
プログラム

■開会の挨拶 13:30~13:40

林 真 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性試験研究センター変異遺伝部)

■セッション1 13:40~15:15

座長:江馬 真 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性試験研究センター総合評価研究室)

- ・OECDにおけるカテゴリーアプローチの現状

Bob Diderich (OECD/EHS)

- ・化学物質安全性評価の為のカテゴリーアプローチ

林 真 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)

鎌田 栄一 (国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室)

■セッション2 15:15~16:05

座長:江馬 真 (国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室)

- ・物理化学性状・環境運命におけるカテゴリーアプローチ

川原 和三 (化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所)

- ・生態毒性分野におけるカテゴリーアプローチの検討について

白石 寛明 (国立環境研究所 化学物質環境リスク研究センター)

■休憩 16:05~16:25

■セッション3 16:25~17:25

座長:林 真 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)

- ・化学工業界におけるカテゴリーアプローチの課題

菅原 尚司 (日本化学工業協会 化学品管理部)

- ・カテゴリーアプローチと化学物質安全対策

江原 輝喜 (厚生労働省 化学物質安全対策室)

- ・総合討論

■閉会の挨拶 17:25~17:30

Development and use of chemical categories

Bob Diderich, (OECD/EHS)

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 pathway 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).

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.

Developing chemical categories can be considered a stepwise process:

- Identify proposed category and its members
- Gather published and unpublished data for each category member.
- Evaluate available data for adequacy.
- Construct a matrix of data availability.
- Perform an internal assessment of the category
- Prepare category test plan.
- Conduct the necessary testing.
- Perform an external assessment of the category and fill data gaps

Different types of categories can be developed:

Chain length. These are defined as categories showing an incremental, and usually constant, increase in chain length across the category. There is an assumption that each category member exhibits the same toxic mode of action. Examples are the homologous series of alpha-olefins where each category member differs by a $-CH_2-$ unit and the ethylene glycols where there is an incremental increase in the number of CH_2CH_2O groups.

Metabolic pathways. The underlying hypothesis for a metabolic series is a sequential metabolism of a parent chemical to downstream blood metabolites that are chemicals of interest. Hazard identification studies with the parent compound could then be used to identify the hazards associated with systemic blood levels of the downstream primary and secondary metabolites and once quantified, can be used in place of studies using direct exposure to primary and secondary metabolites themselves.

Chemical mixtures. Categories can sometimes apply to series of chemical reaction products or chemical mixtures that are, again, related in some regular fashion. Analogous to the basic “discrete chemical” category model, in a mixture category some, but not all, of the individual mixtures may undergo testing.

Metal and metal compounds: There are a number of assumptions underlying any grouping of metal compounds for estimating their biological properties. The main assumption is that it is the metal ion that is responsible for the effects to be assessed. This is considered to be a reasonable assumption for the majority of the inorganic and some organic anions. This implies that in the case of inorganic salts, the toxicity of the counter ion is assumed to be largely irrelevant in producing the effects to be assessed.

MEMO

化学物質安全性評価の為のカテゴリーアプローチ

林 真 (国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部)
鎌田栄一 (国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室)

私たちが快適な生活をおくることができるのは化学物質の恩恵なくしてはあり得ません。しかし、私たちの身の回りに使用されている化学物質の数は計り知れないものがあり、その中でその安全性が分かっているものはごく一部であるという現状があります。安全性が確認されていない数多くの化合物を速やかに評価する上で、本シンポジウムの課題であるカテゴリーアプローチは有用な手段になると思います。

カテゴリーアプローチについて OECD の立場に立って Bob Diderich 氏より貴重な講演があると思いますが、私たちは、ヒトへの安全性という観点から毒性試験を取り上げ、カテゴリーアプローチについて話題を提供したいと思います。

カテゴリーという枠(グループ)を作成する上で、まず、最初に決定しなければいけないのは、どの化学物質群を選択するかと言うことです。今回は4月20日の新聞誌上で紹介された Japan チャレンジプログラムの172物質の内から選択しました。次に類似物質としてどのような物質が有るかという点に関しては、本来なら物理化学的性質やその他の因子を考慮して抽出しなければいけません。が、毒性と言う観点から類似化学物質を選択しました。元となるデータベースは現在作成中ですが、科学技術振興機構の日化辞 web(<http://nikkajweb.jst.go.jp/>)及び Discoverygate (<https://www.discoverygate.com>)を使用して抽出し、それらの化合物の毒性データを種々のデータベースから選択して一覧表(マトリックス)を作成しました。また、データの無い部分については、市販の構造活性予測((Q)SAR)システムを用いて、可能な限り補完しました。

