

## 6.6 金属、金属化合物およびその他無機化合物

化学物質カテゴリーという概念は、従来、無機物質の特定のエンドポイントおよびリスク評価に広く用いられてきた。そのアプローチは、一般に、共通の金属イオンまたはアニオンの出現及びデータギャップの補完に read-across を用いることに基づいてきた。

例えば、EU では金属イオンによるカテゴリーアプローチが金属化合物の分類と表示に広く用いられてきた<sup>13</sup>。その他のカテゴリー項目は、オキサレートとチオシアネートなどの特定のアニオンに基づいている。これらの EU の分類については、検討対象となる化合物は、特に問題になる特定のエンドポイントにこのカテゴリーアプローチが多く適用されており、必ずしも物質カテゴリーに属する各化合物すべてのエンドポイントに適用されているわけではない。カナダ国内の物質リストにおいて既存化学物質のカテゴリー化を行う際も、カテゴリーアプローチが用いられている (Environment Canada, 2003)。

また、本アプローチは影響ポテンシーの推定だけでなく、それらの同定にも用いられてきた。NOAEL、NOEC および同等の定量的推定値は、水溶性化合物から得られたデータを、他の水溶性化合物 (特定のデータがない場合は、実質的に溶解性が低い化合物) に read-across されてきた。1例として、ニッケルに関する EU のリスク評価が挙げられる (Tsakovska I & Worth A, 2007)。

これらの概念の利用は下記事項に有用である<sup>14</sup>。

- 試験実施だけに頼らず、データに限界がある物質の有害性を評価すること。
- 「問題」物質と見なされた一連の化合物は、標準試験プロトコールの遂行に対して技術的困難をきたすため、それらの化合物について有害性を評価すること。
- 動物モデルでは、必ずしもヒトへの影響を確実に予測できるとは限らないいくつかの金属化合物に関する有害性を評価すること。ヒトのデータに基づいて有害性の確認が行われてきた場合は、read-across を利用することがこれらの問題を回避する手段になる。

下記のガイダンスは、主に分類および表示に関するEU技術委員会、新規および既存物質に関するEU技術委員会、およびその他のフォーラム(例として、Hart J, 2007 and Schoeters I & Verougstraete V, 2007 for examplesを参照)で得られた経験を基にしている。本ガイダンスは、金属化合物と無機化合物に固有な問題に関して、前章の一般ガイダンスを補足することを目的としたものである。

### 6.6.1 金属化合物のグループ化の基礎となる前提

生物学的特性の推定のための金属化合物のグループ化にはいくつかの前提がある。

その前提は、共通の金属イオン (または水和金属イオンを含むイオン錯体) が存在するために特性が類似または類似傾向をたどる可能性が高いとするものである。多くの無機化合物といくつかの有機化合物 (例えば、有機酸の金属塩) では納得の行く考えである。しかし、金属物質の read-across の際に評価されるべき影響の出現と強さを決定するのは、大抵の場合、標的部位における金属イオン (またはこのイオンの酸化還元型) の生物利用性である。標的部位における金属イオンの生物利用性を評価するためのサポート情報としては、様々な要因 (例えば、対水溶解度、含金属化合物の解離度、粒度および構造<sup>11</sup>などの物理化学的性状、*in vitro*での溶解性、全

<sup>13</sup> この種の登録に関する EU 専門用語は、カテゴリーではなく「グループ登録」である。

<sup>14</sup> 金属と金属化合物をリスク評価に分類するアプローチによって同一金属成分に曝露する可能性のあるすべての化合物を同時に取り扱うことが可能になるので、本アプローチも適用されてきた。

身影響に関する *in vivo* データ、トキシコキネティクス) の情報が挙げられる。

### 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基礎

一部の一次金属および主要な（高生産量）無機化合物に関する有害性データは存在するが、一般に広範囲にわたる同一金属の無機・有機化合物については、データはきわめて限られている。データがあるかどうかは、ソース化学物質の選択に大きく影響する。

金属は、無機・有機化合物、有機金属塩、有機金属化合物、金属、金属間化合物（すなわち、複数の金属からなる化合物）、合金、複合物質など幅広い異種の化合物で存在するので、カテゴリーアプローチに関連する金属化合物を *read-across* が適用できない金属化合物の中から選ぶ出すには注意が必要である。

下記の点によって、共通の前提が変わり得るため、これらの点について検討すべきである。

- 化学物質の種と原子価

妥当なソース化学物質を選び出す場合、原子価の状態と、原子価状態が共通の前提に及ぼす影響について調べる必要がある。金属によっては（主に遷移元素）化学物質の種および特に原子価の違いによって作用メカニズムが異なり、毒性も変わることがある。例えば、 $\text{Cr}^{3+}$ 化合物と  $\text{Cr}^{6+}$ 化合物では有害性に違いが見られる。また、ある場合には化学物質種間で相互変換可能であるが、他の場合には化学物質種間で相互変換はほとんどない。

