

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

家庭用品規制法における有害物質の指定方法のあり方に関する研究

家庭用品中の化学物質の毒性情報の収集方法に関する研究

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 井上 薫 室長
協力研究者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 吉崎芳郎 研究員
協力研究者 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 牛田和夫 研究員

家庭用品の特性を考慮した化学物質の毒性情報の収集方法の検討及び家庭用品による健康被害の要因として想定される毒性指標を検討することを目的に、本分担研究を実施した。令和2年度は、前年度に引き続き、毒性情報の収集方法の検討を行った。また、グループ評価に関する現状を調査し、家庭用品に使用される化学物質の安全性評価にグループ評価を活用する場合はどのようにすべきかの提言をまとめた。

毒性情報の収集方法については、「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版 Ver. 2.0）を精査した結果、基本的には化審法のスクリーニング評価で採用されている方法で、情報が十分得られなかった場合は政府向け GHS 分類ガイダンスに示された情報源も調査し収集することを提案した。また、情報を十分得ることができなかった物質あるいは毒性項目によっては、類似構造物質の毒性情報を活用した Read Across 等によるグループ評価や、実試験の実施等の検討を始めることを提案した。入手できる有害性情報の中には、米国の州レベルの評価文書があるが、まずは国際機関及び国レベルの評価文書からの情報を優先的に採用し、専門家の判断により州レベルの評価文書の内容も妥当であると判断された場合のみ、その内容を採用して評価資料とすることが望ましいと考えた。

グループ評価については、信頼性が担保された情報源から得られた既存のグループ評価結果を、その内容の妥当性を検証した上で採用すること、既存のグループ評価結果を活用することができない場合は、当該物質の毒性評価の必要性の高さに応じて、独自にグループ評価を試みることを提案した。また、本検討では、独自のグループ評価における類似物質候補の収集方法を提案とその方法による事例検討を行った。米国における有機ハロゲン系難燃剤に関するクラスアプローチの取組み状況を踏まえると、今後の毒性評価において、評価対象物質の毒性情報が不十分で評価が困難なケースに遭遇したときは、グループ評価の実施方法あるいはデータギャップの穴埋めのために採用するデータの種類等について、必要性に応じ国際的動向をみながら議論が必要になると考えられた。

A. 研究目的

家庭用品の特性を考慮した化学物質の毒性情報の収集方法の検討及び家庭用品による健康被害の要因として想定される毒性指標を検討することを目的に、本分担研究を実施した。

令和元年度は、家庭用品による健康被害の要因として想定される毒性指標を検討した。毒性指標については、評価対象物質を含有する家庭用品の用途や曝露経路（経口、経皮、吸入）及び曝露期間（短期間（単回暴露も含む）あるいは長期間）により、実際に評価すべき指標が異なることが想定される。そのため、まずは評価対象物質の用途とヒトへの曝露形態を明確にした上で、評価すべき指標を決定することが重要である。また、評価が必要な毒性指標は、評価対象物質により、急性毒性、刺激性（皮膚（腐食性含む）及び眼）、感作性（皮膚及び呼吸器）、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性の全てまたはいずれかであると考えられた。用途や曝露経路が特定できない場合や、曝露経路が多岐にわたる場合、または曝露経路を特定できるが評価したい毒性項目の情報が無いあるいは十分でない場合は、本検討で実施したような網羅的な情報収集を行い、入手できた毒性情報に基づき可能な限りの毒性評価を行うことが望ましい。

毒性情報の収集方法の検討については、家庭用品に使用されているあるいは使用されている可能性があるいくつかの物質（REACH規則Annex XVII掲載物質及びAppendix 12 リスト掲載物質の一部）を例として、化審法のスクリーニング評価おける情報収集法を用いて、評価すべきと考えられた上記の毒性指標（化審法の評価対象外である急性毒性や感作性、刺激性を含む）について信頼性が担保された情報を得ることができるかを調査した。その結果、対象とした物質の多くについては、化審法のスクリーニング評価のための方

法と同様の網羅的な情報収集法により各曝露経路、各毒性項目の毒性情報を得ることができた。また、毒性情報が得られなかった物質の一部は、既存のグループ評価結果を活用できる可能性が確認できた。毒性情報が無い場合については、更なる情報収集（毒性項目によってはin silicoツールを活用）を行うことや、場合により類似物質の毒性情報を活用したリードアクロス手法あるいは実試験の実施を検討することが必要になると考えられた。効率的な毒性情報の収集及び評価を実施するためには、評価対象物質の用途やヒトへの曝露経路を明確にし、曝露シナリオを事前に設定することや、既評価情報や有害性評価値（ADI、TDIやRfD, RfC等）を活用して毒性評価することが求められると考えた。

令和2年度は、前年度に引き続き、毒性情報の収集方法の検討を行った。また、グループ評価に関する現状を調査し、家庭用品に使用される化学物質の安全性評価にグループ評価を活用する場合はどのようにすべきかの提言をまとめた。

B. 研究方法

1. 毒性情報の収集方法

（1）具体的な情報収集方法の提案

今年度は、令和2年3月に公表された「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.0）*1）」に示された「3.1. 情報収集の方法」の内容を精査し、List 1~3に挙げられた評価文書等の種類を化審法のスクリーニング評価で活用する優先順位1および2のものと比較した。

（2）州レベルの評価文書等の扱いについて

信頼性が担保された有害性情報とされるものは、基本的には国際機関や各国のリスク評価機関が公表した評価文書等が該当すると考えられる

が、米国では州レベルで化学物質の安全性評価を行っており、その評価文書が公表されている。例えば、カリフォルニア州には California Environmental Protection Agency (CalEPA)があり、その下部組織である The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA)は、有害物質のリスクを客観的、科学的に評価し、公衆衛生と環境を保護・強化するために活動している。OEHHA は、癌、先天異常、生殖毒性を引き起こす化学物質をリスト化し、州民が有害物質に暴露される可能性がある場合は企業から事前に警告する事を義務付けすること等を州法である Proposition 65 (正式名称: the Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986)に規定し、州民の健康と環境の保護を目指している。本検討では、このような州レベルの評価文書等を、家庭用品に用いられる化学物質の有害性評価において評価資料として採用すべきかを検討した。

2. 家庭用品に使用される化学物質の毒性評価のためのグループ評価に関する検討

毒性評価では、評価対象物質に関する信頼性が担保された毒性情報を収集し、それらの情報に基づき各毒性項目の定性的、定量的評価を実施する。物質によっては、全てあるいは一部の毒性項目に関する既存の毒性情報が無いあるいは不十分であるため、必要な評価が困難な場合がある。このような場合、当該項目に関する毒性試験を実施することが選択肢に挙げられるが、近年の潮流としては、動物福祉の観点および試験のコストから、現実的に実施することは第一選択とならない。一方、毒性試験を実施せず、*in silico* 手法や類似物質に関する既存の毒性情報を援用すること(類推、以下 *read across* 又は RA という)によりデータ欠損(ギャップ)の穴埋めを試み、対象物質及び類似物質をグループ化して特定の毒性項目を評価

