

## 緒言

本ガイダンス文書は OECD の成果の一部であり、効率と動物保護の改善をはかりながら化学物質の有害性評価に関するガイダンスを提供するものである。本ガイダンスに記載されたアプローチは、密接に関連する化学物質を、個々の化学物質ではなくグループまたはカテゴリーとして考えることである。このカテゴリーアプローチでは、すべての化学物質をすべてのエンドポイントについて試験する必要はない。むしろ、当カテゴリーの全データが有害性評価をサポートするのに十分証拠付けられていなければならない。データセット全体で未試験のエンドポイントに関する有害性を評価できなければならない。

このアプローチは多くの規制プログラムにおいて長年にわたり暫定的に利用されてきたが、ガイダンス文書は、US HPV チャレンジプログラムを支援するために米国 EPA により 1998 年に最初に作成された。また、高生産量化学物質の評価のための OECD マニュアル (*OECD Manual for Investigation of HPV Chemicals*) にも同じガイダンス文書が引用されている。以来、同ガイダンスは OECD HPV プログラムでのアプローチによる経験、さらに国/地域の規制上の枠組みおよび自発的な枠組みにおいて継続的に改良がなされてきた。環境保健安全出版物の試験・評価シリーズに属する本ガイダンスが発行された目的は、このアプローチの認知度を上げることとそのより広い利用の推奨にある。しかし、物質のグループ化の方法技術は発展途上の分野であり、本ガイダンス文書は継続的に改訂されるものと考えられる。さらに、本アプローチは発展途上であるとともに複雑であるため、規制目的に用いる場合は産業界と規制当局は早急に協議することが望ましい。

本ガイダンスでは、本書を理解しやすいように、冒頭でカテゴリーとは何かについて、また関連する概念について述べる (第 2 章)。本章ではカテゴリーの基本メカニズムを説明し、当該カテゴリーを利用する利点を述べる。第 2 章ではまた、概念の観点から、また、データ評価およびデータギャップの補完に (Q)SAR を用いる場合について、(Q)SAR とカテゴリーとの密接な関係を述べる。第 3 章ではデータギャップの補完に用いる主要なアプローチである read-across、傾向分析、QSAR について述べる。第 2 章と第 3 章では類似化合物アプローチとカテゴリーアプローチの科学的小および方法論的背景について説明を行い、第 4~7 章では類似化合物アプローチと化学物質カテゴリーアプローチの構築と文書作成に関する実際面に重点を置く。第 4 章と第 5 章は類似化合物 read-across と化学物質カテゴリーについて念入りに段階的手順をガイドするよう構成されているので、モジュール方式でガイダンスを利用することができ、ガイダンスの一部のみの利用も可能である。したがって、文章が幾度も重複することも止むを得ない。第 6 章ではカテゴリーの特定タイプで表される必要のある特定の問題について詳しく説明する。最後の第 7 章では、化学物質カテゴリーの文書作成に役立つツールとしてカテゴリー報告フォーマットの提案を行う。

## 目次

緒言 .....	82
第1章：序論 .....	86
第2章：化学物質カテゴリーアプローチの説明 .....	88
2.1 序論 .....	88
2.2 化学物質カテゴリーアプローチの利点 .....	89
2.3 関連する概念の説明 .....	90
2.3.1 カテゴリーメンバーシップ .....	92
2.3.2 カテゴリーおよびカテゴリーに属する個別化合物の評価 .....	92
2.3.3 サブカテゴリー .....	93
2.4 化学物質カテゴリーの基本メカニズム .....	94
2.5 化学物質カテゴリーアプローチの適用 .....	95
2.6 化学物質カテゴリーの頑健性 .....	96
2.7 カテゴリーと QSAR の相互依存性 .....	96
第3章：化学物質カテゴリーにおけるデータギャップの補完に対するアプローチ .....	100
3.1 序論 .....	100
3.2 Read-across .....	100
3.2.1 定性的 read-across または定量的 read-across の選択 .....	102
3.2.2 定性的 read-across .....	103
3.2.3 定量的 read-across .....	104
3.2.4 read-across を適用するエンドポイントの選択 .....	105
3.2.5 read-across を実施する際の一般的な検討事項 .....	105
3.2.6 裏付け情報 .....	106
3.2.7 環境エンドポイントの裏付け情報 .....	107
3.2.8 ヒトの健康エンドポイントの裏付け情報 .....	107
3.3 傾向分析と内部モデルを用いた計算方法 .....	108
3.4 傾向分析と外部モデルを用いた計算方法 .....	111
3.5 Weight-of-evidence の考慮 .....	111
第4章：類似化合物アプローチを実施するための段階的手順に関するガイダンス .....	112
4.1 序論 .....	112

4.2	類似化合物アプローチを用いた read-across への段階的アプローチ	113
4.2.1	ステップ1: 潜在的類似化合物の同定	113
4.2.2	ステップ2: 類似化合物に関するデータ収集	115
4.2.3	ステップ3: 入手データの妥当性評価	115
4.2.4	ステップ4: 入手データのマトリックス作成	116
4.2.5	ステップ5: 類似化合物アプローチの妥当性評価とデータギャップの補完	116
4.2.6	ステップ6: 類似化合物アプローチの文書作成	116
第5章	カテゴリー作成の段階的手順に関する一般的ガイダンス	121
5.1	序論	121
5.2	化学物質カテゴリー作成の段階的アプローチ	122
5.2.1	ステップ0: 化学物質が既存カテゴリーのメンバーであるかのチェック	122
5.2.2	ステップ1: カテゴリーの仮説と定義の開発およびカテゴリーメンバーの同定	123
5.2.3	ステップ2: カテゴリーメンバーのデータ収集	125
5.2.4	ステップ3: 入手データの妥当性評価	126
5.2.5	ステップ4: 入手データのマトリックス作成	126
5.2.6	ステップ5: カテゴリーの予備評価の実施およびデータギャップの補完	127
5.2.7	ステップ6: 試験の実施および(または)提案	128
5.2.8	ステップ7: カテゴリーの更なる評価の実施	129
5.2.9	ステップ8: 最終承認されたカテゴリーの文書作成	129
5.3	化学物質カテゴリーメンバーの文書を作成する IT ツール	129
第6章	特定タイプのカテゴリーに関するガイダンス	132
6.1	鎖長	132
6.2	代謝経路	133
6.3	化学反応生成物および多成分物質	135
6.4	異性体	136
6.5	複合物質 (UVCB)	138
6.5.1	複合物質のカテゴリー作成に関する一般的ガイダンス	139
6.5.2	石油系複合物質	69
6.5.3	炭化水素溶剤	69
6.5.4	石炭由来複合物	69
6.5.5	天然複合物質 (NCS)	69
6.5.6	毒性等価係数または毒素単位アプローチのデータ補完への利用	141
6.6	金属、金属化合物およびその他無機化合物	144
6.6.1	金属化合物のグループ化の基礎となる仮説	144
6.6.2	金属化合物のカテゴリーまたは read-across アプローチの開発の根拠	145
6.6.3	カテゴリーおよび read-across の予備評価	146
6.6.4	一層の改良を要するかどうかの検討	147