- 有機金属化合物

有機金属化合物は、金属イオンの形が無機化合物と異なるため、一般に作用様式は異なる。このような場合、無機化合物と有機化合物との間の *read-across* は推奨されないが、異なる有機金属化合物間の *read-across* は適切といえる。一方、特に環境リスク評価については、有機金属化合物が速やかに分解して無機の金属成分になれば、その無機の金属成分とともに評価を行うことができる。

- 金属

金属化合物のデータに基づいた金属の特性評価は特に困難であることが知られている。一部では、特性について金属化合物から金属自体（金属性の、ゼロ価の金属状態）への *read-across* について合意が得られているが（例えば、酸化カドミウムから金属カドミウム、EC 2006a）、他の場合では合意に至っておらず（例えば、可溶性ニッケル塩からニッケル金属、EC 2006b）、これらはケースバイケースで評価しなければならない。

- UVCB 物質を含む金属

UVCB 化合物を含む一部の金属は、その影響が金属含有量で十分記載されないと考えられるので、カテゴリーアプローチでは検討事項としてふさわしくないと考えられる。例としてアスファルト、フリット、ドロスなどがある。read-across が不適当と考えられる場合、金属の知られている有害特性がなぜ関係ないかについて、確かな論拠を持ち出す必要がある（例えば、生物利用性が非常に低いなど）。

#### ・ 結晶構造

不溶性金属化合物の結晶構造は有害特性に影響を及ぼし得る。結晶構造が評価対象化合物の作用に大きな影響を与えそうな理由があれば、これを評価のときに考慮しなければならない。例として、結晶形と非結晶形の有害特性が異なるシリカがある（OECD HPV プログラムの下で評価を行った合成アモルファスシリカのカテゴリー（二酸化シリコン [CAS Nos 7631-86-9, 112945-52-5, 112926-00-8]、ケイ酸、アルミニウムナトリウム塩 [CAS No 1344-00-9] ケイ酸、カルシウム塩 [CAS No 1344-95-2]）を参照）。

### 6.6.3 カテゴリーおよびread-across の予備評価

金属化合物の水溶性は、関係ある部位において、金属イオンの利用性 (availability) の最初の示唆を与えるため、カテゴリー確立の開始点としてしばしば用いられる。例えば、無機ニッケル化合物の場合、多くのサブカテゴリーが示唆されるが、水溶性の範囲が異なっていることを表している。

有害性評価への最も簡単なアプローチは、評価の対象となる特定の金属含有化合物がほとんどの水溶性化合物と同じ有害性を示すと仮定することである。全身の金属イオンの利用性は通常、水溶性が低くなるに従って低下し、その結果、生物利用性が低下するため、上記のアプローチは控えめな方法となる。

多数の物質を含むカテゴリーに関しては、水溶性の傾向に関するデータを入手できれば、水溶性に基づいてサブカテゴリーを構築することによってこの簡単なアプローチを改善できる。例えば、限られた水溶性の混合酸化物は、可溶性な塩よりむしろ金属酸化物の有害特性（これが既知の場合）を比較することによって評価できる。

変換/溶解のプロトコール（OECD 2001）を用いて関連する有害性評価が可能な場合には、金属と金属化合物の環境有害性の評価において、この傾向の違いがはっきり認識できる。

他のエンドポイントから得られた情報も全身生物利用性の仮定に援用できるだろう。例えば、準溶解性ニッケル化合物の LD<sub>50</sub> 値は、この化合物の生殖毒性の分類を正当化するため全身の摂取を証明するのに用いられたが、可溶性の低い酸化物と硫化物に関しては証明されなかった。閾値が現れるエンドポイントにおいては、各カテゴリーの代表メンバーについて金属イオンの全身生物利用性（すなわち、トキシコキネティクス）の評価が確認できれば、生物利用性がその化合物の閾値を超えるかどうかを確認することができる。

水溶性のほかに、食菌作用、人工体液の生物到達性 (bioaccessibility)、有機堆積と浄化の速度が検討すべき関連パラメータとなる (Schoeters I & Verougstraete V, 2007)。

トキシコキネティクス（TK）のデータが入手可能な場合、当該ソース化学物質とターゲット化学物質の挙動が read-across による予測と類似しているかどうか、またはカテゴリー仮説の妥当性が疑問になるような生物学的相違があるかどうかについての関連情報が得られるため、TKのデータを用いるべきである。