平成15年度より始まった厚生労働科学研究事業の「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」では、3つの市販(Q)SARシステム(DEREK, MultiCase, AdmeWorks)を使用して、既存化学物質点検物質選択における優先順位付けのフローチャート作成を目的としています。これまでに得られた知見の内、細菌を用いる復帰突然変異試験(AMES)試験に関する結果を紹介いたします。

マトリックス作成の為の毒性データ収集に使用できるデータベースは、有料サイトとしては、Discoverygate(主として RTECS)や JST Online Information System (JOIS)、無料サイトとしては、米国の National Library of Medicine の TOXNET (<http://toxnet.nlm.nih.gov>)から The Hazardous Substances Data Bank (HSDB)、Integrated Risk Information System (IRIS)、Genetic Toxicology (GENE-TOX)、Chemical Carcinogenesis Research Information (CCRIS)、Toxicology Bibliographic Information (TOXLINE)、Developmental & Reproductive Toxicology (DARAT/ETIC)がアクセスできる。欧州では、European Chemical Substances Information System (ESIS) から International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)を見ること出来る。発癌性試験に関して Berkeley 大学の The Carcinogenic Potency Database (CPDB)が、生殖発生毒性では有料サイトの The Teratogen Information System (TERIS)や An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development (REPROTOX)があります。

これらのデータベースや種々の成書から得られた情報から一覧表を作成した後、安全性がほぼ同等と思われる化合物群を更に選択しなければいけません。その際に代謝物のデータも参考にすることでより一層の精度が上がると考えられます。しかし、代謝についての試験結果は皆無に等しいことから Meteor 等の代謝予測プログラムの使用も考慮するが望ましいと考えます。本シンポジウムでは、実際に1化合物についてマトリックス作成から評価までを紹介するとともに、どのような問題点が有るのか併せて紹介したいと思います。

MEMO

物理化学性状・環境運命におけるカテゴリーアプローチ

川原 和三（化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所）

OECD HPV プログラムでは、国際的な枠組みの中で 1990 年から高生産量既存化学物質の初期有害性評価（SIDS：Screening Information Data Set）を行っている。OECD 加盟国や化学工業会による積極的な活動にも関わらず、これまでのところ約 5,000 の OECD-HPV リストに掲載されている化学物質のうち、いまだに約 500 物質の評価が終了したのみである。OECD では、有害性評価の更なる加速、加盟国や工業化への負担軽減、動物愛護の観点から不必要な試験の実施を避ける目的で、カテゴリーアプローチによる評価のためのワークショップの開催、ガイダンス文書の作成を行い、近年では多くの化学物質がカテゴリーとして一つのレポートで評価が行われている。

一方、日本においては「化学物質審査規制法（化審法）」により化学物質の安全性が評価されているが、この物質の審査において構造類似物質による試験免除の実施例はあるが、今日までに新規・既存化学物質共にカテゴリーによる評価の実績は無い。その理由として、化審法では好気条件下における生分解性試験が出発であり、そこで易分解性と評価されると後続の試験の必要が無く、カテゴリーメンバーの一部の物質の（生分解性）試験を免除することは慎重にならざるを得ない。

また、OECD-HPV においては、物理化学性状や生物濃縮性、環境分布では QSARs 等のモデル計算による数値が日常的に評価に用いられているが、生分解性は構造の類似性や物理化学性状からの推定が必ずしも当てはまらない場合があり、現時点では信頼性の高い（Q）SARs や数理モデルによる評価は行われていない。ただし、水中安定性等から、構造変化物が特定でき、かつその変化物の生分解性が既知の場合は、比較的容易に正確な生分解性の予測が可能であると考えられる。

