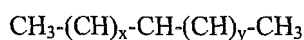


例 B : 直鎖アルキルベンゼン類 (Linear alkylbenzenes)

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

16. 直鎖アルキルベンゼン (LAB) カテゴリーは、9 つの異なる市販製剤で構成される。各々の製剤は、以下の構造式で示され、個々の炭素数の異なる LAB を種々の比率で含む混合物である :



ここで $x+y=7-13$ と $x=0-7$ 、直鎖炭素数は C_{10} から C_{16} の範囲

17. このように、このカテゴリーは、カテゴリー・タイプに関して「混合物」と定義される。表 B-1 は、評価される 9 つの製剤を示したものである。LAB カテゴリーは、低 ($\text{C}_{10} \sim \text{C}_{11}$)、中 ($\text{C}_{11} \sim \text{C}_{13}$)、高 ($\text{C}_{13} \sim \text{C}_{14}$) 炭素鎖長のアルキル置換基のパーセンテージに基づいて、さらに 3 つのサブカテゴリーに更に再分割される。

LAB Formulation	Carbon Chain Length for Substituted Alkyl Group (Numbers represent percent of total)				
	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄ ⁽²⁾
Nalkylene 500	21	39	31	7	<1
Nalkylene 500L	20	44	31	5	<1
Alkylate 215	16	43	40	1	<1
Nalkylene 550L	14	30	29	20	7
Alkylate 225	7	25	48	19	1
Nalkylene 575L	9	17	20	30	15
Nalkylene 600	<1	1	23	50	25

Nalkylene 600L	<1	1	23	50	25
Alkylate 230	1	2	16	50	30

1 The two shaded regions and the open area make three subcategories by presenting two ends of the spectrum in terms of a higher proportion (>50%) of shorter carbon chains (upper left) and a higher proportion (>50%) of longer carbon chains (lower right). Bolded formulations had available data in all SIDS categories.

2 The proportion of C₁₅ and C₁₆ is < 1% in all formulations except for an incidence of 1% C₁₅ in Alkylate 230.

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

18. 文献検索は、カテゴリー・メンバーの SIDS 項目である環境動態、生態毒性、ヒト健康影響に関する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

19. α -Olefins で例で示したように、個々の試験レベルで評価される。[SIDS Dossier でのデータの質的評価のガイダンス (Interim SIDS Manual) 参照]

ステップ 4： 有効なデータからのマトリックスの作成

20. 有効なデータの分析から、表 B-2 に示すマトリックスが作成された。ここでは、単純化するために全てのデータが示されているわけではない。3つの LAB 製剤(Alkylate 215、Alkylate 225 及び Alkylate 230) は、主要な SIDS エンドポイント (環境運命、生態毒性及びヒト健康影響) の各々で利用できるデータが存在する。各々は、表 B-1 で示した3つのサブカテゴリーのうちの1つとして示されている。

LAB Formulation	Environmental Fate	Ecological Effects			Human Health Effects			
		Fish Acute	Daphnid Acute	Daphnid Chronic	Acute ⁴	Repeated Dose ⁵	Mutagenicity ⁶	Developmental ⁷

Nalkylene 500					√			
Nalkylene 500L					-			
Alkylate 215	√	√	√	√	√	-	√	√
Nalkylene 550L					√			
Alkylate 225	√	√	√	-	√	√	√	-
Nalkylene 575L								
Nalkylene 600					√			
Nalkylene 600L					√			
Alkylate 230	√	√	√	√	√	√	√	√
¹ "√" denotes data are available and adequate. "-" denotes data are either not available, or are available and are judged inadequate. Shaded areas mark the three subcategories identified in Table B-1.								

