば水溶性または Log Kow) での増大の変化を含んでいる。しかし、全ての特性が必ずしも炭素鎖長との線形関係を示すというわけではなく、その様な傾向についての推定に注意が必要である。例えば、 α -oleffins は、炭素鎖長を増大および水溶性により魚類に対する毒性が減少する。魚への急性毒性が水溶性減少のためにはや観察されない区分点は鎖長が C₈ と C₁₀ の間に存在する。水生生物に対する毒性では、炭素鎖の増加に伴う水溶性の減少と log Kow の増加が区分点を決めるのに重要な指標となる。同様に、ヒト健康への影響についても、分子量の増加傾向はカテゴリー・メンバーの物理化学的な変化により、吸収が減少することにより全身毒性の減少をもたらす可能性がある。
28. 炭素鎖長カテゴリーの限界を選ぶ際には慎重な考慮が必要である。上に述べた

区分点は、有効な限界を示すことになる。鎖長カテゴリーの範囲とサイズは、特定のメーカーまたはコンソーシアムによって考えられるよりも大きいかもしれない。可能であれば、HPV ではないが特徴付けに適切な化合物もカテゴリーとして含める必要があるかもしれない。鎖長カテゴリーの最も分子量の多い最後の物質のテストは適切でないようなケースがあるかもしれない。既存のデータがカテゴリー・メンバーの前のほうで区分点を示すような例では、最後の物質の毒性エンドポイントを見つけるための試験は必要ではないかもしれない。

29. QSARs は、カテゴリーを正当化したり、データギャップを補充するのに役立つことが出来る。一般に、鎖長カテゴリーの最初と最後の物質は、全ての SIDS エンドポイントは、出来ることなら試験データで満たされている必要がある。これは、他のカテゴリー・メンバーへの外挿よりむしろ内挿を可能とし、read-across に対する信頼を増すことが出来る。例えば、直線的な毒性減少は、鎖長のアルコールの水生生物に対する急性毒性を予測するのに用いられてきた。また、鎖長の変化及び鎖の分岐度などの複数の変数があるようなカテゴリーの場合には、外挿の信頼性の向上のためにより多くのカテゴリー・メンバーが必要になるかも知れない。

代謝経路

30. 代謝シリーズのための根底にある考え方は、化学物質の血液代謝物との関連を探ることにある。親化合物での有害性確認では、一次的あるいは二次的な代謝物の全身的な血液中レベルを同定することにより代謝物を直接暴露することにより有害性を確認する代わりに有害性を関連付けて有害性を確認する。例えば、肺や腸組織などでの親化合物の代謝は、最初の一次代謝物が血液に見出される化学物質が多いほど速く起こる。これらの状況下では、その一次代謝産物で実行される有害性研究は、親化合物の有害性を確認するのに用いられる。PBPK または PBPD モデルは、カテゴリーを定義付けるのに利用出来る可能性がある。代謝経路アプローチは、通常ある種の毒性エンドポイントに適用できる。物理化学的性質、環境動態、環境毒性に対しては、親化合物に関する情報が利用できる必要がある。
31. 最初の技術的な問題は、代謝カテゴリーを考える際には、化合物が代謝されるか否かを決定する必要がある。代謝カテゴリーを展開する前に、*in vivo* での挙動を知る必要がある。例えば、代謝経路を決定するために *in vitro* での代謝データを確認することに利用出来るが、決定的な証拠は動物全体を用いて代謝データを得なければならない。一次及び二次代謝物は、血液または組織のどちらかで検出されなければならない。血液または組織ですぐに一次または二次代謝物が検出できないような場合は、情報の利用というある