6.6.5 その他の化合物の一般的ガイダンス.....	148
第7章：類似化合物およびカテゴリー評価の報告フォーマット.....	150
7.1 類似化合物の read-across の報告フォーマット.....	150
7.2 化学物質カテゴリーの報告フォーマット.....	152
付録1：ホスホン酸化合物およびアルカリ金属塩を用いたケーススタディ.....	156
参考文献.....	164
略語一覧表.....	171

## 第1章：序論

化学物質のヒトと環境に対する有害性やリスクを評価する、国内、地域および国際的なプログラム（規制目的または任意）は多数存在する。物質の有害性を評価する最初のステップは、各エンドポイントに関する情報が十分あることを確実にすることである。十分な情報がない場合は、データを追加して当該物質のデータセットを完全なものにしなければならない。

資源と動物保護の理由で、実施する試験数を制限することが重要であり、このことは科学的に正当であると考えられる。1つのアプローチは、密接に関連する化学物質を個々の化学物質ではなくグループまたはカテゴリーとみなすことである。このカテゴリーアプローチでは、すべての化学物質をすべてのエンドポイントについて試験する必要はなく、むしろ試験対象となった化学物質およびエンドポイントのデータを用いて未試験の化学物質とエンドポイントの対応する特性を推定する。全体的なカテゴリーデータおよび理論的根拠は、スクリーニングレベルの有害性評価を十分裏付けるものでなければならない。

動物試験を制限するもう1つのアプローチは、類似化合物アプローチ<sup>1</sup>を用いて、きわめて限られた数の化学物質同士で比較を行う方法である。1つの化学物質に関するエンドポイント情報を用いて、何らかの点で（通常は構造の類似性および類似する特性および/または活性に基づき）「類似性」があると考えられるもう1つの化学物質の同一エンドポイントを予測する。この単純なアプローチは、一般に広範なカテゴリーアプローチよりも不確実になることが多い。

化学物質カテゴリーの評価アプローチのもう1つの利点は、カテゴリー自体の範囲内で一貫した影響パターンが特定されると、物質ごとにデータを評価する場合と比較して、そのカテゴリーに属する各物質の個々の結果の信頼性が向上することである。

新しいデータが生じた場合、すべての評価結果を検討し更新しなければならない。これは、カテゴリー評価は複雑であることが多く、カテゴリーを構築・評価する経験が多くなるためである。したがって、カテゴリー評価を定期的に検討・更新すれば、新規情報を取り込み、カテゴリーの当初の前提となった科学的根拠を再確認または強化し、さらにカテゴリー評価に付随する方法論が継続的に改善されることを確実にすることができる。カテゴリーメンバーの新たな情報により、カテゴリーの正当性が問題となる場合もある。こうした場合はこのカテゴリーについて再評価し、構築し直す必要がある（詳細なガイダンスは第5章を参照）。

本書は、OECD HPV プログラム、US HPV チャレンジプログラム、EU 既存物質プログラム、分類および表示に関する EU の活動、および US HPV チャレンジプログラムならびにその他米国 EPA プログラム、さらに EU REACH 法に準じたガイダンスの枠内で評価された化学物質カテゴリーと関連のある既存のケース、また 2004 年 1 月に開催された化学物質カテゴリーの作成と使用に関する OECD のワークショップで得られた経験に基づいて作成された。本書はさらに、試

<sup>1</sup> 本書では「類似化合物アプローチ」という用語は少数の類似化学物質の評価、「read-across」はデータギャップの補完方法の意味に用いる。

験計画および有害性評価の目的で実際のカテゴリー作成に取り組むとともに、プレゼンテーションに関する予備的な提案をいくつか行う。新たな情報が得られた場合は本書の改訂が必要となる。

特定のエンドポイントのデータを提供する QSAR 手法の規制目的での適用については本書の範囲外であり、この件については下記資料で参照することができる。

- “OECD Manual for Investigation of HPV Chemicals” (高生産量化学物質の評価のための OECD マニュアル) (OECD, 2007b) の 3.3 節には HPV プログラムにおいて構造活性相関 (SAR) を使用する際の指針が示されている。
- “OECD Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Q)SAR Models in the Assessment of New and Existing Chemicals” (OECD 加盟国における新規・既存化学物質評価における(Q)SAR モデルの規制目的での利用に関する OECD レポート) (OECD, 2006a) : QSAR の適用を巡る OECD 加盟国での経験について総括されている。
- “OECD Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Q)SAR Models in the Assessment of New and Existing Chemicals” (規制目的での(定量的)構造活性相関モデルのバリデーション原則に関する OECD レポート) (OECD, 2004) および OECD ガイダンスの添付資料 (OECD, 2007a)

## 第2章：化学物質カテゴリーアプローチの説明

### 2.1 序論

このガイダンス文書では、カテゴリーアプローチおよび類似化合物アプローチという用語は化学物質をグループ化する技法の意味に用い、read-across という用語はいずれかのアプローチにおけるデータギャップの補完の意味に用いる。化学物質カテゴリーとは、構造類似性により物理化学的性状およびヒトの健康や環境毒性学的性質あるいは環境中運命の特性が類似している、または規則的パターンに従っている可能性が高い、一群の化学物質のことである。原則として、多くのメンバーが特定のカテゴリーに属するため、エンドポイント全体の傾向を調べることができる。1つのカテゴリーに分類される可能性のある化学物質の数が増えるにつれて、特定のエンドポイントについての仮説が発展してカテゴリー内の傾向が一般化される可能性があるため、評価の頑健性も高まる。類似化合物アプローチという用語は、きわめて限られた数の化学物質に基づいてグループ化を行う場合に用いるが、特性の傾向は不明である。化学物質のカテゴリーは、構造特性が共通した一連の化学物質の性質から物理化学的性状、さらには化学物質の毒性影響（ヒトの健康や生態毒性）や環境中運命の特性が一貫した傾向を示すという仮説に基づき選択される。共通の挙動または一貫した傾向は、共通の作用メカニズムと関連することが多く、すなわち作用メカニズムは各カテゴリーメンバー全体で一貫性のある強度変化を示す。