ステップ 5 : カテゴリーについての内部評価の実施

21. α-Olefins での例 (表 A-1) と同様に、表 B-2 のデータは、データギャップの存在を確認したものである。上述の通り、3 つの LAB 製剤についての大部分のエンドポイントのデータが利用可能である。各々のエンドポイントのためにカテゴリー・アプローチの許容性決定のために利用出来るように、データ値が各々のカラムに記載されていることを除いて表 B-3 は基本的に表 B-2 と同じ表である。

22. 表 B-3 は、好気性分解試験において、3 つの LAB 製剤では 36 日間の試験期間で二酸化炭素生成が 56%~61%であり、実質的に違うパターンを示さない。同様に、急性の魚類に対する毒性、慢性の甲殻類に対する毒性、哺乳動物への急性毒性、生殖・発生毒性及

び変異原性のデータは、試験された製品全体で違いを示さない。しかしながら、甲殻類に対する急性毒性については、哺乳動物の反復投与毒性と同様に、置換されたアルキル基の炭素鎖の大きさの増加で毒性が強まる傾向がみられる。

ステップ 6、7 と 8 : カテゴリーについての試験計画、必要なテストの実施及び外部評価の実施

23. この場合、利用できる試験データがスクリーニングレベルでの有害性評価に対し十分であると判断され、SIDS プログラムにおいては更なる試験は必要ないと結論された。カテゴリーの境界を表すための 3 つの個々の製品でのテスト結果が充分なため、他のメンバーの LAB 製品に関する試験は必要ないと判断された。

24. この例では、試験計画は、既存のデータの評価で、「テストは必要なし」の結論は合理的である。個々の試験結果の文書 (Robust summary) も利用出来る。

Table B-3
Evaluation of Matrix Data Patterns for LAB Category

LAB Formulation	Environmental Fate	Ecological Effects			Human Health Effects			
		Fish Acute	Daphnid Acute	Daphnid Chronic	Acute ⁴	Repeated Dose ⁵	Mutagenicity ⁶	Developmental ⁷
Nalkylene 500	Not tested	Not tested			>34 g/kg	Not tested		
Nalkylene 500L					Not tested			
Alkylate 215	56% ¹	> Water solubility	80 ppb ²	7.5 to 15 ppb ³	17 g/kg	100 mg/m ³	Negative	125 mg/kg
Nalkylene 550L	Not tested	Not tested			>5 g/kg	Not tested		
Alkylate 225	61% ¹	> Water solubility	9 ppb ²	Not tested	28 g/kg	29 mg/m ³	Negative	Not tested
Nalkylene 575L	Not tested	Not tested			Not tested			

Nalkylene 600	Not tested	Not tested			>35 g/kg	Not tested		
Nalkylene 600L					>5 g/kg			
Alkylate 230	56% ¹	> Water solubility	10 ppb ²	13 to 23 ppb ³	21 g/kg	<32 mg/m ³	Negative	125 mg/kg

¹ Percent of parent material evolved as carbon dioxide after 35 days in an aerobic biodegradation test.

² 48-hour LC_{50s}.

³ 21-Day No Observed Effect Concentration (NOEC).

⁴ Oral LD_{50s} in rodents.

⁵ Four week inhalation studies in rats, values represent NOECs for the following effects: irritation of the eyes and nose and decreased body weight.

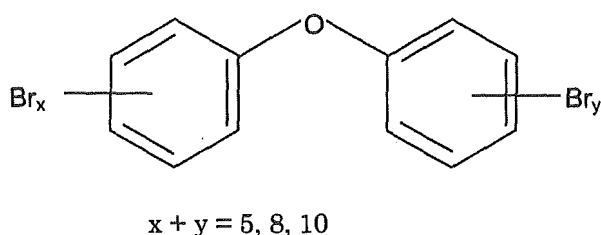
⁶ Negative in vitro (bacteria - Ames; mammalian - Chinese hamster ovary cells) and in vivo (chromosomal aberration study in rats) tests.

⁷ Developmental toxicity study (oral, rats, doses of 0, 125, 500, and 2000 mg/kg/d). Numbers in column represent no observed adverse effect level (NOAEL) for both maternal (weight gain) and developmental (ossification variations) endpoints.