種の制限なしには代謝アプローチの候補とはならない。

32. 第2の技術的な問題は、代謝プロセスに関して要求される証拠のレベルについて記述することである。標準的には、*In vivo*での血液中の親化合物、一次代謝物および二次代謝物濃度の直接的な測定が推奨される。要求される証拠のレベルとしては、親化合物への暴露後の一次及び二次代謝物の血液輸送レベルについてケースバイケースで決定（測定）する必要がある。特定の代謝プロセスは遍在し、かなりよく理解されている場合があり、これらはすべての例で*in vivo*での試験を実行しなくても推定することが可能である。その他の代謝プロセスは、ある程度通常の代謝でないか、酵素誘導を必要としないものである。これらの代謝プロセスは、*in vivo*での一次及び二次代謝物の血中濃度の証拠を示さなければ特徴づけることは出来ない。
33. 第3の技術的な問題は、カテゴリーを形成するための代謝アプローチの制限（限界）に関するものである。代謝カテゴリー論理は、親化合物または一次・二次代謝物質の血中濃度と有害性が関連する場合にだけ利用できるものである。有害性確認の他のエンドポイントである接触効果（例えば目、皮膚、呼吸器刺激、胃粘膜への刺激）に依存している有害性には、代謝カテゴリー論理を使用することは出来ない。接触効果のこれらの部位では、しばしば化学物質の物理化学的な性質によって引き起こされ、従って、親化合物や代謝物を介して引き起こされる影響とはかなり異なるものである。さらに、ユニークな構造上の特徴（例えば皮膚または呼吸器感作）や物理化学的な性質（例えば不安定性や LC_{50} 値）に依存している様な試験は、これらの特性が代謝シリーズのメンバー間で類似していない可能性があるため代謝カテゴリーの一部として考慮出来ない。
34. 代謝カテゴリー・アプローチの更なる制限は、代謝及びトキシコキネティックスの実験が親化合物で行われたものでなければならないということである。元来、この種の研究は、SIDSの要求項目ではなく、従って、通常必要であると考えられる枠を越えて追加的に要求されるものである。しかし、使われる動物の数やテスト経費などの負担が全体的な毒性の各々のエンドポイントを知るために各々の代謝カテゴリー・メンバーのためにデータを作成することと比較して考慮されなければならない。OECD HPV Chemicals Programmeが全体的な血中濃度に関連した有害性を確認するためのスクリーニング・レベル・プログラムであるので、明らかなtoxicokineticを提供する必要はないし、代謝物と関連づける有害性研究に適用出来るtoxicokineticなモデルを開発する必要はない。
35. 代謝カテゴリーデータを使うことのさらなる長所は、特定の例であるが、化学物質のより高い全身的な血中濃度が一次又は二次代謝物質を直接投与されたかというより代謝経路から明らかにできるということである。たとえば、材料が腐食性であるとか、

限られた揮発性を持つ場合は、より高い血中濃度は一次又は二次代謝物を直接動物に投与された場合より、親化合物の投与で見出されるであろう。

36. 代謝経路カテゴリーを展開するときには、Section 3.2.3 で記述された様に段階的な手順に従い、以下の特定の問題を考慮しなければならない。

ステップ 1：親化合物の一次及び二次代謝物への代謝に関する明らかな情報を提供すること。出来れば、この情報は、親化合物及び代謝物の血中又は組織中での時間的な変化に関するデータを含むこと。

ステップ 2：代謝実験は、一次及び二次代謝物が実際に生成し、それらが血液や組織中にかなりのレベルで存在するか否かを調べる必要がある。また、親化合物の基本的な toxicokinetic パラメータを調べる必要がある。例えば、出来れば親化合物の排泄の半減期 ($T_{1/2}$) を決定する。親化合物の一次代謝物への代謝が速く、バリア組織内で生成すると考えられるならば、親化合物への暴露と関連する有害性を確認するために、一次代謝産物からの有害性識別に使うことは適切かもしれない。

ステップ 3：親化合物や一次又は二次代謝物の類似した毒性エンドポイントに対する適切な有害性試験データがあるならば、これらの物質のデータは類似した毒性を持つものとして精査する必要がある。もし、代謝シリーズのデータがなければ、試験を計画し、親化合物の試験を行い、全てのカテゴリー・メンバーの血中濃度を得ることとなる。代謝カテゴリーでの Toxicokinetic 及び代謝実験を基に、文書 (Robust summary) を作成し、これらは親化合物、一次及び二次代謝物の文書 (SIDS dossier) に含まれなければならない。これら文書には、親化合物、一次及び二次代謝物の相対的な血中濃度を詳述したテーブルを作成しなければならない。

ステップ 5：親化合物の暴露と一次及び二次代謝物との定量的な分析は、これらの化合物の有害性確認を行う OECD HPV Chemicals Programme においては必要なく、これらの定量的な分析はリスクアセスメントの段階で行われることとなるであろう。もし、化学物質が "concern" (更なるアセスメントが必要) と判断された場合には、更なる toxicokinetic な分析 (モデル作成を含む) が必要となるが、スクリーニングレベルの OECD HPV Chemicals Programme においては、それは必要ではない。

