

含まれていないことがある。例えば、いくつかの高生産量化学物質しか含まないカテゴリーを評価してしまった場合がこれに当たるであろう。この場合は、現在定義済みのカテゴリーのメンバーシップを拡大して対象物質をカテゴリーに含めるのが適切であろう。この方法によるカテゴリーの拡大についての詳しいガイダンスについては第2章(2.2節)を参照のこと。

5.2.2 ステップ1: カテゴリーの仮説と定義の作成およびカテゴリーメンバーの同定

カテゴリー作成の第一段階は候補となる化学物質のグループ化の根拠を設定することである。

カテゴリーの定義には対象となるすべての物質とエンドポイントを列記しなければならない。化学物質のカテゴリー定義では、共通の官能基(例えば、エポキシ基)を有する化学物質クラス、またはカテゴリー全域にわたり増加及び一定の変化(例えば、鎖長カテゴリー)を示す化学物質が対象とされてきた。

通常は化学構造が開始点になるが、カテゴリー定義は作用メカニズム(例えば、非極性麻酔作用)や特定の性質と関連のある化学物質グループにも及ぶ。実際、この特定の性質は化学構造と関連性が深い。例えば、炭化水素溶媒の場合、製品は炭化水素の基本構造(脂肪族か芳香族)によりカテゴリーに分けられ、さらに沸点範囲、炭素数、その他特性に基づいて分けられる。場合によっては、脂肪族炭化水素のカテゴリーは、直鎖脂肪族や側鎖脂肪族など特定の脂肪族構造に基づいてさらに分類される。

一部のカテゴリーは代謝経路の観点から定義づけが行われてきた。すなわち、あるカテゴリーには、段階的な代謝経路があり、カテゴリー内で各代謝段階に応じた異なるメンバーを生じる。こうした種類のカテゴリーがどのように評価されたかを示す詳細な例を第6章で紹介する。

さらに、カテゴリー定義には分子構造を記載し、化学物質を、炭素鎖長、官能性、化学的同等性または代謝産物同等性の考慮といった基準が含まれたカテゴリーに入れなければならない。

問題となる物質に必要なすべてのエンドポイントでなく、特定のエンドポイントまたは選択したエンドポイントについてカテゴリーを作成・提案することができるが、この制限はどうしても必要な場合にしか適用してはならない。特にカテゴリーについて関連があると思われるエンドポイントはすべて含める。カテゴリーは共通の作用メカニズムに関する潜在的な仮説に基づいているので、対象エンドポイントの範囲が広がるにつれてカテゴリーアプローチで得られる結果の頑健性は高まる。

カテゴリーの仮説は下記の事項も対象になる。

- a) 化学的同等性(類似性)、およびメンバー間をひとまとめに関連付ける特性および(または)活性の傾向。これらの特性はカテゴリーメンバーをまとめるパラメータとみなすこともできる。
- b) read-across および傾向分析の具体例(内挿および外挿)および用いた具体的な計算方法。
- c) カテゴリーメンバーの特定エンドポイントにおいて、信頼性の高い推定が可能な値の範囲を特定する包含規則および(または)除外規則の設定。これらの規則はエンドポイントの適用範囲と言い換えられ、カテゴリーのメンバーシップを現行のカテゴリー定義に包含されない化学物質にまで拡大する手段となる。

個々のカテゴリーメンバーは、カテゴリーの根拠に従って同定される。

多くの場合、この確認は経験的かつシステマティックでない方法によって行われる。OECD HPV プログラム および EU 既存物質プログラムの下では、明らかな構造類似性があるかどうかに基づいて化学物質をグループ化することがよくある（例えば、フタル酸エステル、石油由来の複合化合物、金属化合物）。

カテゴリーは高生産量化学物質プログラムの状況下で作成されることが多かったため、特定のカテゴリーに属する化学物質を選択するときは、通常、カテゴリーの化学物質が大量に生産されるかどうかを参考にされてきた。しかし、生産量は高くないものの（または、必ずしも市販されない物質であるが）、試験が行われておりカテゴリーのための情報源を与えそうな化学物質もカテゴリーに含まれる可能性があることに注意すべきである。このような化学物質はそのカテゴリーの正当なメンバーでもあり、カテゴリーの特性を全体として評価するための追加試験の対象候補になることが判明する場合がある。

多くの場合、カテゴリーの形成はカテゴリーを提供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。しかし、カテゴリーには他の多くの企業が製造する物質が含まれることもあるので注意しなければならない。したがって、このアプローチを用いたいと考えている企業は、コンソーシアム（例えば、業種グループから構成）の形成を検討し、然るべき支援と情報を確保することが重要である。

しかし、カテゴリーの作成中、実際的な基準に合わなかったという理由で、最初は選択されなかった化学物質が追加される可能性も出てくるため、慎重に検討しなければならない。これらの化学物質のデータが入手できターゲット化学物質の評価に役立つことがあり、これらのデータが入手可能な場合もある。これらの化学物質を包含すれば、カテゴリーの頑健性は高まり、以後これらを追加しても評価中の化学物質の結論が変わる可能性は少なくなる。

カテゴリーメンバーのリストを作成する方法は多く、簡単な手作業によるアプローチからコンピュータ方式の自動類似化合物検索法まで存在する。

低分子エーテル（炭素数 2~6）のカテゴリー作成のための全リスト作成において、これらの化合物に関する SMILES 表記の順列が用いられた（Hart J & Veith G, 2007 を参照）。このアプローチの利点は速さと簡便性にあるが、このアプローチに付随する欠点もある。SMILES 表記を組織的に用いれば、間違いなくカテゴリーの全候補メンバーが包含され、個々のメンバーの系統的名称も構造から求めることができる。しかし、追加検討なしに物質の CAS 番号を特定することが難しくなることもよくある。生産工程はカテゴリーの範囲を超えて多様であるため、複雑性の異なる商品が製造され、炭素数によって不純物プロファイルが異なる可能性がある。炭素数の少ないエーテルの大半は単一化合物として製造されるが、炭素数の多いエーテルは多様な成分を含む複合物質になる。これらの市販化合物には固有の CAS 番号が付いているので、入手データは構造で確認できる個別化合物ではなく市販の複合物質のものしか入手できない。

新規のカテゴリーを提案する場合、カテゴリーの仮説（根拠）の設定とエンドポイントとメンバーからカテゴリーの定義をするときに計算手法が役立つ。計算手法の選択は調査開始時点で決まると考えられる。例えば、ユーザは複数情報源から得られたデータでカテゴリーを作成することを目的として、単一の化学物質もしくは小グループの化学物質から開始することができる。有用なツールの例として Derek (LHASA 社、英国) などのエキスパートシステムまたは Leadscope (Leadscope 社、米国) あるいは AIM (US EPA) などのツールなどがある。さらに、特定の部分構造について置換基の置換の可能性を推測的に同定する組み合わせによる方法もある。これを可能にするツールの例として TSAR や Cerius2 が挙げられる。コンピュータ方式の類似化合物検索ツールを第 4 章の表 1 にまとめた。これらの手法には異性体を 1 つ以上含む化合物を特定するものもあり、個々の成分の特性を推定する場合には困難となりかねない (Worth A ら, 2007 の例を参照)。しかし、これらの計算法の利用に関する法規制上の経験は、現在のところ少なく、さらに詳しいガイダンスを近い将来開発しなければならない。

カテゴリーを特定する際、候補となるすべてのカテゴリーメンバーはできる限りまとめて記すことが重要である。カテゴリーの候補メンバーについては、関連のある CAS 番号をすべて選び出すこと。一部の物質では CAS 番号が 1 つ以上存在し、異なる CAS 番号で報告された関連データが含まれることがある。過去の報告の手違いによって、物質を表す CAS 番号は商品を正しく反映しないことがある。物質の市販にどの CAS 番号が使用され、どの CAS 番号の追加データが入手できるかについては、化学物質目録 (例えば、TSCA、EU、Customs Inventories) からわかるので、カテゴリーに属するメンバーの CAS 番号と各種化学物質目録とを照合しなければならない。