下記のとおり、他の要因も考慮しなければならない。

- 対イオンおよびその他金属イオン

金属イオンは、共通の特性や影響の原因であると仮定することで、化合物に含まれる対イオンやその他金属イオンの毒性が評価対象となる影響の発現とほとんど無関係であることが示唆される。この仮定は、金属イオンと物質の他の部分、例えば、対イオンとの間の相互作用によって影響を受けるであろう。ある場合には、急性毒性試験における対イオンの影響は、低用量を用いる反復投与試験とは異なる影響で表れる。これは、急性毒性試験または反復投与試験のいずれかで金属イオンの役割を不明瞭にするであろう。それぞれのエンドポイントにおいて対イオンの影響を調べる必要がある。化合物に含まれる対イオン（シアナート、オキサレートのような）や他の金属イオンが、評価対象化合物の作用に大きく影響する理由があれば、評価において考慮しなければならない。1つの選択として、Note A のガイダンスにおける Directive 67/548/EEC 付録(ANNEX)I の前書き（下記の 6.6.5 節も参照）に記載されたアプローチを使用することもできる。

- 結晶構造

不溶性金属化合物の結晶構造は、有害特性に影響を及ぼすことがある。結晶構造が評価対象化合物の作用に大きな影響を与える理由があれば、これを評価の際に考慮しなければならない。例として生物利用性が低いスピネルとルチルが挙げられる。

- 粒径情報

物質の粒径は、呼吸器への沈着および潜在的毒性影響を左右する。局所作用のある物質では、粒度分布データに基づき、沈着の傾向と影響の度合いを評価することができる。

結晶構造と粒径が、評価対象化合物の生物利用性やさらには影響の強さを大きく左右する証拠があれば、weight of evidence アプローチでは、すべての入手情報を検討し、これを考慮しなければならない（例えば、TKなど）。

#### 6.6.4 一層の改良が必要かどうかの検討

既に述べたように、根拠に裏付けがあるかどうか、さらにアプローチが評価の目的にとって十分頑健であるかどうかを判断するには、類似化合物アプローチまたはカテゴリーアプローチの予備評価をしなければならない。特定のエンドポイントにおいて、これらの基準を満たした場合、第3章のガイダンスに従ってデータギャップを補完することができる。

これらの基準が満たされない場合（不確実もしくは情報の矛盾がある場合）は、評価者は補足情報として何が必要であるかを検討しなければならない。類似化合物アプローチまたはカテゴリーアプローチの提案では補足情報として、物質間での生物利用性/生物到達性の違いなど

があらう。

下記の選択肢が検討の対象となるであらう。

- *in vitro* データ

*In vitro* 情報は、生理学的媒体（例えば、人工胃液、人工汗液）に対する相対溶解性の決定により、または水域環境と関連のある難溶性金属化合物のエンドポイントにおいて変換/溶解プロトコール（OECD 2001）を用いることによって得られる場合がある。

物質が呼吸器の各部に滞留する間に、その溶解部分の利用性がどの程度であるかの問題では、肺胞液、ライソゾーム液、粘膜液に対する溶解度の方が、単純な水溶解性よりも多くの関連情報が得られる場合がある。わずかしか溶解しない特定の金属化合物は、哺乳動物細胞に取り込まれて遊離金属イオンまたは細胞高分子と結合した金属イオンとなって、細胞間でイオンを遊離するかどうか、およびその金属イオンが細胞核に到達するかどうかを確認するために、食細胞機能を有する哺乳動物培養細胞を用いた *in vitro* 試験を実施してもよい。

- *in vivo* データ

一部の例では、対イオンの役割が不確実な場合、特にエンドポイントについて *in vivo* 試験が検討されることがある。試験計画に際し、試験の開始点は read-across に基づく、期待される影響の確認である。例えば、read-across により皮膚刺激性が予測される場合、最初に *in vitro* 試験を行って影響を確認してから *in vivo* 試験を検討することになる。

- トキシコキネティクスのデータ

（ラットとミニプタを用いた）動物モデル系を継続的に用いて、鉛、亜鉛、カドミウムなどの金属における種依存的生物利用性の差異の特徴付けが行われてきた（米国環境保護庁、2004）。鉛や亜鉛など金属の不安定同位体を用いた代替戦略が継続的に用いられ、ヒトと動物を用いてこれらの物質の生物利用性が確認されてきた。ほとんどの再評価プログラムでは、このタイプの試験は求められないため、評価者は通常必要とされる以上の追加の情報が必要になる。しかし、そのような情報が利用できなければ、カテゴリーの代表メンバーに関して情報が収集されることになる。

### 6.6.5 その他化合物の一般ガイダンス

毒性影響（例えば、シアン化物、シュウ酸塩、チオシアン酸塩）と関連のあるアニオンを含む塩にも同様な考えが当てはまると予想される。反応性化学物質をカバーするカテゴリーの場合、反応生成物または分解生成物がカテゴリーの各メンバーにとって妥当とみなし得る類似した性質を持っていないなければならない。例として、OECD HPV プログラム (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) で評価されたメタノラートが挙げられる。この化合物は 17 種類のカリウムメタノラートとナトリウムメタノラートからなり、両者とも水中では速やかに反応し