37. 一次又は二次代謝物への親化合物の代謝が試験に用いられた種の範囲内で示すことが出来なければ、代謝アプローチを環境毒性のエンドポイントのために使用することは出来ない。哺乳類の範囲内で推論するには適切かもしれないが、代謝プロセスと酵素の違いのある両棲類、魚または昆虫その他の種において推論するのは適切でない。
38. 一方、代謝経路の基礎をなしている同じ概念が、環境分解プロセスに使用することが可能である。例えば、水性生物での試験系において、加水分解が非常に速い (半減期

が 1 時間以内) 場合は、水性生物への毒性エンドポイントは、分解生成物での試験結果でカバーされることとなる[水性生物の試験に関する OECD Guidance Document (Difficult Substances and Mixtures No.23 (ENV/JM/MONO(2000)6) 参照]。

混合物

39. カテゴリーは、時として反応生成物や化学物質の混合物に対しても通常の方式で適用することが出来る。基本的な個々の化合物でのカテゴリー・モデルと同様に、混合物カテゴリーでは、個々の混合物の全てではないが、いくつかの混合物についての試験を行うこととなる。Annex 1 に、直鎖型アルキルベンゼン類の混合物についてのカテゴリー使用例を示す。この例は、OECD HPV Chemicals Programme で、これらの化学製品を評価するために用いられたものである。これは、HPV Chemicals Programme で使用できるカテゴリーアプローチの比較的単純な例である。他の種類の混合物カテゴリーのための付加的なガイダンスを以下に示す。一般的には、混合物での化学カテゴリー概念の使用は単純ではなく、より多くの経験が積まれて、更なるガイダンスの進展は必要である。

異性体とそれらの混合物

40. 異性体は、同一の分子式を有するが、異なった分子配列を持つ化学物質である。数種類の異性体があるが、HPV Chemicals Programme の範囲内で概して考慮される二つは構造異性体と幾何異性体である。

41. 構造異性体は、それらの原子 (例: butene-1 と isobutene) の配列の違いによる分子である。構造異性体には、次の様なものが含まれる。

- ・鎖異性体 (例えば、同じ又は可変的な長さで可変的な分岐パターンによる炭化水素の鎖)
- ・位置異性体 (例えば、官能基を有する炭化水素が鎖に沿って位置が異なる場合)

42. 構造異性体の第 3 のタイプは、官能基異性体と称される。これらの異性体も、同一の分子式を持つが、異なる官能基を含む。分子式としての $C_4H_{10}O$ による 2 つの官能基異性体の例は、1-ブタナール及び 2-ブタノンである。各々は、2 つの異なる化学形であるアルデヒドとケトンで示されるカルボニル基 ($C=O$) を有している。しかし、この種の構造異性体は、非常に異なる化学的、生物学的特性を持つことから、このプログラムではカテゴリーの範囲内で考慮するのは難しく、この種の官能基異性体はこのガイダンスに該当しない。

43. 同じ配列を持つ幾何異性体又は立体異性体は、同じ配列ではあるがセクションまたは各々のセクションで異なる空間的な配置を有する。例えば、*cis*-butene-2 と *trans*-butene-2

は、各々二重結合の両側に2つのメチルグループが結合しているが、回転することが出来ず、置換基が同じ側にあるものは *cis*-体、反対側にあるものは *trans*-体と称する。