分子構造の詳細と同時に、候補となるすべてのカテゴリーメンバーの純度と不純物のプロファイルに関する情報を収集することが重要である。純度の相違または不純物は毒性全般に影響を及ぼす可能性がある。例えば、あるカテゴリーメンバーに他の物質では存在しない特定の有害な不純物が含まれることがあると、カテゴリーに属する他の物質の毒性について結論付けることが難しい、または不可能になることがある。したがって、そのカテゴリーメンバーの純度プロファイルが類似しているか、または純度が異なっていれば純度プロファイルの相違による影響を把握しておくことが重要である。

5.2.3 ステップ 2 : カテゴリーメンバーのデータ収集

カテゴリーの各メンバーについて、物理化学的性状、環境中運命のパラメータ、毒性学及び生態毒性学的影响について公開、未公開のデータを収集しなければならない。このデータは既存のすべての関連情報を含み、既存のプログラム (例えば、代謝試験や発がん試験は、OECD HPV プログラムの下では SIDS (スクリーニング用データセット) 項目ではない) で義務付けられたエンドポイントに限定すべきではない。推定データが国際的に受容された評価に含まれる場合は、厳密な評価を受けた他のデータと同一の根拠で、これらの推定値を評価の対象にすることができる。

第 2 章で述べた計算手法を用いて、1 つ以上のデータベースに収載されている類似化合物 (および関連データ) を確認することもできる。可能性のある物質の範囲を特定することにより、1 つ以上のデータベースを検索し、これらの化学物質の入手可能なデータを検索できる。類似化合物のデータ収集に関するガイダンスは 4.2.2 節にも紹介した。

それぞれのカテゴリーメンバーについて文書を作成しなければならない。IUCLID を用い

たカテゴリーの文書作成方法について、特別なガイダンスが作成される予定であり、別のガイダンスで示す。報告フォーマットについては第7章で述べる。

5.2.4 ステップ3：入手データの妥当性評価

入手したデータについては、例えば、SIDS Dossier 用のデータの質判定の手引き（OECD Guidance for Determining the Quality of Data for the SIDS Dossier）を用いて妥当性評価を行わなくてはならない（3.1節のHPV化学物質検査のためのOECDマニュアルを参照）。

カテゴリーに関する入手可能なデータの評価において、個別化合物について試験結果を評価する場合、無関係であるいくつかの追加要因が該当する。

- ・ 同一エンドポイントに対して異なる種類のデータが入手できる場合がある。カテゴリーのメンバーについての推定結果の範囲は、そのカテゴリーの他のメンバーについての基本データの範囲から外れないことは明らかである。例えば、遺伝毒性について、そのカテゴリーのいくつかのメンバー（ソース化学物質）に関する *in vitro* の結果しか入手可能でない場合、実験結果が欠落したカテゴリーのメンバー（ターゲット化学物質）については *in vitro* 遺伝毒性に関する結論しか得られない。エンドポイントに関する基本的な実験結果の範囲が変動すれば（例えば、スクリーニング試験と高次の試験の結果の混同）、実験結果が入手できないカテゴリーメンバーにおける推定結果の範囲を定める必要がある。すべてのデータを用いた重み付けアプローチを適用することができる場合があり、個別化合物について入手可能なデータに関係なく、カテゴリーに属する全メンバーについて同一の有害性を同定できるであろう。
- ・ 特定のカットオフ値で定義される影響は、個別化合物の結論と異なることがある。この種のデータは慎重に検討して、確実にカテゴリー内の基本傾向が反映されるよう化合物の評価を行うべきである。例えば、一連の化合物からはカテゴリーの一部のメンバーに対しボーダーラインぎりぎりの陽性の刺激影響を示すデータが得られ、その他のメンバーでは、かろうじて陰性の影響を示すデータが得られるかもしれない。このデータを慎重に評価して、(a) これは正確にカテゴリー全体に見られる傾向を表しているのかどうか、あるいは (b) 実験データの不確実性が化合物を異なるサブカテゴリーに振り分けるだけの正当な理由になるのかどうかを判断しなければならない（この例では一部のカテゴリーメンバーを刺激物に分類し、その他は分類しない）。二番目の選択肢が生物学的にもっともらしい説明であると考えられるならば、個別に扱ったデータを単純に評価した結論とは異なる結論になる場合もある。したがって、ぎりぎり陽性の影響は、カテゴリーに属する他の化合物から得られた証拠に照らして陰性と判断されることがある。同様に、ぎりぎり陰性の作用はカテゴリー全体のデータを考慮すると陽性と判断されることがある。
- ・ データから可能なブレイクポイントが示唆される場合は、そのデータを評価して、そのデータが特性または影響の本質的变化を反映しており、異なる試験機関、異なる時間帯、異なる動物系統などで実施した結果の比較によるものではないことを確認すること。
- ・ データセットには明らかな外れ値が含まれることがある。すなわち、あるカテゴリーメンバーには、他のカテゴリーメンバーでは認められない影響が実験データで明らかになる。こうした相違（たとえば、比較による他の低級アルカンとヘキサンの慢性毒性および生殖毒性）は現実にもありうることであり、特別の状態が特定の物質に関係する証拠になることがある。それらの結果がカテゴリー中の作用メカニズムの違いを実際に反映しているのかどうか、または試験結果を疑問視すべきかどうかを確定すべく特に注意しながら結果の評価を行うことが必要である。

5.2.5 ステップ4：入手データのマトリックス作成

入手データのマトリックス（カテゴリーエンドポイント対メンバー）はカテゴリーメンバーを適切な順序（例えば、分子量順）で配列して作成する。メンバーの順序はカテゴリー中の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、データがあるかどうか分かるようにしなければならない。できれば、セルには入手した信頼性の高いキースタディの結果も表すこと（例として、付録1を参照）。

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

カテゴリーを予備評価して下記の事項について判断すること。

- カテゴリーの根拠が裏付けられているかどうか。すなわち、カテゴリーは、ステップ1で想定される1つ以上の傾向を実際に表しているかどうか。
- 評価の目的においてカテゴリーは十分に頑健である（すなわち、カテゴリーメンバーに関して関連性および信頼性のある情報が豊富に含まれる）かどうか。

一部のエンドポイントではカテゴリーの根拠は適切な評価に繋がるが、その他のエンドポイントはそうとは限らないため、それぞれのエンドポイントにおいてこのような評価を行う。

この評価は主に専門家判断の問題である。特定の法規制の目的でカテゴリーの根拠およびカテゴリーの頑健性を評価することと、特定エンドポイントにおけるデータギャップ補完で選ぶアプローチとは密接な関係があるので、ここでは類似化合物からの read-across、傾向分析、外部 QSAR の利用に関する第3章のガイダンスを考慮すべきであろう。

初期の評価から特定のエンドポイントにおいて両基準を満たせば、第3章のガイダンスに従ってデータギャップを補完し、カテゴリーを確定して文書化することができる。

これらの手法を適用する際、カテゴリー作成の根拠となる背景は手法を選択・適用する方法で反映されるべきである。そこで、一部の影響については、試験データがグループ内で一定の特性を示す場合、一般に既存データの read-across は適切であると考えられる。また、麻酔作用メカニズムに基づいて logKow の変化に伴った水生毒性の傾向が見られる場合、カテゴリーに適切な検証された QSAR のデータでデータギャップを補完することもできる。もう一つの選択肢として、カテゴリーはそのブレイクポイントで定義した多数のサブカテゴリーに分割できるので、各サブカテゴリーの範囲でメンバーの評価ができる。