てそれらの水酸化物を生成する。

酸類とそれらの塩類を比較した場合、pH の影響による違いを考慮しなければならない (Caley Jら, 2007)。例えば、酸における皮膚刺激性と眼刺激性は、その塩と比較すると異なると考えられる。これは、OECD HPV プログラム (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) で評価されたホスホン酸化合物 (グループ 1、2、3) カテゴリーにより示される。これらのカテゴリーにおいては、酸と塩における経皮試験及び刺激性試験を別々に検討する。

OECD HPV プログラム (<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv>) の下で評価対象となるグルコナートカテゴリーについては、イオン性化合物などのカテゴリーの場合、対イオンの影響を検討しなければならない (Caley Jら, 2007)。対イオンは、カテゴリーの中核である共通カチオンや共通アニオンよりも重大な懸念の有害性を招く可能性がある (例えば、それ自体が本来有害である金属対イオン)。

こうした状況では、最も低い影響を持つと推定される成分で、物質をグループ化及び評価する有用性は限られる可能性がある。他の場合、対イオンの影響がわずかであるために、評価の際に考慮の必要はないと結論されることもある。

## 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

本章では、類似化合物アプローチとカテゴリーアプローチの報告フォーマットについて述べる。類似化合物アプローチとカテゴリーアプローチの資料は、評価レポートの核心部分であり、本章では、例えば第1章の SIDS 初期評価レポートや、化学物質安全性報告書 (Chemical Safety Report) におけるカテゴリーアプローチの報告方法に関するガイダンスを供給する。1 例を付録 (Appendix) 1 に記載する。

化学物質カテゴリーについては、化学物質カテゴリーのすべてのメンバーが評価レポートの対象となり、それぞれのメンバーについては、すべての関連エンドポイント (物理化学的性状、環境中運命、環境経路、生態毒性、毒性) に関する主要試験のロバスト試験要約書を記載した資料が評価レポートに添付される。

OECD HPV プログラムの経験から、簡単な類似化合物アプローチ (read-across) ではソース化学物質とターゲット化学物質の評価は別々に報告する方が現実的であろう。この場合、ソース化学物質の評価と資料を参考にすれば、下記のガイダンスと関係があるのはターゲット化学物質だけである。万一、ソース化学物質の評価を行わない場合、ターゲット化学物質の評価レポートおよび資料には、ソース化学物質を用いた試験のロバスト試験要約書などの関連データを記載しなければならない。

さらに、IUCLID 5 または OECD 準拠テンプレート (OECD 2006b) が装備された類似の他のソフトウェアを用いて、類似化合物アプローチもしくはカテゴリーアプローチを開発する際、ユーザが最新フォーマットで作成した文書を加え得るソフトウェアに専用フィールドが設けられる。IUCLID 5 を用いた類似化合物の read-across またはカテゴリーの構築・文書化の方法についての専用ガイダンスは、IUCLID マニュアル (EC, 2007) で見ることができる。

### 7.1 類似化合物 read-across の報告フォーマット

#### 1) 類似化合物アプローチの仮説

ソース化学物質として適切な分子構造を記載しなければならない。官能基はすべて確認が必要である。read-across を実施する理由についての考え方を書き留めること。read-across に機械的な理由付けがあれば、ソース化学物質とターゲット化学物質における推定作用様式を記載するとともに、関連があれば投与様式 (経口、経皮、吸入) の影響を記載する。

類似化合物アプローチが適用されるエンドポイントをリスト化する。

#### 2) ソース化学物質

ソース化学物質はできる限り包括的に記載する。ソース化学物質の CAS 番号、名称、構造を書き留める。

## 3) 純度／不純物

関連エンドポイントに及ぼし得る影響など、ターゲットおよびソース化学物質の純度／不純物プロファイルを書き留める。不純物は、物理化学的パラメータ、運命、(生態)毒性にどのような影響を与え、それによって read-across にどのような影響を及ぼすのかについて考察を行う。

## 4) 類似化合物アプローチの妥当性

基本的な物理化学的性状などの入手可能な実験データに基づき、これらの結果から read-across の妥当性をどのように実証するのかについて要約する。ソース化学物質とターゲット化学物質に共通しない官能基が、予測される毒性に影響がないことも、データで示さなければならない。下記の 5) 項に示したデータマトリックスにおける利用可能な実験結果は、read-across の正当性をサポートすべきである。

個々のエンドポイントにおいて、入手可能な試験結果の詳細な考察（すなわち、主要試験の選択、ソース化学物質とターゲット化学物質間の試験結果の変動などについての考察）を、評価報告書（例えば、SIDS 初期評価報告書の 2～4 章あるいは化学物質安全性報告書の 4～7 章）の該当項に添付すべきである。

