

例 E：炭化水素系溶媒 (HYDROCARBON SOLVENTS)

[注：炭化水素溶媒カテゴリーは、未だ SIAM によって評価されていない。下記の説明は、スポンサー組織（国際的な Hydrocarbon Solvents Consortium と米国の EPA）（2004 年 1 月開催の化学カテゴリーの使用に関する OECD ワークショップで説明）の予備的な作業に基づくものであり、このカテゴリーが SIAM で評価を受けた場合には、下記の説明は修正する可能性がある。]

背景

62. OECD HPV Chemicals Programme のもとで評価される炭化水素溶媒は、 $C_9 \sim C_{12}$ の範囲の脂肪族炭化水素溶媒及び $C_5 \sim C_{20}$ の範囲の芳香族炭化水素溶媒に含む。炭化水素溶媒の生産は、ガソリンやディーゼル油の様な他の精練物質とは異なり、例えば、狭い蒸留範囲で得られた物質について、さらにベンゼン、多環芳香族化合物、硫黄や窒素の除去や脱色等の追加的な精製段階が必要である。これらの追加的な精製段階は、消費用製品に適合するために行われるものである。これらの製品は、意図的な混合物ではなく、多数の場合によっては何百もの異性体を含む可能性があり、大部分の炭化水素溶媒は特異的な異性体の含有量は規定されていない。しかしながら、これらの物質は、パラフィン、シクロパラフィンなど、内容に関しては一般的な化学組成で特徴づけられている。また、独特な物質（例：ノルマルヘキサン、ナフタレン）では、その成分組成は、明確にされている。

脂肪族炭化水素溶媒

63. 脂肪族炭化水素は、直鎖（n-パラフィンまたは n-アルカン）、分枝鎖（isoparaffins）または環状炭化水素（naphthene）として配列される炭素と水素で構成される分子である。それは、反応性官能基（例えばアルケン、硫化物、アルコール類、その他）を含まない。商業的な脂肪族炭化水素溶媒は、個々の炭化水素（例：n-ペンタン）または脂肪族炭化水素の複合組成の組合せである。これらの複合組成の炭化水素溶媒は、1 種類の炭化水素化合物タイプ（例：isoparaffins）と多数の炭化水素タイプ（例：白精、ニス、塗料ナフサ）がある。複合組成の炭化水素溶媒は、主に蒸留範囲と発火点によって定義される。その他、脂肪族炭化水素溶媒は、含まれる芳香族化合物の量によっても定義される。脂肪族炭化水素溶媒を作るために貯蔵した石油は、若干の芳香族炭化水素（通常 23%未満）を含む。ある種の脂肪族炭化水素溶媒（例えばミネラルスピリットや白精）では、これらの芳香族炭化水素は、特定の溶媒としての特性やそれを強化するために、最終的な製品に故意に保持される。脱芳香族化という言葉は、貯蔵された石油に含まれる芳香族化合

物を除去するか、水素付加の追加的な段階を経て得られた製品（例：脱芳香族化されたミネラルスピリット）を意味する。その結果、それらの製品は芳香族化合物含量がほとんど無いか又は少量 (<2%) 含むものとなる。ある種のオレフィン（例えばエチレン、プロピレン）は、重合化生成物の水素化の段階を経て生産される。この方式で生産された石油化学製品は、それが石油に由来するというより小さい分子から合成されるという意味で一般に合成品と称される。

芳香族炭化水素溶媒

64. $C_9 \sim C_{12}$ の範囲の芳香族炭化水素は、1つの芳香環とアルキル側鎖を有する物質 (alkylbenzenes) 又は2つの芳香環構造とアルキル側鎖を有する物質 (alkylnaphthalenes) がある。 C_9 の芳香族炭化水素溶媒は、trimethylbenzene、ethyltoluene の異性体、cumene (iso-propylbenzene)、n-propylbenzene 及び少量 C_8 と C_{10} の芳香族炭化水素の異性体を含む。類似の分子量の有する脂肪族炭化水素が、非常に少ない量（一般に<1%）で存在する可能性がある。これらの製品は、少量ではあるがベンゼン (<10 ppm) 及びトルエン (<100 ppm) を含む。 $C_{10} \sim C_{12}$ の範囲の芳香族炭化水素溶媒は、アルキルベンゼンとアルキルナフタレンの異性体で、最高 10% のナフタレンを含む。

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

炭化水素溶媒カテゴリー

65. 9つのカテゴリーは、 $C_5 \sim C_{20}$ の範囲で商業的な炭化水素溶媒の異なるタイプとして識別された。これらのカテゴリーは以下に示すとおりで、各々のカテゴリーは別々の試験計画を作成することとなる。

C_5 脂肪族炭化水素溶媒

C_6 脂肪族炭化水素溶媒

$C_7 \sim C_9$ 脂肪族炭化水素溶媒

$C_9 \sim C_{13}$ 脂肪族炭化水素溶媒 (2%の芳香族化合物含有)