例 C : 臭素化ジフェニルエーテル類 (Brominated Diphenyl Ethers)

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

25. ポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) カテゴリーは、理論的に多くの同属体 (モノ臭素化体からデカ臭素化体) を含むが、商業的に生産されているのは 3 つの商品のみである。即ち, bis (pentabromophenyl) ether (別名 decabromodiphenylether; decaBDE)、octabromodiphenyl ether; octaBDE) 及び pentabromodiphenyl ether; pentaBDE) である。このカテゴリーの一般の化学式は、以下の通りである。



26. このカテゴリーは同族体タイプのカテゴリーで、大部分の試験データは、商業的に生産される 3 つの製品に限られている。DecaBDE は基本的に純粋な単一物質であるが、他の 2 つは、臭素の数と置換位置の異なる物質の混合物である。商品の実際の組成は、表 C-1 で要約される。この特定の例は、生態毒性を指標としたデータの分析のみに限られている。

Table C-1			
STEP 1: Typical compositions of commercially available PBDEs			
Congener	PentaBDE	OctaBDE	DecaBDE
tribromo-	0-1%		
tetrabromo-	24-38%		
pentabromo-	50-62%	1.4-12% ¹	
hexabromo-	4-12%		
heptabromo-	Trace	43-58%	
octabromo-		26-35%	
nonabromo-		8-14%	≤3%
decabromo-		0-3%	≥97%

¹This figure refers to the combined total of pentabromo- and hexabromo- congeners present.

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

27. 文献検索は、全てのカテゴリー・メンバーの生態毒性について行われた。

ステップ 3: 利用できるデータの適切性の評価

28. 他の例と同様に、データ適切性の評価は、個々の評価レベルで実行された。

ステップ 4: 有効なデータからのマトリックスの作成

30. 表 C-2 は、文献検索に基づく利用できる生態毒性データに基づくマトリックスを示す。SIDS のデータとして、無脊椎動物 (decaBDE) と藻類 (octaBDE) に対するデータギャップが存在する。

Table C-2			
STEP 4: Available Acute Ecotoxicity Data on PBDEs ¹			
Test Organism	PentaBDE	OctaBDE	DecaBDE
Fish	√	√	√
Invertebrate	√	√	-
Algae	√	-	√

¹ "√" denotes data available and adequate; "-" denotes data not available, or available and not adequate.

ステップ 5: カテゴリーについての内部評価の実施

30. 表 C-3 は基本的に表 C-2 と同じテーブルであるが、「√」を実際のデータで置換したものである。

31. これらのデータの評価では、臭素数の増加により水生生物への毒性が減少すると結論づけられた。臭素数の最も少ない pentaBDE の確かな水性生物に対する毒性データがあるので、残りのより臭素数の多いカテゴリー・メンバーについての急性毒性試験は必要ないとされた。DecaBDE は、octaBDE より無脊椎動物に対する毒性は弱く、また、octaBDE の藻類の毒性は penta-と decaBDE に関するデータから推定することが可能であった。

32. 生態毒性データに加えて、カテゴリー・メンバーの環境モニタリング、生物濃縮と物

理化学的性質に関する利用できるデータは、評価されており、臭素数の増加に伴う生体への蓄積性の懸念があると考えられた。これら 3 つの製品は、水溶解性ではなく、また全て高いオクタノール-水分配係数 (log Kow) を有している。これは、直接、低質または土壌に暴露される生物への暴露シナリオが重要であることを示唆している。

Table C-3 Available Acute Ecotoxicity Data on PBDEs			
Test Organism	PentaBDE	OctaBDE	DecaBDE
Fish	Rainbow trout NOEC (96 hr) = 21 µg/L (>water solubility?)	Medaka LC ₅₀ (48 hr) =>water solubility	Medaka LC ₅₀ (48 hr) =>water Solubility
	Medaka LC ₅₀ (48 hr) => water solubility		
Invertebrate	Daphnid EC ₅₀ (48 hr) = 14 µg/L NOEC (48 hr) = 4.9 µg/L (EC ₅₀ values close to water solubility)	Daphnid 21-day NOEC > 2 µg/L	No Data
Algae	<i>Selanastrum capricornutum</i> NOEC (96 hr) up to 26 µg/L (>water solubility?)	No Data	Three different species EC ₅₀ (72 hr) > water solubility

¹ Small freshwater fish (warm water species).