上記の通り、物理化学性状と環境運命においては、生分解性以外は QSARs や構造類似物質の試験データを活用することでカテゴリーアプローチが十分に可能であると考えられる。一方、生分解性は、モデル計算や QSARs によりカテゴリーメンバーの試験が免除される可能性はあるが、現時点では Negative Data（試験を実施せずに難分解性と評価）としての利用が現実的であると考えられる。仮に非常に構造が類似した物質（直鎖の脂肪族化合物の 1-2 の炭素数の違い等）の生分解性試験データが存在しても、正確な分解速度の算出は困難であり、明らかに易分解と考えられる低分子の物質群（直鎖の低分子アルコール、アルデヒド、エステル等）以外では適用には慎重になる必要がある。

ここでは、生分解性を中心としたカテゴリーアプローチの現実的な使用例と問題点を中心に紹介する。

生態毒性分野におけるカテゴリーアプローチの検討について

白石寛明（国立環境研究所 化学物質環境リスク研究センター）

カテゴリー評価は、1つ1つの化学物質全てについて有害性試験を行うのではなく、関連する複数の化学物質をグループ（カテゴリー）としてとらえ、カテゴリー内の化学物質の一部について得られる有害性データからの内挿又は外挿により、カテゴリー内の化学物質全体についてスクリーニングレベルの有害性を評価しようという考え方である。カテゴリー評価は、OECD・HPV（高生産量化学物質）プログラム等において活用されている。化学物質カテゴリーとは、構造が類似しており、そのため物理化学的性状、有害性が類似、又は一定のパターンを示すと考えられる化学物質のグループである。OECD・HPV プログラムにおいて、これまでに適用された最大のカテゴリーは、8 から 10 物質を含むものであり、異性体、ホモログなどの構造類似性、分解産物の類似性などに基づいてカテゴリーとされているが、必ずしも体系的なカテゴリー化がなされていない。

一般に、物理化学的性状や水生生物への急性毒性といったエンドポイントの方が、ほ乳類への毒性のエンドポイントより、カテゴリー評価の適用可能性が高いといわれている。生態毒性分野におけるカテゴリー評価では、特に水生生物への急性毒性の評価がポイントとなる。カテゴリーとして評価されるためには、含まれるそれぞれの物質について公表／非公表の有害性データが収集され、類似性や一定の傾向が確認される必要がある。この際、データを補完するため、新たな生態毒性試験が実施される場合や QSAR を利用した予測が行われる場合がある。容易には得られない慢性毒性試験などのデータがない場合は QSAR の予測結果をもとに曝露評価関連の追加の作業などが指摘されることもある。

OECD・HPV プログラムにおいて最もよく利用される QSAR は、米国 EPA で開発された ECOSAR である。ECOSAR は、化学物質の部分構造に着目し類似の化学構造を持つ物質を特定のクラスに分類し、クラスごとに K_{ow} と毒性の相関式を適用するプログラムである。水生生物の毒性予測では、ECOSAR のような構造分類に基づいた QSAR がある程度の成功を収めており、カテゴリー分類においては QSAR を活用することが可能である。一方で、ECOSAR に関しては、信頼性の評価が十分になされてでないとの指摘がある。そこで、米国 EPA で開発された ECOSAR (version 0.99d) の検証を実施した。検証に当たり選定したデータセットは、環境省の生態影響試験事業の試験結果（以下、MOE データ、魚類:218 化合物 甲殻類:289 化合物）、米国 EPA の魚類急性毒性試験結果（以下、EPA データ、魚類 461 化合物）および OECD Expert Meeting で QSAR の検証データ（36 物質）である。魚類では、MOE データによると、Phenols、Neutral organics が有意であった。EPA データでも Neutral organics が 0.68 と 0.7 に近い相関性を有しているため、Neutral organics は有効と考えられた。このほか、EPA データから有意とされるクラスとしては、phenols、Acrylates、Amines、Benzyl Halides、Methacrylates であった。そのほかのクラス類については、大きく予測値と実測値が異なることが示された。MOE データ（メダカ）と EPA データ（fathead minnow）両方を用いた検証では、Amines、Methacrylates、Neutral organics、Phenols が有意であった。

ECOSAR による甲殻類（ミジンコ）の急性毒性予測では、予測された全データで実測値との相関係数 (R^2 値) は、0.49 であり、魚類の予測精度の 0.6 を下回った。Esters、Neutral Organics、Phenols には、アウトライヤーと考えられる数物質があり、これを除くと予測値と実測値との相関係数が 0.7 以上となった。また、Aromatic Amines はほとんど実測値と一致しなかった。