## 5) データマトリックス

データのマトリックス（エンドポイントに対するターゲット化学物質およびソース化学物質）を作成する（図 5 を参照）。

データマトリックスの各セルには下記の試験結果を記入すること。

- 実験結果
- 実験研究の計画
- 物質の裏付けから得られた read-across（構造的類似性またはその代用）
- (Q)SAR

実験結果が利用可能なら、キースタディの結果をデータマトリックスに示すこと。

図 5 データマトリックス、類似化合物アプローチ

CAS 番号				
化学物質名	[ターゲット化学物質]	[ソース化学物質 1]	[...]	[ソース化学物質 n]
物理化学的データ				
融点				
沸点				
密度				
蒸気圧				

分配係数 (log Kow)				
対水溶解性				
...				
環境中運命および経路				
光分解				
水中安定性				
移動と分布				
好氣的生分解				
...				
環境毒性				
魚類の急性毒性				
水生無脊椎動物の急性毒性				
水生植物の毒性				
...				
哺乳動物毒性				
急性経口				
急性吸入				
急性経皮				
反復投与				
<i>in vitro</i> 遺伝毒性 ・ 遺伝子突然変異 ・ 染色体異常				
<i>in vivo</i> 遺伝毒性				
生殖毒性 ・ 繁殖性 ・ 発生毒性				
...				

個々のエンドポイントにおけるデータギャップの補完方法に関する詳細な考察を、評価レポート（例えば、SIDS 初期評価報告書または化学物質安全性報告書）の該当項に記載すべきである。

## 7.2 化学物質カテゴリー報告フォーマット

### 1) カテゴリー定義とそのメンバー

#### 1.1) カテゴリー定義

## a) カテゴリー仮説

カテゴリーに分類される化学物質の分子構造を記載する。カテゴリーの作成理由に関する仮説の要約を書き留める。カテゴリーの仮説に関連性のある特徴、すなわち化学的類似性（類似化合物）、メンバー間で同時に関連性を引き起こすと考えられる想定メカニズム、特性および（または）活性の傾向。カテゴリーメンバーの官能基は、すべて同定される必要がある。カテゴリーに機械的な理由付けがあれば、各々のカテゴリーメンバーにとって推定される作用様式を記載するとともに、関連があれば投与方法（経口、経皮、吸入）による影響も記載すること。

## b) カテゴリーの適用範囲（AD）

カテゴリーメンバーについて、信頼性の高い推定が可能である値の範囲を特定するセットの包含規則および（または）排他規則を記載する。カテゴリーの境界およびカテゴリーに適用されない化学物質を明記する。例えば、カテゴリーが適用可能な  $\log K_{ow}$  値または炭素鎖長の範囲が挙げられる。包含規則および（または）排他規則に関する正当な理由を、下記の「2) カテゴリーの正当性」で記載すべきである。

## c) 対象エンドポイントのリスト

カテゴリーアプローチが適用されるエンドポイントのリストを作成する。また、一部のエンドポイントにおいて、カテゴリーアプローチがカテゴリー（サブカテゴリー）のメンバーのサブセットにしか適用できないかどうかを示す。

## 1.2) カテゴリーメンバー

カテゴリーメンバーは、できる限りまとめて記載する。すべてのカテゴリーメンバーのCAS番号、名称、化学構造を記載する。

## 1.3) 純度／不純物

カテゴリーエンドポイントへの可能な影響など、カテゴリーの各メンバーにおける純度／不純物プロファイルに記載する。不純物は、物理化学的パラメータ、運命、（生態）毒性にどのような影響があり、それによって read-across にどのような影響が及ぶかについて考察を行う。

## 2) カテゴリーの正当性

入手可能な実験データ（適切な物理化学的データおよびこのカテゴリーを評価するために作成した追加試験の結果など）に基づいて、これらの結果からどのようにカテゴリーの頑健性が実証されるかについて要約する。各エンドポイントにおける傾向の表れなどを挙げる。すべての（サブ）カテゴリーメンバー間で、共通のない官能基が毒性の予測に影響を及ぼさないこともデータで証明すべきである。実験結果が入手可能であれば、下記の3) 項に示したデータマトリックスによって、read-across が正当であることを裏付けるべきである。

個々のエンドポイントにおいての入手可能な試験結果の詳細な考察（すなわち、キースタディの選択、カテゴリーの各メンバー間での試験結果の変動などについての考察）を評価レポート（例えば、SIDS 初期評価報告書の2～4章あるいは化学物質安全性報告書の4～7章）の該当項に記載すべきである。