カテゴリーアプローチを利用するということは、少なくともそのカテゴリーの一部のメンバーに共通した特性を特定できるということである。またこのアプローチは、そのカテゴリー全体の特性傾向の可能性を特定する基礎となる。その結果、未試験の類似化学物質にも測定データの利用が拡大でき、さらなる追加試験を実施しなくても分類および表示、および（または）リスク評価に適した信頼性の高い評価を行うことができる。さらに、カテゴリーの予測される影響情報に加えて、使用と曝露に関する情報を考慮することにより、追加試験が必要かどうかの判断だけでなく、実施すべき試験の性質と範囲の設定にも役立つであろう。

1つのカテゴリー内の個々の化学物質の影響の評価は、ある特定の物質のみの測定データに基づいているというよりも、全体としてのカテゴリー評価に基づいているため、カテゴリーアプローチを用いた化学物質の評価は、化学物質を個別に評価するアプローチとは異なる。あるエンドポイントのデータが欠落したカテゴリーメンバーについては、データギャップの補完が可能な方法は多く、1つ以上の他のカテゴリーメンバーからの read-across による方法などがある。場合によっては、read-across の原則を用いて1つのカテゴリーメンバーから得たデータを用いるだけで、メンバーの欠落データを十分に特徴づけることができる。カテゴリーアプローチが重要なのは、個々の物質を試験する代替手段となり、動物試験の数を減少させることができるためである。

## 2.2 化学物質カテゴリーアプローチの利点

1つの化合物だけを評価するよりも、多数の化学物質を1つのカテゴリーとして評価した方が効率・精度を上げることができる。これには以下のような理由があげられる。

- a) 1つ以上の化学物質のデータを他の化学物質に内挿または外挿することができるため、すべての化学物質についてすべてのエンドポイントの試験を行う必要性が減少する。
- b) 試験を追加することなく既存データを追加化学物質に適用することができるため、動物試験の数が減少する。
- c) 単一化合物のデータよりも大規模なデータに基づいてカテゴリー評価が行われる。
- d) カテゴリーメンバーとみなして化合物を特定すると、他の方法では見過ごしてしまう潜在的な作用を洞察することができる。
- e) 標準試験プロトコールを実行する場合、技術的に困難となりうる点で「困難」と判断されることの多い化合物を評価する場合に、カテゴリーアプローチを利用すると大いに役立つ（具体例は2007年 Hart J, 2007年 Comber M & Simpson B が示している）。
- f) 動物モデルでヒトへの影響を確実に予測できない場合に、本アプローチは有用な手段となる（具体例は2007年 Hart J が示している）。
- g) 多くの場合、カテゴリー試験は、化合物毎に通知、提出、包含を要する個別試験よりも早く終了することができる。
- h) 今後効率を上げるためには、各種の国際的なプログラムで取り扱う化学物質を組み込むことによりカテゴリーの提案が拡大する。
- i) カテゴリーアプローチの場合、すべての化学物質をすべてのエンドポイントについて試験する必要はない。むしろ、そのカテゴリーのデータ全体から有害性評価の裏付けがされていることを十分に証明しなければならない。データセット全体で欠落しているエンドポイントについて有害性を評価させなければならない。
- j) カテゴリーアプローチによって、その化学物質をカテゴリー内にグループ化する生物学的妥当性について優れた考察を行うことができる。

データギャップの特定と最終的には必要と判断されるデータの補完を行う場合にも、カテゴリーアプローチを利用すれば効率と有用性を大きく向上させることができる。一つのカテゴリーの試験計画は、カテゴリーに属するすべての化学物質の全データポイントを補完するよりもグループ全体としての特性情報が得られるようにデザインする。つまり、商業上の利益となる個々の化学物質に関するデータを収集する試験計画よりも、試験実施の観点からはより効率的なアプローチである。カテゴリーの期待される生物学的影響に関する情報は、追加試験が必要かどうかの判断だけでなく、実施すべき試験の性質と範囲の設定にも役立つ。個々のカテゴリーメンバーが特定の特性（例えば、急性経口毒性）をもたないとの確証が求められる場合は、簡単な限度試験で十分に必要な確証が得られる。また、個々のカテゴリーメンバーが、ある影響（例えば、皮膚刺激性または腐食性）を及ぼすと推定される場合は、簡単な *in vitro* 試験でも予測した影響を十分に確認できると思われる。

カテゴリーアプローチを利用するもう1つの利点は、カテゴリーに属する化学物質のグループに認められる影響に関する生物学的根拠の評価が行える点である。化学物質カテゴリーのメンバーが共通の作用メカニズムを共有している場合、そのカテゴリーの信頼性は read-across アプローチを利用してデータギャップを補完して得られるカテゴリーよりもはるかに高い。カテゴリーに属する化学物質の数が増えるにつれてこの信頼性は高まる。大きなカテゴリー<sup>2</sup>では、特定

<sup>2</sup> OECD HPV プログラムでのこれまでの経験に基づき、メンバー数が10を超えるカテゴリーはいずれも大きなカテゴリーとする。

の有害性が存在するかどうかだけでなく、カテゴリー全体に及ぶ影響の傾向についても特定することができるので、個々のカテゴリーメンバーの特性も必要な信頼性を満たしながら特定することができる。さらに限定された比較、特に複数の官能基をもった化学物質との比較については、同等の信頼を得ることは困難である。カテゴリーアプローチとデータギャップを補完する read-across とを比較すると、前者は特性の傾向を分析できる点で有用性がきわめて高い。化学的類似化合物間の read-across 法は広く（例えば、OECD HPV プログラムや EU 既存化学物質プログラム、または EU における分類と表示において）、しばしば暫定的に用いられてきたが、これからも広く利用されるものと予想される。しかし、このガイダンス作成において重要な点は、これらの暫定的アプローチを、結果の信頼度を高めることができるような広範囲のアプローチに切り換えるよう推進することである。

類似化合物アプローチに関するガイダンスは第 4 章に、カテゴリー作成に関するガイダンスは第 5 章に記載する。

### 2.3 関連概念の説明

「グループ化」または「化学物質のグループ化」という用語は一度に 2 つ以上の化学物質を評価する一般的な方法のことである。これには、read-across の適用が可能な化学物質カテゴリーの作成または化学的類似化合物の同定が含まれる。本書では、さらに具体的な用語である「化学物質カテゴリー」と「類似化合物アプローチ」を用いる。