44. 幾何学的に選ばれた構造異性体は、それぞれ類似した、多少異なる或いは非常に異なる化学的、毒性学的な特性を有する。例えそれらが多くの化学反応で同じく挙動を示したとしても、生物学的な酵素特性が全く異なる可能性があるかもしれないので、このような異性体の場合は最大の注意が必要である。このような特性の例としては炭水化物がある。炭水化物では、代謝されるかも知れないが、官能基の方位に依存していないかも知れない。影響に大きな違いを示しているもう一つの例としては医薬品である Thalidomide がある。これは1つの *chiral* 原子を持つため2つの鏡像異性体として存在する。光学 R-異性体は、鎮静剤として有効であり、光学 S-異性体は、妊娠中の使用により子供に先天的欠損症を引き起こす催奇形物性物質である。
45. 異性体に read-across 技術を使用することに対する一般的な規則がある：
- ・ 相関性—物理化学的、生物学的及び毒性学的な特性が類似しているデータのない物質及びデータのある物質群では類似した挙動を示すことが予想され、一定の範囲内で論理的に red-across を展開することが期待される。
 - ・ 構造上の類似性—参照物質と構造上僅かな違いがある、または2つの物質間の違いが十分にその特性に影響を与えることが期待出来ないデータのない物質は、read-across で予測することは出来ない。
46. 異性体カテゴリーにおいて、構造異性体の関連はあるが、特別にエンドポイントに対し read-across が適用できない場合がある。一例としては、ブテン、ペンタンとヘキサン以外のヘキサン異性体の2つのカテゴリーで例示される。ペンタンは異性体を有するが、それらの異性体は実際には、直鎖アルカン、枝分かれアルカンと環状アルカンの3つのタイプの炭化水素がある。これらの異性体は n-ペンタン(n-pentane)、2-メチルブタン(2-methylbutane)、2,2-ジメチルペンタン(2,2-dimethylpentane)とシクロペンタン(cyclopentane)として知られているが、生分解性で違いがあることが知られている。2,2-dimethylpentane とシクロペンタンは難分解性であるが、n-pentane と 2-methylbutane は良分解性である。従って、ペンタン異性体が HPV Programme での他のエンドポイントのためのカテゴリーと考えることは出来ても、良分解性のペンタンの結果を使ってデータのないペンタンの生分解性を評価することは出来ない。そのような場合、ペンタンの2つのグループの生分解性は、カテゴリーの範囲内で別々に特徴づけなければならない。同様に、n-hexane 暴露と関連するヒトでの抹消神経毒性は、他のヘキサン異性体の暴露で発現しないことが明らかになっていることから、ヘキサン異性体カテゴリー内のこの影響に関する議論は n-hexane を他の異性体から分離しなければならない。

47. 異性体のカテゴリーの例を、アネックス 1 で示す (例 D: ブテン及びその混合物)。この例では、異性体及びその混合物カテゴリーでの read-across/extrapolation の一般的な原則とデータのアプリケーションが含まれる:
- ・異性体の選択された特性はデータのない異性体の構造がデータのある異性体と類似し、データも類似している場合には、カテゴリー内で read-across を適用出来るかも知れない。
 - ・異性体混合物に対する外挿された特性は、純度プロフィールと混合物構成と同様に、作用様式、潜在的付加と共同作用について説明されなければならない。
 - ・毒性のエンドポイント (例えば LC₅₀、NOAEL) のために、毒性の範囲または毒性の範囲内での最も低い値が、read-across のために使用される。
 - ・1 つの異性体からもう一つへの Read-across は、直接的でないかも知れない。カテゴリー・メンバーまたは関連した非カテゴリー・メンバーについての既存のデータが生物学的エンドポイントでの違いが示唆される場合には、代謝データが必要となるかも知れない。

複雑な物質 (Complex substances)

48. 複雑な物質は、しばしば未知な又は可変な構成 (複雑な反応生成物又は生物生成物質 (UVCB Substances)) を有する等、多様な範囲の物質である。これらの物質には多くの異なるタイプのものであるが、一般に、それらには共通した以下の特徴を有する。
- ・これらの物質は、多数の化学物質 (概して密接に関連した異性体) を含み、単純な化学構造で記載することが出来ず、特別な分子式によって定義される。しかし、これらの物質は独自の CAS 番号が付与されている。(UVCB 物質のための CAS 番号については下記の注を参照)
 - ・これらの物質は、化学製品の意図的な混合物ではない。
 - ・これらの物質の多くは、自然起源 (例えば原油、植物エキス) で、それらの構成成分を単離することは出来ない。
 - ・これらの物質について、「不純物」の概念はあてはまらない。
49. この様な複雑な物質へのカテゴリーアプローチは可変であり、一般的にはこれらの物質の製造法、精製法や用途と関連する。たとえば、石油系の物質は一般に炭化水素化合物 (例えば脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、その他) として定義され、沸点の範囲のような物理化学的性質、炭素数の範囲、製造や製造法などの特性でカテゴリーを利用する。炭化水素溶剤 (Annex 1、例 E を参照) に対しては、カテゴリーは炭化水素溶剤の化学的特性と炭素数の範囲に基づいて利用される。このアプローチにおいて

は、これらの類似の特性と炭素数の範囲を持つ炭化水素溶剤が同じカテゴリーとして構成される。このカテゴリーアプローチは、実用的であり、類似の化学商品が同じカテゴリーとして構成される利点がある。

