

博士論文

生態影響の確率論的リスク評価手法に関する研究
Study on the method of probabilistic ecological risk assessment

国立大学法人 横浜国立大学大学院
環境情報学府

大西 洋平
YOHEI ONISHI

2017年6月

目次

第1章 序論	4
1.1 はじめにー研究の背景及び目的	4
1.2 研究方針	6
1.3 論文構成	7
第2章 化学物質管理をめぐる社会背景	10
2.1 化学物質のリスク評価に関する社会背景	10
2.1.1 化学物質管理における国際的状況	10
2.1.2 WSSDの2020年目標に向けた工業化学品分野における日本の取り組み状況	11
2.1.3 WSSDの2020年目標に向けた工業化学品分野における諸外国の取り組み状況	12
2.2 不確実係数に関する状況	13
2.3 確率論的リスク評価に関する状況	15
2.4 生態影響のQSARに関する状況	18
2.5 複合毒性に関する状況	20
2.6 化審法における生態影響のスクリーニング評価手法	21
2.6.1 スクリーニング評価の位置付け	21
2.6.2 優先度マトリックス	23
2.6.3 暴露クラスの付与	23
2.6.4 有害性クラスの付与	24
2.6.5 専門家による詳細評価	25
2.6.6 化審法における生態影響のスクリーニング評価手法のまとめ	26
第3章 毒性値の外挿による不確実性への確率論的手法の検討	29
3.1 目的	29
3.2 既往研究	30
3.2.1 固定値の不確実係数	30
3.2.2 ACRの分布並びに急性毒性値及び慢性毒性値の相関	31
3.2.3 確率論的手法を用いた不確実係数	31
3.3 検討方針	33
3.4 確率論的な慢性毒性値の外挿方法	35
3.4.1 対象物質	35
3.4.2 回帰式及び残差の確率分布の作成	36
3.4.3 確率論的独立性の確認	37
3.4.4 結果及び考察	38
3.4.5 まとめ	54
3.5 PNECの導出方法の検討	54
3.5.1 検討方針	54
3.5.2 対象物質	56
3.5.3 NOECの外挿	56
3.5.4 比較	57
3.5.5 結果及び考察	57
3.5.6 手法のまとめ	62
3.6 確率論的手法の有効性の検証	66
3.6.1 検証方針	66

3.6.2 対象物質.....	66
3.6.3 検討条件.....	66
3.6.4 PNEC 及び有害性クラスの導出及び比較.....	69
3.6.5 結果及び考察.....	70
3.7 第3章まとめ.....	81
第4章 QSAR 利用による不確実性への確率論的手法の検討.....	113
4.1 目的.....	113
4.2 既往研究.....	114
4.2.1 生態影響の QSAR モデル.....	114
4.2.2 QSAR の不確実性に確率論的手法を適用した事例.....	114
4.2.3 QSAR 利用による不確実性を確認した事例.....	115
4.3 検討方針.....	116
4.4 予測残差への確率論的手法の導入.....	117
4.4.1 対象 QSAR モデル.....	117
4.4.2 対象物質.....	118
4.4.3 残差の確率分布の導出.....	118
4.4.4 確率論的独立性の確認.....	119
4.4.5 結果及び考察.....	119
4.4.6 まとめ.....	144
4.5 実測値との比較及び毒性値の外挿との併用の検討.....	145
4.5.1 対象物質.....	145
4.5.2 NOEC の導出及び実測値との比較.....	148
4.5.4 結果及び考察.....	149
4.6 第4章まとめ.....	152
第5章 複合毒性の不確実性への確率論的手法の検討.....	172
5.1 目的.....	172
5.2 既往研究.....	174
5.2.1 CA・IA モデルに関する研究.....	174
5.2.2 相乗作用及び拮抗作用に関する研究.....	175
5.2.3 複合毒性に関する状況の解析事例.....	176
5.3 方法.....	177
5.3.1 解析理論.....	177
5.3.2 対象物質及び毒性値.....	179
5.3.3 ACR_i の確率分布及び固定値の ACR_f	180
5.3.4 $PNEC_{mix}$ の導出.....	180
5.4 結果.....	181
5.4.1 ACR_i の確率分布及び固定値の ACR_f	181
5.4.2 $PNEC_{mix}$ の比較.....	183
5.5 考察.....	186
第6章 結論.....	191
6.1 要約.....	191
6.2 提言及び今後の課題.....	193

第1章 序論

1.1 はじめに—研究の背景及び目的

持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD：World Summit on Sustainable Development）において、化学物質管理について予防的取組方法に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価・リスク管理を行うことで、人の健康や環境への深刻な悪影響を最小化するように化学物質を製造・使用することが、2020年を一つの目標期限として設定された（以下「WSSD2020年目標」という。）。この目標に向けて世界各国で膨大な数の化学物質を管理するためにリスク評価が進められている。欧州では2006年に制定された化学品の登録・評価・認可および制限に関する規則(REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)において、欧州域内で年間1t以上製造・輸入される全ての化学物質について登録することが義務付けられた。登録の際は、欧州化学品庁(ECHA: European Chemicals Agency)が定める技術一式文書の提出が必要であり、製造量または輸入量が年間10トン以上の場合、化学品安全性報告書(CSR: Chemical safety report)の提出が求められる。提出された技術一式文書とCSRの情報はECHA及び加盟各国により評価が行われる(ECHA,2016)。米国においては、2016年6月に有害物質規制法(Toxic Substances Control Act, TSCA)の改正にあたるThe Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Actが成立した。これにより、既存化学物質のリスク管理においては、高優先度と低優先度を決定するリスクベースのプロセスの構築が求められており、高優先度の化学物質についてはリスク評価の期限が設けられるなど、リスク評価が加速化していくことが予想される(EPA,2016)。日本においては、2009年の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下「化審法」という。）の改正により、全ての化学物質を対象とした包括的な管理制度が導入され、これまで有害性が明らかになるまでは管理の対象にならなかった既存化学物質についても管理の対象となった(経済産業省他,2010)。約2万8千物質と膨大な数の化学物質を効率的に評価・管理するために、詳細なリスク評価が必要な化学物質を段階的に絞り込んでいくリスク評価の体系が導入された。

このように世界各国・地域において多くの化学物質を対象としたリスク評価が盛んに進められているが、リスク評価には有害性や暴露の情報が不可欠である。特に有害性について新たに情報を得るためには動植物を用いた毒性試験の実施が必要で、膨大な費用や時間を要する。また、欧州のREACHにおいては脊椎動物を用いた試験は最後の手段とされており、新たな有害性の情報の取得が難しい状況に変わってきている(ECHA,2016)。

化学物質の生態影響におけるリスク評価には、一般的に長期的な毒性の無影響濃度(NOEC: No Observed Effect Concentration)が用いられる。しかし、生息する生物すべてに対するNOECを求めることは困難であるため、栄養段階を代表する藻類(一次生産者)、ミジンコ(下位消費者)および魚類(上位消費者)を用いた毒性試験が行われる。それらの試験結果から化学物質が水生生物全般に対して長期的な毒性を示さないと予測される濃度として、無影響濃度予測値(PNEC: Predicted No-Effect Concentration)を推定するリスク評価手法が国内外で広く用いられている(眞道,2013)。しかし、1999年に欧州で実施された高生産量化学物質を対象とした利用可能な有害性情報の調査によると、3種の慢性毒性値が揃っている化学物質は5%のみであった(Remi et al., 1999)。そこで、情報の不足を補うために他種の毒性値からの外挿や、同種の急性毒性値から慢性毒性値への外挿等による推定がされている。しかし、毒性値は種間の感受性の差や試験期間の差などの要因によって異なり、毒性値の外挿による推定には「不確実性」が生じるため、リスク

が小さく見積もられることがないように、不確実性の程度を考慮した係数（以下「不確実係数」という。）がリスク評価に用いられている。得られている毒性値を不確実係数で割ることにより不確実性が考慮された PNEC が導出される(経済産業省他,2010)。

生態影響のリスク評価に用いられる不確実係数については、1990 年に開催された経済協力開発機構(OECD: Organization for Economic Cooperation and Development)のワークショップにおいて、オランダが提案した不確実係数をもとに検討がされている。その結果、提案された不確実係数は経験に基づいており理論的なモデルに基づいたものではないが、一般的に妥当であると承認されている。一方で、不確実係数について更なる定量的な検証が必要であるともされている (OECD, 1992)。

また、不確実係数を用いる場合は藻類、ミジンコ、魚類のいずれかの毒性値が必要になる。しかし、毒性値が全く得られていない化学物質については、外挿元の毒性値が無いために不確実係数を用いた方法は適用できない。また、毒性値が得られていても、その数が少ない場合は不確実性が大きくなりリスクが過大に見積もられ過ぎる場合がある。そこで、化学物質の構造や性状から毒性を予測する定量的構造活性相関(QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship)モデルが開発されてきた。米国の TSCA では新規化学物質の審査や既存化学物質の優先順位付けに QSAR が活用され、欧州の REACH においては CSR の作成に活用されている。しかし、QSAR の予測には誤差による「不確実性」を伴うため、TSCA においてはモデルの適合性の判断については専門家の判断が必要であり、REACH においては QSAR 適用の妥当性等を QSAR モデル報告書式 (QMRF: QSAR Model Reporting Format)に詳細に記載して提出が必要であるなど、QSAR による予測結果のリスク評価への利用には、専門的な知識が必要とされている(みずほ情報総研,2012)。なお、日本の化審法においては QSAR の活用方法の検討にとどまっておらずリスク評価には活用されていない。

さらに、現在の化学物質のリスク評価は個々の化学物質を対象としており、複数の化学物質による複合毒性は考慮されていない。欧州においては 2009 年に欧州連合理事会により化学物質のリスク評価について複合毒性の考慮が必要であるとの結論が出されるなど、世界各国・地域において複合毒性への対応が求められてきている(Council of the European union 2009)。検討が進んでいる複合毒性の一般的なリスク評価手法は、混合物中の個々の構成成分の毒性値を用いたものである。そのため、構成成分の毒性値が不足している場合は、個々の化学物質のリスク評価と同様に不確実係数や QSAR の予測結果が用いられる。そうすると、混合物中の複数の構成成分について毒性値が不足している場合は、複数の不確実係数や QSAR の予測結果が併用されることになる。しかし、それらの併用に伴うリスク評価への影響は十分に検討されていない。

以上のおり、生態影響のリスク評価における不確実係数は経験に基づいて設定されたものであり定量的に裏付けされたものではない。このように設定された不確実係数を用いた場合、条件によってはリスクが過大に見積もられ、本来詳細なリスク評価が不要な化学物質についてまで詳細なリスク評価が求められる。逆に、リスクが過小に見積もられ、本来詳細なリスク評価が必要な化学物質について見落とすことが起こりうる。また、QSAR の利用においては、QSAR の予測による不確実性を伴うため専門的な知識が必要とされるが、膨大な数の化学物質を対象とする場合に 1 つ 1 つ専門的な判断を行うことは非効率である。さらに、複合毒性への対応が求められてきているが、複合毒性のリスク評価における不確実係数の利用については十分に検討されていない。

そこで、本研究においては生態影響の長期毒性に関するリスク評価を対象とし、「有害性情報の不足による不確実性を定量的に説明した有害性評価手法の開発」、「QSAR の利用に伴う不確実性を定量的に説明し、極力専門的な知識が不要な有害性評価手法の開

発」を目的とする。さらに、開発した手法の複合毒性のリスク評価への適用可能性を検討」する。

1.2 研究方針

リスク評価に必要な毒性値等の数値データは、本来多くの場合において1つの値に固定されているわけではなく、分布を有している。例えば、ある化学物質に藻類とミジンコが同濃度でさらされた場合、藻類とミジンコでは影響を受ける個体数が異なるというように、種間の感受性は同一ではなく分布を有し、不確実性を持つ。従来のリスク評価は、リスクが過小に見積もられないように、分布の90パーセンタイル値などの1つの値に固定させた数値データ（以下「1点数値データ」という。）による評価であった。しかし、この方法では様々な状況に即した判断をするには限界があるため、分布データを統計的に処理して、確率論的に判断を行う方法が様々な分野で開発されている。分布をもつデータの処理の手法としては、乱数を用いて繰り返しシミュレーションを行うモンテカルロ法が代表的なものである(産業技術総合研究所, 2006)。

そこで、本研究では、有害性情報の不足による不確実性及び QSAR の利用による不確実性のそれぞれを分布データとして表現し、モンテカルロ法を用いた確率論的手法を検討する。一般的な生態影響のリスク評価は予測環境中濃度(PEC: Predicted Environmental Concentration)とPNECをそれぞれ導出して比較し、PECがPNECを上回るとリスク懸念ありと判断される。確率論的手法においては図1-1のとおり4パターンが考えられ、1番上の図はPEC及びPNECの1点数値データによる比較、2番目の図は1点数値データによるPECと確率分布として表現したPNECの比較、3番目の図は確率分布として表現したPECと1点数値データによるPNECの比較、1番下の図はPECもPNECも確率分布として表現して比較する評価方法である。本研究では、PECの検討は対象外として、PNECについて確率論的手法を検討する。

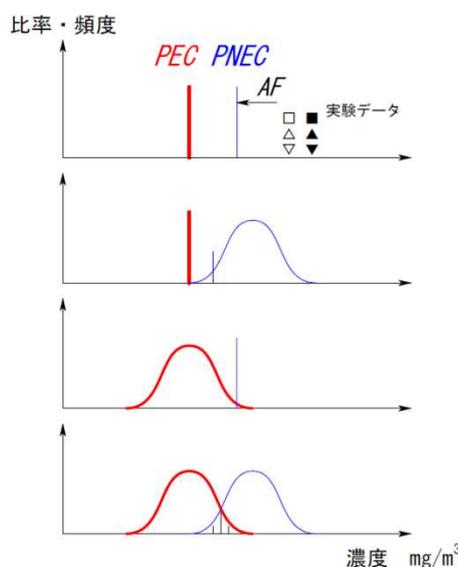


図 1-1 環境生態影響の暴露と影響に関する模式図
(出典：産業技術総合研究所, 2006)

なお、生態影響のリスク評価における確率論的手法としては、多種の毒性値を用いて種の感受性の差を分布として表現し、統計的に95%の種に影響を及ぼさない濃度とPEC

を比較する方法の検討が農薬等を対象として進んでいる(農業環境技術研究所, 2016)。この方法には最低でも5種以上の生物に対する毒性値が必要になる。しかし、工業化学品においては一般的に農薬等と比較して得られている毒性値の数が少ないため、種の感受性分布を用いた評価は現実的ではない。また、毒性値の数が少ない点を補うためにQSARを利用したとしても、QSARモデルの多くは藻類、ミジンコ、魚類を対象として開発されていることから、5種以上の生物に対する毒性値を得ることは期待できない。そこで、得られている毒性値の情報が比較的豊富でありQSARの予測対象でもある藻類、ミジンコ、魚類の3つの栄養段階に基づいた評価を対象として、毒性値の外挿及びQSAR利用における不確実性を確率分布として表現し、PNEC導出のための毒性値を確率分布として表現することを研究方針とする。また、開発した手法を用いて導出したPNECについて、従来の手法によるPNECと比較を行うことにより有効性を検証する。従来の手法としては、化審法のスクリーニング評価手法を対象とする。この手法は藻類、ミジンコ、魚類の3つの栄養段階について1点数値データの不確実係数を用いたリスク評価手法である。

さらに、複合毒性については、仮想の混合物を用いたリスク評価のシミュレーションを行い、従来の固定値の不確実係数を用いたリスク評価と、確率論的手法を用いたリスク評価を行う。それぞれのリスク評価結果を、不確実係数を用いない値と比較し、固定値の不確実係数を用いた場合の複合毒性の評価結果への影響を調べるとともに、確率論的手法の複合毒性のリスク評価への適用可能性を検討する。

1.3 論文構成

図1-2のとおり全6章で論文を構成する。第2章においては、化学物質管理をめぐる社会背景について日本や世界各国の状況を説明して、本研究の位置付けについて述べる。第3章においては、化審法のスクリーニング評価において採用されている毒性値の外挿について、その外挿により生じる不確実性を考慮した確率論的手法を開発する。第4章においては化審法においては検討段階にあるQSARについて、その利用において生じる不確実性を考慮した確率論的手法を開発する。第5章においては複合毒性による不確実性について確率論的手法の適用を検討する。第6章では以上の結果を総括するとともに、今後の課題を述べる。

第1章 序論	<ul style="list-style-type: none"> ・研究背景及び目的 ・研究の方針
第2章 化学物質管理をめぐる 社会背景	<ul style="list-style-type: none"> ・国際的状況 ・日本や諸外国の取り組み状況 ・不確実係数に関する状況 ・確率論的手法の状況 ・QSARに関する状況 ・複合毒性に関する状況 ・化審法のスクリーニング評価手法
第3章 毒性値の外挿による不確実 性への確率論的手法の検討	<ul style="list-style-type: none"> ・回帰式及び予測残差の確率分布の作成 ・PNECの導出方法の検討 ・有効性の検証
第4章 QSAR利用による不確実性へ の確率論的手法の検討	<ul style="list-style-type: none"> ・予測残差の確率分布の作成 ・PNECの導出方法の検討 ・有効性の検証
第5章 複合毒性の不確実性への確 率論的手法の検討	<ul style="list-style-type: none"> ・確率論的手法を用いたシミュレーション ・有効性の検証
第6章 結論	<ul style="list-style-type: none"> ・要約 ・提言及び今後の課題

図 1-2 本論文の構成

【参考文献】

- Council of the European Union (2009) Council conclusion on combination effects of chemicals, 2988th Environment Council Meeting, Brussels, 22 Dec. 2009, http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/effects_en.htm.
- ECHA(2016) REACH, <https://echa.europa.eu/regulations/reach/>
- EPA(2016) Highlights of Key Provisions in the Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act, <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/highlights-key-provisions-frank-r-lautenberg-chemical>
- OECD(1992)Report of the OECD workshop on the extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment
- Remi A., Bjørn G. H., Yvonne B. (1999) Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals, JOINT RESEARCH CENTRE, EUR 18996 EN
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2010) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する

法律【逐条解説】，

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/about/laws/laws_exposition.pdf

- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2010)スクリーニング評価の基本的な考え方
- 眞道幸司(2013) 水域における化学物質の生態影響リスク評価の現状と水産環境保全に向けた課題,海生研研報,第 16 号,29-50
- 産業技術総合研究所(2006) 詳細リスク評価テクニカルガイダンスー詳細版ーその 4 分布のあるデータの処理 ーより定量的なリスク評価のためにー
- 農業環境技術研究所(2016) 技術マニュアルー農薬の生態リスク評価のための種の感受性分布解析, <http://www.niaes.affrc.go.jp/techdoc/ssd/>
- みずほ情報総研株式会社(2012) 平成 23 年度環境対応技術開発等(化審法スクリーニング評価・リスク評価における QSAR 等活用に係る調査等)報告書

第2章 化学物質管理をめぐる社会背景

本章では、本研究の背景の詳細、及び、開発する手法の比較対象である化審法のスクリーニング評価手法の詳細について説明する。

2.1 化学物質のリスク評価に関する社会背景

2.1.1 化学物質管理における国際的状況

1992年6月にブラジルのリオ・デ・ジャネイロにおいて国連環境開発会議（UNCED: United Nations Conference on Environment and Development）が開催され、環境分野における国際的取組の行動計画である「アジェンダ 21」が採択された（外務省,2012）。化学物質対策については、アジェンダ 21 の第 19 章に「有害化学物質の環境上適正な管理」として具体的に取り組むべき事項が明らかにされ、これが化学物質管理の国際的な取組の基礎となった。

地球サミットから 5 年目にあたる 1997 年には、地球サミットで採択されたアジェンダ 21 の実施状況を点検、評価することを目的として、国連環境開発特別総会（UNGASS: United Nations General Assembly Special Session）がニューヨークで開催された。この会議では、アジェンダ 21 の実施状況が必ずしも十分ではないとされ、2002 年の国連総会による包括的レビュー（リオ+10）においてはより大きく目立った進展が示されることを保証するとの決意表明と、今後優先的に取り組むべき課題を明らかにした「アジェンダ 21 の一層の実施のための計画」が採択された。

さらに、地球サミットから 10 年目にあたる 2002 年には、「アジェンダ 21」の見直しや新たに生じた地球環境問題などについて各国首脳及び国際機関の長が議論を行うことを目的に、持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD: World Summit on Sustainable Development）がヨハネスブルグで開催された。会議の成果としては各国首脳の政治宣言である「持続可能な開発に関するヨハネスブルグ宣言」及び貧困撲滅、天然資源の保護と管理、持続可能な開発を実現するための実施手段等、持続可能な開発を進めるための各国の指針となる「持続可能な開発に関する世界首脳会議のための実施計画」が採択された。化学物質管理においては、「環境と開発に関するリオ・デ・ジャネイロ宣言」の第 15 原則に記されている予防的取組方法に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価・リスク管理を行うことで、人の健康や環境への深刻な悪影響を最小化するように化学物質を製造・使用することについて、2020 年を一つの目標期限として設定された（以下「WSSD2020 年目標」という。）。予防的取組方法とは、「環境を保護するため、予防的方策は、各国により、その能力に応じて広く適用されなければならない。また、深刻あるいは不可逆的な被害のおそれがある場合には、完全な科学的確実性の欠如が、環境悪化を防止するための費用対効果の大きな対策を延期する理由として使われてはならない」という取組方法である。

WSSD のフォローアップとして、本会議で合意された事項等を具体的な行動につなげていくために、国連環境計画(UNEP: United Nations Environment Programme)や経済協力開発機構(OECD: Organization for Economic Cooperation and Development)等の国際機関や化学物質の適正な管理のための国際フォーラム(IFCS: International Federation of Classification Society) が連携して、2005 年までに国際的な化学物質管理に関する戦略的アプローチ (SAICM: Strategic Approach to International Chemicals Management) を策定することが提唱された(環境省, 2012)。

SAICM の策定に向けた具体的な議論は UNEP を事務局として行われ、2006 年に国際化学物質管理会議(ICCM: International Conference on Chemicals Management)において取

りまとめられた。SAICM は 30 項目からなる「ハイレベル宣言(ドバイ宣言)」と SAICM の対象範囲, 必要性, 目的, 財政的事項, 原則とアプローチ, 実施と進捗の評価について定められた「包括的方針戦略」から構成され, SAICM の目的を達成するために関係者がとりうる行動について 273 の行動項目がリストアップされた「世界行動計画」がガイダンス文書してまとめられた。世界行動計画における優先すべき項目には, 2020 年までに確実にするための活動があり, 「科学に基礎を置くリスク評価に基づき, そして費用と便益, より安全な代替物質の利用可能性とそれらの有効性に配慮しつつ, 人の健康と環境に不合理か他の手段では管理できないリスクをもたらすとされる化学物質又は化学物質の使用については, もはやそのような用途のためには製造・使用されず, 科学に基礎を置くリスク評価に基づき, 費用と便益に配慮しつつ, 人の健康と環境に不合理か他の手段では管理できないリスクをもたらすとされる化学物質の意図しない放出によるリスクは, 最小化される」ことが挙げられている。

以上のとおり, 国際社会において, WSSD2020 年目標を中心とする, 人の健康や環境への深刻な悪影響を最小化するための科学に基づいた包括的な化学物質管理が求められている。

2.1.2 WSSD の 2020 年目標に向けた工業化学品分野における日本の取り組み状況

日本においては SAICM の考え方を環境基本計画等の政策文書に位置づけるとともに, 関係省庁による連絡会議において, SAICM に沿った取組の状況についてフォローアップを行うこととされている。2012 年 9 月には SAICM 関係省庁連絡会議において, WSSD2020 年目標の達成に向けた今後の戦略を示すものとして, SAICM 国内実施計画が策定された。化学物質のリスク評価については「科学的なリスク評価の推進」が重点検討項目とされた(環境省,2012)。

農薬等の特定用途を除く工業化学品分野については, 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(以下「化審法」という。)において人健康影響と生態影響を対象としてリスク評価が実施されている。WSSD2020 年目標の達成に向け, 2009 年に包括的な管理制度の導入等抜本的な見直しを内容とする改正がなされ, 2011 年 4 月に全面施行された。改正された化審法では, 有害性評価に加えて暴露評価を実施し, これまで有害性が明らかになるまでは管理の対象にならなかった既存化学物質についても「一般化学物質」に区分され管理の対象となった(経済産業省他,2010a)。約 2 万 8 千物質からなる一般化学物質を効率的に評価・管理するために, リスクがないとはいえない化学物質を絞り込んで「優先評価化学物質」に指定した上で, 段階的にリスク評価を行う体系が導入された。

2015 年 9 月の SAICM 関係省庁連絡会議においては, SAICM 国内実施計画の進捗状況の点検結果が取りまとめられた。化審法におけるリスク評価については引き続き円滑に実施するとともに, 経済産業省, 厚生労働省及び環境省の合同審議会において, 進捗状況の確認及び進捗管理を適切に行うこととされ, 2015 年度に法律の施行状況について予備的な点検, 検討を行い, 課題の整理等を行うこととされた(SAICM 関係省庁連絡会議,2015)。これを受け, 化審法施行状況検討会が 5 回開催され, 2016 年 3 月に報告書が取りまとめられた(経済産業省他,2016)。スクリーニング評価の対象となる一般化学物質は, 昭和 48 年の化審法公布以前に既に製造輸入されていた既存化学物質に加えて, 新規化学物質の審査を経て官報に名称が公示された新規化学物質及び公示前の審査済みの新規化学物質のうち, 前年度に届出された製造輸入数量実績の全国合計が 10 トン超のものである。スクリーニング評価は 2011 年から毎年度 3 省合同審議会において実施されて, 2015 年の審議で暴露が評価されたのは 7,678 物質であり, 有害性の評価対

象の物質は人健康影響評価対象で 906 物質，生態影響評価対象で 645 物質であった。そのうち，有害性の評価ができたものは人健康影響で 460 物質，生態影響で 410 物質であった。また，スクリーニング評価の結果，報告書のとりまとめの時点では，177 物質(人健康影響：123 物質，生態影響：79 物質)が優先評価化学物質に指定された。優先評価化学物質については，段階的にリスク評価を進めることとされており，リスク評価(1次)は評価Ⅰ，Ⅱ，Ⅲと段階的に実施され，評価が進むにつれてより詳細になる。リスク評価(1次)が終了するとさらに詳細なリスク評価(2次)に進むことになる。これらリスク評価の結果，最終的に，長期毒性(人又は生活環境動植物)を有することが判明した化学物質のうち，相当広範な地域の環境中に相当程度残留している又はその見込みが確実であることから人の健康又は生活環境動植物の生息・生育に係る被害を生ずるおそれがあると判定された場合には，第二種特定化学物質に指定される。なお，本スキームにおいて第二種特定化学物質に指定された化学物質は現時点ではない。リスク評価(1次)の評価Ⅰは報告書とりまとめの時点では合計 4 回実施されており，評価Ⅰの対象となった 160 物質から，54 物質が評価Ⅱに進んでいる。評価Ⅱは年 2 回のペースで 3 省合同審議会において審議されている。報告書のとりまとめの時点で審議済の化学物質は 9 物質あり，3 物質について優先評価化学物質の指定の取消の判定が行われ，残り 6 物質については引き続き環境モニタリングデータの情報収集を行うなどとされている。なお，評価Ⅲ以降に進んだ化学物質はない。この状況について，化審法の枠組みでは，WSSD2020 年目標を踏まえた具体的な数値目標等を設定していないため，化審法のスクリーニング評価・リスク評価において 2020 年までに目指すべき具体的な姿と現在の状況を比較，評価することは困難な状況であるとされ，具体的な目標とそのためのロードマップの設定が必要とされた。

これを受け，2016 年に 3 省合同審議会においてロードマップが検討され，2020 年までに科学的な信頼性のある有害性データが得られている化学物質についてはスクリーニング評価をひととおり終え，人の健康又は生活環境動植物への長期毒性を有し，かつ相当広範な地域でリスクが懸念される状況であると判明したものを第二種特定化学物質に指定するとともに，評価を行うためのデータが得られなかった化学物質について評価を行える目途が立っていることという具体的な目標が示された(経済産業省他，2016)。

以上のとおり日本における WSSD の 2020 年目標への取り組みとして，化審法においてリスク評価が進められている。2020 年までのロードマップとしては科学的な信頼性のある有害性データが得られている化学物質については評価を終えるとされている一方で，有害性データが得られていない化学物質については，新たな有害性データの取得等により評価を行える目処を立てる必要がある。

2.1.3 WSSD の 2020 年目標に向けた工業化学品分野における諸外国の取り組み状況

カナダでは 2002 年の WSSD に先立って 1999 年に制定されたカナダ環境保護法(CEPA 1999: Canadian Environmental Protection Act, 1999)のもと，1999 年から国による人健康影響と生態影響に関する優先順位付けにあたるカテゴリーライゼーションが開始され，2006 年に約 23,000 物質からなるカナダの全ての既存化学物質について，優先順位付けが各国に先駆けて終了している(Environmental Defence, 2011)。2006 年 12 月にはケミカルマネジメントプランが発表され，カテゴリーライゼーションで選択された物質について詳細な評価が順に進められている。

欧州では 2006 年に制定された化学品の登録・評価・認可および制限に関する規則(REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)において，欧州域内で年間 1t 以上製造・輸入される全ての化学物質について，安全性や用途に関す

る情報を登録することが義務付けられた(ECHA,2016a)。それまで行政庁が実施していたリスク評価は、事業者の義務に変更となり、事業者が提出した化学物質安全性報告書(CSR)の内容を行政庁が評価し、必要に応じ、追加試験の実施又は追加情報を事業者に要求できる仕組みで進められている。2016年にはWSSD2020年目標に向けたワークショップが開催されている(ECHA,2016b)。

米国においては、2016年6月に有害物質規制法(TSCA:Toxic Substances Control Act)の改正にあたるThe Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Actが成立した(EPA,2016)。これにより、既存化学物質のリスク管理においては、高優先度と低優先度を決定するリスクベースのプロセスの構築が求められており、高優先度の物質についてはリスク評価の期限が設けられるなど、リスク評価が加速化していくことが予想される。

以上のとおり、諸外国においてもWSSDの2020年目標に向けた取り組みが進められている。

2.2 不確実係数に関する状況

リスク評価には多くの不確実性が存在する。その不確実性によりリスクが小さく見積もられることがないように不確実係数を設定し、安全側に立った評価が実施されている。リスク評価への不確実係数の提案は、1954年に米国のアメリカ食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration)において、食品添加物の許容摂取量の設定の安全性評価に安全係数100を使ったのが定量的評価のはじまりとされている(Lehman et al, 1954)(蒲生,2002)(中西ら2007)。

生態影響の分野においては、1990年に米国のアーリントンで開催されたOECDの試験データから実環境への外挿に関するワークショップにおいて、オランダの不確実係数をもとに議論がなされた(OECD, 1992)。オランダの不確実係数は表2-1のとおりで、長い経験に基づいたものであり、理論的なモデルに基づいたものではないとされている。ワークショップの結果、オランダの提案は一般的に妥当であると承認されたが、更なる定量的な検証が必要であるとされた。具体的な議論としては、最も低い慢性の無影響濃度(NOEC: No Observed Effect Concentration)から野外条件への外挿について、係数10を利用することはデータに支持されていることが同意された。また、急性慢性毒性比については、アニリンなどのより大きな係数が適当とされる物質を除いて、多くのデータ(特に一般的な有機化合物)が係数10を支持している。種間外挿については1種の半数致死量(LC50: 50% Lethal Concentration)又は半数影響濃度(EC50, 50% Effect Concentration)が利用可能な場合、3つの種への外挿として係数10が提案されたが、用量反応曲線の傾きが緩い場合やLC50が強く時間に依存する場合においては、より大きな係数を考慮する必要があることが同意されている。さらに、得られたLC50が、感受性が低いことが知られている種に対するもの場合は、より大きな係数が要求されることが同意されている。

このワークショップを経て世界各国・地域におけるリスク評価に不確実係数は利用されている。欧州ではREACHにおいて年間製造量/輸入量が100トン以上の物質の登録を行う場合、水生生物の慢性影響の評価のために無影響濃度予測値(PNEC: Predicted No-Effect Concentration)の導出が必要とされている。PNECの導出において慢性毒性試験が不足している場合は、表2-2の係数が適用される(ECHA, 2008)。

OECDにおいても、高生産量の化学物質のリスク評価のためのガイダンスに不確実係数に関する記載がある。表2-3のとおり係数に範囲があり、原則として最大値を用いるが、適用する毒性値が感受性の強い種に対するものであるなどの根拠がある場合は、小さい係数を適用してよいこととされている(OECD, 2004)。

日本の化審法においても OECD や ECHA の方法を参考として表 2-4 のとおり不確実係数が設定されている(経済産業省,2010)。REACH の係数と比較して、急性慢性毒性比 (ACR: Acute-to-Chronic Ratio)については条件が細分化されており、種別・構造分類別に設定されている。これは環境省において得られている急性毒性値と慢性毒性値の情報をもとに解析した結果が反映されたものである (経済産業省他,2006)。

以上のとおり、生態影響のリスク評価において不確実係数は広く用いられているが、係数には定量的な根拠があるものと経験的なものが混在している状況にある。

表 2-1 オランダの不確実係数

利用可能な情報	係数
1 種か 2 種の水生生物に対するデータセットのうち、最も低い急性の LC50,EC50 又は QSAR 予測結果	1,000
藻類、甲殻類及び魚類のデータセットのうち、最も低い急性の LC50,EC50 又は QSAR 予測結果	100
藻類、甲殻類及び魚類のデータセットのうち、最も低い慢性の NOEC 又は QSAR 予測結果	10

表 2-2 REACH のアセスメントファクター

利用可能な情報	係数
3 栄養段階 (魚類、甲殻類 (ミジンコ)、藻類) のうち少なくとも 1 種の急性毒性値(L(E)C50)がある場合	1,000
魚類かミジンコのうち 1 種の長期毒性試験値(EC50 または NOEC)がある場合	100
魚類、ミジンコ、藻類の 3 栄養段階のうち 2 種の長期毒性試験値(EC50 または NOEC)がある場合	50
魚類、ミジンコ、藻類の 3 栄養段階のうち 3 種の長期毒性試験値(EC50 または NOEC)がある場合	10
種の感受性分布(SSD)を用いた場合	5-1
野外試験や生態系モデルを用いた場合	ケース バイ ケース

表 2-3 OECD のアセスメントファクター

利用可能なデータ	アセスメントファクターの範囲
藻類の 72hEC50 ミジンコの 24-48hEC50 魚類の 96hLC50	100-1000
藻類の NOEC ミジンコの NOEC 魚類の NOEC	10-100

表 2-4 化審法における水生生物に対する PNEC の導出に用いる不確実係数(UF: Uncertainty Factor)

		種間外挿 の UF	急性から 慢性への UF(ACR)	室内試験 から野外 への UF	不確実係 数積 UFs
3 つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合		-	-	10	10
2 つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合		5	-	10	50
1 つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合		10	-	10	100
3 つの栄養段階の急性毒性試験結果がある場合		-	ACR	10	10×ACR
慢性毒性試験結果が欠けている栄養段階の急性毒性試験結果が揃わない場合		10	ACR	10	100×ACR
ACR	藻類	/	20	/	/
	ミジ ンコ	アミン類	/	100	/
		アミン類以外	/	10	/
	魚類	/	100	/	/

2.3 確率論的リスク評価に関する状況

一般的な生態影響のリスク評価は、暴露については予測環境中濃度(PEC: Predicted Environmental Concentration)、毒性についてはPNECをそれぞれ1点推定し、PEC/PNEC比(もしくはハザード比, Hazard Quotient, HQ)が1以上でリスクあり、1未満でリスクなしと判定される決定論的リスク評価である。この方法は線引きが明確であるため、農薬の登録における保留の判断などにおいては効果的である。しかし、PNECは毒性値の不足状況を考慮した不確実係数で得られている毒性値を除いて算出されるため、新たな毒性値の情報が得られるとPNECも変わることになるなど、同じPEC/PNEC比であっても、そこに含まれている不確実性の大きさは異なるため、PEC/PNEC比でリスクの大小を判断することはできない(永井ら, 2008)。これに対して、ある集団における不確実性の程度を表現するために、確率モデルを使用し、リスクを確率として定量化する確率論的リスク評価手法がある(産業技術総合研究所, 2006)。不確実性を解析することによってリスクを確率として定量化する確率論的リスク評価は、(1)リスクの「ある」「なし」のみではなくその大きさを定量化できる、(2)不確実性係数などの影響を受けないリスクそのものを評価できる、(3)恣意的なリスクの有無の判断を回避できる、などの利点があるとされている(永井ら, 2008)。また、決定論的リスク評価と確率論的リスク評価の長所と短所が米国環境保護庁(EPA: United States Environmental Protection Agency)のスーパーファンドリスク評価のガイドラインで表 2-5 のとおり議論されている(中西ら, 2007)。

表 2-5 決定論的リスク評価と確率論的リスク評価の長所と短所

	長所	短所
決定論的	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 計算が簡単で進んだソフトは不要 ➤ EPA がデフォルトの入力・手法を決めて標準化している。 ➤ スクリーニング法として有用—そのままリスク管理に使える。 ➤ 変動性を判定的に評価できる。 ➤ 方法の内容の記述と説明が容易 ➤ 短時間で完成。資源もそれほど必要ではない。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 簡単なので目標からのズレがあり得る。 ➤ 結果が「正解」とみられる危険性。不確実性の重要さが見えない。 ➤ 感度解析が主な暴露経路と物質に限定され、キーとなる暴露変数と不確実なパラメータを浮き彫りにできない。 ➤ リスクが規制レベルを超える確率やリスク評価の信頼性レベルを評価できない。 ➤ より良く、より完全な情報を集める活動への動機付けが弱い。
確率論的	<ul style="list-style-type: none"> ➤ リスク評価式への入力の定義で、入手可能なデータをより完全に利用できる。 ➤ リスク評価の変動性をより網羅的に判定できる。 ➤ 入力の不完全性を伝えることで関係者の信頼感の確立に役立つ。 ➤ 感度分析により影響大の暴露変数・確率モデル・モデル変数を決定できる。 ➤ リスク評価を「情報の価値」の枠組みに入れることで、データ不足状況を明確にし、地域固有の情報をより広く活用できる。 ➤ 入手可能な地域固有の情報でリスク分布から高リスク値の選択を可能とする。 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 概念と手法が知られていない。追加コストと不注意によるエラー、あるいは意図的な誤表現のおそれがある。 ➤ 正しい実行について評価者に多くの代替案を正しく理解し判断する点で管理者により大きな負担をかける。 ➤ 確率分布の選択と当てはめにより多くの時間と資源を、方法と結果の報告により多くの努力を必要とするかもしれない。 ➤ データが不十分なときは、正確さに関する誤った感じを与えるかもしれない。 ➤ PRA の複雑さのために基本的な暴露とリスクのモデルに関する重要な仮定やエラーをあいまいにするかもしれない。 ➤ 複雑な PRA の説明が不成功だと、評価と管理の決定に不信感をよぶかもしれない。

(出典：中西ら,2007)

また、決定論の1点評価と確率論の分布による評価は個別に行われるだけでなく、それらの組み合わせによる評価も行われる。暴露の表現として、例えば河川中の濃度について年平均値で1点を用いる場合と、年測定値の分布を用いる場合がある。一方、影響の表現として例えば実験室の指標生物（藻類・ミジンコ・魚類など）に対する毒性値に

充足状況に応じた不確実係数を適用した PNEC を用いる場合と、多数の生物種に対する NOEC のデータをまとめた種の感受性の分布を用いる場合がある。これらの暴露の表現と影響の表現の組み合わせとして、図 2-1 の 4 通りの評価方法が挙げられる。①は暴露と影響ともに 1 点評価で従来の PEC/PNEC 比による方法がこれにあたる。②は影響を分布として扱った場合、③は暴露を分布として扱った場合、④は暴露と影響ともに分布とした場合である(産業技術総合研究所,2006)。

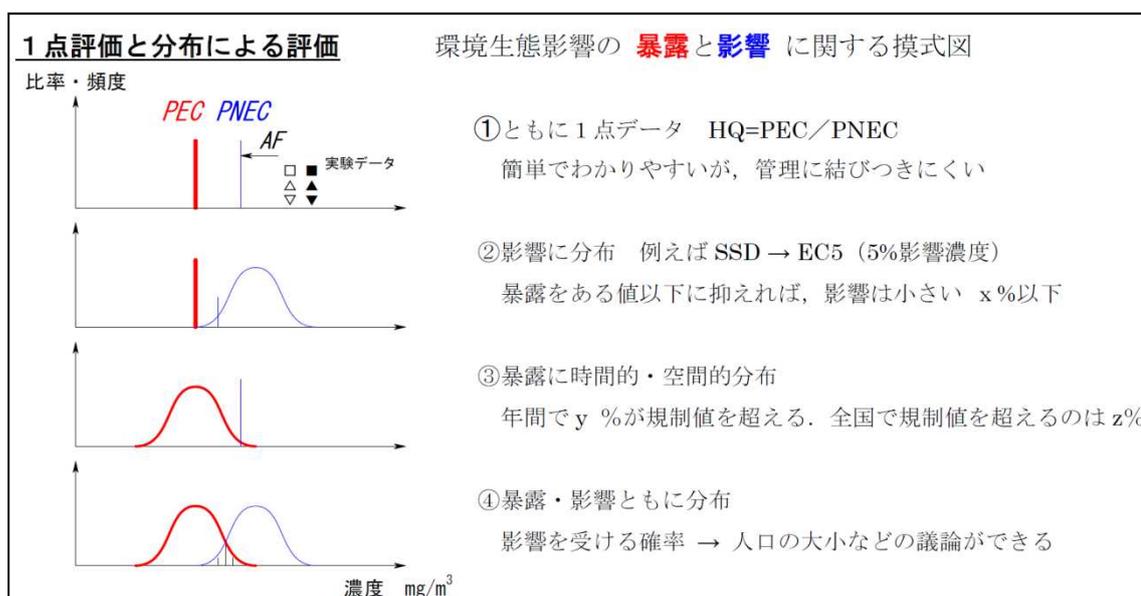


図 2-1 1 点評価と分布による評価のイメージ
 (出典：産業技術総合研究所,2006)

生態影響に関する確率論的リスク評価は、種の感受性分布 (SSD: Species Sensitivity Distribution) を用いた方法が発展している。化学物質の毒性は生物種によって異なるため、種間の感受性差を考慮したリスク評価を行うことが望まれる。しかしながら、環境中に生息する全ての幅広い生物種に対する毒性試験を行って、毒性値を得ることは現実的には不可能である。一方で経験則により、多数の生物種の感受性は対数正規分布に適合することが知られており、累積確率分布で表現できる。このように種間の感受性差を統計学的に表現したものが SSD である(農業環境技術研究所,2016)。

米国や欧州、オーストラリアなどでは、SSD の 5 パーセンタイル値に相当する濃度を 5%の種が影響を受ける濃度(HC5: 5% Hazardous Concentration) と表現し、これを無影響濃度とすることで、水生生物保全のための水質基準値の設定根拠として用いられている (US EPA 1985) (RIVM 2001)(ANZECC2000)。これは、95%以上の種を保護できれば、種の多様性には大きな影響は無いという仮定に基づいている。また、日本においては 2016 年に農業環境技術研究所が SSD に関する技術ガイダンスを公表しており、これからの活用が期待されている。

なお、SSD の解析を行うために必要なデータ数について、OECD による生態影響評価のガイドラインでは 5 つ以上必要であるとされており、SSD の利用には多くの毒性値の情報が必要になる(OECD 1995)。

以上のとおり、従来の固定値の不確実係数を用いて PNEC を導出する決定論的リスク評価以外に、リスクを確率として定量化する確率論的リスク評価手法がある。また、生態影響においては、SSD を用いた確率論的手法の検討が進んでいる状況にある。しかし、

SSD の作成には多くの種に対する毒性値が必要なため、得られている毒性値の情報が少ない工業化学品の分野における SSD の利用は現実的ではないと思われる。

2.4 生態影響の QSAR に関する状況

化学物質による生物への毒性については、経験的に「類似の構造物を持つ化学物質は類似の生物学的作用（物理化学的性質）を生じる」ことが知られており、化学物質の構造に伴う物理化学的性質等と生物の生理活性の関係、すなわち、構造活性相関が医学や薬学の分野で古くから用いられてきている(若林,2003)。

化学物質の毒性発現は、化学物質が生物体に吸収され、生理活性を引き起こす部位(標的部位、活性部位: Receptor)に輸送され、標的と化学反応を引き起こすことにより生ずる。化学物質は細胞膜を透過して標的部位に達するが、細胞膜は脂質に富んでいるため、油に溶けやすい親油性物質は比較的早く多量に細胞膜を通過する。一方、標的部位と化学物質との反応は分子の持つ電子的な特性や立体構造に依存する場合が多い。したがって、同じ電子・立体構造をもつ化学物質は同じ生体内での標的に対して同様な反応を引き起こすと仮定されている。したがって、オクタノール/水分配係数(logPow)、水溶解度等を輸送効果のパラメータに用いて回帰式を算出し、同じ反応過程をもつ毒性から未知の化学物質の毒性を予測することが可能であり、この原理が定量的構造活性相関(QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship)である(環境省, 2001)。

EPA では 1981 年から QSAR が試験データのない新規化学物質の水生生物への影響を予測するために用いられている。TSCA において生態毒性の推定に利用するため、ECOLOGICAL Structure Activity Relationships(ECOSAR)が開発され、現在も改良が加えられて用いられている。TSCA の新規化学物質の事前審査は、必要な情報として推定される製造・輸入最大量、用途カテゴリー等に加えて、届出者が所有・管理している人の健康や環境への影響に関するデータとされており、毒性試験を新たに実施することは求められていない。そのため、EPA が実施することとなっている有害性評価において QSAR が利用されており、推定結果による判定は保守的に行うなど慎重に用いられている。また、データの不足の補足及び提出された試験データの正当性を確認するためにも QSAR は利用されている(みずほ情報総研,2012)。Zeeman らによれば、新規化学物質のうち約 95% は生態毒性または環境中運命の試験がなされていないと報告されている(Zeeman et al.1995)。

欧州では、1996 年に公表した新規化学物質及び既存化学物質のリスク評価に関するテクニカルガイダンス文書において、リスク評価における QSAR の利用は「魚、ミジンコ、藻類への毒性において一定の条件内で利用可能であり、データの評価、追加試験が必要かどうか、どのような追加試験を行うかといった意思決定過程での補完などに用いることができる。」というように補完的な位置づけであった。しかし、2007年の REACH の施行に伴い「積極的に活用する」という姿勢に転じている。REACH に基づく登録において、有害性情報が不足している場合に QSAR による予測結果を受け入れており、登録事業者は OECD が策定を提案した QSAR モデル及び QSAR による推定結果等の詳細をまとめた報告書(QSAR Model Reporting Format, QMRF)を提出する必要がある(ECHA, 2016)。欧州化学品庁(ECHA: European Chemicals Agency)の報告によると、1年間の製造輸入量が 100-1,000 トンの物質について提出されたドシエについて、魚類の急性毒性の情報を調査した結果、38.8%が実測試験の値が提出され、リードアクロスが 35.3%と 2 番目に多く、QSAR は 2.0%のみであった(ECHA,2014)

一方、日本における QSAR の活用は検討段階にある。化審法においては、QSAR やカテゴリーアプローチの導入については、スクリーニング評価作業の中のどのような場

面で活用可能か等を早急に検討し、活用可能と考えられる部分については、一般化学物質のスクリーニング評価の実施に合わせて試行することを目指すとしたが、審議会に QSAR の予測結果が参考資料として提出されるのみにとどまっており、QSAR は活用されていない状況にある。なお、具体的な検討ステップは以下の 1 から 4 が挙げられている（経済産業省他，2010b）。

1. スクリーニング評価において、どのような場面で QSAR やカテゴリーアプローチが活用可能かを検討する。その際、①有害性を過小に評価しないこと。②効率的なスクリーニング評価の実施に貢献すること等を念頭に検討を行う。
2. 人健康、生態に対する候補 QSAR モデルについて、新規化学物質、既存点検等用いた試験データとの検証を進めてきた推計精度（正解率、統計データ）をまとめる。
3. 1. で活用すべきと判断した場面において、2. の推計精度を加味し、利用可能な QSAR モデルやカテゴリーを利用するものとする。具体的に想定される活用事例としては、「有害性情報が得られない場合の代用」、「評価を行う順序付け」等が挙げられる。なお、後者の活用例等は、推計精度が必ずしも高い必要がないと考えられることから、積極的な QSAR やカテゴリーアプローチの活用を行う。
4. このような実績を積み上げながら、国際動向や国内外の QSAR モデルの開発動向やカテゴリーアプローチの活用動向も注視し、一層、適用範囲を広げていく。

なお、1~4 の検討については別途 3 省で毒性等の専門家の意見を踏まえつつ検討を進め、一般化学物質のスクリーニングの開始までに 3 省の審議会ですべて具体的な利用方法を取りまとめるものとする。

また、OECD においては QSAR の積極的な活用を推進しており、QSAR に関する OECD 5 原則を表 2-6 のとおり策定している(OECD, 2007)。行政が化学物質管理において QSAR 利用を行ううえで、使用する QSAR モデルの正当性・信頼性を確保するため策定された原則であり、QSAR の正当性・信頼性の原則を国際的に調和させ、枠組みを提供するためのものと位置付けられている。そのため、この原則は各国の行動を縛るものではないとされており、QSAR に関する OECD 5 原則の各国への具体的な適用方法、QSAR の科学的妥当性や行政の受入基準の規定及びバリデーションの実施主体は各国・各行政機関に委ねられている。

以上のとおり、QSAR は世界各国・地域において活用が進んでいるのに対して、日本では検討段階にとどまっており活用されていない。また、その利用には適切なモデルの選択など専門的な知識が求められるため、REACH の登録において QSAR の利用が少ないという現状であるといえる。

表 2-6 QSAR に関する OECD の 5 原則とその概要

OECD 原則	概要
1. a defined endpoint	<p>【エンドポイントの明示】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・規制において対象となったエンドポイントのうち OECD テストガイドラインと関連しているもの <p>【エンドポイントを定義する特性の明示】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トレーニングデータを作成する際に用いられた試験プロトコルの詳細 ・エンドポイントを測定する際に用いた試験プロトコルの違いにより、エンドポイントの値に著しい違いが生じていないこと ・同じ試験プロトコルにおける媒体及び試薬の違いにより、エンドポイントの値に合理的に説明できない違いが生じていないこと ・(Q)SAR の化学的範囲 (chemical domain) が試験プロトコルの範囲に含まれていること 等
2. an unambiguous algorithm	<p>【(Q)SAR で用いられているアルゴリズムの明示】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重回帰分析 (MLR) ・主成分分析 (PCA) 及び主成分回帰 (PCR) 等
3. a defined domain of applicability	<p>【適用範囲を示す定量的方法の明示】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデルが信頼性を確保できる構造的な特徴、記述子の範囲 ・適用限界 等
4. appropriate measure of goodness-of-fit, robustness and predictivity	<p>【適合性、頑健性、予測性の評価方法の明示】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トレーニングセットとの基本的統計量 (回帰モデルの場合、r^2 値や推定値の標準誤差等) 等
5. a mechanistic interpretation, if possible	<p>【メカニズム的解釈 (可能であれば)】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・モデルの毒性学的知見に基づいたメカニズムの明示 等

(出典：みずほ情報総研,2012)

2.5 複合毒性に関する状況

1999 年から 2000 年にかけて実施された米国の 139 の河川における 95 物質を対象とした有機汚染物質の調査によると 75%の河川で複数の化学物質が同時に存在していた (Kolpin et al. 2002)。また、日本においても環境省のモニタリング調査で同時に 20 物質以上が検出されている (環境省,2015)。このように環境中には様々な化学物質が同時に存在している一方で、化審法や REACH などの従来の化学物質管理は個々の化学物質を対象としてきた。SAICM においては社会経済的影響と、化学物質の人の健康と環境への慢性的複合的影響を含む、暴露と影響を評価するための目標を定めたリスク評価の取組みを開発し、確立すべきとされている。日本における化学物質の複合影響については、SAICM 国内実施計画の重点検討項目の 1 つである「未説明の問題への対応」の対象とされ、物質の構造の類似性や、作用機序の同一性に着目しつつ、環境行政としてどのような形で化学物質の複合影響評価を行うべきかについて、欧米の動向把握を進めながら