$C_9 \sim C_{13}$ 脂肪族炭化水素溶媒 (2-23%芳香族化合物含有)

$C_{14} \sim C_{20}$ 脂肪族炭化水素溶媒 (2%の芳香族化合物含有)

$C_{14} \sim C_{20}$ 脂肪族炭化水素溶媒 (2~35%芳香族化合物含有)

C^9 芳香族炭化水素溶媒

$C_{10} \sim C_{12}$ 芳香族炭化水素溶媒

66. $C_5 \sim C_{20}$ の範囲の多くの異なる炭化水素溶媒が対象とされている。これらの物質をレビューし、カテゴリーに分類するにはいくつかの方法が考えられるが、上記のカテゴリーは物理的・化学的性質（例：蒸気圧）、市販アプリケーション、用途と毒性に基づくもっとも良い方法であると考えられる。これらのカテゴリーを展開する際には、類似の商品が、類似のアプリケーションで、同じカテゴリーで存在することを意図している。類似の炭化水素構造（例：芳香族）の物質は、同じカテゴリーに置かれる。最後に、以前にレビューされた物質については、特別な考慮がなされた。例えば、 C_9 芳香族炭化水素溶媒（ethyltoluene と trimethylbenzene 異性体）が既に行われている。これは、米国 EPA Toxic Substances Control Act (TSCA) での試験ルールで行われたものである。

カテゴリー形成のための仮説

67. 炭化水素溶媒カテゴリーを形成するためには、2つの基本的な仮説がある。第一は、炭化水素溶媒が主要製品タイプ（例：ヘキサン、VM&P Naphtha、Mineral Spirits/White Spirits 等）でグループ化出来ることである。炭化水素溶媒のために使われる非常に多くの異なる商品名があるので、一般的名称（例えば C_7-C_9 Aliphatic Hydrocarbon Solvents）が最も OECD HPV Chemicals Programme に適当であると決められた。従来、市販炭化水素溶媒製品はしばしば蒸留沸点の範囲によって定義されてきたが、炭素数範囲による炭化水素のグループ化はより实际的であり、モデリングのための代表的な構成要素の選択、より簡単な識別と選択のための単純な命名法という点で、沸点の範囲による炭化水素溶媒のグループ化より实际的であると考えられた。脂肪族炭化水素溶媒カテゴリーの形成のための第2の仮説は、それらが直鎖、分枝或いは環状、芳香族にかかわらず、特定のカーボンの範囲内の炭化水素は、類似の物理化学的性質、環境導体、毒物を有するという点である。炭化水素溶媒の毒物的な特徴は、高い空気中濃度で観察される中枢神経系の抑制と上気道の刺激症状である。これらの2つの毒性エンドポイントは、炭素鎖長と芳香族の含有割合によって予測出来るという仮説は、Patty's Industrial Hygiene and Toxicology、Browning's Toxicology of Industrial Solvents 及び Caserett and Doull's Toxicology を含む種々の毒物学のテキストでのレビューに支えられている。一つの周知の例外は n-Hexane である。それは代謝により γ -diketone 2,5-hexanedione を生じ、特異的な axonopathy（神経系の障害）を発現する。 γ -ジケトンによって誘発される axonopathy の特異的な構造上の必要条件は、標準的な毒物学テキストで記述されている。

カテゴリーを形成での技術的で実際的な問題

68. 炭化水素溶媒のグループ化は炭化水素の化学的見地（例えば isoparaffins、n-paraffins、alkylbenzenes、及び主要製品タイプ（ $C_9 \sim C_{13}$ 複合構成要素炭化水素溶媒）で行い、提

案された。複合物質を評価する際には、多くの重要な技術的な問題がある。複合物質に対しては、環境動態や物理化学的性質にモデルは適用出来ない。この問題に対処するために、代表的な構成要素は、カテゴリーの炭素数範囲と炭化水素の構造で、各々のカテゴリーが識別された。この様なカテゴリー化により、それぞれの構成要素は、SIDSの環境動態と物理化学的エンドポイントに対してモデルが適用された。商品については、測定された大部分の物理化学的性質が利用可能であった。通常、モデルによる組成のデータと製品の測定データは、良い相関関係が得られており、更なるカテゴリー化をサポートすることが出来る。主要な用途によるカテゴリーは、カテゴリーを形成する上で実用的な考察であった。

例として、表 E.1 に、C₇~C₉ 脂肪族炭化水素溶媒の提案されたカテゴリーを示す。

表 E.1 : C₇~C₉ 脂肪族炭化水素溶媒カテゴリーにおける物質

Class/Dossier	CASRN	Chemical Name
Normal Paraffins	142-82-5	Heptane
	111-65-9	Octane
	111-84-2	Nonane
Isoparaffins	70024-92-9	Alkanes, C7-8-iso-
	90622-56-3	Alkanes, C7-10-iso-
Multi-constituent	8032-32-4	Ligroine
C7-C9 Aliphatics	64741-63-5	Naphtha, (petroleum), light catalytic reformed
	64741-84-0	Naphtha, (petroleum), solvent-refined light
	64742-48-9	Naphtha, (petroleum), hydrotreated heavy
	64742-49-0	Naphtha, (petroleum), hydrotreated light
	64742-89-8	Solvent naphtha, (petroleum), light aliph.
	92045-53-9	Naphtha (petroleum), hydrodesulf. light, dearoma.
	426260-76-6	Heptane, branched, cyclic and linear