初期カテゴリーがこれらの基準を満たしていないときは、下記の選択肢を検討しなければならない。

- データの詳しい検討によりグループに属する少数の化学物質において、影響の一定の傾向が認められる場合、例えばサブカテゴリーに分割するなど、解析によってカテゴリーを修正すべきであることが示唆される可能性がある（ステップ1に戻る）。
- データは豊富ではないが、構造に基づくカテゴリーが1つ以上のエンドポイントについて信頼性が高ければ、これらのエンドポイントにおいてカテゴリーアプローチを提案することもできる。いくつかのエンドポイントにおいては、なお一部のカテゴリーを試験する必要がある（ステップ6に進む）。試験を行う化学物質とエンドポイントの選択には科学的動機付けが必要であるが、特に「経費のかかる」エンドポイントの場合は、動物愛護や資金の考慮も影響すると思われる。
- 特定のエンドポイントに関するデータは豊富であるが、明確なパターンが認められなければ、

提案されたカテゴリーは不適切であり、したがって当該エンドポイントにおいて残りの全カテゴリーメンバーについて試験が必要になることもある（すなわち、カテゴリーの棄却）。

5.2.7 ステップ6：試験の実施および（または）提案

予備評価によりカテゴリーの根拠が裏付けられるが（すなわち、パターンや傾向が見られる）、すべてのカテゴリーメンバーを評価するに十分な関連性および信頼性がある情報がカテゴリーに含まれていなければ、試験の実施または提案が必要になることがある。

追加試験を提案する際は多くの要因を考慮しなければならない。

- ・ 生産量の異なる化合物がカテゴリーに分類されているため、カテゴリー内では標準情報要件（例えば、OECD HPV プログラムに関しては HPV 化学物質検査のための OECD マニュアルで規定された要件）がカテゴリー内の化合物間で異なることもある。しかし、カテゴリーの実際の有害性を特定するには、生産量の低いカテゴリーメンバーについて推奨試験を実施すべき強力な科学的理由があると思われる。そうした場合は、適切な当局による試験計画の確認が必要である。
- ・ 試験の選択肢は、カテゴリーの予備評価の結果によって影響を受ける。
- ・ カテゴリー中の特定のエンドポイントに関するデータが全くない場合、慎重に選択した少数のカテゴリーメンバーについて完全な試験することが適切であると考えられる。
- ・ 特定の影響の有無を示すデータが利用可能である場合、試験に供する化合物が、特性の傾向から予測された影響を示す証拠が得られるように試験を選択することもできる。すなわち、例えばあるカテゴリーの物質について皮膚刺激性を予測する場合、簡単な *in vitro* 試験でその影響は十分確認される。

カテゴリーの計画には、カテゴリーの定義、根拠、入手したデータのマトリックスなどを組み入れ、各カテゴリーメンバーに関する文書も添付すべきである。

カテゴリーの定義を裏付ける根拠は、できる限り簡単明瞭であることが望ましく、既存データおよび提案された試験データによって、データも試験提案もないカテゴリーの他のメンバーに内挿または外挿できるという理由を説明すべきである。カテゴリーの根拠は、第7章で述べるようにカテゴリー報告フォーマットに記載しなければならない。

既存データの妥当性、および提案された試験によるカテゴリーを特性づける適切な方法について試験計画でまとめなければならない。

データマトリックスは試験計画に有用であり、入手データの検討と提示の手段になる。エンドポイントはマトリックスの行である。カテゴリーメンバー群の端から端まで（例えば、高毒性から低毒性まで）規則的パターンで変動すると予想される場合、試験のために選択する試料は両端の毒性を囲むこと。カテゴリーが大きい場合、試験の実施も必要であり、また毒性範囲の中間部にある1つ以上のメンバーに関するデータが入手可能であること。カテゴリーまたはサブカテゴリーの部分集合の限界値を定めるには、特性の傾向に何らかの変化があれば隣接のセルにデータを記入しなければならない。列をカテゴリーメンバーとすると、列数と記入すべきセルには規則がなく、空欄にするセルの数にも規則がない。マトリックスが容認されるかどうかは、カテゴリーに属するメンバー数、エンドポイント、内挿と外挿の信頼性によって決まる。

試験試料を選ぶ場合、製造不純物の存在を含め、市販物質を代表するものでなければな

らない。

カテゴリーの試験計画は特定の個別化合物の特性ではなく、全体としてグループ特性の情報を供給することを意図すべきである。したがって、カテゴリーの試験計画によって商業的重要性がほとんどあるいはまったくない試験物質が重要な物質として特定されることがある。そのため、この目的に特化した化学物質を合成しなければならない場合もあるが、試験に用いる費用と動物数の両面で市販の個別化学物質に基づいた従来の試験戦略よりも経済的であることが、そのアプローチからなお証明されるかもしれない。

5.2.8 ステップ7：カテゴリーの更なる評価の実施

新規の試験データを作成する場合、カテゴリーを見直し、更に検討してステップ5で概説した基準を満たすかどうか、それに伴ってカテゴリーを確定して文書化できるかどうかを判断しなければならない。

評価の結果、カテゴリーが支持されれば、その試験段階を終了し、カテゴリーを確定して文書化に進むことができる。残されたデータギャップは第3章のガイダンスに準じて補完することができる。

評価の結果、カテゴリーが支持されなければ、更なる試験を実施してカテゴリーのメンバーを変えるか（例えば、必要に応じてカテゴリーを分割する）、あるいはカテゴリーの提案すべてを棄却することもできる。後者は、試験を実施して、各カテゴリーメンバーについて適切なエンドポイントをすべて補完することを意味する。

5.2.9 ステップ8：確定したカテゴリーの文書作成

確定したカテゴリーは、適切な報告フォーマットに記録しなければならない（フォーマットの提案は第7章を参照）。

分子式や構造式で表せない化学物質は、その物質の成分に関するデータ、およびその物質および（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うことができる。

カテゴリーは確定したものとみなすこともできるが、後で新規データおよび（または）経験に照らして改訂してもよい。例えば、カテゴリーは、化学物質を追加して含めれば拡張できるであろうし、あるいは1つ以上の物質を取り去って定義し直してもよい。