検討を進めることとされている。また、内閣府、厚生労働省、経済産業省、国土交通省、環境省、製品評価技術基盤機構、土木研究所、国立環境研究所、産業技術総合研究所の共催で複数化学物質のリスク評価に関するシンポジウムが開催されるなど複合影響への検討が始まっている(化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員会,2016)。欧州においては、2009年の理事会決定で、2012年初めまでに化学物質の複合影響に関する検討を行い理事会に報告することが欧州委員会に求められた。それを受け2012年に欧州委員会は回答として「Communication from the commission to the council, The combination effects of chemicals Chemical mixtures」を公表し、その中で欧州における法規制では包括的な複合影響評価が実施出来ていないとし、今後化学物質の複合影響についての行動を促進することとされた(European commission,2012)。また、国際機関においては、世界保健機関(WHO , World Health Organization)の国際化学物質安全性計画(International Programme on Chemical Safety , IPCS)の化学物質のリスク評価手法の調和に関するプロジェクトの一環として、複数化学物質による複合暴露に関するリスク評価のフレームワークの開発がされ、2009年に公開されている(WHO,2009)。さらに、民間では、欧州化学物質生態毒性および毒性センター (ECETOC , European Centre For Ecotoxicology and toxicology of Chemicals) 及び欧州化学工業連盟 (Cefic : European Chemical Industry Council) において複合影響に関するワークショップの開催や技術ガイドランスの作成が進められている(ECETOC, 2011a,2011b)(Cefic,2012)。

以上のとおり、国際的に化学物質の複合毒性への対応が求められてきており、その対応への具体的な方法についても検討が進められている。

2.6 化審法における生態影響のスクリーニング評価手法

本研究では化審法における生態影響のスクリーニング評価手法を土台とするため、手法について説明する(経済産業省他, 2010c)(大西, 2016)。

2.6.1 スクリーニング評価の位置付け

化審法のスクリーニング評価は平成21年の化審法改正に伴って導入された。改正された化審法では、有害性評価に加えて暴露評価を実施し、これまで有害性が明らかになるまでは管理の対象にならなかった既存化学物質についても「一般化学物質」に区分され管理の対象となった。約2万8千物質からなる一般化学物質を効率的に評価・管理するために、リスクがないとはいえない化学物質を絞り込んで「優先評価化学物質」に指定した上で、段階的にリスク評価を行う体系が導入された。この一般化学物質から優先評価化学物質を選定する段階が「スクリーニング評価」である。

化審法の物質区分は表2-7の通りであり、規制化学物質には第一種特定化学物質と第二種特定化学物質の2種類がある。スクリーニング評価は図2-2のとおり第二種特定化学物質への該当性を判断するスキームに組み込まれている。スクリーニング評価は、一般化学物質から優先評価化学物質を選定し、リスク評価一次、二次と物質数を絞り込みながら第二種特定化学物質への該当性を判断していく段階的な評価の入口にあたる。

表 2-7 化審法における物質区分

物質区分	定義
第一種特定化学物質	難分解性かつ高濃縮性であり，人又は高次捕食動物に対する長期毒性を有するおそれがある化学物質
第二種特定化学物質	人又は生活環境動植物に対する長期毒性を有するおそれがあり，かつ相当広範な地域の環境中に相当程度残留しているか，又は近くその状況に至ることが確実であると見込まれることにより，人又は生活環境動植物への被害を生ずるおそれがあると認められる化学物質
監視化学物質	難分解性かつ高濃縮性であり，人又は高次捕食動物に対する長期毒性が明らかでない化学物質
優先評価化学物質	人又は生活環境動植物への長期毒性を有しないことが明らかであるとは認められず，かつ相当広範な地域の環境中に相当程度残留しているか，又はその状況に至る見込みがあり，人又は生活環境動植物への被害を生ずるおそれがないと認められないため，そのおそれがあるかどうかについての評価（リスク評価）を優先的に行う必要がある化学物質
一般化学物質	以下のいずれかに該当する化学物質で上記の物質区分に該当しない化学物質 <ul style="list-style-type: none"> ・ 既存化学物質名簿に掲載された化学物質 ・ 公示された新規化学物質 ・ 旧第二種監視化学物質 ・ 旧第三種監視化学物質 ・ 優先評価化学物質の指定を取り消された化学物質

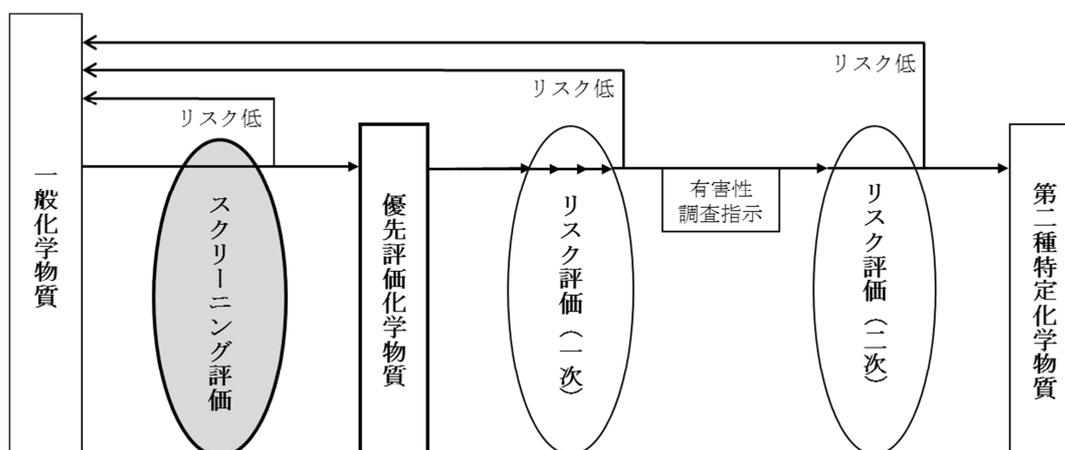


図 2-2 化審法におけるスクリーニング評価の位置付け

2.6.2 優先度マトリックス

化審法は人又は動植物への長期毒性を対象にしているため、スクリーニング評価では、人健康影響及び生態影響のそれぞれについて、一般化学物質ごとに暴露の指標となる暴露クラス及び有害性の指標となる有害性クラスが付与され、図 2-3 の優先度マトリックスに当てはめられる。暴露クラスと有害性クラスが交わる部分で「高」「中」「低」「クラス外」の優先度が決まり、優先度が「高」に区分される物質が優先評価化学物質相当と判定される。また、優先度が「中」「低」に区分される物質については専門家による詳細評価が実施され、必要に応じて優先評価化学物質相当と判定される。

		有害性クラス				
		1	2	3	4	外
暴露クラス	1	高	高	高	高	
	2	高	高	高	中	
	3	高	高	中	中	
	4	高	中	中	低	
	5	中	中	低	低	
	外	クラス外				

図 2-3 化審法のスクリーニング評価に用いる優先度マトリックス

2.6.3 暴露クラスの付与

一般化学物質を製造又は輸入をした事業者は、その翌年度に、国に1年間の製造・輸入数量、出荷数量、出荷に係る用途番号等を届出する義務がある。国はその届け出られた情報をもとに、用途に応じた排出係数を用いて計算した全国合計排出量に下水処理場等及び環境中での分解性を加味し、環境への年間の排出量を推計する(経済産業省、2013)。生態影響の評価の場合は式 2-1 により水域への排出量を用いられる。推計された排出量から表 2-8 の基準に則って一般化学物質ごとに暴露クラスが付与される。

なお、製造・輸入数量の合計が 10t 以下の化学物質は評価対象外とされ、暴露クラスが 5 及び外の物質については、優先度マトリックスでは優先度が「高」にはならないため、専門家による詳細評価が行われる場合を除き、暴露クラスの付与をもって優先評価化学物質に該当しないと判断される。

$$\text{式 2-1 生態影響の評価用の水域への全国合計排出量} = \sum_{\text{事業者}} (A + \sum_{\text{用途}} B)$$

A：製造段階の水域への推計排出量 = 製造数量 × 製造段階の水域への排出係数

B：用途別の水域への推計排出量 = 用途別出荷数量 × 用途別の水域への排出係数

表 2-8 暴露クラスの基準

暴露クラス	全国合計推計排出量
クラス 1	10,000t 超
クラス 2	1,000t 超～10,000t 以下
クラス 3	100t 超～1,000t 以下
クラス 4	10t 超～100t 以下
クラス 5	1t 超～10t 以下
クラス外	1t 以下

2.6.4 有害性クラスの付与

生態影響の有害性クラスは「藻類」「甲殻類（ミジンコ）」「魚類」の3つの栄養段階を対象とし、最も厳しいEC50等の毒性値を不確実係数の積で除した数値であるPNECを用いて表2-9の基準に従い付与される。不確実係数は種間外挿、急性毒性値から慢性毒性値への外挿及び室内試験から野外への外挿における不確実性についてそれぞれ表2-10のとおり定められており、図2-4のPNECの導出フローに従って適用される。なお、有害性情報が得られない物質については有害性クラス1を適用するとされている。

また、有害性クラス付与に用いる有害性情報は、国と事業者の協力のもと収集される。国は、国内外の行政機関や国際機関の公表資料や一般に公開されている文献などの公然と知られている情報について情報収集を実施し、事業者は、事業者によって新たに取得された情報であって、人の健康を損なうおそれや、動植物の生息又は生育に支障を及ぼすおそれがあるなどの一定の性状を示すものについては化審法第41条に基づき国に報告をする。このようにして収集された有害性情報は、標準化された試験法に準拠していることなどを定めた信頼性基準に従い、信頼性のランク付けがされる。その結果、信頼性が確認された情報について、性状・エンドポイントに応じた選定ルールに基づいてキースタディが選定され、スクリーニング評価に使用される(経済産業他, 2011)。

表 2-9 生態影響の有害性クラスの基準

	クラス1	クラス2	クラス3	クラス4	クラス外
有害性の指標	$PNEC \leq 0.001$	$0.001 < PNEC \leq 0.01$	$0.01 < PNEC \leq 0.1$	$0.1 < PNEC \leq 1$	$1 < PNEC$

表 2-10 PNEC の導出に用いる不確実係数

		種間外挿のUF	急性から慢性へのUF(ACR)	室内試験から野外へのUF	不確実係数積UFs
3つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合		-	-	10	10
2つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合		5	-	10	50
1つの栄養段階の慢性毒性試験結果がある場合		10	-	10	100
3つの栄養段階の急性毒性試験結果がある場合		-	ACR	10	$10 \times ACR$
慢性毒性試験結果が欠けている栄養段階の急性毒性試験結果が揃わない場合		10	ACR	10	$100 \times ACR$
ACR	藻類	/	20	/	/
	ミジンコ	アミン類	/	100	/
		アミン類以外	/	10	/
	魚類	/	100	/	/

PNEC の導出フロー

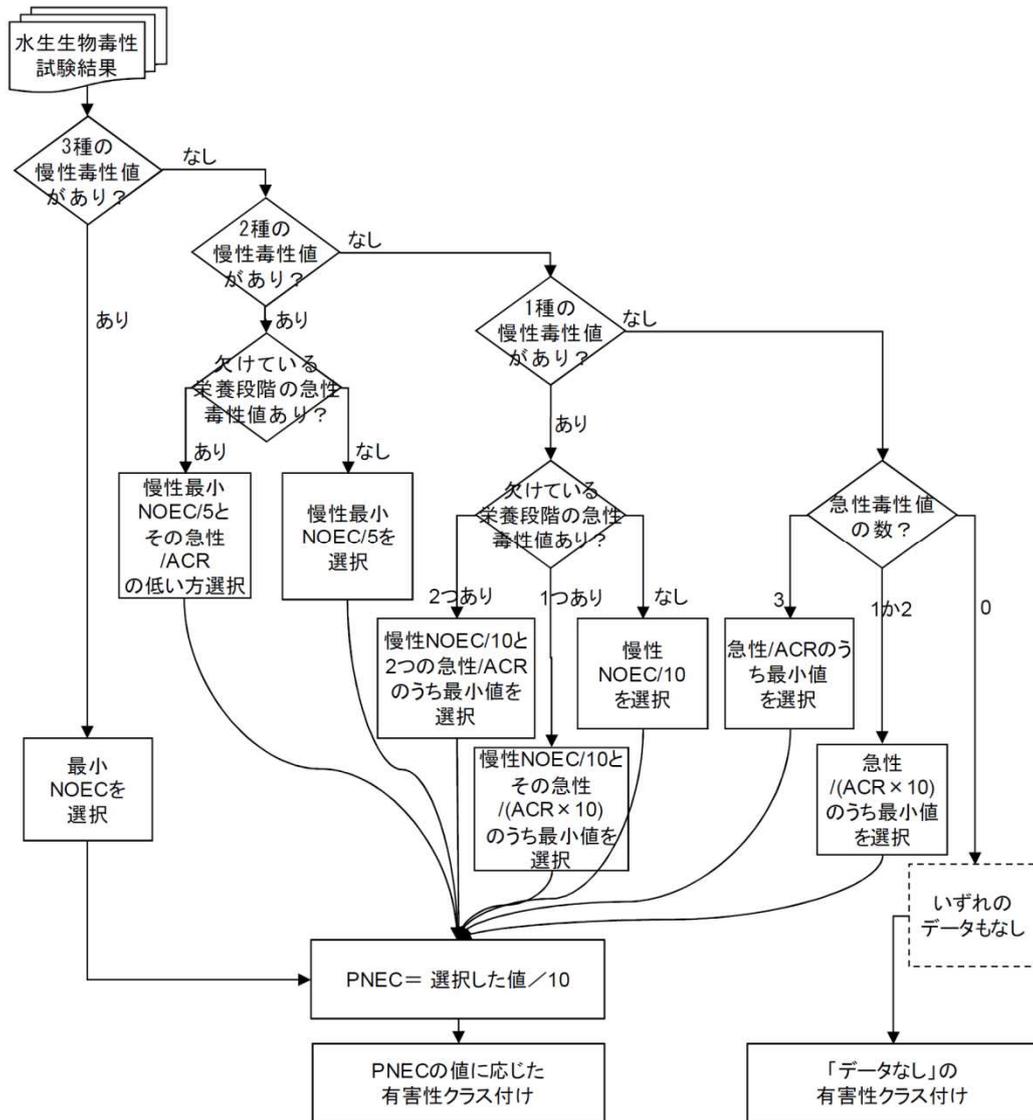


図 2-4 PNEC 導出のためのフローチャート
(出典：経済産業省他, 2010c)

2.6.5 専門家による詳細評価

優先度が「中」、「低」に区分される化学物質については専門家による暴露の詳細評価と有害性の詳細評価が実施される(経済産業省他, 2014)。暴露の詳細評価は2つあり、1つ目は特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化管法)の環境汚染物質排出移動登録(PRTR: Pollutant Release and Transfer Register) 排出量を用いた詳細評価であり、化審法の推計排出量と直近のPRTR 排出量を比較し、PRTR 排出量の方が大きく、必要性が認められると判断された場合はPRTR 排出量を用いて暴露クラスが見直される。2つ目は環境中モニタリング情報を用いた詳細評価であり、環境中モニタリング情報が得られる物質については、その結果から得られる環境中濃度とスクリーニング評価における有害性評価値を用いて詳細評価が実施される。生態影響においては、環境中濃度を予測無影響濃度で除した値が1以上の物質が必要に応じて優先

評価化学物質に選定される。

生態影響に関する有害性の詳細評価は、PNEC が非常に低い(0.0001mg/L 以下)物質が専門家判断により優先評価化学物質に選定される。また、生態影響の評価は慢性毒性値を優先的に利用することを原則としているが、同じ栄養段階について慢性毒性値>(急性毒性値/ACR)になる場合には、専門家判断により有害性クラスが見直される。

2.6.6 化審法における生態影響のスクリーニング評価手法のまとめ

以上のとおり、化審法における生態影響のスクリーニング評価においては、有害性クラスと暴露クラスをそれぞれ導出してマトリックスに当てはめる方法が基本となっている。有害性クラスの導出には PNEC を用いており、PNEC は固定値の不確実係数が用いた一点数値データであるため化審法のスクリーニング評価は決定論的リスク評価手法である。

【参考文献】

- ANZECC (2000) Australian and New Zealand guidelines for fresh and marine water quality. Australian and New Zealand Environment and Conservation Council.
- Cefic (2012) Combination effects of chemicals decision tree
- ECETOC (2011a) ECETIC Workshop Report No. 22 Workshop on Combined Exposure to Chemicals 11-12 July 2011, Berlin
- ECETOC (2011b) Technical Report No. 111 Development of Guidance for assessing the impact of mixtures of chemicals in the aquatic environment
- ECHA(2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
- ECHA(2014) The Use of Alternatives to Testing on Animals for the REACH Regulation, https://echa.europa.eu/documents/10162/13639/alternatives_test_animals_2014_en.pdf
- ECHA(2016) Practical Guide 5 - How to use and report (Q)SARs , https://echa.europa.eu/documents/10162/13655/pg_report_qsars_en.pdf
- ECHA(2016a) REACH, <https://echa.europa.eu/regulations/reach/>
- ECHA(2016b) Workshop on REACH(ing) the WSSD 2020 goals, https://echa.europa.eu/news-and-events/events/event-details/-/journal_content/56_INSTAN CE_DR2i/title/workshop-on-reaching-the-wssd-2020-goals
- Environmental Defence (2011) CANADA ' S CHEMICALS MANAGEMENT PLAN Progress Analysis 2006-2011, http://environmentaldefence.ca/wp-content/uploads/2016/01/ChemicalsManagementPlan_FINAL.pdf
- EPA (1985) Guidelines for deriving numerical national water quality criteria for the protection of aquatic organisms and their uses. US Environmental Protection Agency.
- EPA(2016) Highlights of Key Provisions in the Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act, <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/highlights-key-provisions-frank-r-lautenberg-chemical>
- European Commission(2012) Communication from the commission to the council, The combination effects of chemicals Chemical mixtures.
- Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Thurman, E.M., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Buxton, H.T. (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: A national reconnaissance, Environ. Sci. Technol, 36 (6), 1202–1211.
- Lehman A.J., Fitzhugh O.G. (1954) “Assoc. Food Drug Off.U.S.Q.Bull.,vol.18, 33-35
- OECD(1992)Report of the OECD workshop on the extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment

- OECD (1995) Guidance document for aquatic effects assessment. Organization for Economic Co-operation and Development.
- OECD (2004) Manual for Investigation of HPV Chemicals. 4.2 Guidance for the Initial Assessment of Aquatic Effects.
- OECD(2007) Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models
- RIVM (2001) Guidance document on deriving environmental risk limits. National Institute of Public Health and the Environment.
- SAICM 関係省庁連絡会議(2015) SAICM 国内実施計画の進捗状況について, <http://www.env.go.jp/press/files/jp/28237.pdf>
- WHO (2009) Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: A WHO/IPCS Framework
- Zeeman, M., Auer C.M., Clements R. G., Nabholz J.V., Boethling R.S. (1995) U.S.EPA Regulatory Perspectives on the use of QSAR for New and Existing Chemical Evaluations. SAR and WSAR in Environ. Research, 3:179-201.
- 大西洋平(2016) 化審法のスクリーニング評価の進捗及び課題への取組, 環境科学会誌 29 (4) ,p206-214.
- 外務省(2012): 持続可能な開発に関する世界首脳会議(ヨハネスブルグ・サミット), <http://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/kankyow/ssd/>
- 化学物質の安全管理に関するシンポジウム実行委員会(2016) 化学物質の安全管理に関するシンポジウム 複数化学物質のリスク評価, <https://www.aist-riss.jp/event/39717/>
- 蒲生昌志(2002)化学物質の健康リスク評価と不確実性,科学, 72(10),990-995
- 環境省(2001)生態系保全等に係る化学物質審査規制検討会(第2回)資料5, <http://www.env.go.jp/chemi/seitai-kento/h13/02.html>
- 環境省(2012) 保健・化学物質対策 国際的動向と我が国の取組 SAICM, <http://www.env.go.jp/chemi/saicm/>
- 環境省(2015) 平成27年度版 化学物質と環境(平成26年度 化学物質環境実態調査調査結果報告書), <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2015/index.html>
- 経済産業省(2013)スクリーニング評価用排出係数一覧, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/emissionfactor-v03_screening.pdf.
- 経済産業省, 環境省(2016) 化審法施行状況検討会報告書, http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/safety_security/kashinhou/pdf/report_01_01.pdf
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省 (2006) 藻類生長阻害試験法改定に伴う第三種監視化学物質の判定基準の見直しについて, https://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-59/mat02_3.pdf
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2010a)化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律逐条解説, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/about/laws/laws_exposition.pdf
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2010b) スクリーニング評価の基本的な考え方, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening_kangaekata.pdf
- 経済産業省・厚生労働省・環境省(2010c)化審法におけるスクリーニング評価手法について, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening.pdf.

- 経済産業省・厚生労働省・環境省(2011)化審法のスクリーニング評価及びリスク評価（一次）評価 I に用いる性状データの信頼性評価等の基本的考え方,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria01.pdf.
- 経済産業省・厚生労働省・環境省(2014)今回のスクリーニング評価における専門家による詳細評価と判断基準,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_05_00.pdf.
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2016) 平成 28 年度第 6 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 平成 28 年度化学物質審議会第 2 回安全対策部会 第 168 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 資料 9 化審法における 2020 年目標の具体化について（案）,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h28_02_09_00.pdf
- 産業技術総合研究所(2006) 詳細リスク評価テクニカルガイダンスー詳細版ーその 4 分布のあるデータの処理 ーより定量的なリスク評価のためにー
- 永井孝志, 稲生圭哉, 堀尾剛(2008)不確実性を考慮した農薬の確率論的生態リスク評価：水稲用除草剤シメトリンのケーススタディ, 日本農薬学会誌, 33(4), 393-402.
- 中西準子, 花井荘輔, 蒲生昌志, 吉田喜久雄(2007) リスク評価知恵袋シリーズ, 不確実性をどう扱うかーデータの外挿と分布ー, 丸善
- 農業環境技術研究所(2016) 技術マニュアルー農薬の生態リスク評価のための種の感受性分布解析, <http://www.niaes.affrc.go.jp/techdoc/ssd/>

第3章 毒性値の外挿による不確実性への確率論的手法の検討

3.1 目的

化学物質の生態影響におけるリスク評価には、一般的に長期的な毒性の無影響濃度 (NOEC : No Observed Effect Concentration) が用いられる。しかし、生息する生物すべてに対する NOEC を求めることは困難であるため、栄養段階を代表する藻類(一次生産者)、ミジンコ(下位消費者) および魚類(上位消費者)を用いた毒性試験を行い、その試験結果から化学物質が水生生物全般に対して長期的な毒性を示さないと予測される濃度として、無影響濃度予測値(PNEC : Predicted No-Effect Concentration)を推定する手法が国内外で広く用いられている(眞道,2013)。このように毒性試験の対象を、栄養段階を代表する3種の生物に限定していても、長期的な毒性の評価に用いられる慢性毒性値が揃っている化学物質は数少ない。1999年の欧州における高生産量化学物質を対象とした利用可能な毒性情報の調査結果によると、3種の慢性毒性値が揃っている化学物質は5%のみであった(Remi et.al., 1999)。そこで、このような情報不足を補うために、得られている毒性値から得られていない毒性値を外挿する手法が取られてきた。

外挿の方法としては、外挿元の毒性値と外挿先の毒性値との比は一定では無く化学物質ごとに異なることから、得られている毒性値の数や種類に応じてリスクが過小に見積もられないように設定された不確実係数で、得られている毒性値を割る方法が用いられている。これらの不確実係数は固定値であり、主に経験に基づいて設定されており、この経験値を用いることで安全側に評価されるとして許容されているが、どの程度安全側に評価されるかは不明であり科学的ではないとされている(永井他,2008)。また、不確実係数の中には、既知の情報を用いて確率の面から定量的に設定された値もあるが、経験値である他の不確実係数とかけ合わせて併用されることにより定量性を失う。このように従来の不確実係数を用いたリスク評価は経験的であり定量的に裏付けされたものではない。

不確実係数のうち、定量的に確認されているものとしては急性毒性値から慢性毒性値への外挿用の係数である急性慢性毒性比(ACR: Acute-to-Chronic Ratio)が挙げられる。化審法においては藻類、ミジンコ、魚類について既に得られている毒性値を用いて種別に急性毒性値と慢性毒性値の比の度数分布が確認されており、概ね90%の化学物質が収まる値が ACR として採用されている(経済産業省他,2006)。また、欧州化学物質生態毒性および毒性センター (ECETOC, European Centre For Ecotoxicology and toxicology of Chemicals) による種間の毒性値の外挿についても同様に既存の毒性値を用いて種間の毒性値の比の分布が確認されている(ECETOC, 2003)。

このように全ての不確実性を定量的に確認でき、90パーセントの化学物質が収まる値で不確実係数が設定されたとする。その係数を単独で用いる場合は90パーセントの化学物質が安全側に外挿されるが、係数を併用した場合の安全側に外挿される化学物質の確率は $1 - ((1 - 0.9) \times (1 - 0.9)) = 0.99$ と90パーセントから99パーセントに変化する。用いる係数の数は、毒性値の充足状況によって異なるため変化は一定でない。係数の併用に伴う変化は安全側の方向であるためリスクを過小に見積もる方向には行かないが、同じ PNEC であっても、不確実係数の適用の仕方次第で意味合いが異なることになる。

また、従来の手法によるアウトプットは毒性値を不確実係数の積で除した値のみであり、評価における妥当性の判断材料や、その後の段階の評価において不確実性の削減をする際の判断材料が少ない。

従って、定量的に生態影響を評価するためには、不確実性を一つの固定値に決定せず分布として表現し、確率論的な評価を行うことが望ましいと考えられる。そこで本研

究では、化審法の生態影響に関するスクリーニング評価の有害性評価スキームを土台として、不確実性を定量的に解析し、確率論的手法を用いた PNEC の導出手法を検討した。

3.2 既往研究

3.2.1 固定値の不確実係数

生態影響のリスク評価においては様々な不確実性係数が適用されるが、これは毒性値のデータベースの解析結果が大まかな根拠となっている(永井,2012)。ECETOC は、水生生物を対象とした欧州産業界データベース (EAT: ECETOC Aquatic Toxicity)を開発しており、1993 年に初版が公開され、その後 2003 年に EAT 3 データベースとして更新された(ECETOC,2003)。1970 年から 2000 年に公開された文献が情報源となっており、285 種の生物種に対する 600 種類以上の化学物質について、5,460 レコードのデータが収録されている。ECETOC による EAT3 データベースの解析結果によると、魚類と甲殻類の急性毒性値 (EC50) の比は 146 物質を対象に最小 0.003 から最大 7610 であったが、89%の物質において 0.1 倍から 10 倍の範囲に収まっていた。慢性毒性値 (亜慢性含む) についても魚類と甲殻類の比は 48 物質を対象に最小 0.023 から最大 1757 であり、81%の物質において 0.1 倍から 10 倍の範囲に収まっていた。藻類と甲殻類の場合でも急性毒性値の比は 90%の物質が 0.1 倍から 10 倍の範囲に収まっていた。また、急性毒性値と慢性毒性値の比(ACR)は、淡水における甲殻類では 57 物質を対象に最小 0.4 から最大 43600 であり、50 パーセンタイル値が 9.8, 90 パーセンタイル値は 79 であった。淡水における魚類については、79 物質を対象に最小 0.006 から最大 1350 であり、50 パーセンタイル値が 6.7, 90 パーセンタイル値は 57 であった。

ACR については他にも複数の報告がある。Länge らは EAT3 の前のデータベースである EAT2 データベースを用いて解析を行っており、魚類については 62 物質を対象に最小 0.30, 最大 1230 で 50 パーセンタイル値が 9.48, 90 パーセンタイル値は 72.9 であった (Länge et al. 1998)。甲殻類については 27 物質を対象に最小 0.13, 最大 184 で 50 パーセンタイル値が 6.10, 90 パーセンタイル値は 86.3 であった。Ahlers らは新規化学物質についてはドイツ環境庁のデータベースに含まれている毒性値、既存化学物質については欧州のリスク評価書に含まれている毒性値を用いて解析している(Ahlers et.al, 2006)。藻類は 102 物質を対象に最小 1.06, 最大 4400 で 50 パーセンタイル値が 5.4, 90 パーセンタイル値は 33.3 であった。ミジンコは 120 物質を対象に最小 0.6, 最大 2222 で 50 パーセンタイル値が 7.0, 90 パーセンタイル値は 41.5 であった。魚類は 32 物質を対象に最小 1.3, 最大 4250 で 50 パーセンタイル値が 10.5, 90 パーセンタイル値は 198.2 であった。Raimondo らは 3 つの米国環境保護庁(EPA: United States Environmental Protection Agency)のデータベースを情報源として解析している(Raimondo et al.,2007)。淡水におけるミジンコは 128 物質を対象に最小 1.1, 最大 18550 で 50 パーセンタイル値が 8.2, 90 パーセンタイル値は 85.4 であった。淡水における魚類は 176 物質を対象に最小 1.2, 最大 645 で 50 パーセンタイル値が 9.0, 90 パーセンタイル値は 58.9 であった。林らは藻類及びミジンコについては環境省生態影響試験事業データ (平成 22 年 2 月時点のもの)、魚類については、環境省生態影響試験事業データ、米国環境保護庁(EPA: United States Environmental Protection Agency)の殺虫剤データベース(Pesticide Ecotoxicity Database), EAT, EPA の生態毒性データベース (AQUIRE: AQUatic Information REtrieval), 経済協力開発機構データベース (SIDS: Screening Information Data Set)を情報源として解析している(林ら,2015)。藻類は 301 物質を対象に 50 パーセンタイル値が 6.2, 90 パーセンタイル値は 18.8 であった。ミジンコは 298 物質を対象に 50 パーセンタイル値が 10, 90 パーセンタイル値は 92.3 であった。魚類は 186 物質を対象に 50 パーセンタイル値が 11.8, 90

パーセンタイル値は 118.8 であった。May らは Ahlers らのデータに加えてドイツ環境庁のデータベースの情報及び経済協力開発機構(OECD: Organization for Economic Cooperation and Development)のデータベース(eChemPortal)における REACH 登録の情報を用いて解析している(May et al.,2016)。ミジンコは 130 物質を対象に最小 1.0, 最大 1500 で 50 パーセンタイル値が 8.8, 90 パーセンタイル値は 50.2 であった。魚類は 122 物質を対象に最小 1.1, 最大 1370.6 で 50 パーセンタイル値が 12.0, 90 パーセンタイル値は 68.0 であった。さらに、日本の環境省においても藻類, ミジンコ, 魚類について急性毒性値と慢性毒性値の比較が行われている(経済産業省他,2006)。藻類とミジンコについては環境省において平成 7~10 年度に実施された生態毒性試験が用いられ, 魚類については環境省における慢性毒性試験データが十分得られていないため AQUIRE をもとに解析している。藻類については, 225 物質を対象に 50 パーセンタイル値は 5.44, 90 パーセンタイル値は 22.44 であった。ミジンコについては, 134 物質を対象に 1~10 の範囲が約 43%で 100 を下回っているものは全体の約 90%を占めるとしており, 100 以上の物質は脂肪族及び芳香族アミン類が多いとしている。魚類については 58 物質を対象に 10 以下が約 60%を占めており 100 以下の物質は約 90%に達するとしている。この情報をもとに化審法の不確実係数における ACR は設定されている。

以上のとおり, 固定値の不確実係数については既存の情報を用いた検証が行われており, 設定されている値を用いた場合に安全側に評価される傾向があることが確認されている。しかし, 不確実係数の多くは検証に基づいて厳密に設定された値ではないため, 係数によっては安全側に評価がされ過ぎるなど定量的ではない。また, 不確実係数を複数併用した場合については考慮されていない。

3.2.2 ACR の分布並びに急性毒性値及び慢性毒性値の相関

林らは ACR の頻度分布は右に裾の長い非対称分布であり, 対数に変換した場合には概ね左右対称の対数正規分布の分布型を示すと説明している(林ら,2015)。 $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ 及び $\log_{10}(\text{NOEC})$ の値の散布図からは, どの分類群でも両者の間に直線的な関係が見られ, $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ がどの値の場合でも $\log_{10}(\text{NOEC})$ のバラツキは一定の幅の範囲(藻類で ± 1 , ミジンコで ± 1.5 , 魚類で ± 2 程度)に概ね収まったことから, 回帰直線の周りの残差が分散一定の正規分布に従うと仮定できるとしている。国立環境研究所においても, 化学物質の水系生態に対する影響を評価ため開発された Aquatic Tri Aquatic Tri Aquatic Tri Aquatic Ecological Risk Assessment Model (A-TERAM)において ACR について $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ 及び $\log_{10}(\text{NOEC})$ を用いた回帰式を作成している(国立環境研究所, 2016)。

以上のことから, ACR の分布は対数正規分布を示すこと, 及び, $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ 及び $\log_{10}(\text{NOEC})$ には直線的な関係があることから, 回帰分析を行う際は EC50 と NOEC を対数変換する必要性が示された。

3.2.3 確率論的手法を用いた不確実係数

従来の固定値の不確実係数に代えて不確実性に確率分布を用いたものとして, 個々の化学物質の人健康影響の評価で提案された手法がある。Baird らは EPA において人健康影響のリスク評価のために導出される参照用量(RfD: Reference Dose)の導出に確率論的手法を提案している(Baird et al.,1996)。RfD は非発がん影響に関して有害影響のリスクがないと推測される摂取量であり, 耐容摂取量の目安である。毒性値を UF で除して得られ, 単に RfD というときは, 一生涯人間が毎日暴露を受けても有害影響のリスクがないと推測される摂取量をいう。EPA では RfD は式 3-1 のとおり単一の値(1 点推定)として導出される。UF_A は動物に対する無毒性量 (NOAEL: No Observed Adverse Effect

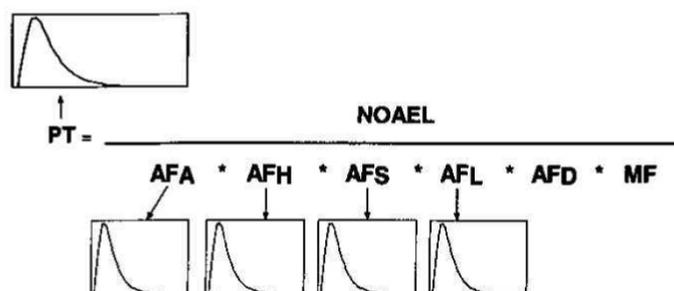
Level) を平均的な人の NOAEL に外挿する不確実係数, UF_H は平均から感受性の強い人に外挿する不確実係数, UF_S は慢性毒性試験より短い期間の試験結果から慢性毒性値を推定するための不確実係数, UF_L は最小毒性量 (LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level) から NOAEL に調整するための不確実係数, D は不完全なデータベースから得た NOAEL の不確実性を考慮するためのデータ完全性係数, MF はそれら以外の残りの不確実性を考慮するための修正係数である。

式 3-1

$$RfD = \frac{NOAEL}{UF_A \times UF_H \times UF_S \times UF_L \times D \times MF}$$

Baird らの提案はこの EPA の手法に基づいて, それぞれの不確実性を確率論的に取り扱うものである。RfD の代わりに人の個体群の閾値 (PT: human Population threshold) を式 3-2 のとおり確率分布として得る。係数の用語としては不確実係数の代わりに調整係数 (Adjustment factor, AF) を用いている。

式 3-2



それぞれの調整係数の確率分布は既存のデータに基づいて導出されている。LOAEL から NOAEL に調整するための係数の AF_L を例とすると, 55 物質における 78 組の LOAEL と NOAEL の組み合わせを用いて式 3-3 によりそれぞれの AF_L を導出し, それらの確率分布から中央値 3.4, 標準偏差 1.7 の対数正規分布を導出している。

式 3-3

$$AF_L = \frac{LOAEL}{NOAEL}$$

このようにして導出されたそれぞれの調整係数の確率分布に従ってランダムに係数を取り出して繰り返し計算するモンテカルロシミュレーションにより PT は確率分布として導出される。なお, それぞれの調整係数の確率分布は確率論的に独立であると仮定されている。

この手法を用いてアセトンの PT が図 3-1 のとおり導出されており, 分布の中央値は 3mg/kg/day であり, EPA の手法により導出された RfD : 0.1mg/kg/day は分布の 4 パーセントイル値にあたるとしている。

結論として, 従来の固定値の不確実係数は科学的な評価と政策的な調整が混在しており意思決定上の問題となっているのに対して, 本手法では PT の導出における不確実性に関する多くの情報を科学的に分布として意思決定者に与えるため, 意思決定において従来の手法より本手法は有用であるとしている。

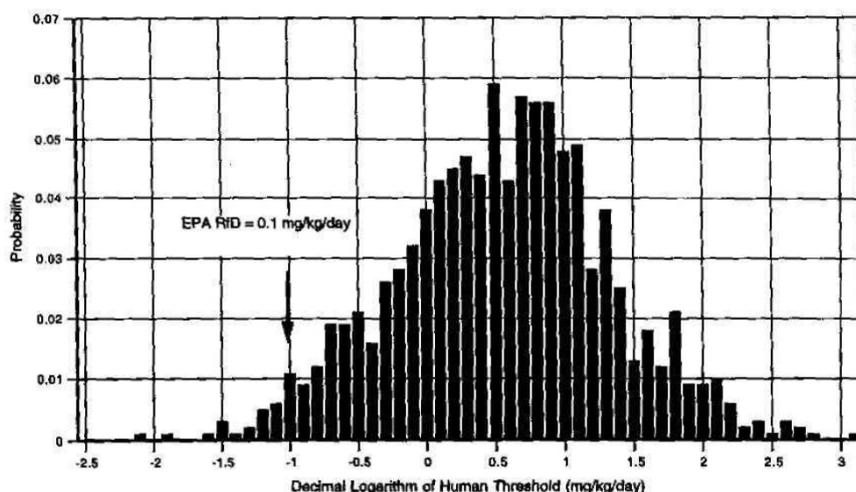


図 3-1 アセトンの人への閾値の確率論的な特徴づけ
(出典：Baird et al.,1996)

また，Slob らは Baird らの手法は NOAEL 自体の不確実性を考慮していないと指摘しており，NOAEL の不確実性についても確率論的に表現する方法を提案している。(Slob et.al.,1998)。

なお，生態影響のリスク評価における類いの既往研究は見つからなかった。

以上のことから，生態影響のリスク評価における不確実性についても，Baird らの手法を準用することにより，PNEC も分布として導出することが可能と思われる。PNEC を分布として表現することにより視覚的に不確実性の大きさを把握できるため，不確実性を削減するための追加の試験の必要性の判断等において有効であると考えられる。

3.3 検討方針

化審法の生態影響に関するスクリーニング評価における PNEC の導出手法を土台として，固定値の不確実係数に代えて，不確実性を定量的に解析した確率論的な PNEC の導出手法を検討する。化審法の PNEC の導出手法は，水生生物の栄養段階を代表する藻類，ミジンコ，魚類の 3 種の慢性毒性値の最小値を室内試験から野外への外挿の不確実係数（以下「UF_f」という。）で除すことを基本とし，これらの情報が欠けた場合に，情報が得られている慢性毒性値や急性毒性値から不確実係数を用いて外挿して補完している（経済産業省他, 2010）。例えば図 3-2 のように魚類の慢性毒性値が得られていない場合は，魚類の急性毒性値から慢性毒性値を外挿する不確実係数（以下「UF_{ACR}」という。），藻類及びミジンコの急性毒性値から UF_{ACR} 及び種間の外挿の不確実係数（以下「UF_{a-is}」という。），並びに，藻類及びミジンコの慢性毒性値から魚類の慢性毒性値を外挿する不確実係数（以下「UF_{c-is}」という。）を用いた外挿が行われ，それらの最小値が採用される。

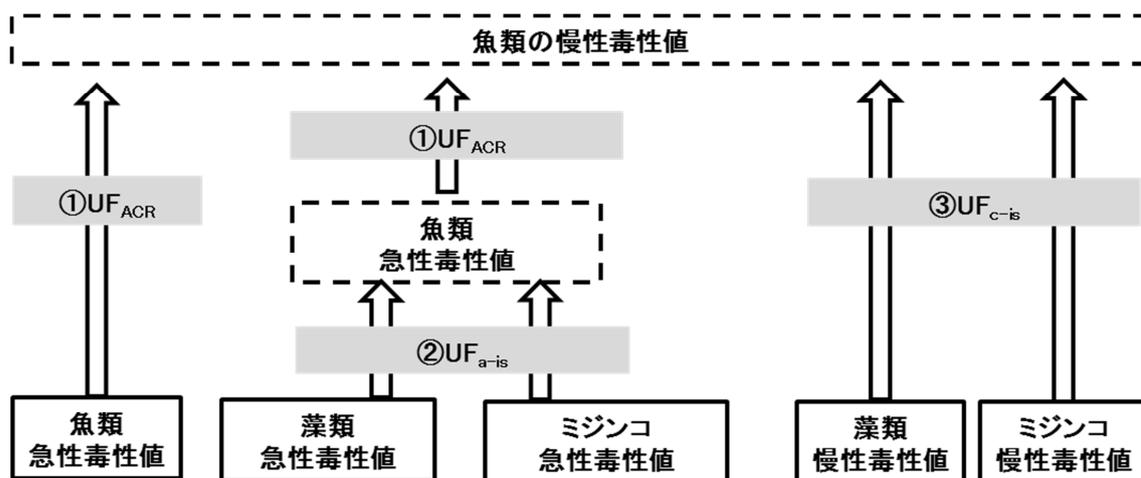


図 3-2 魚類の慢性毒性値を推定するための不確実係数及び経路

本章においては、まず、毒性値の外挿における不確実性は一定ではなく化学物質ごとに異なる分布を有することが知られていることから、化学物質別に不確実性を確率変数として既存の毒性値を用いて抽出し、その値をとる確率を分布状態で示した確率分布を導出する。導出した確率分布に従って乱数を発生させて慢性毒性値を導出することを繰り返し行うことにより、慢性毒性値を確率分布として外挿する確率論的手法の検討を行う。検討は外挿経路別に検討を行うこととし、外挿元の毒性値の数と同数の慢性毒性値の確率分布を得る。なお、室内試験から野外への外挿における不確実係数（以下「UF_f」という。）は確率分布を導出するのに十分な情報が得られなかったため対象外とし、化審法の固定値のUF_fである10をそのまま用いることとした。

毒性値の外挿における不確実性の確率分布の導出方法としては、次の2種が考えられた。1つ目は外挿先の毒性値と外挿元の毒性値の比を毒性値が既知の多くの化学物質について算出し、得られた比の度数分布から平均値と標準偏差を算出して確率分布を決定する方法である。2つ目は毒性値が既知の多くの化学物質を用いて、外挿先の毒性値を目的変数、外挿元の毒性値を説明変数として回帰式を作成し、外挿先の毒性値を予測する。予測には残差が生じるため、実際の毒性値と予測された毒性値間の残差を求め、得られた残差の度数分布から平均値と標準偏差を算出して残差の確率分布を決定する方法である。UF_{ACR}を例とすると、1つ目は急性毒性値と慢性毒性値が既知の化学物質を標本として急性毒性値を慢性毒性値で割ることによりACRを算出し、得られた標本のACRの度数分布から母集団のACRの確率分布を導出する方法である。2つ目は急性毒性値と慢性毒性値が既知の化学物質を標本とし、慢性毒性値を目的変数、急性毒性値を説明変数として回帰式を作成する。回帰式を用いた慢性毒性値の予測には残差が生じるため、標本について急性毒性値から慢性毒性値を予測して、予測値と実測値との残差の度数分布から母集団の残差の確率分布を導出する方法である。しかし、林らは、ACRは急性毒性値が強いほど小さく、弱いほど大きい傾向があることを指摘している（林他, 2015）。1つ目の方法では急性毒性値の強弱とACRの確率分布は独立しており、この傾向をACRに反映できない。一方、2つ目の方法は回帰式を用いて急性毒性値から慢性毒性値を予測することによりこの傾向をACRに反映できると考えられる。このことから本章においては、2つ目の回帰式を用いた手法を検討することとした。

検討は3段階に分けて行った。まず、対象物質を標本として、急性毒性値から慢性毒性値の外挿、種間の急性毒性値の外挿、種間の慢性毒性値の外挿の回帰式及び残差の確率分布を導出し、それぞれの外挿経路における慢性毒性値の導出方法を検討した。また、

回帰式の当てはまり及び残差の確率分布の正規性、確率分布の独立性を調べた。

次に、作成した回帰式及び残差の確率分布を用いると、各栄養段階別に最大で5種類の慢性毒性値の確率分布が得られる。そこで、導出された慢性毒性値が広い範囲の化学物質にうまく適合するか否かの妥当性を確認するため及びリスク評価に用いる慢性毒性値の決定方法を検討するために、藻類、ミジンコ、魚類の3種の急性毒性値及び慢性毒性値の全てが揃っている物質を用いて、各外挿により予測された慢性毒性値の確率分布と実測値を比較した。さらに、予測が外れた物質について、化学構造や用途の観点から特徴を検討した。これらを踏まえ、慢性毒性値の決定方法及びPNECの導出手法を検討した。

最後に、藻類・ミジンコ・魚類の3種の急性毒性値及び慢性毒性値の全てが揃っている物質を用いて、様々な毒性情報の充足状況を仮定してPNECの導出を行い、従来の化審法の手法による結果と比較を行うことにより、構築したPNECの導出手法が優れているか否かの有効性を確認した。

3.4 確率論的な慢性毒性値の外挿方法

3.4.1 対象物質

藻類・ミジンコ・魚類の急性毒性値及び慢性毒性値を用いて検討した。藻類は72時間藻類生長阻害試験によるEC50を急性毒性値、NOECを慢性毒性値とした。ミジンコは48時間急性遊泳阻害試験によるEC50を急性毒性値、21日間繁殖阻害試験からのNOECを慢性毒性値とした。魚類は96時間急性毒性試験によるEC50またはLC50を急性毒性値、初期生活段階毒性試験からのNOECを慢性毒性値とした。以下、急性毒性値は「EC50」、慢性毒性値は「NOEC」ということとする。データの収集源は化審法における個々の化学物質のスクリーニング評価に用いられた物質及び環境省による生態影響試験が実施済みの物質とした(経済産業省他, 2011a, 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014a, 2014b)(環境省, 2016a)。化審法のスクリーニング評価に用いられた毒性値はOECDのテストガイドラインなどの国際的に採用されている試験方法への適否、優良試験所基準(GLP: Good Laboratory Practice)の充足状況等についてスコア化したKlimischコードに準拠して独自に定められた基準により試験データの質について簡易な信頼性評価がされた結果、評価に活用できると判断されたものである(経済産業省他, 2011b)(Klimisch et.al., 1997)。環境省による生態影響試験は信頼性の確認はされていないが、OECDのテストガイドラインに準拠した方法により実施され、GLPに適合している試験施設において実施されたものであるため同等の信頼性があるものとして扱った。

UF_{ACR}の回帰式作成には同種のEC50とNOEC、UF_{a-is}の回帰式作成には外挿先と外挿元のEC50、UF_{c-is}の回帰式作成には外挿先と外挿元のNOECがそれぞれ必要なため、毒性値の充足状況によりそれぞれ物質数は以下のとおりである。

UF_{ACR}の回帰式作成用

藻類のEC50からNOECへの外挿：461物質

ミジンコのEC50からNOECへの外挿：356物質

魚類のEC50からNOECへの外挿：75物質

UF_{a-si}の回帰式作成用

藻類のEC50からミジンコのEC50への外挿：458物質

藻類のEC50から魚類のEC50への外挿：379物質

ミジンコのEC50から藻類のEC50への外挿：458物質

ミジンコのEC50から魚類のEC50への外挿：518物質

魚類の EC50 から藻類の EC50 への外挿：379 物質
魚類の EC50 からミジンコの EC50 への外挿：518 物質

UF_{c-is} の回帰式作成用

藻類の NOEC からミジンコの NOEC への外挿：336 物質
藻類の NOEC から魚類の NOEC への外挿：51 物質
ミジンコの NOEC から藻類の NOEC への外挿：336 物質
ミジンコの NOEC から魚類の NOEC への外挿：46 物質
魚類の NOEC から藻類の NOEC への外挿：51 物質
魚類の NOEC からミジンコの NOEC への外挿：46 物質

3.4.2 回帰式及び残差の確率分布の作成

3.4.2.1 UF_{ACR}(急性毒性値から慢性毒性値を外挿する不確実係数)

同種の EC50 から NOEC を予測するために、対象物質の EC50 を説明変数、NOEC を目的変数として生物種別の回帰分析により NOEC 予測式を作成した。ミジンコについてはアミン類とアミン類以外の化学物質で ACR が大きく異なることが知られているため、アミン類以外とアミン類の 2 群に区分した。アミン類の選択は、EPA により開発された定量的構造活性相関を用いた生態毒性の予測モデルである ECOlogical Structure Activity Relationships(ECOSAR) version1.11 を用いた(EPA,2016)。ECOSAR は予測を行う化学物質を予めソフトウェア内で定義された化学物質の構造の特徴ごとに分類し、分類ごとに定められた線形回帰式によって EC50 等を予測するものであり、予測値とともに構造の分類が出力される。対象物質について ECOSAR で出力された構造分類のうち、アミノ基を有する「Aliphatic Amines」「Aliphatic Amines-acid」「Anilines (amino-ortho)」「Anilines (Hindered)」「Anilines (Unhindered)」「Anilines (Unhindered)-acid」「Melamines」をアミン類として分類した。また、アミン類がアミン類以外と異なる傾向を示すことを確認するため、対象物質の ACR を式 3-4 により導出した。ACR は対数正規分布を示すことが既知見により確認されていることから、アミン類とアミン類以外の 2 群について ACR の常用対数についてスチューデントの t 検定を行った。帰無仮説は 2 群間の平均値に差がないこととし、有意水準は 5%とした。

式 3-4

$$ACR = \frac{EC50_i}{NOEC_i}$$

回帰分析においては、EC50 及び NOEC の常用対数の散布図において、両者間に直線的な関係があることから、常用対数に変換した値に最小二乗法を適用した。また、実測値の log₁₀(NOEC)と回帰式に基づいて予測した log₁₀(NOEC)の残差を算出した。以上の関係を式で表すと式 3-5 となる。

式 3-5

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = a \times \log_{10}(\text{EC50}) + b + \epsilon$$

a:傾き b:切片 ε:残差

さらに、残差について度数分布を確認し、確率分布を正規分布と仮定して、その平均値及び標準偏差を計算した。参考として、正規性への適合度をコルモゴロフ・スミルノ

フ検定によって確認（有意水準 5%）した。

3.4.2.2 UF_{a-is} (急性毒性値の種間外挿の不确实係数)

2 種間の EC50 の外挿のために、外挿先の EC50 を説明変数、外挿元の EC50 を目的変数として回帰分析を行った。「藻類からミジンコへの外挿」「ミジンコから藻類への外挿」「藻類から魚類への外挿」「魚類から藻類への外挿」「ミジンコから魚類への外挿」「魚類からミジンコへの外挿」を対象として回帰式を作成した。回帰分析においては、2 種間の EC50 の常用対数の散布図において、両者間に直線的な関係があることから、常用対数に変換した値に最小二乗法を適用した。また、実測値の EC50 と回帰式に基づいて予測した EC50 の残差を算出した。以上の関係を式で表すと式 3-6 となる。

式 3-6

$$\log_{10}(EC50) = a \times \log_{10}(EC50) + b + \epsilon$$

a:傾き b:切片 ϵ :残差

さらに、残差について度数分布を確認し、確率分布を正規分布と仮定して、その平均値及び標準偏差を計算した。参考として、正規性への適合度をコルモゴロフ・スミルノフ検定によって確認（有意水準 5%）した。

3.4.2.3 UF_{c-is} (慢性毒性値の種間外挿の不确实係数)

2 種間の NOEC の外挿のために、外挿先の NOEC を説明変数、外挿元の NOEC を目的変数とした回帰分析を行った。「藻類からミジンコへの外挿」「ミジンコから藻類への外挿」「藻類から魚類への外挿」「魚類から藻類への外挿」「ミジンコから魚類への外挿」「魚類からミジンコへの外挿」を対象として回帰式を作成した。回帰分析においては、2 種間の NOEC の常用対数の散布図において、両者間に直線的な関係があることから、常用対数に変換した値に最小二乗法を適用した。また、実測値の NOEC と回帰式に基づいて予測した NOEC の残差を算出した。以上の関係を式で表すと式 3-7 となる。

式 3-7

$$\log_{10}(NOEC) = a \times \log_{10}(NOEC) + b + \epsilon$$

a:傾き b:切片 ϵ :残差

さらに、残差について度数分布を確認し、確率分布を正規分布と仮定して、その平均値及び標準偏差を計算した。参考として、正規性への適合度をコルモゴロフ・スミルノフ検定によって確認（有意水準 5%）した。

3.4.3 確率論的独立性の確認

本検討手法においては UF_{a-is} と UF_{ACR} の 2 つの確率分布を併用するため、それぞれは確率論的に独立である必要がある。そこで、確率論的独立性を確認するために、以下の組み合わせについて残差の相関を確認した。相関係数が 0.5 以下の場合に確率論的に独立であると判断した。