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

ステップ3：利用できるデータの適切性の評価

ステップ4：有効なデータからのマトリックスの作成（SIDS エンドポイント対カテゴリー・メンバーのマトリックスを作成し、既存のデータが利用できるかどうか、マトリックスのカラムに示す）

68. 一旦カテゴリーが形成された時点で、これらの3つのステップは平行的に実施された。環境運命と物理化学的性質に関するエンドポイントについての企業専用のファイル、評価された文献とモデル計算されたデータ等の利用できるデータが収集され、マトリックスに記載され、評価された。さらに、データは、OECD ガイドラインに従ってデータの信頼性が評価された。「1」（制限なしで有効）または「2」（制限付きで有効）の信頼性判定基準を満たしたデータだけを用いた。2、3の例において、同じCAS登録番号による物質の追加的なデータが、ECB（European Chemical Bureau）及びIUCLID（International Uniform Chemical Information Dataset）から得られ、その中に存在するデータも含まれる。これらのデータは、評価され「1」又は「2」の信頼性判定基準を満たすデータだけを用いた。これらのデータ評価終了後、必要なデータギャップを補充するための試験計画を作成し、提案した。試験計画に関する米国環境保護庁（EPA）からの予備的な意見として、log Kowが4.2以上のカテゴリー・メンバーについて水生生物への慢性毒性データの取得が推奨された。表E.2とE.3に、C₇~C₉脂肪族炭化水素溶媒カテゴリーのマトリックスを示す。

Table E.2 C7-C9 Aliphatic Hydrocarbon Solvents Category – Toxicity Endpoints Matrix

<u>Endpoints</u>	Multi-Constituent Substances (i-,n-,cy-)	Isoparaffins	Normal Paraffins
Acute	1 ¹ - Low	- Low	- Low
Assigned Value ²	Low	Low	Low
Repeat-Dose	- No Target Organ	- No Target Organ	- CNS/No Target Organ
Assigned Value	No target organ effects; CNS at high conc.	No target organ effects; CNS at high conc.	No target organ effects; CNS at high conc.
Genetic – in vitro	-Negative (bac.) -Negative (mam.)	-Negative (bac.) -Negative (mam.)	-Negative (bac.) Read-Across (mam.)
Assigned Value	Negative	Negative	Negative
Genetic – in vivo	-Negative (new testing)	-Negative	Read-Across
Assigned Value	Negative	Negative	Negative
Reproductive	- No Repro Effects	Read-Across	Read-Across
Assigned Value	No Repro Effects	No Repro Effects	? – Under Discussion
Developmental	- No Develop Effects	- No Develop Effects	Read-Across
Assigned Value	No Develop Effects	No Develop Effects	No Develop Effects (?)

¹ - Study Available.
² Assigned Value – Given available data, information, and construct of category, the value assigned to cells for which there are no data.

Table E.3 C7-C9 Aliphatic Hydrocarbon Solvents Category – Aquatic Endpoints Matrix

<u>Endpoints</u>	Multi-Constituent Substances (i-, n-, cy-)	Isoparaffins	Normal Paraffins
Acute Fish	D ¹ – Moderate	Read-across	D - Moderate
Assigned Value ²	Moderate	Moderate	Moderate
Acute Invertebrate	D - Moderate	Read-across	D - Moderate
Assigned Value	Moderate	Moderate	Moderate
Algae Toxicity	D - Moderate	Read-across	Read-across
Assigned Value	Moderate	Moderate	Moderate
Chronic Invertebrate	D (Test Underway)	Read-across	Read-across
Assigned Value			

¹ D - Study available
² Assigned Value – Given available data, information, and construct of category, the value assigned to cells for which there are no data.

Read-Across データの使用

70. カテゴリーは、最初に商業的な炭化水素溶媒で展開された。利用できるデータが収集され、カテゴリーはこのデータに基づいて評価されたが、若干のケースでカテゴリーは

再編成された。これらの製品カテゴリーがマトリックス上に配列され、データが炭化水素溶媒のスペクトル全体で多くの点で利用できることから、read-across の使用が考慮された。Read-Across の使用は、横断的に非常に類似な構造の化学製品に限られる。例えば、C₇~C₉ isoparaffins 及び、C₇~C₉ 複合構成脂肪族化合物物質 (n-paraffins、isoparaffins、cycloparaffins を含む製品) のための C₇~C₉ n-paraffins 脂肪族炭化水素溶媒のデータが、カテゴリーで全ての物質をカバーするために横断的に (定量的、定性的) 用いられた。データが入手不可能で、read-across が正当化されることが出来なかったものについては、追加的なテストが提案された。