ステップ 6 : カテゴリーについての試験計画の作成

35. 低質/土壌環境に対する PBDE 類の生物への蓄積と分配に対する懸念があるため、更なる試験（水生生物への慢性毒性、低質と土壌生物への毒性）が必要とされ、最初に pentaBDE で実施することとされた。従って、最終的なテスト勧告は、SIDS データでの基本的な項目（急性毒性）のデータギャップを埋めるのではなく、より前進的な SIDS 試験（慢性毒性等）が必要とされた。試験計画（表 C-4）は徐々に積みあげられる方式とされた。従って、試験計画（表 C-4）は積み上げ方式で、基本的な段階での結果から次の試験が決定された。

Table C-4 OECD SIDS Proposed Ecotoxicity Testing Plan with PBDEs				
Tier	Category Member	Ecotoxicity Test ¹	Result	Comment
I	PentaBDE	Fish early life stage test	Rainbow trout 60-day NOEC = 8.9 µg/l	Fish test to verify bioaccumulative potential.
		Daphnid reproduction test	Daphnid 21-day NOEC = 5.3 µg/l	Daphnid study to verify that acute effects were due to toxicity.
		Sediment (midge) toxicity test	<i>Chironomus riparius</i> 28-day NOEC = 16 mg/kg dry weight	To verify concerns identified in hazard/exposure assessment
		Sediment (oligochaete) toxicity test	<i>Lumbriculus variegatus</i> 28-day NOEC = 3.1 mg/kg dry weight	
		Sediment (amphipod) toxicity test	<i>Hyalella azteca</i> 28-day NOEC ~ 6.3 mg/kg dry weight	
		Soil (earthworm) toxicity test	<i>Eisenia fetida</i> 14-day NOEC >500 mg/kg dry weight	
		Soil (plant) toxicity test	Six plants – lowest 21-day EC ₅ = 16 mg/kg dry weight	
		Soil (nitrification inhibition) toxicity test	Soil microorganisms 28-day NOEC ≥ 1 mg/kg dry weight	
II	OctaBDE	Sediment (oligochaete) toxicity tests using two sediment types	<i>Lumbriculus variegatus</i> 28-day NOEC ≥ 1,272 mg/kg dry weight	Tests were chosen based on the pentaBDE results – for example, sediment organism sensitivity is not
		Soil (earthworm) toxicity test	<i>Eisenia fetida</i> 56-day NOEC ≥ 1,470 mg/kg dry weight	

		Soil (plant) toxicity test	Six plants – 21-day NOEC ≥ 1,190 mg/kg dry weight	expected to differ significantly and so only the most sensitive organism from the pentaBDE test series required testing.
III	DecaBDE	Sediment (oligochaete) toxicity tests using two sediment types	<i>Lumbriculus variegatus</i> 28-day NOEC ≥ 3,841 mg/kg dry weight	As for octaBDE
		Soil (earthworm) toxicity test	<i>Eisenia fetida</i> 56-day NOEC ≥ 4,910 mg/kg dry weight	
		Soil (plant) toxicity test	Six plants – 21-day NOEC ≥ 5,349 mg/kg dry weight	
¹ All tests are beyond the basic SIDS requirements. The testing plan is presented to show how basic SIDS requirements were waived in order to proceed to a more meaningful testing scheme.				

ステップ 7 : 必要な試験の実施

34. 試験の結果は、表 C-4 に要約される。

ステップ 8 : カテゴリーについての外部評価の実施

35. 一段目 (Tier-1) の試験では、単独で pentaBDE のみを単独で用い、水生生物 (甲殻類とニジマス)、底質 (ユスリカ類、貧毛綱と端脚目動物) と土壌 (ミミズ、植物及び土壌微生物) への慢性毒性試験であった。これらの試験の結果は、魚類及び甲殻類に対し長期の暴露により、物質の毒性に対する懸念を証明し、また、底質と土壌生物に対し毒性を有することが確認された。二段目 (Tier-II) (octaBDE) と三段目 (Tier-III) (decaBDE) の試験は平行に実行された。そして、Tier I 試験で確認された最も感度が高い土壌と底質生物について実施された。

36. 試験計画に加えて、カテゴリーの中の1物質（decaBDE）の蓄積性に関する新しい情報が得られた。これは、decaBDE が、ある種の陸生生物と同様に特定の捕食性の鳥とそれらの卵に存在することを示したものである。このデータが利用できる前には、decaBDE は、分子量が大きいことと魚に対して低濃縮性であることから、生物体で取り込みと蓄積は非常に限られていると考えられてきた。さらに、新しいデータは、この物質がより少ない量で、幼若マウスに対し神経毒性を示し、他のエンドポイントに対しても影響を及ぼす可能性を示唆している。なお、現在、これらを確認するための試験が進行中である。これらの新しいデータは、decaBDE の低い蓄積性と有害性について再評価することを要求している。