「藻類からミジンコへの UF_{a-is} 」:「ミジンコ（アミン類以外）の UF_{ACR} 」

「藻類からミジンコへの UF_{a-is} 」:「ミジンコ（アミン類）の UF_{ACR} 」

「藻類から魚類への UF_{a-is} 」:「魚類の UF_{ACR} 」

「ミジンコから藻類への UF_{a-is} 」:「藻類の UF_{ACR} 」

「ミジンコから魚類への Uf_{a-is} 」:「魚類の UF_{ACR} 」
「魚類から藻類への Uf_{a-is} 」:「藻類の UF_{ACR} 」
「魚類からミジンコへの Uf_{a-is} 」:「ミジンコ (アミン類以外) の UF_{ACR} 」
「魚類からミジンコの Uf_{a-is} 」:「ミジンコ (アミン類) の UF_{ACR} 」

3.4.4 結果及び考察

3.4.4.1 UF_{ACR} (急性毒性値から慢性毒性値を外挿する不確実係数)

ミジンコについてアミン類以外とアミン類の2群に分類した結果、アミン類は68物質、アミン類以外は283物質であった。アミン類以外とアミン類の2群についてACRの常用対数についてスチューデントのt検定を有意水準5%として行った結果、 $P(T \leq t)$ 両側が 5.47×10^{-6} であったため、2群間の傾向に差があることが確認できた。よって、ミジンコについてはアミン類とアミン類以外に分類して回帰式及び残差の確率分布を作成した。

藻類・ミジンコ(アミン類以外)・ミジンコ(アミン類)・魚類別にx軸を $\log_{10}(EC50)$ 、y軸を $\log_{10}(NOEC)$ とした散布図をそれぞれ図3-3~3-6に示す。いずれの散布図も直線を示し、自由度調整済みの決定係数は藻類:0.88、ミジンコ(アミン類以外):0.77、ミジンコ(アミン類):0.68、魚類:0.74であった。作成した回帰式を藻類は式3-8、ミジンコ(アミン類以外)は式3-9、ミジンコ(アミン類)は式3-10、魚類は式3-11に示す。

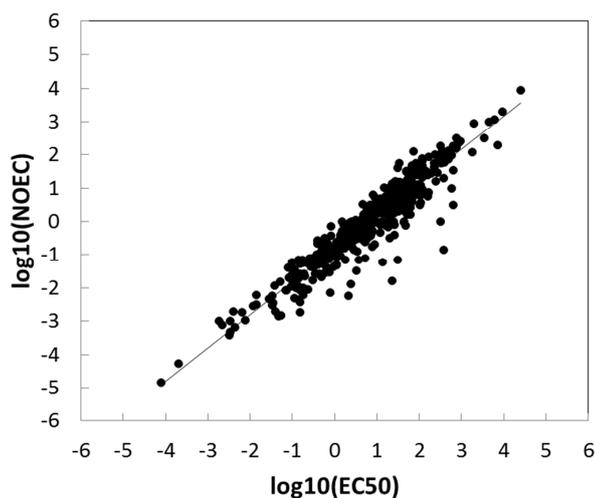


図 3-3 藻類の $\log_{10}(EC50)$ と $\log_{10}(NOEC)$ の相関

式 3-8

$$\log_{10}(NOEC) = 0.996 \times \log_{10}(EC50) - 0.823 + \epsilon$$

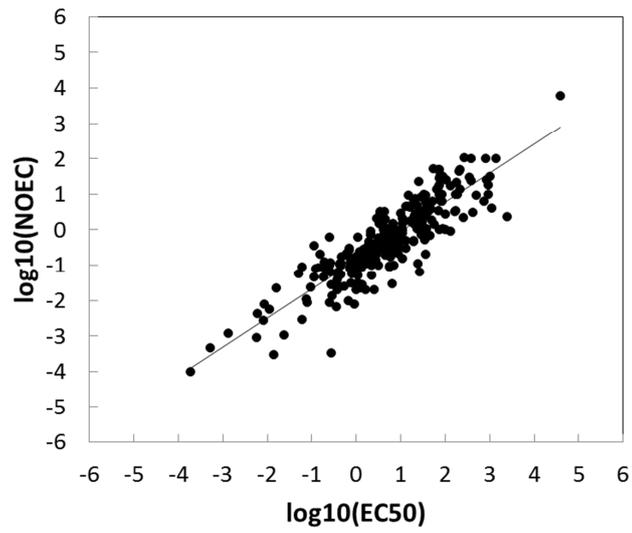


図 3-4 ミジンコ（アミン類以外）の $\log_{10}(\text{EC50})$ と $\log_{10}(\text{NOEC})$ の相関式 3-9

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = 0.818 \times \log_{10}(\text{EC50}) - 0.868 + \epsilon$$

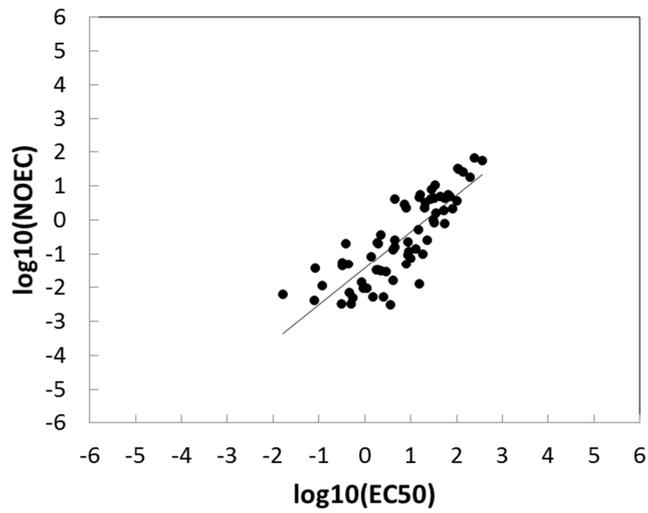


図 3-5 ミジンコ（アミン類）の $\log_{10}(\text{EC50})$ と $\log_{10}(\text{NOEC})$ の相関式 3-10

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = 1.077 \times \log_{10}(\text{EC50}) - 1.421 + \epsilon$$

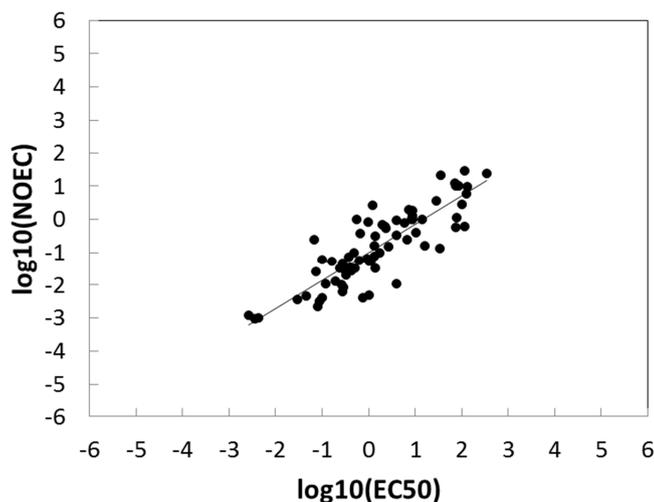


図 3-6 魚類の $\log_{10}(\text{EC50})$ と $\log_{10}(\text{NOEC})$ の相関

式 3-11

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = 0.855 \times \log_{10}(\text{EC50}) - 1.006 + \epsilon$$

また、残差の度数分布及び確率分布を図 3-7～3-9 に、平均値及び標準偏差を表 3-1 に、残差の正規性の確認結果を表 3-2 に示す。残差はいずれも左右対称の釣鐘型に近い形状であった。

なお、残差の確率分布の正規分布への適合度を確認した結果、藻類は帰無仮説(標本分布が正規分布に従うこと)が棄却され、ミジンコ (アミン類以外)、ミジンコ (アミン類)、魚類は棄却されなかった。

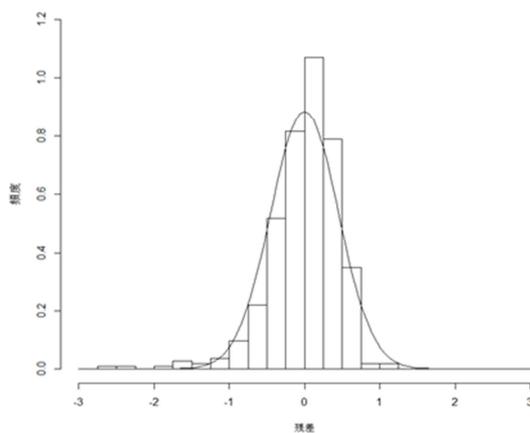


図 3-7 藻類の残差の度数分布及び確率分布

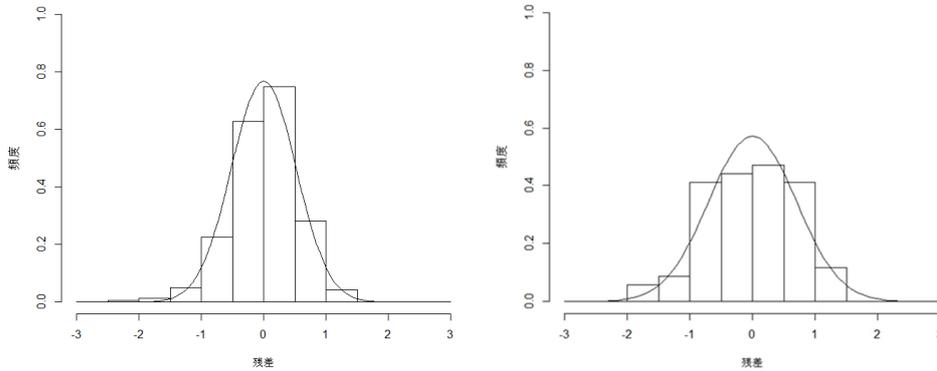


図 3-8 ミジンコ (左 : アミン類以外, 右 : アミン類) の残差の度数分布及び確率分布

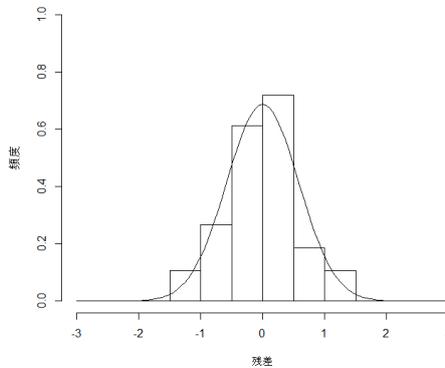


図 3-9 魚類の残差の度数分布及び確率分布

表 3-1 残差分布の平均及び標準偏差

区分	平均	標準偏差
藻類	0	0.450
ミジンコ (アミン類以外)	0	0.518
ミジンコ (アミン類)	0	0.695
魚類	0	0.580

表 3-2 残差の正規性の検定

区分	コルモゴロフ・スミルノフ検定(P 値)
藻類	p=0.0024
ミジンコ (アミン類以外)	p=0.622
ミジンコ (アミン類)	p=0.648
魚類	p=0.449

3.4.4.2 UF_{a-is} (急性毒性値の種間外挿の不确实係数)

「藻類からミジンコへの外挿」「ミジンコから藻類への外挿」「藻類から魚類への外挿」「魚類から藻類への外挿」「ミジンコから魚類への外挿」「魚類からミジンコへの外挿」別に x 軸を外挿元の $\log_{10}(EC50)$, y 軸を外挿先の $\log_{10}(EC50)$ とした散布図をそれぞれ図 3-10~3-15 に示す。いずれの散布図も直線を示し、自由度調整済みの決定係数は「藻類

からミジンコへの外挿」:0.55, 「ミジンコから藻類への外挿」: 0.55, 「藻類から魚類への外挿」:0.54, 「魚類から藻類への外挿」:0.54, 「ミジンコから魚類への外挿」:0.66, 「魚類からミジンコへの外挿」:0.66 であった。また, 作成した回帰式をそれぞれ式 3-12～3-17 に示す。

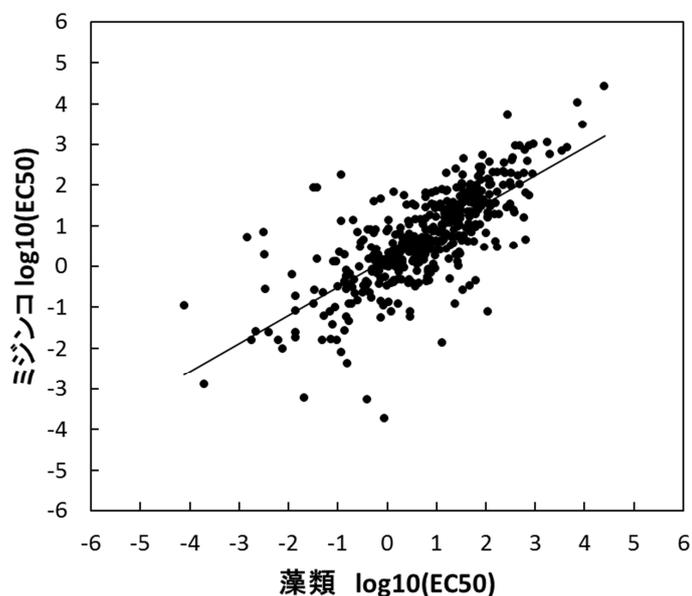


図 3-10 藻類の $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ とミジンコの $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ の相関

式 3-12

$$\log_{10}(\text{ミジンコ EC}_{50}) = 0.688 \times \log_{10}(\text{藻類 EC}_{50}) + 0.168 + \epsilon$$

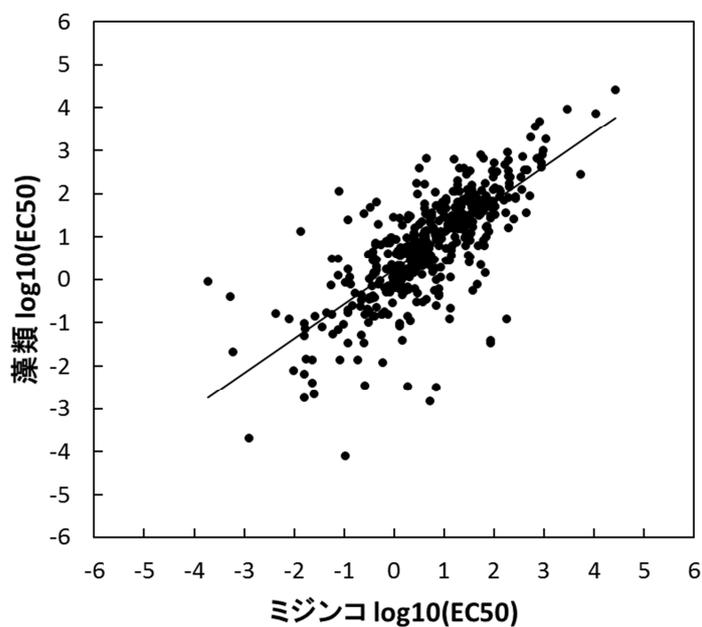


図 3-11 ミジンコの $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ と藻類の $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ の相関

式 3-13

$$\log_{10}(\text{藻類 EC}_{50}) = 0.796 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC}_{50}) + 0.226 + \epsilon$$

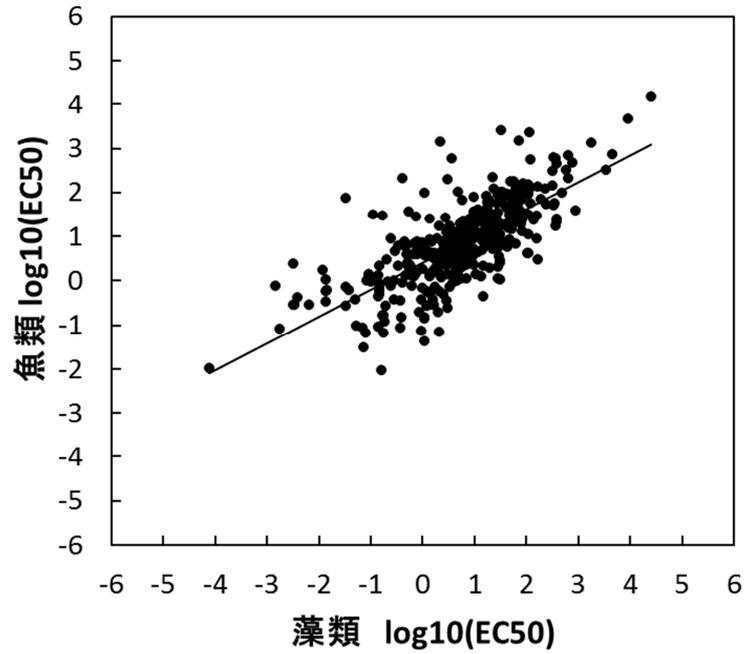


図 3-12 藻類の log10(EC50)と魚類の log10(EC50)の相関

式 3-14

$$\log_{10}(\text{魚類 EC50}) = 0.607 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) + 0.408 + \epsilon$$

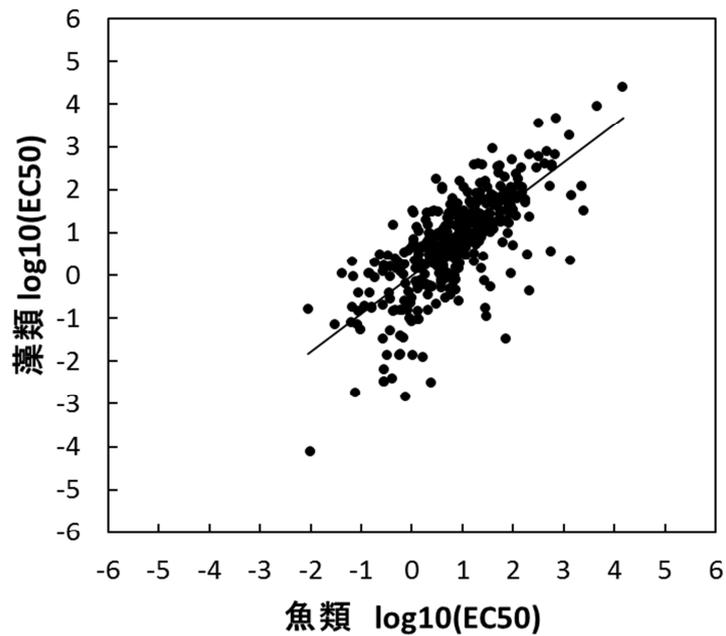


図 3-13 魚類の log10(EC50)と藻類の log10(EC50)の相関

式 3-15

$$\log_{10}(\text{藻類 EC50}) = 0.883 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 0.012 + \epsilon$$

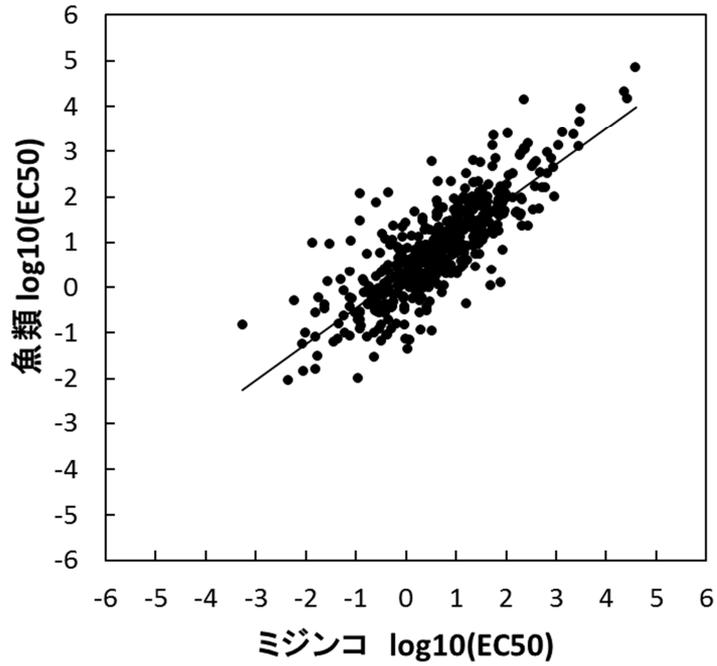


図 3-14 ミジンコの log10(EC50)と魚類の log10(EC50)の相関

式 3-16

$$\log_{10}(\text{魚類 EC50}) = 0.792 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) + 0.345 + \epsilon$$

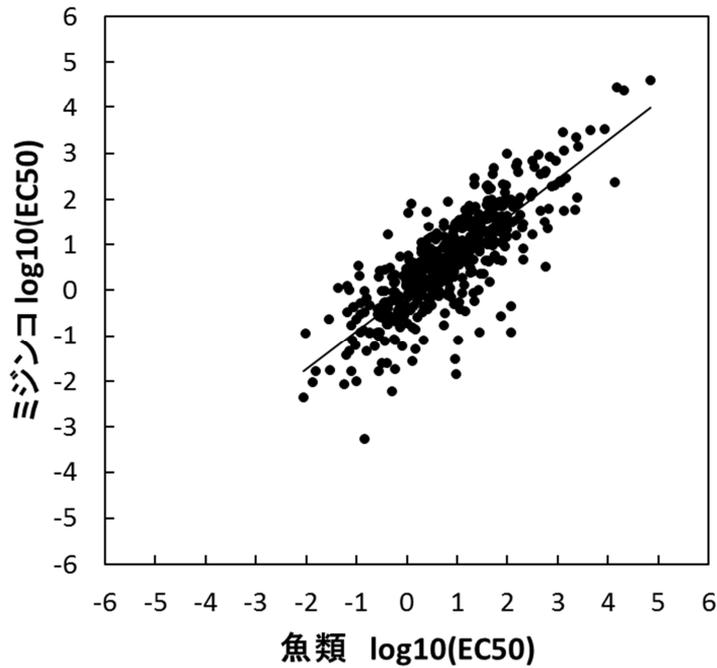


図 3-15 魚類の log10(EC50)とミジンコの log10(EC50)の相関

式 3-17

$$\log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) = 0.836 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 0.07 + \epsilon$$

さらに、残差の度数分布及び確率分布を図 3-16～3-18 に、平均値及び標準偏差を表 3-3 に、残差の正規性の確認結果を表 3-4 に示す。残差はいずれも左右対称の釣鐘型に近い形状であった。

なお、残差の確率分布の正規分布への適合度を確認した結果、藻類から魚類への外挿以外は帰無仮説(標本分布が正規分布に従うこと)が棄却された。

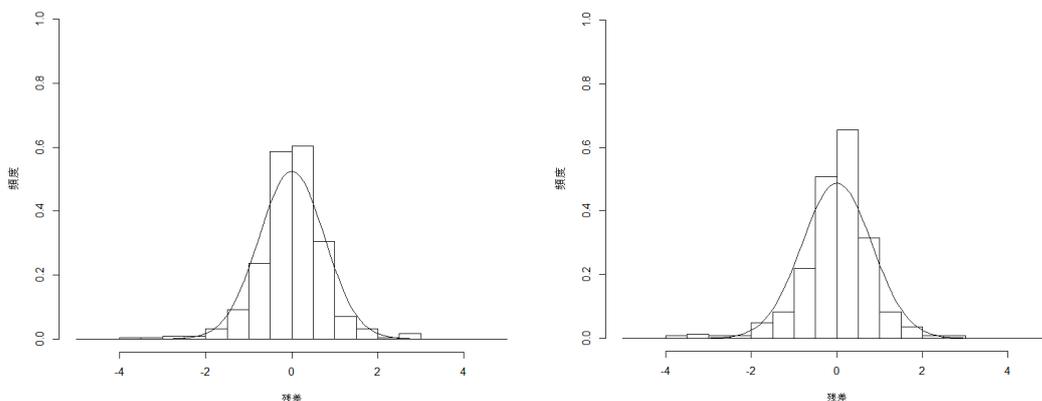


図 3-16 藻類及びミジンコの $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ 外挿における残差の度数分布及び確率分布
(左：藻類からミジンコ，右：ミジンコから藻類)

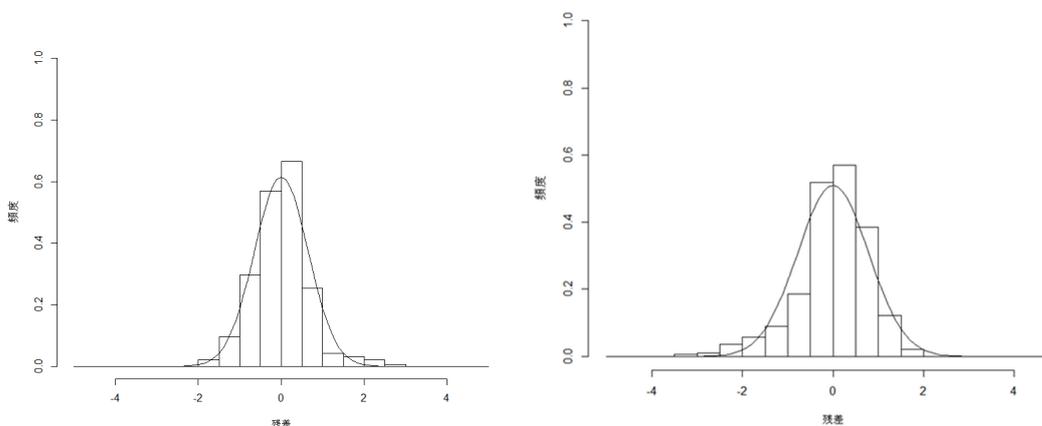


図 3-17 藻類及び魚類の $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ 外挿における残差の度数分布及び確率分布
(左：藻類から魚類，右：魚類から藻類)

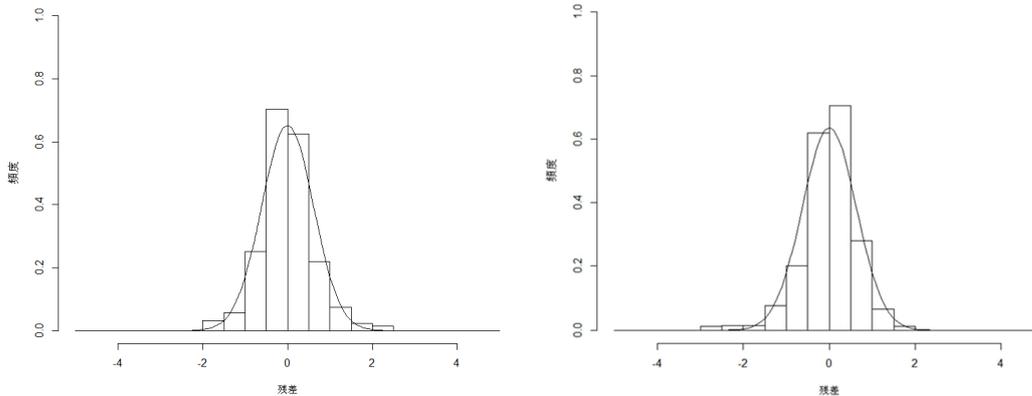


図 3-18 ミジンコから魚類への $\log_{10}(\text{EC}_{50})$ 外挿における残差の度数分布及び確率分布
(左：ミジンコから魚類，右：魚類からミジンコ)

表 3-3 残差分布の平均及び標準偏差

区分	平均	標準偏差
藻類→ミジンコ	0	0.761
ミジンコ→藻類	0	0.818
藻類→魚類	0	0.650
魚類→藻類	0	0.784
ミジンコ→魚類	0	0.611
魚類→ミジンコ	0	0.628

表 3-4 残差の正規性の検定

区分	コルモゴロフ・スミルノフ検定(P 値)
藻類→ミジンコ	p=0.020
ミジンコ→藻類	p=0.002
藻類→魚類	p=0.136
魚類→藻類	p=0.002
ミジンコ→魚類	p=0.036
魚類→ミジンコ	p=0.030

3.4.4.3 UF_{c-is} (慢性毒性値の種間外挿の不確実係数)

「藻類からミジンコへの外挿」「ミジンコから藻類への外挿」「藻類から魚類への外挿」「魚類から藻類への外挿」「ミジンコから魚類への外挿」「魚類からミジンコへの外挿」別に x 軸を外挿元の $\log_{10}(\text{NOEC})$, y 軸を外挿先の $\log_{10}(\text{NOEC})$ とした散布図をそれぞれ図 3-19～3-24 に示す。いずれの散布図も直線を示し、自由度調整済みの決定係数は「藻類からミジンコへの外挿」:0.26, 「藻類から魚類への外挿」:0.26, 「ミジンコから藻類への外挿」:0.31, 「ミジンコから魚類への外挿」:0.31, 「魚類から藻類への外挿」:0.38, 「魚類からミジンコへの外挿」:0.38 であった。作成した回帰式をそれぞれ式 3-18～3-23 に示す。

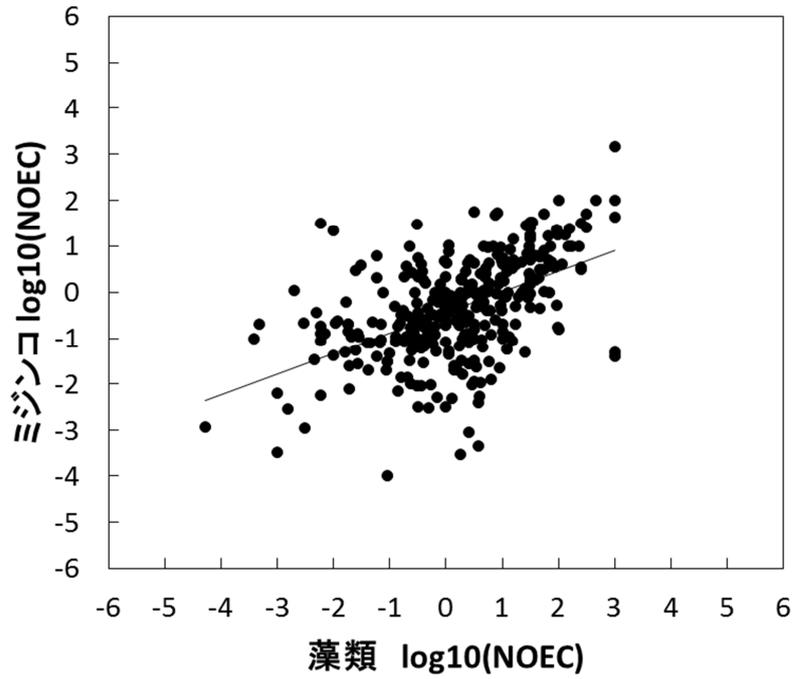


図 3-19 藻類の log10(NOEC)とミジンコの log10(NOEC)の相関

式 3-18

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.447 \times \log_{10}(\text{藻類 NOEC}) - 0.445 + \epsilon$$

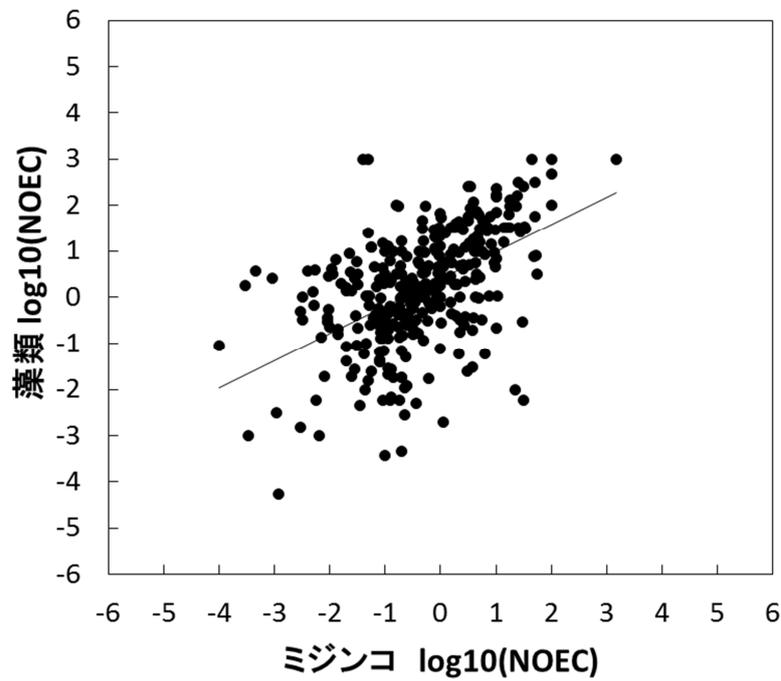


図 3-20 ミジンコの log10(NOEC)と藻類の log10(NOEC)の相関

式 3-19

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.590 \times \log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) + 0.399 + \epsilon$$

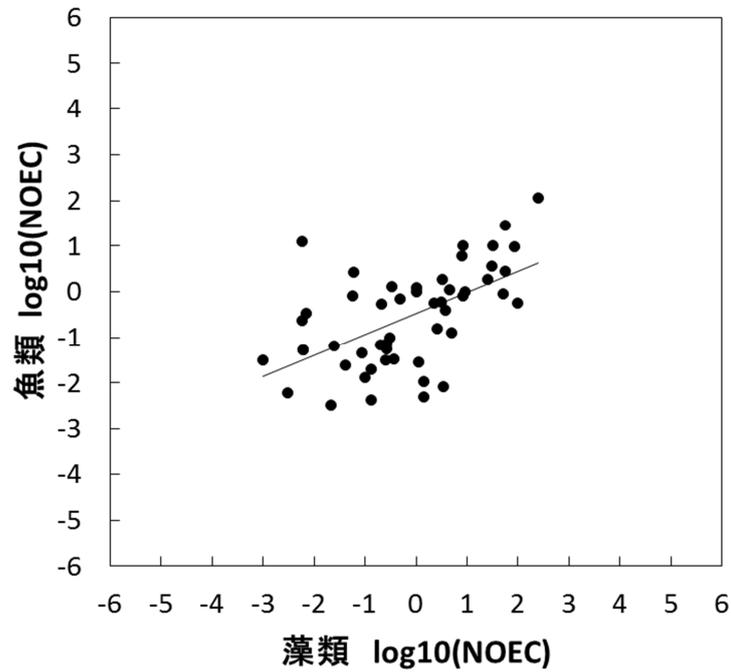


図 3-21 藻類の log10(NOEC)と魚類の log10(NOEC)の相関

式 3-20

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.457 \times \log_{10}(\text{藻類 NOEC}) - 0.480 + \epsilon$$

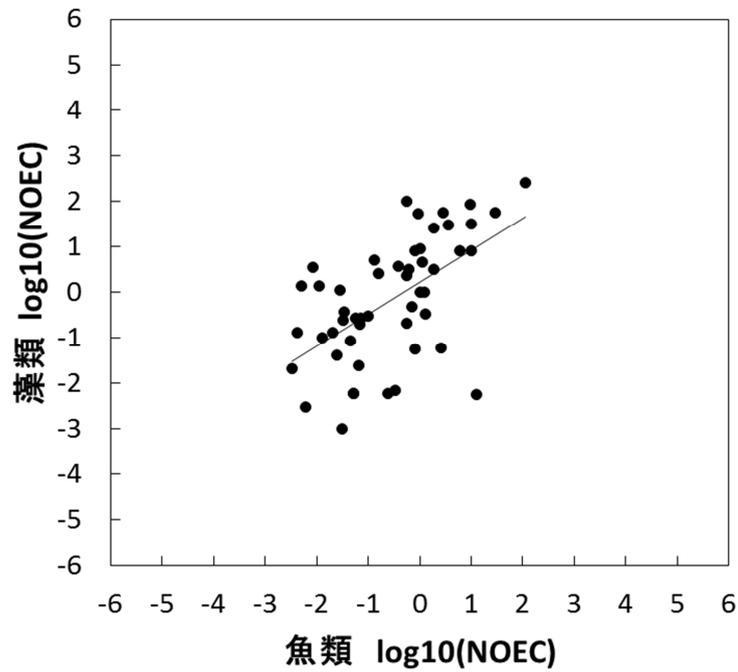


図 3-22 魚類の log10(NOEC)と藻類の log10(NOEC)の相関

式 3-21

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.700 \times \log_{10}(\text{魚類 NOEC}) + 0.226 + \epsilon$$

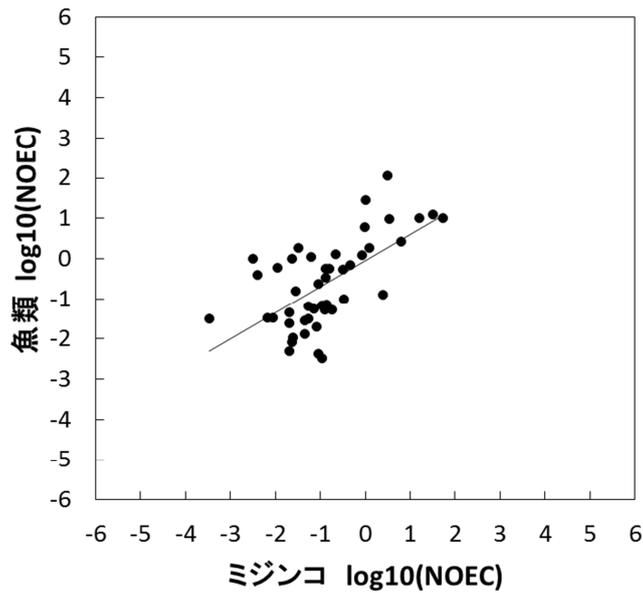


図 3-23 ミジンコの log10(NOEC)と魚類の log10(NOEC)の相関

式 3-22

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.648 \times \log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) - 0.043 + \epsilon$$

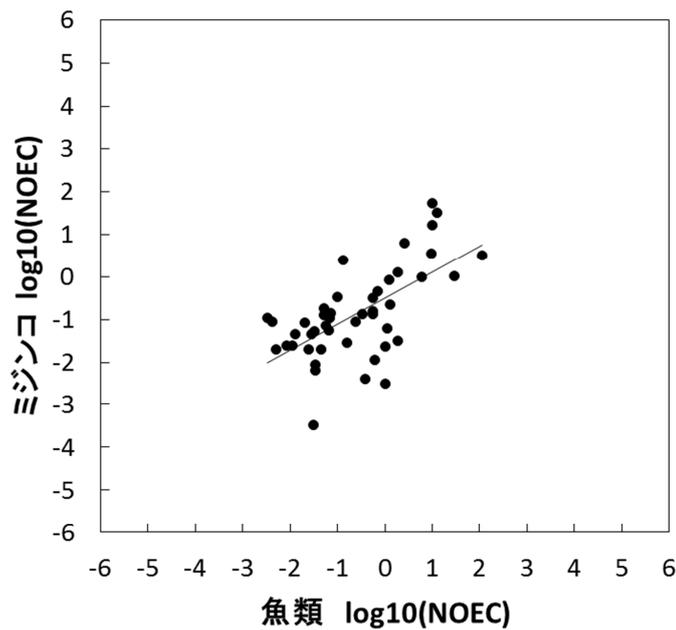


図 3-24 魚類の log10(NOEC)とミジンコの log10(NOEC)の相関

式 3-23

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.608 \times \log_{10}(\text{魚類 NOEC}) - 0.508 + \epsilon$$

また、残差の度数分布及び確率分布を図 3-25～3-27 に、平均値及び標準偏差を表 3-5 に、残差の正規性の確認結果を表 3-6 に示す。残差はいずれも左右対称の釣鐘型に近い形状であった。

なお、残差の確率分布の正規分布への適合度を確認した結果、いずれも棄却されなか

った。

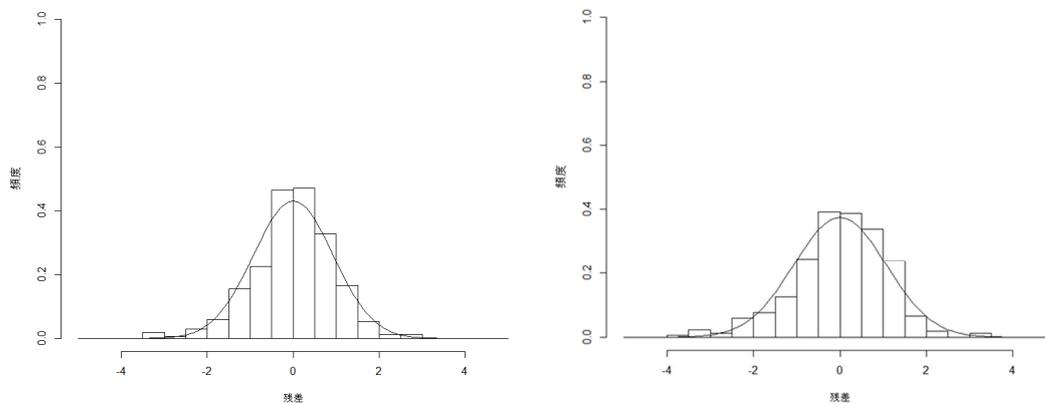


図 3-25 藻類及びミジンコの $\log_{10}(\text{NOEC})$ 外挿における残差の度数分布及び確率分布 (左: 藻類からミジンコ, 右: ミジンコから藻類)

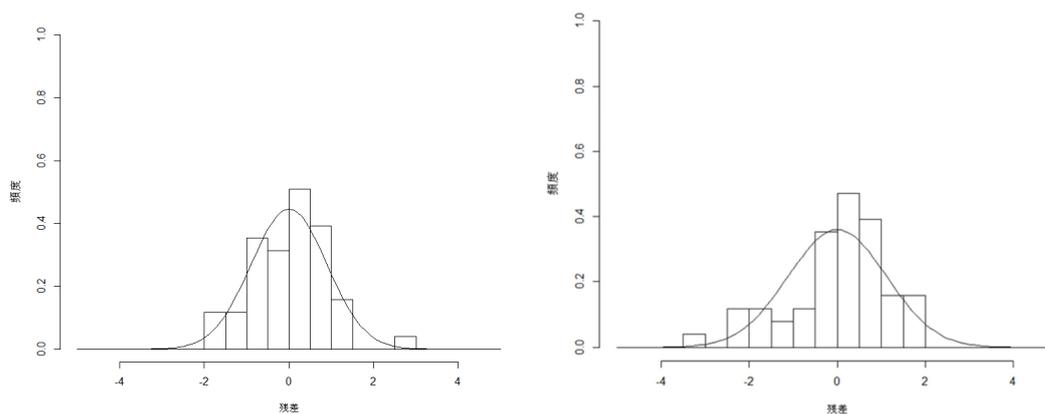


図 3-26 藻類及び魚類の $\log_{10}(\text{NOEC})$ 外挿における残差の度数分布及び確率分布 (左: 藻類から魚類, 右: 魚類から藻類)

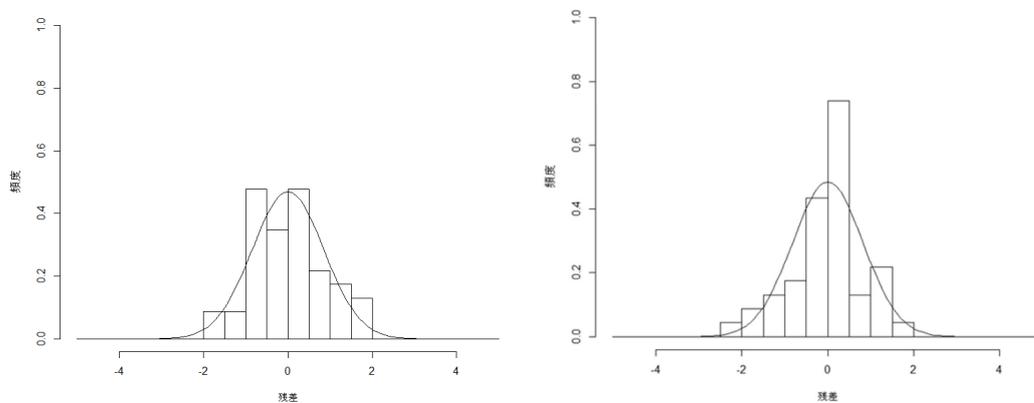


図 3-27 ミジンコ及び魚類の $\log_{10}(\text{NOEC})$ 外挿における残差の度数分布及び確率分布 (左: ミジンコから魚類, 右: 魚類からミジンコ)

表 3-5 残差分布の平均及び標準偏差

区分	平均	標準偏差
藻類→ミジンコ	0	0.927
ミジンコ→藻類	0	1.064
藻類→魚類	0	0.894
魚類→藻類	0	1.106
ミジンコ→魚類	0	0.850
魚類→ミジンコ	0	0.823

表 3-6 残差の正規性の検定

区分	コルモゴロフ・スミルノフ検定(P 値)
藻類→ミジンコ	p=0.074
ミジンコ→藻類	p=0.222
藻類→魚類	p=0.993
魚類→藻類	p=0.534
ミジンコ→魚類	p=0.943
魚類→ミジンコ	p=0.411

3.4.4.4 確率論的独立性の確認

各組み合わせの相関を図 3-28～3-35、相関係数を表 3-7 に示す。相関係数はいずれも小さく独立性は否定されないと判断した。

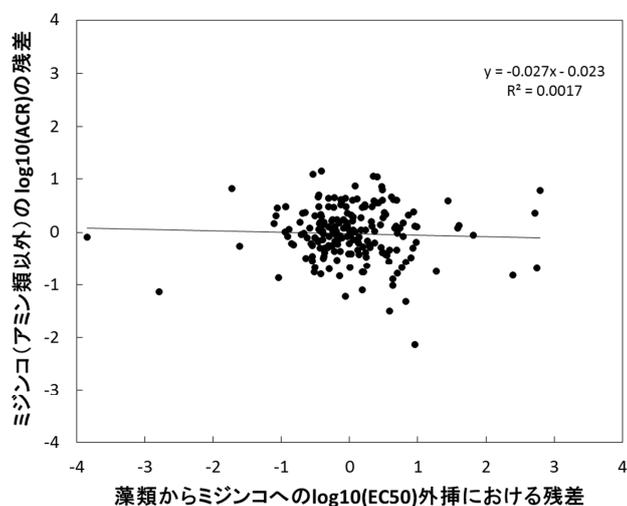


図 3-28 藻類からミジンコへの UF_{a-is} 及びミジンコ（アミン類以外）の UF_{ACR} の相関

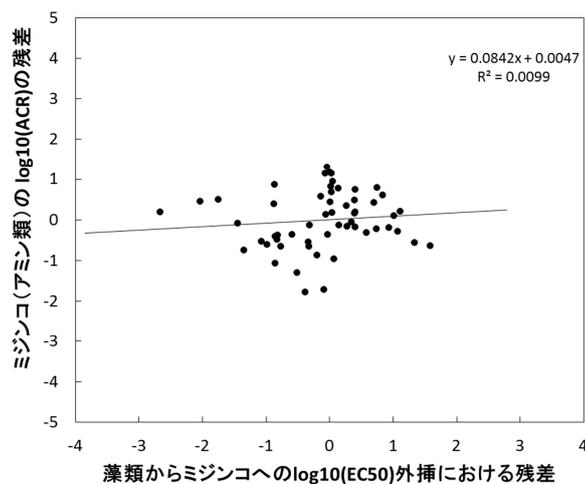


図 3-29 藻類からミジンコへの Uf_{a-is} 及びミジンコ（アミン類）の UF_{ACR} の相関

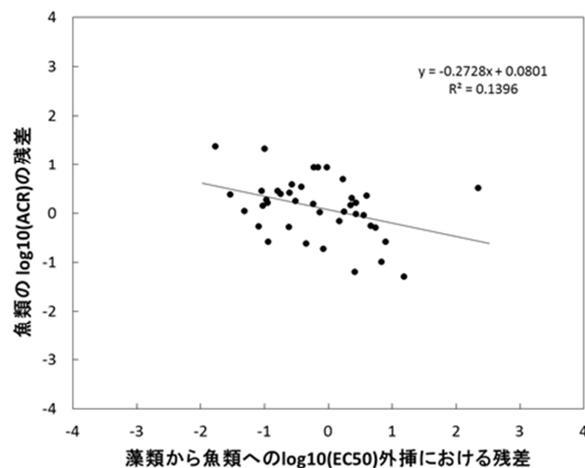


図 3-30 藻類から魚類への Uf_{a-is} 及び魚類の UF_{ACR} の相関

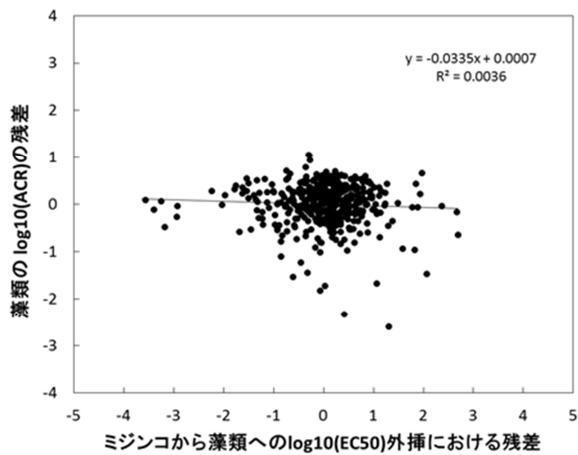


図 3-31 ミジンコから藻類への Uf_{a-is} 及び藻類の UF_{ACR} の相関

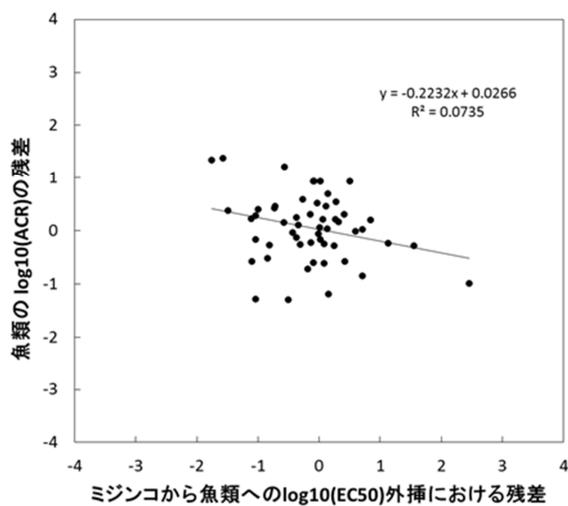


図 3-32 ミジンコから魚類への $U_{f_{a-is}}$ 及び魚類の UF_{ACR} の相関

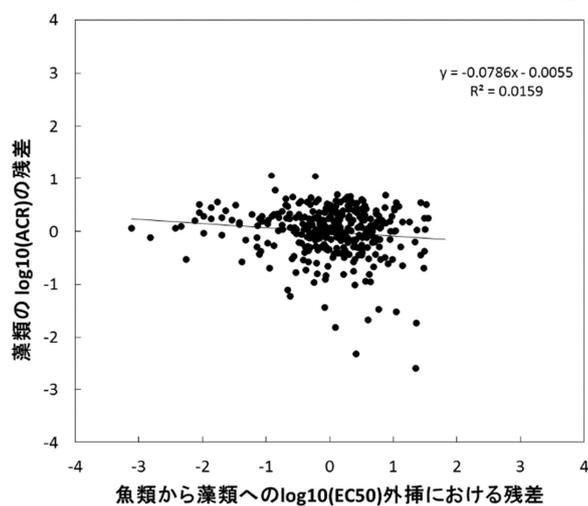


図 3-33 魚類から藻類への $U_{f_{a-is}}$ 及び藻類の UF_{ACR} の相関

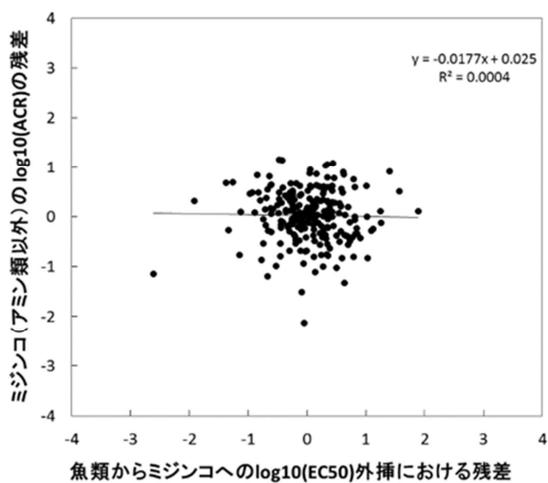


図 3-34 魚類からミジンコへの $U_{f_{a-is}}$ 及びミジンコ (アミン類以外) の UF_{ACR} の相関

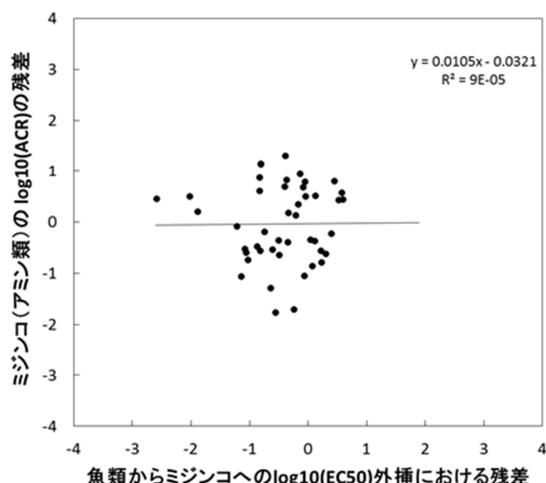


図 3-35 魚類からミジンコの Uf_{a-is} 及びミジンコ（アミン類）の UF_{ACR} の相関

表 3-7 確率論的独立性の確認

項目		相関係数
藻類からミジンコへの Uf_{a-is}	ミジンコ（アミン類以外）の UF_{ACR}	-0.041
藻類からミジンコへの Uf_{a-is}	ミジンコ（アミン類）の UF_{ACR}	0.10
藻類から魚類へ Uf_{a-is}	魚類の UF_{ACR}	-0.37
ミジンコから藻類への Uf_{a-is}	藻類の UF_{ACR}	-0.06
ミジンコから魚類への Uf_{a-is}	魚類の UF_{ACR}	-0.27
魚類から藻類への Uf_{a-is}	藻類の UF_{ACR}	-0.13
魚類からミジンコへの Uf_{a-is}	ミジンコ（アミン類以外）の UF_{ACR}	-0.02
魚類からミジンコへの Uf_{a-is}	ミジンコ（アミン類）の UF_{ACR}	0.0095