化学物質カテゴリーとは、構造の類似性によって、物理化学的性状およびヒトの健康や環境毒性学的特性および（または）環境中運命の特性が類似している、または規則的パターンに従っている化学物質グループである。類似性は以下の点に基づいている。

- 共通の官能基（アルデヒド、エポキシド、エステル、特定の金属イオンなど）
- 共通の成分または化学物質クラス。炭素数の範囲が類似している。これは「化学組成が不明または変動しうる複雑な反応生成物、生物由来の物質」（UVCB 物質）としてしばしば知られた複合物質にみられることである。
- カテゴリー内全般にわたって段階的な一定の変化がみられる（鎖長カテゴリーなど）。物理化学的性状（沸点の範囲など）に認められることが多い。
- 共通の前駆物質および（または）分解生成物を持ち、物理的または生物学的過程を経て構造が類似した化学物質になる可能性がある（例えば、酸、エステル、塩などの関連化学物質を調べる「代謝経路アプローチ」）。

カテゴリーは構造（または他の類似特性）のみに基づいて系統的に作成することができる。化学物質カテゴリーの組成は、多くの場合、カテゴリーのスポンサー企業のコンソーシアムでどのような化学物質を製造しているか、および（または）評価がそのもとで行われる規制当局の考え方によっても決まると思われる。これらの点はカテゴリーの組成に法的な影響を及ぼし得るが、カテゴリーの科学的解析とは無関係である。

化学物質カテゴリー内で read-across、傾向分析、QSARs によってデータギャップを補完することができる。read-across とは、（構造的類似性、類似性状や活性に基づき）何らかの点で「類似している」と考えられる他の化学物質の同一エンドポイントのデータを用いて、1 つの化学物質のエンドポイント情報を予測するのに用いる手法である。ある与えられたカテゴリーエンドポイントについて、カテゴリーメンバーは影響の傾向（例えば、増加、減少または一定）によって関連付けられることが多く、カテゴリーメンバーのデータに基づくモデルを用いて傾向分析を行な

うことができる。検討対象のカテゴリーが、より適用範囲の広い QSAR のサブカテゴリーである場合、外部 QSAR モデルでもデータギャップを補完することができる。詳細は第 3 章で述べる。

read-across は、カテゴリーアプローチの概念においてデータギャップを補完する手法であるが、きわめて限られた数の化学物質に基づいて比較する場合でもデータギャップの補完ができる有用な手段である。カテゴリーアプローチの最も簡単な例として 2 種類の化学物質間の比較がある。この方法はしばしば read-across アプローチと呼ばれる。この種のアプローチはさまざまな評価プログラムの下で化学物質の評価に広く用いられており、暫定的な基準で用いられているものの、ガイダンスの土台となる例が多い。きわめて限られた数の化学物質の評価は、カテゴリーアプローチと共通した特性を有するが、より大きなカテゴリーまたは系統的に派生したカテゴリーを評価する場合と比較するといくつかの相違点が認められ、その経験も少ない。本ガイダンスでは混乱を避けるために、主として read-across を用いてデータギャップを補完するきわめて限られた数の化学物質の評価が類似化合物アプローチとして記載されている。したがって、read-across という用語は第 3 章で記載したデータギャップの補完法に限られる。

類似化合物アプローチでは、1 つの化学物質に関するエンドポイント情報は（構造の類似性および類似する性質や活性に基づき）何らかの点で「類似性」があると考えられるもう 1 つの化学物質の同一エンドポイントを予測するのに用いられる。類似化合物アプローチの利用方法に関する一般ガイダンスについては第 4 章に記載する。

化学物質カテゴリーは、カテゴリーメンバー及びそれに対応する一連の特性および（または）影響データ（カテゴリーエンドポイント）を記載したデータマトリックスで表すことができる（図 1 参照）。カテゴリーの構築方法についての一般ガイダンスは第 5 章、各種タイプのカテゴリー向けの特定のガイダンスについては第 6 章に記載する。

図 1 化学物質カテゴリーおよびデータギャップの補完に関するアプローチ

	化学物質 1	化学物質 2	化学物質 3	化学物質 4	
構造	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	
特性 1	●	→ ○	●	→ ○	SAR/Read-across
特性 2	●	→ ○	○	← ●	内挿
特性 3	○	← ●	●	→ ○	外挿
活性 1	●	→ ○	●	→ ○	SAR/Read-across
活性 2	●	→ ○	○	← ●	内挿
活性 3	○	← ●	●	→ ○	外挿

- 既存データポイント      ○ 欠落データポイント

図 1 に示されるように、データギャップの補完は、試験された化学物質から未試験の化

学物質への read-across より行うことができる。一般に内挿の方が、カテゴリーメンバー間で外挿を行うより好ましいが、これについては第3章の3.3節で詳しく論じる。傾向分析、(Q)SARまたはエキスパートシステムなどその他のアプローチも第3章で取り上げる。また、これらのデータ補完法の類似化合物 read-across への適用に関するガイダンスは第4章、広範なカテゴリーアプローチについては第5章に記載する。データマトリックスを用いて本アプローチの使い方を示した例については第7章に示す。

### 2.3.1 カテゴリーメンバーシップ

理想的な状況では、カテゴリーには最初に作成したカテゴリーメンバー候補がすべて含まれるが、実際はこうした理想的状況にはなり難く、例えば、包含可能な全ての単一化合物をカテゴリーに含めることができる場合でも、このカテゴリーにおいて含まれる化合物の混合体からなる複合物質である追加商品までもがこのカテゴリーに必ずしも含まれるわけではない。

カテゴリーに属する化学物質の選択は、実際的な考え方によって影響を受けることが多い。カテゴリーは高生産量化学物質プログラムにおいて作成されること多いため、特定のカテゴリーに属する化学物質の選択は、化学物質の生産量が多いことと、カテゴリーのスポンサー企業のコンソーシアムがどの化学物質を製造するかによって左右されやすい。

しかし、カテゴリーには、生産量が高くない物質、すなわち必ずしも市販されない物質やカテゴリー評価に関与しない企業が上市した他の物質が含まれるかもしれないという点に注意が必要である。そのカテゴリーに含まれ、正式に評価されていない物質は、以前は「代用 (surrogate)」物質と記載されてきた。これらの物質は、例えば、生産量が変更されるなどにより、その後評価の対象とされることがあるため、本ガイダンスではこの用語は使用しない。