する取組み(グループ評価)が徐々に発展しつつある。

RA については、OECD「GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS, 2007, 2014」や ECHA「Read-Across Assessment Framework (RAAF) 2014」に詳しく解説・規定されている。RA を実施する場合、どの構造類似物質候補を使用するかは、物理化学特性や生物学的反応性も加味する必要がある。また、このガイダンスでは表 1 に示すアプローチに従い、隣り合う物質(つまり、構造類似性が高い物質)による RA 等を想定しているが、これは、隣り合う物質であれば、物理化学的特性や毒性に関するブレイクポイントあるいはギャップと言われる変曲点が存在する可能性が低いと考えられるためである。しかし、多重結合や枝分かれした化合物の場合、何をもって隣り合う構造類似物質候補とするか、判断が難しい。

グループ評価の第一段階に行う類似物質の選定方法(RA に用いる構造類似物質候補を収集・選択する方法)及び Chemdraw や PubChem 等の化学データベースで類似物とされている化学物質の構造から統計的手法に基づき同一群(同一クラスター)と分類されたものを最終的な構造類似物質候補とする方法は多様であり、一定の方法は確立していない。また、類似物質の妥当性に関する判断は難しく、化学構造の類似性だけでなく、類似物質候補の物理化学的性状や毒性プロファイル、体内動態、毒性発現機序等を総合的に評価した上で、最終的に「妥当な類似物質」を同定し、グループ評価の結論を導くことになる。つまり、OECD のガイダンスに従ってグループ評価を行うのは、毒性情報が豊富な単一の物質の毒性評価とは異なり、より多くの時間を要し、化学構造や毒性、代謝等の各分野の専門家による議論が類似物質候補の選定～グループ評価の最終化までの

各段階で求められるため、比較的規模の大きな取り組みになると考える。したがって、対象物質の評価の必要性の高さを踏まえ、独自にグループ評価するかどうかを判断することが必要となる。

本検討では、家庭用品に使用される化学物質の毒性評価のためのグループ評価を可能とする環境整備の一助として、毒性情報が無いまたは不十分な評価対象物質に遭遇した場合にどのような対応が必要かを提案する。

(倫理面への配慮)

本研究に、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）への対応及び実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要とする内容は含まれていない。

C. 研究結果

D. 考察

1. 毒性情報の収集方法

(1) 具体的な情報収集方法の提案

今年度は、令和2年3月に公表された「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.0））」に示された「3.1. 情報収集の方法」の内容を精査し、List 1~3 に挙げられた評価文書等の種類を化審法のスクリーニング評価で活用する優先順位 1 および 2 のものと比較した。その結果、GHS 分類ガイダンスの方が、収集すべき情報の範囲が広く、スクリーニング評価で収集する評価文書等よりも種類が多いことが明らかになった。スクリーニング評価で収集する有害性情報は、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について*2」に記載されている通り、「収集対象情報源については、基本的に政府向け GHS 分類ガイダンスに掲載されてい

る情報源及びその優先度設定を参考とする。政府向け GHS 分類ガイダンスの List1 等において掲載されている、国際的に信頼性が高いあるいは国内の法規制等に基づく専門家による審査が済んでいるとされる情報源については、優先順位を 1 とし、専門家によるピアレビューがなされていることを考慮し、当該情報源に掲載されている有害性データについては、後述する信頼性評価を基本的に要しないものとする。」として、優先順位 1 及び 2 の情報源を旧版の政府向け GHS 分類ガイダンスに記載された情報源リストを参照に選別したものである。令和元年度改訂版の政府向け GHS 分類ガイダンスでは、収集すべきとされた評価文書等が増えているが、化審法スクリーニング評価のための優先順位 1 及び 2 の範囲の情報源は、国際機関あるいは他国のリスク評価機関による主要な評価文書等をカバーしており、情報源としての数も十分であると考えられる。したがって、家庭用品に使用される化学物質の安全性評価のための毒性情報収集法は、以下の方法で行ってはどうか。

① 評価対象物質の曝露経路を踏まえた安全性評価の対象とする毒性項目について、有害性情報は、まずは化審法のスクリーニング評価のための情報収集法に倣い、優先順位 1 の情報源を対象として調査、収集する。情報が無いあるいは不十分な場合は、優先順位 2 の情報源も調査・収集の対象とする。

② 曝露経路あるいは毒性項目によっては、①の方法で十分な情報を収集できない可能性がある。このような場合は、政府向け GHS 分類ガイダンスの List1 のうち未調査の情報源を調査し、十分な情報を得られた場合は調査を終了する。以上の方法によっても有用な毒性情報が得られない場合は、List 2 の未調査の情報源にも調査範囲を広げ、情報収集する。

③ ①及び②の方法で情報が得られなかった場合は、List 3 の情報源にも調査範囲を広げる。情報を十分得ることができなかった毒性項目によっては、類似構造物質の毒性情報を活用した Read Across 等によるグループ評価や、実試験の実施等の検討を始める。

なお、有害性情報の信頼性評価やデータの扱い方等の詳細は、「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.0）」^{*1}及び「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」を参照すべきと考える。

*1:https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/ghs/GHS_gudance_rev_2020/GHS_classification_gudance_for_government_2020.pdf

*2:<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001f7t0-att/2r9852000001f80q.pdf>

（２）州レベルの評価文書等の扱いについて
前述の通り、米国・カリフォルニア州のCalEPA による Proposition 65 のために作成された評価文書の評価資料としての妥当性を検討した。

Proposition 65 のために作成された評価文書は、例えば、化審法の評価Ⅱにおける 1,3-ジイソシアナト（メチル）ベンゼン（別名トルエンジイソシアネート、TDI）及びその分解物である 2,4-トルエンジアミン（TDA）の評価では、Proposition 65 のための評価書に記載された毒性試験結果等を採用して変異原性等を評価した

(https://www.meti.go.jp/shingikai/kagakubusshitsu/anzen_taisaku/pdf/r02_02_01_02.pdf)。

経口及び吸入経路で化学物質が暴露されたときの一般毒性、生殖発生毒性、変異原性、発がん性を評価し、有害性評価値を求める化審法の評価Ⅱ

において採用する情報源は、基本的にはスクリーニング評価等の前の段階の評価と同じであり、国際機関又は国レベルの評価機関による評価文書等が対象となる。しかし、TDI, TDA の人健康影響評価では、専門家である委員からの提案により、CalEPA の評価文書も採用することとなった。

CalEPA の評価文書の信頼性、妥当性について評価した情報はないが、内容によっては CalEPA の評価文書を採用すべきではないと判断される可能性がある。したがって、家庭用品に使用される化学物質の安全性評価において、評価対象物質に関する評価文書が、CalEPA 等の州レベルの評価機関からも公表されていた場合は、まずは国際機関及び国レベルの評価文書からの情報を優先的に採用し、専門家の判断により州レベルの評価文書の内容も妥当であると判断された場合のみ、その内容を採用して評価資料とすることが望ましいと考えた。

2. 家庭用品に使用される化学物質の毒性評価のためのグループ評価に関する検討

（１）既存のグループ評価による評価情報の活用
OECD による SIDS Initial Assessment Report (SIAR) は、政府向け GHS 分類ガイダンス(Ver. 2.0)において情報源ランク List 1、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」において優先順位 1 の情報源として挙げられ、信頼性が担保された評価情報である。SIAR の一部には、RA によりグループ評価した結果が含まれている(OECD Existing Chemicals Database: <https://hpcvchemicals.oecd.org/ui/ChemGroup.aspx>)。2021 年 3 月時点で、120 カテゴリーの評価結果が公表されている。これらのカテゴリー評