## 3) データマトリックス

データのマトリックスを作成する（カテゴリーエンドポイント対メンバー）。カテゴリーメンバーを適切な順序（例えば、分子量順）で配列して作成しなければならない（図 6 を参照）。例えば、メンバーの並び替えでカテゴリー中の傾向や推移がわかるようにしなければならない。

データマトリックスの各セルには、下記の試験結果を記入すること。

- ・ 実験結果
- ・ 実験研究の計画
- ・ 物質の裏付けから得られた read-across（構造的類似性またはその代用）
- ・ 傾向分析<sup>15</sup>
- ・ (Q)SAR

実験結果が利用可能であれば、キースタディをデータマトリックスに示す。

図 6 データマトリックス、化学物質カテゴリー

CAS 番号					
化学物質名	[カテゴリーメンバー 1]	[カテゴリーメンバー 2]	[カテゴリーメンバー 3]	[...]	[カテゴリーメンバー n]
物理化学的データ					
融点					
沸点					
密度					
蒸気圧					
分配係数 (log Kow)					
対水溶解性					
...					
環境中運命および経路					
光分解					
水中安定性					
移動と分布					
好氣的生分解					

<sup>15</sup> OECD 準拠テンプレートに使用される用語との間に若干の違いがあるので、そのテンプレートを用いたソフトウェアと最新ガイダンス文書にて自動作成したカテゴリーマトリックスは、いくらかの違いがあると考えられる。例えば、データ要素（試験結果の種類）に関する選択リストには、「傾向分析」という項目はない。その代わりに、「物質の分類に基づく read-across（カテゴリーアプローチ）」という項目が用いられる。

環境毒性					
魚類の急性毒性					
水生無脊椎動物の急性毒性					
水生植物の毒性					
...					
哺乳動物毒性					
急性経口					
急性吸入					
急性経皮					
反復投与					
<i>in vitro</i> 遺伝毒性					
・ 遺伝子突然変異					
・ 染色体異常					
<i>in vivo</i> 遺伝毒性					
生殖毒性					
・ 繁殖性					
・ 発生毒性					
...					

図6の脚注：データが多い物質の場合、データマトリックスは非常に大きくなるので、エンドポイントでグループ化する。

個々のエンドポイントと個々のカテゴリーメンバー（例えば、内挿、外挿、(Q)SAR）さらにデータギャップ補完方法の選択根拠に関して、どのようにデータギャップを補完するかについて、詳細な考察を評価レポート（例えば、SIDS 初期評価報告書の2～4章あるいは化学物質安全性報告書の4～7章）の該当する章に記載しなければならない。

UVCB については、特にカテゴリーの物質数量が大きすぎる場合は、データマトリックスを完成できないことがある。こうした状態では、単一のUVCBのカテゴリーに属する全メンバーに同一方法で適用する単一データセットやテンプレートが開発されることになる。このテンプレートには、どのカテゴリーメンバーの実験データや計算データが存在するかを明記する機能などがあるので、非常にわかりやすい。

## 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

このケーススタディでは、OECD HPV プログラムの下で実施された評価が参考になる。詳細については <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/> (ホスホン酸カテゴリー) を参照のこと。

## 1) カテゴリー定義とそのメンバー

## 1.1) カテゴリー定義

## a) カテゴリー仮説

カテゴリーに分けるべき化学物質の分子構造を記載しなければならない。なぜカテゴリーを作成したかについての仮説の要約を提示する。カテゴリー仮説に関連性のある特徴、すなわち化学的類似性 (類似化合物)、メンバー間で関連性を引き起こすと考えられる想定メカニズム、特性および (または) 活性の傾向。

このカテゴリーでは 1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸 (HEDP) およびそのナトリウム塩とカリウム塩が対象となる。各種塩は酸を特定の pH で中和して調製される。カテゴリーメンバーはすべて HEDP 構造が基本になっているので、最高 5 回まで脱プロトン化することができる。

このカテゴリー仮説は、すべてのメンバーが酸 2809-21-4 の異なるイオン形態をとるという仮説である。主要な仮説は、ナトリウムとカリウムは、検討中の全特性について影響なしという仮説である。特定の pH に希釈された状態で、特定の分種が同一密度であれば、塩は親酸 (parent acid) の挙動とは違いがなく、塩は完全に解離している。したがって、塩の特性 (水媒体で測定または発現、例えば、生態毒性) を直接、親酸に (適切な質量補正をして) 読み替える、またはその逆の読み替えができる。経皮試験と刺激性試験が利用できれば、酸と塩は別々に検討される。

HEDP およびその塩類の特性は、これらイオン化挙動と金属イオンの錯形成に深く関わっている。

## b) カテゴリーの適用範囲 (AD)

カテゴリーメンバーについて、信頼性の高い推定が可能な値の範囲を特定する一式の包含規則および (または) 排他規則を記載する。例えば、カテゴリーが適用できる logKow 値または炭素鎖長の範囲が利用可能である。

