

原則として、read-across アプローチを用いて特性/作用の有無を予測することができる。陰性結果からの read-across は、試験計画、試験濃度などによっては陽性として説得性のある結果と見なされる。例えば、あるカテゴリーのすべての試験化学物質が変異原性がなく、しかも未試験の化学物質がちょうどそのカテゴリーに属する科学的正当性がある場合、その未試験の化学物質においても変異原性がないと推定することに正当性がある。しかし、用いた変異原性試験の系が化学物質グループの遺伝毒性の証明に適さない場合、そのカテゴリーが変異原性なしとする結論は無効である。EU のリスク評価と分類・表示、および OECD HPV プログラムでは、陰性または無影響の結果からの read-across の経験は多い。例えば、中鎖塩素化パラフィン（EU 既存物質規制および OECD HPV プログラムの両方に含まれる）を評価する際、短鎖塩素化パラフィンのデータが、遺伝毒性なし、急性経皮毒性が低い、皮膚感作性なしとする裏付け証拠に用いられた。陰性所見からの read-across の妥当性を十分実証することは特に重要である。類似化合物間で定量的傾向を確立することができれば read-across アプローチの頑健性は最も高い。

限られた数の化学物質について read-across を実施する段階的アプローチ（類似化合物アプローチ）については第 4 章で述べる。比較的規模が大きいカテゴリーアプローチでデータギャップを補完するアプローチについては第 5 章で紹介する。

3.2.1 定性的または定量的 read-across の選択

どちらの read-across アプローチが必要かを判断する前に、なぜデータギャップを補完するのか、そしてどの種類のデータが必要なのかを判断することが重要である。特定値が必要か、またはエンドポイントは閾値または有害性の区分/カットオフ（例えば、分類の区分）との照合が必要か？ read-across は今日まで多くの理由で利用されてきた。例えば下記のとおりである。

- ・ 特定のエンドポイントについてデータギャップを補完するため—閾値および非閾値⁴
- ・ 予測無影響濃度（PNEC）の算出に用いるアセスメント係数を小さくするため⁵
- ・ 更なる試験の実施を喚起するため⁶
- ・ 分類と表示を read-across するため⁷

定性的 read-across を用いるか定量的 read-across を用いるかを判断する際は、特性についても検討すべきである。これは数値スケールか分類スケールで表されるかもしれない。大抵の場合、リスク評価には最小無影響濃度（NOEC）、最小無毒性量（NOAEL）、環境中における半減期、分配係数などの特定の値が必要である。通常、定量的 read-across から得られる数値が必要である。

4 例えば、短鎖塩素化パラフィン CAS 85535-84-8 の評価では、授乳による影響の NOAEL は中鎖塩素化パラフィンから read-across した（EU 既存物質規制および OECD HPV プログラムの両方において：<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>）。

5 例えば、中鎖塩素化パラフィン CAS 85535-85-9 の評価では、短鎖塩素化パラフィンの水生毒性データから無脊椎動物が最も感受性が高いことを示すために用い、アセスメント係数を 50 から 10 に引き下げ水の PNEC を求めた（EU 既存物質規制および OECD HPV プログラムの両方において：<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>）。

6 例えば、EU 既存物質規制での p-t-ブチルフェノール CAS 98-54-4 のアセスメント。この場合、p-t-ペンチルフェノールのデータを用いて魚類の内分泌かく乱作用の詳細試験を要求した。

7 例えば、皮膚刺激性と感作性の EU 分類はニッケルの硫酸塩、塩酸塩、硝酸塩、炭酸塩で共通（Hart J., 2007）。

有害性評価、PBT（難分解・高濃縮・毒性）評価、分類・表示を実施する場合、通常、物質が特定の有害性基準に該当するかどうか知る必要がある。定性的 read-across 法による有害性の同定で十分な場合もある。

カテゴリーに関して read-across を実施する場合に起きると思われる問題は、異なるカテゴリーメンバーの試験結果が、同じ一般エンドポイントに関連する異なる試験法や生物種について得られる可能性があることである。例えば、生殖毒性の場合、あるカテゴリーメンバーではスクリーニング試験の結果のみが入手できるが、他のカテゴリーメンバーでは二世世代試験の結果が入手できることがある。カテゴリーアプローチから求めた推定結果がリスク評価と分類に役立つには、基本となる結果の不確実性が確かめられねばならない。あるカテゴリーメンバーの推定結果の範囲がこのカテゴリーの他のメンバーの基本データの範囲を超えないことは明らかである。例えば、遺伝毒性では、そのカテゴリーのいくつかのメンバー（ソース化学物質）で *in vitro* の結果だけが入手できる場合、試験結果が欠落したカテゴリーメンバー（ターゲット化合物）については *in vitro* 遺伝毒性に関する結論だけが得られる。エンドポイントに関する基本となる試験結果が異なる場合（例えば、スクリーニング試験の結果と高次試験の結果が混在している場合）、試験結果が入手できないカテゴリーメンバーの推定結果の範囲を明らかにする必要がある。すべてのデータに weight-of-evidence アプローチを適用することもでき、個別の化合物のデータの入手可能性に関係なくカテゴリーの全メンバーの有害性が同一であることを導き得る。

3.2.2 定性的 read-across

定性的 read-across では、実証された 1 つ以上の類似化合物の性質からある特性の有無を推定できる。定性的 read-across の主な用途は、有害性の同定であり、結果として、通常ターゲット化学物質はソース化学物質と同一の有害性カテゴリーに位置づけられる。

read-across を裏付ける根拠は通常、専門家の（生態）毒性学的判断に基づく。こうした判断を行う際にはいくつかの要素を考慮することができる。共通の構造が共通の性質または影響の原因となるとする仮定は、下部構造と化学構造の他の部分との相互作用によって影響を受ける。もう 1 つの下部構造で特性/影響は、定性的（この場合の仮定は偽）あるいは定量的（すなわち、物質が表す性質の度合いが変化する）に変わる可能性がある。1 つの例として、炭素鎖の分岐による生分解性と毒性に影響を与え得る変化がある。下部構造間の相互作用だけでなく、1 つ以上の分子全体の特性が異なると共通の仮定も変わるであろう（例えば、水溶解度が異なれば水生毒性の分類のための read-across に影響を及ぼす）。これらの要因は専門的判断を経て評価されるが、専門的判断は必ずしも評価の当事者全員に承認される必要がない点を認識しなければならない。例として、SCHER（2006）が評価したムスクケトンの発がん性に関する read-across がある。

規制目的の分類が特性や影響を表すために用いられる場合、化学物質の効力の定量的変化は分類の閾値次第で異なる分類とする根拠として十分な場合もある。例えば入手データの傾向によって、ソース化学物質とターゲット化学物質との間に効力の違いがあることが疑われる場合、定性的 read-across アプローチよりも定量的アプローチの方が必要となることが多い。このことは、ターゲット化学物質の方がソース化学物質よりも厳しい分類となる場合は特に重要である。分類基準が定量的カットオフよりもむしろ入手可能な証拠の強度に基づく場合、異なる分類を検討できる。さらに、直接影響と間接影響との間の違いにより、ターゲット化学物質とソース化学物質の分類が異なることがある。例として、ベンジジンアゾ染料はカテゴリー 2 発がん物質に分類され