価について、各カテゴリーの **Category Justification** または **Category Rationale** における記載中に多用されている物理的・化学的性状に関する 8 つの用語をキーワードとして抽出し、分析した。キーワードの出現頻度を分析した結果、化学物質をグループ化しカテゴリーを作る場合の根拠として、構造類似 $\geq$ 物理化学的特性 $>$ 分解類似 $\geq$ 代謝類似 $>$ 機能類似 $>$ 易分解性 $>$ 易反応性 $>$ 成分類似性の順となり、多くのカテゴリーで、カテゴリー化の根拠として重視されていたのは、化学構造と物理化学的性状の類似性であることがわかった。また、代謝等により生成された分解物・代謝物が同じあるいは類似であることや、代謝物の作用が類似していること等も、カテゴリー化の根拠となっていた。しかし、一部のカテゴリーを精査した結果、体内動態の詳細情報があつた方がカテゴリー化の妥当性がより明確となると考えられたもの（例：Dibutyltins, 及び Monobutyltin）、カテゴリー内の一部の物質の物理化学的性状が類似と考え難いもの（例：Xylenes（異性体間で p-xylene のみ融点が高い））が認められた。

このような信頼性が担保された情報源から得られる既存のグループ評価結果があり、家庭用品の評価対象物質がそのグループに含まれることが確認できるあるいはグループに含むことが化学的にも毒性学的にも妥当だと判断された場合は、そのグループ評価結果（毒性情報及び評価結果）をそのまま使うことを提案する。ただし、その際は、信頼できる情報源であっても念のため化学構造、物理化学的性状、毒性等に関する記載内容を精査し、既存の評価結果の妥当性を確認した方がよい。評価対象物質によっては、家庭用品としての用途に基づく曝露経路に関して、あるいは評価が必要な一部あるいはすべての毒性項目に関して、既存のグループ評価情報から毒性情報

や評価結果を得ることができない場合が想定される。このような場合は、新たに関連する毒性情報の収集を試み、曝露経路及び毒性項目毎にグループ評価が可能かを最初から検討することになる。

（２）独自のグループ評価の試験的实施

評価対象物質について、既存のグループ評価結果を活用することができない場合は、当該物質の毒性評価の必要性の高さに応じて、独自にグループ評価を試みることを検討してはどうか。ただし、前述の通り、独自のグループ評価は、構造類似物質候補の検索から最終的な類似物質の同定及びグループ評価による毒性評価結果の妥当性判断まで、時間や専門家による妥当性判断のための議論が十分必要であることや、妥当性判断の結果、期待する毒性評価を完結できない場合があることを事前に理解しておかなければならない。

独自にグループ評価を試みる場合、第一段階として構造類似物質候補の検索・収集から始める必要がある。候補物質の検索方法には、現在までに定法は確立されていない。そこで、本研究では既存の複数の化学構造検索ツールやデータベースを活用した構造類似物質候補の検索方法を、家庭用品に使用されることが確認できた 3 物質を事例として検討した。その検討結果の概要を以下に報告する。

<方法>

対象物質

構造類似物質候補の検索方法を確立することを目指した本検討の対象物質として、以下の 3 物質を選択した（表 2）。

1) CAS No. 143-08-8

1-ノナノール (1-nonanol)

2) CAS No. 103-95-7

2-メチル-3-(p-イソプロピルフェニル)
プロピオンアルデヒド (cyclamen
aldehyde)

3) CAS No. 75-57-0

テトラメチルアンモニウムヒドロキシ
ド (tetramethyl ammonium hydroxide,
TMAH)

欧州での 1) の用途としては、塗料やコーテ
ィング剤、接着剤、香料、空気清浄剤等の様々な
製品に使用されていることが確認された

([https://echa.europa.eu/substance-information/
-/substanceinfo/100.005.076](https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.005.076))。また、2) につい
ては、石鹼や化粧品香料 (化学工業日報社) ある
いは空気清浄剤や洗剤等に使用されていること
が確認できた

([https://echa.europa.eu/substance-informatio
n/-/substanceinfo/100.002.874](https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.002.874))。3) については、
合成試薬として用いられることが多いが、再生繊
維やポリエステル繊維の表面処理剤、粘土の解膠
剤、二次電池用アルカリ電解質などに応用されて
いる(NIH, PubChem)。

構造類似物質候補の検索方法

構造類似物質候補は、毒性エンドポイントを
どこに置くかによって変わってくる可能性があ
るが、本研究ではまずは毒性エンドポイントの特
定せず「類似した化合物は似た性質を持つ
(similar property principle)」との考えから、化
学構造が類似する物質の収集を基本とした。構造
類似物質候補の収集は、はじめに一般的に化学物
質検索に用いられる下記の①~⑤の 5 種類の DB
を活用した。その結果収集された類似物質候補に
ついて、CAS 番号が不明であったり、複合物や
金属塩・同位体などが多く検索され、③の

ChemACE によるクラスター解析で No Cluster
となる場合には、⑥~⑦を加えた DB による類似
物質候補収集を試みた。

【使用したデータベース】

- ① Search for analogue substance candidates ;
PubChem (U.S. National Library of Medicine)
- ② Search for analogue substance candidates ;
SciFider (Japan Association for International
Chemical Information Acronym)
- ③ Statistical analysis by cluster analysis ;
ChemACE (U.S.EPA)
- ④ Structural drawing ; ChemDraw ver.18.2
- ⑤ Search for candidates for analogue substance
candidates with similarity ; OECD
QSAR Toolbox(Ver.4.3.1)
- ⑥ Ecotoxicity prediction system ; KATE
(Ecological Toxicity QSAR, Kashinhou Tool
for Ecotoxicity, National Institute for
Environmental Studies)
- ⑦ Similar Chemical Structure Search ;
SIMCOMP (KEGG, Kyoto University
Bioinformatics Center)

本研究では構造類似性の判断を行うにあたり、
物質の物理化学的情報だけでなく、化合物を
構成する元素の結合状態に基づく統計解析的手
法のクラスタリング (クラスター解析) を行っ
て類似性を判断することとした。クラスター解析
には上記③ChemACE (U.S.EPA) を用い、EXCEL
で化合物を Smiles 表記し、CAS 番号の付与と物
理化学的性質も加えたテキストファイルとして
入力した。クラスター解析の結果、対象物質の同
一 Cluster として出力された物質を構造類似物
質候補として取り扱うこととした。

<結果>

1) 1-ノナノール (1-nonanol)

本物質は炭素数 9 の直鎖のアルコールである。この物質の構造類似物質候補を PubChem で検索すると 977 物質が Similarity として得られ、一方 SciFinder では類似度： ≥ 99 で 240 物質が得られる。その中で混合物、枝分かれ、多重結合を除くと PubChem で 9 物質、SciFinder で 17 物質となった。両者に共通でカウントされた C6~C12 (表 3) の物質については、構造類似物質候補として収集できると考えられた。また、ChemACE によるクラスター解析でも表 3 に示した C6~C12 のアルコールは同一クラスターであった。このため、C9 の両側の C6~C8 及び C10~C12 の範囲の物質について情報を収集することによって本物質 (C9) の RA による毒性評価が可能と考えられた。

2) 2-メチル-3-(p-イソプロピルフェニル)プロピオンアルデヒド (cyclamen aldehyde)