カテゴリーは、HEDP およびその可能なナトリウム塩とカリウム塩の全てに適用される。

## c) 対象エンドポイントのリスト

カテゴリーアプローチが適用されるエンドポイントのリストを作成する。また、一部のエンドポイントにおいて、カテゴリーアプローチがカテゴリーのメンバーのサブセットにしか適用できないかどうかを示す。

カテゴリーアプローチが下記のエンドポイントに適用された。

- ・ 解離定数および金属錯化
- ・ オクタノール - 水分配係数
- ・ 吸着
- ・ 生分解
- ・ 水中安定性
- ・ 生物濃縮
- ・ 生態毒性試験
- ・ 哺乳動物毒性（経皮投与を除く）
- ・ 遺伝毒性

酸はその塩よりもはるかに腐食性が強いいため、皮膚刺激性、眼刺激性、経皮毒性にはカテゴリーアプローチを適用しなかった。

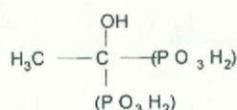
#### 1.2) カテゴリーメンバー

カテゴリーメンバーは、できる限りまとめて記載する。全カテゴリーメンバーのCAS番号、名称、化学構造を記載する。

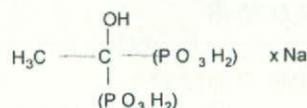
表 1.1 カテゴリーメンバー

物質	CAS 番号
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸	2809-21-4
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、xNa 塩	29329-71-3
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、Na 塩	17721-68-5
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、2Na 塩	7414-83-7
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、3Na 塩	2666-14-0
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、4Na 塩	3794-83-0
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、5Na 塩	13710-39-9
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、xK 塩	67953-76-8
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、K 塩	17721-72-1

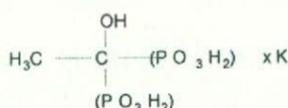
物質	CAS 番号
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、2K 塩	21089-06-5
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、3K 塩	60376-08-1
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、4K 塩	14860-53-8
1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、5K 塩	87977-58-0



1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸  
CAS # 2809-21-4



1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、xNa 塩  
CAS # 29329-71-3



1-ヒドロキシ-1,1-エタン-ジホスホン酸、xK 塩  
CAS # 67953-76-8

### 1.3) 純度／不純物

関連エンドポイントに影響を及ぼす可能性など、カテゴリーの各メンバーにおける純度／不純物プロファイルに記載する。

塩は酸から調製されるので、下記の表 1.2 に示した HEDP 酸の不純物プロファイルもこのカテゴリーにある塩に特有であるが、酸性不純物も塩となって存在すると思われる。実際の割合は製造業者間で若干変動があり、商業的利益のため正確な値は明らかでない。すべてが市販物質として典型的なものである。HEDP は、表 1.2 に掲載するこれらの不純物に加えて、2 種類のホスホン酸を最高で 4%含むが、主要成分ではない。正確な詳細は企業秘密である。

表 1.2 HEDP における不純物特性

CAS 番号	EC 番号	EINECS 名称	分子式	含有量 % w/w
64-19-7	200-580-7	酢酸	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	< 1
7647-01-0	231-595-7	塩化水素	HCl	< .1
13598-36-2	237-066-7	ホスホン酸	H <sub>3</sub> PO <sub>3</sub>	< 4
7664-38-2	231-633-2	オルトリン酸	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	< 2

## 2) カテゴリーの正当性

どのようにしてこれらの結果がカテゴリーの頑健性を実証するかについて、取得した実験データ（適切な物理化学的データおよびこのカテゴリーを評価するために作成した追加試験の結果など）に基づいて要約する。個々のエンドポイントの取得した試験結果に関する詳細な考察を、評価レポート（例えば、SIDS 初期評価報告書）の中の該当する項に記載すべきである。

HEDP およびその塩は、すべて水溶性が高く、LogKow および蒸気圧は低い。水系および生物系におけるこれらの挙動は、これらのイオン化と金属イオンの錯形成に支配される。HEDP およびその 2Na 塩の環境エンドポイント、および HEDP、その 2Na および 4Na 塩の健康エンドポイントに関する測定データが利用可能であった。そこで、データを残りの Na 塩とすべてのカリウム塩に read-across した。

HEDP と 2Na 塩に関するデータから、魚類への急性毒性は低いことがわかったので、その結果を残りの塩に read-across した。また、HEDP と 2Na 塩に関するデータからミジンコ属への急性毒性は低いことがわかったので、その結果を他のカテゴリーメンバーに read-across した。しかし、入手データからは、2Na 塩のミジンコ属に対する慢性毒性は、HEDP よりもはるかに高いことがわかった。この結果と毒性の一般パターンとは一致しなかった。したがって、2Na 塩について試験を繰り返す必要があった（結果はまだ出ていない）。試験によって、2Na 塩に慢性毒性があることが確認されれば、カテゴリーは水生毒性エンドポイントにおいて問題になるかもしれない。HEDP およびその 2Na 塩の藻類に対する毒性のデータから毒性が明らかであるが、これらの影響は、必須栄養素の錯形成によるものであって、真の毒性ではないという証拠がある。この結論はすべてのカテゴリーに適用される。

