2026 年 4 月 21 日
化学物質管理センター

【概要】 GHS 分類への適用：EU REACH におけるリードアクロスの考慮事項

◆ここがポイント◆

- ✓ リードアクロスとは？
- ✓ リードアクロスはどのように実施するのか、考慮すべき事項は何か？
- ✓ リードアクロスの事例は？

【背景】

GHS（化学品の分類および表示に関する世界調和システム）において SDS（Safety Data Sheets)やラベルは危険有害性情報を川下に伝達するための重要なツールである。そのため、化学物質を取り扱う事業者は、様々な情報に基づき、単一物質（純物質）であれ混合物であれ、GHS 分類を実施する。しかしながら、当該化学物質が純物質であっても、情報が全くない、あるいは不十分な情報しかなく、当該物質のデータのみからは GHS 分類ができないことがある。このような場合でも、リードアクロス（Read-across、類推、推測）の利用により、GHS 分類が可能となるケースがある。

ここでは、規制当局でのリードアクロス活用の例として EU（European Union） ECHA(European Chemicals Agency） の Recommendations to registrants の Adaptations における Read-across approaches[1)] や Read-Across Assessment Framework（RAAF）[2)]等の内容から、REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals） 登録におけるその手順と考慮事項を概説する。なお、本稿でのリードアクロスはヒト健康有害性を対象としたものである。

【REACH におけるリードアクロス詳細】

1. リードアクロスとは

化学物質の安全性評価におけるリードアクロスは、実験データの不足している物質（対象物質、ターゲット物質）の毒性を、構造や性質が似ている既知の類似物質（参照物質、ソース物質）のデータから類推する手法であり、動物愛護やコスト・時間の削減にも重要な役割を果す。リードアクロスにはアナログアプローチ（1対1を含む1対極少数の非常によく似た参照物質との比較による方法）とカテゴリーアプローチ（グループ化した多くの参照物質のデータ傾向に基づく方法）がある。

2. リードアクロスの手順 [1)]

2.1. 対象物質の評価対象エンドポイントの明確化

エンドポイントごとにリードアクロスの妥当性は別評価となる。そのため、まず、急性毒性、刺激性、感作性、発がん性、生殖毒性など「どの毒性をリードアクロスしたいのか」を明確にする。

2.2. 参照物質の選定

以下の観点から対象物質と類似した物質をデータベース*から選択する。

（* 例えば、OECD QSAR Toolbox、NITE HESS[3]、ECHA CHEM、OECD eChemPortal）

- ✓ 構造類似性: 官能基、骨格、炭素鎖長、置換基の位置や種類など
- ✓ 物性類似性： 分子量、オクタノール/水分配係数、水溶解度、揮発性など
- ✓ 反応類似性: 反応性官能基の有無、タンパク結合性など
- ✓ 代謝類似性: 代謝経路や共通代謝物の生成など

2.3. データの収集とその質の評価

候補参照物質の毒性データ（LD50、反復投与毒性、変異原性など）を収集し、そのデータの質を評価する。その観点は、例えば、GLP（Good Laboratory Practice）試験、OECD TG（テストガイドライン）準拠、信頼性（Klimisch スコア）などである。

2.4. 類似性の正当化

なぜ「参照物質の結果を対象物質に適用できるのか」という論理を構築する。参照物質の作用機序（作用機序（MOA）/有害性発現経路（AOP））も有益情報となる。

2.5. 不確実性の評価と結論

対象物質と参照物質の類似点、相違点を明示し、相違点が毒性に与える影響の可能性（不確実性）を検討し、最終的な安全性を判断する。

3. Read-Across Assessment Framework（RAAF）とは [2]

ECHA の RAAF は、リードアクロスを「構造が似ているから毒性も同じはずだ」という単純な推測から、「代謝やメカニズムの観点から同じ毒性を示すことが科学的に証明されている」という厳密な検証に導くためのガイドラインである。すなわち、リードアクロスの実施手順ではなく評価方法を示したもので、REACH 登録者が提出したリードアクロスの根拠を評価するための「内部チェックリスト」の役割を果たす。RAAF の全体構造としては以下の3段階的（シナリオ→Assessment Elements→Assessment Options）構造となっている。