本物質はベンゼン環の p-の位置にメチル基とプロピオン基がついて、簡潔な化学構造を有する。ベンゼン環の配位位置やプロピオン基に数多くの種類があるため、見た目の化学構造からはどれを構造類似物質候補として RA するのが適切なのか判断が難しい。本物質について PubChem 及び SciFinder で構造類似物質候補を検索し、収集された物質は 24 種類であった。これらを ChemACE でクラスター解析を行った結果、Cluster1、Cluster2、Cluster3 と No Cluster に分類された。本物質は Cluster2 に属し、その他 15 個の化学物質が同一クラスターに属した(図 1)。

図 2 は ChemDraw で構造類似物質を検索し、クラスター解析を行った結果である。本ソフトでは類似物質候補の検索数は 14 個と少なく、同一

クラスターの物質は 8 個であり、PubChem、SciFinder で検索した場合と異なる化合物は 1 種類のみであった。

以上の結果より、本物質については、①~④の DB とクラスター解析により対象物質と同一クラスター(図 1 のクラスター2 及び図 2 のクラスター1) となった 16 物質については、構造類似物質候補として RA による毒性評価のための有害性情報収集の対象に挙げることが可能であると考えられた。

3) テトラメチルアンモニウム=ヒドロキシド (tetramethyl ammonium hydroxide, TMAH)

本物質は最もシンプルな第四級アンモニウム塩で、合成試薬や表面処理剤として使用される。PubChem、SciFinder で構造類似物質候補を検索すると、各々19 物質と 12 物質得られた。次に CAS 番号がない物質と金属塩を除いて、これら構造類似物質候補を ChemACE でクラスター解析を行うと、図 3 に示すように本物質は類似構造物質が存在しない No Cluster となった。よって PubChem、SciFinder で収集した物質のクラスタリングでは構造類似物質候補を求めることはできなかった。

しかし TMAH は水中では水酸基が電離してテトラメチルアンモニウムイオンとして存在することから、塩類や金属塩の情報により RA ができると見込まれたため、類似度の指標となる Tanimoto 係数を参照できる KATE 及び SIMCOMP を用いて、構造類似物質候補の選定・収集を行った。その結果を図 4, 5 に示す。収集した構造類似物質候補の中には、類似度が 0.8 未満である物質が含まれていた。一般的に、類似度は 0.8 以上が望ましいとされているが、本検討においては、各候補の化学構造を評価した結

果、類似度 0.6 以上の候補を選択することが好ましいと考えた。また、この段階では幅広く構造類似物質を選定し、物性や毒性等の評価結果をふまえて改めて類似性の精査を行うことが望ましいとの考えから、図 4 及び 5 に示した構造類似物質候補については、RA による毒性評価のための有害性情報収集の対象に挙げることが可能と考えられた。

<考察及び結論>

毒性情報のない物質の物理化学及び毒性データに基づく類推による評価を行うため構造類似物質候補の収集・選択法の定式化を試みた(図 6)。一連の手順として

Step1. PubChem・SciFider による構造類似物質候補の収集と CAS と Smiles の調査

Step2. ChemACE によるクラスタリング

Step3. 同一クラスターとなる物質の妥当性評価とデータ整理

これらの工程を行うためには何れの物質も CAS 番号を有することが不可欠となる。

一部の化学物質については構造類似物質候補の収集は行えるが、ChemACE によるクラスタリングで No Cluster となり構造類似物質候補が存在しないというソフトによる判断が得られる場合もある。このような物質には、

Step4. 生態毒性予測システム KATE 及び SIMCOMP(入力はモルファイルか Smiles)

を用いて、新たに物質の収集を行い、類似度の計算値を参照して、構造類似物質候補の選定・収集を行えることが判明した。

以上のとおり、今回対象とした 3 物質については、本検討で確立した方法による構造類似物質候補の収集・選択が有効であると判断された。

なお、今回検討した 3 物質について、OECD が開発した QSAR Toolbox でも構造類似物質候補の収集・選択を検討した。しかし、本ツールを用いる場合は毒性エンドポイントを特定する必要があったため、最終的に、本検討では採用しなかった。

“類似性”の概念は化学・毒性分野では様々な問題解決に利用されている。今回使用した DB の規模や内容(DB の物質の数、種類等)及び解析ソフトのアルゴリズムは明らかではなく、各ソフトで得られた類似度には差が生ずるという課題があった。しかし、本検討で用いた複数の DB 及びソフトから得られるすべてのデータから総合的に判断することにより、RA による毒性評価に供するための構造類似物質候補として妥当な物質を選定可能と考えられた。本検討で提案した構造類似物質候補の検索・収集のための一連の手順を、実際の家庭用品に使用される化学物質のためのグループ評価に活用する場合は、様々な構造的特徴を有する物質を対象に適用することになる。そのため、本手順がフィットしないケースがあった場合は、その都度、当該物質に適した方法を検討することになるだろう。

(3) 独自のグループ評価の試み

上記の検討で対象とした 1) 1-ノナノールについては、得られた構造類似物質候補(C6~C8 及び C10~C12)の毒性情報を収集した後、試験データの信頼性を評価してマトリックス化し、一般毒性(反復投与)、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関する RA を活用したグループ評価を試みた。また、当該物質については OECD により既にグ

グループ評価の事例検討*が行われていたため、その評価結果との比較も行った。

一般毒性（反復投与）、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関して得られた試験データをマトリックス化したものを表 4～6 に示す。一般毒性については C6（ラット及びイヌ）、C7（ラット）及び C12（ラット）について経口暴露の情報があり、NOAEL は 370～2000 mg/kg/日の範囲であった。また、経口暴露による生殖発生毒性については、C7 と C12 のラット反復投与毒性試験と生殖発生毒性スクリーニング試験の併合試験及び C6 と C8 のラット出生前発生毒性の情報が得られ、各々の NOAEL は 1000、2000 及び 200、130 mg/kg/日であった。遺伝毒性については、C6、C7、C8、C10、C12 の復帰突然変異試験、C7 の染色体異常及びマウスリンフォーマ試験、C12 の小核試験がいずれも陰性であった。以上の結果から、このグループ（C6-C12 の直鎖飽和アルコール）の一般毒性（反復投与）及び生殖発生毒性に関する NOAEL は各々 370、130 mg/kg/day であり、遺伝毒性は陰性であると考えられた。

n-アルカノール（直鎖飽和アルコール）のラット 90 日間反復投与毒性については、RA によるカテゴリーアプローチを使った毒性評価の事例研究が報告されている（OECD, 2017*; Schultz et al., 2017）。ソース化合物（構造類似物質）を C5 および C6、ターゲット化合物（評価対象物質）を C7～C13（C5:1-ペンタノール、C13:1-トリデカノール）とし、著者らは C5 および C6 の 90 日間の経口反復投与毒性の NOAEL 値は 1000 mg/kg/day であると結論付けている。この事例研究ではラットの試験のみを対象としていたが、我々の検討では、イヌの試験情報も含めて評価した結果、NOAEL は 370 mg/kg/day となった。OECD の事例研究には、C11 のラット

90 日間反復投与毒性試験に関する情報を採用していたが、引用元として記載されていた ECHA からは、現在は当該情報が得られない状態だった（2020 年 6 月 1 日にアクセス）。したがって、我々の検討においては、当該の C11 に関する毒性情報は使用しなかった。

1-ノナノール及びその構造類似物質は、化学構造が単純で、炭素鎖の長さが異なるだけの単純な化学構造であったため、物性や毒性も類似であると考えられ、RA によるグループ評価が比較的容易にできたが、分岐構造を有するなど構造が複雑になると、化学的及び物性的並びに毒性学的に構造類似物質が妥当性であるということが難しくなる。したがって、グループ評価は評価対象物質によっては容易ではないことを認識しなければいけない。