3.4.5 まとめ

UF_{ACR} , UF_{a-is} , UF_{c-is} の合計 16 個の回帰式及び残差の確率分布が作成できた。回帰式への当てはまりは UF_{ACR} , UF_{a-is} , UF_{c-is} の順によく、残差の標準偏差は逆に UF_{ACR} , UF_{a-is} , UF_{c-is} の順に小さかった。よって、作成した回帰式及び残差の確率分布を用いると、 UF_{ACR} , UF_{a-is} , UF_{c-is} の順に不確実性が小さく外挿できることになる。

なお、残差の確率分布については正規分布を仮定しているところ、残差の確率分布の正規性の検定においては正規性が棄却された分布が複数あった。いずれも度数分布の形状が左右対称の釣鐘型の正規分布に近い形状であったことから、正規性を仮定して以後の検討を行うこととするが、より精緻な評価のためには残差の確率分布には検討の余地があり今後の課題である。

また、確率分布を併用することになる UF_{a-is} 及び UF_{ACR} の残差の確率分布は互いに独立であることは否定されなかったことから、以後の検討においてこれらを併用した NOEC の導出経路も検討することとした。

3.5 PNEC の導出方法の検討

3.5.1 検討方針

作成した回帰式及び残差の確率分布を用いると、図 3-36 のイメージのように各栄養段階別に最大で 5 種類の NOEC の確率分布が得られる。理論的には実測値の NOEC は各分布の範囲に含まれるため、確率分布の数が多いほど不確実性が小さくなることが期

待される。そこで、予測の妥当性を検討するために、藻類・ミジンコ・魚類の 3 種の EC50 及び NOEC の全てが揃っている化学物質を用いて、それぞれの外挿により予測された NOEC の確率分布と実測値の NOEC を比較した。また、外挿された NOEC の確率分布から複数の代表値を抽出して実測値の NOEC と比較することによりリスク評価に用いる NOEC の代表値の決定方法を検討した。

なお、回帰式及び残差の確率分布の作成には、本項で対象とする化学物質が参照物質として含まれているため、予測対象の物質を除いて回帰式及び残差の確率分布をそれぞれ導出しなおして NOEC を予測した。

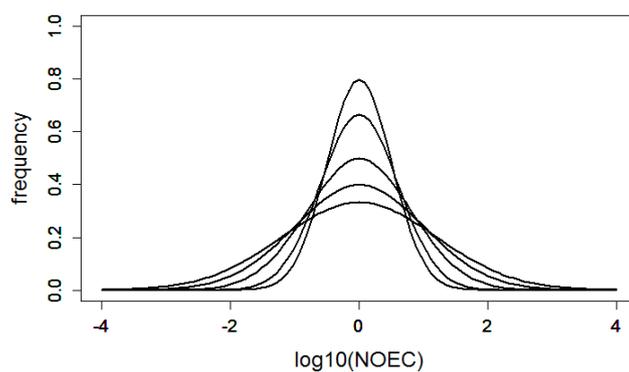


図 3-36 得られる $\log_{10}(\text{NOEC})$ の確率分布のイメージ

3.5.2 対象物質

3.1 の対象物質のうち、藻類・ミジンコ・魚類の各栄養段階の全てにおいて NOEC 及び EC50 の両方が得られている表 3-8 の 29 物質を検討に用いた。

表 3-8 対象物質一覧

CAS 番号	物質名称	情報源
62-53-3	アニリン	化審法
67-66-3	クロロホルム	化審法
78-87-5	1, 2-ジクロロプロパン	化審法
79-11-8	クロロ酢酸	化審法
80-62-6	メタクリル酸メチル	化審法
84-74-2	フタル酸ジ-n-ブチル	化審法
87-86-5	ペンタクロロフェノール	環境省
92-52-4	ビフェニル	環境省
95-51-2	o-クロロアニリン	環境省
97-00-7	1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン	環境省
99-87-6	p-シメン	環境省
106-49-0	p-トルイジン	化審法
107-06-2	1, 2-ジクロロエタン	化審法
108-05-4	酢酸ビニル	化審法
108-42-9	m-クロロアニリン	化審法
108-95-2	フェノール	化審法
111-30-8	グルタルアルデヒド	化審法
123-30-8	4-アミノフェノール	環境省
124-48-1	クロロジブロモメタン	環境省
127-18-4	テトラクロロエチレン	環境省
132-65-0	ジベンゾチオフェン	環境省
542-75-6	1, 3-ジクロロプロペン (別名 D-D)	化審法
606-20-2	2,6-ジニトロトルエン	環境省
611-19-8	2-クロロ塩化ベンジル	環境省
1806-26-4	p-オクチルフェノール	環境省
3380-34-5	5-クロロ-2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)フェノール (別名トリクロサン)	化審法
4170-30-3	クロトンアルデヒド	環境省
13048-33-4	アクリル酸ヘキサメチレンエステル	環境省
61789-80-8	ビス (アルキル (C=12, 14, 16, 18, 20, 直鎖型)) (ジメチル) アンモニウムの塩	化審法

化審法：化審法のスクリーニング評価対象物質

環境省：環境省による生態影響試験対象物質

3.5.3 NOEC の外挿

3.4.2 の方法に準拠し、対象物質から予測対象物質を除いて外挿用の回帰式及び残差の確率分布を導出した。作成した回帰式及び残差の確率分布を用いて、藻類・ミジンコ・魚類の NOEC を同種の EC50 からの外挿は式 3-24、他種の EC50 からの外挿は式 3-25、

他種の NOEC からの予測は式 3-26 に従ってモンテカルロシミュレーションを行い NOEC の確率分布を導出した。試行回数は 10,000 回とし、ソフトウェア「R version 3.2.2」のそれぞれ「dnorm 関数」を用いた。

式 3-24

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = a \times \log_{10}(\text{E(L)C50}) + b + \epsilon$$

式 3-25

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = a1 \times (a2 \times \log_{10}(\text{EC50}) + b2 + \epsilon2) + b1 + \epsilon1$$

式 3-26

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = a \times \log_{10}(\text{NOEC}) + b + \epsilon$$

a:傾き b:切片 ϵ :残差

3.5.4 比較

5 種類の予測した NOEC の確率分布と実測値の NOEC を比較した。確率分布の代表値として、1 パーセンタイル値、5 パーセンタイル値、10 パーセンタイル値を抽出して比較対象とした。実測値と代表値を比較し、実測値より代表値が過小評価になる物質数及び実測値と予測値の比を算出した。併せて、実測値より代表値が過小評価になる物質の傾向を調べるために対象物質の用途についても調査した。用途の情報は環境省の「化学物質情報検索支援システム」を用いて調べた(環境省,2016)。また、実測値より代表値が過小評価になる物質の化学構造との関係についても検討した。

なお、化学物質のスクリーニング評価を想定しているため、代表値の選択方針は、リスクが過小に評価される物質数が少なく、過小に評価された物質については用途や化学構造からその理由が説明可能であるパーセンタイル値を選択こととする。

3.5.5 結果及び考察

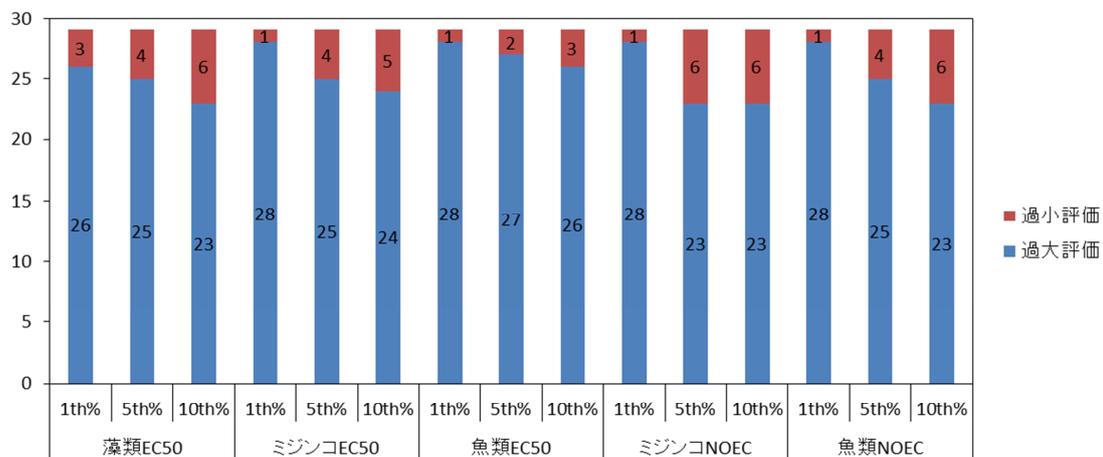
対象の 29 物質についてそれぞれ導出した回帰式及び残差の確率分布の自由度調整済み決定係数、傾き、切片、残差の平均値及び標準偏差の表を別添 1 に示す。また、藻類・ミジンコ・魚類のそれぞれ得られた 5 個の NOEC の確率分布(表に記載の色)と実測値(黒線)との関係の図を同じく別添 1 に示す。5 個の NOEC の確率分布と実測の NOEC を比較すると、多くの化学物質の実測値が 5 個の確率分布の範囲に含まれることが見て取れた。よって、分布の形状が最も鋭利な確率分布の下限付近の NOEC を評価に用いることで不確実性が小さく、過小評価を抑えた PNEC が導出可能になると考えられた。そこで、各確率分布の 1 パーセンタイル値、5 パーセンタイル値、10 パーセンタイル値について、実測の NOEC と比較した結果を図 3-37 に示す。藻類・ミジンコ・魚類ともに大部分の物質が実測値より安全側に予測できていたが、魚類の 1 パーセンタイル値を除き過小評価された物質が存在した。そこで、実測値より過小評価された化学物質について、予測結果と用途との関係を調べた。「実測値」「代表値」「実測値と代表値との比」及び「用途情報」を栄養段階別に表 3-9~3-11 に示す。また、1 パーセンタイル値において過小評価された化学物質の構造式を表 3-12 に示す。

実測値と代表値との比が大きい化学物質には藻類のクロロ酢酸の除草剤用途、1, 3-ジクロロプロペン(別名 D-D)の殺虫剤用途、ミジンコの 5-クロロ-2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)フェノール(別名トリクロサン)の除草剤用途があり、殺生物剤用途の予測が過大に予測される傾向が示唆された。これは、殺生物剤は種に特異的な

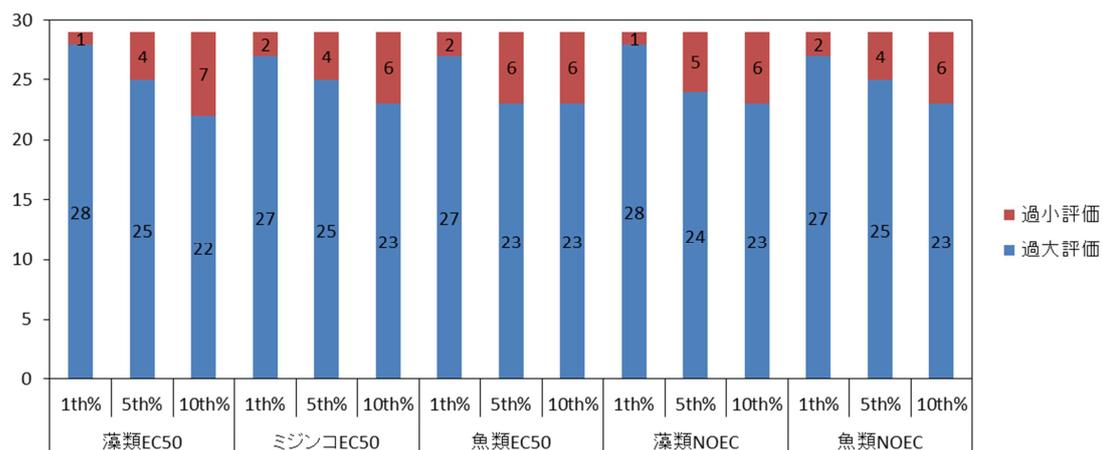
毒性を示すように設計されており、毒性値の外挿では種に特異的な毒性には対応できないためと考えられる。殺生物剤用途を除くと、1パーセンタイル値における実測値と代表値との比が最大でも藻類のクロロホルムの3.14倍に収まることが確認できた。また、殺生物剤用途以外に、クロロホルムやクロロジブロモメタンの多ハロゲン化合物が過小評価される物質として散見された。表 3-12 の構造式を見ると、殺生物剤用途の物質には多ハロゲン物質が多く、殺生物剤用途以外の多ハロゲン物質も構造が類似しているため種に特異的に毒性を示すことが考えられる。また、ミジンコにおいては ACR が大きいことが知られているアニリン類が過大に予測されたが、1パーセンタイル値における実測値と代表値との比が最大でもm-クロロアニリンの 1.61 倍と小さかった。このように、用途が殺生物剤の化学物質や多ハロゲン化合物、アニリン類については本手法においては不確実性を考慮してもなお過小評価される傾向があるため、慎重に評価をおこなう必要性が示唆された。なお、従来の化審法の不確実係数についても種に特異的な毒性については考慮されていないため、本手法と同様に過小評価されると考えられる。

以上、評価に用いる NOEC の代表値としては、確率分布の 1パーセンタイル値が、殺生物剤用途や多ハロゲン化合物を除くと過小評価が 2 倍以内と小さく抑えられることから 1パーセンタイル値を採用することとした。

藻類



ミジンコ



魚類

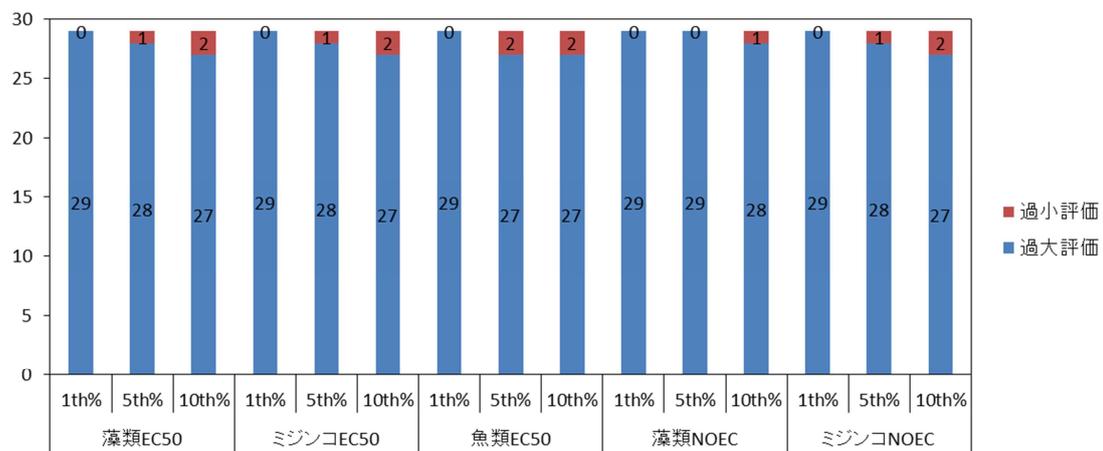


図 3-37 外挿元別の予測値の実測値と比較による過小予測及び過大予測の物質数

表 3-9 藻類 NOEC の実測値と外挿元別の予測値との比較及び用途（過小評価を含む物質のみ。赤字：過小評価）

CAS番号	物質名称	藻類 NOEC	藻類EC50(予測値/実測値)			ミジンコEC50(予測値/実測値)			魚類EC50(予測値/実測値)			ミジンコNOEC(予測値/実測値)			魚類NOEC(予測値/実測値)			用途
			1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	
62-53-3	アニリン	3.7	0.41	0.82	1.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	・合成原料 ・染料原料 ・医薬品原料 ・農業原料
67-66-3	クロロホルム	0.059	3.14	6.13	9.29	0.96	4.05	9.25	0.03	0.11	0.22	0.45	2.33	5.57	0.19	1.09	2.54	・合成樹脂原料 ・試薬 ・医薬・農薬抽出溶剤
79-11-8	クロロ酢酸	0.0058	0.08	0.16	0.23	12.42	50.73	111.24	9.55	39.07	79.79	15.49	74.69	169.51	12.82	60.63	139.43	・合成原料 ・除草剤 ・可塑剤
92-52-4	ビフェニル	0.007	1.58	3.22	4.67	0.34	1.39	3.02	0.61	2.40	4.76	0.34	2.03	5.05	0.40	2.18	5.34	・染色助剤 ・熱媒・加熱剤 ・殺菌・殺カビ剤
97-00-7	1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン	0.006	0.42	0.82	1.19	0.23	0.91	2.01	0.04	0.17	0.34	0.47	2.54	6.55	0.10	0.62	1.54	・染料原料 ・医薬品原料
108-05-4	酢酸ビニル	0.205	0.59	1.20	1.73	0.05	0.22	0.49	0.01	0.05	0.11	0.02	0.12	0.28	0.01	0.09	0.22	・ゴムベース原料 ・接着剤原料 ・合成繊維原料 ・合成樹脂原料
542-75-6	1,3-ジクロロプロペン(別名D-D)	0.0059	5.03	10.31	14.78	0.33	1.36	2.95	0.02	0.08	0.16	0.32	1.78	4.42	0.35	1.89	4.62	・農薬(殺虫剤)
61789-80-8	ビス(アルキル(C=12, 14, 16, 18, 20、直鎖型))ジメチルアンモニウムの塩	0.006	0.03	0.06	0.09	0.07	0.32	0.68	0.21	0.86	1.77	0.41	2.21	5.44	0.10	0.64	1.59	・界面活性剤(衣料柔軟仕上げ剤) ・界面活性剤(リンス)

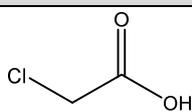
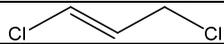
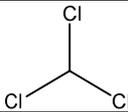
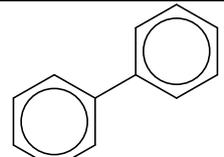
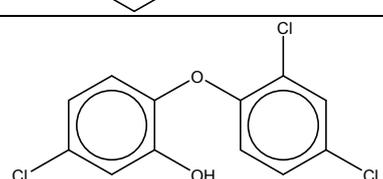
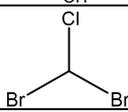
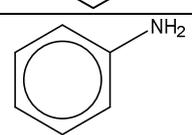
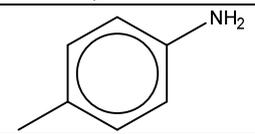
表 3-10 ミジンコ NOEC の実測値と外挿元別の予測値の比較及び用途（過小評価を含む物質のみ。赤字：過小評価）

CAS番号	物質名称	ミジンコ NOEC	藻類EC50(予測値/実測値)			ミジンコEC50(予測値/実測値)			魚類EC50(予測値/実測値)			藻類NOEC(予測値/実測値)			魚類NOEC(予測値/実測値)			用途
			1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	
62-53-3	アニリン	0.004	0.01	0.04	0.08	1.50	7.74	19.12	0.40	1.70	3.96	1.16	4.81	10.81	0.76	2.37	4.57	・合成原料 ・染料原料 ・医薬品原料 ・農業原料
67-66-3	クロロホルム	6.3	0.36	0.84	1.27	0.01	0.04	0.09	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	・合成樹脂原料 ・試薬 ・医薬・農薬抽出溶剤
106-49-0	p-トルイジン	0.0111	0.01	0.02	0.04	0.16	0.99	2.42	1.17	5.61	12.81	0.39	1.62	3.69	0.28	1.08	2.05	・顔料原料 ・農薬原料
107-06-2	1,2-ジクロロエタン	1.02	0.37	0.88	1.31	0.06	0.19	0.36	0.06	0.19	0.35	0.02	0.06	0.14	0.03	0.11	0.22	・合成樹脂原料 ・洗浄溶剤 ・工業用反応溶剤 ・殺虫剤
108-42-9	m-クロロアニリン	0.0032	0.13	0.40	0.74	0.71	3.12	7.65	0.42	1.87	4.18	0.80	3.52	7.71	1.61	5.78	11.14	・染料原料
124-48-1	クロロジプロモメタン	0.063	2.24	4.81	7.32	0.14	0.51	1.01	0.83	2.42	4.52	0.07	0.35	0.74	0.06	0.24	0.51	・難燃剤・合成原料
127-18-4	テトラクロロエチレン	0.023	0.47	1.03	1.64	0.71	2.60	4.88	0.72	2.14	3.90	0.31	1.32	2.75	0.22	0.68	1.29	・代替フロン原料 ・ドライクリーニング溶剤 ・洗浄溶剤 ・塗料溶剤
611-19-8	2-クロロ塩化ベンジル	0.02	0.20	0.44	0.69	0.15	0.55	1.00	0.05	0.16	0.29	0.04	0.19	0.41	0.04	0.11	0.23	・染料 ・顔料 ・医薬・農薬中間体
3380-34-5	5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール(別名トリクロサン)	0.00034	10.21	21.62	33.02	0.35	1.13	2.22	3.44	10.76	18.76	0.38	1.54	3.32	1.85	6.81	13.68	・医薬部外品(殺菌剤) ・合成樹脂添加剤
4170-30-3	クロトンアルデヒド	0.02	0.43	1.01	1.50	0.13	0.45	0.85	0.02	0.06	0.11	0.03	0.13	0.29	0.02	0.08	0.15	・合成原料 ・農薬原料 ・医薬品原料

表 3-11 魚類 NOEC の実測値と外挿元別の予測値の比較及び用途（過小評価を含む物質のみ。赤字：過小評価）

CAS番号	物質名称	魚類 NOEC	魚類EC50(予測値/実測値)			魚類EC50(予測値/実測値)			ミジンコEC50(予測値/実測値)			藻類NOEC(予測値/実測値)			ミジンコNOEC(予測値/実測値)			用途
			1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	1th%	5th%	10th%	
87-86-5	ペンタクロロフェノール	0.013	0.08	0.21	0.33	0.21	0.80	1.47	0.05	0.17	0.35	0.08	0.32	0.67	0.10	0.39	0.81	・失効または販売禁止農薬(殺菌剤) ・失効または販売禁止農薬(除草剤)
106-49-0	p-トルイジン	0.598	0.53	1.24	2.03	0.03	0.09	0.19	0.00	0.00	0.01	0.01	0.03	0.07	0.00	0.00	0.01	・顔料原料 ・農薬原料
606-20-2	2,6-ジニトロルエン	0.13	0.78	1.86	3.14	0.10	0.35	0.69	0.20	0.64	1.24	0.05	0.19	0.40	0.18	0.63	1.28	・合成原料 ・染料原料
1806-26-4	p-オクチルフェノール	0.0033	0.18	0.42	0.70	0.37	1.28	2.49	0.43	1.60	3.22	0.14	0.70	1.43	0.83	3.41	6.59	・合成樹脂原料 ・界面活性剤原料

表 3-12 1パーセントイル値において過大に予測された物質の構造式

物質名称	構造式
クロロ酢酸	
1, 3-ジクロロプロペン (別名 D-D)	
クロロホルム	
ビフェニル	
5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール (別名トリクロサン)	
クロロジブロモタン	
m-クロロアニリン	
アニリン	
p-トルイジン	

3.5.6 手法のまとめ

3.4 及び 3.5 の検討結果から、化審法のスクリーニング評価における PNEC の導出手法を踏まえて作成した PNEC の確率論的な導出手法は以下のとおり。

=====

PNEC の確率論的な導出手法

I. PNEC 導出のイメージ

PNEC は藻類・ミジンコ・魚類に対する慢性毒性値の最小値を用いて室内試験から野外への不確実性を考慮して導出する。慢性毒性値の実測値が得られていない場合は急性毒性値や他種の慢性毒性値から外挿する。魚類を例とすると慢性毒性値への外挿の経路は図 1 のとおり「魚類急性毒性値からの外挿」、「藻類又はミジンコの急性毒性値から魚類の急性毒性値を外挿し、得られた魚類の急性毒性値から慢性毒性値を外挿」、「藻類又はミジンコの慢性毒性値からの外挿」の 5 経路であり、経路別に設定された回帰式を用

いて慢性毒性値を予測する。

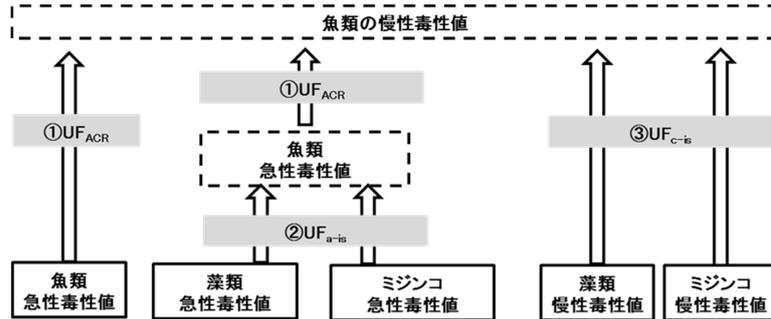


図1 魚類の慢性毒性値を外挿するための経路

慢性毒性値の外挿には予測の残差による不確実性を伴うため、残差を確率変数として、その確率を分布状態で示した確率分布に従って乱数を発生させる。外挿した慢性毒性値に発生させた残差を加算した値の導出を繰り返し(10,000回)行うことにより、慢性毒性値を確率分布として導出する。最大で5つの経路について慢性毒性値の確率分布が図2のように得られ、慢性毒性値はこれらの確率分布が重複する範囲に含まれることが期待される。そこで、最も不確実性が小さい(分布の形状が鋭利な)確率分布の下限に近い値を慢性毒性値として採用することで不確実性が小さく、かつ安全側に慢性毒性値が外挿される。PNECは藻類・ミジンコ・魚類についてそれぞれ慢性毒性値を決定し、その最小値を室内試験から野外への不確実性に関する係数で除して導出する。

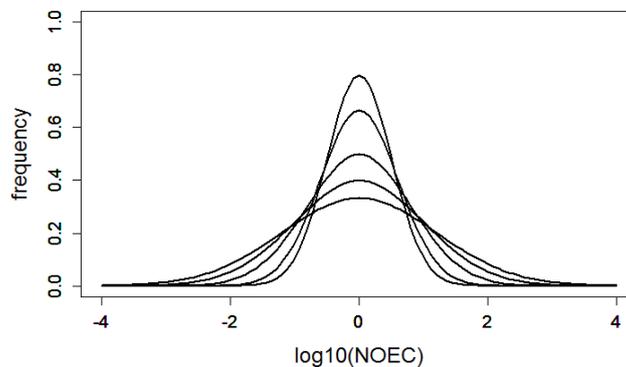


図2 慢性毒性値の確率分布のイメージ

II. PNECの導出に用いる有害性データ

生態影響のPNECの導出に用いる有害性データは水生生物を代表する藻類・ミジンコ・魚類に対する急性毒性試験結果もしくは慢性毒性試験結果とする。藻類は72時間藻類生長阻害試験からのEC50を急性毒性値、NOECを慢性毒性値とする。ミジンコは48時間急性遊泳阻害試験からのEC50を急性毒性値、21日間繁殖阻害試験からのNOECを慢性毒性値とする。魚類は96時間急性毒性試験からのEC50またはLC50を急性毒性値、初期生活段階毒性試験からのNOECを慢性毒性値とする。以下、急性毒性値は「EC50」、慢性毒性値は「NOEC」という。

III. 回帰式及び残差の確率分布

実測値のNOECが得られていない種のNOECを、得られている毒性値から以下の式を用いて外挿する。 ε は残差の確率分布であり、正規分布を仮定している。なお、ミジ

ンコの EC50 から NOEC への外挿はアミン類とアミン類以外の化学物質で大きく異なることが知られているので、アミン類とアミン類以外で用いる回帰式は異なる。

残差の分布からパラメータをランダムに発生させて NOEC を計算するモンテカルロシミュレーション(試行回数：10,000 回)を行い、NOEC を分布として導出する。

①藻類 NOEC の外挿

【藻類 EC50 からの外挿】

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.996 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) - 0.823 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.450

【ミジンコ EC50 からの外挿】

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.996 \times (0.796 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) + 0.226 + \epsilon_1) - 0.823 + \epsilon_2$$

ϵ_1 : 平均 0, 標準偏差 0.818

ϵ_2 : 平均 0, 標準偏差 0.450

【魚類 EC50 からの外挿】

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.996 \times (0.883 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 0.012 + \epsilon_1) - 0.823 + \epsilon_2$$

ϵ_1 : 平均 0, 標準偏差 0.784

ϵ_2 : 平均 0, 標準偏差 0.450

【ミジンコ NOEC からの外挿】

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.590 \times \log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) + 0.399 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 1.064

【魚類 NOEC からの外挿】

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.700 \times \log_{10}(\text{魚類 NOEC}) + 0.226 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 1.106

②ミジンコ NOEC の外挿

【藻類 EC50 からの外挿】

アミン類以外

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.818 \times (0.668 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) + 0.168 + \epsilon_1) - 0.868 + \epsilon_2$$

ϵ_1 : 平均 0, 標準偏差 0.761

ϵ_2 : 平均 0, 標準偏差 0.518

アミン類

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 1.077 \times (0.668 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) + 0.168 + \epsilon_1) - 1.421 + \epsilon_2$$

ϵ_1 : 平均 0, 標準偏差 0.761

ϵ_2 : 平均 0, 標準偏差 0.695

【ミジンコ EC50 からの外挿】

アミン類以外

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.818 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) - 0.868 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.518

アミン類

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 1.077 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) - 1.421 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.695

【魚類 EC50 からの外挿】

アミン類以外

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.818 \times (0.836 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 0.07 + \epsilon_1) - 0.868 + \epsilon_2$$

ε1 : 平均 0, 標準偏差 0.628

ε2 : 平均 0, 標準偏差 0.518

アミン類

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 1.077 \times (0.836 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 0.07 + \epsilon_1) - 1.421 + \epsilon_2$$

ε1 : 平均 0, 標準偏差 0.628

ε2 : 平均 0, 標準偏差 0.695

【藻類 NOEC からの外挿】

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.447 \times \log_{10}(\text{藻類 NOEC}) - 0.445 + \epsilon$$

ε : 平均 0, 標準偏差 0.927

【魚類 NOEC からの外挿】

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.608 \times \log_{10}(\text{魚類 NOEC}) - 0.508 + \epsilon$$

ε : 平均 0, 標準偏差 0.823

③魚類 NOEC の外挿

【藻類 EC50 からの外挿】

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.855 \times (0.607 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) + 0.408 + \epsilon_1) - 1.006 + \epsilon_2$$

ε1 : 平均 0, 標準偏差 0.650

ε2 : 平均 0, 標準偏差 0.580

【ミジンコ EC50 からの外挿】

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.855 \times (0.792 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) + 0.345 + \epsilon_1) - 1.006 + \epsilon_2$$

ε1 : 平均 0, 標準偏差 0.611

ε2 : 平均 0, 標準偏差 0.580

【魚類 EC50 からの外挿】

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.855 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 1.006 + \epsilon$$

ε : 平均 0, 標準偏差 0.580

【藻類 NOEC からの外挿】

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.457 \times \log_{10}(\text{藻類 NOEC}) - 0.480 + \epsilon$$

ε : 平均 0, 標準偏差 0.894

【ミジンコ類 NOEC からの外挿】

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.648 \times \log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) - 0.043 + \epsilon$$

ε : 平均 0, 標準偏差 0.850

IV. NOEC の決定

種別に評価に用いる NOEC を決定する。実測値の NOEC が得られている種についてはその値を NOEC とする。実測値の NOEC が得られていない種については 3. で得られた NOEC の分布の重なり具合を確認する。分布同士がかけ離れている場合は、その分布を採用するか詳細に検討する。かけ離れていない場合は最も不確実性が小さい（分布の形状が鋭利な）確率分布の下限付近の代表値として NOEC の 1 パーセントイル値を NOEC として決定する。なお、殺生物剤用途や多ハロゲン物質については特異的な毒性の傾向を示す可能性があるため、他の物質の毒性値等を考慮して詳細に検討する必要がある。

V. PNEC の導出

IV.で決定した3種のNOECの最小値を室内試験から野外への不確実性の係数(10)で除してPNECを導出する。

$$PNEC = \frac{\text{3種のNOECの最小値}}{10}$$

VI. 不確実性

得られたNOECの確率分布の範囲が広いと不確実性が大きく、狭いと不確実性が小さいことを示している。NOECの分布の確認が、不確実性の大きさの把握や追加に取得する情報の決定等に有効である。また、類似物質のNOECの分布と比較することにより妥当性を検討することができる。

=====

3.6 確率論的手法の有効性の検証

3.6.1 検証方針

3.及び4.で作成した別添2のPNECの確率論的な導出手法の有効性を検証する。藻類・ミジンコ・魚類についてEC50及びNOECの全てが揃っている物質を対象として、様々な毒性値の充足状況を仮定する。以下の3通りのPNECを導出し、確率論的手法と化審法の手法の予測精度を比較した。

- I. 実測値のNOECを用いて導出したPNEC(以下「PNEC_{実測}」という。)
- II. 化審法の不確実係数を用いて導出したPNEC(以下「PNEC_{化審法}」という。)
- III. 確率論的手法を用いて導出したPNEC(以下「PNEC_{確率論}」という。)

3.6.2 対象物質

4.と同じ29物質とした。

3.6.3 検討条件

以下の条件1から条件10のとおり藻類・ミジンコ・魚類のEC50及びNOECの充足状況を仮定した。表中の「○」はその毒性値があることを示し、「×」は無いことを示している。併せて、各条件における化審法の不確実係数を示す。

条件1 藻類のEC50のみがある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	×	×
NOEC	×	×	×

【化審法の不確実係数】

藻類 EC50 $UF_{is}10 \times ACR20 \times UF_f10 = 2,000$

条件2 ミジンコのEC50のみがある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	×	○	×
NOEC	×	×	×

【化審法の不確実係数】

ミジンコ EC50 (アミン類以外) $UF_{is}10 \times ACR10 \times UF_f10 = 1,000$

ミジンコ EC50 (アミン類) $UF_{is}10 \times ACR100 \times UF_f10 = 10,000$

条件3 魚類の EC50 のみがある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	×	×	○
NOEC	×	×	×

【化審法の不確実係数】

魚類 EC50 $UF_{is}10 \times ACR100 \times UF_f10 = 10,000$

条件4 3種の EC50 のみが揃っている場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	○	○
NOEC	×	×	×

【化審法の不確実係数】

3種の EC50 を以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 EC50 $ACR20 \times UF_f10 = 200$

ミジンコ EC50 (アミン類以外) $ACR10 \times UF_f10 = 100$

ミジンコ EC50 (アミン類) $ACR100 \times UF_f10 = 1,000$

魚類 EC50 $ACR100 \times UF_f10 = 1,000$

条件5 藻類の NOEC と 3種の EC50 がある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
急性毒性値	○	○	○
慢性毒性値	○	×	×

【化審法の不確実係数】

以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 NOEC $UF_{is}10 \times UF_f10 = 100$

ミジンコ EC50 (アミン類以外) $ACR10 \times UF_f10 = 100$

ミジンコ EC50 (アミン類) $ACR100 \times UF_f10 = 1,000$

魚類 EC50 $ACR100 \times UF_f10 = 1,000$

条件6 ミジンコの NOEC と 3種の EC50 がある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	○	○
NOEC	×	○	×

【化審法の不確実係数】

以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 EC50 $ACR20 \times UF_f10 = 200$

ミジンコ NOEC $UF_{is}10 \times UF_f10 = 100$

魚類 EC50 $ACR100 \times UF_f10 = 1,000$

条件7 魚類の NOEC と 3種の EC50 がある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	○	○
NOEC	×	×	○

【化審法の不確実係数】

以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 EC50 $ACR_{20} \times UF_f10 = 200$

ミジンコ EC50 (アミン類以外) $ACR_{10} \times UF_f10 = 100$

ミジンコ EC50 (アミン類) $ACR_{100} \times UF_f10 = 1,000$

魚類 NOEC $UF_{is}10 \times UF_f10 = 100$

条件 8 藻類及びミジンコの NOEC 並びに 3 種の EC50 がある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	○	○
NOEC	○	○	×

【化審法の不確実係数】

以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 NOEC $UF_{is}5 \times UF_f10 = 50$

ミジンコ NOEC $UF_{is}5 \times UF_f10 = 50$

魚類 EC50 $ACR_{100} \times UF_f10 = 1,000$

条件 9 藻類及び魚類の NOEC 並びに 3 種の EC50 がある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	○	○
NOEC	○	×	○

【化審法の不確実係数】

以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 NOEC $UF_{is}5 \times UF_f10 = 50$

ミジンコ EC50 (アミン類以外) $ACR_{10} \times UF_f10 = 100$

ミジンコ EC50 (アミン類) $ACR_{100} \times UF_f10 = 1,000$

魚類 NOEC $UF_{is}5 \times UF_f10 = 50$

条件 10 ミジンコ及び魚類の NOEC 並びに 3 種の EC50 がある場合

	藻類	ミジンコ	魚類
EC50	○	○	○
NOEC	×	○	○

【化審法の不確実係数】

以下の不確実係数で除した最小値を採用

藻類 EC50 $ACR_{20} \times UF_f10 = 200$

ミジンコ NOEC $UF_{is}5 \times UF_f10 = 50$

魚類 NOEC $UF_{is}5 \times UF_f10 = 50$

3.6.4 PNEC 及び有害性クラスの導出及び比較

PNEC_{実測}は藻類・ミジンコ・魚類の最小の NOEC を $UF_f=10$ で除した値とした。PNEC_{化審法}は化審法のスクリーニング評価の手法に従い 3.6.3 の各条件に記した化審法の不確実係数を用いて各毒性値を除した 3 種に対する値の最小値とした。PNEC_{確率論}は 3.5.6 の方法により導出した。それぞれの有害性クラスは表 3-13 に当てはめて導出した。

PNEC_{実測}を真の PNEC として扱い、PNEC_{化審法}と PNEC_{確率論}を PNEC_{実測}と比較することにより、外挿の当てはまりを調べた。また、PNEC の差が有害性クラスに与える影響を調べるために、PNEC_{実測}から求めた有害性クラスと比較して、PNEC_{化審法}と PNEC_{確率論}から求めた有害性クラスが上昇（数字が減少）、一致、下降（数字が増加）した割合を調べた。また、PNEC_{確率論}においては有害性クラスが上昇した物質について用途や構造との関係を調べた。

表 3-13 有害性クラスの基準

有害性クラス	基準
クラス 1	$PNEC \leq 0.001$
クラス 2	$0.001 < PNEC \leq 0.01$
クラス 3	$0.01 < PNEC \leq 0.1$
クラス 4	$0.1 < PNEC \leq 1$
クラス外	$1 < PNEC$

3.6.5 結果及び考察

$PNEC_{\text{実測}}$ と $PNEC_{\text{化審法}}$ 及び $PNEC_{\text{確率論}}$ の比較結果を図 3-38 から 3-47 に示す。グラフは対象の 29 物質について、3.6.3 の条件別に $PNEC_{\text{実測}}$ と $PNEC_{\text{化審法}}$ 及び $PNEC_{\text{確率論}}$ を散布図で示した。「殺生物剤用途の化合物」「多ハロゲン化合物」「アミン類」及び「その他の化合物」に分けて比較した。なお、「殺生物剤用途の化合物」には多ハロゲンの構造の化合物が含まれているため「多ハロゲン化合物」は殺生物剤用途を除いたものである。また、表中の UF_s はその毒性値を用いた場合の化審法の不確実係数の積を示している。

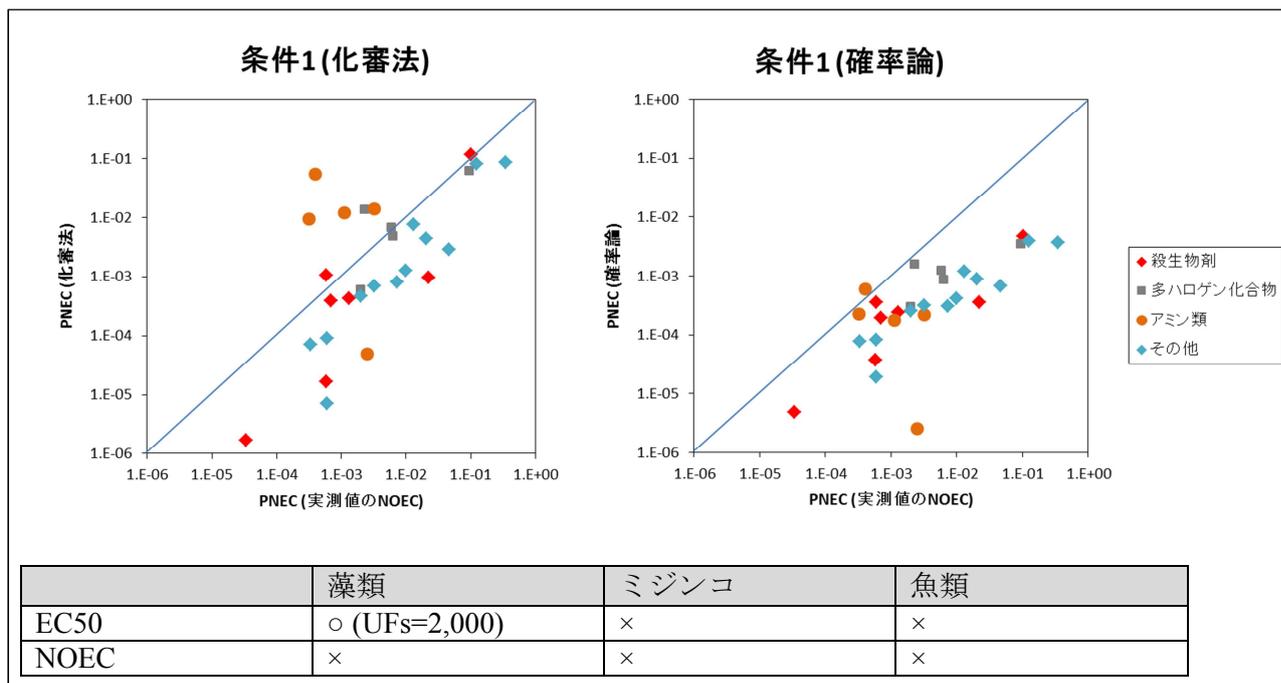


図 3-38 $PNEC_{\text{実測}}$ と $PNEC_{\text{化審法}}$ 及び $PNEC_{\text{確率論}}$ の比較 (条件 1)

条件 1 について、 $PNEC_{\text{化審法}}$ が $PNEC_{\text{実測}}$ より大きい化学物質は 8 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 5 物質であった。5 物質のうち 4 物質はアミン類であり、 $PNEC_{\text{実測}}$ の根拠はミジンコの NOEC であった。このことから、この条件における化審法の不確実係数はアミン類の物質に対しては小さいと考えられた。

一方、 $PNEC_{\text{確率論}}$ が $PNEC_{\text{実測}}$ より大きい化学物質は 1 物質あり、2 倍以上大きい化学物質はなかった。 $PNEC_{\text{確率論}}$ は、藻類の EC50 からミジンコの EC50 を予測し、アミン類についてはアミン類用の回帰式を用いてミジンコの EC50 からミジンコの NOEC を予測しているため、アミン類についても対応ができたと考えられる。

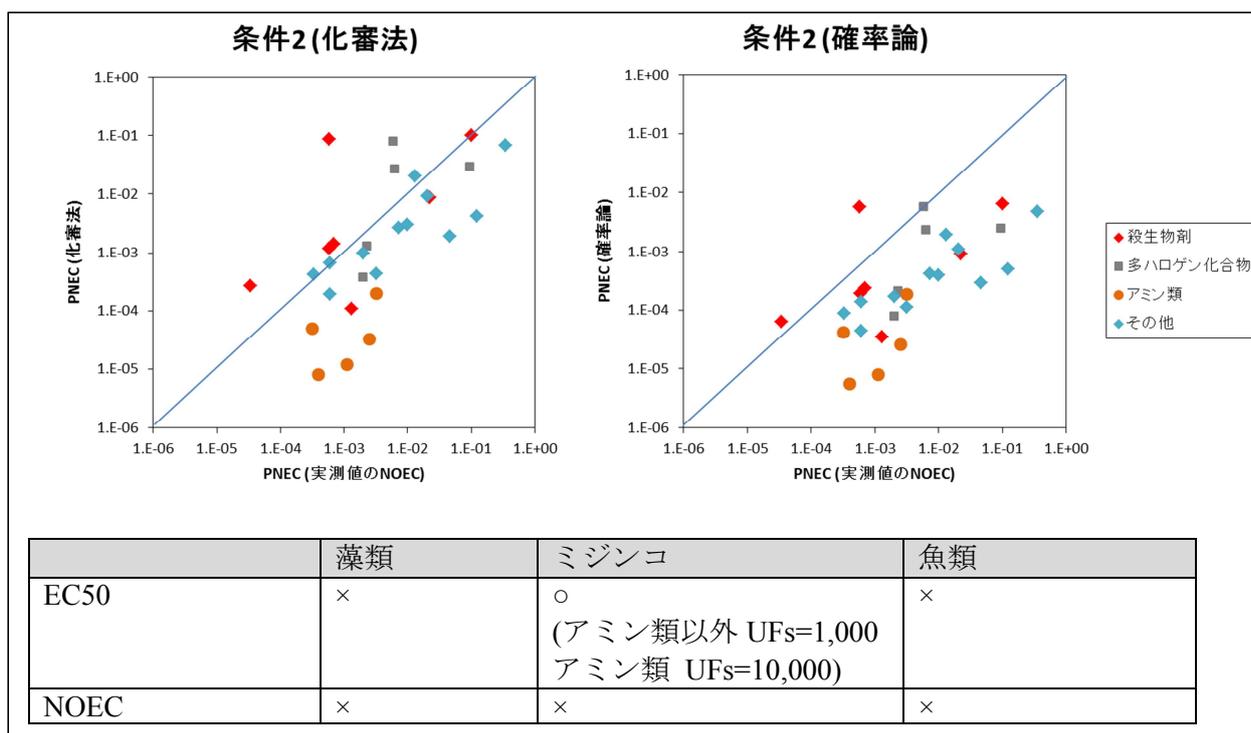


図 3-39 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 2)

条件 2 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 9 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 5 物質であった。5 物質は全て殺生物剤や多ハロゲン化合物であり、化審法の不確実係数は種に特異的な毒性を示す物質に対しては小さいと考えられる。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい物質は 2 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 1 物質であった。この物質は殺生物剤であり、PNEC_{確率論}も種に特異的な毒性を示す化学物質に対しては対応が困難であるが、この条件においては全体的に PNEC_{確率論}が PNEC_{化審法}より安全側に PNEC が導出される傾向にあるため、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい物質数が少なかったと考えられる。

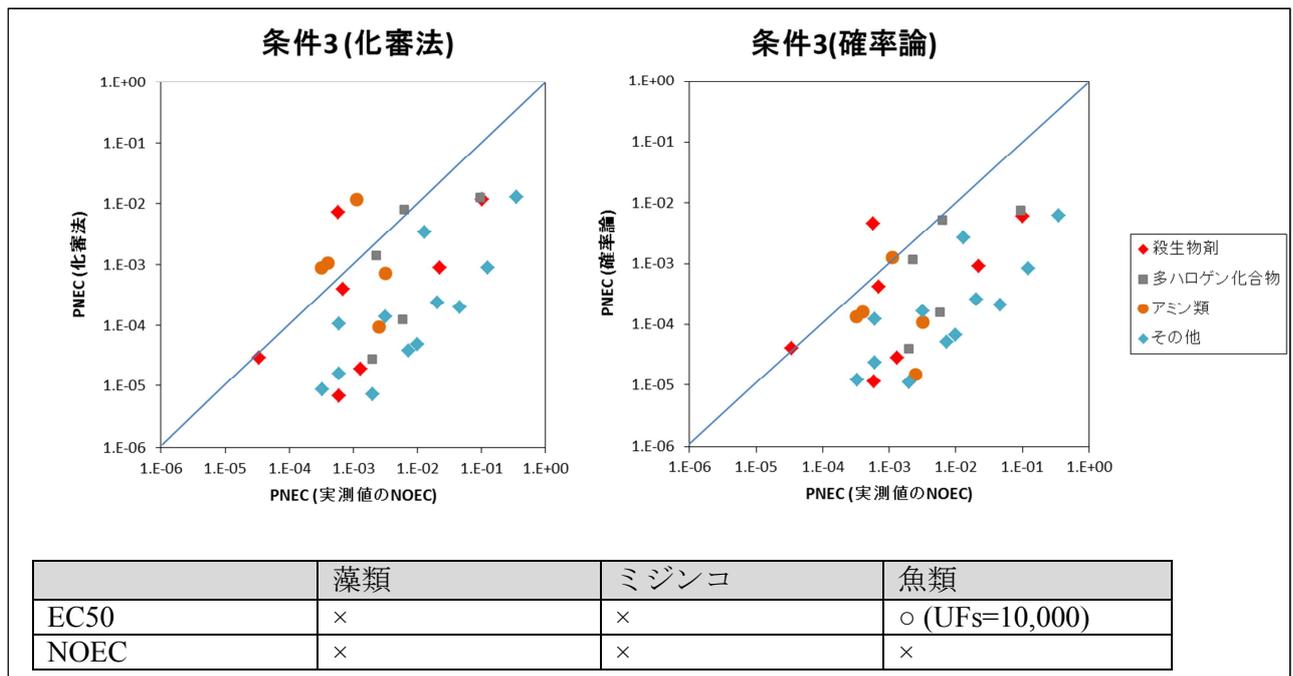


図 3-40 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 3)

条件 3 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 5 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 4 物質であった。4 物質のうち 1 物質は殺生物剤で 3 物質はアミン類であり、条件 1 及び条件 2 と同じ傾向が示された。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 3 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 1 物質であった。この物質は殺生物剤であり、条件 2 と同じく PNEC_{確率論}も種に特異的な毒性を示す化学物質に対しては対応が困難であることが示された。

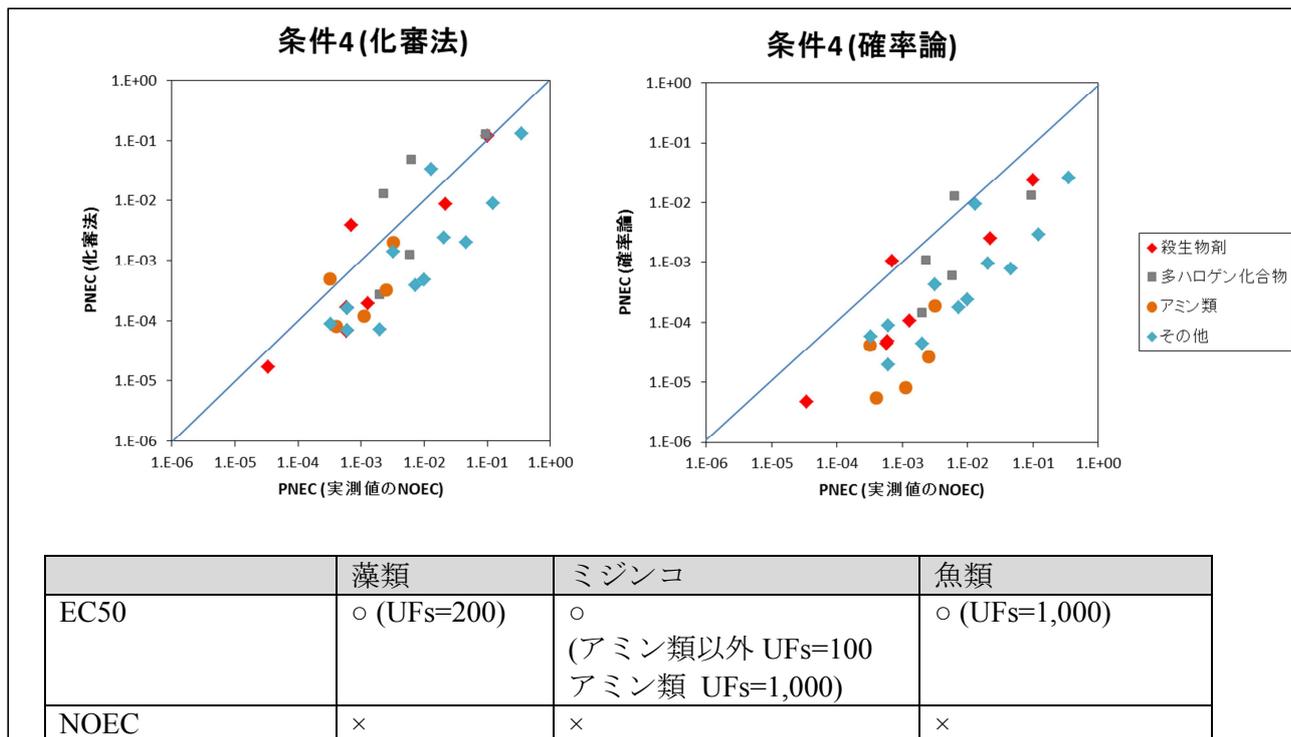


図 3-41 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 4)