50. Annex 1 での記述を基に、これら複雑な物質のカテゴリーアプローチを展開するための一般的ないくらかのガイダンスは以下の通り：
- ・混合物の明確な特性、製造工程の詳細を有効にすることが重要である。混合物についての次の点を確認することが必要である：
 - * 構成（成分及び、存在比率）
 - * 不純物（必要ではないが、確認される必要がある物質）
 - ・混合物の一つのコンポーネントの特性が単独の成分の特性と類似している場合には、混合物にたいして適用することができる。
 - * 混合物の構造と炭素数の範囲を含む混合物の構成成分を確認することが必要である。
 - * 特性を有する構成要素は、確認する必要がある（例えば他の脂肪族の炭化水素と比較したヘキサンの特定の毒性、脂肪族化合物炭化水素と比較した芳香族の炭化水素のより高い水溶性）。
 - ・二つの成分の特性が類似していれば、複雑な混合物の特性は他の混合物への read-across が使用出来る。
 - ・定量的な read-across はより困難である（範囲を使用することが可能）。混合物の性質と成分の量に関しては慎重に考慮する必要がある。
 - ・試験のための物質選定には慎重な確認が必要である。

金属と金属化合物

51. 化学物質カテゴリーの概念は、無機化合物のために伝統的に広く使われてきた。しかし、現在まで、このアプローチの系統的な利用の経験はそれ程多くはない。この概念は、ニッケルとニッケル化合物（Annex 1 の例参照）の評価に使われている。
52. 金属化合物の生物学的特性を推定するためのグループ化には、多くの仮定がある。主な仮定は、評価される影響が金属イオン起因することである。多くの無機化合物及びある種の有機化合物の陰イオンに対する合理的な仮定と考えることが出来る。このことは、無機塩の場合、金属の相手方イオン（counter ion、陰イオン）の毒性は、評価される影響を生じる際に無関係であることを意味する。もし、陰イオンが当該物質の評価に強い影響を与えるような場合は、その物質はカテゴリーの一部ではあり得ない。金属が異なる原子価（例：クロミウム）を持つことができる場合は、原子価によって

毒性は異なる可能性があり、その場合は、異なる原子価別に評価することとなる。

53. 金属イオンの生成を反映して、金属化合物の水に対する溶解性が、カテゴリーを確立するための出発点として、しばしば利用される。無機ニッケル化合物については、水への溶解性の異なる範囲を用いて、いくつかのサブグループが提案されている。無機ニッケル化合物と対照的に、有機ニッケル化合物については、溶解性のみに基づいて如何にしてグループ化するかは明らかではない。

54. ニッケルとニッケル化合物の例に基づいて、金属と金属化合物のための暫定的なガイドランスを提案することが出来る：

- ・ 主な仮定は、金属イオン（又はイオン複合体）が評価される影響の原因であり、対をなす陰イオンの毒性は、影響を生じる際に大きな役割を果たさないということである。
- ・ 従って、グループ化の1つの基礎は、無機化合物の水溶解性で説明される：

- * 不溶性化合物の変換/解離
- * 環境中での金属イオンの生物学的利用能 (bioavailability)
- * 生物体内での溶解性
- * 生体内での残留性

他の考え方としては、例えば、データが利用可能であれば、全身的な影響に対し胃の酸性条件下での化合物の溶解性について考慮することが必要かも知れない。

- ・ 陰イオンよりむしろ金属イオン（又はイオン複合体）が主に影響の原因となるという仮定は、哺乳類の局所的な影響のためには役立たないかも知れない。
- ・ 金属イオン（又はイオン複合体）の異なる酸化状態での毒性の違いは、考慮する必要がある。
- ・ 上で示された仮定は、広範囲にわたる無機化合物にあてはまることが期待されるが、これらの仮定は必ずしも有機金属化合物にあてはまるというわけではない。異なるアプローチは、グループ有機金属化合物については別のアプローチが必要となるかもしれない。

55. これらの例は金属陽イオンのカテゴリーを考慮したものであるが、毒性に関連する陰イオンの塩（例：シアン化物、シュウ酸エステル）に対しても同様に考慮する必要がある。