3.1. Read-across scenario（リードアクロスの考え方） :リードアクロスの基本的な考え方（シナリオ）を明確に区分する。RAAF では、リードアクロスの手法に応じて 6 つのシナリオを設定し、評価項目を設けている。

アナログアプローチ （1対1を含む1対極少数の比較）

- シナリオ 1: 共通代謝物/分解物に基づくリードアクロス
  対象物質と参照物質が、体内で同じ「毒性を示す物質」に分解・代謝される場合。
- シナリオ 2: 直接的リードアクロス
  参照物質と対象物質の構造が非常に類似しており、生体内で同様な挙動を示す場合。

カテゴリーアプローチ （複数物質によるグループ評価）

- シナリオ 3: （生体） 変換により共通代謝物に基づくリードアクロス

参照化学物質間の特性にはばらつきがみられるが、定量的な一定の規則性が存在する。カテゴリー内でのトレンド（傾向）に基づくリードアクロス。

- シナリオ 4:定量的・規則的な特性をもつ場合
  参照化学物質間の特性にはばらつきがみられるが、定量的な一定の規則性が存在する。カテゴリー内でのトレンド（傾向）に基づくリードアクロス
  例えば、炭素鎖長による毒性の増強/減弱や溶解度の低下などの規則性/傾向がある場合。
- シナリオ 5: カテゴリー内での共通代謝物に基づくリードアクロス
  カテゴリー内の全物質が共通の代謝物を生成し、その代謝物の挙動に基づいて、カテゴリー全体の毒性が一定となる場合。
- シナリオ 6:共通の代謝物は認められないが、毒性が類似するカテゴリー（毒性メカニズムの類似性は MOA や AOP[4)] を基に評価する。）

3.2. Assessment Elements（評価要素：何を確認するか）：シナリオによって詳細は異なるが、そのリードアクロスのストーリーが成立するために、必ず検証されるべき評価項目。各シナリオにおいて評価される核心的な科学要素。

リードアクロスのカテゴリーアプローチ（シナリオ3～6）の科学的妥当を評価するために、ヒト健康影響では以下の項目が共通の AE として考慮される。これは、リードアクロスの手順の適切性と重なる：

AE 1 物理化学的特性の類似性： LogKow、分子量、水溶解度、揮発性 ⇒ 毒性挙動に影響する物性が近いか
AE 2 構造類似性: 官能基、炭素骨格、立体構造 ⇒ 化学構造の類似性が合理的か
AE 3 構造的類似性および相違性と提案された規則的パターンとの関連性
AE 4 予測に対する不純物の影響
AE 5 データマトリックスにおける効果の一貫性
✓ トキシコキネティクス（体内動態）: 吸収、分布、代謝、排泄 ⇒ 代謝物、生体内分解経路は同様か
✓ 作用機序（MOA）: 毒性メカニズム ⇒ 生物学的妥当性はあるか
AE 6 データの質: 参照物質の試験データの信頼性 ⇒ 適切なデータに基づいているか
AE 7 予測に影響を与えるバイアス: リードアクロスに伴う不確実性 ⇒ 構造差異、データ充足性、トキシコキネティクス差異により毒性が異なる可能性はあるか

3.3 Assessment Options（評価結果の分岐）：「AE が審査上どのように扱われ得るか」を示す評価結果の選択肢（例：AO1：承認不可/AO2：現状では承認不可/AO3：承認可能/AO4：中程度の確信度で承認可能/AO5:高い確信度で承認可能）

4. リードアクロスの実例

4.1. EDTA-4Na（エチレンジアミン四酢酸四ナトリウム）[5)]

EU リスク評価書では EDTA-4Na（対象物質）の評価にリードアクロスを用いている。リードアクロスの基本的根拠として、EDTA とそのナトリウム塩（EDTA-2Na, -3Na, -4Na）（参照物質）は、水に溶けると共通の EDTA アニオン（陰イオン）とナトリウムイオンに解離することを挙げている。生体への影響の多くは、この