ECOSAR の QSAR 式は 1 部には予測性が認められたが、現在、化学構造分類を QSAR 式構築に用いたデータセットに依存するように改良した新たな QSAR 式を開発や他の既存 QSAR モデルの検証などを実施しており、この進捗状況についても報告したい。

MEMO

化学工業界におけるカテゴリーアプローチの課題

菅原 尚司 (日本化学工業協会 化学品管理部)

OECD の HPV プログラムは 1987 年の閣僚級会合にて決定され、爾来 SIDS 初期評価会議(SIAM)も本年 4 月で 20 回を数えた。国際化学工業協会協議会(ICCA)は 1992 年の地球環境サミットでの行動計画 Agenda 21 第 19 章 A の「化学物質リスクの国際的なアセスメントの拡大と促進」に賛同し、既存化学物質の有害性情報の提供は業界としても重要な責務と位置づけ、1998 年より OECD の HPV Programme に ICCA Voluntary Initiative として積極的に参加することとなった。その結果、最近の SIAM では企業が提出する情報に基づき作成された評価文書が 7 割以上を占めるようになってきた。

OECD リスト上、約 5000 物質とされる高生産量化学物質(HPV)の有害性の評価には、纏まった数の物質を科学的に妥当な方法で一括評価することが求められ、Category という概念が開発されてきた。最近では SIAM での評価物質数の約半数を占めるようになっている。US HPV Challenge Program でも、2000 年より始まり 1200 物質を評価した 2004 年 2 月時点で 85%の物質が Category として評価されている。

我国に於いても本年 4 月より「既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム」が始まり企業の自主的且つ積極的な参加を求められているが、このプログラムの効率的な遂行に当たり Category が重要な役割を果たすものと期待されている。

Category を利用するには、第一ステップとして想定する当該 Category の定義(Definition)が必要であり、その正当性(Rationale)を裏付ける信頼できるデータによる根拠を示さなければならない(Justification)。Category では構成する物質間での構造的類似性、各 endpoint での一定の傾向を共有することが要件となる。

有害性評価文書を作成するプロセスとしては、シナリオの構想、構成する物質の既存情報の収集、データの信頼性評価、データギャップの分析、Test Plan の作成、追加試験の実施、報告書様式への記入等の一連の作業が必要となる。データギャップの分析に於いては構造活性相関(Q)SAR、Read Across のような、日本ではなじみの少ない概念の導入が必要であり、それらに習熟する必要がある。

情報の収集並びに追加試験の実施に於いては、当該 Category 構成物質の生産乃至輸入企業間にて Consortium (参加企業連合体) を組むことが効率的であり、費用の点からも参加企業の負担を低減出来る。

本シンポジウムに於いて、過去の OECD HPV Programme にて日本企業が関与した Category の例を紹介すると同時に、今後の HPV プログラムに Category をどのように利用出来るかを検討したい。

本シンポジウムにより Category の利用が促進され、日本並びに OECD HPV Programme が加速化され、それが牽いては Agenda21、更に、2002 年の「持続可能な開発に関する世界首脳会議」(WSSD)で決まった国際的化学品管理の推進に寄与することを期待したい。

カテゴリーアプローチと化学物質安全対策

江原輝喜（厚生労働省医薬食品局化学物質安全対策室）

化学物質は幅広い産業において基礎資材として使用され、我々の生活に密接な存在となっている。しかし、人の健康や環境を害する物質もあるため、よく用いられている化学物質が人や環境にどのような影響を及ぼすか、あらかじめ知っておくことは重要である。そこで、新たに開発された化学物質については化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）により生産・輸入に先立って安全性点検が求められている。しかしながら、法的な規制の前に既に製造されていた化学物質（既存化学物質）の多くについては、安全性点検が行われておらず、その推進が重要な課題となっている。特に生産量が多い既存化学物質については、一般の人に対する暴露の機会も多いと考えられ、安全性点検の必要性は高い。