ステップ 5 : カテゴリー・アプローチの評価

71. 炭化水素溶媒の大部分の SIDS エンドポイントに関するデータが利用出来たので、2つのカテゴリー仮説の確認は、各々のカテゴリーのためにデータの集積と評価が可能であった。通常、IHSC はデータの相関関係が良好であり、提案されたカテゴリーが妥当であることを示唆していると考えられた。1つのケースでは、データの最初の集積と評価により、カテゴリーの再編成を生じた。そのケースは、C₉~C₁₃ 脂肪族炭化水素溶媒で考慮された。毒物エンドポイントのデータは、このカテゴリー全体で良い相関関係を示したが、このカテゴリーの高い芳香族 (最高 23%) 含有製品は芳香族のより大きな溶解性のために、より強い呼吸器刺激と水溶解性を示した。同様に水性生物への毒性の強さを増強する結果となった。刺激、水溶性と水生生物への毒性についての違いに関連して、このカテゴリーを 2つのカテゴリーに分割する必要があると、1つは芳香族を基本的に含まない製品、もう1つは 23%まで芳香族有する製品に分割することが決定された。計画されたテストは終了しており、これらの追加データはカテゴリーが有効であるか、再編成する必要があるかどうか決めるために評価されることになる。

ステップ 6 : カテゴリーについての試験計画の作成

72. カテゴリー試験計画は、作成され、OECD への提出の前に、評価と考慮のために Sponsor Country (アメリカ) に提出された。

ステップ 7 : 必要なテストの実施

73. これらのカテゴリーに必要な試験が行われ、結果は EPA によって評価が進められている。

ステップ 8 : カテゴリーの新しい試験結果と既存のデータの評価及び新しいデータの文書
(Robust Summary) への記載

74. テスト終了後に完成される。

例 F：無機ニッケル化合物 (Inorganic Nickel Compounds)

[注：無機ニッケル合成物は、まだ SIAM によって評価されていない。下記の説明は、OECD SIDS と EU 既存化学物質プログラムの枠内でオランダ環境保護庁が作成しているもので、2004 年 1 月の OECD の化学カテゴリーの展開に関する会議で討議されたものである。従って、以下の説明は、SIAM で評価を受けた後に、この説明文は修正される可能性がある]

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

75. カテゴリーは、「ニッケル及びニッケル化合物」として定義される。この説明は、すでに EU の法律で広く使われているカテゴリーであり、「ニッケル及びニッケル化合物」は、非常に多様な化学構造の 300 以上の合成物を含んでいる。数の上では、有機ニッケル合成物が無機ニッケル合成物より多い。カテゴリーは、多くの錯化合物であり、その多くは廃棄物である。化学タイプの広い多様性は、ニッケルを含む排出可能性があるニッケル含有物質を識別する際に、カテゴリーとして利用出来、グループの全てのメンバーで類似している影響を予測するための基礎を提供することが出来ることを示唆している。
76. ニッケル合成物のグループ化の第 2 のグループ化は、ニッケル合成物を 5 つのグループに分けるもので、金属ニッケル、ニッケル酸化物、ニッケルの硫黄化合物、可溶性ニッケル及びニッケルカルボニルである。これらのグループは、広範囲で使用されている分類と云うよりは、ニッケル製造の際の精製を反映したものである。これらの異なるカテゴリーは、タイプの違いに基づく異なる Occupational Limit Values (OELs) と異なる哺乳類の毒物的な影響の作用強度の基礎として、若干の国で使用されている。
77. それらの生物学的性質を推定するためにニッケル合成物のグループ化には多くの仮定がある。主な仮定は、影響が評価される原因がニッケルイオンであるということである。これは、ニッケル合成物の多くの無機アニオン及び若干の有機アニオンのための合理的な仮定であると考えられる。これは、無機金属塩類の場合、有害性評価が陽イオンの既知の毒性に基づくことを意味する。
78. 従って、グループ化での基礎をなすのは、ニッケル塩の水溶解性である。Lars Carlson によるデンマーク環境保護庁の 2 つの報告は、無機ニッケル化合物 (Carlson, 2001a) 及び有機化合物 (Carlson, 2001b) の水溶解性の利用可能なデータが収集され、評価されている。
79. 無機ニッケル化合物において、ニッケルの種によるグループ化が提案されている。金

属ニッケルとニッケル金属化合物の多くは、溶解しないと考えられる。酸化ニッケルと混合金属酸化物も、水溶解性に関して非常に類似している。下記のテーブルでは、Group 13、14、15、16 と 17 の配位子によるニッケル配位子のグループ化が提案されている。“insoluble” は水溶解性が 10^{-4} mol/L 未満で、“slightly soluble”は水溶解性の範囲が 10^{-4} ~ 10^{-2} mol/L、“soluble”は溶解性の範囲が 10^{-2} ~ 5×10^{-1} mol/L、“very soluble”は 5×10^{-1} mol/L と定義されている。