EDTA アニオンが金属イオンをキレートする作用に起因するため、全身影響については、一つの塩のデータをもとに他の塩の毒性を予測することを科学的に正当化している。一方、物質固有の物理化学的性質による違いからリードアクロスが適用できない項目もある。例えば、刺激性（皮膚、眼）である。EDTA-4Na は水溶液が強アルカリ（pH 11 以上）のため刺激性の懸念があるものの、EDTA-2Na は弱酸性のため、刺激性の懸念はより低いと判断される。この場合、pH の違いという明確な理由があるため、単純なリードアクロスではなく「pH に基づく分類」が優先される。なお、EU リスク評価書では EDTA-4Na の刺激性データが存在したため、刺激性についてのリードアクロスは実施されていない。

4.2. *p-sec*-ブチルフェノールおよび 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール [6)]

In vivo 小核試験のデータを有しない分岐型アルキルフェノールの *p-sec*-ブチルフェノールおよび 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノール（対象物質）の遺伝毒性を他の 5 種のアルキルフェノール（参照物質）の遺伝毒性知見から内挿によるカテゴリーアプローチで評価し、これらのカテゴリーの化学物質は生体内で染色体異常を引き起こす可能性は低いと結論している。

5. リードアクロスの一般的事例

上記 EDTA の場合は、「金属塩のアニオン共通性によるリードアクロス（毒性が金属イオンに起因しない）」の例、*p-sec*-ブチルフェノールおよび 2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールの場合は「分岐型アルキルフェノール類の炭素鎖長によるリードアクロス」の例といえる。下記は、別の観点からのリードアクロス適用例である（すべてではない）。

5.1. アルコール類の炭素鎖長によるリードアクロス

短鎖アルコールは中枢神経抑制作用や眼刺激性など類似した毒性を示すため、例えば、ある炭素数のアルコールに毒性データが不足している場合、炭素鎖が近いアルコールのデータを使うことが可能である。考慮事項は、共通の代謝経路（アルコール脱水素酵素）、毒性が炭素鎖長と相関する傾向、物理化学特性の連続性等である。

5.2. 金属イオン共通性によるリードアクロス

毒性が主に金属イオンに起因すると判断されるならば、例えば、ある溶解度の高い金属塩 A の毒性データが不足している場合、毒性既知の同じ金属イオンを持つ塩 B のデータを使うことが可能である。考慮事項は、溶解度（不溶性物質は適用困難）、解離性、生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）、毒性メカニズムのイオン依存性、不純物プロファイルの同等性等である。

5.3. グリコールエーテル類の共通代謝物（アルコキシ酢酸）によるリードアクロス

特定のグリコールエーテルは体内でアルコキシ酢酸へ代謝され、この代謝物が毒性を示すことが知られている。考慮事項は、共通代謝物の生成、酸化経路の保存性、トキシコキネティクスの類似性等である。炭素鎖が長くなると代謝速度の低下のため、毒性強度が変化する可能性がある。

【編集者所感】

ここで紹介したリードアクロスの方法は REACH 登録のためのものであり、詳細な妥当性評価が必要とされている。一方、本邦で事業者が自主的に行う GHS 分類では、そこまでの厳密さは必要とされないものの、リードアクロスを実施する際にはその基本的考え方を認識しておく必要があろう。

【参考文献】

(1) Read-across approaches
https://echa.europa.eu/adaptations-recommendations
(2) Read-Across Assessment Framework (RAAF) ECAH-2017
https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a
(3)有害性評価支援システム統合プラットフォーム(HESS)
https://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html
(4) Guidance on Grouping of Chemicals, Third Edition
https://www.oecd.org/en/publications/guidance-on-grouping-of-chemicals-third-edition_b254a158-en.html
(5) EU リスク評価書 EDTA 四ナトリウム(Volume 51, 2004)
https://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/eu/euj/V51-j.pdf
(6) Mariko Matsumoto et al., A chemical category approach of genotoxicity studies for branched alkylphenols, Bull, Natl. Inst. Health Sci., 129, 68-75, 2011.
https://www.nihs.go.jp/library/eikenhoukoku/2011/068-075.pdf

本概要では、NITE ケミマガ等で配信された情報の中から、国際的に注目されているトピックを取り上げ、概要を紹介しています。
本概要は、公開されている情報を基に編集者がまとめたものであり、最終的なご判断は読者の皆さまにお任せいたします。詳細については必ず情報源をご確認ください。