日本において生産・輸入量が1000トン以上の既存化学物質は約7百種類、世界の1カ国以上で年間1000トン以上生産されている化学物質は約5千種類といわれている。年間生産量が1000トン以上（HPV: High Production Volume）の既存化学物質については、2020年までにその安全性を点検することが世界的に提言されている。しかしながら、これは簡単なことではない。一つの物質について一とおりの初期スクリーニング試験を行うためには数千万円の費用がかかり、百匹を超える実験動物が必要になる。日本におけるHPV約7百種類のうち、安全性点検に着手されていない既存化学物質は2百種類弱もある。

このような状況を打開すべく近年脚光を浴びてきたのがカテゴリーアプローチと(Q)SARである。これらの2つの手法は、実際に動物実験等を行わずに化学物質の性質、毒性等を推測するための方法である（詳細については他の抄録等をご参照ください）。

構造が類似した化学物質は同様の性質を示すことはよく知られている。構造と性質との相関性の研究をリードしてきたのは医薬品の領域と思われるが、化学物質の安全性点検においても構造相関やコンピュータを用いた毒性等の推測手法が研究されており、近年、実用化に向けて研究がなされている。実際、カテゴリーアプローチについては、OECDにおけるHPVの初期点検において用いられるようになってきており、(Q)SARもその実用化のための検討が行われている。

規制面からカテゴリーアプローチ等の新手法の応用を検討する場合、重要になるのはその信頼性である。化学物質の毒性試験にラット等のほ乳動物が用いられているのは、倫理的に人を用いた毒性試験は出来ないためであり、現時点ではほ乳動物を用いた試験が人への毒性を推測する上で最も信頼性が高いからである。信頼性が低い新手法を用いて誤った安全性点検結果を得、結果として人の健康への悪影響が生じてしまえば本末転倒である。

今後、カテゴリーアプローチを応用していく上で特に重要になるのは、カテゴリー作りの論理的裏付け、信頼性が高い(Q)SARの併用、カテゴリー評価に関する透明性の確保と思われる。また、新たなデータが得られた場合、カテゴリーを用いた推測全般をレビューし、カテゴリーアプローチ全体を改良していくことが重要である。既存化学物質における経験を積み重ね、カテゴリーの構築法及びそれを用いた安全性評価についての信頼性が確立されれば、新規化学物質の安全性確認への応用の可能性はあると思われるが、透明性の確保が問題となる新規化学物質への応用は将来の課題であろう。

MEMO

Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in the HPV Chemicals Programme

It is a draft and could be modified after discussion among
member countries

本ドキュメントはドラフトであり、OECDにおけるメンバー国の
議論により内容が変更される可能性があります

Background

1. The *Manual for Investigation of HPV Chemicals* contains a chapter with guidance on the development and use of chemical categories (section 3.2). This section was originally adopted in 2000.
2. Following the recommendation from the 35th Joint Meeting a workshop on the development and use of chemical categories in the HPV Chemicals Programme was held in Brussels on 29-30 January 2004. The primary objective of the workshop was to improve the understanding of the use of chemical categories in the OECD HPV Chemicals Programme among industry, member countries and other stakeholders.
3. Following the workshop, a small drafting group was established which elaborated a first draft of a revised guidance document on the development and use of chemical categories based on the conclusions and recommendations from the workshop. This document was discussed at SIAM 19 [see document ENV/JM/EXCH/SIAM(2004)6] and further written comments were submitted by the United States, Germany, Sweden and the United Kingdom. Based on these comments a revised version was prepared according to the document in the Annex.
4. The document in the Annex provides guidance on how to construct a scientifically robust chemical category. Further guidance will be developed on how to present the data for a category. The Secretariat is planning to revise the appropriate sections in Chapter 2 of the *Manual for Investigation of HPV Chemicals* in 2005.
5. The present guidance document is submitted to the Task Force on Existing Chemicals for endorsement. If necessary, comments can be submitted to the Secretariat before 25 February 2005.

Action required: *The Task Force on Existing Chemicals is invited to endorse the proposal for a revised chapter 3.2 of the Manual for Investigation of HPV Chemicals, as outlined in the Annex, amended as appropriate.*

MANUAL FOR INVESTIGATION OF HPV CHEMICALS

CHAPTER 3: DATA EVALUATION

3.2 Guidance on the Development and Use of Chemical Categories in the HPV Chemicals Programme¹

3.2.1 Introduction

1. There are approximately 5000 chemical substances on the OECD List of High Production Volume Chemicals (last update 2004). The OECD List of HPV Chemicals serves as the overall priority list from which chemicals are selected for SIDS data gathering and testing and initial hazard assessment. The first step in making an initial assessment of an HPV Chemical is to ensure that there is adequate information on each of the elements which make up the Screening Information Data Set (SIDS). If adequate information is not available then additional data is needed to complete the SIDS for a HPV chemical.