80. “insoluble”のグループは、水溶解性が 10^{-4} mol/L 未満とされているが、実際の溶解性と分子量に従うと、 10^{-4} mol/L であるにもかかわらず 1 mg/L を上回る溶解性を持つ可能性があることに留意する必要がある。従って、化学や毒性の専門家によって“insoluble”と定義されても、水環境に対する影響を評価する際には、十分に溶解している可能性がある。

水中での無機リガンドに基づくニッケル種のグループ化 (Carlson, 2001a)

	Group 13	Group 14	Group 15	Group 16	Group 17	Misc.
Insoluble	Ni _x B	Ni _x Si	Ni _x P _y Ni _x As Ni _x Sb _y Ni ₂ P ₂ O ₇ Ni ₃ (AsO ₃) ₂ Ni ₃ (AsO ₄) ₂ Ni(AsO ₃) ₂	Ni _x S _y Ni _x Se Ni _x Te		Ni ₂ Fe(CN) ₆
Slightly soluble		Ni(CO) ₄ Ni(CN) ₂ NiCO ₃ Ni(HCO ₃) ₂	Ni ₃ (PO ₄) ₂ Ni[NiP ₂ O ₇]	NiSO ₃ ^a NiSeO ₃	Ni(IO ₃) ₂	Ni ₂ Fe(CN) ₅ NO
Soluble				NiK ₂ (SO ₄) ₂	NiF ₂	
Very soluble	NiB ₆ O ₁₀ Ni(BF ₄) ₂	Ni(SCN) ₂ NiSiF ₆	Ni(NO ₃) ₂ Ni(H ₂ PO ₂) ₂	NiSO ₄ Ni(SO ₃ NH ₂) ₂ ^a NiSeO ₄	NiCl ₂ Ni(ClO ₃) ₂ Ni(ClO ₄) ₂ NiBr ₂	

					Ni(BrO ₃) ₂	
					NiI ₂	

81. 有機リガンドのグループ化は、まだ行われていない (Carlson, 2001b)。無機ニッケル化合物と対照的に、どのように溶解性に基づいてグループ化すべきかについては明らかでない。水溶解性は、分子量と配位子の炭素数の増加で減少するかについては明らかではない。一方、親水性または極性官能基、例えば OH、C=O、COO⁻、NH、SH や SO₃⁻の導入は、溶解性を増加させる。更に、複合体の溶解性が一つの配位子の溶解性に関連があると云うことは出来ない。それ故、複合体の安定性に基づくグループ化が適当と云えるかも知れない。最初の試みとして、グループ内で、安定性における違いがある場合であっても、個々の複合体は配位子の性質に基にしたグループ化は選択肢として考えられる。しかしながら、数多くの単純な有機酸のニッケル塩は、類似の溶解性を有する無機塩類と同じように考慮することが出来る。

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発表のデータの収集

82. ニッケル化合物のヒト健康影響に関する大きなデータベースが存在する。Toxline の検索は、“nickel and toxicity”で 2,538 件、“nickel and effect”で 5,077 件、“nickel and sensitization”で 16,000 件のデータがヒットする。しかしながら、個々のニッケル化合物での利用できるデータは、各々かなり異なる。大部分のエンドポイント適用されるデータがあるのは、2つの可溶性化合物である塩化ニッケルと硫酸ニッケルである。ニッケル金属に関するデータベースの多くは、感作性と関連する。一方、これ以外の大部分のニッケル化合物のデータは、実質的に数は少ない。特に、有機ニッケル化合物に関するデータは、非常に制限される。

ステップ3：利用できるデータの適切性の評価

83. 数多くのヒト健康への影響のデータについては、質の高いレビューが作成されている。英国の HSE (1987)、IARC (1990)、IPCS (1991、1996)、米国 ATSDR (1997)、北欧の専門家グループによる評価文書 (Aitio, 1995) 及び Eurometaux と協力して作成した NiPERA のクライテリア文書 (NiPERA, 1996) 等である。Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) は、米国の EPA と Health Canada の共同で南カリフォルニア Metal Finishing 協会により、可溶性ニッケル塩の毒性のレビューが作成されている (TERA 1999)。

84. 金属的ニッケルのレビューは、硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケルと nickel (hydroxy)carbonate について、デンマークの環境保護庁によってレビューが作成されている。

ステップ 4：有効なデータからのマトリックスの作成

85. OECD SIDS と EU 既存化学物質プログラムで作成されたリスクアセスメント文書案に含まれる利用できるデータは、ニッケル金属、ニッケル硫酸塩、塩化ニッケル、硝酸ニッケルと炭酸ニッケルで、その概要を以下に示す。

86. データは、上述のレビューに含まれるデータ及び IUCLID に含まれるデータから引用され、このマトリックスをより良いものとするために、更なる検討が必要とされた。

87. 加えて、IUCLID から生産者/輸入業者によって供給されデータを基にして作成された多くの有機化合物と廃棄物（例えば粘着物とヘドロ）を含む EU のニッケル化合物の暫定的な分類が利用出来る可能性がある。しかし、これらが実験的事実に基づくものか、化合物の特徴を利用した仮定（例：グループ・アプローチの応用）かは明らかではない。