るが、ベンジジン自体はカテゴリー1 発がん物質に分類される。

3.2.3 定量的 read-across

ターゲット化学物質に関するある特定の性質を同定することに加えて、定量的 read-across では、ソース化学物質に関する既知の特性値はターゲット化学物質の未知の特性値の推定にも用いられる。

定量的 read-across を適用する際、欠落データポイントを推定する主な方法は以下の4つである。

- a) ソース化合物、例えば、(サブ)カテゴリー内で最も近い類似化合物のエンドポイント値を用いる⁸。
- b) 内部 QSAR (3.3 節を参照) を用いて、入手可能な2つ以上のソース化合物の実験値をターゲット化合物に変換する⁹。
- c) 2つ以上のソース化合物のエンドポイント値を処理する(例えば、平均値をとるか最も代表的な値を採用)。
- d) 最も接近した類似化合物または(サブ)カテゴリーで最も厳しい値を採用する¹⁰。

定量的 read-across では、主に物理化学的類似性のある物質(例えば沸点、炭素数範囲、組成が類似した物質)のデータを適用、または主要成分のデータを適用することにより、複合物質/UVCB にも用いることができる。しかし、この作業は慎重に進めるべきであり、範囲の目安に適用されることが多く、UVCB の挙動を引き起こす主要構造を理解しておかなければならない。これについては6.5 節で詳しく述べる。

リスク評価では、エンドポイントによって予測無影響濃度(PNEC)または推定無毒性量(DNEL)を導き出す定量的基準として用量記述子(dose descriptor)が用いられる。PNEC や DNEL を求める際の不確実性を説明するため、用量記述子の数値にアセスメント係数が適用される。

リスク評価を行う際、もし妥当ならば、NOAEL、NOEC、または EC10 などその他の影響濃度を read-across してターゲット化合物の DNEL や PNEC を求めることもできる。ソース化学物質の DNEL や PNEC 自体をターゲット化学物質に read-across することは好ましくない。これは、DNEL や PNEC を求めるときは化学物質の入手データの範囲を考慮しなければならないためである。DNEL や PNEC の導出に用いるアセスメント係数の大きさは、入手データからその値を求めることができる信頼度によって決まる。一般にデータセットが大規模で関連性が高いほど低いア

⁸ 例えば、OECD HPV の Gluconates カテゴリーでは、D-グルコン酸ナトリウムの水生毒性データをそのカルシウム塩、カリウム塩、D-グルコン酸、グルコノデルタラクトンに read-across した(Caley J ら, 2007)。

⁹ 例えば、OECD HPV C6-22 Aliphatic Alcohols カテゴリー。この場合、内部を展開して Kow に基づき水生毒性の推定を行い、ターゲット化合物の水生毒性値を求めた(<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>)。

¹⁰ 例えば、EU 既存物質規制および OECD HPV プログラムのジステアリン酸亜鉛の評価では溶解度の高い亜鉛塩(塩酸塩、硫酸塩)の水生毒性データを用いてステアリン酸亜鉛における水の PNEC を求めた(Tsakovska I & Worth A., 2007)。

セメント係数を用いることができる。

read-across されたエンドポイントに基づいて DNEL または PNEC を導出するときは、その read-across が信頼でき、かつターゲット化学物質の効力がソース化学物質よりも高くないことを確認することが重要である。ソース化学物質が複数あり、結果的に read-across の対象になる値が一組ある場合、最も厳しい（最低）値を用いることで read-across の不確実性を十分説明できることがある。特に read-across は、ターゲット化学物質のバイオアベイラビリティがソース化学物質よりも低いときは厳しい評価となる傾向がある。read-across に不確実性があり、DNEL または PNEC がそれらから由来している場合、このエンドポイントについて試験を行う必要があるかもしれない。

中鎖塩素化パラフィン CAS 85535-85-9（EU 既存物質規制および OECD HPV プログラムの対象：<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>）の評価では、短鎖塩素化パラフィンの水生毒性データは無脊椎動物が最も感受性が高いということを示すのに用いられた。中鎖塩素化パラフィンの長期魚類試験データは入手できなかつたものの、アセスメント係数を 50 から 10 に減少して水の PNEC を求めている。

今日までヒト健康のリスク評価に DNEL を用いた経験はないことから、経験を経た上で、DNEL の導出の際の read-across データの利用に関する詳細なガイダンスを開発しなければならない。

異なる化合物の相対的効力が有害性の同定（基準に定量的カットオフが導入されている場合）あるいはリスク評価（DNEL/PNEC の推定値に基づく）のいずれかの結論に影響を及ぼすほど大きい場合、カテゴリーにわたる効力差を証明する目的で追加試験の検討をすることもある。

3.2.4 read-across を適用する際のエンドポイントの選択

原則として、read-across は物理化学的性状、環境中運命パラメータ、ヒト健康影響、生態毒性影響に関わらず、どの特性またはエンドポイントにも適用することができる。

実際には、基本的な物理化学的性状（例えば、水溶解度、logKow）は化学物質の評価、特に環境特性の評価に関する基本的な情報を提供するので、これらについて read-across は推奨されていない。通常は実験データもしくは適切な QSAR による予測値を用いなければならない（または正当に求められるべきである）。

3.2.5 read-across を実施する際の一般的検討事項

read-across の種類に関係なく、多数の要因について検討を行うことが重要である（Hanway & Evans, 2000）。

- a) ソース化学物質のデータポイントは read-across の目的上、関連性がありかつ信頼性があるかどうか。最新の OECD の試験法を用いて read-across データが作成されていない場合、特に試験法の品質と適格性を注意深く検討することが重要である。
- b) ソース化学物質および（または）ターゲット化学物質が多官能性化合物であり、かつ追加された官能性が read-across の信頼性に影響を及ぼすかどうか。

- c) ターゲット化学物質とソース化学物質の純度及び不純物プロファイルを評価する必要がある。ソース化学物質の毒性全般に影響を及ぼす可能性のある不純物を同定し、これらの不純物が化学物質カテゴリーの頑健性および read-across に及ぼす結果について検討する必要がある。カテゴリーメンバーすべてに同種の不純物が含まれていれば、read-across には何らそれに関する影響はないと思われる。あるカテゴリーメンバーに、生物学的な活性が非常に高い不純物（例えば、CMR 物質）が存在するが、他のカテゴリーメンバーには存在しない場合、そのカテゴリーメンバーから得られる結果は read-across には不適切であると考えられる。
- d) ターゲット化学物質およびソース化学物質の物理化学的性状、特に物理的構造、分子量、水溶解度、粒度と粒子構造¹¹、分配係数、蒸気圧を比較することにより、これらの類似性について有用な情報が得られる。
- e) できれば、異なる代謝経路の可能性など、物質の考えられるトキシコキネティクスについて検討が必要。
- f) 可能であれば、有効な(Q)SAR から得られた情報を用いて追加試験の必要性、範囲、種類に関する決定を行う。

UVCB (6.5 節参照) の場合、基本構造ファミリーに内部一貫性があり、作用または反応に類似性があるとする仮定に留意しながら、特定グループの UVCB 間の差が実際に異なる作用を引き起こすかどうかを検討しなければならない。