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

化学物質カテゴリーメンバーの文書を作成し、化学物質カテゴリーを立証する IT ツールが開発されている（例えば、IUCLID 5 または HPVIS）。

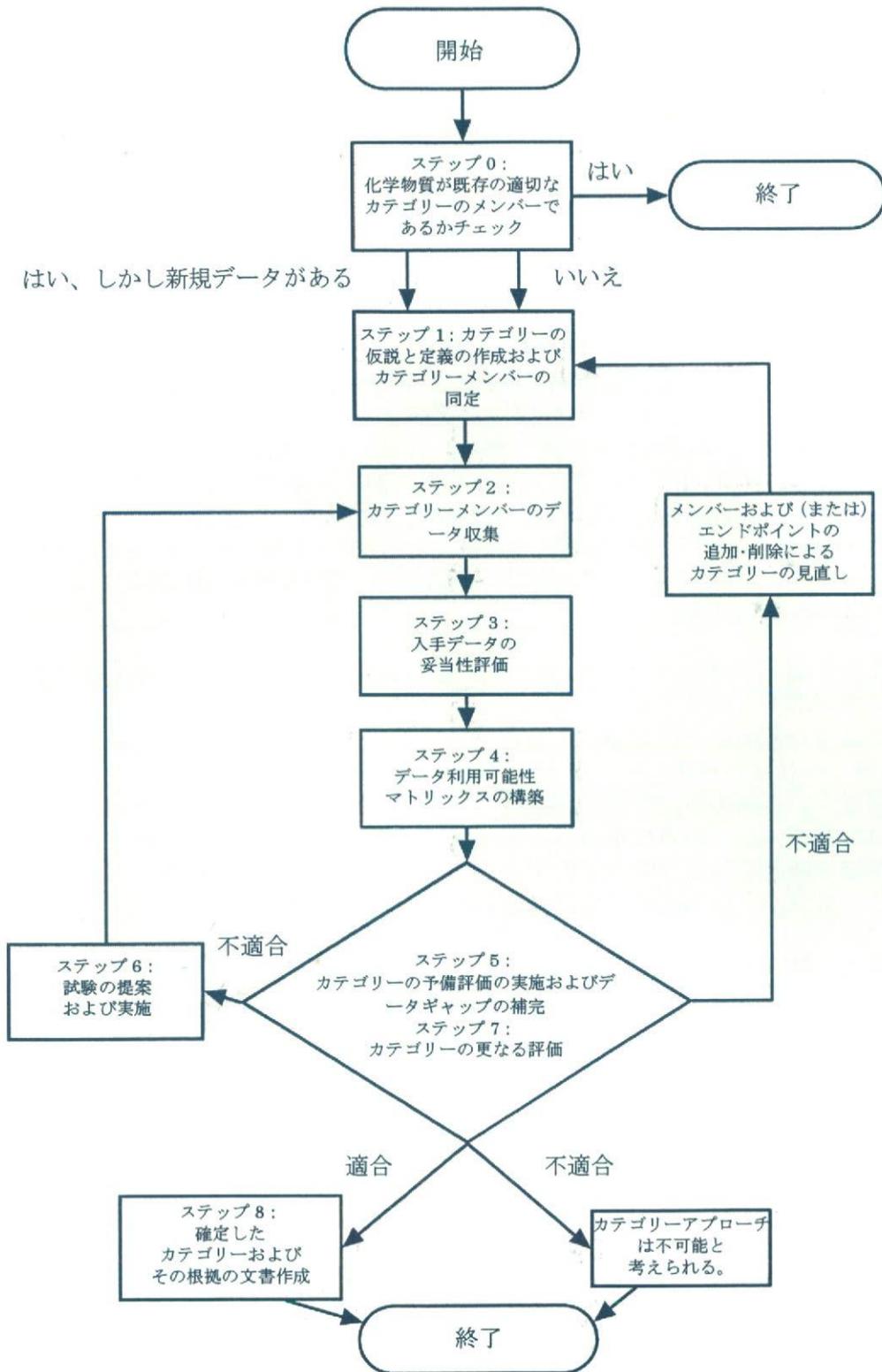
HPVIS は US HPV チャレンジプログラムの枠内で米国 EPA により開発が行われてきた。

また、IUCLID 5 は REACH および OECD HPV プログラムの下で資料を提出するための推奨ツールである。

両ツールとも単一物質の文書の作成に重点が置かれているが、類似化合物や、より複雑な化学物質カテゴリーにグループ化することもできる。

上記のITツールを用いた本ガイダンスに従って化学物質カテゴリーに関する文書を作成する方法についてのガイダンスは、別途準備する。

図4 カテゴリー作成までの段階的アプローチ



第6章：特定タイプのカテゴリーに関するガイダンス

本章では、特定タイプのカテゴリーについてガイドする。本章で述べるカテゴリーは、これまで作成された可能性のあるタイプのカテゴリーとは限らないことを強調しておかなければならない。

6.1 鎖長

鎖長カテゴリーは、カテゴリー中の鎖長の漸増を表し、通常はコンスタントな増大を表す。各カテゴリーメンバーの毒性の作用モードは、科学的に十分実証された根拠がなければ同一であると想定される。例として、 α -オレフィンの同族列(各カテゴリーメンバーはメチレン基(-CH₂-の単位)の分ずつ違う)およびエチレングリコール(CH₂CH₂O基の数が漸増)などが挙げられる。鎖長カテゴリーは、OECD HPV プログラムの下で既に評価済みであるが、その例は α -オレフィン(CAS 番号：592-41-6, 111-66-0, 872-05-9, 112-41-4, 1120-36-1)、高級オレフィン(CAS 番号：25264-93-1, 25339-56-4, 25377-83-7, 27215-95-8, 25339-53-1, 25378-22-7, 85535-87-1, 629-73-2, 112-88-9)、モノエチレングリコールエーテル(CAS 番号：2807-30-9, 111-76-2, 112-25-4)が挙げられる(UNEP Chemicals, 2006)。

鎖長で定義したカテゴリーは、対水溶解度や logKow など一般に分子量およびその他物理化学的性状に漸増的变化が見られる。しかし、すべての特性は鎖長と線形関係を示すとは限らないので、このような傾向について想定するときは注意が必要である。多数の同族列については、logKow が大きくなれば魚毒性は強くなるが、同時に水溶性は低下する。一般に水溶性が低すぎて表すことができない点がある。例えば、 α -オレフィンでは鎖長が C8 から C10 までの間に明らかにカットオフ点が存在し、この点に至ると魚類に対する急性毒性はもはや認められなくなる。同様に、分子量が増加傾向を示せば吸収が低下するため、全身毒性は低くなる。鎖長が増加するにつれてカテゴリーメンバーの物理的状態が変化することもある。

側鎖化合物および直鎖化合物を含むカテゴリーの評価を行うときは注意しなければならない。一部のエンドポイント(例えば、水生毒性)では側鎖度は傾向にまったく影響を与えないが、他のエンドポイント(例えば、生分解)では大きな違いがあると思われる。これらのエンドポイントにおいて傾向の違いがあれば、評価への頑健な正当性を行うにはカテゴリーをサブカテゴリーに分割することが有用である。

鎖長カテゴリーの境界を選択するときは慎重な配慮が必要である。上記のカットオフ点は有用な境界になることもある。鎖長カテゴリーの候補範囲と規模は、特定製造業者やコンソーシアムの対象範囲を超えることがある。可能ならば、必ずしも高生産量化学物質というわけではないがその系列にあてはまる十分に特徴づけられた物質が含まれるべきである。鎖長カテゴリーのエンドメンバーの試験は適切でない場合が存在することがある。例えば、毒性のカットオフがその系列の前方で起きることが既存データからわかれば、そのエンドポイントのエンドメンバーを試験する必要はない。

QSAR を用いてカテゴリーの正当性の理由とデータギャップの補完に役立てることができる。一般に鎖長カテゴリーのエンドにある物質は、できれば試験データですべてのエンドポイントを埋めたほうがよい。これによりデータを他のカテゴリーメンバーに内挿できるため、外挿

するよりも推定値の信頼性は向上する。例えば、エチレングリコールのカテゴリーで線形回帰を用いて急性毒性を予測したところ、鎖長が長くなるにつれて毒性は低くなり、さらに入手可能な実験データから結論したカテゴリーメンバーは毒性が低いことが裏付けられた。側鎖の長さ、数の変動など多変量の場合のカテゴリーについては、内挿の信頼性を得るには多くのカテゴリーメンバーが必要となる可能性が高い。

その他の例として、油脂化学物質誘導体が挙げられるが、これらは脂肪酸やアルキル硫酸塩などのカテゴリーに分類することができる。これらのカテゴリーは単鎖化合物だけでなく鎖長の異なる化合物の種々の量を含む混合物を含めてもよい。一般に誘導体の素となる天然油脂では、混合物中の異なる鎖長をもつ分子の相対量は一般に鎖長分布と関係がある。各カテゴリー化学物質は $-CH_2-CH_2-$ 単位の数異なるため、これらのカテゴリーは相同性が高く、下記に述べるようにカテゴリー中の特性のポテンシー変化には一定のパターンが見られる。