88. 検討された主なニッケル化合物は、金属ニッケルとニッケル合金の生産（精錬）と関係している。この製造工程の中間生成物（ニッケルマット、ニッケルアロイ）については、検討がなされていない。これらのニッケル化合物の直接これらのプロセスと関連するデータは、非常に限られている。ニッケル化合物、特に有機ニッケル化合物の使用（downstream）に関する情報は限られている。この様な物質に関する IUCLID から入手可能な情報は、ほとんど実験データがないため、解釈するのが困難である。

Matrix of data availability on selected nickel compounds.								
Nickel compound	Environ-mental fate	Ecological effects*			Human Health effects **			
		Fish acute	Daphnid acute	Daphnid chronic	Acute	Repeated dose	Mutagenicity	Developmental
nickel metal***	dissolution protocol	-	-	-	□	□	(□)	-
nickel oxide	transforma-tion test	□	□	-	□	□	□	-
nickel sulfide / subsulfide	screening test	-	□	-	□	□	□	-
nickel	screening	-	□	-	□	-	□	-

dihydroxide	test							
“nickel carbonate”	dissolution protocol.	-	-	-	□	(-)	(□)	-
nickel acetate	Soluble	-	-	□	□	-	□	-
nickel sulphate	Soluble	□	□	□	□	□	□	□
nickel chloride	Soluble	□	□	□	□	□	□	□
nickel nitrate	Soluble	□	□	□	□	-	□	-
nickel carbonyl	Soluble	-	□	-	□****	-	-	-

Key: “□” denotes data available for the substance/endpoint. There may not necessarily at present be agreement on the interpretation of this data. “(□)” indicates that there is some data, but that additional data may be needed. “(-)” indicates only very limited data from which no conclusions can be drawn. “-” denotes no data available.

Shaded areas show six possible subgroups (the five subgroups shown in step 1 and sparingly soluble nickel hydroxide and carbonate).

*: data concerning other endpoints and species are available and are being considered.

**: data is also available for sensitisation and carcinogenicity

***: nickel metal powder (INCO123) and nickel granules have been tested. Only the powder has been tested in the 28 d dissolution test however

****: data available for inhalational exposure. Data for other nickel compounds is oral data only.

89. 上に示したマトリックスは、主な SIDS エンドポイントについて示したものである。

しかし、ニッケル及びニッケル化合物に関する大きな関心は SIDS に含まれない感作性、発がん性に関するものである。これらのエンドポイントの評価は、これらの特異的な化合物グループの評価においては、重要である。

ステップ 5 : カテゴリーについての内部評価の実施

90. 最も多くのデータが利用できるサブグループは、可溶性ニッケル塩である。利用できるデータは、このグループ内で read-across が適用出来ることを示唆している。利用できるデータも、エンドポイントによって異なる可能性はあるが、ニッケル化合物の影響は水溶解性に関連することを示唆している。

91. ニッケル化合物に対する水生生物への有害性分類法を適用して、“soluble”と“slightly soluble”な化合物を区別することが出来る。“soluble”化合物については、T/D protocol は必要ではない。“Slightly soluble”の化合物に対しては、環境中での実際的な pH 依存性の溶解度等の T/D protocol が使用される。
92. 急性経口毒性は、水溶解性の減少と共に弱くなり、“soluble”と“slightly soluble”化合物に差が生じる。一方、反復暴露による吸入毒性は、可溶性と不溶性ニッケル化合物の両方でデータが存在する。不溶性化合物では可溶性化合物よりは数は少ないが、*in vivo* での変異原性の証拠がある。また、可溶性ニッケル化合物の発生毒性についての多くのデータはあるが、“slightly soluble”及び“insoluble”化合物については、評価できるデータはほとんどない。
93. ニッケルカルボニルの環境影響は、その水溶解性から考えられる結果と整合しているおり、一方、ヒト健康に対する影響は他のニッケル化合物と類似していない。大部分の水溶性ニッケルは Ni (II) なのに対し、この物質は Ni (0) であり、電荷の状態による検討がなされている。
94. 癌原性のような重要なエンドポイントである発がん性について得られているデータは、金属ニッケルの影響を評価するには十分でない。
- ステップ 6：カテゴリーについての試験計画の作成
ステップ 7：必要なテストの実施。
ステップ 8：カテゴリーについての外部評価の実施
95. 追加的なテストは、ニッケル化合物の癌原性を評価するために、現在実施中である。金属ニッケルについては吸入暴露で、硫酸ニッケルについては経口投与により試験が行われている。
96. 工業会は、BLM 理論を使用して、ニッケルの（慢性）生態毒性影響に関連する非生物学的な因子の影響に関する調査プログラムを開始している。
97. 現時点では、全体としてこのカテゴリーに関する試験データを得るための特別の試験計画はない。