2. For reasons of resources and animal welfare, it is important to limit the number of tests to be conducted, where this is scientifically justifiable. One approach is to consider closely related chemicals as a group, or category, rather than as individual chemicals. In the category approach, not every chemical needs to be tested for every SIDS endpoint. Rather, the overall data for that category must prove adequate to support a screening-level hazard assessment. The overall data set must allow the estimation of the hazard for the untested endpoints.

3. An additional advantage of a category assessment approach is that identification of consistent patterns of effects within a category in itself increases confidence in the reliability of the results for all the individual substances in the category, compared to evaluation of data purely on a substance-by-substance basis.

4. All assessments require regular review and periodic update as new information is generated. Because this is a complex area, and one in which experience is growing, the review and update of category assessments is particularly important. This will help to ensure scientifically acceptable results consistent with the original premise for the category and that methodology associated with category assessments is continually improved.

5. This document has been developed based on existing OECD SIDS cases involving categories, guidance issued under the US HPV Challenge Programme and other US EPA programmes, and on the experience gained from the OECD Workshop on the development and use of chemical categories held in January 2004. The document will be updated as further experience is gained. Furthermore, this document addresses the actual formation of categories for test plan and hazard assessment purposes. It does not address issues of presentation. These are dealt with in section 2.3.5 as well as Annex 2 (supplement 1) of Chapter 2 of this Manual.

3.2.2 Definitions and explanation of the chemical category concept

6. 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

¹ This document was prepared by the OECD Secretariat based on the agreements reached in the OECD Existing Chemicals Programme up to May 2005.

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 pathway 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).

Different types of categories are described in more details in section 3.2.5.

7. 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 field². 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)³ (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.

8. A chemical category can be represented graphically as a two-dimensional matrix in which different category members occupy different columns, and the different category endpoints occupy different rows (Figure 1). Data gaps can be filled in by one or more of the following procedures: qualitative read-across, quantitative read-across, use of SARs, use of QSARs⁴.

9. 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.

Qualitative read-across can be regarded as the application of SAR by using data that are internal to the chemical category. The process involves: a) the identification of a chemical substructure that is common to two or more members of the category (which are therefore analogues); and b) the assumption that the presence (or absence) of a property/activity for a member can be inferred from the presence (or absence) of the same property/activity for an analogous member. This assumption implies that analogues behave qualitatively similarly, and is usually the result of an expert judgement evaluation rather than a more formal (mathematical) analysis.

Quantitative read-across involves the identification of a chemical substructure that is common to two or more members of the category (which are therefore analogues), and the assumption that

² The analogy between (Q)SARs and chemical categories is made deliberately throughout this document. A chemical category can often be seen as a set of QSARs on a small scale for the different endpoints, with the advantage that all the underlying data are transparently available to the assessor. For larger categories it is possible that several different relationships can be established for a single endpoint and different members of the category (e.g. through trend-breaks) thereby defining “subcategories”.

³ The experience with Activity Activity Relationships (Q)AARs is currently limited and therefore this approach is not routinely used within the OECD HPV Chemicals Programme. The concept is presented in this document for completeness sake. Further experience with this concept will lead to revisions of this document.

⁴ together with consideration of those physico-chemical properties that determine uptake from the different environmental compartments in the case of ecotoxicity endpoints