6.2 代謝経路

代謝系列における基本的仮説は、親化学物質が対象化学物質である下流代謝産物に順次代謝されることである。そこで、親化学物質を用いた有害性確認試験を用いれば下流にある一次・二次代謝産物の全身血中濃度と関連した有害性を確認することができ、一旦、定量化されると一次・二次代謝産物の直接曝露試験の代わりに用いることができる。例として親化学物質の代謝は関門組織（例えば、肺や消化管）で非常に速く出現するため、最初の一次代謝産物は血中で認められる主な化学物質である。このような状況下で、その一次代謝産物を用いた有害性の特定を調べる試験のデータは、親化学物質の有害性を同定するのに用い得る。PBPK または PBPD モデルもカテゴリーの定義付けに役立つ場合がある。代謝経路アプローチは、通常、いくつかの毒性エンドポイントに限定されている。物理化学的性状、環境中運命、生態毒性については、親化学物質の情報を入手しなければならない。OECD HPV プログラムの下で評価が行われてきた代謝経路の例として、イソブチルイソブチレート（CAS 番号 97-85-8）と無水トリメリット酸（CAS 番号 552-30-7）（UNEP Chemicals, 2006）が挙げられる。

代謝系列作成時に初めて直面する技術的課題は、起きると想定した代謝が化学物質を評価するプログラムの要件と無関係に起こるかどうかを判断することである。このことは代謝カテゴリーの作成を進める前に必要であり、望ましくは *in vivo* 試験で判断したほうがよい。ある例では *in vitro* 代謝試験を用いて代謝経路の確認に役立てることができるが、最終的な証拠は動物を用いて行うべきである。一次・二次代謝産物は、血液か組織のいずれかを用いて検出すべきである。一次・二次代謝産物は血液か組織ですぐに決定できなければ、情報の利用に制約を設けず代謝系列アプローチの候補とすべきではない。

第二の技術的課題は、代謝プロセスの記載を要する証拠のレベルに関するものである。*in vivo* 曝露を受けた血中の親化合物や一次・二次代謝産物を直接測定することは推奨される方法である。親化学物質の曝露による血中レベルの一次・二次代謝産物が存在するという想定をするのに必要な証拠のレベルは、ケースバイケースで決めなければならない。特定の代謝プロセスはいたるところに存在しており、よく理解されているので、いかなる場合でも *in vivo* 試験を実施することなく、プロセスが起きていると想定することができる。その他の代謝プロセスは正常な代謝の一部ではないか、あるいは酵素誘導を必要とする。これらの代謝プロセスは特徴づけが不十分であり、一次・二次代謝産物の血中レベルにおける *in vivo* での特定の証拠がなければ想定の対象にすべきではない。

第三の技術的課題は、カテゴリー作成に対する代謝アプローチの制約である。代謝カテゴリーの推論が役に立つのは、親化学物質、一次・二次代謝産物の全身血中濃度に関する有害性の同定においてだけである。接触影響の部位（例えば、眼、皮膚、呼吸器への刺激、胃粘膜への刺激）に応じた有害性の特定を調べる試験の他のエンドポイントは、代謝カテゴリーのロジックを用いて表すことはできない。これらの接触部位の影響は、問題の化学物質の物理化学的性状に依存することが多く、したがって親化合物と一次・二次代謝産物との違いはかなり大きいこともある。さらに、固有の構造特性（例えば、皮膚または呼吸器感作）を同定する試験、あるいは物理化学的性状（例えば、揮発性とLD₅₀値）に左右される試験は、代謝カテゴリーの一部と見なすべきではない。何故なら、これらの特性は代謝系列の各種メンバー間で類似しない場合があるためである。

代謝カテゴリーアプローチのもう1つの制約は、親化学物質を用いた代謝試験とトキシコキネティクス試験の実施を必要とすることである。ほとんどの再評価プログラムではこうしたタイプの試験は必要とされないので、化学物質のスポンサーは、通常必要と想定される以上の追加的な仕事を必要とする。しかし、付随する節約（使用動物数、試験費用）を代謝カテゴリーメンバーの全身毒性のエンドポイントに関するデータ作成と比較すれば、相当大きくなると認識すべきである。全身血中濃度に関連する有害性の同定を対象としたスクリーニング段階の評価については、トキシコキネティクスの最終的な証拠を与えることや、一次・二次代謝産物と関連ありとして有害性の同定の試験を受け入れるために、トキシコキネティクスモデルの開発は必要となるべきでない。

代謝カテゴリーの毒性データを使用して得られる別の利点は、ある例では化合物の全身血中濃度は、一次・二次代謝産物を直接投与したときよりも代謝経路によってより高くなり得る点である。例えば、ある物質が腐食性である場合、または限定的な揮発性を有する場合、動物に一次または二次代謝産物を直接投与した場合よりも親化合物を投与した後のほうが、高い血中濃度が認められる場合がある。

代謝経路カテゴリーを開発する場合には、3.2.3 節に述べる段階的手順に従って以下の特定の課題を考慮しなければならない。

- a) ステップ1： 親化学物質が一次・二次代謝産物に至る代謝経路に関する最終的な情報が得られる。できればこの情報に親化学物質および一次・二次代謝産物の血液または組織に関する時系列データを組み入れることが望ましい。
- b) ステップ2： 一次・二次代謝産物が生成されるかどうか、それら代謝産物の血中および（または）組織中の濃度が検出可能となるか、さらにそれらの代謝産物から親物質のトキシコキネティクスの基本パラメータが決まるかどうかを代謝試験で調べるべきである。例えば、可能ならば親化学物質の排泄半減期 $T_{1/2}$ を求める。親化学物質は一次代謝産物までは速やかに代謝され、その代謝が関門組織内で起こると考えられる場合、一次代謝産物による有害性の同定試験を行って、親化学物質への曝露に起因する有害性を特定するのもよい。
- c) ステップ3： 類似する毒性エンドポイントにおいて、親化学物質あるいは一次または二次代謝産物を用いて実施した有害性同定の試験があれば、これらの試験を検討してこれらの物質の毒性が類似しているかどうか見るべきである。問題の代謝系列のデータが入手不可能であり、試験が計画・実施される予定の場合、親化学物質について全カテゴリーメンバーの血中濃度が存在するような試験を実施すべきである。代謝カテゴリーの根拠となるトキシコキネティクス試験および代謝実験については、ロバスト要約書を作成し、親化合物、一次・二次

代謝産物について、文書に含めるべきである。親化学物質、一次・二次代謝産物の相対血中レベルの詳細を表に含める。

- d) ステップ5： 唯一の目的が有害性の特定であるならば、一般に親化合物、一次・二次代謝産物の曝露間で定量的な分析をする必要はない。ある場合では、定量的相違が有害性の特定に重要な役割をもつことは認識されている。リスク評価の目的からは定量的解析が必要になることがある。例えば、トキシコキネティクス分析（モデルの構築など）が適切であろう。

問題の試験種の中で、親化学物質が一次または二次代謝産物に代謝されることが証明されない限り、代謝アプローチを環境毒性のエンドポイントに用いるべきでない。哺乳動物種内で外挿することは妥当であるが、代謝プロセスおよび体内に存在する酵素に種差があるため、両生類と魚類または昆虫と他の生物種との間で外挿することは妥当でない。

一方、代謝経路の概念と同じ概念を用いて、環境の分解過程に適用することができる。例えば、水生生物試験系で極めて速やかに加水分解される物質（半減期 < 1時間）については、分解生成物を用いた試験の結果により水生毒性エンドポイントがカバーされ得る（OECD, 2000）。

6.3 化学反応生成物および多成分物質

規則的な関連性をもつ一連の化学反応生成物または多成分物質（MCS）についてカテゴリーの開発を行うことができる。単一の化学物質に基づくカテゴリーと同様、反応生成物またはMCSなどを含むカテゴリーでは、個々の物質について試験が必要である。