ステップ9：データギャップの補充

37. このカテゴリーでの大きな問題は、メンバーの2つ（octa-と decaBDE）が水生生物、底質または土壌生物に対して毒性を示さなかったということである。水性生物については、以下の通りに、pentaBDE の試験が完了すれば、データギャップを埋め、カテゴリーの他のメンバーの間で、read-across が可能である。全ての3つのカテゴリー・メンバーは、魚類に対して急性毒性を示さない。PentaBDE と decaBDE は、藻類に毒性を示さず、octaBDE も藻類に毒性を示さないと推測することは可能である。pentaBDE の長期の毒性データは、無脊椎動物が最も感度が高い栄養段階であることを示した。octaBDE は、その溶解限度においても長期暴露で甲殻類に影響を及ぼさなかったことから、decaBDE が甲殻類で毒性を示さないと推測することも可能である。さらに、octaBDE と decaBDE は、それぞれの溶解限度（両者とも pentaBDE より低い魚類濃縮性）まで、魚類での試験で長期毒性を示すとは考えられない。

38. decaBDE が、土壌と底質生物に毒性を示さないと予測することは、octaBDE データから read-across で可能であった。しかしながら、その際、確実性の点で、この read-across を実行することは出来ない。この種の試験に対する行政上の経験は水性生物の試験より少なく、底質や土壌生物への暴露は物質の溶解性によって必ずしも制限されるというわけではない。考え方としては、出来るだけ迅速に、試験を完了する必要があるとされ、そして、octaBDE と decaBDE のテストは同時に実行された。

39. OctaBDE と decaBDE の試験が要求されている重要な点は、水を介しての SIDS エンドポイントを完結させるよりも、むしろ底質や土壌生物への暴露を考慮したコンパートメントを選択することであった。

40. 全体として、データの read-across は、3つの中の2つのメンバーが標準の試験で

基本的に毒性を示さなかったという事実による折衷案であった。一般に、2つのデータ・ポイント（例えば、octaBDE または decaBDE のデータから pentaBDE の挙動を予測することは、可能ではない）からカテゴリー中の多くの物質の挙動を確実に傾向識別することは非常に難しい。このカテゴリーのパターンと傾向は、試験がある程度実施されるならば、明らかになるであろう。しかしながら、カテゴリー中で最も強い毒性を示すメンバーが確認できれば、他のメンバーに対する試験の標的として利用できることとなる

41. このカテゴリーでのもう一つの問題は、decaBDE を除いては、商業的に供給された物質が同属体の混合物を含むということである。利用できる生態毒性情報の多くは、これらの製品で得られており、これらのデータは個々の同属体の実際の毒性が、幅広い傾向を除いて、確認されていないことである。対照的に、このグループの物質の環境曝露に関するデータ、即ち、モニタリング・データは個々の特異的な異性体によるものである。

41. このカテゴリーで重要なのは、read-across アプローチを使用して decaBDE の蓄積性を識別するか、推論することは出来なかった点にある。例えば、利用できる試験データは pentaBDE が decaBDE より非常に高い蓄積性があることを示した。これは、多くの利用できる環境モニタリング・データ（特に水環境のための）によって示された。しかしながら、decaBDE が広く特定の捕食性の鳥とそれらの卵と捕食性の哺乳類で見つかることが最近明らかになってきており、食物連鎖の可能性が示唆されている。従って、これらの知見は、カテゴリー・メンバーに関する新しい情報が利用できるようになった場合には、カテゴリーの仮定を再評価する必要があることを意味する。

例 D : ブテン Isomers とそれらの混合物

ステップ 1 : カテゴリーの定義

43. 異性体とそれらの混合物のカテゴリーの 1 例は、ブテンである。このカテゴリーは 4 つの異性体 (2 つの構造異性体、ブテン-1 とイソブテン)、2 つの幾何異性体 (シス・ブテン-2 とトランス・ブテン-2) から構成される。これらの化学構造を D-1~D-4 に示す。