3.2.6 裏付け情報

read-across の理論的根拠を確実にするため、裏付け情報を提出することが重要である。したがって、read-across を行う特性やエンドポイントに加え、エンドポイントに関連する追加の特性もまたソース化学物質とターゲット化学物質との間で（定性的または定量的に）類似性があることを示すことも有用である。このような特性は、エンドポイントの既知あるいは疑わしい決定要因あるいは制限要因になろう。

ソース化学物質に関連する分子特性は、ターゲット化学物質の特性と同程度の値であるはずである。関連する分子特性の選択は read-across を行うエンドポイントによって決まる。これらの特性は、専門知識または QSAR モデルにおいて有用なエンドポイントの予測因子として確立された特性（分子記述子）の使用により同定されるであろう。

単一物質の場合、read-across のエンドポイントに関わらず、下記のような検討が有用であろう。

- a) 化学物質の挙動に影響を及ぼす追加の官能基または置換基の有無
- b) 物理化学的特性の類似性（例えば、分子量、logKow、水溶解度）
- c) 他の毒性学および（または）生態毒性学的データの類似性
- d) できれば、異なる代謝経路の可能性など、物質の考えられるトキシコキネティクスについて検討が必要。
- e) 可能であれば、有効な(Q)SAR から得られた情報を用いて追加試験の必要性、範囲、種類に関する決定を行う。

¹¹ 法的規制への適用については今なお議論中である（分類と用量記述子の導出）。

read-across アプローチについて説得力のある論拠がある場合には、不要な分類を取り除くためであろうと分類に該当しないことを確認するためであろうと、脊椎動物での試験によって新規データを作成するのに強力かつ説得力のある論拠が必要である。このような場合、試験データの測定値が推定値と大幅に異なっているなら、できれば read-across および求めたカテゴリーについて慎重に再検討したほうがよいであろう。weight of evidence 解析 (3.5 節) は read-across か試験データのどちらが問題なのかを決定するのに役立つと思われる。

UVCB (6.5 節を参照) の場合、基本構造ファミリーに内部一貫性があること、および作用や反応が類似するという仮定に留意しながら、特定グループの UVCB 間の差が実際に異なる影響を引き起こすかどうかを検討しなければならない。

3.2.7 環境エンドポイントの裏付け情報

適切な裏付け情報が何から構成されるかは、read-across を行う環境エンドポイントによって決まる。しかし、環境分布と運命を決定付ける基本的な物理化学的性状 (例えば、分子量、logKow などの分配係数、水溶解度) が一般に有用である。粒度と構造¹¹ もまた関連することがある。

例えば、水生毒性の場合、その影響が麻酔作用メカニズムによるならば、logKow が水生生物への毒性の決定要因になることが知られているので、ソース化学物質とターゲット化学物質の logKow と水溶解度の類似性が read-across を裏づけるのに用い得るであろう。化学物質が非麻酔性の作用様式によって作用することが知られているか、または期待される場合は、追加の特性によって有用な裏付け情報が得られる可能性がある。例えば、EU における新規化合物の経験では、Daphnia への急性毒性のような試験は他のデータの read-across が可能であるという追加の信頼を与えるものである。すなわち、ソース化学物質とターゲット化学物質の毒性に違いがあることが認められている場合、他のエンドポイントの追加試験も妥当であると考えられる (Hanway & Evans, 2000)。Daphnia の急性毒性試験は、動物保護の問題を提起することはほとんどなく、むしろ水生毒性の比較をする場合、良い確認方法を提供する。

さらに、水生毒性エンドポイントの read-across では、ソース化学物質とターゲット化学物質の結果 (魚類、無脊椎動物、藻類) を比較しなければならない。例えば、想定される作用モードに基づいて魚類の急性毒性の read-across を行う場合、しかもこの作用モードが無脊椎動物と藻類にも適用できるならば、ソース化学物質とターゲット化学物質の無脊椎動物と藻類のための利用可能な結果は、read-across の適用可能性を実証すべきである。

3.2.8 ヒト健康エンドポイントの裏付け情報

適切な裏付け情報が何から構成されるかは、read-across を行うヒト健康エンドポイントによって決まる。しかし、生物学的動態およびバイオアベイラビリティを決定する物理化学的性状 (例えば、分子量、logKow などの分配係数、水溶解度、pH、蒸気圧、粘度) が通常は役に立ち、粒度と構造¹¹ も関連性がある場合がある。

一般に、最近の実例では専ら専門的判断に委ねられる。裏付け根拠の種類と量は、対象となるエンドポイントによって変化する。

ムスクケトンターゲット化合物とした場合、ソース化合物であるムスクキシレンのデータに基づいて、発がん性に関し read-across を行うことができる (SCHER, 2006)。この場合の read-across に関する重要な考慮事項は下記のとおりである。

- a) ムスクケトン（ターゲット化合物）とムスクキシレン（ソース化合物）の物理化学的性状は類似する。
- b) 両化合物の構造に類似性が見られる。
- c) 両化合物とも変異原性試験が行われており、いずれも遺伝毒性はない。
- d) 両方のニトロムスクはチトクローム P4502B1 の誘導体である。
- e) しかし、ムスクキシレンが肝チトクローム P450 活性に及ぼす影響はムスクケトンとは異なる。ムスクキシレンおよびムスクケトンはいずれも CYP 2B 遺伝子発現を誘導するが、誘導されたチトクローム P450 2B タンパクは、ムスクキシレン投与によって CYP 2B1 関連の触媒活性が大幅に低下した後、不活化体となる。ムスクケトンはその化学構造から p-アミノ代謝産物を阻害する酵素に還元されず、それゆえ誘導するが、マウスでは CYP 2B 酵素を不活化しない。したがって、ムスクケトンを投与すると活性チトクローム P450 2B は高レベルになる。
- f) マウスとラットにおけるムスクキシレンの作用モードは同等と考えられるが、ムスクケトンのチトクローム P450 誘導のパターンには種差が認められる。
- g) マウスでのムスクキシレンによる肝腫瘍の発生とムスクケトンの反復投与による毒性において、酵素誘導の役割は十分確定されていない。
- h) ムスクキシレンとムスクケトンの影響は、フェノバルビタールの影響と類似するが、フェノバルビタールも非遺伝毒性の作用モードによってげっ歯類に肝腫瘍を誘発し、チトクローム P450 2B の誘導物質でもある。
- i) チトクローム P450 2B の誘導がムスクキシレンによる肝腫瘍誘発と関連する作用モードであると仮定すれば、ムスクケトンもこの酵素の誘導体であることから、「酵素誘導」、構造特性並びに物理化学的性状は read-across の根拠として十分である。ムスクケトンによる酵素誘導メカニズムに関するこれ以上詳細なデータは見当たらない。

皮膚感作性や変異原性など一部のエンドポイントについては、化学反応性から有用な裏付け情報が得られはざである。皮膚感作性について検討が必要な問題の 1 つは、化学物質が皮膚タンパクと安定な関係を形成することである。これは共有結合であると考えられ、化合物は求電子物質、プロトンは求核剤となって挙動すると考えられる。変異原性についても同様の類推ができるが、ここでは DNA が求核剤となる。求電子反応を定量化する実験系は皮膚感作性 (Aptula ら, 2006) や変異原性 (Benigni ら, 2005) における read-across の裏付けに役立つであろう。

in vitro データからも有用な裏付け情報が得られることがある。例えば、急性哺乳動物毒性の read-across を行う場合、細胞毒性による影響が急性全身影響の原因であれば、ソース化学物質とターゲット化学物質の *in vitro* 細胞毒性の類似性を参考にすることは妥当であろう。また、*in vitro* 細胞毒性影響と急性全身毒性との関係については多くの研究者の間で検討されてきた (例えば、Clemenson ら, 2002)。