この候補となるメンバーが多く属するカテゴリーの評価に関連した大きな便益がある。カテゴリー評価は、後に他の物質を追加しても影響が少ないため、評価から導かれる結論の頑健性は高くなる傾向にあり、動物試験および他の試験が減るといった利点も大きいとみられる。

既に述べた実際的な状況により、当局のレビューのために提出される化学物質カテゴリーの中に全てのカテゴリーメンバー候補がしばしば含まれないため、カテゴリーの評価は、提出された化学物質に利用できるデータを基に行なわれる。その後、カテゴリーの定義および理論に合った化学物質を評価する場合には、これらの追加化学物質の利用できるデータに基づきカテゴリーの再評価をしなければならないことがある。

化合物は複数のカテゴリーにまたがることもある。例えば、多官能化合物は官能基 A に基づくカテゴリーに属するだけでなく、官能基 B に基づくカテゴリーに属することもある。この化合物の特性は両方の官能基に影響を受ける。

### 2.3.2 カテゴリーおよびカテゴリーに属する個別化合物の評価

カテゴリーアプローチの利用が成功すれば、カテゴリーメンバーの生産量、あるいはカテゴリー評価を行う企業がカテゴリーメンバーを製造するかどうかにかかわらず、カテゴリーの全メンバーに関する有害性の (量的、質的) 同定および特徴づけが行えるはずである。

ある物質が評価され、既存カテゴリーのメンバーであることが確認された場合、この物

質のデータはカテゴリ評価と照らし合わせて評価するとともに、カテゴリ評価の結果についても追加物質のデータと照らし合わせて評価を行う必要がある。最初のカテゴリ評価が十分頑健であれば、データを追加して最初の評価結果が大幅に変わる可能性は低い。カテゴリの追加メンバーはその後いつでも評価を受ける可能性があるため、カテゴリの候補メンバーをできる限り多く最初の評価に組み込もうとする。このため、後日データが追加されても改訂を極力少なくしようとして評価の頑健性が高くなることは確実である。

経験から言えば、追加化学物質を同定すると既存カテゴリの下限または上限のいずれかに入ることが多い。そのような場合、追加試験でこの化学物質がこのカテゴリに属するかどうかを確認することが必要であろう。このような場合は、試験すべきかどうかについて勧告または決定をするには、最高の専門的判断と Weight of Evidence (証拠の重み) (第3.5節を参照) が併用される。

ある化合物が既存カテゴリのメンバーに入るかどうか評価する場合 (既にそのようにリスト化されていないが)、「適用範囲」という概念が有用であると考えられる。(サブ) カテゴリの適用範囲 (AD) は、構造要件と物理化学性状、環境中運命、毒性、生態毒性の範囲を特定するものであり、この範囲で信頼性の高い (サブ) カテゴリメンバーの推定ができる。例えば、炭素鎖長が C2 から C12 までは鎖長に比例して水生毒性が強まる傾向が見られるが、その後は、鎖長が長くなるほど水溶性は低下するので水生毒性は見られなくなる。したがって、水生毒性の適用範囲は C2 から C12 になるであろう。

### 2.3.3 サブカテゴリ

カテゴリの一部 (全部ではない) のメンバーにのみ影響がみられる場合もある。例えば、グリコールエーテルの場合、カテゴリの下位メンバーでは生殖毒性が認められるが、上位メンバーでは認められない。そのほかの例では、カテゴリで一貫した傾向から、分類が異なる場合もある。例えば低級脂肪族エーテルでは、カテゴリの下位メンバーでは水生毒性に分類されるにまで至らないが、上位メンバーでは水生毒性に分類される。

このような場合、できればカテゴリをサブカテゴリに分割した方が都合がよい。OECD HPV プログラム (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) で見受けられる例として、物理的状态が液体から固体へ変化し、取り込み量が減少する鎖長 6~8 のカットオフをサブカテゴリとしたモノ、ジ、トリ、テトラ、ペンタエチレングリコールなどがある。長鎖となるにつれて特性傾向が明確な C9~C13 のオキシアルコールでは多少異なったアプローチが用いられた (Caley J ら, 2007)。環境有害性については、2つのカテゴリメンバーは他の5つのメンバーよりも生態毒性が高く、したがって評価のときにサブカテゴリが形成された。長鎖のアルコール (C6~22 の第1級脂肪族アルコール) については、鎖長が長いほど水溶性は低下し、親油性が高まることから、急性水生毒性については C13~C14、慢性毒性では C15 あたりでカットオフされることがわかる。また、C>18 では生分解性は低くなる。3種類のサブカテゴリについては、毒性と生分解性の傾向に基づき水生毒性の GHS 分類基準を用いて確認することができる。

サブカテゴリが生成する理由は複数あるが、エンドポイント特異的であることが多い。

- a) 影響の強さはカテゴリ全体にわたって変動し、カテゴリのあるメンバーはある特定のエンドポイントに関して1つの危険有害性分類の基準を満たすが、他のメンバーはもう1つの基準を満たすといった場合がある。これらのサブカテゴリの定義は、定性的 (すなわち、有害性の程度または規制上の分類が異なる) または定量的 (エン

ドポイントの数値がブレイクポイント前後の数値を含む)である。

- b) 活性のピークまたは傾向のブレイクポイントが存在する影響についても、サブカテゴリーが形成される。
- c) 傾向分析はサブカテゴリーには適用するが、全カテゴリーには適用しない場合が可能である。

サブカテゴリーという概念は、カテゴリーアプローチの実用性と柔軟性を向上させるために導入されたものであり、カテゴリーアプローチの科学的根拠を変えるものではない。

## 2.4 化学物質カテゴリーの基本メカニズム

化学物質のカテゴリーは作用メカニズムが共通するという前提でカテゴリーの全メンバーについての特定の影響の有無や変化を示すことが多い。このことは、多くの脂肪族炭化水素、脂肪族アミン類、ニトリル、アルデヒド、エーテルの多くのカテゴリーに適用されると考えられる (Jäckh R, 2007)。OECD HPV プログラム [<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>] でより詳しい例を見ることができる。

共通の作用メカニズムから推定される影響について 1 つ以上の例外がカテゴリーのデータに存在すれば、そのカテゴリーにおける毒性データを再検討することによって挙動の違いを明らかにしなければならない。カテゴリーから例外を除けばカテゴリーの情報量が少なくなるのでその頑健性も低下する。前記の「範囲外の」影響が存在するとカテゴリーの範囲内で作用の(毒性)メカニズムの理解を深める重要性が明らかになる。