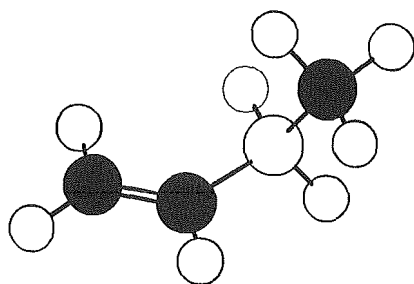


図 D-1. Butene-1 の構造

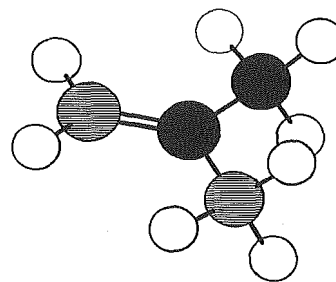


図 D-2 Isobutene の構造

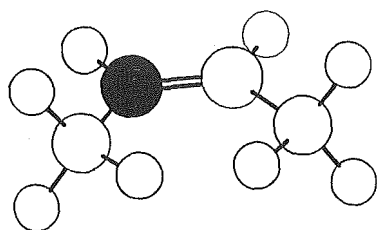


図 D-3 *cis*-Butene-2 の構造

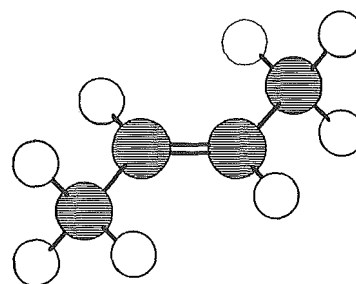


図 D-4 *trans*-Butene-2 の構造

44. 各々のブテン異性体は、4 つの炭素と 8 つの水素原子から成り、炭素番号 1 と 2 または炭素番号 2 と 3 との間に 1 つの二重結合を有する。これらは、アルケンと称されるクラスの単純な炭化水素である。標準状態 (STP) では、気体である。

45. ブテンは、それらの物理化学的性質や生物学的活性が密接に関連するので、異性体カテゴリーの良い例の一つである。HPV Chemicals Programme での、毒性を指標とした既存のデータと炭化水素に関する全体的な毒性学的な知識に基づくと、毒性データがないブテンカテゴリー・メンバーは、エンドポイントである環境毒性とヒト健康影響に関して、データのあるメンバーと類似、或いは同一の影響を有すると考えられる。さらに、物理化学的性質や生物学的パラメータの類似性から、個々の物質に関するデータは、混合物に対しても値を推定するのに利用することが可能である。
46. このブテンカテゴリーは異性体の数が限られており、比較的単純な例である。炭素原子の数と官能基が増加するにつれて、既存のデータの使用を最適化するとき、異性体の数は異性体カテゴリーを適切に定義することが重要となる。

ステップ 2：各々のカテゴリー・メンバーの発表済み及び未公表データの収集

47. 広範囲の文献検索は、カテゴリー・メンバーの全ての SIDS エンドポイントに関する情報を収集した。大多数の情報は、異性体混合物ではなく、単一の異性体のものであった。コンソーシアムに関与している企業は、必要な情報についての内部ファイルをチェックするよう依頼された。

ステップ 3：利用できるデータの適切性の評価

48. 文献検索によって識別された各々のデータは、質的及び信頼性 (Section 3.1) の観点から評価された。各々のデータは異性体或いは混合物としての CAS 番号で、「Butene Isomers and their mixtures」の一部として IUCLID 4.01 に記載された。適当であるとみなされたそれらのデータは、「SIDS エンドポイントのための有効なデータ」と分類された。ヒト健康に関連したエンドポイントについては複数の有効なデータが確認された。

ステップ 4：データ有効性からマトリックスの作成

50. IUCLID カテゴリー・マトリックスが、自動的に物質の同定、エンドポイント、データの有効性とそれらの値を含むテーブルを作成するのに用いられた。ここでは、作成したテーブルはスペースの関係で掲載しないが、その概要を表 D-1 に示す。

表 D-1

Matrix of available and adequate data on butenes: isomers and their mixtures						
Test	<i>1-Butene</i> 106-98-9	<i>Butene, mixed -1</i> 107-01-7	<i>2-Methylpropene</i> 115-11-7	<i>Butene, mixed isomers</i> 25167-67-3	<i>cis-2-Butene</i> 590-18-1	<i>trans-2-Butene</i> 624-64-6
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 (<i>in vitro</i>)						
Genotoxicity (<i>in vitro</i> - non-bacterial)	-	√	√	-	-	-
Genotoxicity (<i>in vivo</i>)						
Repro/Developmental						
(√) = Data available and considered adequate; (-) = No data available, or available data considered inadequate.						