3.3 内部モデルに基づく傾向分析とコンピュータ手法

特定のカテゴリーエンドポイントでは、カテゴリーメンバーを傾向 (例えば、増加、減少、一定) で関係付けることがよくある。傾向は分子量、炭素鎖長、またはその他いくつかの物理化学的性状と関連するであろう。規模が大きいカテゴリーでは、1つのエンドポイントについて異なるいくつかの関係が構築されることがあるため、サブカテゴリーが定義される。傾向の転換点を特定する化合物を **breakpoint chemical** (2.2.3 章を参照) と呼ぶ。それと正反対の傾向に属し、しかもその傾向範囲で内挿の信頼性が高いと考えられるカテゴリーメンバーを **sentinel (boundary) chemical** と呼ぶ。

化学物質グループの挙動に一貫した傾向が表されることは、化学物質カテゴリーの望ま

しい属性の1つであり、また全化合物に共通するメカニズムが存在することを示す指標の1つにもなる。カテゴリーの一部の化合物から測定値が得られ、傾向に一貫性が認められれば、測定値から変倍してデータギャップを補完するだけで欠落値が推定できる。

いくつかの化学物質にわたる特定エンドポイントの実験データの中に、傾向（増加、減少、一定）が認められる場合、内挿や場合によっては外挿の根拠に利用できる（図1を参照）。内挿とは、あるメンバーの値を推定する際に、定義されたカテゴリー内においてそのメンバーの両側にある他のメンバーの測定値を用いてそのメンバーの値を推定することであり、外挿とは、内部カテゴリーメンバーの測定値を用いてそのカテゴリーの境界または境界付近にあるメンバーの値を推定することである。類似化学物質の測定値間の内挿では、測定データの信頼性によってさらに信頼性の高い結果が得られることもある。一連の値が単調（増加か減少のみ）であるか、または非単調（例えば放物線状）であれば内挿が可能である。このような状況では、入手データからどれだけ傾向を抽出できるかによって予測の信頼水準が決まる。

一般に、外挿よりもカテゴリーメンバー間で内挿するほうが望ましい。しかし、あるカテゴリーのいくつかのメンバーのデータは入手可能であっても、境界化学物質 (boundary chemical) ではデータギャップが起り得るということがあろう。この場合は外挿が必要である。read-acrossを用いて類似化合物からデータギャップを補完するよりも、明確に確立した傾向に基づいて外挿する方が本来大幅に頑健性は高くなる。データギャップの補完に用いられるどの外挿値の頑健性も全カテゴリーの総合評価と密接な関係がある。

データの傾向を確立する際、研究や実験による変動を考慮しなければならない。類似した種/系統、エンドポイントおよび試験プロトコールについて比較しなければならない。傾向からの逸脱を明確に特定し、可能性のある逸脱理由をカテゴリー分析において説明しなければならない。

原則として、傾向分析を適用して特性/影響の有無を予測することができる。カテゴリーメンバー間で定量的傾向を確立することができれば、カテゴリーアプローチの頑健性は最も高くなる。ある特定エンドポイントの試験の際に化学物質に毒性影響が認められなければ（特に、試験したどの用量でも影響が見られず用量-反応関係を確立できない場合）、更なる検討が必要となり、このような状況ではデータ評価を慎重に進めるべきである。そのエンドポイントの影響メカニズムの理解により反応がないことが説明できる場合と、試験によりカテゴリー全体に影響がないことを実証できない場合を区別することが重要である。

カテゴリー規模が大きくなるほど、傾向は途切れやすくなり、内挿や外挿の信頼性に悪影響を及ぼすことがある。カテゴリーの一部のメンバー間で傾向の「途切れ」が認められることは警告信号であるが、化学物質の傾向の違いが必ずしも毒性経路の違いを示すとは限らない。バイオアッセイ測定値は化学物質の特性の狭い範囲を超えて比較可能であることがしばしばあり、その結果、異なる化学物質では異なる薬物動態ファクターによってバイオアッセイの結果が左右される。測定データの傾向に双線形的または多重線型的な性質が認められれば、それらを用いてエンドポイントの強度を変倍する手法をカテゴリーの特定メンバーに限定することができる。

「途切れ」傾向が認められることと、カテゴリーメンバーの有害性分類が異なることを混同してはならない。分類区分を分割するカットオフが傾向の極値に挟まれていればカテゴリーのメンバー分類は異なる。カテゴリーの全メンバーの特性値が、一致した管理カットオフ値の上

または下であれば、傾向分析はカテゴリー作成の十分な判断として役立つが、傾向が明らかに途切れていれば分類における差異を生じないであろう。

現在のところ、本書で示した正式な傾向分析を使用した経験はほとんどない。しかし、このアプローチに基づく論拠は欠落データを推定するのに受け入れられるものであり、そしてこの方法が頑健な評価の根拠になると考えられる正当な理由はある。

特定エンドポイントに関するデータを用いて、カテゴリーのメンバー特性を表す QSAR を構築することができる。定量的構造活性相関 (QSAR) は化学構造の数値測度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。QSAR は回帰式の形をとることが多く、連続スケールまたは分類スケールで表される影響/活性を予測することができる。したがって、「QSAR」という用語では、「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、その関係の性質を表す。

QSAR の例として、化学物質の分配係数 ($\log K_{ow}$) を記述子とした回帰式で無脊椎動物 (テトラヒメナ ピリフォルミス) の急性毒性の推定を行う QSAR がある (Schults ら, 2002)。

傾向は定量的な活性 - 活性相関としても表されることもある (QAAR)。定量的活性 - 活性相関 (QAAR) とは 2 つの生物学的エンドポイント間の数学的関係であり、同一種または異なる種に見られる。QAAR は、1 つのエンドポイントにおいて得られた作用メカニズムまたは作用モードに関する情報が、異種では「同一」エンドポイントに、また、同種では類似のエンドポイントに適用できるという仮定に基づいている。これは、主要な基本過程が同じであるからである (例えば、分配、反応性、酵素阻害)。

したがって、化学物質カテゴリーは異なるエンドポイントについての一連の「内部」QSAR (またおそらくは内部 QAAR) とみなすこともでき、すべての基本データを評価者が入手できるという利点をもっている。そうしたモデルは、カテゴリー内の傾向を定量的に表し、カテゴリーメンバーの実験データから直接導き出されるので、「内部」QSAR (または QAAR) と呼ばれる。これらのモデルは比較的小規模なデータセットに基づくという意味で、「ローカル」モデルとも考えられる。こうした内部ローカルモデルは、例えば OECD HPV プログラム (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) で評価された長鎖アルコール (C6~22 の第 1 級脂肪族アルコール) カテゴリーに関する急性水生毒性のために開発されたものである。