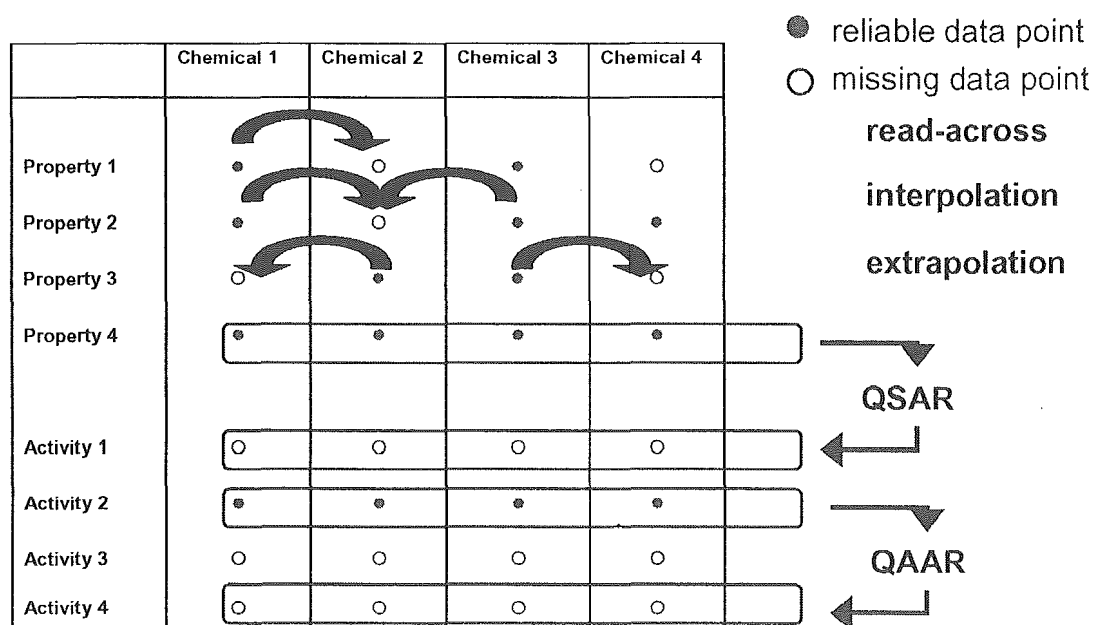
the *known* value of a property for one member can be used to estimate the *unknown* value of the same property for another member. This assumption implies that the potency of an effect shared by different analogous chemicals is similar, and is usually the result of an expert judgement evaluation as well as a more formal (mathematical) analysis.

10. Data that are external to the chemical category (data from an analogous surrogate chemical) can also be applied by using SARs. The process involves: a) the identification of a chemical substructure that is shared by a category member and by one or more surrogate chemicals; and b) the prediction of the presence or absence of an effect/activity for a category member on the basis of its similarity to the surrogate chemical. Data from surrogate chemicals should not be used selectively for only those endpoints which support the category, unless justified on a scientific basis. During the analysis to determine if the surrogate chemical is suitable, it may often be necessary to review data for endpoints other than only the endpoint of concern. However, this analysis should be performed by the Sponsor country at the initial Test Plan phase for possible review by other member countries rather than presented in the assessment documents (SIAR, SIAP). Preparing a comprehensive dossier for the surrogate chemical with Robust Study Summaries for the final SIDS documents would not be necessary.

11. QSARs can be applied by using data that are internal and/or external to the chemical category. A QSAR is a model that makes predictions of an activity (or property and in some cases the potency of the activity) from a numerical measure of chemical structure (or physicochemical property) [see also section 3.3].

12. Trend analysis can be applied when the members of a category exhibit a series of increasing or decreasing values for a given endpoint. Interpolation is the estimation of a value for a member using measured values from other members on “both sides” of that member within the defined category spectrum (see Figure 1), whereas extrapolation refers to the estimation of a value for a member that is near or at the category boundary using measured values from internal category members (see Figure 1). In general, interpolation between category members is preferred to extrapolation. Especially for larger categories there may be breaks in trends, affecting the reliability of extrapolation. However, in certain cases, such as where toxicity does not change among tested category members, extrapolation to other category members may be acceptable. Interpolation can be performed with a certain confidence when the series of values is monotonic (all increasing or decreasing), but guidance and caution is needed in the case that one or more values are outliers to the trend.

Figure 1 Graphical representation of a chemical category and ways of filling in data gaps



13. Within a category different members can be selected to demonstrate the pattern or trend of interest - i.e., those selected for a category approach for environmental effects endpoints may not be suitable for assessing human health effect endpoints. Furthermore, within a category, correlations might be established for different members of the same category depending on the property (thereby establishing “sub-categories”). For example, for categories constituted of chemicals with increasing chain length, a trend might be seen for aquatic toxicity for the lower chain chemicals while a cut-off in toxicity is seen starting with a given chain length. On the other hand a correlation might be seen for another property (e.g. acute mammalian toxicity) over the whole category.