カテゴリーは、1 つ以上の根拠、例えば、鎖長カテゴリーおよび代謝経路カテゴリーの両方に基づいて正当化することもできる (Caley J ら, 2007)。妥当性の根拠が複数揃えばカテゴリーの信頼度は高まる。こうした信頼性の向上は、おもに毒性作用の共通メカニズムが正しく確認された詳細な証拠の結果といえる。

原則として、カテゴリーはエンドポイントに固有ではない。それはカテゴリー内の構造の違いによって個々のメンバーの全ての特性が一貫して影響を受けると予想されるためである。カテゴリー内で各パラメータの特性に違いが起きるのは、無原則ではなく関連性があるからであろう。しかし、実際には関心の対象である一部(全部ではない)の特性の傾向および違いを特定することが可能であり、関連するすべての影響を特定するのにカテゴリーアプローチを用いることは可能でないかもしれない。

1 つの例として、代謝経路アプローチの利用がある。カテゴリーアプローチは全身影響に関するエンドポイントの共通毒性メカニズムを対象にできるが、親化合物(例えば、モノエチレングリコールエーテルとその酢酸エステルまたはジエチレングリコールエーテルとその酢酸エステル)の(皮膚及び他の膜への)局所影響を予測することはできない ([<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>] (Caley J ら, 2007))。

一連の化合物のなかには、系列の上端または下端では影響が著しく変化するものもある。系統の下端ではメチル類似化合物が例外的特性をもつことがある。一例として、メチルアルコールとエチルアルコールとでは急性毒性に違いがあり、バターイエローとそのエチル同族体あるいはカルバミン酸メチルとカルバミン酸エチルとの間に見られる発がん性の違いがあげられる。これは、ベンゼンとトルエンとの発がん性の違いのように、カルボン酸エステル生成におけるメチル基の代謝能による代謝の特異的な差が現われたためと考えられる (Jäckh R, 2007)。

ブレイクポイントが存在すると、作用モード、あるいはカテゴリー内で一貫した傾向の影響に変化が表われる。有機化合物の同族体では、例えば、炭素鎖長が長くなり、溶解度が低下すると水生毒性がなくなるといったブレイクポイントが存在することが多い。

共通の作用メカニズムの重要な点は、どの化学物質がカテゴリーの関連メンバーでなさそうかの判断を行うときのファクターでもある。化学構造の違いは、トキシコキネティクス（取り込み量とバイオアベイラビリティ）とトキシコダイナミクス（例えばレセプターと酵素の相互作用）の両面に影響が及ぶことがある。例えば、カルボン基や硫酸基を導入すると哺乳動物のバイオアベイラビリティと毒性が弱くなることが多いが、ハロゲン置換基を導入すると親油性が高まり、毒性作用も強まる傾向がある（Worth A ら, 2007）。エーテル活性の評価ではチオールとエステルは関連類似化合物とはみなさない（Hart J & Veith G, 2007）。

## 2.5 化学物質カテゴリーアプローチの適用

化学物質の有害性とリスク評価のアプローチが個々の物質の評価に基づく場合（例えば、新規物質の届出で採用されるアプローチの場合）、試験要件はおもに化学物質の生産量に基づく。このアプローチは各製造業者に法的義務が課せられる現実と整合するため、製造業者は自社製品に関する情報を提供することに法的に関与する。しかし、商業的な関心のない関連物質に関するデータの取得に関心を持つとは限らない。

2.2.1 節でも触れたように、カテゴリーの開発が高生産量化学物質プログラムという背景で行われてきたため、一般に高生産量のカテゴリーに属する化合物が多いかどうか特定のカテゴリーを選択する際の参考になってきた。しかし、カテゴリーには高生産量化学物質でない他の物質（すなわち、実際に必ずしも市販用とは限らない物質）も含まれることに注意すべきである。これらの化合物はカテゴリーのメンバーであることに変わりはなく、全体としてカテゴリーの特性を評価する上で追加試験の関連候補になることを証拠づけるものである。

カテゴリーの作成は、多くの場合、あるカテゴリーを保証する企業のコンソーシアムがどの化学物質を製造するかによっても左右されてきた。異なる業種同士がカテゴリーの評価に協力することもある。本ガイダンスは、用途や曝露を除く基本特性に基づいて関連メンバーすべてを組み込むことは産業界の課題であると認識している。用途によってコンソーシアムのメンバーごとに有害性情報の必要性が異なることもあり、カテゴリー内の個々のメンバー化合物のリスク評価結果が異なる場合もある。したがって、適切な支援と情報のために他の製造業者と協力しながらチェックを行うことがコンソーシアムにとって望ましいので、本アプローチを採用する産業界に動機付けをしたり利益を明確化することが重要である。

カテゴリーアプローチは、他のカテゴリーメンバーから得た情報が未試験の化学物質のデータギャップの補完に役立つ場合、非常に有用である。しかし、アプローチが常にうまく行くとは限らない。特に1つのカテゴリーに多数のメンバーが存在する場合、傾向分析により傾向が明らかでない場合、あるいはカテゴリー内に多様なデータ（例えば、計算データと実験データ）が得られた場合は、円滑に進行しない。OECD HPV プログラムでは、産業界はカテゴリーアプローチについてスポンサー国と協議する機会があり、この協調関係が非常に役立つ。したがって、「困難な」カテゴリーについてカテゴリーアプローチを開発するときは、評価者は関連当局と協議しなければならない。OECD HPV プログラムの枠に入る物質については、OECD は産業界と当局との協力関係を継続的に支援する。

## 2.6 化学物質カテゴリーの頑健性

カテゴリーの頑健性に寄与する要因は多い。考慮すべき事項を下記に示す。

- a) カテゴリーに属するメンバー数および入手データで特徴づけたカテゴリーの構成メンバー
- b) カテゴリーの密度および分布（代表的な化学物質およびデータの入手可能性に関して）
- c) それぞれの対象エンドポイントに関する実験データの質
- d) 特定エンドポイントについてカテゴリーの裏づけとなる推定基本メカニズム
- e) 外部の計算アプローチによる推定データの質