条件 4 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 7 物質あり、2 倍以上大きかった物質は 4 物質であった。4 物質中 1 物質は殺生物剤、2 物質は多ハロゲン化合物であり、残りの 1 物質は殺生物剤でも多ハロゲン化合物でもない 2,6-ジニトロトルエンであり、魚類に特異的に毒性が強い物質であった。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 2 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 1 物質であった。この物質は多ハロゲン化合物であった。

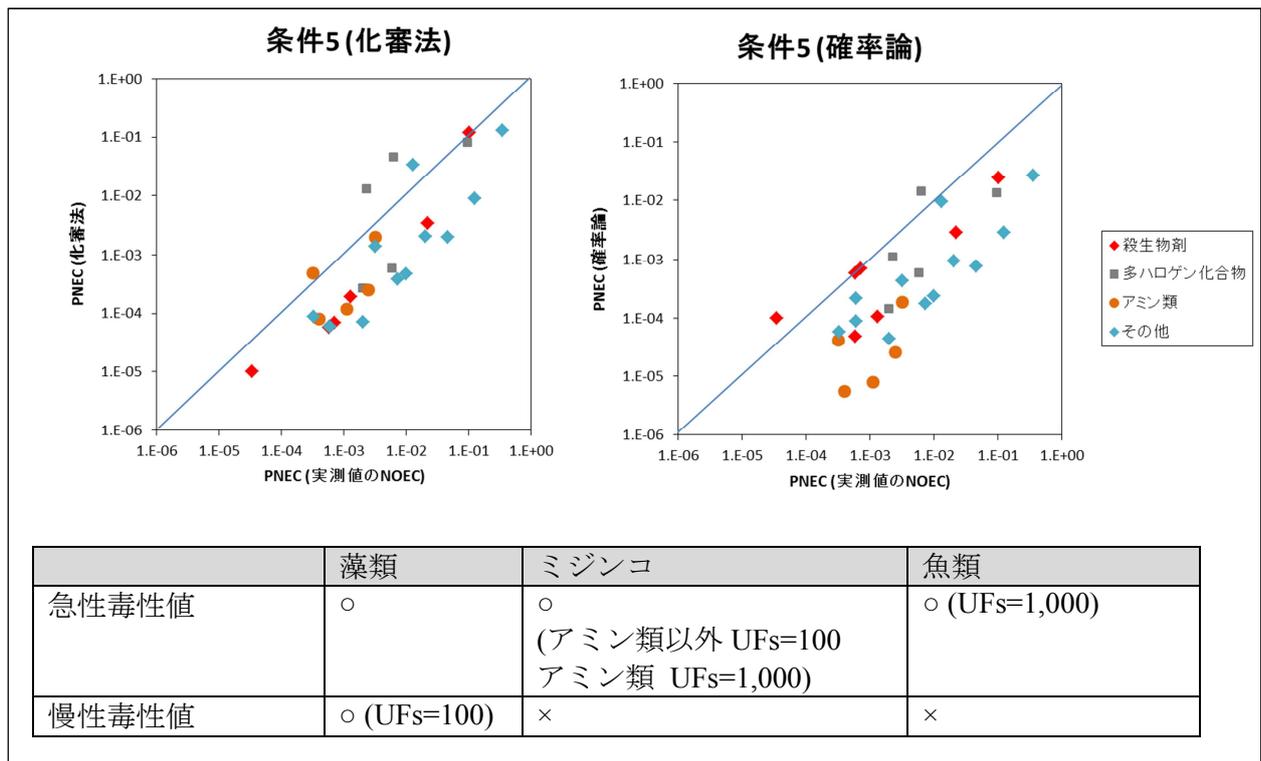


図 3-42 PNEC_{実測} と PNEC_{化審法} 及び PNEC_{確率論} の比較 (条件 5)

条件 5 について、PNEC_{化審法} が PNEC_{実測} より大きい化学物質は 5 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 3 物質であった。3 物質中 2 物質は多ハロゲン化合物であり、残りの 1 物質は殺生物剤でも多ハロゲン化合物でもない 2,6-ジニトロトルエンであり、魚類に特異的に毒性が強い化学物質であった。

一方、PNEC_{確率論} が PNEC_{実測} より大きくなった化学物質は 2 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 2 物質であった。この 2 物質は殺生物剤及び多ハロゲン化合物であった。

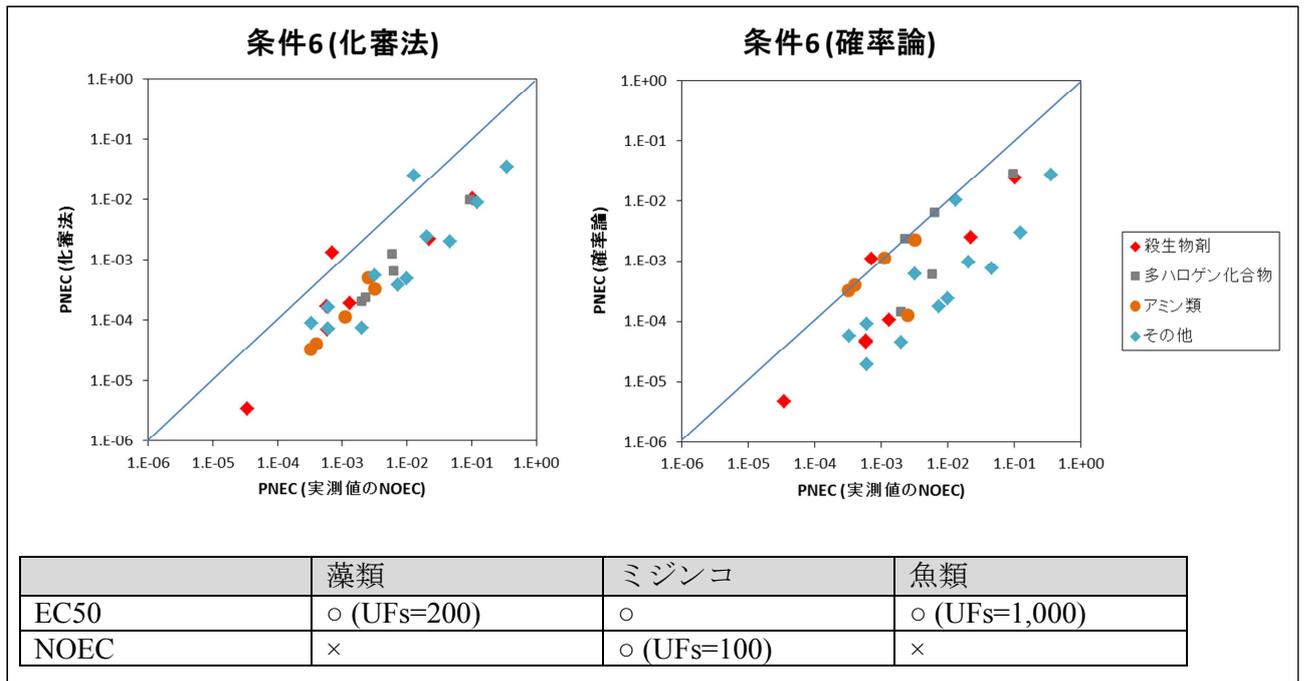


図 3-43 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 6)

条件 6 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 2 物質あり、2 倍以上大きい化学物質はなかった。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 1 物質あり、2 倍以上大きい化学物質はなかった。

この条件においては、PNEC_{化審法}が PNEC_{確率論}より安全側に導出される傾向が認められた。

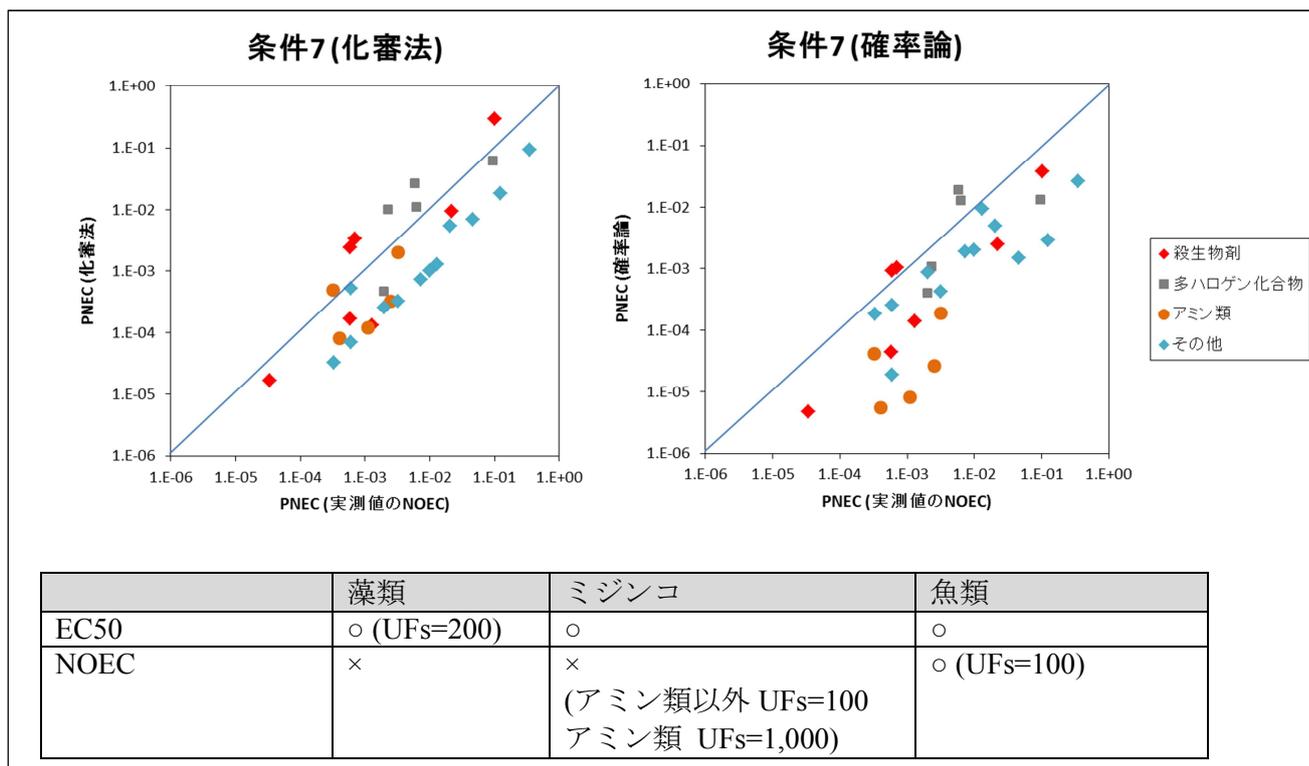


図 3-44 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 7)

条件 7 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 7 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 5 物質であった。5 物質はいずれも殺生物剤及び多ハロゲン化合物であった。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 4 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 2 物質であった。この 2 物質は多ハロゲン化合物であった。

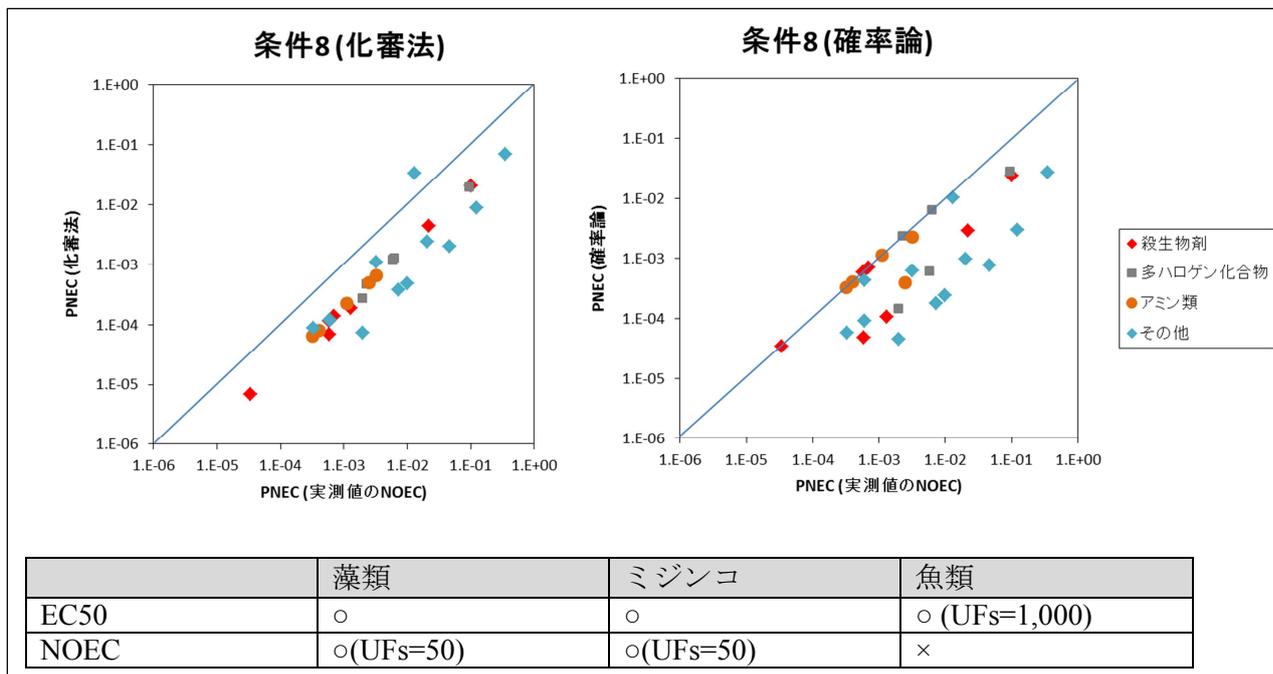


図 3-45 PNEC_{実測} と PNEC_{化審法} 及び PNEC_{確率論} の比較 (条件 8)

条件 8 について、PNEC_{化審法} が PNEC_{実測} より大きい化学物質は 1 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 1 物質であった。その 1 物質は殺生物剤及び多ハロゲン化合物ではないが魚類に特異的な毒性を示す化学物質であった。

一方、PNEC_{確率論} が PNEC_{実測} より大きくなった化学物質はなかった。

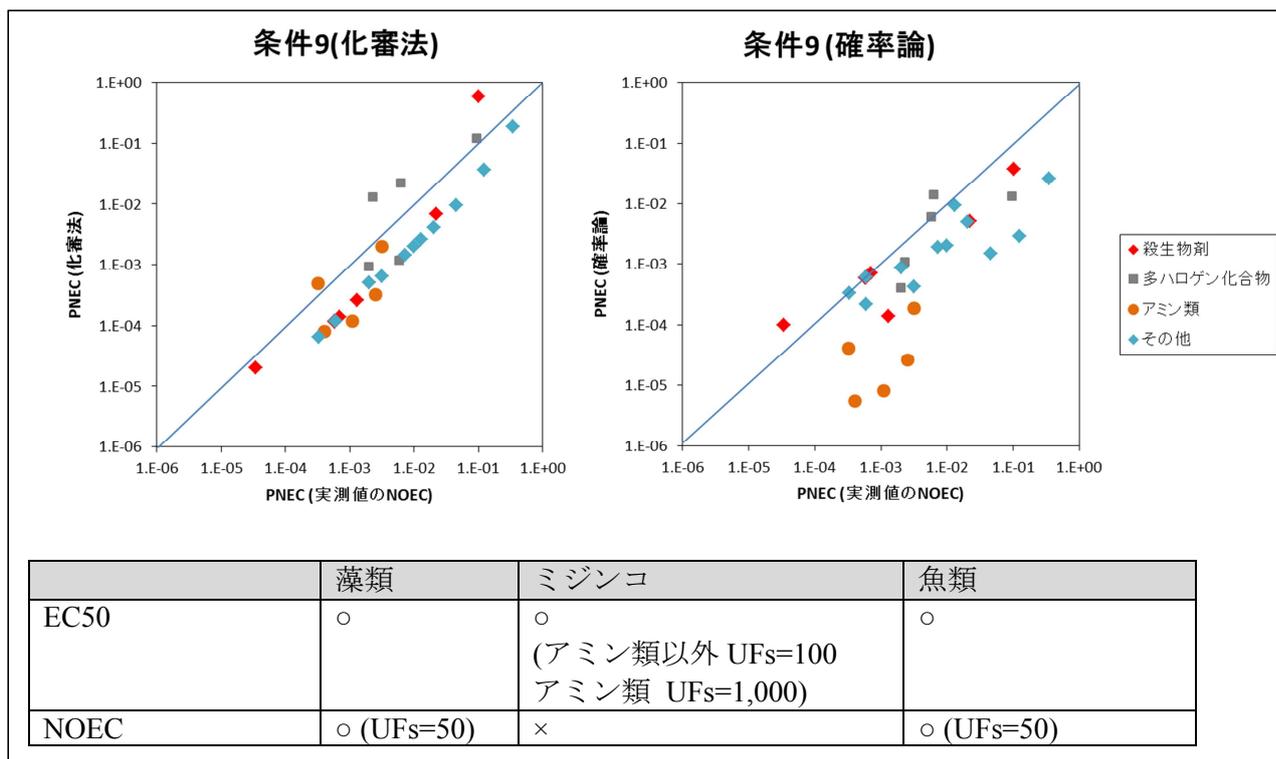


図 3-46 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 9)

条件 9 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 5 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 3 物質であった。3 物質はいずれも多ハロゲン化合物であった。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 5 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 2 物質であった。この 2 物質は殺生物剤及び多ハロゲン化合物であった。

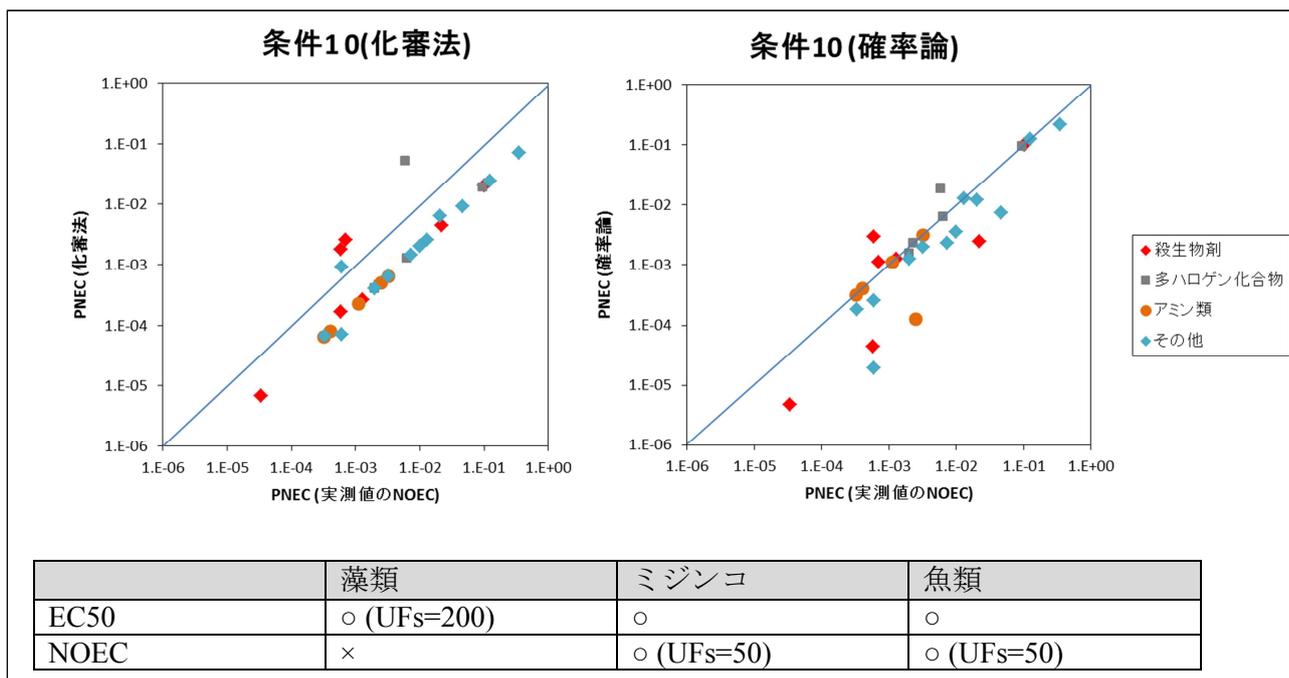


図 3-47 PNEC_{実測}と PNEC_{化審法}及び PNEC_{確率論}の比較 (条件 10)

条件 10 について、PNEC_{化審法}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 4 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 3 物質であった。3 物質はいずれも殺生物剤及び多ハロゲン化合物であった。

一方、PNEC_{確率論}が PNEC_{実測}より大きい化学物質は 3 物質あり、2 倍以上大きい化学物質は 2 物質であった。この 3 物質は殺生物剤及び多ハロゲン化合物であった。

次に、PNEC_{実測}とPNEC_{化審法}の有害性クラスの比較結果を図3-48、PNEC_{実測}とPNEC_{確率論}の比較結果を図3-49に示す。PNEC_{実測}の有害性クラスとPNEC_{化審法}及びPNEC_{確率論}の有害性クラスを比較し、クラスが一致、過小評価、過大評価の物質数を示している。

全体的にPNEC_{化審法}よりPNEC_{確率論}の方が過小評価の割合が小さく、PNEC_{確率論}は毒性値の情報が增加するに従って、一致の割合が大きくなることが示された。

以上から、PNEC_{化審法}及びPNEC_{確率論}のいずれも殺生物剤や多ハロゲン化合物については、PNECが大きく導出される傾向が示されたが、その割合はPNEC_{確率論}の方が小さい傾向が認められた。また、PNEC_{確率論}の有害性クラスは毒性値の数の増加に従って、PNEC_{実測}の有害性クラスと一致する割合が増加したことから、確率論的手法は毒性値の数の増加に従って不確実性を小さく評価できる可能性が示唆された。

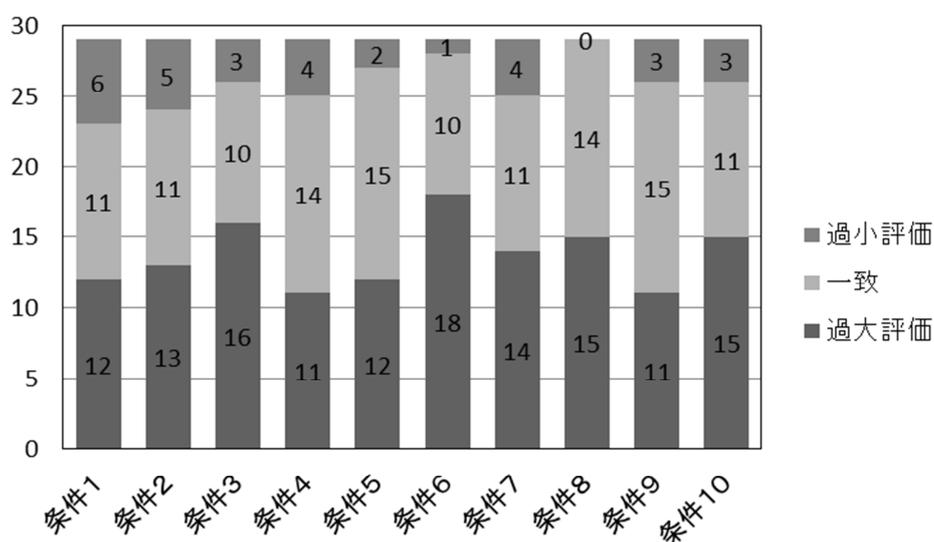


図 3-48 PNEC 実測と PNEC 化審法の有害性クラスの比較

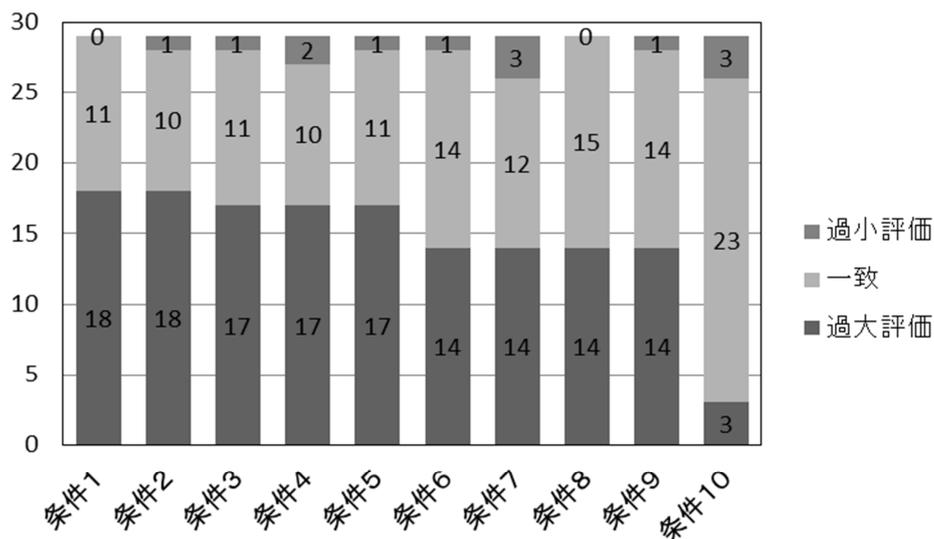


図 3-49 PNEC 実測と PNEC 確率論の有害性クラスの比較

3.7 第3章まとめ

本章においては、毒性値の外挿における不確実性について、毒性値が既知の多くの化学物質を用いて、外挿先の毒性値を目的変数、外挿元の毒性値を説明変数とした回帰式を作成し、予測において生じる残差の度数分布から残差の確率分布を導出した。急性毒性値から慢性毒性値の外挿、種間の急性毒性値の外挿、種間の慢性毒性値の外挿の回帰式及び残差の確率分布が作成できた。

なお、残差の確率分布については正規分布を仮定しているところ、残差の確率分布の正規性の検定においては正規性が棄却された分布が複数あった。いずれも度数分布の形状が左右対称の釣鐘型の正規分布に近い形状であったことから、正規性を仮定して以後の検討を行ったが、より精緻な評価のためには残差の確率分布に検討の余地があるため今後の課題である。

次に、作成した回帰式及び残差の確率分布を用いると、各栄養段階別に最大で5種類のNOECの確率分布が得られる。そこで、リスク評価に用いるNOECの決定方法を検討するために、藻類、ミジンコ、魚類の3種の急性毒性値及び慢性毒性値の全てが揃っている物質を用いて、5種類の慢性毒性値の確率分布の1パーセンタイル値、5パーセンタイル値及び10パーセンタイル値と実測値を比較するとともに、過小評価になった化学物質の化学構造や用途の観点から特徴を検討した。その結果、除草剤や殺虫剤等の殺生物剤用途や、多ハロゲン物質が過小評価される傾向にあることがわかり、これらの化学物質を除くと1パーセンタイル値は、過小評価が2倍以内と小さく抑えられることから1パーセンタイル値をNOECの代表値として採用することとし、PNEC導出手法をまとめた。

さらに、作成した確率論的手法の有効性を確認するために、従来の化審法の手法と比較した。藻類・ミジンコ・魚類の3種の急性毒性値及び慢性毒性値の全てが揃っている物質を用いて、様々な毒性値の充足状況を仮定してPNECの導出を行い、従来の化審法の手法による結果と比較を行うことによりPNECの導出手法の妥当性を確認した。その結果、PNECの確率論的な導出手法は従来の化審法のPNECの導出手法より精度が高くPNECを導出することができる可能性が示唆され、殺生物剤用途及び多ハロゲン化合物について慎重に評価を行うことで、過小評価になる化学物質を削減できることが示された。

以上のとおり、毒性値の外挿における不確実性について確率論的手法を適用したPNECの導出方法が作成できた。この手法を用いると、視覚的に多くの情報が得られる。まず、外挿した数の分のNOECの確率分布が曲線として示されることから、毒性値の充足状況が一目で理解できる。また、不確実性が小さい外挿の分布は高さのあるシャープな形状を示し、不確実性が大きい外挿の分布は高さが低いブロードな形状を示すことから、各外挿の不確実性を視覚的に比較できる。さらに、分布の重複部分の範囲が全体的な不確実性を示すため、新たに毒性値を取得することによりどれだけ不確実性を削減できる可能性があるかを把握出来る。従来の固定値の不確実係数を用いた場合に得られるアウトプットはPNECと用いた不確実係数のみであるが、確率論的手法は多くの情報が得られ、スクリーニング評価の後の詳細なリスク評価を効率的に行うための判断材料を多く与えるため有効であると考えられる。

なお、化審法の不確実係数は経験的な部分もあるが、過小評価になっている物質は少なく安全側に評価出来ている傾向が示されたため否定されるようなものではなかった。

ただし、アミン類の物質についてミジンコに対する毒性値が得られていない場合は過小に評価される傾向が認められたため、係数の調整が必要であると考えられる。

【参考文献】

- Ahlers, J., Riedhammer, C., Vogliano, M., Ebert, R.U., Kühne R. (2006) Acute to chronic ratios in aquatic toxicity--variation across trophic levels and relationship with chemical structure, *Environmental Toxicology and Chemistry*,25(11),2937-2945.
- Baird S.J.S., Cohen J.T., Graham J.D., Shlyakhter A.I., Evans J.S. (1996) Noncancer risk assessment: A probabilistic alternative to current practice, *Human and Ecological Risk Assessment*, 2(1),79-102.
- ECETOC(2003) Aquatic hazard assessment II, Technical Report No. 91, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals.
- Klimisch H.J., Andreae E., Tillmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data, *Reg.Tox. and Pharm.* 25:1-5
- Länge R., Hutchinson T.H., Scholz N., Solb É.J. (1998) Analysis of the ecetoc aquatic toxicity (EAT) database II - Comparison of acute to chronic ratios for various aquatic organisms and chemical substances, *Chemosphere*,26(1), 115-127.
- May M., Drost W., Germer S., Juffernholz T., Hahn S. (2016) Evaluation of acute-to-chronic ratios of fish and Daphnia to predict acceptable no-effect levels, *Environmental Sciences Europe*, 28,16. https://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-59/mat02_3.pdf
- Raimondo S., Montague B.J., Barron M.G. (2007) Determinants of variability in acute to chronic toxicity ratios for aquatic invertebrates and fish, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(9), 2019-2023.
- Remi A., Bjørn G.H., Yvonne B. (1999) Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals, JOINT RESERCH CENTRE, EUR 18996 EN
- Slob W., Pieters M.N. (1998) A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: General framework, *Risk Analysis*, 18(6),787-798.
- 環境省(2016a) 生態影響試験結果一覧, <http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html>.
- 環境省(2016b) 化学物質情報検索支援システム ここから探せる化学物質情報, <http://www.chemicoco.go.jp/>
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省 (2006) 藻類生長阻害試験法改定に伴う第三種監視化学物質の判定基準の見直しについて, https://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-59/mat02_3.pdf
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2010)化審法におけるスクリーニング評価手法について, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening.pdf.
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2011a) 生態影響に関する優先度判定案,, http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/102_05_00.pdf.
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2011b) 化審法における生態影響に関する有害性データの信頼性評価等について, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria04.pdf
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2012a) 生態影響に関する優先度判定案, http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/113_01_04_01.pdf.
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2012b) 生態影響に関する優先度判定案,

- http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/118_02_04.pdf.
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2013a) 生態影響に関する優先度判定案(訂正版), http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_04_02.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2013b) 生態影響に係る優先度「中」区分からの優先評価化学物質選定について, http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_05_04.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2014a) 生態影響に関する優先度判定案, http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_02.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2014b) 生態影響に関する優先度判定(案): 新たに評価単位を設定したもの, http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_03.pdf.
 - 国立環境研究所(2016) A-TERAM version 1 操作マニュアルおよびガイダンス, <http://www.nies.go.jp/ateram/index.html>
 - 眞道幸司(2013) 水域における化学物質の生態影響リスク評価の現状と水産環境保全に向けた課題, 海生研研報, 第16号, 29-50
 - 永井孝志, 稲生圭哉, 堀尾剛(2008) 不確実性を考慮した農薬の確率論的生態リスク評価: 水稲用除草剤シメトリンのケーススタディ, 日本農薬学会誌, 33(4), 393-402.
 - 永井孝志(2012) 農薬生態毒性データベースの構築とその活用～種レベルと群集レベルの評価をつなぐ～, 第12回有機化学物質研究会資料, 独立行政法人農業環境技術研究所編
 - 林岳彦, 柏木宣久 (2015) 生態毒性データにおける急性慢性比 (ACR) の算出・使用の前提となる仮定は実際に成り立っているのか?—回帰分析による検証—, 日本リスク研究学会誌 24(4), 213-220

別添1

CAS番号 62-53-3

物質名称 アニリン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	110	3.7
ミジンコ	0.08	0.004
魚類	10.6	0.39

区分	自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色	
UFACR	藻類	0.878	0.997	-0.823	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.664	1.084	-1.430	0	0.699	赤
	魚類	0.741	0.857	-1.003	0	0.583	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.556	0.693	0.170	0	0.751	緑
	ミジンコ→藻類	0.556	0.804	0.214	0	0.809	橙
	藻類→魚類	0.536	0.609	0.408	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.883	-0.014	0	0.783	青
	ミジンコ→魚類	0.666	0.796	0.339	0	0.608	橙
	魚類→ミジンコ	0.666	0.837	-0.067	0	0.623	青
	UFc-is	藻類→ミジンコ	0.266	0.449	-0.438	0	0.920
ミジンコ→藻類	0.266	0.598	0.397	0	1.062	桃	
藻類→魚類	0.306	0.458	-0.476	0	0.903	薄緑	
魚類→藻類	0.306	0.699	0.213	0	1.114	灰	
ミジンコ→魚類	0.408	0.687	-0.037	0	0.840	桃	
魚類→ミジンコ	0.408	0.614	-0.467	0	0.794	灰	

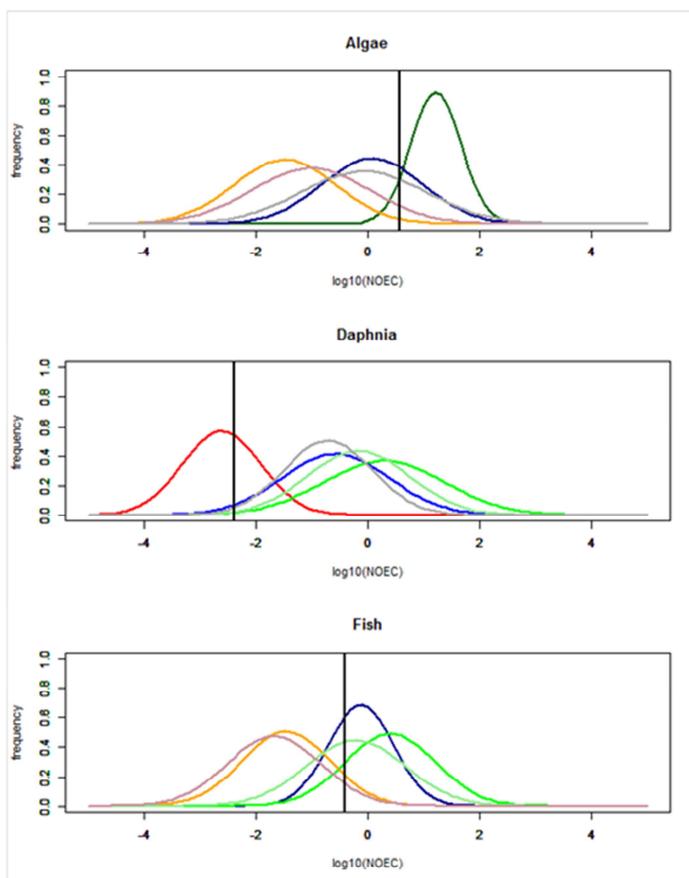


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 67-66-3
 物質名称 クロロホルム

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	13.3	0.059
ミジンコ	79	6.3
魚類	1.24	2.6

区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色	
UFACR	藻類	0.881	0.996	-0.820	0	0.445	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.818	-0.868	0	0.519	赤
	魚類	0.755	0.857	-1.024	0	0.562	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.688	0.167	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.797	0.226	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.537	0.608	0.410	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.537	0.886	-0.017	0	0.783	青
	ミジンコ→魚類	0.667	0.795	0.346	0	0.606	橙
	魚類→ミジンコ	0.667	0.839	-0.076	0	0.623	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.267	0.452	-0.451	0	0.923	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.267	0.596	0.408	0	1.060	桃
	藻類→魚類	0.333	0.475	-0.506	0	0.878	薄緑
	魚類→藻類	0.333	0.730	0.278	0	1.088	灰
	ミジンコ→魚類	0.367	0.651	-0.040	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.367	0.587	-0.545	0	0.816	灰

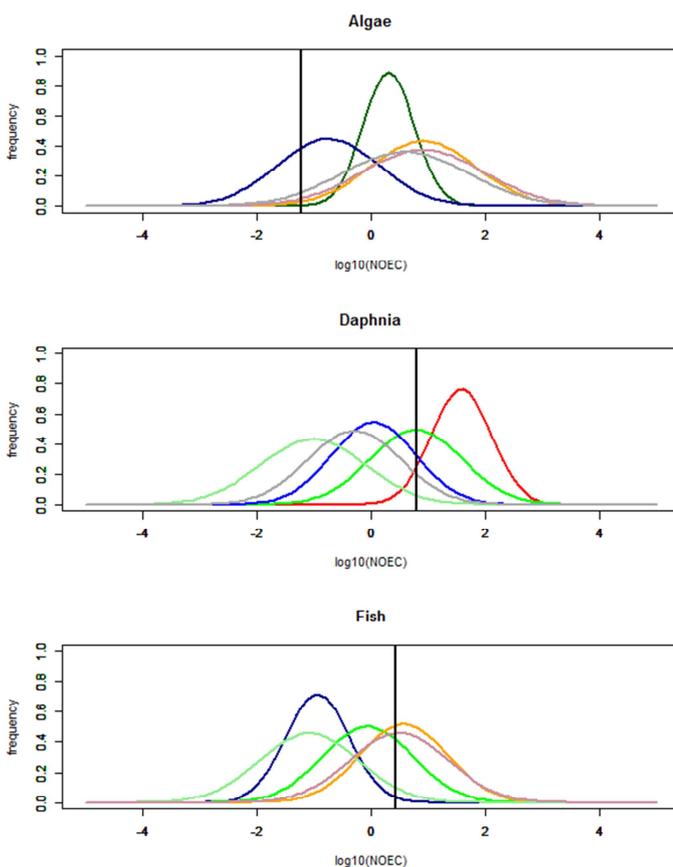


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 79-11-8
 物質名称 クロロ酢酸

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.033	0.0058
ミジンコ	88	32
魚類	72	12.5

区分		自由度調整済み 決定係数(R ²)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.824	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.816	-0.869	0	0.517	赤
	魚類	0.733	0.846	-1.011	0	0.581	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.559	0.698	0.155	0	0.750	緑
	ミジンコ→藻類	0.559	0.802	0.228	0	0.805	橙
	藻類→魚類	0.550	0.618	0.393	0	0.639	緑
	魚類→藻類	0.550	0.892	-0.011	0	0.769	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.071	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.836	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.278	0.461	-0.456	0	0.914	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.278	0.607	0.416	0	1.048	桃
	藻類→魚類	0.403	0.521	-0.524	0	0.817	薄緑
	魚類→藻類	0.403	0.797	0.348	0	1.011	灰
	ミジンコ→魚類	0.344	0.639	-0.055	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.344	0.561	-0.568	0	0.805	灰
	魚類→藻類	0.344	0.561	-0.568	0	0.805	灰

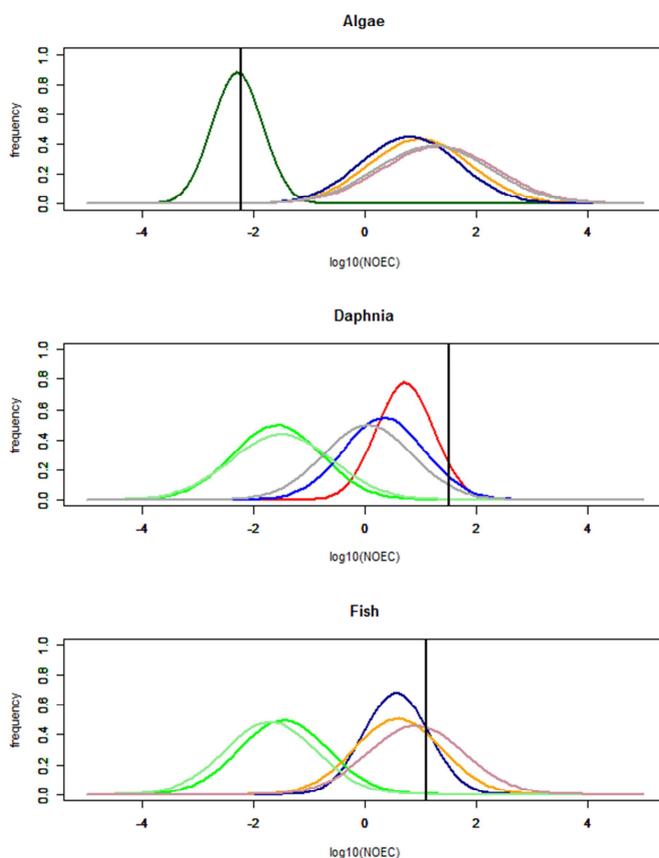


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 78-87-5
 物質名称 1, 2-ジクロロプロパン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	123	7.95
ミジンコ	29.5	0.96
魚類	127	6

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.819	-0.867	0	0.519	赤
	魚類	0.733	0.855	-1.006	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.225	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.534	0.606	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.534	0.883	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.447	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.397	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.297	0.447	-0.499	0	0.895	薄緑
	魚類→藻類	0.297	0.697	0.222	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.370	0.634	-0.075	0	0.850	桃
	魚類→ミジンコ	0.370	0.607	-0.508	0	0.832	灰

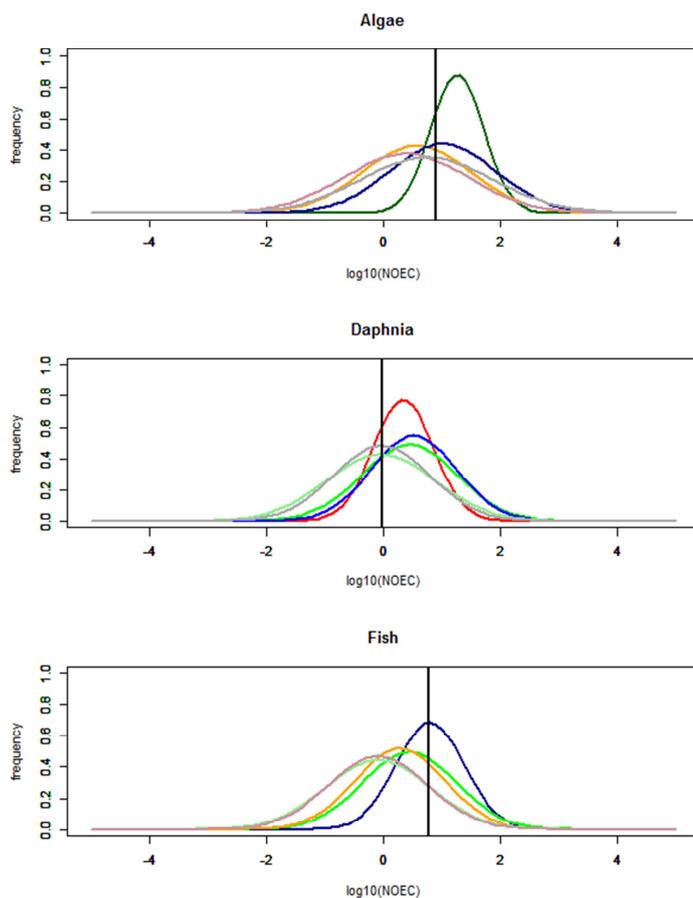


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 80-62-6
 物質名称 メタクリル酸メチル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	170	86
ミジンコ	69	3.5
魚類	130	9.4

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.995	-0.823	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.819	-0.868	0	0.519	赤
	魚類	0.732	0.851	-1.008	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.533	0.606	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.533	0.882	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
	藻類→魚類	0.260	0.447	-0.445	0	0.928	薄緑
UFc-is	ミジンコ→藻類	0.260	0.587	0.394	0	1.064	桃
	藻類→魚類	0.283	0.443	-0.494	0	0.899	薄緑
	魚類→藻類	0.283	0.672	0.189	0	1.107	灰
	ミジンコ→魚類	0.358	0.628	-0.076	0	0.854	桃
	魚類→ミジンコ	0.358	0.593	-0.527	0	0.829	灰

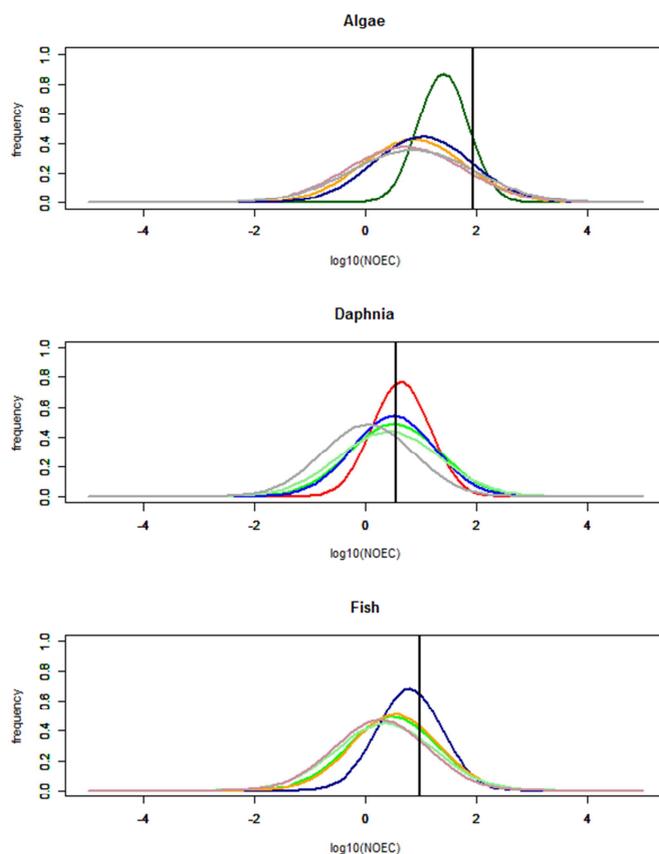


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 84-74-2
 物質名称 フタル酸ジ-n-ブチル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	2.52	0.3
ミジンコ	2.99	0.33
魚類	0.48	0.1

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.818	-0.868	0	0.519	赤
	魚類	0.741	0.856	-1.010	0	0.583	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.606	0.411	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.536	0.886	-0.016	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.663	0.791	0.347	0	0.610	橙
	魚類→ミジンコ	0.663	0.838	-0.073	0	0.627	青
	魚類→藻類	0.663	0.838	-0.073	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.590	0.401	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.305	0.456	-0.474	0	0.902	薄緑
	魚類→藻類	0.305	0.700	0.227	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.386	0.654	-0.024	0	0.854	桃
	魚類→ミジンコ	0.386	0.612	-0.519	0	0.827	灰

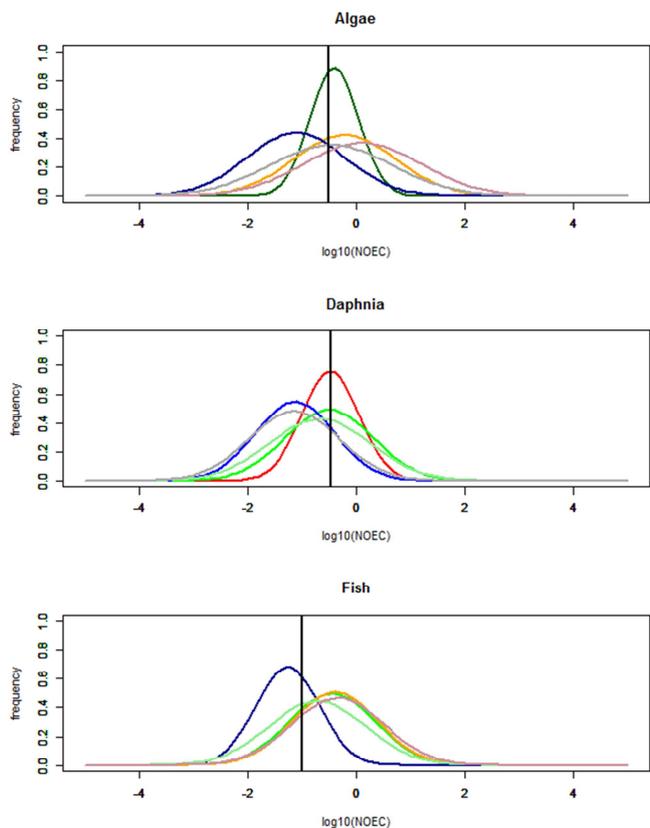


図 log₁₀(NOEC)の分布 (黒線は実測値)

CAS番号 87-86-5
 物質名称 ペンタクロロフェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.86	0.1
ミジンコ	0.11	0.046
魚類	0.19	0.013

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.820	-0.870	0	0.519	赤
	魚類	0.738	0.852	-1.002	0	0.583	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.687	0.172	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.797	0.224	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.605	0.412	0	0.648	緑
	魚類→藻類	0.535	0.886	-0.016	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.660	0.791	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.660	0.836	-0.069	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.660	0.836	-0.069	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.260	0.446	-0.443	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.260	0.588	0.400	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.300	0.448	-0.462	0	0.892	薄緑
	魚類→藻類	0.300	0.702	0.226	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.379	0.639	-0.030	0	0.847	桃
	魚類→ミジンコ	0.379	0.616	-0.510	0	0.831	灰

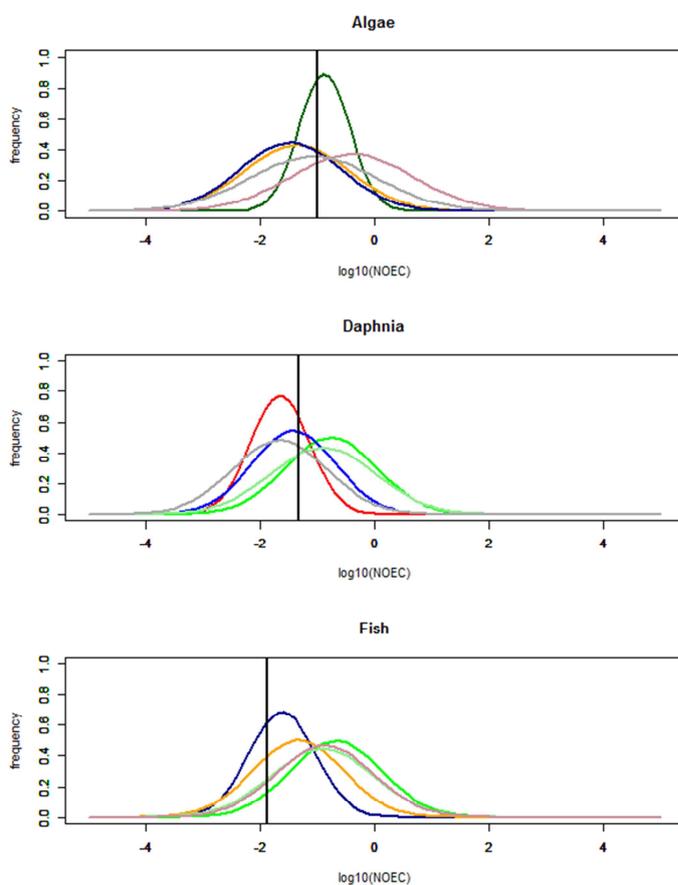


図 log₁₀(NOEC)の分布 (黒線は実測値)

CAS番号 92-52-4
 物質名称 ビフェニル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.78	0.007
ミジンコ	1.4	0.13
魚類	3.9	0.34

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.879	0.994	-0.819	0	0.447	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.818	-0.867	0	0.519	赤
	魚類	0.740	0.855	-1.006	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.227	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.608	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.883	-0.010	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.450	-0.447	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.587	0.404	0	1.060	桃
	藻類→魚類	0.324	0.480	-0.497	0	0.891	薄緑
	魚類→藻類	0.324	0.703	0.269	0	1.078	灰
	ミジンコ→魚類	0.380	0.648	-0.047	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.380	0.608	-0.505	0	0.832	灰