OECD HPV プログラムの下で評価を受けたいいくつかのカテゴリーは、多成分物質に関する有用なケーススタディーを供給する。詳細な情報については、(<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>)から入手することができる。エチレングリコールのカテゴリーについて、様々な鎖長が混じりあったPEG 200のデータは、ヒト健康評価をサポートするのに用いられた。直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩のカテゴリーについては、市販製品（混合物）および純粋なC13及びC14のホモログに関する水生毒性データが利用可能であった。純粋なホモログの毒性は市販の混合物よりも高かったが、市販されていなかったため、強いて評価の対象とはしなかった（Caley Jら, 2007）。重炭酸アンモニウムに的を絞った重炭酸塩専門カテゴリーからは、純成分のデータを用いて反応混合物を評価した興味深い例が得られた。商用材料は、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸アンモニウムの反応混合物である。3種類の成分の水生毒性データが利用可能であった。重炭酸アンモニウムの毒性が最も強く、したがって重炭酸塩専門カテゴリーが溶解して水に遊離した重炭酸アンモニウムイオンの量およびpHがアンモニウム化学種と毒性に及ぼす影響について評価の的が絞られた（Caley Jら, 2007）。実際は、水生毒性指標としてアンモニウムイオンが用いられた（6.5節参照）。

他の例は、C7～C9の工業用フタル酸エステル混合物の生殖毒性である。オルトフタル酸エステルの場合、主鎖（すなわち、側鎖の中で最長の分枝の長さ）C4～C6のフタル酸塩は、生殖毒性を有するが、C6を超える主鎖を含むフタル酸塩は、生殖毒性はないと思われる。したがって、低・高分子ホモログを含むフタル酸エステル混合物の生殖毒性の能力、ポテンシャルは、混合物に含まれる低分子ホモログ（主鎖C4～C6）の量に依存する。実際、低分子ホモログの含有量が高いいくつかの複合混合物で観察されたものは類似していたが、高濃度でも低分子ホモログより低

い重篤度を有し、生殖毒性の影響はほとんどなかった。そのため、そのような混合物を評価する際、混合物中の主要ホモログまたは異なるホモログ（側鎖、主鎖の長さ）のみならずこれらの異なるホモログの量と特性を決定するのでは不十分であろう（Fabjan ら, 2006）。

物質の組成と物理化学的性状は、多成分物質を取り扱う際に考慮すべき有用な項目である。

6.4 異性体

異性体とは、同一の分子式を有するが分子配列の異なる化学物質である。異性体は数種類あるが、一般的に検討の対象とされるのが構造異性体と幾何異性体の2種類である。

構造異性体は、原子の配列が異なる分子である。構造異性体は下記のもの挙げられる。

- a) 炭素鎖異性体—例えば、同一または異なる鎖長で、分岐パターンが異なる炭化水素分子鎖（6.1項も参照）。
- b) 位置異性体—例えば、炭素鎖に沿って位置が異なる官能基を含む炭化水素鎖で、例として1-ブテンとイソブテンがある。
- c) 官能基異性体—これらの異性体も分子式は同じであるが、官能基が異なる。例として、1-ブタノールと2-ブタノンが挙げられるが、いずれも分子式は $C_4H_{10}O$ である。これらの異性体はいずれもカルボニル基 ($C=O$) を有するが、2つの異なる化学物質ファミリーの代表である。すなわち、ブタノールはアルデヒドであり、ブタノンはケトンである。構造異性体のこの1つのタイプは、カテゴリーに属するとは考えられない。官能基異性体は化学的特性と生物学的特性が非常に異なるためである。官能基異性体は本ガイダンスの対象から外す。

幾何異性体は立体異性体のことであり、その原子配列は同じであるが、空間配列は異なる。立体異性体の1つの種類は幾何異性（シス-トランス）体である。

二重結合または環があれば幾何（すなわちシス-トランス）異性体が生じる。これらの構造では結合の回転が制限されるので、原子は永久に結合の同じ側（シス型）または反対側（トランス型）にくる。例えば、シス-2-ブテンとトランス-2-ブテンにはそれぞれ回転不能な二重結合の片方に炭素基をもつため、これらは分子の同じ側（シス型）または分子の反対側（トランス型）に配列される。

エナンチオマーは互いに鏡映関係（鏡像の関係）にある2種類の立体異性体である。一方のすべての立体中心が他方の逆配置をとる。互いにエナンチオマーである2つの化学物質は、偏光の回転方向、他の化学物質の異なる光学異性体との相互作用の仕方、および酵素との相互作用の仕方を除き、同じ物理的特性をもつ。当然、ほんどのキラルな（鏡像に重ね合わせられない）生体化合物には、アミノ酸のように1つだけエナンチオマーが存在する。その結果、化合物のエナンチオマーが異なる場合、生物学的作用が大きく異なる場合がある。

エナンチオマーの影響の大きな違いを示す例として、サリドマイド剤が挙げられる。「R」光学異性体は作用の強い鎮静薬であり、「S」光学異性体は、妊娠中に母親がこの薬剤を使用すると出生児に重篤な先天異常をきたす催奇形性物質である。

立体異性体の化学的特性または毒性学的特性は、類似しているかまたは異なっているものがある。これらの異性体は化学反応の多くで全く同じようにふるまうことがあるとしても、生体系の酵素特異性が全く異なる場合があることはよく知られており、このような物質の場合には注意が必要である。このような特異性の一例が特定の炭水化物であるが、これらは官能基の配向に応じて代謝を受けたり受けなかったりすることがある。これらはジアステレオ異性体の一例であるが、エナンチオマーとは異なる立体異性体と定義されている（すなわち、互いに鏡像関係にない）。ジアステレオ異性体の物理的性質と反応性は異なる。

異性体に適用する推定技法を用いる際の通則は2つある。

- a) 関連性 (relatedness) : データギャップのある物質およびデータが揃った物質の類似度は、物理化学的性状、生物学的特性、および毒性学特性の挙動の類似性が予測可能であるか、または定義の範囲内で論理的な変化をすると推定される程度である。入手可能な実験データでこのような類似性や論理的变化を実証しなければならない。また、QSAR モデルおよび傾向分析を用いて実験データを追加し、推定を裏付けることができる。
- b) 構造類似性 : データギャップのある物質では、参照物質との構造の差がいくぶん漸増する。または、両物質間の構造の違いは特性に大きく反映しないと思われ、その程度は正確に予想できない程度である。こうした特性の類似性は、入手可能な実験データで実証しなければならない。また、QSAR モデルおよび傾向分析を用いて実験データを追加し、推定を裏付けることができる。

構造異性体カテゴリーにはエンドポイントの推定が適切でない例がある。ペンタンとヘキサンの2つの異性体カテゴリーを例に挙げる。ペンタンは広義には異性体と記しても構わないが、実際にはノルマルアルカン、分岐アルカン、および環状アルカンの3種類の炭化水素を示している。n-ペンタン、2-メチルブタン、2,2-ジメチルペンタンおよびシクロペンタンは、潜在的な生分解性が明らかに異なることが知られている。n-ペンタンおよび2-メチルブタンは易分解性であるが、2,2-ジメチルペンタンおよびシクロペンタンは難分解性である。したがって、ペンタン異性体は他のエンドポイントに関する1つのカテゴリーと考られるにしても、易生分解性ペンタンの結果を用いて難分解性ペンタンの生分解性を評価することはできない。このような場合、両ペンタン群の潜在的な生分解性はそのカテゴリーの構成内で別々に特徴づけをしなければならない。同様に、n-ヘキサンの曝露に関連したヒトの末梢神経毒性は、他のヘキサン異性体の曝露による発生は認められていない。ヘキサン異性体カテゴリーの範囲内でこの影響を考察する場合、n-ヘキサンを他の異性体から切り離す必要がある。