3.2.6 “Chemical category”を展開することの経験

56. OECD での経験は、カテゴリーを扱う上でのフレームワークを提供する。しかし、そ

の経験は限られており、他の類似したプログラム（例：米国 HPV Challenge Program）もフィードバックとレビューを提供することになるろう。

57. OECD HPV Chemicals Programme で適用された最も大きなカテゴリーは、8～10の化学物質を含んでいる。これは形式的に最大限でないが、エンドポイントの傾向が構造上の違いでより複雑になるために、許容できるカテゴリーは自己制御される傾向がある。実際には、大きなカテゴリーの分析は困難を伴い、提案されるカテゴリーの大きさは制限され、そう広い範囲のものとはならないであろう。これに関連して、関連した個々のカテゴリーのグループは、カテゴリー全体のデザインや戦略で、それぞれ個々の意味ある要素について考慮することになる。より大きなカテゴリーは、特定のケース、例えばカテゴリーの毒性が一般に低い場合などで正当と認められるかもしれない。
58. Annex 1 は、カテゴリー・アプローチが OECD HPV Chemicals Programme において情報収集、レポート作成、評価を行ったいくつかの例を示している。有害性評価のために化学物質をカテゴリー化した他の例は、欧州石油企業団体による環境、健康、安全性を指標とした CONCAWE (1998)、生態毒性を指標とした Bowmer ら (1998) の報告、乳酸塩エステルの健康効果に関する Clary ら (1998) の報告、ドイツ行政当局者による化学物質のいくつかのカテゴリーと構造活性相関を分析した報告 (Greim、ほか、1994、1995、1998; Poelloth and Mangelsdorf、1997) 等がある。

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. Pharm.* 27: 88-97.

CONCAWE. (1998). Heavy Fuel Oils Product Dossier, No. 98/109. CONCAWE, Brussels, May,

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.

ANNEX 1

カテゴリー・アプローチの例

1. このアネックスで示される例は、OECD HPV Chemicals Programme で取り上げられた化学物質である。ガイダンス文書で提供されたカテゴリーの同定と展開についてステップ毎に概説する。例は、以下の通りである：

- ・例 A：アルファ-オレフィンシリーズ（カテゴリー間で増加或いは一定の変化のある独自の化学物質）
- ・例 B：直鎖アルキルベンゼン類（混合物）
- ・例 C：臭素化ジフェニルエーテル（同族体）
- ・例 D：ブテン（異性体とそれらの混合物）
- ・例 E：炭化水素溶媒（複雑な混合物）
- ・例 F：無機ニッケル化合物

例 A：アルファオレフィンシリーズ (α -Olefins Series)

ステップ 1：構造に基づくカテゴリーとそのメンバーの同定

2. カテゴリーは、“ α -Olefins” 以外に他の官能基がなく、一本の中程度の長さで、分岐していない偶数の脂肪族鎖を持っているオレフィンとして定義された。このカテゴリーは、そのメンバー (dimethylene グループ) 全体で、増加或いは一定の変化のある独自の化学物質から成る。二重結合が末端にあるので、二重結合またはアリル位置の酸化のような代謝反応は長くなっている鎖に過度の影響を受けてはいない。OECD においては、スポンサーの入手可能な炭素鎖 C_6 から C_{14} の物質について提出された。

3. カテゴリーの化学構造は、以下の通りである



R = methyl, n-propyl, n-pentyl, n-heptyl, n-nonyl

ステップ 2： 各々のカテゴリー・メンバーについての発表済み及び未発表データの収集

4. 文献検索は、主要 SIDS 項目における、各々のカテゴリー・メンバーの利用可能なデー

タを確認する。

ステップ3： 利用できるデータの適切性の評価

5. カテゴリーの各々のメンバーでの利用できるデータが収集され、個々のレベルで評価される。全ての SIDS 項目と他の関連した情報を含む利用できるデータは、編集される。非 SIDS データについても有害性プロファイルで使用する（例：ヒトに対する呼吸器有害性）。

ステップ4： 有効なデータからのマトリックスの作成

6. 表 A-1 は、SIDS 項目マトリックスで、 α -Olefins カテゴリーの各々のメンバーについての利用可能で適切なデータである。簡潔性の観点から、全ての関連データが示されていない。

ステップ5： カテゴリーについての内部評価の実施

7. 表 A-1 の情報は、データギャップの存在を確認したもので、(表では「-」と記載)、又十分なデータの存在するものについては(表に「√」と記載)は、大部分の項目についての情報が利用出来ることを示している。各項目のデータは、それがカテゴリーの許容性を判断するために、化学構造と関連するかどうか評価された。表 A-1 で示さないが、データは水溶解性が炭素鎖長の増加により減少することを示唆し、生態毒性は鎖長の増加により減少する傾向であった。