本書ではカテゴリーのバリデーションに関する基準を示すのではなく、カテゴリーの頑健性を最適化する方法と各カテゴリーの妥当性を文書化する方法についての指針を示す。

## 2.7 カテゴリーと QSARs の相互依存性

カテゴリーと QSAR とは密接な関係がある。カテゴリーを作成し、いくつかのカテゴリーメンバーに関する測定データを用いて未試験のメンバーの欠落値を推定する概念は QSAR の一つの常識的な利用法である。この概念が QSAR とよく適合する理由は、QSAR の広いカテゴリー概念及び歴史的な記述がまったく同一であるためである（図 2）。

定量的構造活性相関（QSAR）は化学構造の数値測度および（または）物理化学的性状と影響／活性との間の定量的（数学的）関係のことである（図 2）。QSAR は回帰式の形をとることが多く、影響もしくは活性を予測し、連続スケールまたはカテゴリースケールのいずれかで表される。したがって、「定量的構造活性相関（QSAR）」という言葉の「定量的」という修飾子は、推定されるエンドポイントの性質ではなく、関係の性質を表す。QSAR の一例として、記述子である化学物質の分配係数（logKow 値）での回帰式により無脊椎動物（テトラヒメナピリフォルミス）における急性毒性の推定が挙げられる。（Schults ら, 2002）

同様に、定量的活性 - 活性相関（QAAR）は数学的関係をいうが、2つの生物学的エンドポイント間の関係であり（図 2）、同一種または異種における関係である。QAAR では、1つのエンドポイントについて得られた作用メカニズムや作用モードに関する情報が異種の「同一」エンドポイントに利用できるか、または同種の類似エンドポイントに利用できるかの仮定に基づく。これは、基本プロセスが同じだからである（例えば、分配、反応性、酵素阻害）。また、QAAR は、傾向分析とデータギャップを補完する手段になる<sup>3</sup>。

---

在のところ QAAR での経験は少ないのでこのアプローチは常用されていない。本書では万全を期して念を紹介する。この概念の応用の経験をさらに積むことで本書を改訂する。

図2 QSAR/QAAR の図示

	化学物質 1	化学物質 2	化学物質 3	化学物質 4
構造	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
特性 1	●	●	●	●
特性 2	○	○	○	○
活性 1	●	○	○	○
活性 2	●	●	●	●
活性 3	○	○	●	○

- 既存データポイント      ○ 欠落データポイント

図2の脚注：QSARによって化学構造および（または）物理化学的性状を他の特性または活性に外挿することができる。また、QAARにより、ある活性を別の関連する活性に外挿することができる。

カテゴリーの作成とQSAR/QAARとの間に共通する科学的根拠とは、化学物質は共通する構造属性に基づいて一度グループ化すると化学的性質と生物学的有害性について一貫した傾向が見られる化学物質クラスになるということである。さらに、化学的活性のこれら傾向はQSARで表される化学構造の傾向と直接関連づけられることが多い。

多くの場合、QSARは化学物質の測定される活性につながる主要なメカニズム過程の定量的モデルである。このメカニズムを理解することの重要性は2つある。1つは、構造-活性関係はQSARモデルの信頼度と因果関係を高める仮説検証の有用なモデルとなることである。もう1つは、メカニズムを理解することによりQSARモデルの信頼できる適用範囲を定義する一連の構造要件を記述できることである。

カテゴリーの概念は、毒性メカニズムの構造要件を記述する実践的かつ強力なアプローチを造り出す。化学物質はまず、含まれる化学物質により専門的判断によってグループ化される。さらに考察を深めると、測定データ、異常な挙動の証拠、その他化学的屬性に関するデータからいくつかの化学物質の類似性は疑わしくなり、これらの化学物質はいくつかのカテゴリーに適合することを示唆する。未試験の化学物質の値を推定するため QSAR モデルやその他の方法の信頼できる利用にとって、注意深い専門家判断に基づいてカテゴリーの境界を定義することは重要である。化学物質をあるカテゴリーに入れるべきか、除外すべきかを正式に定義すれば、定義が曖昧な領域の QSAR モデルを使用する場合よりも欠落データの推定値は信頼性が高くなる。専門家判断は、他の者が評価できるように透明性のある方法で記述しなければならない。

QSAR の推定値は化学物質に関する仮定と予測の結果である。この仮定とは、化学物質の主要な相互作用メカニズムについての仮定であり、QSAR モデルが選択される。この予測とは、特定の相互作用メカニズムの範囲で化学構造の強さ、または効力を定量的に推定することである。メカニズムの仮定および予測の両方が全体的な QSAR 推定の信頼性を担っている。

しかし、特定の化学物質にとって適切な QSAR モデルを選択する際に生じる誤りは、当モデルの効力推定に関連するものよりも大きい。例えば、生態毒性試験において、一部のフェノール類は極性麻酔作用物質、いくつかは脱共役剤であり、その他は求電子剤である。それぞれのメカニズムとして、QSAR モデルの不確実性は同程度であるが、後者のメカニズムの効力は極性麻酔作用物質より数桁高くなり得る。そこで、カテゴリーアプローチを利用すれば、QSAR による推定が、正しいモデルの選択によるメカニズム的に妥当なモデルに基づくものであることを確認できる。

カテゴリーの傾向を表すための内部 QSAR (internal QSAR) の利用およびこれらの傾向を裏付けるための外部構造活性相関 QSAR (external QSAR) の利用に関する詳細な説明は、それぞれ 3.3 節および 3.4 節で述べる。

カテゴリーの範囲内で、有害性の同定と分類・表示との主要な違いは、分類・表示は規制当局が設定したリスク管理閾値の概念で行われる点である。リスク管理閾値が、有害性同定のテストガイドラインで陽性結果として単純に規定される可能性があるため、カテゴリー内の多数は同様の結果に分類されると思われる。しかし、リスク管理閾値が特定の有害性エンドポイントに関して広い幅を持つ特定の値であるならば、一部のメンバーがそのカテゴリーに属した状態で閾値の上下にくると当然考えられる。分類と表示については、QSAR モデルは推定効力値を求めかまたはリスク管理閾値の上下に入る可能性を推定するため設定することもできる。

推定法は、ある化学物質から他の化学物質に外挿するための計測値が、分子量、炭素原子数、あるいは化学物質の物理化学的性状に関連する同様のパラメータとなるような同族の化学物質に最も有効である。しかし、カテゴリーのメンバーが単純な同属体でない場合は、測定値を欠落値に外挿するにはメンバー間の傾向を予測するパラメータの設定が必要である。例えば、蒸気圧は血液及び組織における化学物質の熱力学的活性の代用となるため、エーテルの急性吸入毒性 (LC<sub>50</sub>) とメカニズム的に関連性がある (Hart J & Veith G 2007)。しかし、カテゴリーメンバー間では分岐の程度が大きく異なるので、炭素数や分子量とは直接的に関係しない。炭素数を用いる推定ではこのカテゴリー内で正しい外挿値は求められない。これに対して、蒸気圧は欠落値に測定値の結果を外挿できるより信頼性の高いパラメータである。