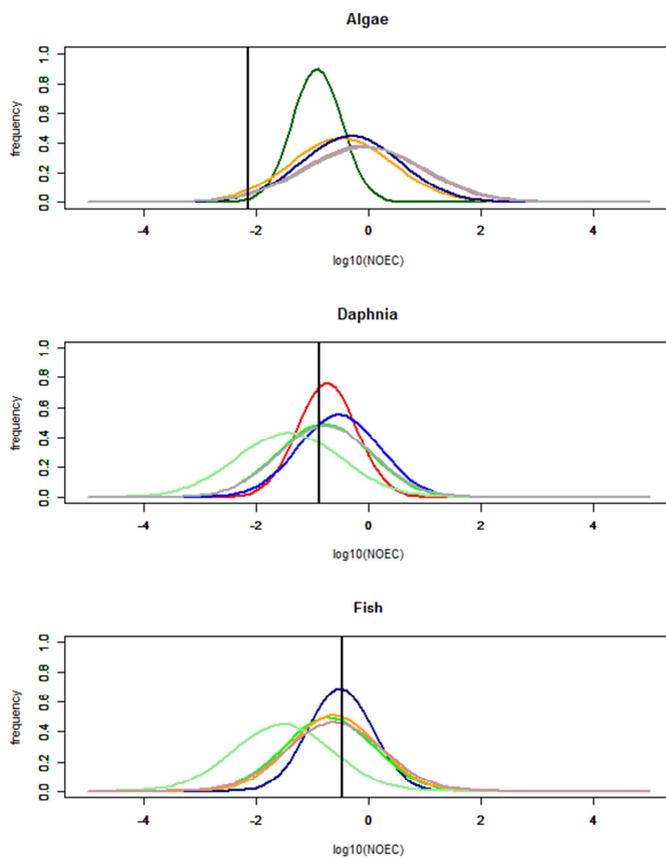


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 95-51-2
 物質名称 〇-クロロアニリン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	28	3.2
ミジンコ	2	0.032
魚類	7.3	1.9

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.674	1.073	-1.412	0	0.698	赤
	魚類	0.740	0.851	-1.013	0	0.581	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.548	0.689	0.170	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.548	0.796	0.223	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.536	0.608	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.536	0.883	-0.014	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.263	0.448	-0.441	0	0.926	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.263	0.593	0.397	0	1.064	桃
	藻類→魚類	0.302	0.453	-0.491	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.302	0.699	0.224	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.404	0.665	-0.058	0	0.837	桃
	魚類→ミジンコ	0.404	0.628	-0.469	0	0.813	灰

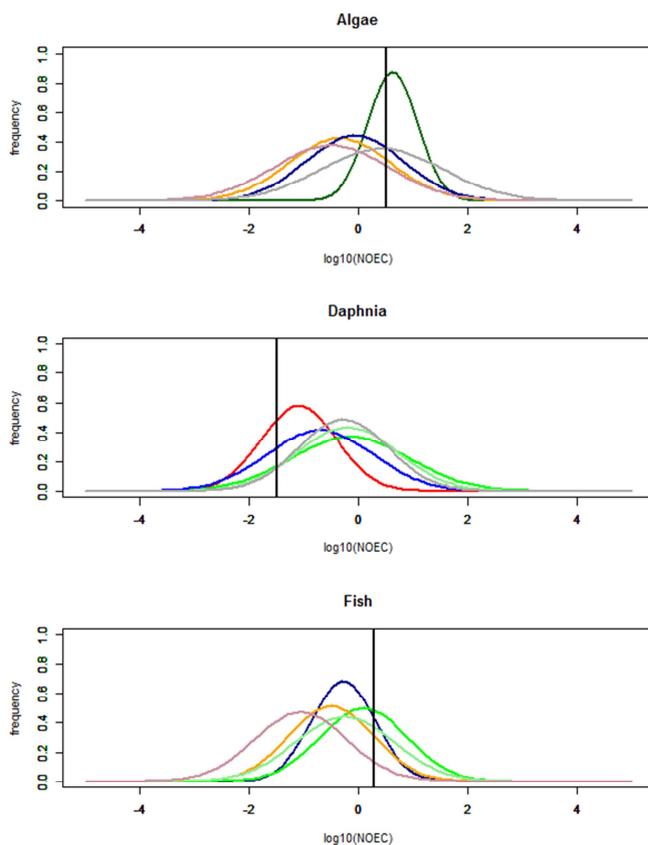


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 97-00-7
 物質名称 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.18	0.006
ミジンコ	0.66	0.18
魚類	0.16	0.052

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.994	-0.821	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.819	-0.869	0	0.519	赤
	魚類	0.742	0.859	-1.012	0	0.582	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.794	0.229	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.533	0.605	0.411	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.533	0.883	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.790	0.348	0	0.610	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.838	-0.073	0	0.628	青
	藻類→魚類	0.263	0.451	-0.447	0	0.927	薄緑
UFc-is	ミジンコ→藻類	0.263	0.588	0.405	0	1.059	桃
	藻類→魚類	0.300	0.462	-0.483	0	0.902	薄緑
	魚類→藻類	0.300	0.680	0.247	0	1.095	灰
	ミジンコ→魚類	0.386	0.651	-0.025	0	0.852	桃
	魚類→ミジンコ	0.386	0.615	-0.516	0	0.828	灰

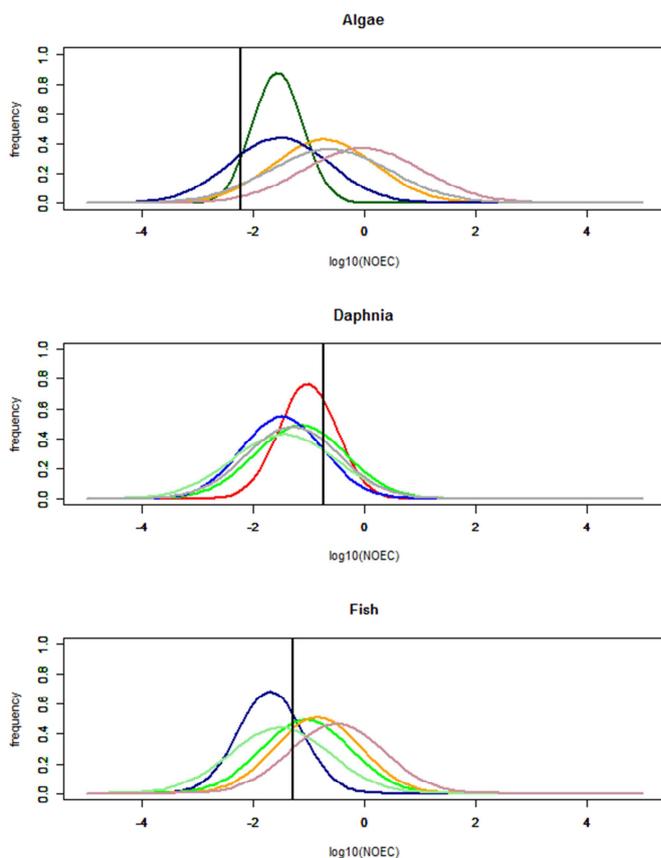


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 99-87-6
 物質名称 p-シメン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	5.8	0.48
ミジンコ	1.9	0.46
魚類	2	0.69

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.819	-0.869	0	0.519	赤
	魚類	0.743	0.854	-1.014	0	0.580	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.688	0.169	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.796	0.225	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.409	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.884	-0.014	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.071	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.837	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.590	0.401	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.308	0.458	-0.489	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.308	0.703	0.237	0	1.116	灰
	ミジンコ→魚類	0.378	0.647	-0.047	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.378	0.605	-0.515	0	0.831	灰

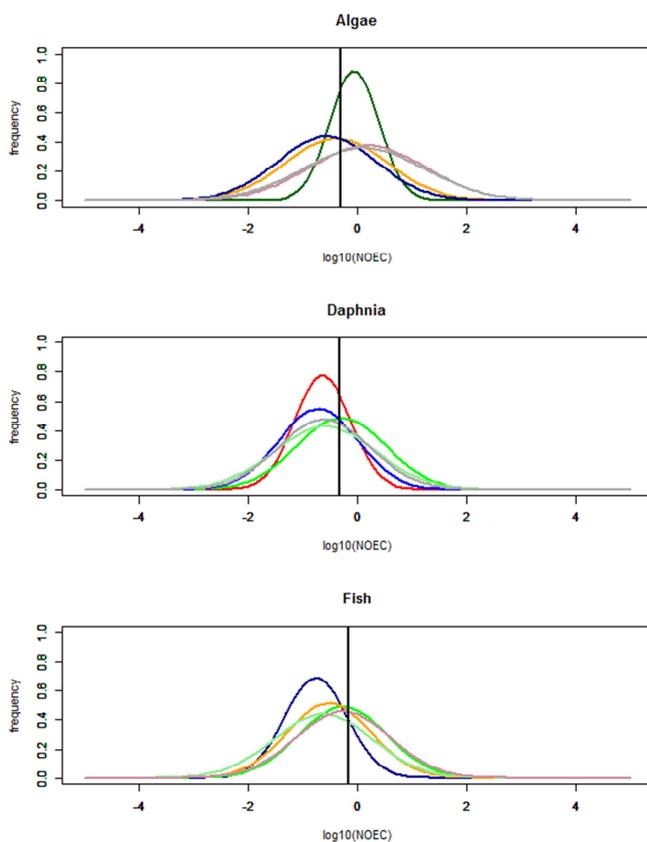


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 106-49-0
 物質名称 p-トルイジン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	23.9	3.12
ミジンコ	0.12	0.0111
魚類	118	0.598

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.671	1.091	-1.439	0	0.698	赤
	魚類	0.750	0.874	-0.996	0	0.572	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.552	0.690	0.171	0	0.756	緑
	ミジンコ→藻類	0.552	0.801	0.218	0	0.814	橙
	藻類→魚類	0.535	0.606	0.406	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.535	0.885	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.671	0.798	0.336	0	0.602	橙
	魚類→ミジンコ	0.671	0.842	-0.070	0	0.618	青
	魚類→藻類	0.671	0.842	-0.070	0	0.618	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.265	0.448	-0.440	0	0.923	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.265	0.595	0.397	0	1.064	桃
	藻類→魚類	0.304	0.457	-0.480	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.304	0.698	0.216	0	1.116	灰
	ミジンコ→魚類	0.402	0.673	-0.047	0	0.843	桃
	魚類→ミジンコ	0.402	0.617	-0.472	0	0.808	灰

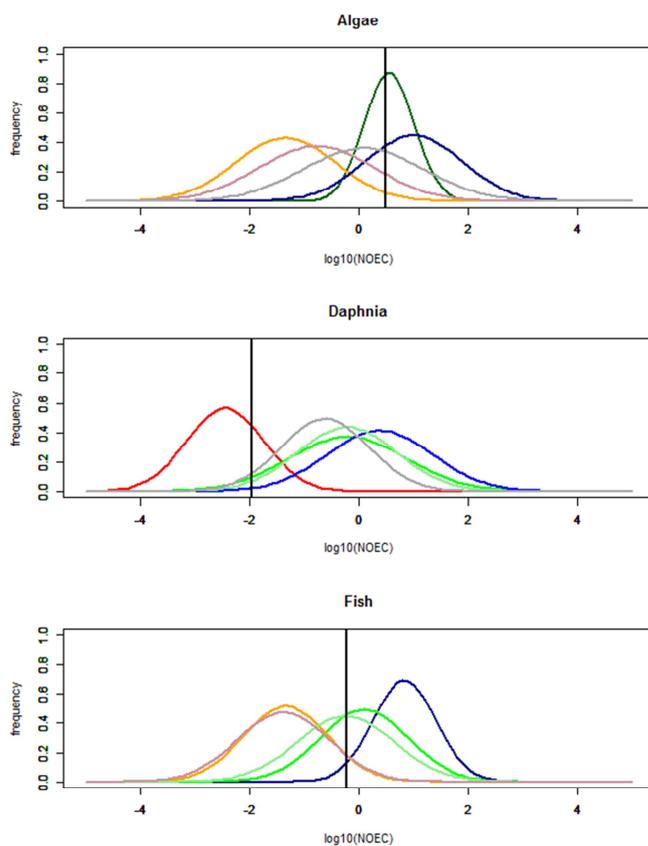


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 107-06-2
 物質名称 1, 2-ジクロロエタン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	230	55
ミジンコ	99.4	1.02
魚類	118	29

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.995	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.769	0.821	-0.867	0	0.517	赤
	魚類	0.731	0.841	-1.013	0	0.578	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.545	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.545	0.794	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.533	0.606	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.533	0.882	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFC-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.444	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.589	0.395	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.279	0.431	-0.508	0	0.887	薄緑
	魚類→藻類	0.279	0.682	0.205	0	1.115	灰
	ミジンコ→魚類	0.373	0.621	-0.101	0	0.828	桃
	魚類→ミジンコ	0.373	0.624	-0.489	0	0.830	灰

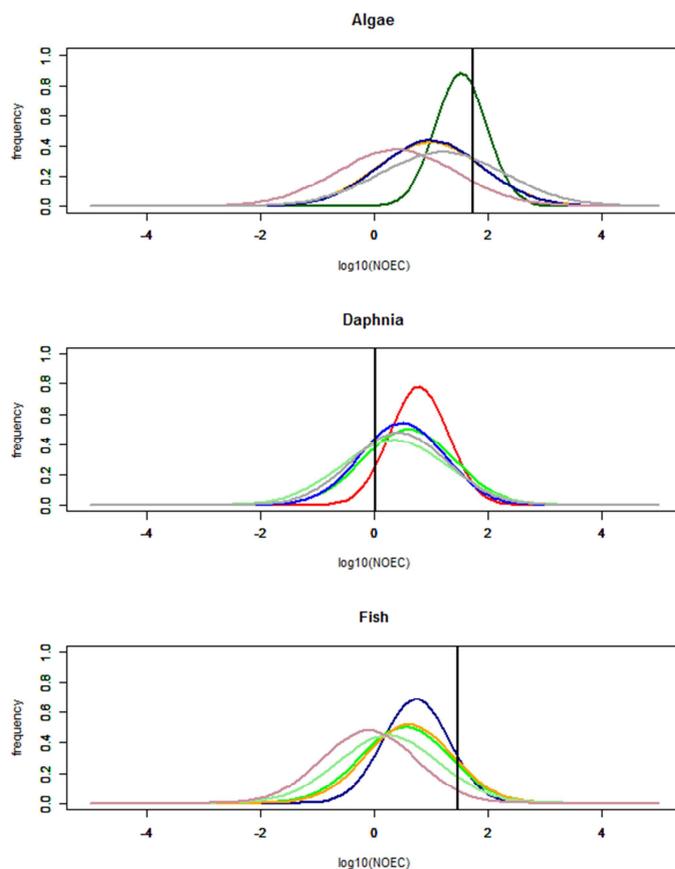


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 108-05-4
 物質名称 酢酸ビニル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	8.9	0.205
ミジンコ	9.22	0.317
魚類	2.39	0.55

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.878	0.996	-0.822	0	0.449	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.819	-0.867	0	0.518	赤
	魚類	0.741	0.854	-1.011	0	0.582	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.409	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.884	-0.014	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.837	-0.072	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.662	0.837	-0.072	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.590	0.401	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.310	0.460	-0.490	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.310	0.704	0.243	0	1.113	灰
	ミジンコ→魚類	0.379	0.648	-0.046	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.379	0.607	-0.512	0	0.832	灰

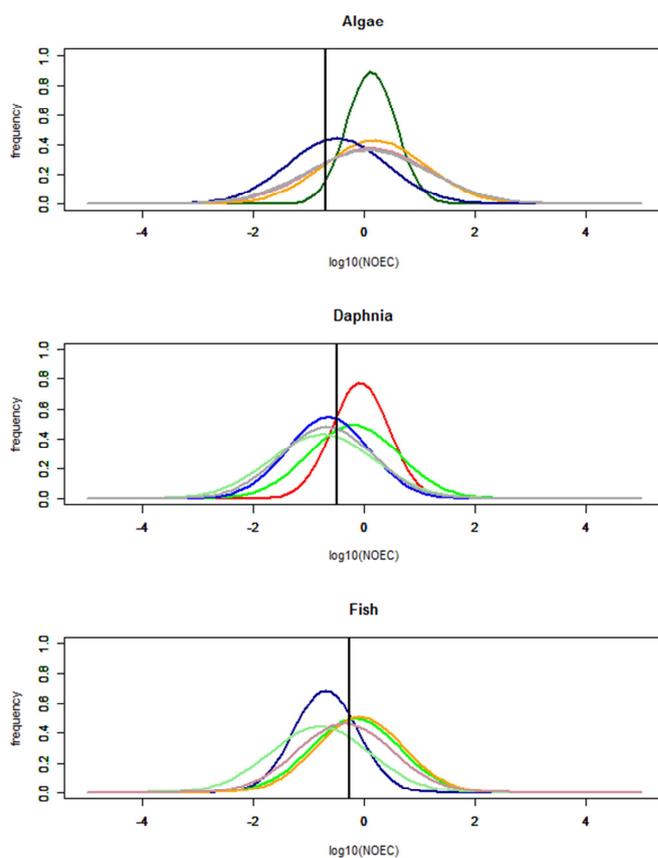


図 log₁₀(NOEC)の分布 (黒線は実測値)

CAS番号 108-42-9
 物質名称 m-クロロアニリン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	19	1
ミジンコ	0.493	0.0032
魚類	8.79	1

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.878	0.996	-0.822	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.669	1.062	-1.398	0	0.694	赤
	魚類	0.739	0.853	-1.008	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.549	0.689	0.171	0	0.759	緑
	ミジンコ→藻類	0.549	0.798	0.221	0	0.817	橙
	藻類→魚類	0.535	0.607	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.883	-0.013	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.663	0.793	0.343	0	0.610	橙
	魚類→ミジンコ	0.663	0.837	-0.069	0	0.627	青
	魚類→藻類	0.663	0.837	-0.069	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.264	0.447	-0.438	0	0.921	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.264	0.596	0.398	0	1.064	桃
	藻類→魚類	0.306	0.456	-0.490	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.306	0.702	0.232	0	1.117	灰
	ミジンコ→魚類	0.433	0.706	-0.032	0	0.820	桃
	魚類→ミジンコ	0.433	0.631	-0.449	0	0.775	灰

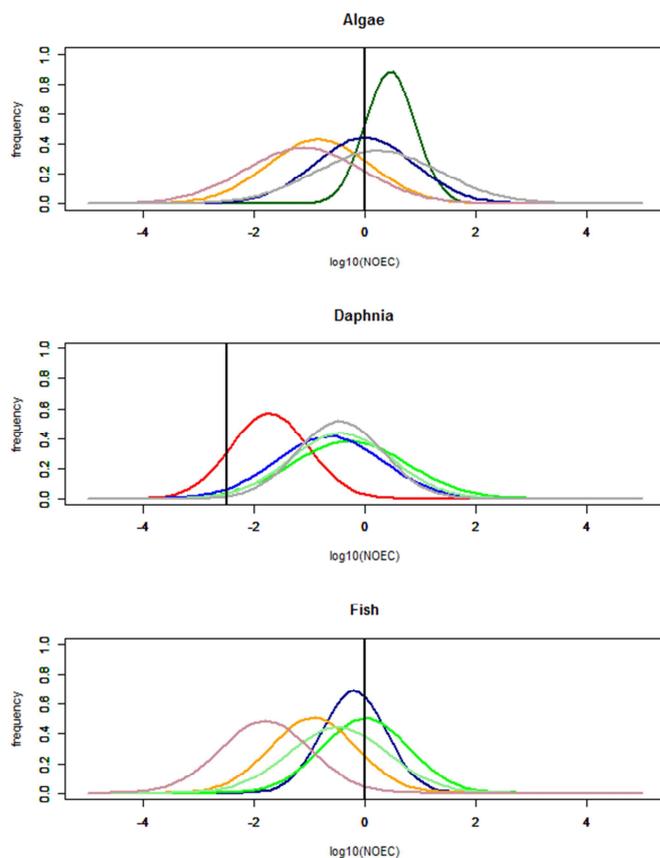


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 108-95-2
 物質名称 フェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	160	25
ミジンコ	4.2	1.24
魚類	8.9	1.83

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.818	-0.870	0	0.518	赤
	魚類	0.739	0.851	-1.011	0	0.582	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.548	0.690	0.169	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.548	0.796	0.223	0	0.816	橙
	藻類→魚類	0.537	0.609	0.408	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.537	0.883	-0.015	0	0.782	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.836	-0.070	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.662	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.448	-0.444	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.396	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.298	0.455	-0.482	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.298	0.686	0.198	0	1.108	灰
	ミジンコ→魚類	0.372	0.643	-0.053	0	0.859	桃
	魚類→ミジンコ	0.372	0.600	-0.522	0	0.830	灰

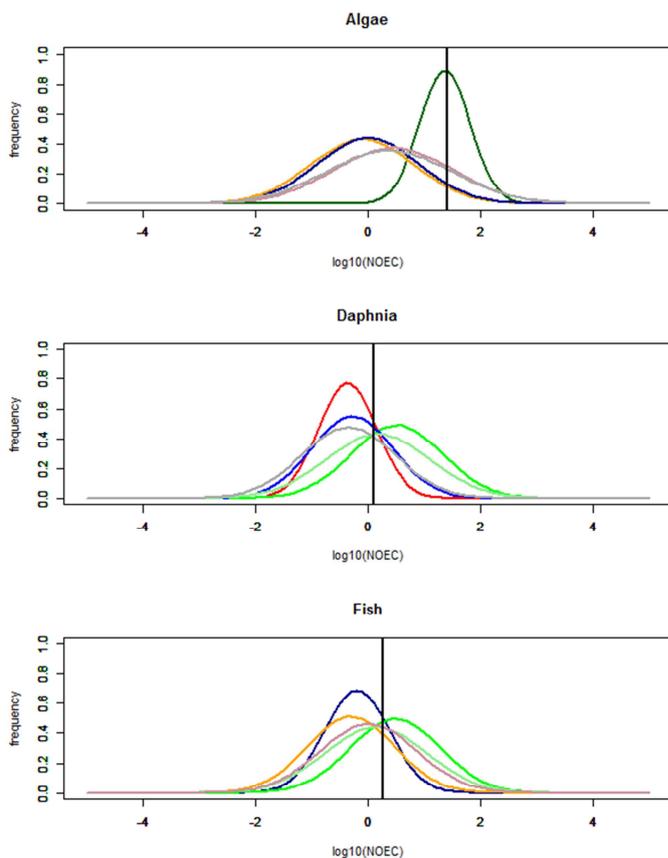


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 111-30-8
 物質名称 グルタルアルデヒド

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	1.9	0.34
ミジンコ	8.7	0.22
魚類	8.8	1.3

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.819	-0.866	0	0.518	赤
	魚類	0.739	0.853	-1.010	0	0.583	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.689	0.167	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.796	0.227	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.406	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.536	0.884	-0.011	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.836	-0.071	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.662	0.836	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.447	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.400	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.312	0.460	-0.496	0	0.895	薄緑
	魚類→藻類	0.312	0.709	0.247	0	1.112	灰
	ミジンコ→魚類	0.380	0.646	-0.059	0	0.855	桃
	魚類→ミジンコ	0.380	0.611	-0.501	0	0.832	灰

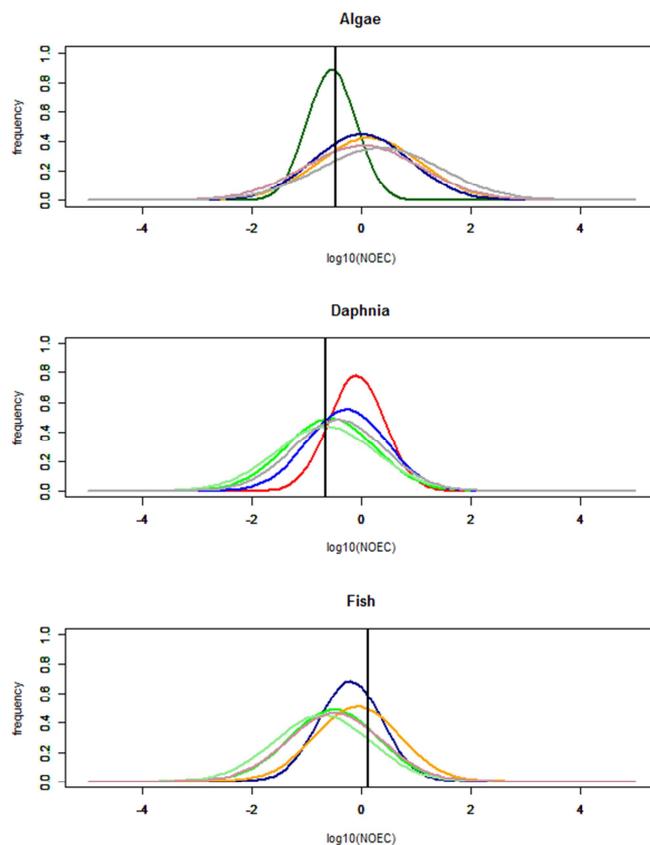


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 123-30-8
 物質名称 4-アミノフェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.1	0.025
ミジンコ	0.32	0.055
魚類	0.93	0.064

区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色	
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.824	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.679	1.093	-1.444	0	0.694	赤
	魚類	0.740	0.854	-1.004	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.545	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.545	0.794	0.229	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.534	0.608	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.534	0.881	-0.007	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.069	0	0.628	青
	UFc-is	藻類→ミジンコ	0.260	0.447	-0.444	0	0.928
ミジンコ→藻類	0.260	0.587	0.402	0	1.064	桃	
藻類→魚類	0.301	0.457	-0.480	0	0.903	薄緑	
魚類→藻類	0.301	0.689	0.240	0	1.108	灰	
ミジンコ→魚類	0.378	0.646	-0.038	0	0.858	桃	
魚類→ミジンコ	0.378	0.607	-0.507	0	0.832	灰	

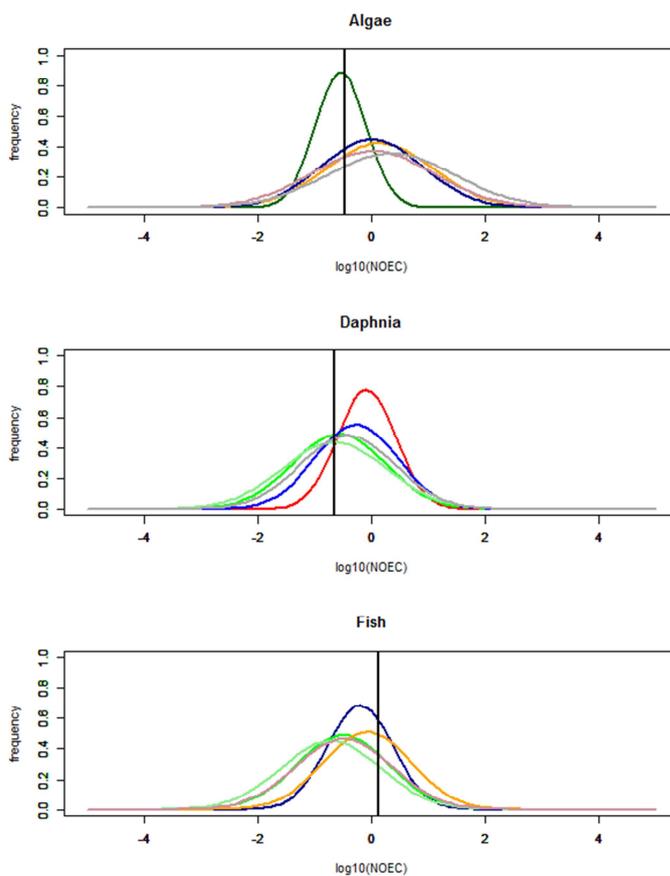


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 124-48-1
 物質名称 クロロジブロモメタン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	9.6	4.5
ミジンコ	27	0.063
魚類	79	1.1

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.878	0.996	-0.824	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.774	0.821	-0.865	0	0.511	赤
	魚類	0.742	0.865	-1.000	0	0.580	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.688	0.167	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.796	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.406	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.536	0.885	-0.012	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.263	0.448	-0.442	0	0.926	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.263	0.592	0.397	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.302	0.455	-0.485	0	0.902	薄緑
	魚類→藻類	0.302	0.696	0.216	0	1.116	灰
	ミジンコ→魚類	0.389	0.654	-0.058	0	0.850	桃
	魚類→ミジンコ	0.389	0.617	-0.486	0	0.825	灰

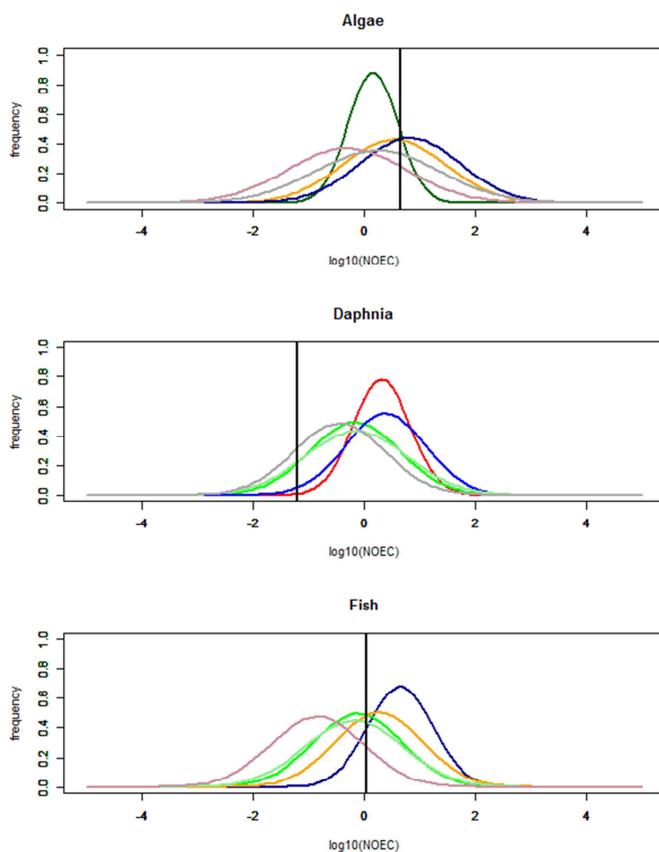


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 127-18-4
 物質名称 テトラクロロエチレン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	27	9.1
ミジンコ	1.3	0.023
魚類	14	1

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.995	-0.824	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.769	0.817	-0.864	0	0.516	赤
	魚類	0.739	0.855	-1.006	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.548	0.689	0.170	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.548	0.797	0.223	0	0.817	橙
	藻類→魚類	0.535	0.607	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.883	-0.013	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.343	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.837	-0.069	0	0.627	青
	魚類→藻類	0.662	0.837	-0.069	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.265	0.450	-0.440	0	0.924	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.265	0.595	0.396	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.302	0.456	-0.481	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.302	0.693	0.208	0	1.113	灰
	ミジンコ→魚類	0.400	0.666	-0.053	0	0.843	桃
	魚類→ミジンコ	0.400	0.621	-0.474	0	0.814	灰

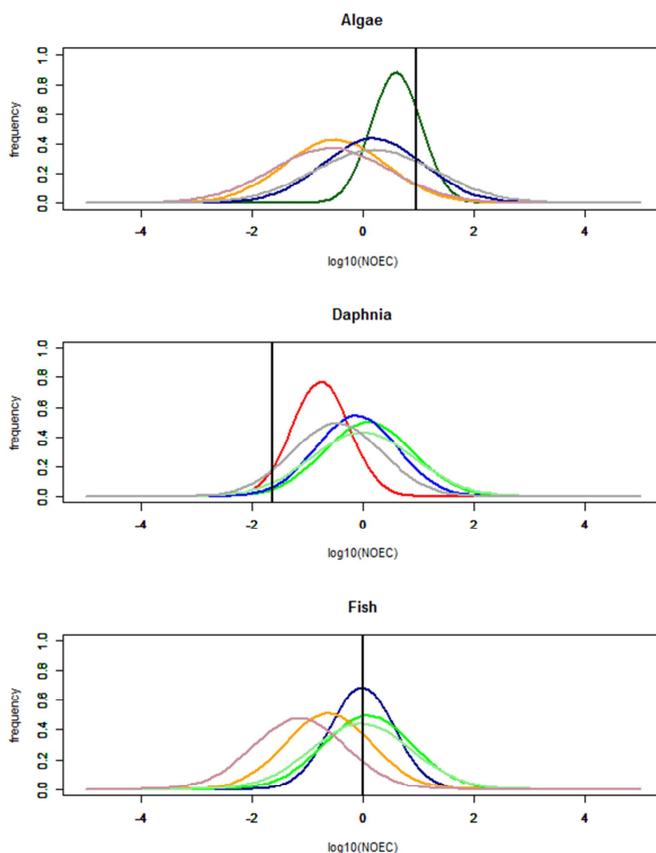


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 132-65-0
 物質名称 ジベンゾチオフェン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	1.4	0.25
ミジンコ	0.44	0.054
魚類	1.4	0.032

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.818	-0.867	0	0.519	赤
	魚類	0.743	0.854	-0.997	0	0.580	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.170	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.225	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.607	0.409	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.883	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.069	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.836	-0.069	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.446	-0.443	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.400	0	1.066	桃
	藻類→魚類	0.305	0.704	0.224	0	1.117	薄緑
	魚類→藻類	0.305	0.643	-0.034	0	0.855	灰
	ミジンコ→魚類	0.379	0.643	-0.034	0	0.855	桃
	魚類→ミジンコ	0.379	0.610	-0.509	0	0.832	灰

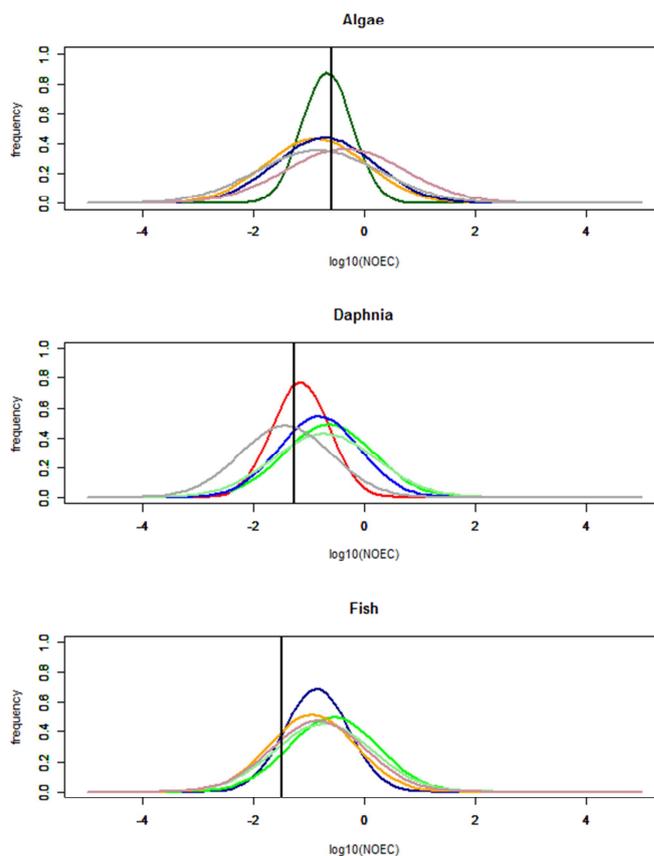


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 542-75-6
 物質名称 1,3-ジクロロプロペン(別名D-D)

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	2.1	0.0059
ミジンコ	1.2	0.09
魚類	0.068	0.24

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.881	0.995	-0.818	0	0.444	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.818	-0.867	0	0.519	赤
	魚類	0.761	0.875	-1.029	0	0.561	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.169	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.539	0.606	0.414	0	0.644	緑
	魚類→藻類	0.539	0.892	-0.023	0	0.782	青
	ミジンコ→魚類	0.664	0.790	0.349	0	0.607	橙
	魚類→ミジンコ	0.664	0.840	-0.076	0	0.626	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.449	-0.446	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.586	0.404	0	1.060	桃
	藻類→魚類	0.320	0.479	-0.495	0	0.894	薄緑
	魚類→藻類	0.320	0.698	0.265	0	1.079	灰
	ミジンコ→魚類	0.380	0.649	-0.045	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.380	0.608	-0.504	0	0.832	灰

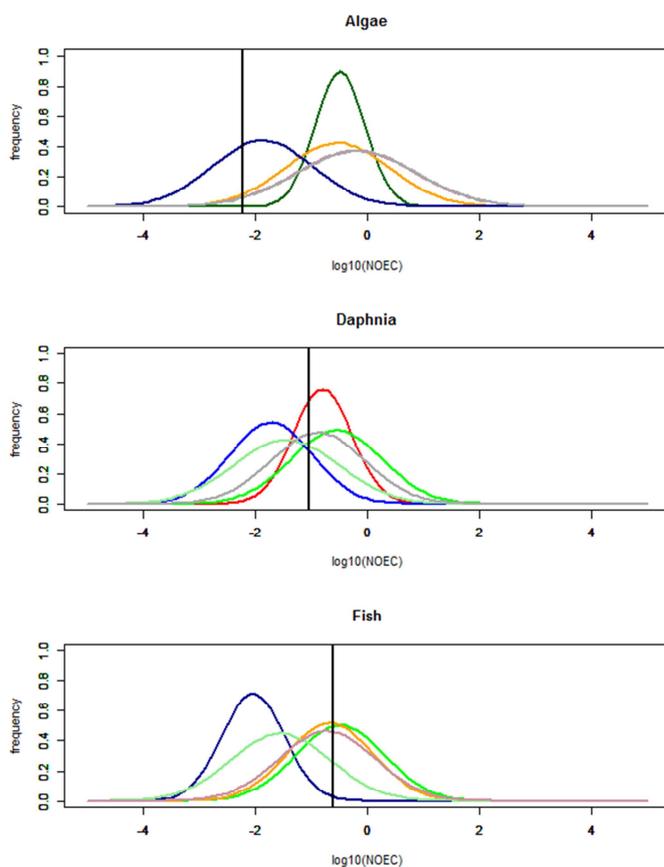


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 606-20-2
 物質名称 2,6-ジニトロトルエン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	15	5
ミジンコ	20	2.5
魚類	34	0.13

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.824	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.818	-0.868	0	0.519	赤
	魚類	0.756	0.871	-0.993	0	0.567	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.607	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.884	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.071	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.836	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.447	-0.446	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.590	0.399	0	1.066	桃
	藻類→魚類	0.314	0.464	-0.464	0	0.897	薄緑
	魚類→藻類	0.314	0.706	0.208	0	1.107	灰
	ミジンコ→魚類	0.404	0.678	0.008	0	0.843	桃
	魚類→ミジンコ	0.404	0.615	-0.535	0	0.803	灰

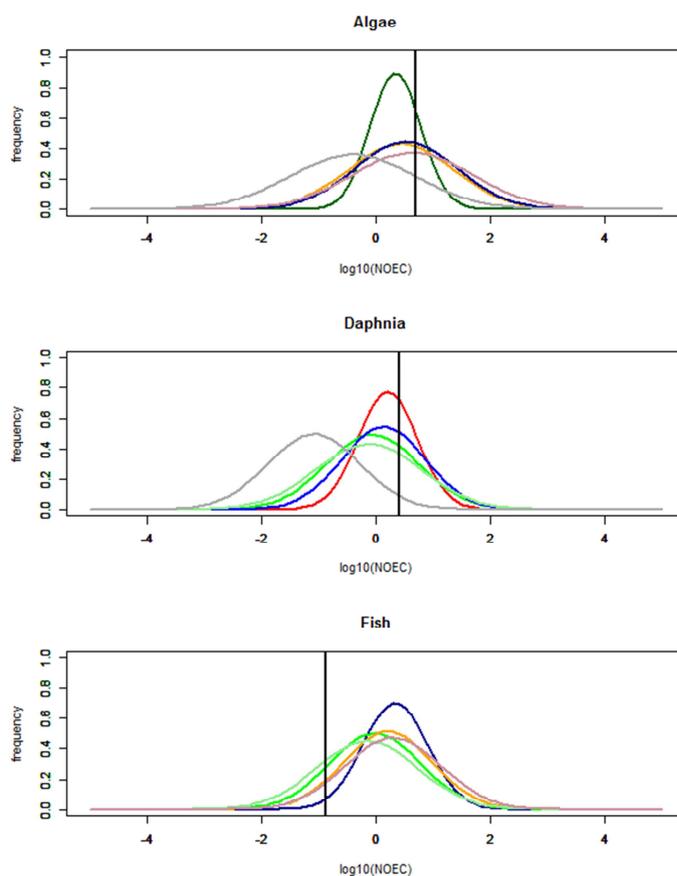


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 611-19-8
 物質名称 2-クロロ塩化ベンジル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	1.2	0.088
ミジンコ	0.38	0.02
魚類	0.27	0.046

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.995	-0.822	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.817	-0.865	0	0.518	赤
	魚類	0.740	0.856	-1.008	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.687	0.170	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.225	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.606	0.411	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.535	0.886	-0.016	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.347	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.071	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.837	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.260	0.445	-0.442	0	0.927	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.260	0.588	0.400	0	1.066	桃
	藻類→魚類	0.301	0.453	-0.473	0	0.901	薄緑
	魚類→藻類	0.301	0.695	0.231	0	1.117	灰
	ミジンコ→魚類	0.374	0.645	-0.042	0	0.859	桃
	魚類→ミジンコ	0.374	0.602	-0.502	0	0.830	灰

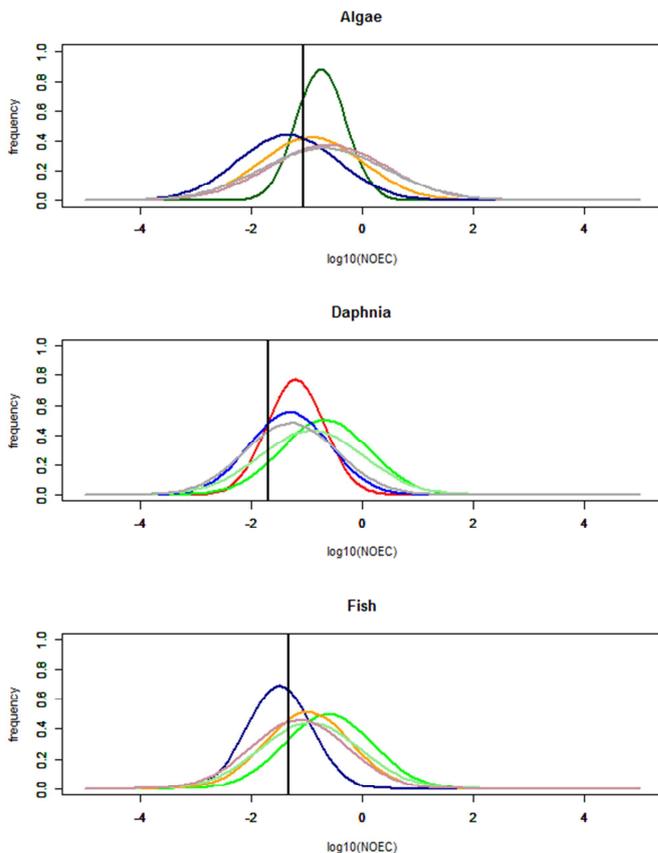


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

CAS番号 1806-26-4
 物質名称 p-オクチルフェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.14	0.021
ミジンコ	0.42	0.11
魚類	0.088	0.0033

	区分	自由度調整済み 決定係数(R ²)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.767	0.819	-0.869	0	0.519	赤
	魚類	0.736	0.847	-0.996	0	0.580	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.794	0.229	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.533	0.604	0.413	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.533	0.884	-0.013	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.790	0.349	0	0.609	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.838	-0.073	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.588	0.403	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.287	0.435	-0.458	0	0.885	薄緑
	魚類→藻類	0.287	0.694	0.226	0	1.117	灰
	ミジンコ→魚類	0.405	0.646	-0.005	0	0.814	桃
	魚類→ミジンコ	0.405	0.648	-0.508	0	0.816	灰

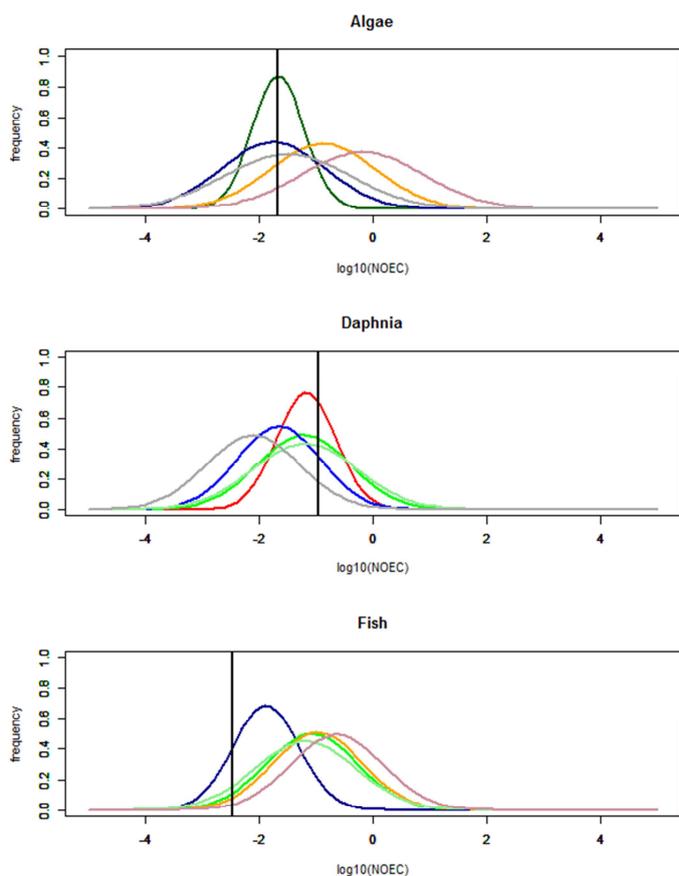


図 log₁₀(NOEC)の分布 (黒線は実測値)

CAS番号 3380-34-5

物質名称 5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール(別名トリクロサン)

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.0034	0.001
ミジンコ	0.27	0.00034
魚類	0.288	0.0313

	区分	自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.876	0.997	-0.825	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.775	0.811	-0.855	0	0.503	赤
	魚類	0.739	0.855	-1.005	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.693	0.162	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.791	0.234	0	0.812	橙
	藻類→魚類	0.533	0.611	0.403	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.533	0.875	0.000	0	0.778	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.347	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
	魚類→藻類	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.251	0.437	-0.438	0	0.923	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.251	0.579	0.399	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.297	0.469	-0.485	0	0.901	薄緑
	魚類→藻類	0.297	0.664	0.250	0	1.072	灰
	ミジンコ→魚類	0.385	0.696	-0.021	0	0.850	桃
	魚類→ミジンコ	0.385	0.572	-0.483	0	0.771	灰

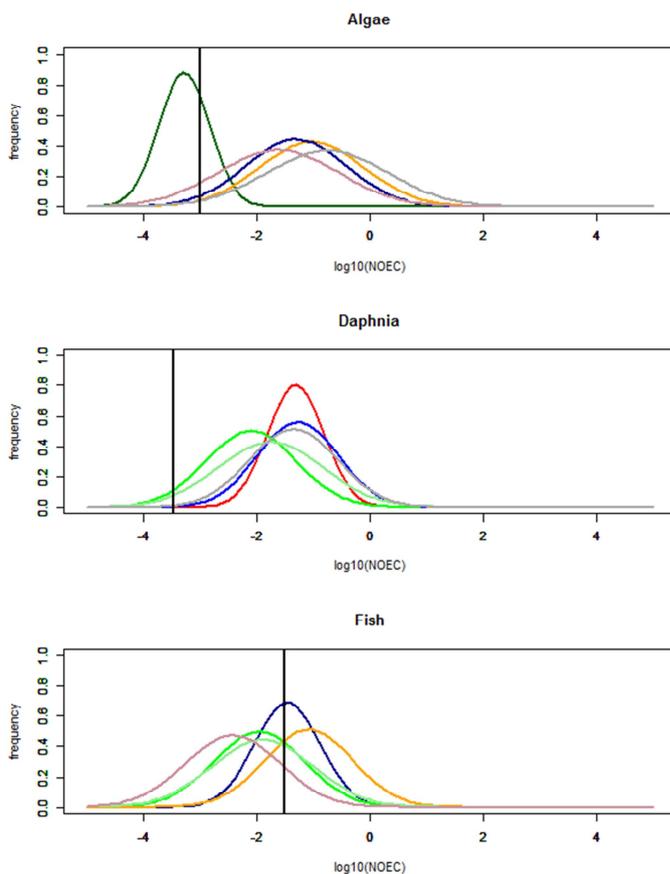


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 4170-30-3
 物質名称 クロトンアルデヒド

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.94	0.042
ミジンコ	1	0.02
魚類	0.072	0.025

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.995	-0.822	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.817	-0.864	0	0.517	赤
	魚類	0.740	0.860	-1.012	0	0.583	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.169	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.227	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.537	0.605	0.414	0	0.646	緑
	魚類→藻類	0.537	0.889	-0.020	0	0.783	青
	ミジンコ→魚類	0.663	0.790	0.349	0	0.608	橙
	魚類→ミジンコ	0.663	0.840	-0.076	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.259	0.445	-0.442	0	0.927	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.259	0.587	0.400	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.297	0.450	-0.471	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.297	0.691	0.231	0	1.116	灰
	ミジンコ→魚類	0.372	0.641	-0.040	0	0.857	桃
	魚類→ミジンコ	0.372	0.603	-0.505	0	0.832	灰

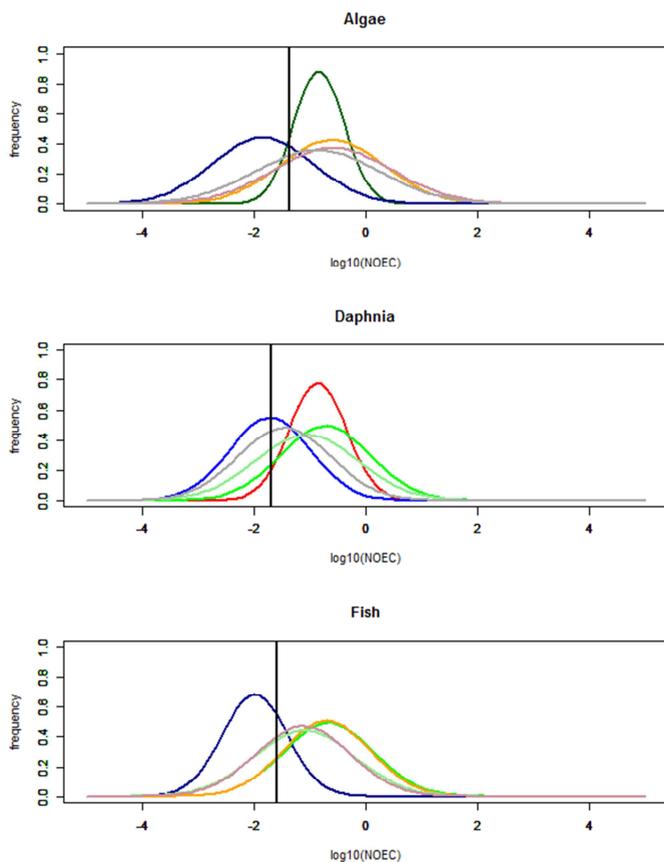


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 13048-33-4
 物質名称 アクリル酸ヘキサメチレンエステル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	1.6	0.27
ミジンコ	2.7	0.14
魚類	0.38	0.072

区分		自由度調整済み 決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.996	-0.823	0	0.451	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.818	-0.867	0	0.519	赤
	魚類	0.741	0.856	-1.009	0	0.584	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.227	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.606	0.411	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.536	0.886	-0.015	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.663	0.791	0.348	0	0.609	橙
	魚類→ミジンコ	0.663	0.838	-0.074	0	0.627	青
	魚類→藻類	0.663	0.838	-0.074	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.447	-0.444	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.400	0	1.066	桃
	藻類→魚類	0.304	0.455	-0.472	0	0.901	薄緑
	魚類→藻類	0.304	0.700	0.226	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.382	0.649	-0.031	0	0.856	桃
	魚類→ミジンコ	0.382	0.611	-0.513	0	0.831	灰

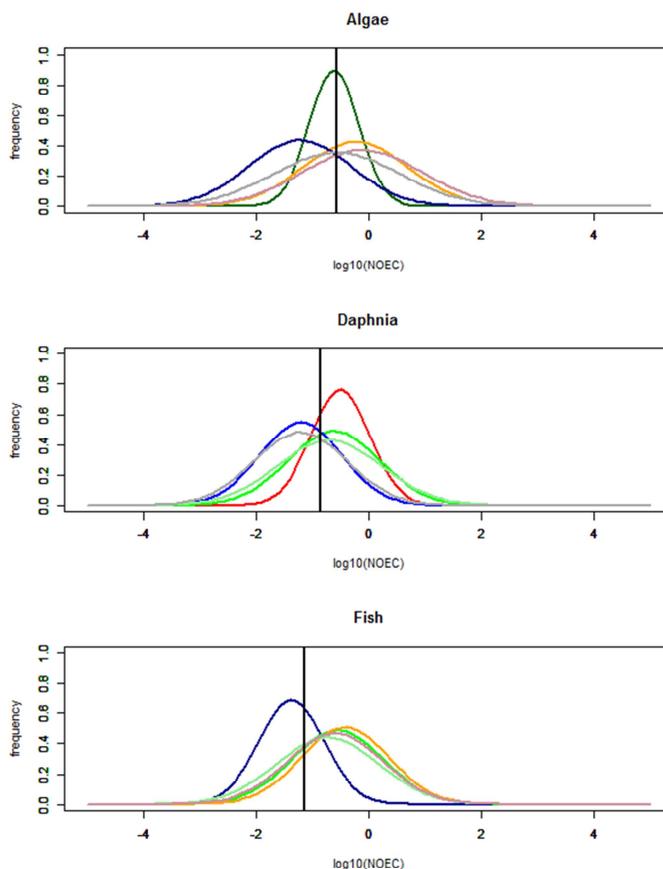


図 $\log_{10}(\text{NOEC})$ の分布(黒線は実測値)