Table A-1					
STEP 4: Matrix of Available and Adequate Data on Alpha-Olefin Category Members					
Test	Hexene	Octene	Decene	Dodecene	Tetradecene
Physicochemical Properties					
Partition Coeff.	√	-	√	√	-
Water Solubility	-	-	-	√	√
Environmental Fate					
Biodegradation	√	-	√	√	√
Ecotoxicity					
Acute Fish	√	-	√	√	-

Acute Daphnid	√	-	√	√	-
Alga	√	-	√	√	-
Terrestrial	-	-	√	-	-
Human Health Effects					
Acute Oral	√	√	√	√	√
Acute Inhalation	√	√	√	√	√
Acute Dermal	√	√	√	√	√
Repeated Dose	√	√	-	-	-
Genotoxicity (in vitro - bacteria)	√	√	√	√	√
Genotoxicity (in vitro - non-bacterial)	√	√	-	√	√
Genotoxicity (in vivo)	√	-	-	-	-
Repro/Developmental	-	-	-	-	-
(√) = Data available and considered adequate; (-) = No data available, or available data considered inadequate.					

ステップ 6 : カテゴリーについての試験計画の作成

8. 表 A-2 は、 α -Olefins の要求項目に対する試験計画である。この場合、データギャップが同族体の上下の物質で試験によって埋められる（テーブルでカラムに陰影をつけた）場合、そして、結果がパターンを示す場合、残りのデータギャップがデータによって定義される範囲に入ると考えることが出来る。

Selected SIDS Endpoint	Hexene	Octene	Decene	Dodecene	Tetradecene
Water Solubility	√/-	-	-	√/+	√/+
Acute Fish	√/+	-	√/+	√/+	-

Acute Daphnid	√/+	-	√/+	√/+	-
Acute Algae	√/+	-	√/+	√/+	-
Repeated Dose	√/+	√/+	-	-	-2
Repro/Developmental	-	-	-	-	-2
<p>¹ KEY: √/- = data available, but not adequate; √/+ = data available and considered adequate; - = no data available. Shaded cells represent those SIDS endpoints for which testing was recommended.</p> <p>² A combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screen study design was recommended.</p>					

ステップ7：必要なテストの実施

9. 表 A-2 の陰影がつけられたカラムが、カテゴリーについての新たな試験が必要なことを示す。

ステップ8：カテゴリーについての外部評価の実施

10. 表 A-3 は、推奨された試験の結果と hexene から tetradecene まで 2 個ずつの炭素の増加といくつかの SIDS 項目との間にパターンが存在するかどうかを評価し、入手出来たデータと如何に適合させるかを示したものである。表 A-2 に存在していなかった octene の水溶解性と生態毒性のデータが、表 A-3 の中には 4 つのデータ・ポイントに存在している。これらのデータは、octene の文書 (dossier) に追加され、カテゴリー分析をこととなる。これは、文献検索が完全で、利用出来るとしても、全てのデータがカテゴリーの評価でどのように考慮されなければならないかについて示したものである。

11. 新しいデータには、明らかなパターンがあることを示している。例えば、炭素鎖長の増加と水溶解性の減少や、炭素鎖長の増加と魚や甲殻類 (daphnids) に対する急性毒性の減少が明らかである。一方では、ヒトに対する毒性データである反復投与毒性及び生殖・発生毒性については、hexene と tetradecene の間にパターンの違いはない。

Selected SIDS Endpoint	Hexene	Octene	Decene	Dodecene	Tetradecene
Water Solubility	50 mg/L ²	(4.1	INSOLUBL	"insoluble"	0.0004 mg/L