このような方法は、ある化学物質から他の化学物質へ外挿するための計測値が、単一分子量、炭素原子数、また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のいずれかである同族化合物の場合に最も有効である。しかし、カテゴリーのメンバーが 1 つの同族化合物でない場合、測定値を欠落値に外挿するには、メンバー全体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、血液と組織における化学物質の熱力学的活量を表すため、エーテルの急性吸入毒性 (LC_{50}) とメカニズム的な関係があるが (Hart J, 2007)、カテゴリーメンバー間で分岐度に大きな差があるため、炭素数や分子量とは直接的な関係はない。このカテゴリー内では炭素数を用いたアプローチからは正しい外挿値は求めることはできない。これに対して、蒸気圧は測定値の結果を欠落値に外挿するための信頼性の高いパラメータである。

3.4 外部モデルを用いたコンピュータ手法

本ガイダンスで、「外部モデル」という用語は、前述の章に記載した「内部モデル」と区別して用い、カテゴリー作成過程の一部として開発されなかったいくつかのモデル(QSAR、QAAR、エキスパートシステム)を指す。あるカテゴリーのデータギャップ補完にそうしたモデルを用いる場合、カテゴリーに含まれるよりも広範な化学物質から得られる実験データを根拠としなければならない。こうした外部モデルでは、根拠データはカテゴリー内のモデルと比べ相対的に多くの化学物質から入手できるので「グローバルモデル」としても知られている。この意味で、評価対象のカテゴリーはより広い QSAR のサブカテゴリーにあたる。

外部モデルによる予測値を用いて傾向を補足的に裏付けてもよい(通常はモデルによる推定値よりも実験データに信頼度を置くことが多い)。適用可能になるには、予測値の信頼性が高いと判断され、カテゴリーの他のメンバーや類似化合物の予測値と入手可能な実験値との比較が考慮しなければならない。例えば、放物線近似 QSAR を用いれば、分子量が増大している一連の化学物質全体に見られる生物濃縮係数(BCF)値の傾向が特徴づけられるであろう。

他のケースでは、傾向から外れたカテゴリーメンバーの特定や理由付けにモデル予測値を用いることができる。例えば、QSAR やエキスパートシステムは、一連の化学物質中のある化学物質は代謝による変則的挙動を示唆する可能性があるが、この違いの生物学的妥当性を考慮して確認する必要がある。

単一物質について複数の試験データが入手可能な場合、計算モデルの結果は有効なデータポイントの選択に役立つ。

1つ以上の計算モデルによる結果を用いると、単一物質の測定値の信頼性を高めることができる。例えば、EU 既存物質規制では、生分解について2つの QSAR モデルから得られた推定結果を用いて、アクリルアルデヒドの易生分解性の試験結果が裏付けられた(Tsakovska I & Worth A 2007)。

3.5 Weight-of-evidence の考慮

有害性評価に用いるデータは、法規制目的に対し十分に関連性、信頼性がなければならぬため、入手可能な情報全体における評価を基礎にすること、すなわち、Weight-of-evidence (WoE) を考慮することが必要である。WoE の評価は、実験データのほかに推定データ(1つ以上の試験によらない手法を用いて求める)を参考にすることができる。多くの場合、入手可能な実験データの補足と信頼性を高めるため、推定データが用いられるが、実験データの代わりにこうしたデータを用いる場合もある。

WoE の考慮に関する詳しいガイダンスは 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) に記載されている。

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

4.1 序論

本章は類似化合物アプローチを用いて単一または少数の化学物質における欠落データの推定する方法についての手引きである。

本章のガイダンスは主に定型化されていないアプローチによる類似化合物アプローチを用いた read-across の適用に関する多方面の最新の知見に基づくものである。しかし、本ガイダンスはコンピュータ手法をどこへ導入すればプロセスを円滑にすることができるかについても示す。類似化合物評価を行なうための段階的アプローチについて提案されており、定型の計算アプローチが利用できる。

EU では分類・表示グループで類似化合物アプローチを用いた read-across の適用経験が豊富である (ECB, 2005, Comber M & Simpson B, 2007, Gallegos Saliner A ら, 2007, Hart J 2007, Hart J & Veith GD, 2007, Schoeters I & Verougstraete V, 2007)。最近になって既存化学物質のリスク評価 (ESR プログラム) (Tsakovska I & Worth A, 2007) および新規物質の届出 (Notification of New Substances) (NONS programme; Hanway & Evans, 2000) においてさらに経験を深めた。

OECD HPV プログラムおよび米国 EPA (ECB, 2005) においても類似化合物アプローチの利用経験が豊富である。read-across は 1998 年以来 OECD HPV プログラムの下で広く実施されてきた。類似化合物のデータを参考にした初期有害性評価における例が発表されてきたが、その中にイソブタノール (CAS No 78-83-1)、p-クロロトルエン (CAS No 106-43-4)、メチルトリアセトキシシラン (CAS No 4253-34-3) などがある。そうした初期評価結果は UNEP Chemicals (2006) から入手することができる。

こうした経験の多くは EU 技術委員会 (EU Technical Committees) や OECD における協議が背景となって積み重ねられており、専門的判断の利用における専門家と加盟国と間の総意を反映している。

EU の現在の慣行は、適切な類似化合物の経験による同定に基づくことが多い。比較のための根拠とするには、類似化合物候補のデータが多くなければならないため、類似化合物の選択は一般にかなり分かりやすい。多くの場合、同一製造業者が製造した類似化合物のデータ、または綿密な法的規制上の評価 (OECD HPV プログラムまたは EU 既存物質プログラム) または公表文献よりデータが得られる場合に類似化合物のデータが入手可能かどうかによって選択が左右される。例えば、EU 既存物質プログラムの下では MTBE と TAME について収集したデータを比較することにより ETBE のデータを評価した (Tsakovska I & Worth A., 2007)。

定型化されていない方法による類似化合物アプローチを用いた read-across は、これから数年間はデータギャップの補完に多く利用される方法であると予想される。実地訓練に基づくこのアプローチの適用経験により、本ガイダンスは将来さらに改良されるであろう。

単一物質または主要成分が含まれる複合物質では、定型化されていないアプローチによる read-across は、ターゲット化学物質とその類似化合物（もしくはそれらの分解生成物）に共通する化学構造を確認し、下記の推定を行う。

- a) 定性的 read-across の場合、対象化学物質（ターゲット化学物質）の特性／活性の有無は類似化合物の同一の特性／活性の有無によって推定する。
- b) 定量的 read-across の場合、類似化合物（ソース化学物質）の既知の特性値を用いて対象化学物質（ターゲット化学物質）の未定値を推定することができる。毒性影響（ヒト健康または生態毒性）では、こうした前提は両化学物質が共有する作用効力は同程度か、規則的パターンに従うことを示唆する。

複合物質では、比較を行う根拠は異なる可能性が高い。例えば、あるプロセスの流れで得られた複合物質は共通した構造をもつことがある。

情報が制限されていれば、特定の read-across では共通の仮定に伴う不確実度を判断することが難しくなる場合がある。read-across の頑健性を最大にするには、他の関連特性についてソース化学物質とターゲット化学物質との間で比較すべきである。