CAS番号 61789-80-8

物質名称 ビス(アルキル(C=12, 14, 16, 18, 20、直鎖型))(ジメチル)アンモニウムの塩

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.014	0.006
ミジンコ	0.19	0.125
魚類	1.04	0.053

	区分	自由度調整済み 決定係数(R ²)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	分布の色
UFACR	藻類	0.877	0.998	-0.826	0	0.450	濃緑
	ミジンコ	0.768	0.820	-0.871	0	0.518	赤
	魚類	0.741	0.854	-1.002	0	0.583	濃青
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.545	0.690	0.166	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.545	0.792	0.232	0	0.816	橙
	藻類→魚類	0.536	0.611	0.403	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.879	-0.003	0	0.779	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.344	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.835	-0.068	0	0.628	青
	藻類→ミジンコ	0.262	0.450	-0.447	0	0.928	薄緑
UFc-is	ミジンコ→藻類	0.262	0.587	0.404	0	1.060	桃
	藻類→魚類	0.300	0.462	-0.484	0	0.902	薄緑
	魚類→藻類	0.300	0.680	0.247	0	1.095	灰
	ミジンコ→魚類	0.383	0.648	-0.029	0	0.854	桃
	魚類→ミジンコ	0.383	0.612	-0.513	0	0.830	灰

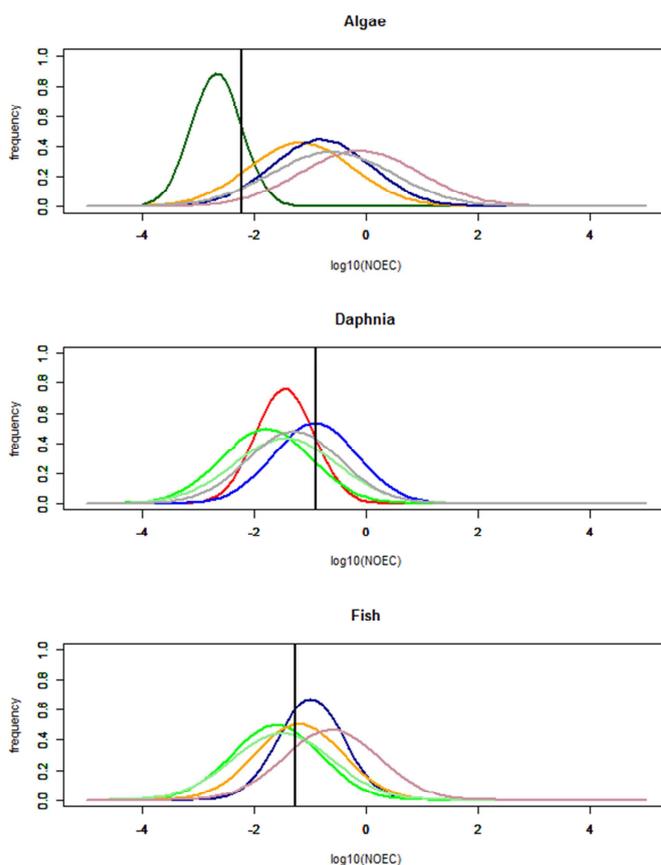


図 log₁₀(NOEC)の分布(黒線は実測値)

第4章 QSAR 利用による不確実性への確率論的手法の検討

4.1 目的

第3章においては、生態影響のリスク評価を対象に、有害性の情報不足を補うために行われている、毒性値の外挿に伴う不確実性を考慮した確率論的な無影響濃度予測値(PNEC: Predicted No-Effect Concentration)の導出手法を開発した。確率論的なPNECの導出手法は、外挿の元になる毒性値が最低1つは得られている必要があるため、毒性値が全く得られていない化学物質の評価はできない。また、1つの毒性値を複数の毒性値から外挿することにより、不確実性が減少する傾向にあることから、追加の毒性試験を実施して情報を増やすことが理想ではある。しかし、試験生物を用いた化学物質の毒性試験は時間と費用がかかる難点があり、さらに、動物愛護の観点から毒性試験の実施を極力減らすよう求められている。このような状況の中、蓄積されてきた毒性試験情報に基づいて、化学物質の構造や物理化学的性状または生物学的な活性などから、毒性値を定量的に推定する定量的構造活性相関(QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship)等のイン・シリコモデルの開発が活発になってきている(林他,2011)。

QSARの行政的な利用は、米国の有害物質規制法(TSCA: Toxic Substances Control Act)において新規化学物質の審査等に積極的に利用されている。また、欧州においては「補完的な位置づけで活用する」という過去の姿勢から化学品の登録・評価・認可および制限に関する規則(REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)の施行に伴い「積極的に活用する」という姿勢に転じている。一方で、QSARには予測の誤差(以下「残差」という。)による不確実性を有する。そのため、TSCAにおいてはモデルの適合性の判断については専門家の判断が必要であり、REACHにおいてはQSAR適用の妥当性等をQSARモデル報告書式(QMRF: QSAR Model Reporting Format)に詳細に記載して提出が必要であるなど、QSARによる予測結果のリスク評価への利用には、専門的な知識が必要とされている。また、日本の化審法においてはQSARの予測結果は直接評価には利用されておらず、活用の場面の検討にとどまっている。

化審法におけるQSAR利用の検討の方針は「データが不足している場合には安全側の仮定を置きつつ、①有害性を過小又は過大に評価しないこと。②効率的なリスク評価の実施に貢献すること等を念頭に検討を行う。」とされている(経済産業省他,2010)。安全側の仮定にはQSARによる予測に伴う不確実性を把握し、評価に反映させることで対応が可能と考えられる。生態影響のQSARモデルは既知物質の毒性値を基に、生態毒性に関与すると思われる構造因子や物性パラメータとの関係を統計学的に検討し、定量的な相関式を導き出して構造類似物質の毒性値を推定する手法であり、主に線形モデルが用いられる。第3章においては、毒性値の外挿について線形モデルを作成し、予測において生じる残差を考慮することにより安全側を仮定した確率論的なPNECの導出手法を検討した。QSARにおいても線形モデルを用いているため同様に残差を生じる。QSARの予測による不確実性にあたる残差のイメージを図4-1に示す。x軸はQSARの説明変数である $\log Pow$ 、y軸は $\log_{10}(EC50)$ を示しており、実測値とQSAR予測値との差である残差は1点に定まるものではなく分布を有する。同様に、予測された $\log_{10}(EC50)$ と実測値の $\log_{10}(EC50)$ の間にも残差の確率分布を有する。よって、残差の確率分布に従ってランダムに残差を抽出してQSARの予測値への加算を繰り返すモンテカルロシミュレーションにより、不確実性を考慮したQSARの予測値を分布として得ることが可能と考えられる。さらに、第3章で作成した急性毒性値から慢性毒性値への外挿方法を併用することでQSARにより予測された急性毒性値から慢性毒性値を分布として得ることが可能と考えられる。

そこで、本章では QSAR の利用による不確実性について確率論的手法を用いることにより、安全側に仮定を置きつつ不確実性の小さい PNEC の導出方法を検討することを目的とする。

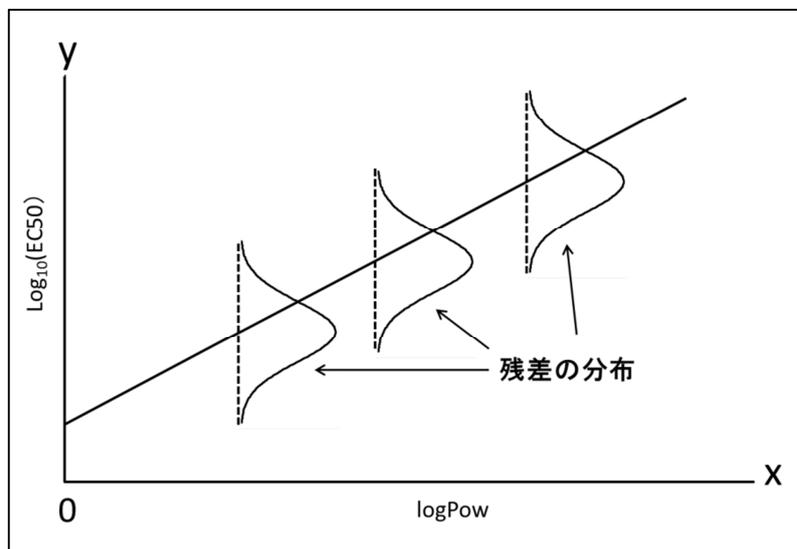


図 4-1 残差の分布のイメージ

4.2 既往研究

4.2.1 生態影響の QSAR モデル

定量的構造活性相関 (QSAR) とは、化学物質の構造と性状との間に成り立つ量的関係のことであり、この相関を基に化学物質の疎水性 ($\log\text{Pow}$) や構造を表現する数量から、構造的に類似する化学物質について生物学的な活性を統計的に検討することが出来る。これまでに幾つかの生態毒性 QSAR モデルが開発されているが、比較的利用頻度が高いモデルとしては ECOSAR、TIMES 及び KATE が知られている。ECOSAR は米国環境保護庁 (EPA: United States Environmental Protection Agency) により開発され、化学物質の部分構造等によるクラス分類、主に LogPow との単相関により予測される。TIMES は Burgas 大学で開発された 17 種の生物種への生態急性毒性を予測するモデルであり、作用機序を考慮したクラスごとに 1 つ又は複数の記述子を用いた多変量モデルに基づき予測される。KATE は、化学物質の部分構造等によりクラス分類を行い LogP との単相関により予測される (環境省, 2007)。

4.2.2 QSAR の不確実性に確率論的手法を適用した事例

QSAR を用いた確率論的な生態影響のリスク評価として、Hans らは ECOSAR の予測結果と環境中濃度の確率分布を用いて医薬品のリスク評価を実施している。ECOSAR の予測結果には確率論的手法は用いておらず、予測結果を不確実係数 10^6 で割ることにより PNEC を導出している (Hans et al., 2003)。

QSAR モデルの 1 つである KATE は図 4-2 のとおり信頼水準 95% の予測区間 (回帰式の信頼区間) が表示される (国立環境研究所 2011)。急性毒性を評価対象とする場合は、95% の信頼水準で不確実性を考慮したリスク評価が可能である。

このように、QSAR 予測による不確実性について、固定値の不確実係数を適用した事例や、予測の信頼区間を提供するモデルはあるが、不確実性を確率分布として表現する事例はなかった。

QSAR結果									
クラス ^{※1}	エンドポイント			LogP	予測結果(mg/L)	予測区間(mg/L) (信頼水準 95%)	判定		
	生物種	経路	指標				構造C ^{※2}	LogP ^{※3}	溶解度 ^{※4}
ethers aliphatic	Fish	96hr	LC50	CLogP予測値	0.57	[0.18, 1.8]	○	×	未入力
Neutral Organics	Fish	96hr	LC50	CLogP予測値	0.11	[0.018, 0.71]	○	○	未入力
ethers aliphatic	Daphnid	48hr	EC50	CLogP予測値	Unavailable	[-]	○	×	未入力
Neutral Organics	Daphnid	48hr	EC50	CLogP予測値	0.14	[0.016, 1.2]	○	×	未入力

※1 化学物質が複数のクラスに分類される場合があります。判定の項目が○のクラスを優先してください。
 ※2 構造Cが○の場合、Neutral Organicsでないクラスを採用するか、Verify QSARの画面で参照物質やQSAR式の決定係数などを参考に判断して下さい。

図 4-2 KATE による予測結果のイメージ
(出典：国立環境研究所 2011)

4.2.3 QSAR 利用による不確実性を確認した事例

生態影響のリスク評価における QSAR 利用による不確実性の検証が複数行われている。Daniel らは香料についての生態影響リスク評価の優先度付けに関するフレームワークを提案しており、ECOSAR による急性毒性値を評価に用いる場合は第一段階では 10^6 、第二段階では 10^4 の不確実係数を用いることを提案している(Daniel et al., 2002)。この係数は Verhaar らの研究に基づいており、Verhaar らは麻酔作用物質で最大 10、反応性物質や特異作用物質で最大 10^4 の予測による残差があることを明らかにしている(Verhaar et al, 1992)。

また、Peter らは工業化学品の 1,000 物質以上について藻類、ミジンコ、魚類の急性毒性について ECOSAR の予測結果と実測値を比較している(Peter et al., 2008)。表 4-1 の基準で予測の一致度合いを確認した結果、藻類は 49%、ミジンコは 52%、魚類は 65% のクラスが一致しており、全体の 20%は過小評価された。また、全体の半数程度が Not harmful にクラス分けされた。さらに、予測結果を 10 で割った結果、藻類は 60%、ミジンコは 64%、魚類は 69%が一致したとしている。

表 4-1 クラス分けの基準

Toxicity range(mg/L)	Class
$LC/EC50 \leq 1$	Very toxic
$1 < LC/EC50 \leq 10$	Toxic
$10 < LC/EC50 \leq 100$	Harmful
$LC/EC50 > 100$	Not harmful

また、日本の環境省は魚類及び甲殻類の急性毒性の予測について、ECOSAR, TIMES, KATE の 3 モデルについて魚類 852 物質、ミジンコ 346 物質を用いて検証している(環境省, 2007)。検証は実測値と各モデルによる予測値との相関解析により行い、決定係数及び 2 乗平均平方根誤差(Root Mean Square Error, RMSE)を計算して比較している。決定係数は大きいほど、RMSE は小さいほど予測精度が高いことを示している。

ECOSAR はクラス全体の決定係数は魚類で 0.62、甲殻類で 0.45 であり、RMSE は魚類で 0.79、甲殻類で 1.05 であり、これらのことから比較の実測値と予測値の相関は強いが、十分精度が高いとは言い難いとしている。TIMES はクラス全体の決定係数は魚類で 0.58、甲殻類で 0.38 であり、RMSE は魚類で 0.85、甲殻類で 1.13 であった。KATE は、決定係数が魚類で 0.87、甲殻類で 0.80 と求まり、RMSE は魚類で 0.43、甲殻類で 0.46 であった。以上から表 4-2 のとおり 3 種の QSAR モデルにおいては KATE の精度が

最も高く、TIMES は最も低い結果であった。

このように、モデル間の比較では、KATE, ECOSAR, TIMES の順に予測精度が高く、いずれも甲殻類（ミジンコ）より魚類に対する予測精度が高かった。

表 4-2 ECOSAR, TIMES 及び KATE の決定係数及び RMSE

QSARモデル	魚類		甲殻類	
	決定係数	RMSE	決定係数	RMSE
ECOSAR	0.63	0.79	0.45	0.84
TIMES	0.58	0.84	0.40	0.88
KATE	0.86	0.48	0.79	0.53

(出典：環境省，2007)

4.3 検討方針

第3章では、毒性値の外挿とその外挿に起因する不確実性を確率分布で表現して無影響濃度(NOEC: No Observed Effect Concentration)を分布として得る方法を検討した。本章では、QSARの線形モデルにより予測された毒性値と、予測の残差による不確実性の確率分布を用いて第3章と同様にNOECを分布として得る方法を検討した。具体的には魚類を例とすると図4-3のとおり魚類の半数影響濃度(EC50, 50% Effect Concentration)にQSARの予測値を用い、予測された魚類のEC50から第3章で作成した方法により魚類のNOECへの外挿を行う。QSARによるEC50への予測とEC50からNOECへの外挿のいずれにも残差による不確実性を伴う。そこで、それらの不確実性を同時に考慮するために図4-4のとおりQSARによるEC50の予測に伴う残差の確率分布と、EC50からNOECへの外挿に伴う残差の確率分布に従ってランダムに残差を取り出し、EC50の予測結果から残差を考慮したNOECを繰り返し計算するモンテカルロシミュレーションにより、NOECを分布として推定することを試みる。

QSARの線形モデルは構造分類別に作成されていることから、QSAR別・構造分類別に予測による残差の確率分布を作成する。残差の確率分布は正規分布を仮定する。まず、QSARによる予測の精度を確認するために予測によるEC50と実測のEC50の相関を確認する。相関が弱い構造分類については、QSARの精度が低いと判断し、検討対象から除く。次に、予測の精度が確認された構造分類について予測残差の度数分布を作成し、分布の正規性を確認する。そして、正規性が確認された構造分類について平均値及び標準偏差を計算することにより予測残差の確率分布を決定する。さらに、QSARによるEC50の予測による残差の確率分布とEC50からNOECへの外挿による残差の確率分布を併用する場合は、確率論的に独立である必要があることから、それぞれの残差の確率分布の相関が弱いことを確認する。

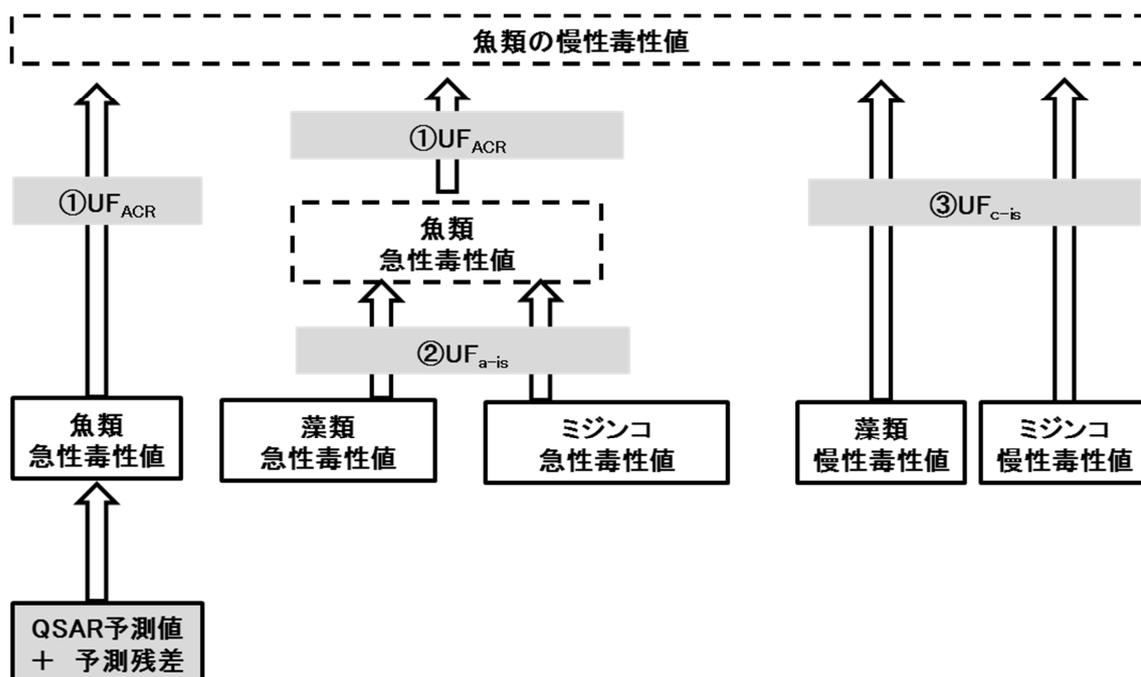


図 4-3 魚類の慢性毒性値を推定するための経路

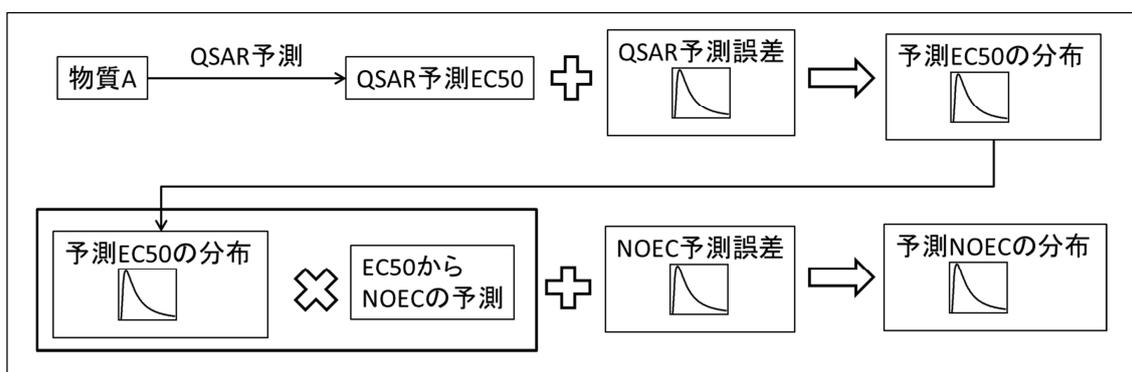


図 4-4 QSAR を用いた NOEC の分布の推定方法

4.4 予測残差への確率論的手法の導入

4.4.1 対象 QSAR モデル

2016年11月時点の最新のQSARモデルとして、米国のEPAにより開発されたモデル(ECOSAR: ECOSAR version1.11)及び日本の国立環境研究所及び大分大学により開発されたモデル(KATE: KATE on NET 2011)を対象とした(EPA, 2016b), (国立環境研究所, 2016)。ECOSARは魚類・ミジンコ・藻類, KATEは魚類・ミジンコを対象とし、いずれも予測を行う化学物質を予めソフトウェア内で定義された化学物質の構造の特徴ごとに分類し、分類ごとに定められた線形回帰モデルによってEC50を予測するものであり、予測の残差を確率分布として取り扱える可能性がある。また、いずれも化審法において利用が検討されているQSARモデルである。

ECOSARについては予測に用いられるオクタノール/水分配係数の適用範囲が決められており、適用範囲内のQSAR予測値を採用した。KATEについては予測をすると判定欄が表示され、操作マニュアルに記載の判定手順である判定の項目の「o」の数が多い

分類を優先し、全て「×」の化学物質は対象から除いた。分類が「Neutral Organics」とそれ以外の分類で「○」の数が同じ場合には「Neutral Organics」以外のクラスを採用した。

4.4.2 対象物質

藻類・ミジンコ・魚類の急性毒性値及び慢性毒性値を用いて検討を実施した。藻類は72時間藻類生長阻害試験によるEC50を急性毒性値、NOECを慢性毒性値とした。ミジンコは48時間急性遊泳阻害試験によるEC50を急性毒性値、21日間繁殖阻害試験からのNOECを慢性毒性値とした。魚類は96時間急性毒性試験によるEC50またはLC50を急性毒性値、初期生活段階毒性試験からのNOECを慢性毒性値とした。以下、急性毒性値は「EC50」、慢性毒性値は「NOEC」ということとする。データの収集源は化審法における個々の化学物質のスクリーニング評価に用いられた化学物質及び環境省による生態影響試験が実施済みの化学物質とした(経済産業省他, 2011a, 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014a, 2014b)(環境省, 2016a)。化審法のスクリーニング評価に用いられた毒性値はOECDのテストガイドラインなどの国際的に採用されている試験方法への適否、優良試験所基準(GLP: Good Laboratory Practice)の充足状況等についてスコア化したKlimischコードに準拠して独自に定められた基準により試験データの質について簡易な信頼性評価がされた結果、評価に活用できると判断されたものである(経済産業省他, 2011b)(Klimisch et al., 1997)。環境省による生態影響試験は信頼性の確認はされていないが、OECDのテストガイドラインに準拠した方法により実施され、GLPに適合している試験施設において実施されたものであるため同等の信頼性があるものとして扱った。

化審法のスクリーニング評価済みの381物質及び環境省の生態毒性試験結果660物質から重複を除いた773物質をQSARによる予測の対象とした。

4.4.3 残差の確率分布の導出

対象物質について、ECOSAR及びKATEによる予測を行い、出力された構造分類に基づいてグルーピングをした。グループ内の物質数が少ないと作成する残差の確率分布の精度が担保されないため、10物質以上含む構造分類を対象とした。予測精度の確認のため、実測値のEC50(以下「EC50_{実測}」という。)の常用対数とECOSAR及びKATEにより予測されたEC50(以下それぞれ「EC50_{ECOSAR}」「EC50_{KATE}」という。)の常用対数の相関係数を求めた。相関係数は-1から1までの値であり、その絶対値が1に近いほど予測精度が高いと判断されるため、相関係数の絶対値が0.5未満の構造分類については、QSARの精度が低いと判断し、検討対象から除いた。次に、 $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ から $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ 及び $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ をそれぞれ引いて予測の残差を求めた。また、残差の度数分布を確認し、残差の確率分布を正規分布と仮定して、その平均値及び標準偏差を計算した。回帰モデル作成時の最小二乗法による回帰分析では、残差の平均値は0となるため、残差の平均値が0から離れているものは本来の残差の分布を表現出来ていないと考えられる。そこで、残差の平均値が0から0.5以上離れている構造分類は検討に必要なサンプル数が得られていないと判断し、検討対象から除くこととした。また、正規性への適合度についてはサンプルサイズが小さいため残差の度数分布の形状及び正規確率プロットにより確認した。正規分布に従う場合、度数分布は左右対称の釣鐘型を示す。正規確率プロットはデータが正規分布に従うかどうかを、グラフを用いて診断するのに用いられる。データが正規分布に従い、データ数が十分多ければプロットが直線状になることが期待される(間瀬他, 2004)。度数分布が左右対称の釣鐘型とはいえない構造分類及び正規確率プロットに直線性がない構造分類は対象から除いた。

4.4.4 確率論的独立性の確認

本検討においては $EC50_{ECOSAR}$ 及び $EC50_{KATE}$ の残差分布と $EC50$ から $NOEC$ への外挿の残差分布の2つの確率分布を併用する(かけ合わせて利用する)ため、それぞれは確率論的に独立である必要がある。そこで、確率論的独立性を確認するために、表4-3の組み合わせについてグループ別に残差の相関を確認し、相関係数を調べた。相関が弱い場合は確率論的独立性が否定されないと判断した。

表 4-3 確率論的独立性を確認する確率分布の組み合わせ

種	確率分布 1	確率分布 2
藻類	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{ECOSAR})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差
ミジンコ	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{ECOSAR})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差 (アミン類)
	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{ECOSAR})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差 (アミン類以外)
	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{KATE})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差 (アミン類)
	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{KATE})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差 (アミン類以外)
魚類	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{ECOSAR})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差
	$\log_{10}(EC50_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(EC50_{KATE})$ の残差	$\log_{10}(EC50)$ から $\log_{10}(NOEC)$ への 外挿における残差

4.4.5 結果及び考察

4.4.5.1 残差の確率分布の導出

対象物質のうち、ECOSARにより予測ができた物質数は藻類455物質、ミジンコ604物質、魚類521物質であり、KATEにより予測ができた物質数はミジンコ583物質、魚類501物質であった。ECOSARで分類された構造分類別の物質数を表4-4、KATEにより分類された構造分類別の物質数を表4-5に示す。なお、ECOSARによる予測において複数の構造分類に該当した化学物質は各構造分類に含んでいるため重複がある。

ECOSARにおいて10物質以上が該当した構造分類は藻類8分類、ミジンコ10分類、魚類8分類であった。KATEにおいてはミジンコ19分類、魚類20分類であった。10物質未満の構造分類は検討対象から除いた。

表 4-4 ECOSAR の構造分類別の物質数（灰色の塗りつぶしは 10 物質以上）

ECOSAR 構造分類	藻類	ミジンコ	魚類
Acid Halides	2	2	2
Acrylamides	1	1	5
Acrylates	7	8	8
Aldehydes (Mono)	15	19	17
Aldehydes (Poly)	1	2	1
Aliphatic Amines	36	47	33
Aliphatic Amines-acid	1	6	4
Alkoxy Silanes	1	1	1
Amides	10	14	9
Amides -acid	3	3	2
Anilines (amino-ortho)	1	1	1
Anilines (amino-meta)	4	4	0
Anilines (amino-para)	2	3	3
Anilines (Hindered)	7	9	5
Anilines (Unhindered)	40	43	39
Anilines (Unhindered)-acid	1	2	0
Benzodioxoles	0	0	1
Benzyl Alcohols	1	4	4
Benzyl Halides	4	4	4
Carbamate Esters	0	1	2
Carbamate Esters, Phenyl	1	1	1
Diketones	0	0	1
Epoxides, mono	5	8	7
Epoxides, Poly	0	2	2
Esters	25	37	35
Esters (phosphate)	4	6	5
Esters, Dithiophosphates	0	1	1
Esters, Monothiophosphates	1	2	0
Esters-acid	0	1	1
Halo Acids	1	1	1
Halo Alcohols	1	2	1
Halo Epoxides	1	1	1
Halo Ester	0	2	1
Halo Ethers	0	0	1
Halo Nitriles	0	2	2
Haloacetamides	2	3	3
Haloimides	0	2	2
Hydrazines	6	13	8
Hydroquinones	1	1	1
Imidazoles	0	5	3

ECOSAR 構造分類	藻類	ミジンコ	魚類
Imides	0	4	5
Melamines	1	1	0
Methacrylates	7	9	7
Neutral Organics	137	196	170
Neutral Organics-acid	20	23	21
Nitriles, Polyaliphatic	0	2	2
Peroxy Acids	0	1	0
Peroxy Esters	1	1	1
Phenol Amines	3	4	2
Phenols	50	57	51
Phenols, Poly	7	9	8
Phenols-acid	4	4	4
Phthalonitriles	0	3	3
Polynitrobenzenes	5	6	6
Polynitrophenols	1	2	2
Pyrazoles/Pyrroles	1	1	1
Quinones	2	2	1
Substituted Ureas	1	1	0
Surfactants-Anionic	3	7	6
Surfactants-Cationic	0	7	7
Surfactants-Nonionic	0	6	6
Thiazolones (Iso-)	0	0	1
Thiocarbamate, Di(Substit)	0	1	0
Thiocarbamate, Di(free acid)	1	2	2
Thiocarbamates, Mono	1	2	2
Thiocyanates	1	1	1
Thiols and Mercaptans	6	6	6
Thiols and Mercaptans-acid	0	1	1
Thiophenes	1	1	1
Thioureas	1	2	1
Triazines, Aliphatic	0	1	0
Triazines, Aromatic	3	5	3
Vinyl/Allyl Alcohols	3	8	6
Vinyl/Allyl Aldehydes	2	5	4
Vinyl/Allyl Esters	4	6	5
Vinyl/Allyl Ethers	0	3	3
Vinyl/Allyl Halides	6	12	11
Vinyl/Allyl Ketones	4	8	6
Vinyl/Allyl Nitriles	7	7	6

表 4-5 KATE の構造分類別の物質数（灰色の塗りつぶしは 10 物質以上）

KATE 構造分類	ミジンコ	魚類
acids	12	11
acids acrylic	2	3
acrylates	7	7
alcohols aliphatic	17	26
aldehydes	19	19
amides or imides	11	14
amines aromatic or phenols1	21	11
amines aromatic or phenols2	4	4
amines aromatic or phenols3	22	26
amines aromatic or phenols4	48	43
amines aromatic or phenols5	29	19
carbamates	4	4
conjugated systems1	15	14
conjugated systems2	29	24
dinitrobenzenes	6	8
disulfides	6	4
epoxides	9	9
esters aliphatic	18	17
esters aromatic	8	7
esters phosphate	3	2

KATE 構造分類	ミジンコ	魚類
ethers aliphatic	0	8
ethers with aromatic	5	10
halides1	9	10
halides2	7	5
halides3	33	34
hydrazines or polyamines	10	6
hydrocabons aliphatic	25	21
hydrocarbons aromatic	54	42
ketones	0	4
methacrylates	8	6
Neutral Organics	52	14
nitriles aliphatic	0	2
nitrobenzenes	7	7
phosphates	3	2
primary amines aliphatic	20	12
secondary or tertiary amines	18	16
sulfides	0	1
thiols aliphatic	7	6
thiols aromatic	3	0
Unclassified	32	23

10 物質以上が該当した構造分類の、 $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ 及び $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の相関を図 4-5 から図 4-9, 相関係数を表 4-6 から表 4-10 に示す。

ECOSAR について、藻類は全体的に相関が弱く、相関係数が 0.5 以上の分類は 8 分類中「Esters」と「Neutral Organics」の 2 分類のみであった。ミジンコは藻類より相関が強く、相関係数が 0.5 以上の分類は 10 分類中「Esters」「Hydrazines」「Neutral Organics」「Phenols」の 4 分類であった。魚類は最も相関が強く、相関係数が 0.5 以上の分類は 8 分類中「Aliphatic Amines」「Esters」「Neutral Organics」「Phenols」の 4 分類であった。

KATE については、ミジンコと魚類のいずれも ECOSAR より相関が強く、相関係数が 0.5 以上の分類はミジンコで 19 分類中「amines aromatic or phenols3」「conjugated systems2」「hydrazines or polyamines」を除く 16 分類、魚類で 20 分類中「acids」「aldehydes」「amides or imides」「amines aromatic or phenols3」「conjugated systems1」「conjugated systems2」「halides1」を除く 13 分類であった。

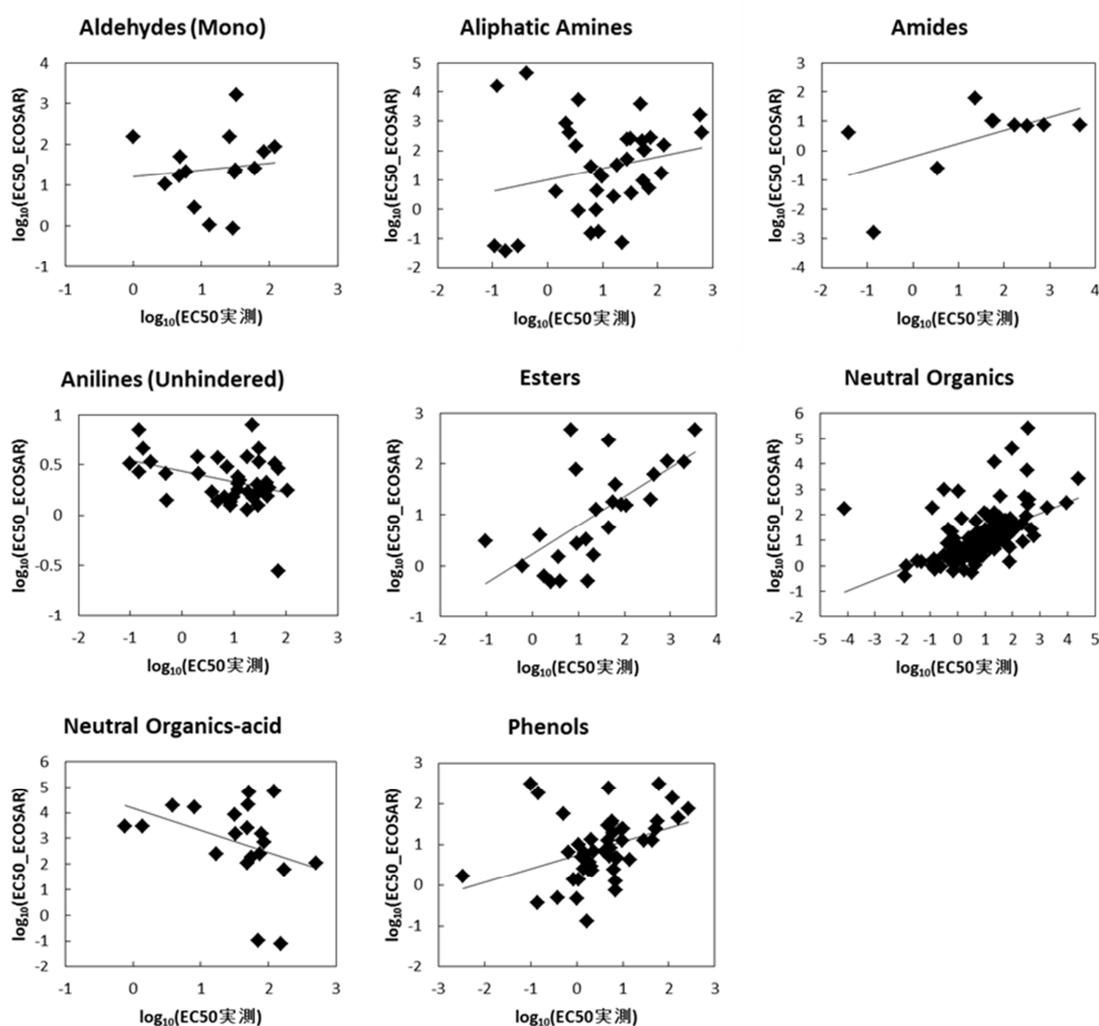


図 4-5 藻類における $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ の相関(mg/L)

表 4-6 ECOSAR 藻類の構造分類別の相関係数(下線 : 0.5 以上)

構造分類	相関係数
Aldehydes (Mono)	0.11
Aliphatic Amines	0.23
Amides	0.48
Anilines (Unhindered)	-0.36
Esters	0.66
Neutral Organics	0.53
Neutral Organics-acid	-0.37
Phenols	0.38

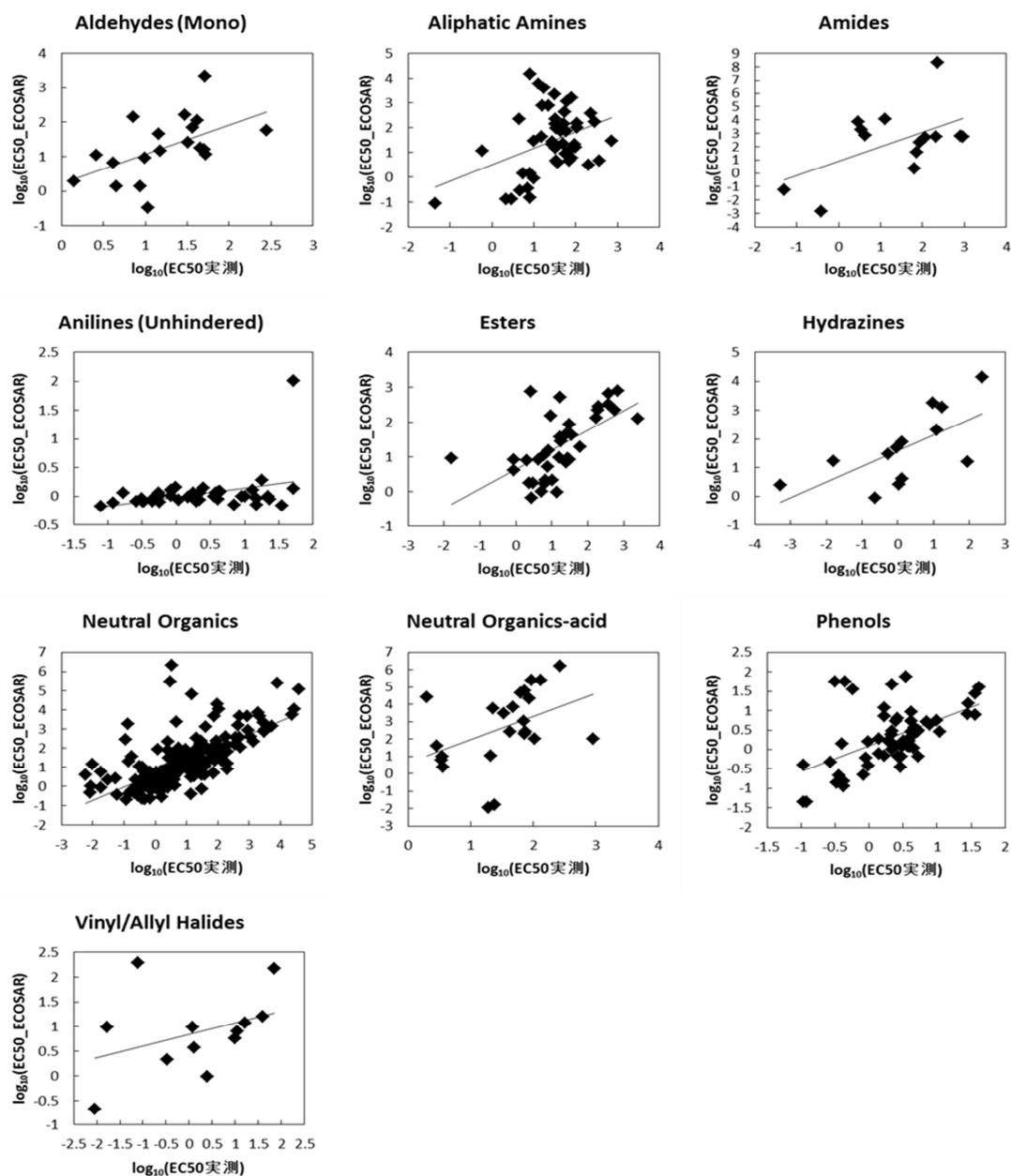


図 4-6 ミジンコにおける $\log_{10}(\text{EC}_{50} \text{実測})$ と $\log_{10}(\text{EC}_{50} \text{ECOSAR})$ の相関(mg/L)

表 4-7 ECOSAR ミジンコの構造分類別の相関係数(下線 : 0.5 以上)

構造分類	相関係数
Aldehydes (Mono)	0.48
Aliphatic Amines	0.37
Amides	0.46
Anilines (Unhindered)	0.36
Esters	0.60
Hydrazines	0.66
Neutral Organics	0.67
Neutral Organics-acid	0.42
Phenols	0.53
Vinyl/Allyl Halides	0.37

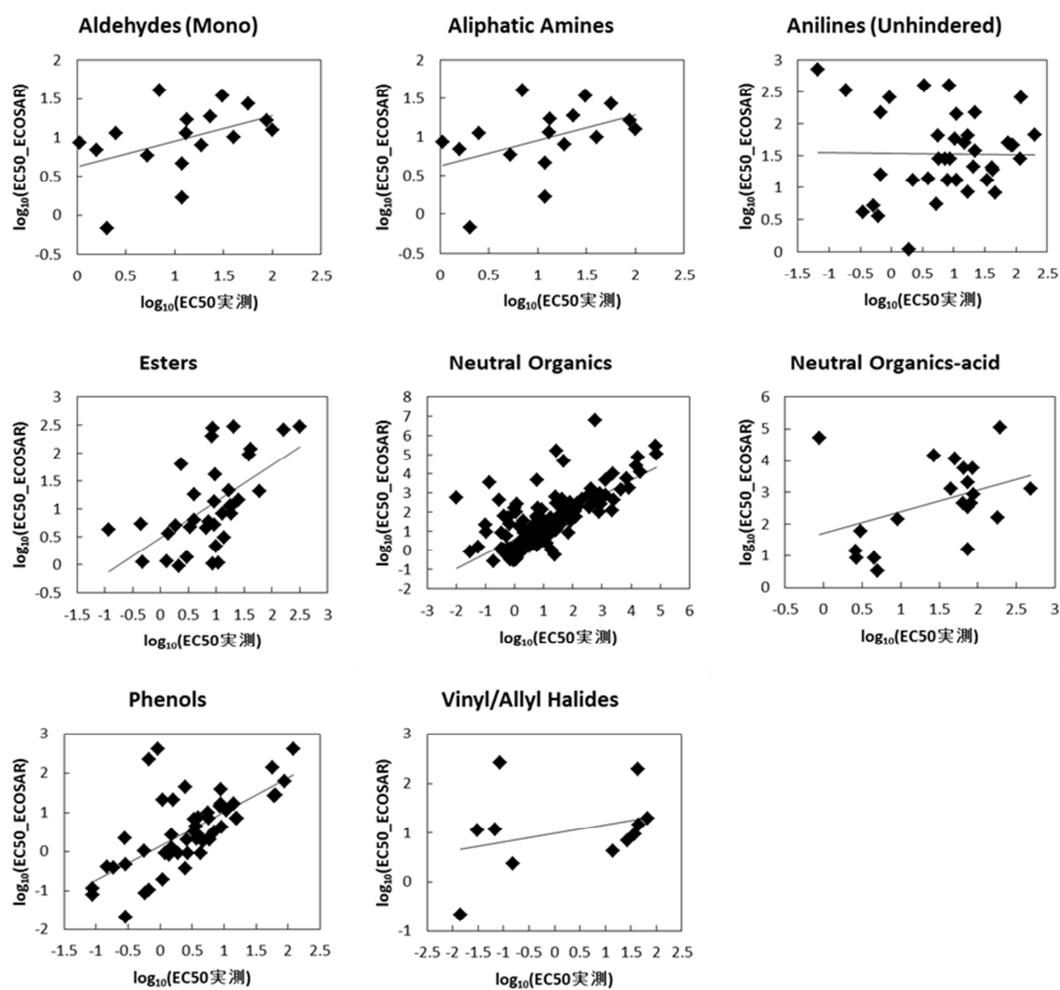


図 4-7 魚類における $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ の相関(mg/L)

表 4-8 ECOSAR 魚類の構造分類別の相関係数(下線 : 0.5 以上)

構造分類	相関係数
Aldehydes (Mono)	0.44
Aliphatic Amines	0.78
Anilines (Unhindered)	-0.014
Esters	0.58
Neutral Organics	0.71
Neutral Organics-acid	0.39
Phenols	0.67
Vinyl/Allyl Halides	0.32

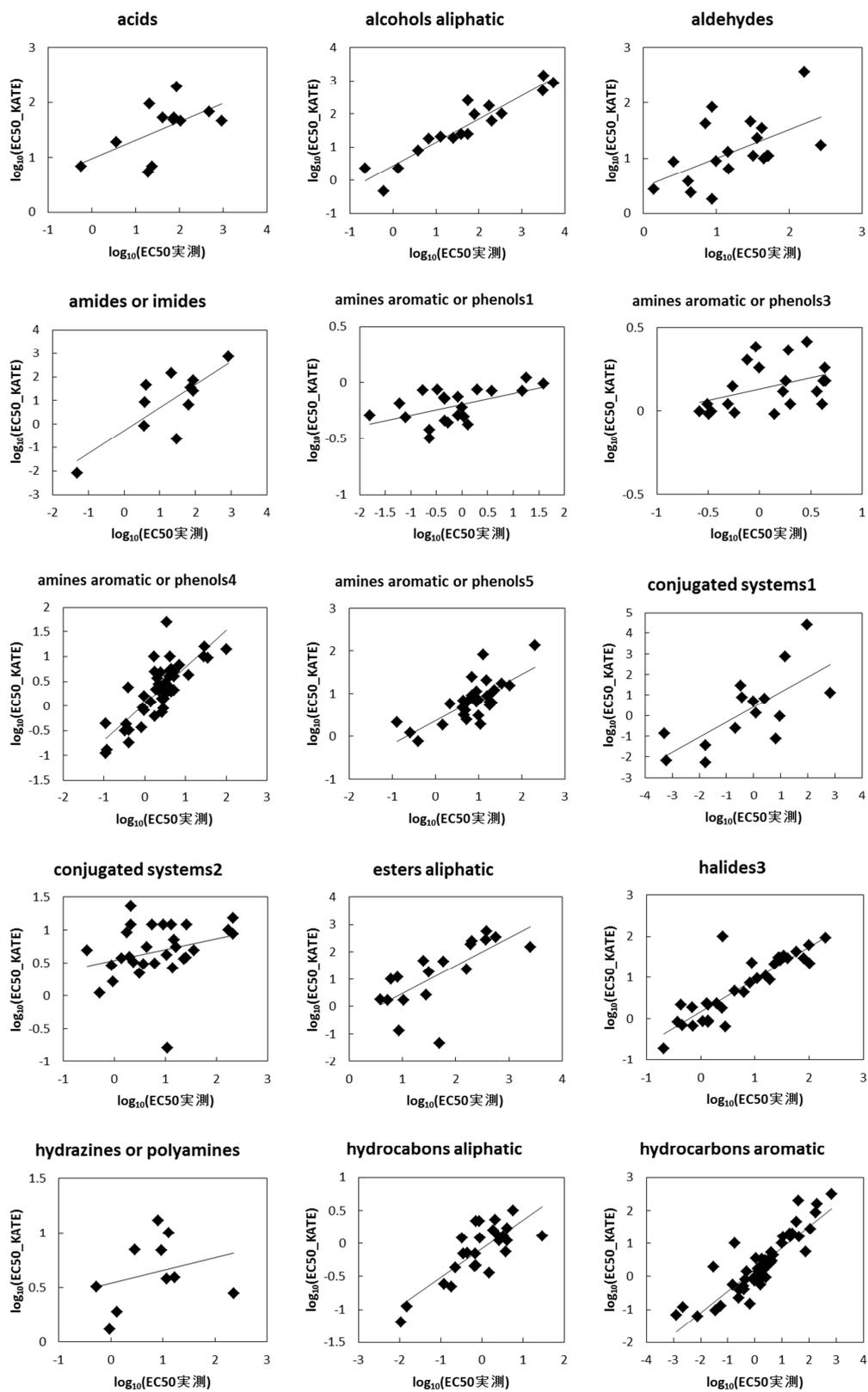


図 4-8 ミジンコにおける $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の相関(mg/L)(1/2)

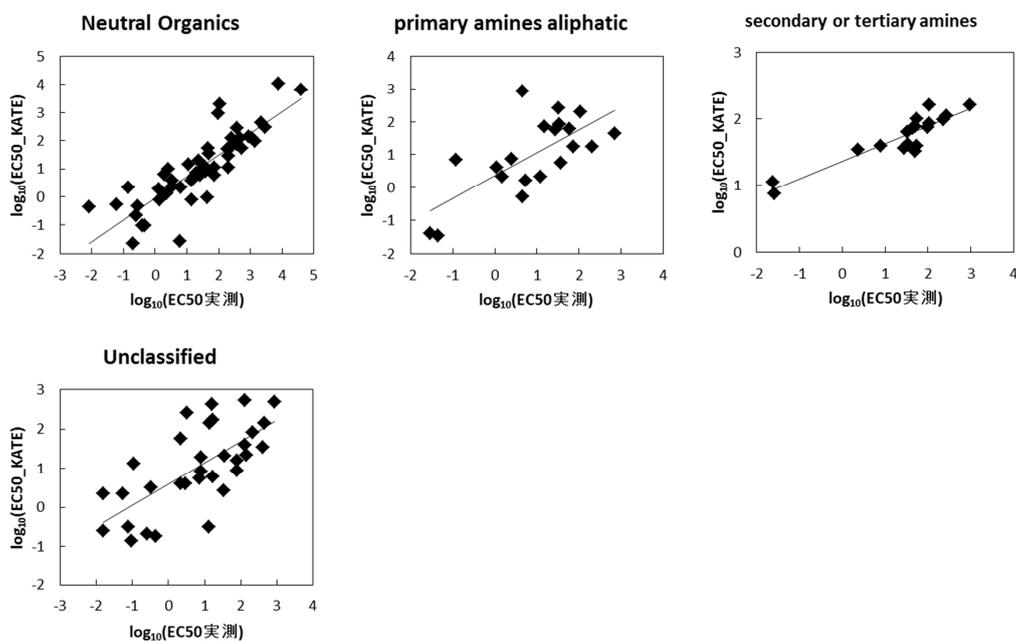


図 4-8 ミジンコにおける $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の相関(mg/L)(2/2)

表 4-9 KATE ミジンコの構造分類別の相関係数(下線 : 0.5 以上)

構造分類	相関係数	構造分類	相関係数
acids	0.59	esters aliphatic	0.70
alcohols aliphatic	0.94	halides3	0.87
aldehydes	0.55	hydrazines or polyamines	0.28
amides or imides	0.78	hydrocabons aliphatic	0.80
amines aromatic or phenols1	0.54	hydrocarbons aromatic	0.88
amines aromatic or phenols3	0.41	Neutral Organics	0.85
amines aromatic or phenols4	0.80	primary amines aliphatic	0.70
amines aromatic or phenols5	0.74	secondary or tertiary amines	0.91
conjugated systems1	0.70	Unclassified	0.68
conjugated systems2	0.28		