ブタンとその混合物のカテゴリーに基づき下記の通則が得られた。

- a) データが類似している場合、および（または）データがない異性体とデータのある異性体の構造が類似している場合、異性体の選択された特性を同カテゴリー内の別の異性体あるいは異性体混合物に read-across する（読み替える）ことができる。
- b) 特性を異性体混合物に外挿するときは、作用機序、潜在的相加性および相乗作用に加えて純度プロファイルと混合物の組成を考慮すべきである。
- c) 毒性学的エンドポイント（例えば、LC₅₀、NOAEL）については、毒性範囲または毒性範囲内の最低値を read-across に用いることができる。
- d) 異性体から他の異性体への read-across は一筋縄ではいかない。カテゴリーメンバーまたはカ

テゴリー外の関連メンバーに関する既存の知識から、対象の生物学的エンドポイントで違いがあらわれることが示唆される場合は、代謝データが必要となる場合がある。

6.5 複合物質 (UVCB)

複合物質には、「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)」と定義されている多種多様な複合物質がある。異なる種類の UVCB は非常に広域にわたり固有の特性も、一般的アプローチの適用可能性について妥当性の確認が必要なほど多様である。次章では主要課題に焦点を絞るが、いくつかのセクターでは他よりも本アプローチを広く活用しているので、カテゴリーの定義付けと下記の推奨事項の適用に対して慎重なアプローチが必要である。複合物質の種類は多いが、一般にすべて下記の特性を共通して持っている。

- 複合物質は、多数の化学物質（一般に密接に関連する異性体および（または）決まった炭素数や蒸留範囲を有する化学物質クラス）を含有し、簡単な化学構造で表すことや、固有の分子式で定義することはできない。
- 複合物質は、化学物質の意図的混合物ではない。
- 多くは天然起源（例えば、原油、植物抽出物）であり、構成成分の化学物質種に分離できない。
- 「不純物」という概念は、一般的に複合物質には適用されない。
- 複合物質はそれらの物理化学的性状に合った作業明細書に従って製造される。

CAS 番号は物質を特定するときに重要であるが、複合物質の場合、単一化学物質を示していないので、CAS 番号の定義の特異性は、例えば、下記 CAS 番号のように変化することがある（狭義に定義された CAS 番号もあれば、広義に定義された CAS 番号もある）。

- 複合石油系物質の CAS 番号は、炭化水素の種類、炭素数の範囲、蒸留範囲および最終加工段階などの階層的な検討事項に基づいて CAS 番号が割り当てられている。
- 石炭から派生した複合物質は使用した生産工程に基づいて割り当てられているが、蒸留範囲と化学組成の情報も記載されることがある。
- NCS：天然複合物質（例えば、精油）は、種と属、場合によっては植物、抽出方法、その他加工条件に基づいて CAS 番号が割り当てられている。

これら検討事項が多いため、類似の生成物には異なる CAS 番号が付くことがある。また、歴史的および地理的理由で類似物質に異なる CAS 番号が付けられている可能性もある。さらに、一部の CAS 番号は広義に定義され、異なるが関連のある複合物質にあてはまり、異なるカテゴリーに入ることもある。このような複雑性のため、物理的性質および化学記述子（例えば、鎖長、化学物質クラス、芳香環骨格の大きさ）が複合物質のカテゴリーを定義する適切な方法として用いられる。NCS の場合、主要な化学物質成分の周辺でもこうしたカテゴリー分類が行われ、UVCB 物質の挙動がこれらの標識化学物質によるものであることが明らかな場合、毒性の標識化学物質なども分類に組み入れることがある。

複合物質のカテゴリー定義に用いるアプローチは変化することがあるが、一般にアプローチはカテゴリーメンバーの製造、定義、使用の方法と関連性がある。

6.5.1 複合物質のカテゴリー開発に関する一般ガイダンス

主要ステップは、カテゴリーの定義とカテゴリーメンバーの同定である。最初、この作業は繰返しが多いようにみえるが、実際は複合物質ではステップは異なる。このステップは「類似化合物の定義」のステップを検討することが最もわかりやすく、複合物質に関しては特性の範囲を示す単一成分の確認と、複合物質別に作成したデータマトリックスを表している。多くの場合、複合物質の特性とともにこれら類似化合物の特性を用いてデータマトリックスを作成し、物理化学の空欄を記述する。

次の要素は、複合物質のカテゴリーをまとめる際に使用される主要ブロックと考えられる。

- (a) 組成：複合物質はどの程度まで測定可能かを明確に特徴付けることが重要である。特に、下記のどの属性が重要であり、指定しなければならないかを確認する必要がある。
- カットオフレンジ
 - 鎖長の範囲、主要な炭素数範囲、縮合環骨格の大きさ
 - 蒸留温度範囲
 - カテゴリーメンバーの特徴づけが可能な妥当な測定値
 - 既知または一般的な組成と性状
 - 標準指標（色指数ナンバーなど）
 - クロマトグラフィおよび物理的な「フィンガープリント」
 - 標準規格の参照
 - 生産工程の情報（特に石油製品または石炭由来の製品に有用）
 - 植物性天然複合化合物 NCS の属/種の確認については、原産地を検討する。
 - 標識化合物は、妥当ならば明確に同定し、可能ならばすべてのカテゴリーメンバーについて定量する。
- (b) 複合物質の成分特性は、その単一成分の特性が類似するか、推定範囲内にあれば、エンドポイントに応じて複合物質に適用することができる。
- 複合物質の代表的成分を同定してそのメンバーの炭素範囲と構造タイプを対象範囲にすることが必要である。
 - 範囲を超える特性を有する成分は確認を要する（例えば、ヘキサンの毒性はその他の脂肪族炭化水素に較べて特異的であり、芳香族炭化水素の水溶解度は脂肪族炭化水素と比較すると高い）。
- (c) データギャップの補完：read-across/SAR および QSAR
- read-across または SAR を用いるか、あるいは QSAR（局所的（local）QSAR と表現した方が適切な場合がある）を確立するかのいずれかによって、定義されたカテゴリーの中でデータギャップの補完は可能である。複数の複合物質の成分が（カテゴリー記述により定義された境界内で）類似していれば、定性的特性が確立され、データギャップを補完することができる。そうした状態では、定量的 read-across はさらに困難となるが、範囲を決めることはできる。適切な QSAR が利用できるか、または複合物質の成分に基づいて確立することができる場合、定性的情報か定量的情報のいずれかを用いてデータギャップの補完を行うことができる。これが終了すれば、アプローチとデータ選択の正当性を明確に記載する必要がある。

read-across/QSAR に対する複合物質の性質および複合物質に含まれる当該成分のレベルとの用量 - 反応関係を慎重に検討することも非常に重要である。

(d) データギャップの補完：試験

試験の目的で代表的複合物質を同定することが必要である。これはカテゴリー定義の主要成分と定義の範囲を考慮しながら行うべきである。

6.5.2 石油系複合物質

一般に、石油系複合物質は、製造と加工の条件、炭化水素化学（例えば、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素）、沸点範囲や炭素数範囲などの物理化学的性状、および常用カテゴリーにより定義される。既存物質規制の目的で開発し、分類と表示を目的として使用した石油系複合物質の分類例は、Comber M & Simpson B (2007) の文献に記載されている。各グループ（またはサブグループ）内の物質は類似する物理化学的性状を有するため、固有の危険有害性も類似すると仮定したうえで、本アプローチに従って石油系複合物質を製造工程別に分類する。本アプローチの範囲内では、2種類の物質と化学物質のクラス（DMSO 抽出可能な多芳香族炭化水素(PAHs)）は発がん性マーカーとして用いられた。すなわち、これらの物質の特定レベルでの存在が発がん性の示唆と分類に用いられた。その他の分類のエンドポイントについては、read-across がカテゴリーメンバー間で用いられてきたが、QSAR によるサポートが行われたのは最近のことである。