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

下記の段階的アプローチを推奨するが、可能なアプローチはこれだけであると考えないよう、柔軟に考えるべきである（図3を参照）。

4.2.1 ステップ1：潜在的類似化合物の同定

ターゲット化学物質と比較可能なデータのあるソース化学物質として可能性のある類似化合物を同定する方法は多い。

大抵の場合はソース化学物質の選択は分かりやすい。同じ会社（または企業集団）で同様な用途のために製造される類似化学物質を類似化合物候補として使用することが多い。この場合、正式な選択技術はない。

しかし、さらに本格的な検索戦略（search strategy）が比較の候補となる類似化合物を示す可能性があり、これにより read-across の頑健性は高まる。read-across の対象となる化学物質の数が増えるにつれて、このアプローチは次章で触れるカテゴリーアプローチに類似することに注意しなければならない。したがって、類似化合物アプローチによって化学物質をうまく評価できるかどうか、あるいはより広いカテゴリーアプローチを用いるべきかどうかを検討することが1つの出発点となる。その選択に影響を及ぼす1つの要因は、その化学物質が評価済みカテゴリーのメンバーであるかどうかである。もう1つの要因は、確認した類似化合物の数である。次章で

も述べるように、多くの類似化合物が同定される場合は、より広いのカテゴリーアプローチが妥当であろう。

米国 EPA で評価されたカテゴリーの情報に関しては、<http://www.epa.gov/opptintr/newchems/pubs/chemcat.htm> から入手できる。

また、OECD HPV プログラムで評価されたカテゴリー情報は、<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/> から入手できる。

EU 国内で評価されたカテゴリーに関する単独の情報源はない。しかし、ECB (欧州化学品局、2005)、および Gallegos Saliner ら (2007) と Tsakvoska & Worth (2007) の文献から情報を得ることができる。

業界の多くは、健康および環境有害性の評価に「グループ化」方式を用いてきた。グループ化の根拠の例には、石油化合物 (Concawe, 2001)、染料・顔料 (ETAD, 2001)、塩素化パラフィン (CPIA、日付不明)、界面活性剤 (CESIO, 2000, 2003)、炭化水素溶剤、(HSPA, 2002)、アクリル樹脂、(UV/EB Acrylate Resins, 2003)、石油添加剤 (ATC, 2000a, b)、アスファルト (Eurobitume, 2002) などがある (ECB, 2005 を参照)。

カテゴリーアプローチ (Categorisation approaches) は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) のフレーバー・香料の評価、US HPV チャレンジプログラム (USHPV)、Canada DSL プログラム (Environment and Health Canada DSL Program)、SPORT の下で適用され (Salvito D, 2007)、芳香物質研究所 (RIFM) の下では香料原料の安全性評価に適用されてきた。

類似化合物を選択するコンピュータ手法は、Tanimoto 類似指数などの分子類似度指数 (molecular similarity indexes) を用いた電子下部構造検索ツールと自動ツールを併用した専門知識である。製薬会社は分子類似度概念の主要ユーザであるが、例えば、仮想スクリーニング、吸収、分布、代謝、排泄および毒性の推定 (ADME/Tox)、および物理化学的性状の予測など多用途に同様な方法を採用している。これらの方法はこうした背景で広く用いられていない、比較のため関連ソース化学物質を検索する際はこれらの方法を利用するよう検討すべきである。

類似化合物検索ツールの非網羅的リストを表 1 に示した。

同定戦略 (identification strategy) は探索プロセスのことであり、read-across の根拠の要素になることを目的としていない。多数の類似化合物が確認される場合、次章で述べるカテゴリーアプローチを用いることが望ましい。カテゴリーに含まれる個々の化合物の蓄積されたデータが入手可能であることが前提になっているため、カテゴリーアプローチを用いると個々のソース化合物に関する膨大なデータの必要性が少なくなる。

物質の構造上の類似性および純度や不純物、構造的類似化合物を評価しなければならない。read-across 決定に関する基本的根拠は、類似化合物の化学構造は、類似の影響を合理的に予測するという他にない。構造の違いが大きくなるにつれてそうした予測の信頼性は低くなる。一般に、生物学的に活性な官能基を有する場合、生物学的活性が影響を受けないう、それらの官能基は両方の構造にも存在し、同一の構造配向になっていなければならない。

純度または不純物の差は毒性全般に影響を及ぼすため、技術的に可能ならばこれを除外すべきである (3.2.5 説の(c)項目を参照)。

4.2.2 ステップ2：類似化合物に関するデータ収集

選択されたソース類似化合物 (source analogues) について、物理化学的性状、環境中運命と挙動の特性、生態毒性学的及び毒性学的影響に関する公開、未公開のデータを収集しなければならない。一般的な物理化学的性状として物理的状态、分子量、logKow、その他分配係数 (例えば、ヘンリー定数、土壌吸着係数)、水溶解度、粒度と構造¹¹、蒸気圧、融点、沸点などがある。これらの物理化学的性状は環境分布、環境中運命、バイオアベイラビリティの基本情報を与えるので、read-across の裏付け情報になることが多い。データ収集は、すべて既存の関連データであり、実験データと試験によらない方法で得られたデータを含む既存のすべての関連データについて行う。

多数の類似化合物が確認された場合、さらに大きなカテゴリーの作成を検討することが望ましい (第5章を参照)。実際的理由などでこれが実現できなければ、QSAR などの計算ツールを利用し、データセットを最も近接した類似化合物のサブセット (例えば、ターゲット化学物質に類似した特性を持つと推定される同族体) に縮小することができる (3.2.6 節と 3.2.7 節を参照)。

評価が完了した多数の高生産量化学物質に関するデータは既に入手可能である。OECD が評価した物質の情報については、OECD (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) と国際連合 (UNEP Chemicals, 2006) より入手することができる。

EU で評価された化学物質の情報は ECB のウェブサイト (<http://ecb.jrc.it>) で見ることができる。

化学物質の環境とヒト健康影響に関する情報はインターネットでアクセス可能なデータベースで見ることができる。インターネットリンク集などのデータベースのリストは欧州化学品局 (ECB) (http://ecb.jrc.it/QSAR/information_sources/information_databases.php) によって編集されている。

4.2.3 ステップ3：入手データの妥当性評価

OECD HPV プログラム、EU リスク評価プログラムまたはその他同様な情報源の査読を経た関連情報源からデータを入手可能な場合、一般に評価を加えることなくデータを使用することができる。

その他の場合では入手した実験データについては、例えば、SIDS Dossier 用データの質の判定の手引き (OECD Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier) を用いて適合性評価を行えばよい (3.1 節の HPV 化学物質検査のための OECD マニュアル (OECD, 2007b) を参照)。

read-across データが最新の試験法を用いて作成されていない場合、特に試験法の質と適格性を注意深く検討することが重要である (Hanway & Evans, 2000)。

4.2.4 ステップ4：入手データのマトリックス作成

ターゲットとするエンドポイントおよびその他の関連エンドポイントについて、入手データのマトリックスを作成しなければならない（例は付録1を参照）。マトリックスには対象化学物質（ターゲット化学物質）と類似化合物（ソース化学物質）を含めるべきである。類似化合物が複数同定された場合、然るべき順序で配列しておく（例えば、分子量順）。順序はグループ内の傾向や推移を反映するものでなければならない。マトリックスのセルはデータが入手可能かどうかを表すこと。できれば、セルには取得した信頼性の高いキースタディの結果も記入ようにする。