*<http://www.oecd.org/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=KIIdFut4wxqQ6FHAblal2KgmshzSffDW-aUUDZeI6aNo,&dl>

（4）米国における有機ハロゲン系難燃剤に関するクラスアプローチに関する取組み

米国 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine（以下、全米アカデミーズ）は、2019 年に報告書「A class approach to hazard assessment of organohalogen flame retardants」を公表した。この報告書（以下、本報告書とする）の背景は、米国において、消費者団体等から非ポリマー系添加剤である有機ハロゲン系難燃剤（OFR）を含有する複数の製品（乳児～小児用製品、布張り家具、マットレス及びプラスチック製の電子機器外包）を the Federal Hazardous Substances Act (FHSA; 連邦有害物質法)の下で禁止することを求めた請願（2015 年）を受け、Consumer Product Safety

Commission (CPSC; 消費者製品安全委員会)は、化学物質クラスに基づき OFR の有害性評価を実施するためのスコーピングプランを作成するよう、全米アカデミーズに依頼したことにある。全米アカデミーズは Committee to Develop a Scoping Plan to Assess the Hazards of Organohalogen Flame Retardants (有機ハロゲン系難燃剤有害性評価のためのスコーピングプラン作成委員会)を招集し、事例検討を含む本報告書を作成した。

委員会が推奨するスコーピングプラン (判断樹)を図 7 に示す。

本報告書によると、判断樹の最初のステップでは、対象の化学物質に関するクラスアプローチが CPSC の有害性評価に有効かどうかを判断することである。この過程では、同じクラスに含もうと考えている候補の化学物質群について、化学構造、物化性状、生物活性に基づき、単一のクラスを設定できるか、クラスを構成する物質をすべて単一クラスとして評価できない場合はサブクラスを設定する必要があるか、あるいは対象物質をグループではなく個別に評価すべきかどうか判断することが含まれる。最良のクラスアプローチとして、可能な限り広くサブクラスを定義することが有害性評価のためには有用であるとしている。クラスアプローチが実行可能である場合、第 2 のステップでは、文献を調査して毒性データ (ヒト、動物、in vitro、及びその他の関連試験からのデータ) の入手可能性を判断し、評価すべき適切な毒性項目を特定する。特定の毒性項目について関連データが入手可能な場合、第 3 のステップでは、必要なデータを抽出、評価、統合してクラス又はサブクラス全体に関する有害性評価を行い、場合によっては更なる評価のためのアクション (新しいデータを作る、(サブ) クラス編成を変更する、行政判断を下す等) を決定する

ことである。

前述の委員会は、161 物質ある ORF についてリストアップし、各々の類似性を評価した。その結果、ORF は単一クラスでは評価できず、14 のサブクラスに分けて評価することが望ましいと判断した。サブクラスの中には、同時進行している別研究で対象としている

Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate(TDBPP)及び bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BBBP)を含むポリハロゲン化有機リン酸エステルがあり、本報告書の中で事例検討していた(後述)。

結論として、前述の委員会は、本報告書の中で、個々の化学物質を評価する従来のアプローチと比較して、クラスアプローチは効率を高めコストを下げる可能性が高いとし、OFR と同程度の物質数の化学物質群に対しては実用的であると考え、CPSC にクラスアプローチ実施を推奨していた。また、同委員会は、クラスアプローチの実施には、new approach methodologies (NAMs : つまりコンピュータによるモデリングやヒト及び動物の細胞や組織を用いた in vitro 試験、ゼブラフィッシュ等を用いた代替法等)の結果を採用しなければ、時間とコストがかかり有害性評価を進めることが困難となるため、CPSC に NAM データを採用するかどうか決定する必要があることを提示した。

サブクラス設定までの方法の概要及びポリハロゲン化有機リン酸エステルに関するクラスアプローチの事例検討

本報告書では、クラスアプローチの事例検討が 2 例実施されていた。そのうちの一つ、ポリハロゲン化有機リン酸エステル類の事例検討の概要を、今後のグループ評価実施の参考のために以下に示す。

委員会では、最初に OFR として使用されているか、使用することを提案されている化学物質を特定しリスト化した。OFR のリストアップは、Eastmond による CPSC への書簡、デンマーク環境保護庁、英国環境庁、WHO 国際化学物質安全性計画 (IPCS)、欧州食品安全機関 (EFSA)、米国消費者製品安全委員会 (TERA)、米国環境保護庁 (EPA) による文書を含む複数の情報源から抽出し分析した。この分析により、難燃性として機能的用途を持つ 161 種のハロゲン化化学物質を特定した。次に、米国 EPA のダッシュボード*等の情報源を使用して化学物質の名称、CAS 番号及び構造を検証し、さらに構造を単純化し (脱塩、無機物や混合物の除去等)、物質の重複を除き、各物質の化学構造を QSAR 解析にすぐ供することができる状態にした。このプロセスにより、148 物質の「Seed (シード)」物質を特定した。シード物質を無償の QSAR モデルである OPEn structure-activity/property Relationship App (OPERA) (v2.0) を使って QSAR 解析した。QSAR 解析では、物理化学的性状、環境動態、エストロゲン及びアンドロゲン受容体活性や急性毒性 (経口) を含む各種毒性エンドポイントについて予測した。

次に、シード物質の構造類似物質 (構造類似性の指標である谷本係数 80% 以上の物質等) を検索・収集し、シード物質及び構造類似物質群 (拡張セット) のケミカルスペースを QSAR 解析等で分析した。最終的に、委員会は、シード物質は構造類似性や生物活性に共通点がないと判断した。したがって、委員会は単一のクラスではなく、複数のサブクラスを設定して OFR を評価することにした。サブクラスは、Chemoinformatics (ケモインフォマティクス: 化学情報学的) アプローチにより、シード物質の化学種 (構造) 及び生物活性 (核内受容体を介したシグナル経路やステロ

イド産生における酵素作用等) に基づき、161 種の OFR 化学物質に対し 14 のサブクラスを作成した (本報告書の Table 3-1 及び 3-2 参照)。サブクラス設定までの方法の詳細は、本報告書の Appendix B を参照。

*米国 EPA が構築した化学物質の物化性状、環境動態、曝露、用途、in vivo 毒性、in vitro バイオアッセイに関する情報を統合したオンラインツール。875000 物質以上の化学、毒性学、暴露情報を収載し、本ツールに収載されたデータやモデルを使えば、追加試験が必要な物質の同定や消費者製品カテゴリーごとの化学物質の検索等が可能である。

<https://comptox.epa.gov/dashboard>

ポリハロゲン化有機リン酸エステルの子クラスには、22 物質が同定された (本報告書の Table 3-3 参照)。委員会がこのサブクラスを事例検討のために選択したのは、サブクラス設定後に実施した毒性に関する文献調査において、各物質の CAS 番号毎に毒性情報 (特に慢性毒性、生殖発生毒性、変異原性、発がん性) を調査した結果、従来の哺乳動物を用いた毒性試験や疫学調査データに加え、NAM データも存在し、比較的多くの情報を入手できたため、クラスアプローチにおける有害性評価のスコーピングプランの様々な側面を説明できるためである。