		mg/L) ³	E		
Acute Fish	5.6 mg/L (LC ₅₀)	(4.8 mg/L) ³ (LC ₅₀)	>Water solubility? (Reported value >10,000 mg/L (LC ₅₀))	>Water solubility? (Reported value >1000 mg/L (LC ₅₀))	>Water solubility (LC ₅₀)
Acute Daphnid	10 mg/L (NOEC)	(3 < EC ₅₀ > 10) ³	>Water solubility? (EC ₅₀)	>Water solubility? (EC ₅₀)	>Water solubility (LC ₅₀)
Acute Algae	>Water solubility (LC ₅₀)	(>Water solubility) ³ (LC ₅₀)	>Water solubility? (EC ₅₀)	>Water solubility? (EC ₅₀)	>Water solubility (LC ₅₀)
Repeated Dose	NOEL _{oral} = 101 mg/kg (males) and >1000 mg/kg (females)	NOEL = 50 mg/kg (males)	SIMILARLY TOXIC		NOEL _{oral} = 100 mg/kg (males) and >1000 mg/kg (females)
Repro/ Developmental	NOEL _{repro} and NOEL _{dev} = >1000 mg/kg	SIMILARLY TOXIC			NOEL _{repro} and NOEL _{dev} = >1000 mg/kg
<p>¹ KEY: - = no data available; shaded cells represent those SIDS endpoints for which OECD recommended testing.</p> <p>² Apparently this was the original value thought not adequate, but estimations of the water solubility were similar to this value, so a new study was not performed.</p> <p>³ These data were not identified as being available in the Testing Plan. However, because they were reported in the dossier, they are included here to enhance the category analysis.</p>					

ステップ9：データギャップの補充

水溶性

12. 5 個のメンバーに対する水溶解性は、hexene が 50 mg/L、tetradecene で 0.0004 mg/L と広範囲にわたっている。4.1 mg/L の octene に対する値は、パターン（鎖長の増加による水溶解性の減少）の存在を示唆している。従って、水溶解度試験は必要でなく、decene と dodecene についてはコンピュータによる推定値が受け入れられると判断された。

水性生物に対する急性毒性

表 A-3 のデータは、測定値 (NOEC、LC₅₀、EC₅₀) に基づき、hexene と octene が魚類と甲殻類に対し中等度の急性毒性を示すことを示唆している。しかしながら、カテゴリーの他の全てのメンバーは、飽和（水溶解度が低く、一定量しか溶解しない）のために、魚類と甲殻類に毒性を示さない。藻類の場合、全てのカテゴリー・メンバーが、飽和のため、毒性を示さない。カテゴリーの観点から、パターンが魚と甲殻類に対しては、hexene と octene は、decene、dodecene、tetradecene より強い毒性を有するが、藻類に対しては、全てのメンバーが同じで、平坦パターンである。これらの情報に基づいて、追加的な水生生物に対する毒性試験は必要でないと判断された。表 A-3 にみられる octene の 3 種の文献値は、受け入れられると判断された。水溶解性と関連する水生生物の急性毒性というエンドポイントについては、octene の生物学的利用能 (bioavailability) を決定していると考えられる。

反復投与毒性

13. 表 A-3 に示される結果は、hexene と tetradecene の一般毒性が類似していることを示しているが、octene は、hexene 或いは tetradecene より毒性が強いことを示唆している。いずれの場合も、雄ラットは、雌ラットより感度が高かった。雄ラットでみられた影響は、雄ラットに特異的な腎臓への影響で、この影響はヒトには適用出来ない。また、いずれの試験も、OECD 反復投与/生殖・発生毒性試験のプロトコールを用いたものである。Decene 及び dodecene のデータは存在しなかった。Octene のデータは、hexene と tetradecene のデータは同等の毒性を示し、中間メンバーである decene と dodecene のデータは存在しないが、何らかのパターン（全てのメンバーに同等の毒性）があることを示唆している。しかしながら、octene の文書 (dossier) のデータをより詳細に検討した結果、反復投与毒性試験で用いられた用量が 5、50 及び 500 mg/kg であり、LOEL が 500 mg/kg であったことから、NOEL は 50 mg から 500 mg の間にあることになる。従って、これらメンバーに対するデータがあれば、グループの全てのメンバーが反復投与毒性で、ほぼ同等の一般毒性があると考えられ、decene と dodecene の試験は必要でないと判断された。

生殖・発生毒性

15. 表 A-3 の生殖・発生毒性の列は、hexene と tetradecene のデータのみが利用出来ることを示している。反復投与毒性と同様に、2つの試験結果は、基本的に類似したものであった。このことは、一般毒性（上記参照）の評価の結果と同様に、カテゴリー内の（octene、decene 及び dodecene）の中間の3つのメンバーについての試験は必要でないことを示唆する。生殖・発生毒性データはカテゴリー全体に一貫したパターンを示唆しており、全てのメンバーは hexene 及び tetradecene での NOEL（最高用量：1000 mg/kg）と同等の毒性を有すると判断された。