推定にどのパラメータを用いるかの問題だけでなく、測定された化学物質と未測定の化学物質との間の構造の違いを毒性の差に配分できるよう比例定数を仮定することが必要である。

例えば、エーテルの急性吸入毒性 ( $LC_{50}$ ) は蒸気圧比が 1.0 の時は増大しないが、0.7 では増大する (Hart J & Veith G, 2007 の示した例を参照)。カテゴリー内で QSAR モデルを活用する利点は、外挿パラメータおよび比例定数が容易に正当化でき明確に説明できれば、メカニズムモデルの大部分について推定根拠が得られるということである。

### 第3章：化学物質カテゴリーにおけるデータギャップの補完に対するアプローチ

#### 3.1 序論

関連性、信頼性のある十分な試験データが欠けるとデータギャップが発生し、有害性評価および/またはリスク評価を完了するには補完が必要となる。本章ではデータギャップ補完に関する下記に示す「試験によらない方法 (non-testing techniques)」について述べる。

- a) read-across
- b) 内部モデルに基づく傾向分析とコンピュータ手法の利用
- c) 外部モデルに基づくコンピュータ手法の利用

原則として、これらの方法を用いると影響の有無が調べられる。ある場合では、これらの方法を特定の化学物質の評価に適用すると同一カテゴリーに属する他の1つ以上の化学物質に関する試験データを作成できるので有用性がある。換言すれば、戦略的試験による追加実験データ作成は有用であると思われる。

本書では「モデル」という用語は化学物質の性状を推定する定形化された方法を指し、一般に QSAR、QAAR あるいはエキスパートシステムを指す。これらのモデルが役に立つのは十分高品質なデータに基づいてデータギャップを補完する場合に限られる。このことは、境界にある物質の解釈にモデルを適用する際に特に重要となる。

これらの3つの方法の使い方については以下に詳しく述べる。しかし、これらの方法は次章で別途説明するが、3つの方法に共通する要素が多いことを認識しておかなければならない。これらの方法は、類似化合物アプローチおよびより広義のカテゴリーアプローチにおいて、様々な適用範囲で用いることができる。最近の慣例では、これらの方法のうち定性的、定量的 read-across はすでに広く行われており、規制目的でも有効なアプローチとして受け入れられていることがわかる。SAR、QSAR、QAAR あるいはエキスパートシステムに基づくコンピュータアプローチにおいてもデータギャップ補完の根拠を得られるが、経験から言えばこれらの推定値を採用するにはさらに裏付け証拠が必要とされることが多い。

#### 3.2 Read-across

read-across 法では1つの化学物質のエンドポイント情報は、ある意味（構造の類似性に基づくことが多い）で「類似」と考えられる別の化学物質の同一エンドポイントを予測するのに用いられる。原則として、read-across は物理化学的性状、環境中運命、ヒトの健康への影響および生態毒性に適用することができる。これらのエンドポイントのいずれについても、定量的または定性的な read-across が行える。実際には、基本的な物理化学的性状に関する read-across は通常推奨されない。これは、信頼性の高いデータは入手可能または収集が容易であるはずであり、動物の使用とは無関係であること、また化学物質の評価にとって重要な情報を提供するものであるためである。しかし、特に UVCB 物質では、これらの方法を用いなければならないときは現実的な

問題がしばしば起きることもある。

ある化学物質グループ内では以下の方法で read-across を実施してデータギャップを補完することができる。

- a) 1対1 (1つの類似化合物を用いて1つの化合物を推定)
- b) 多対1 (複数の類似化合物を用いて1つの化合物を推定)
- c) 1対多 (1つの類似化合物を用いて複数の化合物を推定)
- d) 多対多 (複数の類似化合物を用いて複数の化合物を推定)

2つ以上の化学物質で行なう類似化合物アプローチと次章で触れるより包括的なカテゴリーアプローチを用いた比較結果間の移行は、もちろん自由である。下記に示す read-across のガイダンスは第4章で述べる類似化合物アプローチだけでなく、第5章で述べるカテゴリーアプローチにも当てはまる。

カテゴリーに属する個々の化学物質について評価する基盤がより大きくなるため、カテゴリーアプローチは類似化合物アプローチよりも頑健性は高いと期待される。そして、一般にこのようなより広範なアプローチでは多くの測定データが入手できるということを認識すべきである。カテゴリーアプローチはそれ自体が推定値の頑健性を補足的に裏付けるため、次章では特に類似化合物アプローチを利用する際に関連する裏付け情報のガイダンスを示す。

推定に用いられる化学物質をソース化学物質と呼び、一方エンドポイントの推定を行なう化学物質のことをターゲット化学物質と呼ぶ。

read-across は定性的または定量的であり得る。定性的 read-across の場合、ターゲット化合物の特性/活性の有無は、1つ以上のソース化学物質の特性/活性の有無から推定する。定性的 read-across の結果は「はい/いいえ」である。定量的 read-across の場合、1つ以上のソース化学物質の既知の特性データを用いてターゲット化学物質の同一の特性の不明データを推定する。定量的 read-across を用いて用量-反応関係などのエンドポイントの定量値が求められる。

大抵の場合、化学物質間に見られる構造類似性および類似の特性および（または）活性が read-across の基盤として用いられる。したがって、エンドポイント情報は構造類似化学物質から read-across される。構造類似化学物質とは、構造類似性により物理化学的および毒性学的性質もターゲット化学物質と類似すると考えられるソース化学物質である。類似性は下記項目を参考にすることができる。

- a) 共通の官能基（例えば、アルデヒド、エポキシド、エステル、金属イオン）。例として、OECD HPV プログラム [<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>] で評価されたエチレングリコールがある。
- b) 物理的または生物学的過程（代謝経路の類似性）から得られる共通の前駆物質および（または）分解生成物。酸/エステル/塩などの関連化学物質の検討に使用される。例として、ベンジジンなどの発がん成分あるいは他の発がん性芳香族アミン類からなる特定のアゾ染料が挙げられるが、その場合、発がん性芳香族アミン類は染料の代謝によって生成する。

化学物質間の類似性は、作用の共通メカニズムと化学的（または生化学的）反応性の類似性に基づいて推定することもできる。