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

98. データが利用できる限られたグループ内の特異的なエンドポイントについての read-across の使用は、受け入れられる。同じ様なアプローチが、ニッケルおよびニッケル化合物のより大きなグループに対し、どの様な範囲で適用出来るかを考慮することが、合理的と考えられる。
99. 上述の化合物で明確な類似点がある場合には、これらの化合物の有害性を評価するために read-across の使うことは妥当と考えられる。例えば、可溶性ニッケル(II)塩類の試験結果を使うことにより、他の可溶性塩類も同じ影響を示すと考えられる。

ANNEX 2

定義

1. 構造活性相関 (structure-Activity Relationships; SAR) 及び定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationships; QSARs) は、化学構造と物理化学的性質、環境動態パラメータ、毒性 (ヒトの健康) 或いは生態毒性影響に対する理論的なモデルである。
2. SAR は、化学構造 (structural alert または pharmacophore と称される) と影響或いは生物

活性との質的な相関である。関連は、陽性 (positive) (化学構造が影響/活性との関係が存在している場合) 或いは陰性 (negative) (化学構造が影響/活性の欠如と関係している場合) と表現できる。構造上の警報 (structural alert) は、二次元の部分構造であるのに対し、pharmacophore はキーとなる分子的特徴の三次元配列である。

3. 構造上の警報 (structural alert) は、通常、一組の化学構造の範囲内で、試験データに基づき、化学物影響や活性に関連する部分構造が高い比率で含まれているか、その部分構造が欠如しているかの仮説によっている。例えば、芳香族アミン構造を有していれば、皮膚感作性を示す経口にあるという推定である (Cronin et al., 2003)。
4. Pharmacophore は、通常、類似の化学物質が三次元形状と電化分布が比較される分子モデル研究に基づく仮説である、そして、その共通性は観察される影響や活性の有無と化学物質の三次元配列の特徴で関連づけられる。例えば、ステロイド分子は、女性ホルモン作用を予測するための pharmacophore である (Fang et al., 2001)。
5. QSAR は、化学構造または物理化学的性質と数的に測定された影響又は活性の定量的 (数学的) 相関である。QSARs は、しばしば回帰式の形式となっており、連続スケールの上に明確なスケールの上にある影響/活性の予測をすることができる。このように、「QSAR」という言葉は、エンドポイントを予測するものではなく、「定量的な」関連を意味するものである。QSAR の例は、記述子として log Pow を用いての分配性による回帰式による無脊椎種 (*Tetrahymena pyriformis*) に対する急性毒性の予測がある (Schultz et al., 2002)。
6. 定量的活性活性相関 (Quantitative Activity-Activity Relationship; QAAR) は、2種類の生物活性の数学的な関連である。一般に、QAAR は一つの種での1つのエンドポイントと他の種での類似するエンドポイント間の相互関係を表す。QAAR は無脊椎種から脊椎動物の生物活性を推定するのに用いることが出来る。これにより、動物実験の必要性を減らすことが可能になる。例えば、繊毛性の原生動物である *Tetrahymena pyriformis* の急性毒性のデータを用いた魚 (グッピー) に対する急性毒性の予測である (Seward et al., 2002)。

参考文献

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

Perspectives **111**, 1376-1390.

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

Fang, H., Tong, W., Shi, L.M., Blair, R., Perkins, R., Branham, W., Hass, B.S., Xie, Q. Dial, S.L., Moland, C.L. & Sheehan, D.M. (2001). Structure-Activity Relationships for a Large Diverse Set of Natural, Synthetic, and Environmental Estrogens. *Chemical Research in Toxicology* **14**, 280-294.