50. ブテンは標準状態で気体あり、生態毒性のデータは ECOSAR による計算値である。ヒト健康に関する 2つのカテゴリー・メンバーのデータは、信頼性があるものであった。

ステップ 5 : カテゴリーについての内部評価の実施

51. 表 D-1 の情報は、傾向を評価したものである。環境毒性データに対して、値は各々のエンドポイントについて計算された。これらの値は各々のメンバーで同程度であり、従って、値を算出することが出来ない様々な異性体カテゴリー・メンバーの混合物についても適用できると考えられた。

51. データが存在するヒト健康に対するエンドポイントについては、変動性の考慮の範囲内で全てのカテゴリー・メンバーで類似したものであった。表 D-2 は、そのデータを IUCLID カテゴリー報告から選択したものである。

表 D-2

<i>Endpoint</i>	<i>Substances</i>					
	<i>1-Butene</i>	<i>Butene, mixed -1 and -2-isomers</i>	<i>2-Methylpropene</i>	<i>Butene, mixed isomers</i>	<i>cis-2-Butene</i>	<i>trans-2-Butene</i>
	106-98-9	107-01-7	115-11-7	25167-67-3	590-18-1	624-64-6
Acute Inhalation Toxicity		LC50: male/female rat > 10057 ppm for 4 hour(s)	* LC50: rat = 620 mg/l (270000ppm) for 4 hour(s)			
Repeated Dose Toxicity	Male/female rat; other: vapour inhalation; 28 days; 6 hours/day, 7 days/week; Doses: 0, 500, 2000 and 8000 ppm; Method:	Male/female rat; inhalation; 2 weeks NOAEL: = 2500 ppm	Male/female rat; inhalation; 13 weeks NOAEL: 8000 ppm *			

	OECD combined study TG422; NOAEL: = 8000 ppm					
Genetic Toxicity <i>in vitro</i>	* Salmonella negative	* Salmonella negative	* Mouse lymphoma L5178Y TK+TK- negative			
Genetic Toxicity <i>in vivo</i>	Mammalian Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test Negative		Micronucleus assay mouse negative			
Toxicity to Reproduction	OECD Guide-line 422 parental NOAEL = 8000 ppm	OECD 422 NOAEL Maternal toxicity: = 2500 ppm; NOAEL Teratogenicity : 5000 ppm				
Developmental Toxicity / Teratogenicity	OECD Guide-line 422 NOAEL parental: = 2500 ppm; F1: >= 5000 ppm		OECD 414 NOAEL Maternal toxicity: > 8000 ppm; NOAEL Teratogenicity : > 8000 ppm			

ステップ6：カテゴリーについての試験計画の作成

53. テストは、提案されなかった。

ステップ7：必要なテストの実施

54. テストは、提案されなかった。

ステップ8：カテゴリーの外部評価の実施

55. このステップが実行されなかったため、新しい情報は生じなかった。

ステップ9：read-across、外挿法、展開などによるデータギャップの補充

56. Read-across 技術は、カテゴリーの範囲内で純粋な単一異性体に適用することが出来る。例えば、cis-butene-2 の log オクタノール-水分配係数 (log Pow) は、2.3 である。Log Pow データが trans-butene-2 のデータが入手不可能な場合、cis-butene-2 のデータは構造上の類似性に基づき trans-butene-2 の log Pow を 2.3 と推定するのに用いることが出来た。純粋な単一の異性体の特性は、異性体を含んでいる混合物を特徴づけることに用いることが出来る。例えば、ブテン異性体の log Pow のデータを用いて、butene-1 と iso-butene のデータが、各々 2.4 と 2.3 であれば、それらのデータは全てのブテン異性体を含んでいる物質の log Pow を特徴づけるのに用いることが出来、log Pow 値は、2.3~2.4 と推定することが出来る。