本サブグループの遺伝毒性、慢性毒性、ヒト疫学データ、発生毒性、ゼブラフィッシュの催奇形性及び発達神経毒性に関するデータは、本報告書の Table 3-4~3-8 に、ゼブラフィッシュと哺乳類の発生毒性の概要は Table 3-9 に示されている。ここでは結果の詳細は述べないが、委員会による本サブクラスに関する結論は、本サブクラスの有害性評価を進めるには、遺伝毒性、発がん性、発生

毒性について分析結果を統合することが必要であるとしている。また、委員会は、発生毒性については、このサブクラスが最も試験・研究が実施され情報が多いと考えている。妊娠ラットへのTDCPP, TCEP, TCPP, TDBPPの経口投与によっては催奇形性や発達神経毒性は生じなかったが、ゼブラフィッシュの試験では一部またはすべての物質について陽性結果が出ていたことから、本サブグループのOFRは発生毒性を有することが示唆される。物質によって発生毒性試験の結果が異なること等、本サブクラス内の毒性について一致しない点があるが、この様にサブクラス内でデータが一致しない場合は、薬物動態や毒性機序等の分析、NAM試験や課題解決に必要な動物試験の実施や疫学データの分析等による新たなデータ生成、クラスの再編成、データがない物質に対して同じクラス内でみられた有害性を当てはめることによる行政判断(人健康を守るデフォルトで評価し、データ生成を奨励することができるという利点がある)を行うことが提案されている(本報告書のTable 3-17参照)。

以上、米国における有機ハロゲン系難燃剤に関するクラスアプローチに関する取組みについて、概要を示した。国内での家庭用品に使用される化学物質の有害性評価において、グループ評価が必要になった場合に、参考となる方法論の一つになると考えられるが、この米国で実施されたクラスアプローチと同様の方法を採用するには、QSAR等の様々な解析モデルを使用するため、ケモインフォマティクスの専門家が必要となることに留意が必要である。現在までに、国内における化学物質の有害性評価には、変異原性を予測するQSAR解析結果を除き、NAMデータは毒性評価のキーデータとして採用されていない。しかし、今後の家庭用品に使用される化学物質の毒性評価にお

いて、評価対象物質の毒性情報が不十分で評価が困難なケースに遭遇したとき、グループ評価の実施あるいはデータギャップの穴埋めのためのNAMデータの採用等について、国際的動向をみながら必要に応じ議論が必要になると考えられた。

E. 結論

今年度の本分担研究では、評価対象物質毎に家庭用品の用途とヒトへの曝露形態に基づき評価すべき毒性指標(急性毒性、刺激性(皮膚(腐食性含む)及び眼)、感作性(皮膚及び呼吸器)、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性の全てまたはいずれか)を特定し、基本的には化審法のスクリーニング評価で採用されている方法で、情報が十分得られなかった場合は最近改訂された政府向け GHS 分類ガイダンスに示された情報源も調査し毒性情報を収集することを提案した。また、グループ評価が必要となった場合の対応法(既存のグループ評価結果の採用または独自のグループ評価の実施)を提案した。既存のグループ評価結果を活用することができない場合は独自にグループ評価を試みることを選択肢となり、構造類似物質候補の検索・収集から始める必要がある。本検討で示した具体的な構造類似物質候補の検索・収集方法やグループ評価の事例は、今後のグループ評価実施の参考になると考えられた。また、海外での動向を参考に、グループ評価実施のための新たな分野の専門家の採用やデータギャップの穴埋めのための NAM データの採用等について、必要性に応じ議論が必要になると考えられた。

来年度は、家庭用品による事故で頻繁に問題となる皮膚感作性の定量的評価法及び海外での家庭用品の有害性評価における毒性学的懸念の闡

値 (TTC)の活用に関する現状調査を行い、家庭用品のための有害性評価における活用可能性を検討する。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

吉崎芳郎，牛田和夫，甲斐 薫，松本真理子，
井上 薫，山田隆志，広瀬明彦．一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用－構造類似物質候補の収集・選択法の確立（ポスター発表）．第47回日本毒性学会学術年会．2020年6月29日-7月1日．Web開催．

牛田和夫，甲斐 薫，吉崎 芳郎，松本 真理子，
井上薫，山田 隆志，広瀬明彦．一般化学物質のスクリーニング評価におけるリードアクロスの適用－ノナン－1－オール(C₉H₂₀O)の人健康影響評価（ポスター発表）．第47回日本毒性学会学術年会．2020年6月29日-7月1日．Web開催．

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 化学カテゴリーのマトリクス化とデータギャップ穴埋めのための方法
(OECD: Guidance on Grouping of Chemicals, 2014)

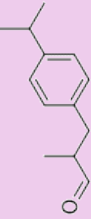
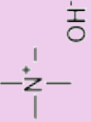
	化学物質 1	化学物質 2	化学物質 3	化学物質 4	データギャップ穴埋めのための方法
化学構造	XXX	XXXX	XXXXX	XXXXXX	
特性 1	●	→	●	→	SAR/read-across
特性 2	●	→	○	●	内挿 (補間)
特性 3	○	→	●	○	外挿
活性 1	●	→	●	○	SAR/read-across
活性 2	●	→	○	●	内挿 (補間)
活性 3	○	→	●	○	外挿

● : データあり、○ : データなし

表 2 構造類似物質候補の検索方法を確立するための事例検討 (対象物質とその物性、毒性情報の有無、化学構造)

化合物名	CAS No.	分子式	分子量 g/mol	logP	pKa	融点 °C	沸点 °C	溶解度 mg/mL	密度	用途	変異原性情報の有無	生殖毒性情報の有無	遺伝毒性情報の有無	一般毒性情報の有無
1-nonanol	143-08-8	C ₉ H ₂₀ O	144.25	3.77	16.84	-5	213.3	1	0.8279	界面活性剤、消泡剤、香料原料等	×	×	×	×
Cyclamen aldehyde	103-95-7	C ₁₃ H ₁₈ O	190.28	2.03	14.83	-44.6	157	5.9	0.8153	石鹸、化粧品香料等	×	○	○	×
Tetramethyl ammonium hydroxide (TMAH)	75-59-2	C ₄ H ₁₃ NO	91.15	-2.47	-	-	-	1000	1.016	再生繊維やポリエステル繊維の表面処理剤等	×	×	○	△

注) ○ : データあり、△ : データ不十分、× : データなし

1-nonanol	cyclamen aldehyde	tetramethyl ammonium hydroxide (TMAH)
		

← 対象物質の構造式 (ピンクで示す)

表 3 1-nonanol の構造類似物質候補

物質名	化学式	分子量 g/mol	Smils	CAS	LogP	融点 °C	沸点 °C	溶解度 mg/mL	密度
1-nonanol	C ₉ H ₂₀ O	144.25	CCCCCCCCCO	143-08-8	3.77	-5	213.3	0.14	0.8279
1-hexanol	C ₆ H ₁₄ O	102.17	CCCCCO	111-27-3	2.03	-44.6	157	5.9	0.8153
1-heptanol	C ₇ H ₁₆ O	116.2	CCCCCO	111-70-6	2.62	-34.6	175.8	1.67	0.8219
1-octanol	C ₈ H ₁₈ O	130.229	CCCCCCCCO	111-87-5	3.00	-14.7	194.7	0.54	0.8262
1-decanol	C ₁₀ H ₂₂ O	158.28	CCCCCCCCCO	112-30-1	4.57	6.9	229	0.037	0.8297
1-undecanol	C ₁₁ H ₂₄ O	172.31	CCCCCCCCCO	112-42-5	4.72	19	243	0.019	0.8298
1-dodecanol	C ₁₂ H ₂₆ O	186.33	CCCCCCCCCO	112-53-8	5.13	24	259	0.004	0.831