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

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

第1回 カテゴリーシンポジウム

～カテゴリーアプローチの現状と今後について～

平成**17**年**5**月**20**日(金)
三田共用会議所 大ホール

主催：

化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究班

化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究班

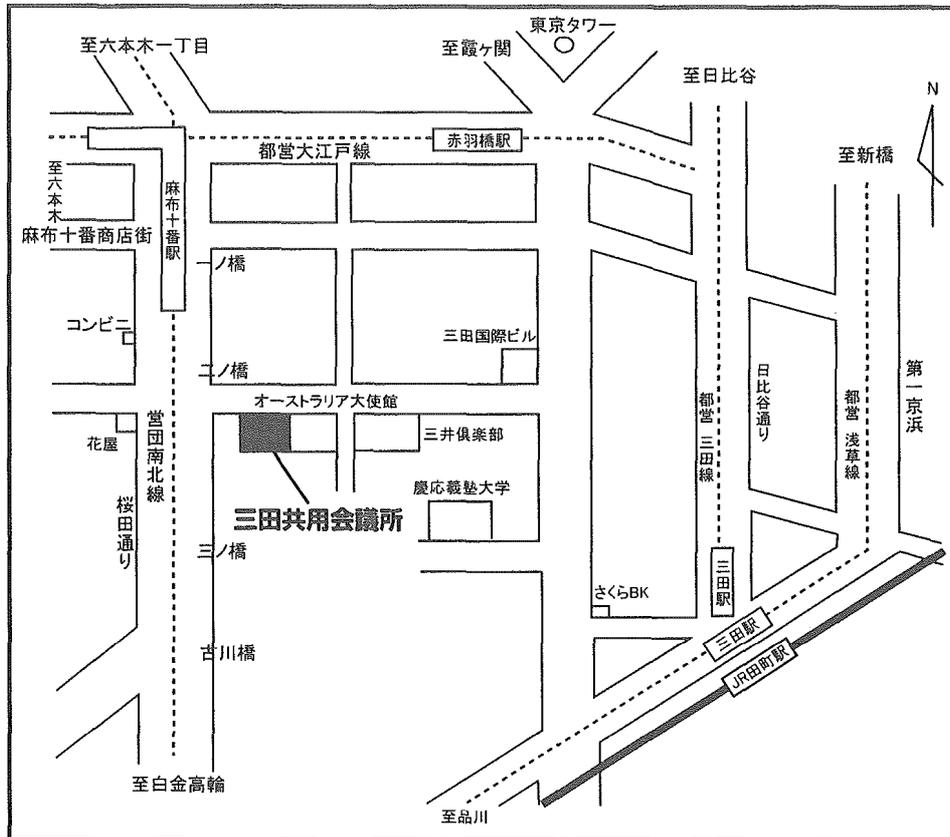
(厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業)

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部・総合評価研究室

第1回カテゴリーシンポジウム

【日時】 2005年5月20日 13時30分～17時30分

【場所】 三田共用会議所 講堂 (東京都港区三田2-1-8)



交通	● 営団地下鉄 南北線 麻布十番駅下車 徒歩5分 都営地下鉄 大江戸線 麻布十番駅下車 徒歩7分 (2番出口)
	● JR 田町駅下車 徒歩20分 都営地下鉄 三田線 三田駅下車 タクシー7分 都営地下鉄 浅草線 三田駅下車
	● 都営バス ニノ橋バス停下車 徒歩2分
	系統
	[都 06] 新橋駅－渋谷駅
	[橋 86] 新橋駅－目黒駅

【主催】 化学物質の評価におけるカテゴリー・アプローチの高度化に関する研究班
化学物質リスク評価における定量的構造活性相関に関する研究班
(厚生労働科学研究費補助金・化学物質リスク研究事業)
国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
変異遺伝部・総合評価研究室

カテゴリーシンポジウム開催にあたって

「化学物質の評価におけるカテゴリーアプローチの高度化に関する研究班」

班長 林 真

日本においては、年間10万種近い化学物質が生産されており、うち数千物質は製造量が1000トンを超える高生産量物質とみなされています。これら化学物質は工業用途に使用されるのみならず、日用品として広く国民の間で使用されるものが数多く存在しています。人への暴露可能性を勘案すると、それらの毒性学的特徴を把握することはヒトへの健康危害を考える上で極めて重要ですが、残念なことに安全性の評価が終了しているものは非常に少ないのが現状です。特に長年にわたって使用されている既存化学物質(日本においては約20,000物質)であって幅広い用途に使用されているにも関わらずその毒性が未だ明らかになっていないものが数多く存在しています。

現在用いられている多くの化学物質について毒性学的試験を実施し、安全性情報を得ることは重要ですが、1物質ずつ試験をするためには多大な手間と膨大な予算が必要です。そこで、類似した化学物質を一つのカテゴリーに分類し、現在得られている一部の物質の毒性学的情報から同一カテゴリーの物質の毒性学的特徴を推測する手法が諸外国において研究され始められています。化学物質の構造と毒性との相関性の観点からすでに存在する膨大な実データ(物理化学的性状、生産量など暴露情報、げっ歯類等哺乳動物における毒性データなど)を整理し、包括的にまとめ直すことにより、化学物質の毒性を効率的かつ正確に予測する手法(カテゴリー・アプローチ)であり、日本においては未開拓の研究分野です。この手法により、化学物質の評価作業が飛躍的に進み、動物福祉の面からも大きな福音となる事が期待されますが、カテゴリー化の手法やその評価の妥当性等については未だ確立していないのが現状です。

本年度から3カ年計画で、厚生労働科学研究費補助金による「化学物質リスク研究事業」の一課題として、「化学物質の評価におけるカテゴリーアプローチの高度化に関する研究」が採用されたのを機に、カテゴリーアプローチに関する国内外の動向について情報を提供し、議論していただくことを目的とし、カテゴリーアプローチに関するシンポジウムを開催することとなりました。

既にOECDでは高生産量化学物質の評価作業の一部に、カテゴリーアプローチが用いられている事から、OECD 環境局のBob Diderich氏から、OECDにおけるカテゴリーアプローチの現状をご講演していただくと同時に、化学物質の物理化学的性状、環境運命、環境毒性や毒性試験の立場から、今後の展開を講演していただきます。皆様方との活発な討論を通して今後のカテゴリーアプローチの研究に寄与できることを期待しております。