57. 前の考察は物理化学的なエンドポイントに焦点を当てたものであったが、環境およびヒトに対する毒性データの外挿が、データのあるカテゴリー・メンバーから、データのないメンバーへ適用することが可能である。Programme の範囲内で水生生物の急性毒性を算出することが可能であった。cis-butene-2 の魚に対する急性毒性データは trans-butene-2 の毒性を推定するのに用いられることが出来た。この read-across アプローチの適切さは、炭化水素が麻酔であるという毒性作用機序及び毒性作用機序が生体膜機能の混乱であるという知識に基づいて正当化される。従って、これらの物質が類似した生物影響を示すため、比較的狭い範囲内に収まることが期待される。それらの類似的な log Pow 値に基づいて、1つのブテン異性体のための毒性値（即ち、96時間の魚 LC₅₀）は、他のブテン異性体（ブテン異性体のための算出魚毒性値は、17から21mg/Lまで変動する）の毒性を推定するのに用いることが出来た。同時に、魚類に対する急性毒性データが cis-butene-2 に利用できる場合、それらのデータは cis-butene-2 と trans-butene-2 を含む混合物の毒性を特

徴づけるために用いることが出来た。

58. read-across は、ヒト健康のエンドポイントにも適用出来る。データのない3つの物質 (cis-butene-2、trans-butene-2 と butene 異性体混合物) は、反復投与毒性のデータが存在するこのカテゴリーの3つの物質 (butene-1、iso-butene、butene-1 と-2 の異性体混合物) のデータを用いて特徴づけることが出来た。3つの物質は亜慢性毒性で弱い毒性を有することが明らかにされている。肝臓への毒性は適応性で可逆的な変化で、ブテンが広く体内に広く分布し、代謝されることを示している。メンバーの28日から2年にわたる試験での No Observed Adverse Effect Levels (NOAEL) は、2,000ppm~8,000ppm である。read-across によって、データのないブテン異性体は、データのある異性体と同程度の弱い毒性の範囲にあると考えられる。
59. 大腸菌 (E. coli) を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。Butene-2 は、in vitro でラットのリンパ球に染色体異常を誘発しなかった。Isobutylene は、マウス胚線維芽細胞を用いたトランスフォーメーション試験で陰性、マウスリンフォーマ試験でも代謝活性化の有無にかかわらず陰性であった。さらに、1-butene、isobutylene も、マウス骨髄細胞で小核形成を誘発しなかった。read-across により、これらのデータからデータのないカテゴリー・メンバーには変異原性がなく、また、癌原性の可能性が低いということで特徴づけることが出来る。
60. 吸入による生殖・発生毒性試験が、butene-1、butene-2 異性体混合物、isobutylene で行われており、NOAEL は最高濃度である 5,000~8,000ppm であった。実験的な証拠の重み付けと観察された毒性所見に基づいて、Butenes Category のデータのないメンバーについては、慢性毒性、生殖・発生毒性、発がん性は弱いと考えられる。
61. ヒト健康エンドポイントのためのブテンカテゴリーをサポートする証拠は、選択されたブテンとそれらの作用様式のための代謝を理解することによって提供される。さらに、物理化学的なデータは分布の可能性の全体像の理解を促し、データは異性体の形状で毒性に変化がないことを示している。Isobutylene のチトクローム P450 によるエポキシド (2-methyl-1,2-epoxypropane (MEP)) への代謝が明らかにされ、MEP は人を含むさまざまな種の肝臓組織で一次代謝産物と確認された。エポキシ化の cis-および trans-butene-2 のエポキシ化も明らかにされている。これらの物質は、非常に高い濃度での吸入により、中枢神経系の抑制、麻酔または仮死状態をもたらす可能性があることが明らかにされている。例えば、イソブチレンは 18,000ppm の爆発下限値を越える濃度で、ヒトで麻酔を生じることが予測される。従って、他のブテン異性体も、同様に弱い急性毒性値を示すと思われる。Log Pow と水溶解性は肺を通しての吸収を促進し、小さな分子量と log Pow

は、ブテンが体内に広く分布することを示唆している。試験されたブテンに関するデータから、枝分れがブテンの毒性に影響を及ぼすことはない結論することが出来る。この様な情報の評価は、ブテン類の哺乳類に対する毒性は弱いことを示している。