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

類似化合物のデータを用いてデータギャップの補完ができるかどうかを判断する方法については、現在、限られた指針しか紹介できないので、判断の多くは専門的判断に委ねることになる。同様に、read-across 法による定量的データギャップの補完についても明確な指針を紹介することができない。

しかし、類似化合物アプローチを用いた read-across の結果を評価するときは3.2.5節に示した要因に対処しなければならない。3.2.6節、3.2.7節および3.2.8節で触れた裏付け証拠についても検討を要する。

可能な限り、既知または予想される作用モードを考慮しながら他のエンドポイントの read-across の妥当性を評価すべきである。作用モードに類似性があると考えられる場合、ソース化合物とターゲット化合物における他のエンドポイントの入手データに照らし、read-across の適用可能性についての評価を行ってもよい。QSAR 法の予測値を利用して欠落データを推定し、入手した実験データと予測値とを比較することにより、read-across の適用可能性の評価に役立てることもできる。

分子式や構造で表せない化学物質については、複合物質の成分に関するデータ、および複合物質および（または）成分に関するデータに応じてケースバイケースで取り扱えばよい。

read-across が適切であると考えられる場合、第3章のガイダンスに準じてソース化学物質のデータを用いてターゲット化学物質の欠落データを評価する。

read-across が適切でないと考えられる場合、3つの選択肢が考えられる。選択肢として、代替類似化合物を同定しなければならないこともある。最適な類似化合物には関連する実験データがない可能性があるため、結局、データを求めるには質の低い類似化合物を選択するか、あるいはカテゴリーアプローチの範囲拡大を検討しなければならない。試験を行って直接データを求めることも必要であろう。

4.2.6 ステップ6：類似化合物アプローチの文書作成

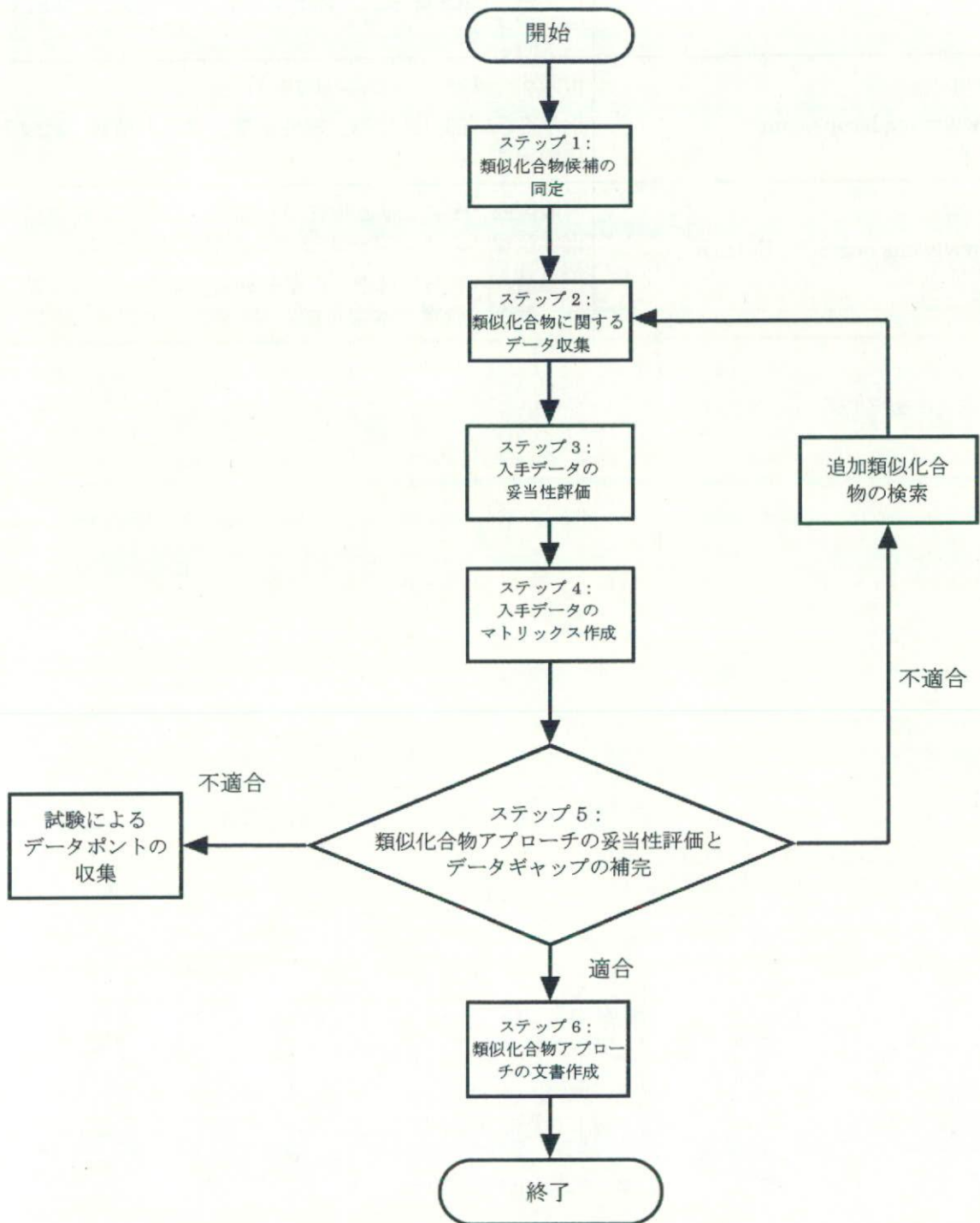
read-across が適切であると判断した場合、試験の代わりにそのアプローチを用いるための正当な理由を示すよう、然るべき様式に準じてアプローチを文書化しておかなければならない（第7章を参照）。read-across の正当性の根拠として、論理的根拠の説明およびすべての関連裏付け情報等の評価などが挙げられる。理想的には適合しない read-across の例を文章にしておくこともよい。

表 1 類似化合物検索ツールの選択

ツールとウェブサイト	備考
OECD (Q)SAR Application Toolbox www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar	(Q)SAR モデルのライブラリーと実験結果のデータベースが 付属するツールボックス、およびカテゴリーを作成し、 read-across、傾向分析、(Q)SAR によりデータギャップを補 完するツール。 2008年3月から一般入手できるプルーフ・オブ・コンセプ ト版。 データ数約 20 万件。 化学名、CAS 番号、SMILES、構造、反応メカニズムなど で検索可能。
AIM	米国 EPA の Analog Identification Methodology。 ターゲット化合物だけでなく構造的類似化合物に関する一 般に公開された実験毒性データへのリンク。 2007年に一般公開予定。 データ数 31,031 件。 CAS 番号、SMILES および (部分) 構造で検索可。
Ambit http://ambit.acad.bg	化学物質データベースと機能的なツール。QSAR モデルの適 用範囲を定義するツールなど。 IdeaConsult 社開発。 一般公開。 データ数 463,426 件。 化学名、CAS 番号、SMILES、構造、(部分) 構造で検索 可能。
ChemFinder http://www.chemfinder.com	一般公開、定期購読科学データベース 化学名、同義語、CAS 番号、化学式、化学構造 (完全一致、 部分構造、類似性で検索)、毒性、物理化学的性状など広範 なパラメータで検索可能。
ChemID Plus http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus	米国国立医学図書館 (NLM) の一般公開データベース。 データ数 379,000 件。 化学名と CAS 番号で検索可能。
Hazardous Substances Database (HSDB) http://toxnet.nlm.nih.gov	NLM の Toxicology Data Network (TOXNET) 上の一般公 開毒性データベース。 査読済みデータ 4800 件以上。 化学名、フラグメント名、CAS 番号、件名で検索可能。
Danish (Q)SAR Database http://ecbqsar.jrc.it	DK EPA により開発された QSAR データベースの一般公開 版。