表4：反復投与毒性

	Chemical Name	CAS No.	Species/ Duration	Route	Dose	NOAEL/LOAEL	Findings (adverse effect)	D-value	Class	Ref.
C6	1-Hexanol	111-27-3	Rat, 13 weeks	Diet	0.25, 0.5, 1.0 %	NOAEL: >= 1% (1127 mg/kg/d)	No adverse effects	>= 2.8	Out of class	OECD 2006
			Dog, 13 weeks	Diet Capsule	0.5, 1.0 % 1000 mg/kg	NOAEL: 1% (370 mg/kg /d) LOAEL: 1000 mg/kg/d	1000 mg/kg/d: death(3/4), severe inflammation of the upper gastro- intestinal tract and testicular atrophy and decreased oogenesis	0.93	Out of class	OECD 2006
C7	1-Heptanol	111-70-6	Rat Male: 2 weeks before mating until sacrifice (at least 5 weeks) Female: 2 weeks before mating-PND 5	Gavage	100, 300, 1000 mg/kg/d	NOAEL: >= 1000 mg/kg/d	No adverse effects	>= 1.7	Out of class	NICNAS 2014b
C8	1-Octanol	111-87-5	-	-	-	-	-	-	-	-
C9	1-Nonanol	143-08-8	-	-	-	-	-	0.93 (RA from C6)	Out of class	-
C10	1-Decanol	112-30-1	-	-	-	-	-	-	-	-
C11	1-Undecanol	112-42-5	-	-	-	-	-	-	-	-
C12	1-Dodecanol	112-53-8	Rat Male: 41-45 days Female: up to 54 days (Premating exposure: 14 days)	Diet	1500, 7500, 30000 ppm	NOAEL: 30000 ppm (2000 mg/kg/d)	No adverse effects	>= 3.3	Out of class	OECD 1995

表5：生殖発生毒性

	Chemical name	CAS no.	Species/ Duration	Route	Dose	NOAEL/LOAEL	Findings	D-value	Class	Ref.
			Rat Gestation day 1-19	Inhalation	3500 mg/m ³ /d	NOAEL: 3500 mg/m ³ (758.3 mg/kg/d)	No adverse effects	>= 0.76	Out of class	NICNAS 2014a
C6	1-Hexanol	111-27-3	Rat Gestation day 6-15	Gavage	200, 1000 mg/kg bw/d	Maternal LOAEL: 1000 mg/kg/d NOAEL: 200 mg/kg/d Developmental/ Teratogenic NOAEL: >= 1000 mg/kg/d	1000 mg/kg bw/day (maternal): Clinical signs of toxicity and reduction in bodyweights	0.20	4	NICNAS 2014a
C7	1-Heptanol	111-70-6	Rat Male: 2 weeks before mating until sacrifice (at least 5 weeks) Female: 2 weeks before mating-PND 5	Gavage	100, 300, 1000 mg/kg/d	NOAEL: >= 1000 mg/kg/d	No adverse effects	>= 1.0	Out of NICNAS class	2014b
C8	1-Octanol	111-87-5	Rat Gestation day 6-15	Gavage	130, 650, 975, 1300 mg/kg/d	Maternal LOAEL: 130 mg/kg/d NOAEL: ND Developmental/ Teratogenic NOAEL: >= 1300 mg/kg/d	130 mg/kg/d and above (maternal): Increasing severity of clinical signs, including lateral and abdominal position, unsteady gait, salivation, piloerection, nasal discharge, and pneumonia 650 mg/kg/d or more: Death, decreased food consumption and body weight	< 0.013	3	NICNAS 2014b
C9	1-Nonanol	143-08-8	-	-		-	-	< 0.013 (RA from C8)	3	-
C10	1-Decanol	112-30-1	-	-		-	-	-	-	-
C11	1-Undecanol	112-42-5	-	-		-	-	-	-	-
C12	1-Dodecanol	112-53-8	Rat Male: 41-45 days Female: up to 54 days (Premating exposure: 14 days)	Diet	1500, 7500, 30000 ppm	NOAEL: >= 30000 ppm (2000 mg/kg/d)	No adverse effects	>= 2.0	Out of OECD class	1995

表6：遺伝毒性

	Chemical name	CAS no.	Study Type		Result	Ref.
C6	1-Hexanol	111-27-3	<i>in vitro</i>	Ames	Negative	NICNAS 2014a
C7	1-Heptanol	111-70-6	<i>in vitro</i>	Ames	Negative	NICNAS 2014b
			<i>in vitro</i>	Mouse lymphoma	Negative	NICNAS 2014b
			<i>in vitro</i>	Chromosome aberration	Negative	NICNAS 2014b
			<i>in vitro</i>	Ames	Negative	NICNAS 2014b
C8	1-Octanol	111-87-5	<i>in vitro</i>	-	-	-
C9	1-Nonanol	143-08-8	-	-	-	-
C10	1-Decanol	112-30-1	<i>in vitro</i>	Ames	Negative	ISHA Mut
C11	1-Undecanol	112-42-5	-	-	-	-
C12	1-Dodecanol	112-53-8	<i>in vitro</i>	Ames	Negative	ECHAa
			<i>in vivo</i>	Micronucleus	Negative	OECD 1995

図 1 cyclamen aldehyde の SciFinder と PubChem による構造類似物質候補のクラスター解析結果

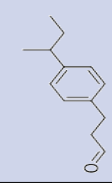
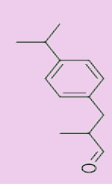
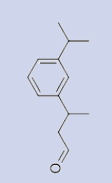
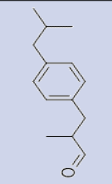
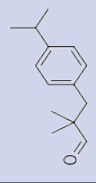
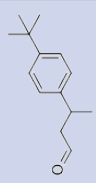
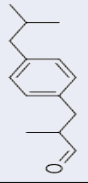
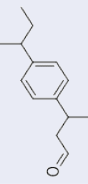
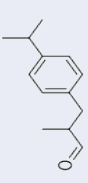
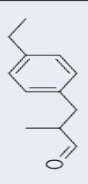
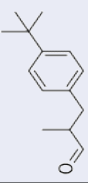
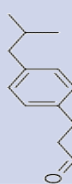
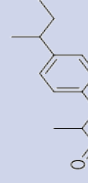
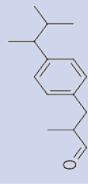
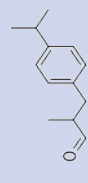
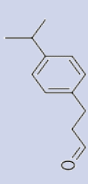
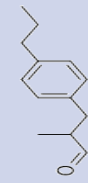
Cluster 2			Cluster 3		No Cluster	
Cluster 1						
						
						
						

図 2 cyclamen aldehyde の構造類似物質候補 14 種類の ChemDraw によるクラスター解析結果

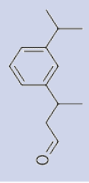
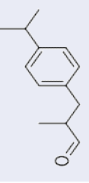
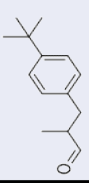
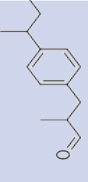
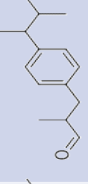
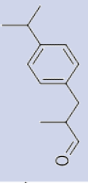
Cluster 1			Cluster 2		No Cluster	
Cluster						
-	-		-			-
-	-	-	-			
-			-			-