石油系複合物質に採用されたアプローチの方が UVCB に対する適用可能性がより高いので、その他の適用可能な産業でも検討されるべきである。

6.5.3 炭化水素溶剤

炭化水素溶剤カテゴリーは一般的な化学特性と炭素数範囲に基づいている。一般適用もカテゴリーの定義に役立つものである。本アプローチでは、化学特性と炭素数範囲が類似する炭化水素溶剤は、カテゴリーメンバーの主要な成分で定義されたカテゴリーの中でグループ化される。本アプローチは実用性があり、類似商品は同一カテゴリーにグループ化されるということを確認にする利点がある。

6.5.4 石炭由来複合物質

石油由来の複合物質について6.5.2節に述べた原則は石炭由来の複合物質にも当てはまる。原油に比べ地質学的歴史が長いことから、石炭由来成分は架橋度が高いことがわかっている。その結果、石炭由来の複合物質には芳香環構造が大半を占め、長いアルキル鎖は見られない。石油由来供給原料の加工は揮発性（縮合環構造の大きさ）および（または）酸性成分やアルカリ成分の抽出によって異なる。カテゴリーの形成には応用加工技術を用い、また物理化学的性状の類似マトリックスを持つ物質に固有の類似スペクトルを用いる。

6.5.5 天然複合物質 (NCS)

天然複合物質は植物由来物質であり、植物の特定部位を抽出、蒸留、圧搾、分別、精製などの物理的処理を施すか、あるいは発酵させて得られる。組成は属、種、生長条件、原料に用いる収穫物の成熟度、処理工程によって異なる。

NCS は UVCB の極めて特殊なサブグループ（組成が未知または変動性の物質、複雑反応生成物、生体物質）で占められ、主に各種分離法によって得られる精油と抽出物を含む。

主要成分が既知の化学物質と明らかに同一であることが確認された場合、NCS の成分に基づき化学基に包含することができる。その例は *Salvito D* (2007) の文献に記載されている。

6.5.6 毒性等価係数または毒性単位アプローチのデータギャップ補完への利用

共通の代謝経路を介して、生体に影響を及ぼす混合化学物質に毒性等価係数および推定毒性単位を用いることは、混合化学物質の評価におけるデータギャップの補完にとって有用なアプローチである。混合物の毒性を単一値で表すために、混合化合物にこの方法が用いられる。混合物中の化学物質が、共通の毒性経路において活性があることがその主な必要条件であるため、機械的に形式グループ化された化学物質にしかこのアプローチは適用できない。さらに、評価の対象となるエンドポイントについての毒性データは、混合物中の成分毎に利用可能でなければならない。

PCB 類の複合物質 (Clemens ら, 1994)、フラン (Parrott, 1992)、ダイオキシン (Safe, 1991; van der Weiden, 1992)、芳香族炭化水素 (Walker, 1991; Zabel, 1995) は、Ah 受容体結合と他のモデルとの統合毒性モデルに基づき、毒性等価係数を用いて評価が行われてきた。共通の毒性経路が合理的な近似手段の場合、毒性単位を計算する統合毒性モデルには一般的に厳格な加法モデルが用いられる。相乗効果は想定されるが、混合物に含まれる化学物質が異なるメカニズムを持つ場合に限って相乗効果が見られる。しかし、毒性の機械的な考慮を含む原則の下で厳密に作成された化学物質カテゴリー中では、そうしたケースに相当しない。

毒性当量 (TEQ) アプローチでは、もっとも毒性の強い化合物が参照 (reference) 化合物に用いられる。この化合物は、必ずしも評価対象となる混合物中に含まれる必要はないが、混合物中の成分はすべて同一の毒性経路を介して作用し、参照物質と同じ化合物タイプ (構造/官能基が類似) でなければならない。また、混合物中の成分については、それぞれの毒性が参照化合物 (TEF を 1 とする) の毒性の何分の一かで表せるように毒性等価係数を割り当てる。参照化合物の影響値を特定化合物の影響値で除するだけでこの値は簡単に求められる (式 1)。

$$\text{TEF (成分 A)} = \frac{\text{参照影響値}}{\text{成分 A の影響値}} \quad \text{式 1}$$

混合物中の各成分の量は、それぞれの TEF で乗じ、各成分の値を合計すれば、参照化合物に対する合計毒性当量が求められる (式 2)。

$$\text{TEQ} = \Sigma (\text{濃度} \times \text{TEF}) \quad \text{式 2}$$

例えば、ダイオキシンとフランの混合物の場合、2,3,7,8-テトラ CDD (2,3,7,8-テトラクロロ-*p*-ダイオキシン) に対する毒性は、ニジマス卵に物質を注入したときの稚魚の死亡率から求められた。下記の表は文献にあるいくつかの化合物における毒性の測定データから求めた TEF を一覧にしたものである。

ダイオキシン/フラン	毒性等価係数
2,3,7,8-テトラ CDD	1 (参照化合物)
1,2,3,7,8-ペンタ CDD	0.73
1,2,3,7,8,9-ヘキサ CDD	0.1
1,2,3,6,7,8-ヘキサ CDD	0.024

これらのデータに基づく仮想例を用いたアプローチを例示すると下記のとおりになる。

混合物 A は、2,3,7,8-テトラ CDD (20%)、1,2,3,7,8-ペンタ CDD (50%)、1,2,3,7,8,9-ヘキサ CDD (10%)、1,2,3,6,7,8-ヘキサ CDD (20%) を含む。

したがって、式 1 から $(0.2 \times 1) + (0.5 \times 0.73) + (0.1 \times 0.1) + (0.2 \times 0.024) = 0.5798$ が求められる。

よって、参照化合物 (2,3,7,8-テトラ CDD) に対する混合物 A の毒性当量は 0.5798 となり、この割合から毒性レベルは低いことがわかる。この割合を混合物 A の影響値 (例えば、急性毒性の LC50) で表すため、2,3,7,8-テトラ CDD の影響値を 0.5798 で除すと、より高い影響値 (すなわち、より低毒性) が得られる。

この変法はコールドタールピッチ (EU 既存物質規制, CAS 65996-93-2 ピッチ、コールドタール、高温、EC、2006c) のリスク評価ドラフトにおいて適用されてきたが、この方法では各成分の局所濃度 (C_{local}) を成分の PNEC で除してすべてを足したものは、毒性とは対照的に、リスク判定比を表す (式 3)。値が 1 を超えると危険性を示す。

$$\text{総 RCR} = \frac{\sum C_{local}}{\text{PNEC}} \quad \text{式 3}$$

別変法として、C6~22 脂肪族アルコールの OECD HPV 評価 (直鎖アルコール、<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/>を参照) では、これらの複合混合物に含まれるすべてのアルコールに関する急性魚毒性の測定データは入手不可能であった。そのため、(Q)SAR 推定で毒性データギャップを補完し、複合混合物の毒性を推定した。

要約すると、混合物の成分間で影響が加法的 (すなわち相乗作用でない) であるような共通の毒性作用様式が存在する場合は、毒性当量を複合混合物に用いることができる。さらに、混合物の各成分について毒性データの測定値が入手可能でなければならない。各データポイントについて試験プロトコールが異なると、求めた TEF に (TEQ にも) 大きく影響するので、このアプローチに従う場合は、入手データを提出して、当該アプローチの利用の妥当性を示す必要がある。その場合の検討事項として、混合物に含まれる成分に共通した毒性メカニズムの検討、TEF を求めるためのデータ選択、混合物の純度または不純物の有無とその影響についての検討、手法の逸脱などが挙げられる。