## 3) データマトリックス

データのマトリックスを作成する（カテゴリーエンドポイント対メンバー）。カテゴリーメンバーを適切な順序（例えば、分子量順）で配列して作成しなければならない。例えば、メンバーの並び替えでカテゴリー中の傾向や推移がわかるようにする。データマトリックスのセルにはデータが入手可能かどうかを示す。また、重要な試験結果を示す。信頼性の高い実験結果が利用できないセルについては、データギャップの補完方法（read-across、傾向分析、(Q)SAR）とその結果を示す。

個々のエンドポイントと個々のカテゴリーメンバーにおけるデータギャップの補完方法に関する詳細な考察は、評価レポート（例えば、SIDS 初期評価報告書）の該当する章に追記すべきである。

物理化学的性状および環境中運命—read-acrossの対象データは黄色で示した。

物質	CAS 番号	対水溶解性	Log K <sub>ow</sub>	蒸気圧	融点	pKa	蒸気圧	Koc	生分解性
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸	2809-21-4	690 g/l:60% w/w 商業生産	-3.52	1.24 × 10 <sup>-9</sup> Pa (推定値)	198~ 199 °C 約 228 °C で 分解	HEDP の 4 つの pKa 値 (0.1 M 硝酸カリウ ムイオン強度) 1.6, 2.7, 6.9, 11.0.	1.24 × 10 <sup>-9</sup> Pa (推定値)	16610	難分解性 (NRB) (測定)
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、xNa 塩	29329-71-3	高い	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、Na 塩	17721-68-5	465 g/kg 溶液	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、2Na 塩	7414-83-7	278 g/kg 溶液	低い	低い	-	-	低い	高い	難分解性 (測定)
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、3Na 塩	2666-14-0	123 g/kg 溶液	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、4Na 塩	3794-83-0	513 g/kg 溶液	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、5Na 塩	13710-39-9	高い	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、xK 塩	67953-76-8	高い	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、K 塩	17721-72-1	高い	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、2K 塩	21089-06-5	高い	低い	低い	-	-	低い	高い	NRB - read-across

ENV/JM/MONO(2007)28

物質	CAS 番号	対水溶解性	Log Kow	蒸気圧	融点	pKa	蒸気圧	Koc	生分解性
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、3K 塩	60376-08-1	高い	低い	低い	.	.	低い	高い	NRB・read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、4K 塩	14860-53-8	高い	低い	低い	.	.	低い	高い	NRB・read-across
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、5K 塩	87977-58-0	高い	低い	低い	.	.	低い	高い	NRB・read-across

生体毒性エンドポイント—read-across の対象データは黄色で示した。

物質	CAS 番号	魚類急性毒性 96 時間 LC50 mg/l	ミジンコ急性毒 性 48 時間 EC50 mg/l	ミジンコ 慢性毒性 22 日間 NOEC mg/l	藻類毒性 96 時間 EC50 mg/l	藻類毒性 NOEC mg/l	微生物への毒性 30 日間 ECO mg/l
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸	2809-21-4	200	167	6.75 (28 日間)	3	13 (14 日間)	>580
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、xNa 塩	29329-71-3	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、Na 塩	17721-68-5	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、2Na 塩	7414-83-7	360	500	0.1	栄養塩 錯形成	3- (14 日間)	960
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、3Na 塩	2666-14-0	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、4Na 塩	3794-83-0	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、5Na 塩	13710-39-9	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、xK 塩	67953-76-8	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、K 塩	17721-72-1	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、2K 塩	21089-06-5	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸、3K 塩	60376-08-1	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い
1-ヒドロキシ-1,1-エタンジホスホン酸	14860-53-8	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩	栄養塩	低い

ENV/JM/MONO(2007)28

物質	CAS 番号	魚類急性毒性 96 時間 LC50 mg/l	ミジンコ急性毒 性 48 時間 EC50 mg/l	ミジンコ 慢性毒性 22 日間 NOEC mg/l	藻類毒性 96 時間 EC50	藻類毒性 NOEC mg/l	微生物への毒性 30 日間 EC0 mg/l
ジホスホン酸、4K 塩					錯形成	錯形成	
1-ヒドロキシ-1,1-エタン- ジホスホン酸、5K 塩	87977-58-0	低い	低い	2Na 塩は再試験	栄養塩 錯形成	栄養塩 錯形成	低い