図 3 TMAH の構造類似物質候補の ChemACE によるクラスター解析結果

Cluster 1		No Cluster			

図 4 KATE による TMAH の構造類似物質候補

構造式											
類似度	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1	0.63
CAS No.	51-92-3	75-57-0	15875-97-5	No CAS	1890-33-1	15302-88-2	75-50-3	66-40-0	102-69-2		

図 5 SIMCOMP による構造類似物質候補の検索と類似度

No.	1	2	3	4	5	6
構造式						
類似度	1.00	1.00	0.64	0.64	0.64	0.60
CAS No.	75-57-0	51-92-3	62-49-7	7418-61-3	7003-89-6	1184-78-7

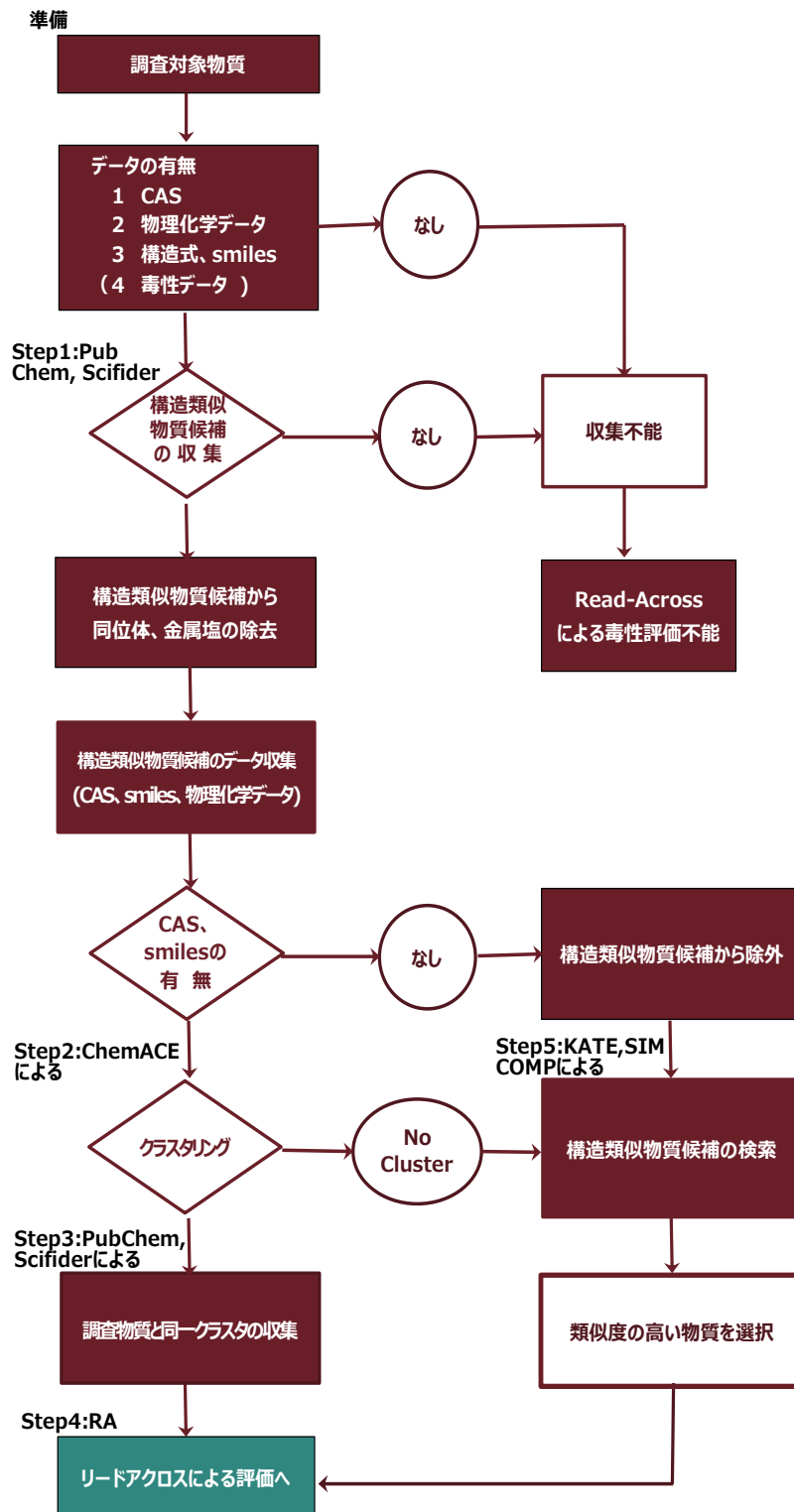


図 6 構造類似物質候補の検索フローチャート

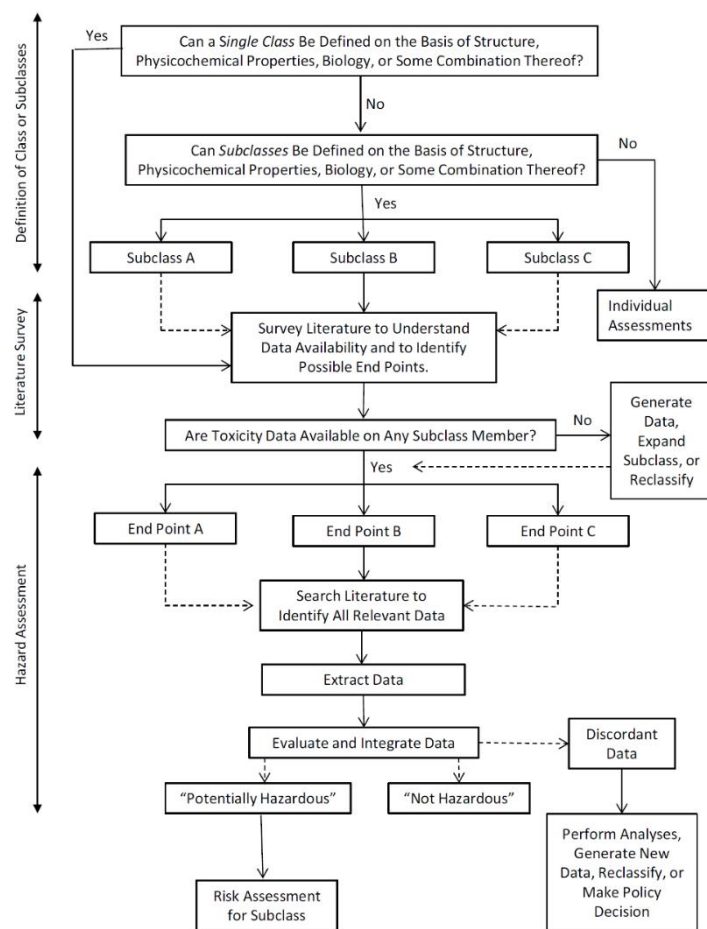


FIGURE S-1 Scoping plan to conduct a hazard assessment for the Consumer Product Safety Commission (CPSC) by using a class approach. *Toxicity data* is an inclusive term that refers to data from human, animal, in vitro, and other studies for end points relevant for CPSC. *End point* is used here to refer to toxic effects that CPSC considers relevant for hazard assessment under the FHSA. *Literature* is used broadly here to refer to scientific literature and database.

図7 CPSC がクラスアプローチにより有害性評価を行うためのスコーピングプラン (判断樹)

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2019) A class approach to hazard assessment of organohalogen flame retardants より引用