	ECB ウェブサイトで利用可。 データ数 166,000 件。 化学名、CAS 番号、エンドポイント、(部分) 構造で検索可能。
Leadscope http://www.leadscope.com	市販データベースおよび(Q)SAR 機能。 化学名、(部分) 構造、毒性影響、試験の種類、試験条件で検索可能。
SciFinder http://www.cas.org/SCIFINDER	市販製品。科学文献と特許から幅広く収載した化学情報と生化学情報へのインターネットアクセスポータル。 化学名、(部分) 構造、化学配列と反応だけでなく研究テーマ、著者、企業で検索可能。

図3 類似化合物アプローチまでの段階的アプローチ



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

5.1 序論

化学物質カテゴリーによって、カテゴリーに属する個々の化学物質の入手可能なすべての実験データを評価することにより、有害性情報を取得するという目標を達成することができるため、カテゴリーの個々のメンバーについて追加試験することなく分類と表示および（または）リスク評価に適合した信頼できる推定を行うことができる。カテゴリーに属する化学物質の挙動が類似または予測可能かというカテゴリー評価を裏付ける実験データが十分あれば、詳細試験を実施することもなく図1に示した関係性を用いて化合物の評価を行うことができる。不可能な場合は、a) 限定された試験および目標の試験を実施、b) カテゴリーの仮定の見直し（メンバーおよび（または）エンドポイントの点でカテゴリーが適用可能かどうか）、または c) 最終手段としてカテゴリーの仮定を棄却する、のいずれかが必要であろう。

本ガイダンス¹²の作成時に化学物質カテゴリーの用途を再検討したところ、化学物質カテゴリー概念を適用することによって得られた主な教訓は下記のとおり結論した。

- a) 初期有害性評価で、2006年現在で42種類のカテゴリーに属する240の化学物質についてOECD加盟国がカテゴリーアプローチを適用して取り決めた。したがって、このアプローチは法的規制を目的とする上では広く承認されたと考えられる。
- b) 現在、OECD HPV プログラムの下で毎年評価される化合物のうち1/3を超える物質は化学物質カテゴリーを利用して評価されているが、加盟国の経験が多くなるにつれて、来年度は、この割合は大幅に高まるものと推定される。
- c) US HPV チャレンジプログラムでも既に結論されたように、化学カテゴリーを用いて環境およびヒトの健康のエンドポイントの両方を推定できる。

本章で挙げたガイダンスはカテゴリー作成までの段階的ステップを記したものである。最近の慣行として、計算によらない方法が用いられている。しかし、ガイダンスでは計算ツールを本プロセスの各種ステップのどこに用いるとカテゴリーを作成することができるかについても触れる。こうした計算ツールは補足を行うものであり、専門的判断にとって代わるものではなく、全プロセスを通じて専門的判断が必要である。これらのツールを駆使すればカテゴリーアプローチに役立つと考えられるが、法規制上の優先度がほとんどあるいはまったく設定されていないアプローチを用いる場合は関連当局と協力して行うべきであろう。

カテゴリーは、通常、専門知識を援用して危険有害性の同定とリスク評価に用いられることを理解した上で本章を読むべきである。しかし、膨大かつ多様な化学物質が存在し、作成されるカテゴリー数が増加するとなれば、厳格な規則の点から化学物質カテゴリーの開発と評価の方法に関するガイダンスは堅持できない。本節では、むしろ化学的性状と活性の情報、入手可能であれば代謝と作用メカニズムの情報をどのように収集して専門的判断を交えたと頑健かつ妥当

¹² ECB のガイダンス（2005）を改変

なカテゴリーを作成することができるだけでなく、各カテゴリーの正当性を文書化する方法のガイダンスについて説明を行う。実地訓練に基づきこのアプローチの適用経験が得られれば本ガイダンスは将来さらに改良されるであろう。

5.2 化学物質カテゴリー形成の段階的アプローチ

カテゴリーの結果を利用するには、化学物質カテゴリーの頑健性を実証しなければならない。これには特定の情報を文書化しなければならない。こうした情報を組織的かつ分かりやすい方法で収集するには、段階的アプローチに従うことが望ましい(図4)。この情報を最も効率よく入手できる代替的方法があると思われるため、一般的なスキームは柔軟に捕らえる必要がある。

柔軟性を必要とする1つの理由は、カテゴリー形成の出発点異なる可能性があるためである。例えば、単一化学物質または小規模な化学物質グループから出発し、類似化合物を確認してより大きなカテゴリーを確立することが望ましいかもしれない。その代わりに、定義した化学物質の集合(例えば、分類済み物質のリスト)から出発し、これら化学物質をグループ化する方法を探し出し、関連のある類似化合物を次々と発見することが望ましい場合もある。

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

あるグループの物質についてカテゴリーを作成するかどうか考える前に、その化学物質が評価済みカテゴリーに指定されたメンバーであるかどうかを決定することが先決である。既存カテゴリーに関する情報源を下記に示す。

- a) 米国 EPA : <http://www.epa.gov/opptintr/newchems/pubs/chemcat.htm>
- b) OECD : <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>
- c) 国際連合 : <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/sidspub.html>

いくつかの業界は健康および環境有害性の評価に「グループ化」方式を用いてきた。分類の理論的根拠を含む例として石油化合物(Concawe, 2001)、染料・顔料(ETAD, 2001)、塩素化パラフィン(CPIA、日付不明)、界面活性剤(CESIO, 2000, 2003)、炭化水素溶剤、(HSPA, 2002)、アクリル樹脂、(UV/EB Acrylate Resins, 2003)、石油添加剤(ATC, 2000a, b)、アスファルト(Eurobitume, 2002)などがある(ECB, 2005を参照)。

カテゴリーアプローチ(Categorisation approaches)は、JECFAのフレーバー・香料の評価、US HPV チャレンジプログラム、Canada DSLプログラム、SPORTの下で適用され(Salvito D, 2007)、芳香物質研究所(RIFM)の下では香料原料の安全性評価に適用されてきた。

その化学物質が評価済みカテゴリーのメンバーであれば、そのメンバーを新規カテゴリーに入れるには正当化が必要である。カテゴリー内の化学物質の位置を考慮しながら化学物質を評価するときは、カテゴリーの評価を引き合いに出すか、カテゴリーについて取り決めた結果を引き合いに出すだけで十分であることが多い。一部のエンドポイントの新規データが入手可能である場合、これらのデータを用いて既存カテゴリーを検証し、結果次第ではカテゴリーが見直されることもある。

場合によっては、関連カテゴリーが存在するが、対象化学物質が具体的にカテゴリーに