3.2.3 General Approach for Developing Categories

14. Categories accomplish the goal of the HPV Chemicals Programme - to obtain screening level hazard information - through the strategic application of testing to the category. If these test results show that the chemicals in the category behave in a similar or predictable manner, then the relational features described in figure 1 can be used to assess the chemicals in lieu of conducting additional screening-level testing.

15. Developing chemical categories can be considered a stepwise process (see Figure 2 for a schematic of the process and Annex 1 for examples).

- **Step 1: Identify proposed category and its members**

A category can be defined in a variety of ways. Traditionally, as outlined on section 3.2.2, category definitions have referred to chemical classes with a common functional group (e.g. epoxides) or chemicals with an incremental and constant change across the category (e.g. a chain-length category). Some categories have been defined in terms of a metabolic pathway i.e. they have a stepwise metabolic pathway producing the different members within the category with each step.

A category definition should describe the molecular structure a chemical must have to be included in the category, including criteria such as carbon chain length, functionality, chemical or metabolite equivalence considerations, etc., and should list the specific substances covered.

The category should also be described (characterised) in terms of:

- a) The relational features of the category, i.e. the chemical similarities (analogies) and trends in properties and/or activities that collectively generate an association between the members. The relational features can be regarded as the “connective tissue” that hold the category members together. Relational features include SARs, QSARs, AARs, examples of read-across, and examples of trend analysis (interpolations and extrapolations).
- b) The applicability domain of the category, i.e. a set of inclusion and/or exclusion rules that identify the ranges of values within which reliable estimations can be made for category members (see paragraph 7).

Whilst the selection of a particular chemical category will normally be guided by the presence of a number of HPV chemicals in the category, it should be noted that a category may also

contain other substances that are not HPV chemicals (or indeed, are not necessarily commercially available). These chemicals are legitimate candidates for the category, and may in some cases prove to be relevant candidates for further testing in order to evaluate the properties of the category as a whole⁵.

In identifying a category, it is important that all potential category members are described as comprehensively as possible.

For potential members of a category, all relevant CAS numbers should be selected. For some substances, there may be more than one CAS number, and studies may contain relevant data reported under different CAS numbers. Due to historic reporting errors, a CAS number used to describe a substance may not accurately describe the substance as marketed. The CAS numbers of members of the category should also be checked against different inventories (e.g. TSCA, EINECS, ELINCS, Customs Inventories etc.) as these inventories can provide an indication as to which CAS numbers are used for marketing the substances and hence for which CAS numbers additional data might be available.

It is important that information on the purity and impurity profiles of all potential category members is collected at the same time as details of the molecular structure. Differing purity or impurities could influence the overall toxicity. For example, a category member may contain a particularly toxic impurity that is not present in the other substances making it difficult or impossible to draw conclusions on the toxicity of other substances in the category. It is therefore important that category members have similar purity profiles or, where they differ, the effect of the differing purity profiles is known.

- **Step 2: Gather published and unpublished data for each category member.**
Gather published and unpublished data on physicochemical properties, environmental fate and effects, and health effects for each member of the category. This should include all existing relevant data and not be limited to the SIDS endpoints (e.g., metabolism and cancer studies are relevant but not part of SIDS). Prepare the SIDS Dossiers for each individual category member. Specific guidance on how to prepare SIDS Dossiers for chemical categories with the IUCLID software can be found in Chapter 2, Annex 2, Supplement 1.
- **Step 3: Evaluate available data for adequacy.**
Evaluate available data for adequacy using the OECD Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier (see section 3.1).
- **Step 4: Construct a matrix of data availability.**
Construct a matrix of data availability (SIDS endpoints vs. category members) arranged in molecular weight order (or some other fashion indicating the structural progression of the category). Indicate in the cells of the matrix whether data are available or unavailable, as well as the available key study results.
- **Step 5: Perform an internal assessment of the category**

⁵ It is recognised that in many cases the formation of a category is also dependant on which chemicals are manufactured by the consortium of companies sponsoring the category. While these considerations can legitimately influence the formation of a category, they are independent of the scientific analysis of a category and therefore not further addressed in this guidance document.