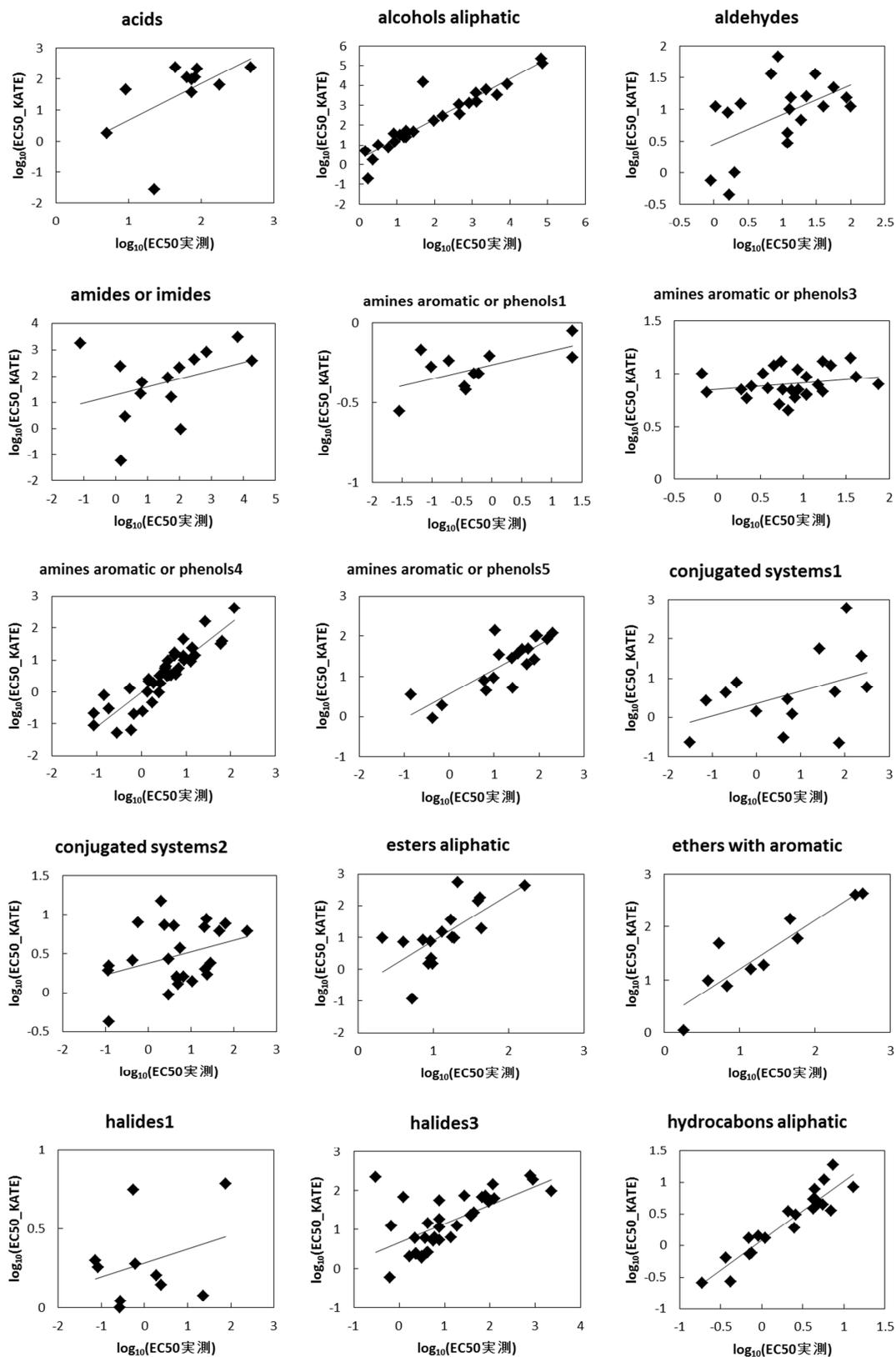


図 4-9 魚類における $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{实测}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の相関(mg/L)(1/2)

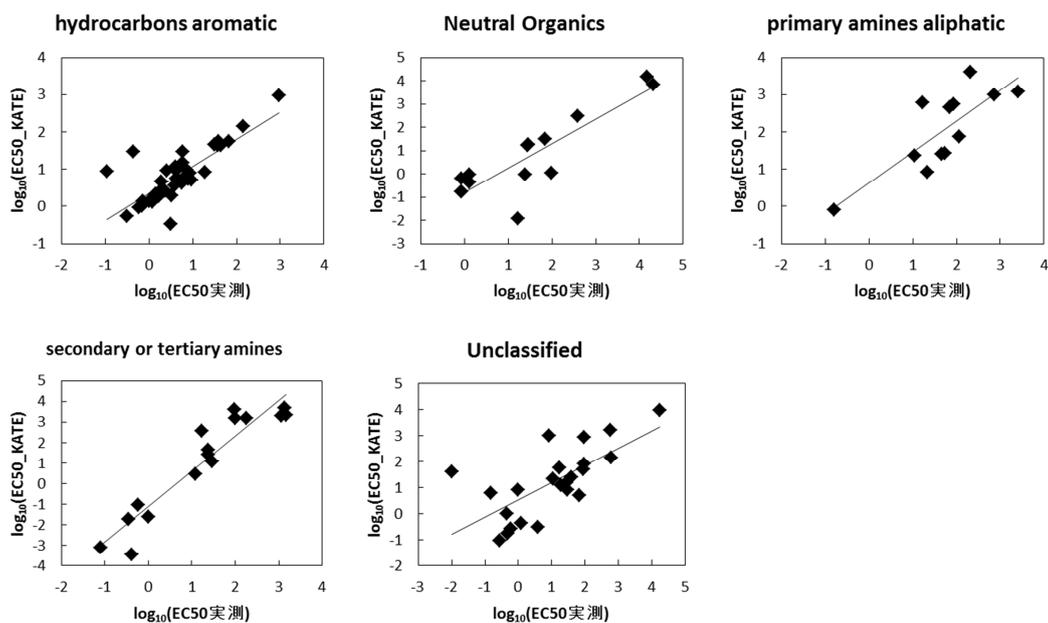


図 4-9 魚類における $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の相関(mg/L)(2/2)

表 4-10 KATE 魚類の構造分類別の相関係数(下線 : 0.5 以上)

構造分類	相関係数	構造分類	相関係数
acids	0.47	esters aliphatic	0.69
alcohols aliphatic	0.93	ethers with aromatic	0.91
aldehydes	0.47	halides1	0.32
amides or imides	0.35	halides3	0.63
amines aromatic or phenols1	0.60	hydrocabons aliphatic	0.94
amines aromatic or phenols3	0.23	hydrocarbons aromatic	0.79
amines aromatic or phenols4	0.90	Neutral Organics	0.87
amines aromatic or phenols5	0.82	primary amines aliphatic	0.80
conjugated systems1	0.44	secondary or tertiary amines	0.94
conjugated systems2	0.34	Unclassified	0.69

次に、相関係数が 0.5 以上の構造分類について、残差の度数分布と正規確率プロットを図 4-10 から図 4-14 に示す。度数分布図は縦軸に度数、横軸に残差の階級を示し、正規分布曲線を合わせて表示した。正規確率プロットは y 軸にサンプルの残差、x 軸に正規分布を示す場合の残差の期待値を表している。

また、残差の分布の平均値及び標準偏差を表 4-11 から表 4-15 に示す。

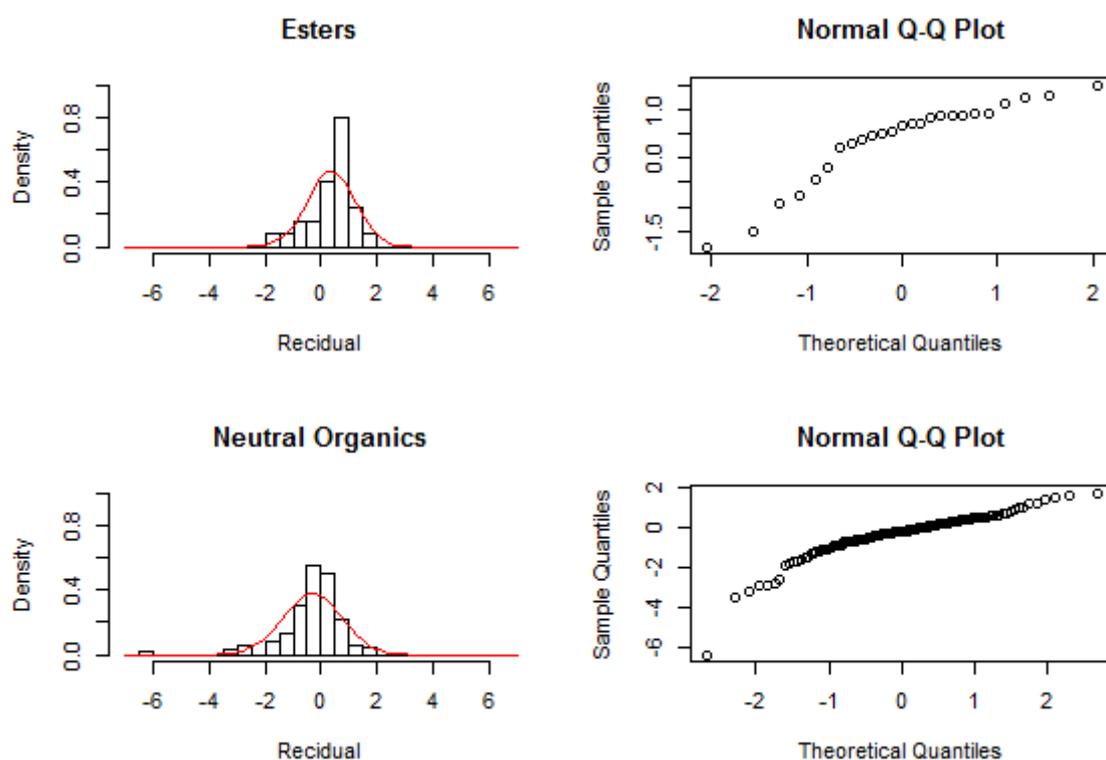


図 4-10 ECOSAR 藻類の残差の度数分布及び正規確率プロット

表 4-11 ECOSAR 藻類の残差の平均値、標準偏差及び正規確率プロットの直線性

構造分類	平均値	標準偏差	度数分布が左右対称の釣鐘型	正規確率プロットの直線性
Esters	0.37	0.86	○	○
Neutral Organics	-0.26	0.91	○	○

ECOSAR 藻類の残差の度数分布はいずれも左右対称の釣鐘型を示し、正規確率プロットは「Neutral_Organics」に外れ値が認められたが、いずれも直線性を示していたため正規性を仮定して検討を進めることとした。また、確率分布の平均値はいずれも ± 0.5 の範囲内であった。

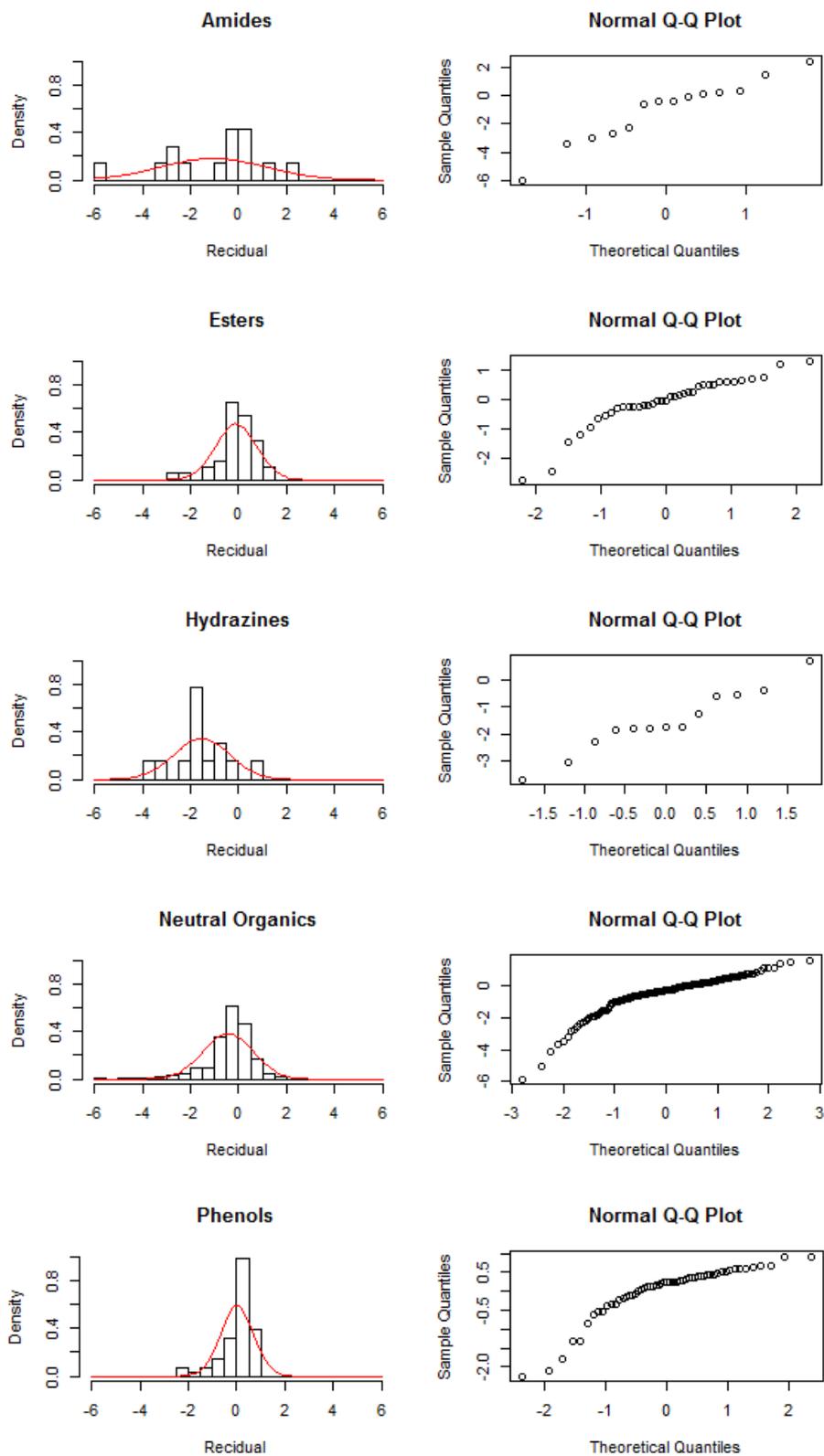


図 4-11 ECOSAR ミジンコの残差の度数分布及び正規確率プロット

表 4-12 ECOSAR ミジンコの残差の平均値，標準偏差及び正規確率プロットの直線性
(下線：削除対象)

構造分類	平均値	標準偏差	度数分布が左右対称の釣鐘型	正規確率プロットの直線性
<u>Amides</u>	<u>-1.0</u>	<u>2.19</u>	<u>×</u>	<u>○</u>
Esters	-0.10	0.85	○	○
<u>Hydrazines</u>	<u>-1.53</u>	<u>1.17</u>	<u>×</u>	<u>○</u>
Neutral Organics	-0.42	1.04	○	○
Phenols	0.02	0.68	○	○

ECOSAR ミジンコについて、「Amides」及び「Hydrazines」の構造分類は、残差の度数分布がいずれも左右対称の釣鐘型を示さず、確率分布の平均値も 0 から 0.5 以上離れていたためこれらの 2 分類は検討対象から除いた。

残りの 3 分類については、度数分布が左右対称の釣鐘型を示し、正規確率プロットがいずれも多少の曲線を示しているが正規性があると仮定して検討を進めることとした。また、確率分布の平均値はいずれも±0.5 の範囲内であった。

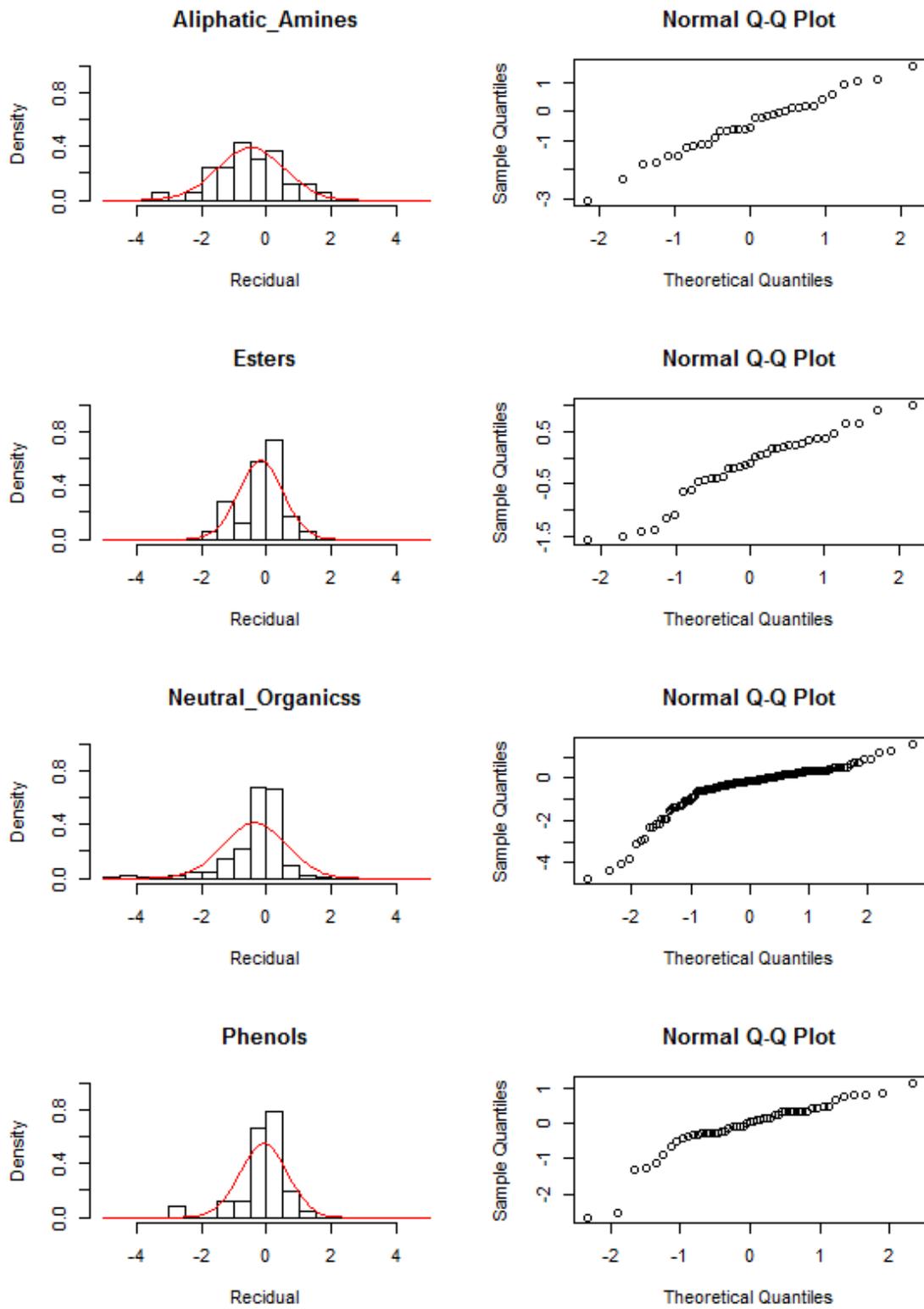


図 4-12 ECOSAR 魚類の残差の度数分布及び正規確率プロット

表 4-13 ECOSAR 魚類の残差の平均値, 標準偏差及び正規確率プロットの直線性

構造分類	平均値	標準偏差	度数分布が左右対称の釣鐘型	正規確率プロットの直線性
Aliphatic Amines	-0.47	1.02	○	○
Esters	-0.17	0.68	○	○
Neutral Organics	-0.34	0.96	○	○
Phenols	-0.085	0.72	○	○

ECOSAR 魚類について, 全ての構造分類の残差の度数分布がいずれも左右対称の釣鐘型を示した。正規確率プロットは「Aliphatic Amines」及び「Esters」は直線を示したため正規性があると仮定した。「Neutral Organics」は多少の曲線を示しており, 「Phenols」は直線性を示しているが外れ値が認められたが, いずれも正規性があると仮定して検討を進めることとした。なお, 確率分布の平均値はいずれも ± 0.5 の範囲内であった。

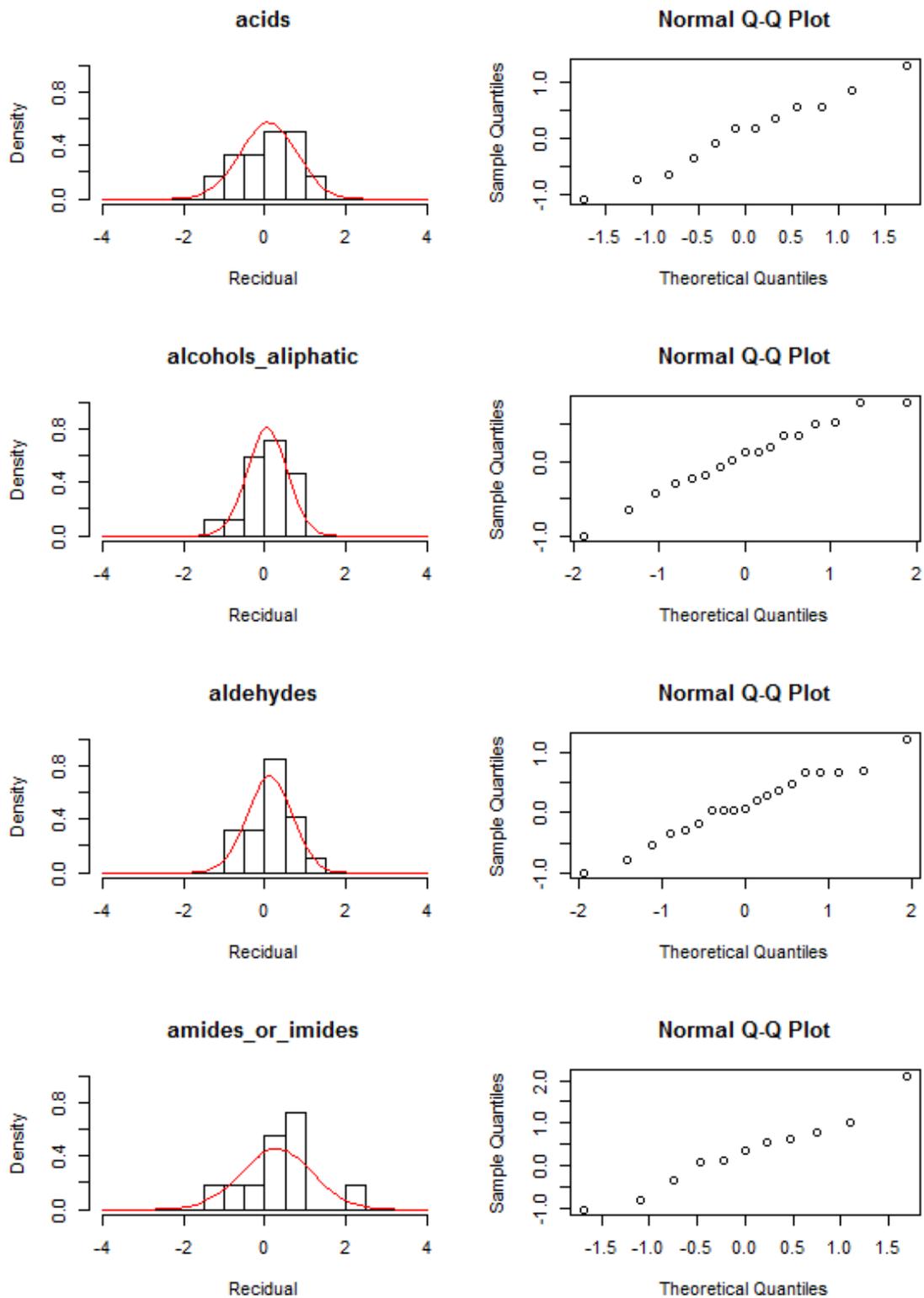


図 4-13 KATE ミジンの残差の度数分布及び正規確率プロット (1/4)

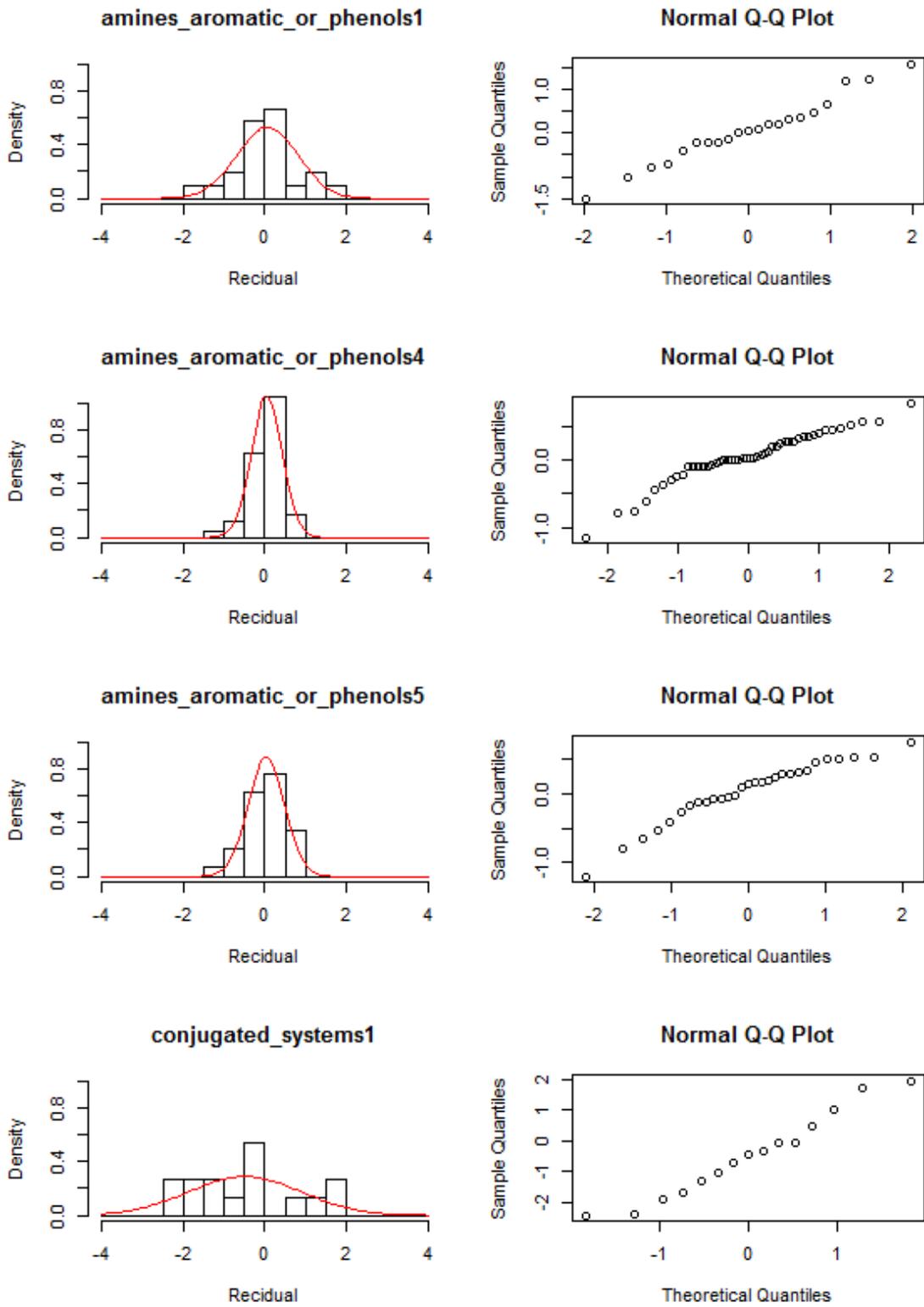


図 4-13 KATE ミジンコの残差の度数分布及び正規確率プロット (2/4)

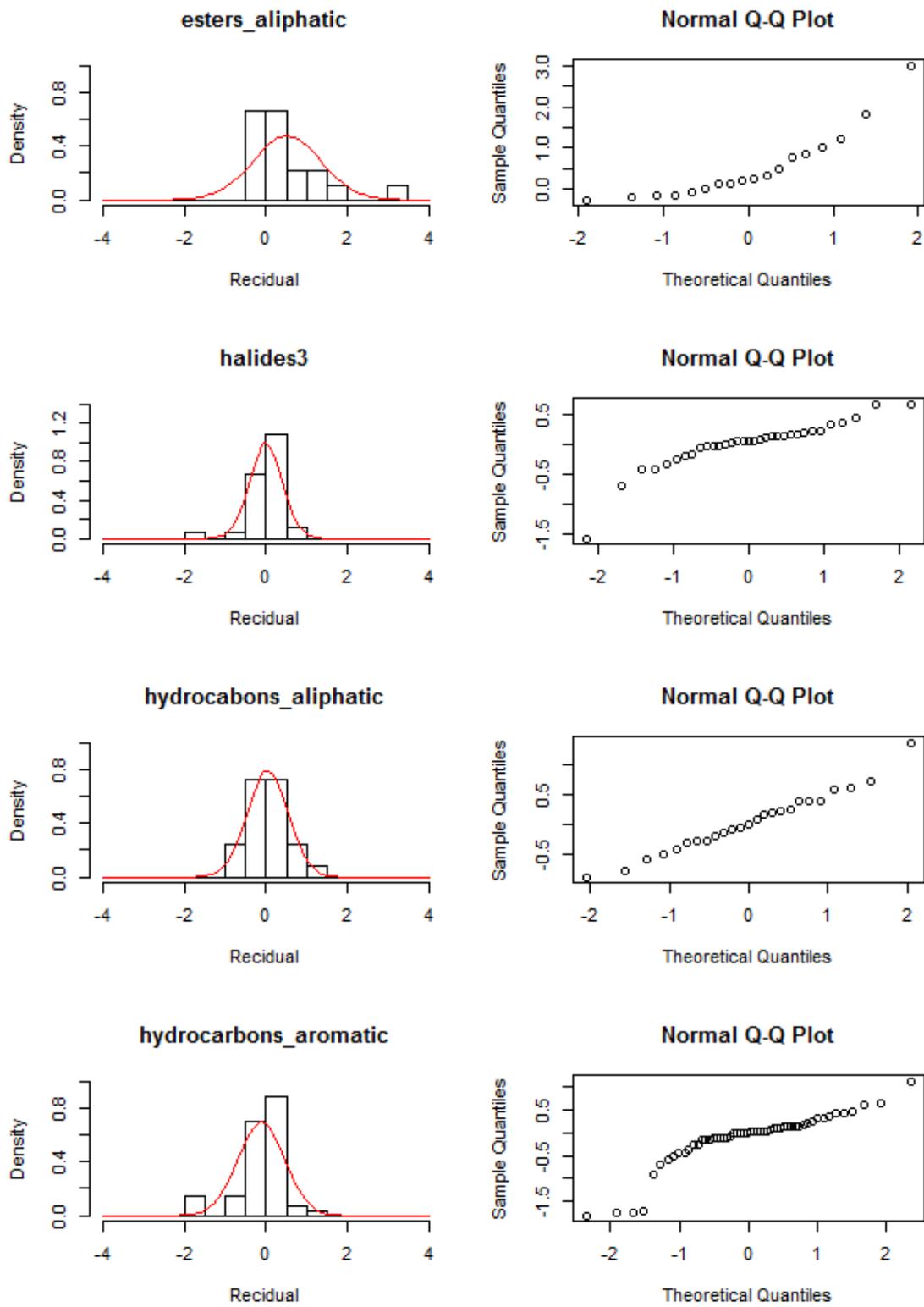


図 4-13 KATE ミジンの残差の度数分布及び正規確率プロット (3/4)

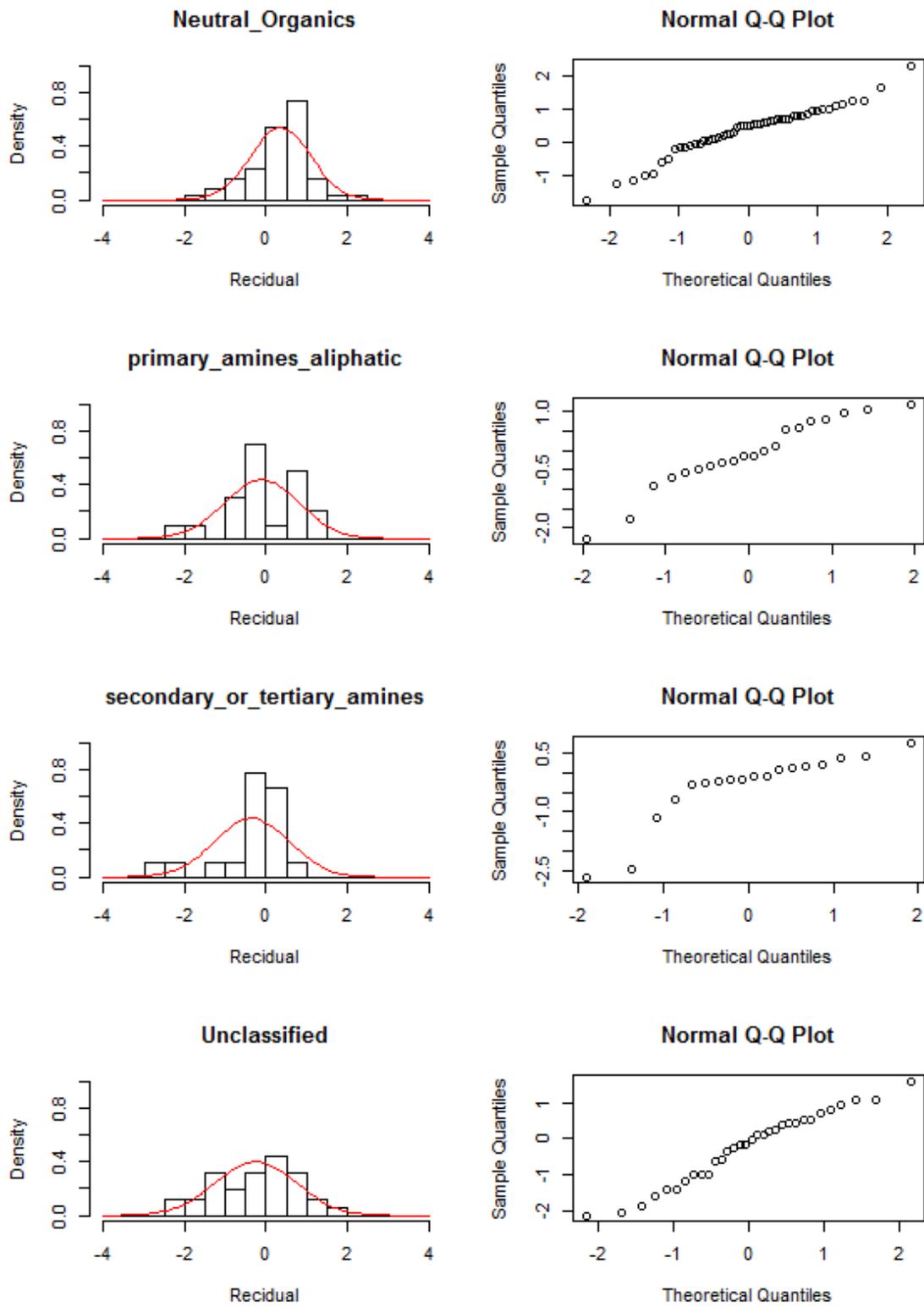


図 4-13 KATE ミジンの残差の度数分布及び正規確率プロット (4/4)

表 4-14 KATE ミジンコの残差の平均値, 標準偏差及び正規確率プロットの直線性(下線: 削除対象)

構造分類	平均値	標準偏差	度数分布が左右対称の釣鐘型	正規確率プロットの直線性
acids	0.088	0.70	○	○
Alcohols aliphatic	0.056	0.49	○	○
aldehydes	0.12	0.55	○	○
<u>amides or imides</u>	<u>0.30</u>	<u>0.88</u>	<u>×</u>	<u>○</u>
amines aromatic or phenols1	0.062	0.75	○	○
amines aromatic or phenols4	0.048	0.38	○	○
amines aromatic or phenols5	0.036	0.45	○	○
<u>conjugated systems1</u>	<u>-0.48</u>	<u>1.38</u>	<u>×</u>	<u>○</u>
<u>esters aliphatic</u>	<u>0.52</u>	<u>0.84</u>	<u>×</u>	<u>×</u>
halides3	-0.002	0.40	○	○
hydrocarbons aliphatic	0.041	0.50	○	○
hydrocarbons aromatic	-0.11	0.57	○	○
Neutral Organics	0.36	0.74	○	○
primary amines aliphatic	-0.097	0.91	○	○
<u>secondary or tertiary amines</u>	<u>-0.34</u>	<u>0.91</u>	<u>×</u>	<u>×</u>
Unclassified	-0.24	1.00	○	○

KATE ミジンコについて, 「amides or imides」「conjugated systems1」「esters aliphatic」及び「secondary_or_tertiary_amines」の残差の度数分布は左右対称の釣鐘型を示さず, 「esters aliphatic」は確率分布の平均も 0.52 と大きいため, これらの 4 分類は検討対象から除いた。

これら以外の構造分類は全て, 残差の度数分布がいずれも左右対称の釣鐘型を示した。正規確率プロットは「halides3」及び「hydrocarbons aromatic」は外れ値が認められたが, それらの値以外は全ての構造分類において直線性を示していたため正規性を仮定して検討を進めることとした。また, 確率分布の平均値はいずれも±0.5 の範囲内であった。

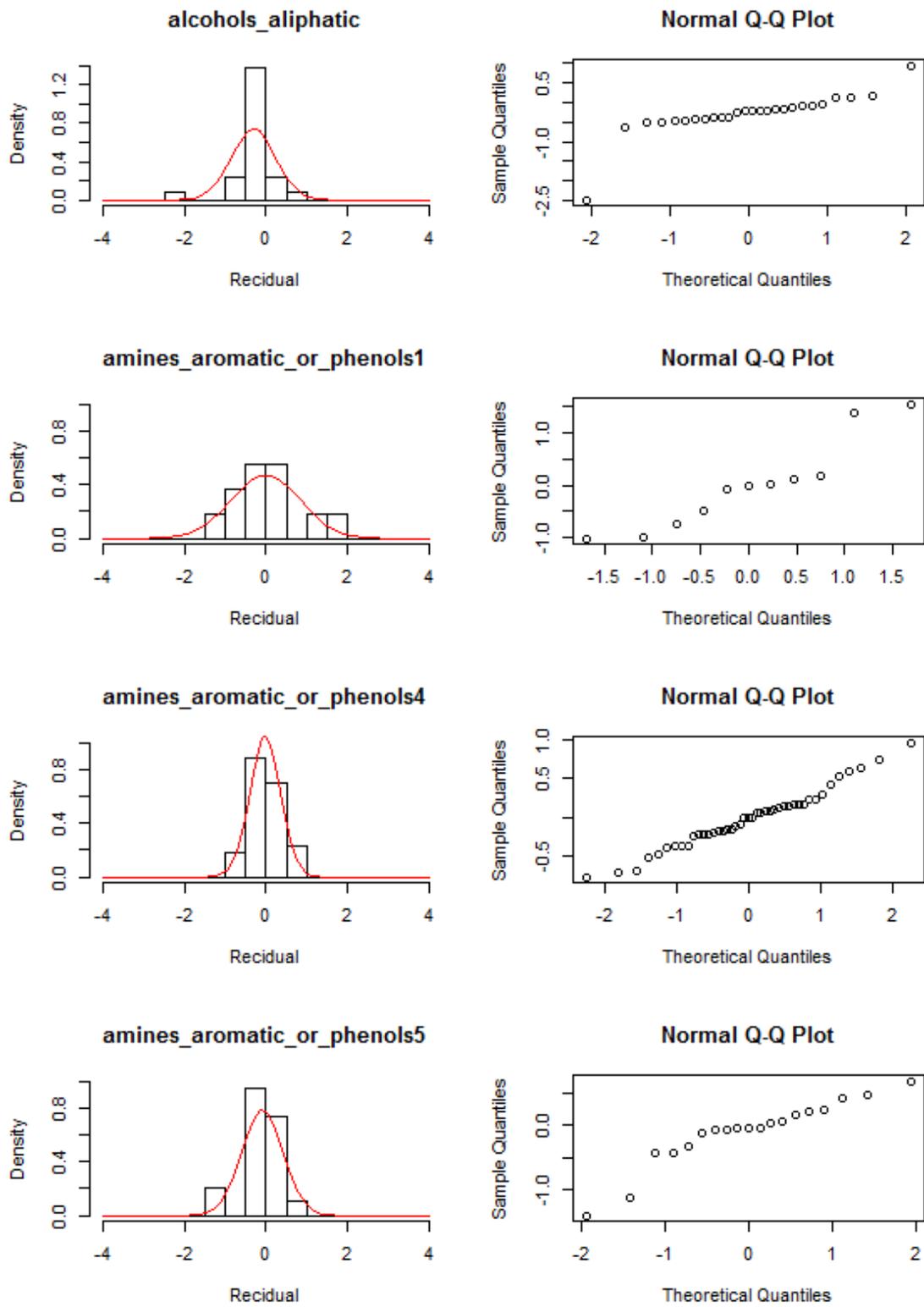


図 4-14 KATE 魚類の残差の度数分布及び正規確率プロット (1/3)

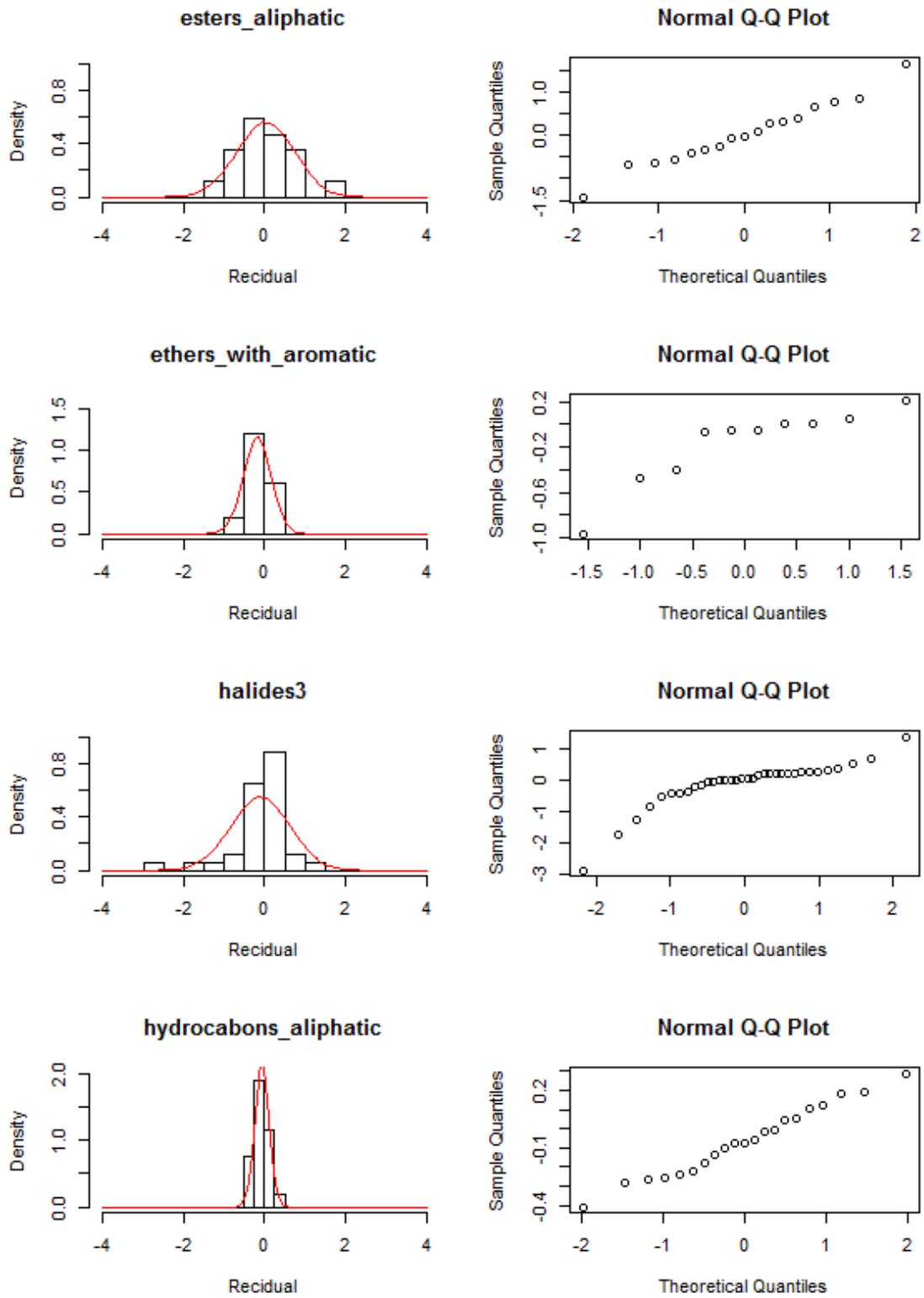


図 4-14 KATE 魚類の残差の度数分布及び正規確率プロット (2/3)

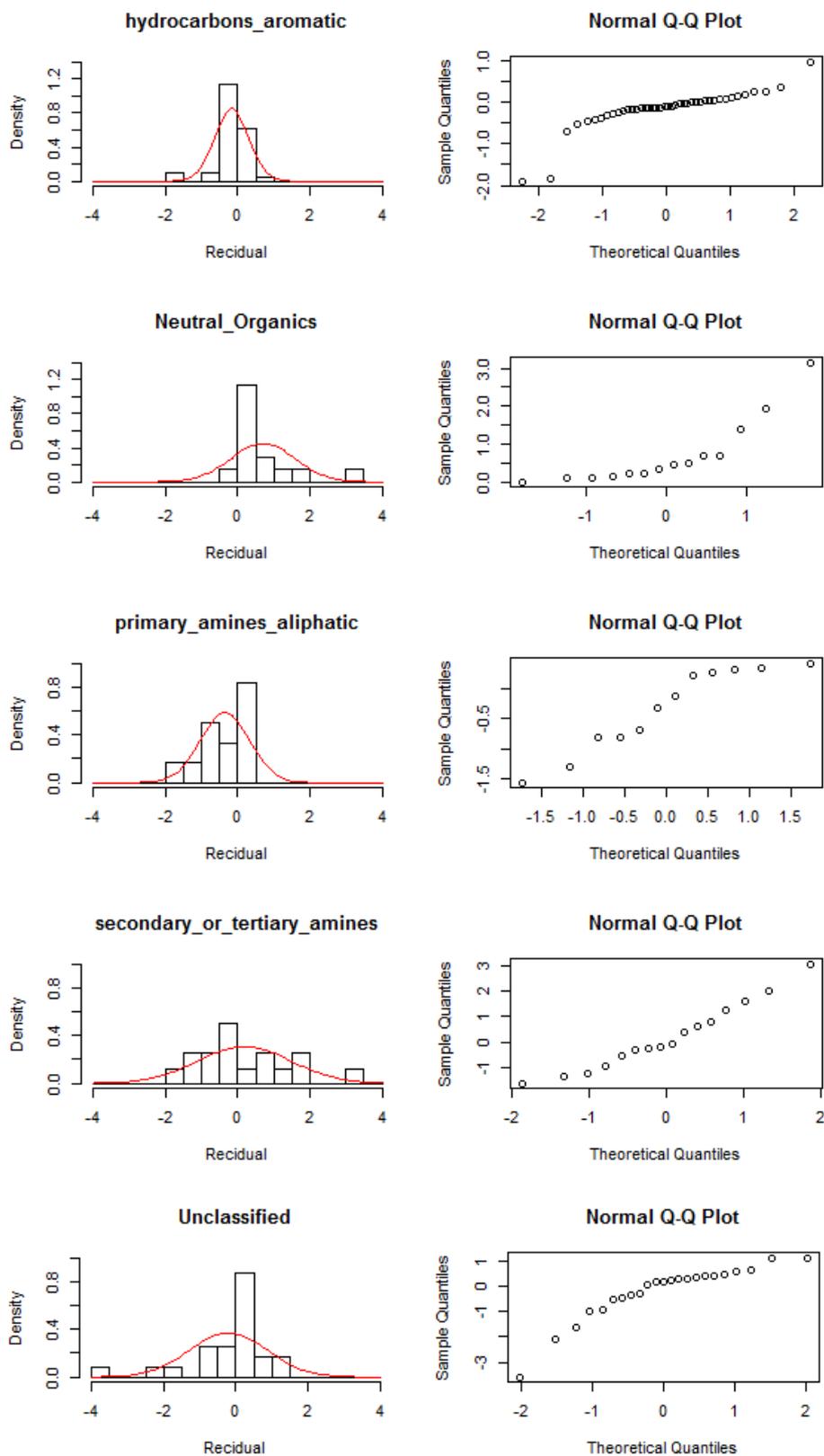


図 4-14 KATE 魚類の残差の度数分布及び正規確率プロット (3/3)

表 4-15 KATE 魚類の残差の平均値、標準偏差及び正規確率プロットの直線性(下線：削除対象)

構造分類	平均値	標準偏差	度数分布が左右対称の釣鐘型	正規確率プロットの直線性
alcohols aliphatic	-0.30	0.54	○	○
amines aromatic or phenols1	-0.0030	0.85	○	○
amines aromatic or phenols4	-0.02	0.38	○	○
amines aromatic or phenols5	-0.090	0.51	○	○
esters aliphatic	-0.028	0.71	○	○
ethers with aromatic	-0.18	0.34	○	○
halides3	-0.10	0.72	○	○
hydrocabons aliphatic	-0.063	0.18	○	○
hydrocarbons aromatic	-0.16	0.47	○	○
<u>Neutral Organics</u>	<u>0.71</u>	<u>0.89</u>	<u>×</u>	<u>×</u>
<u>primary amines aliphatic</u>	<u>-0.35</u>	<u>0.68</u>	<u>×</u>	<u>×</u>
secondary or tertiary amines	0.20	1.30	○	○
<u>Unclassified</u>	<u>-0.19</u>	<u>1.1</u>	<u>×</u>	<u>○</u>

KATE 魚類について、「Neutral Organics」「primary amines aliphatic」及び「Unclassified」の残差の度数分布は左右対称の釣鐘型を示さず、「Neutral Organics」は確率分布の平均も 0.71 と大きいため、これらの 3 分類は検討対象から除いた。

これら以外の構造分類は全て、残差の度数分布がいずれも左右対称の釣鐘型を示した。正規確率プロットは「alcohols_aliphatic」「halides3」及び「hydrocarbons aromatic」は外れ値が認められたが、それらの値を除くと全ての構造分類において直線性を示していたため正規性を仮定して検討を進めることとした。また、確率分布の平均値はいずれも ± 0.5 の範囲内であった。

以上から、ECOSAR 藻類においては 2 分類、ECOSAR ミジンコにおいては 3 分類、ECOSAR 魚類においては 4 分類、KATE ミジンコにおいては 12 分類、KATE 魚類においては 10 分類について正規性を仮定して平均値及び標準偏差を計算することにより残差の確率分布が作成できた。なお、これらの構造分類には ECOSAR 藻類の予測ができた 455 物質のうち 151 物質、ECOSAR ミジンコの予測ができた 604 物質のうち 223 物質、ECOSAR 魚類の予測ができた 521 物質のうち 230 物質、KATE ミジンコの予測ができた 583 物質のうち 362 物質、KATE 魚類の予測ができた 501 物質のうち 239 物質が該当する。

4.4.5.2 確率論的独立性の確認

確率分布を併用して用いる組み合わせの相関係数を表 4-16 に示す。いずれの組み合わせも相関係数が小さいことから、確率論的な独立性は否定されなかった。よって、これらの組み合わせを用いて NOEC を予測することは否定されないと判断した。

表 4-16 確率論的独立性を確認する確率分布の組み合わせの相関係数

種	確率分布 1	確率分布 2	相関係数
藻類	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差	-0.015
ミジンコ	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差 (アミン類)	-0.14
	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差 (アミン類以 外)	-0.13
	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差 (アミン類)	-0.045
	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差 (アミン類以 外)	-0.12
魚類	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{ECOSAR}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差	-0.31
	$\log_{10}(\text{EC50}_{\text{実測}})$ と $\log_{10}(\text{EC50}_{\text{KATE}})$ の残差	$\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿に おける残差	-0.40

4.4.6 まとめ

ECOSAR 藻類においては2分類, ECOSAR ミジンコにおいては3分類, ECOSAR 魚類においては4分類, KATE ミジンコにおいては12分類, KATE 魚類においては10分類について, 表 4-17 のとおり正規性を仮定して平均値及び標準偏差を計算することにより残差の確率分布が作成できた。これらは第3章で作成した急性毒性値から慢性毒性値を予測する際の残差の確率分布との確率論的独立性が否定されなかったため, これらの確率分布が併用可能であることが示された。

表 4-17 作成した残差の平均値及び標準偏差

QSAR モデル	予 測 対 象 (EC50)	構造分類	平均値	標準偏差
ECOSAR	藻類	Esters	0.37	0.86
		Neutral Organics	-0.26	0.91
	ミジンコ	Esters	-0.10	0.85
		Neutral_Organics	-0.42	1.04
		Phenols	0.02	0.68
	魚類	Aliphatic Amines	-0.47	1.02
		Esters	-0.17	0.68
		Neutral Organics	-0.34	0.96
		Phenols	-0.085	0.72
	KATE	ミジンコ	acids	0.088
alcohols_aliphatic			0.056	0.49
aldehydes			0.12	0.55
amines_aromatic_or_phenols1			0.062	0.75
amines_aromatic_or_phenols4			0.048	0.38
amines_aromatic_or_phenols5			0.036	0.45
halides3			-0.002	0.40
hydrocabons_aliphatic			0.041	0.50
hydrocarbons_aromatic			-0.11	0.57
Neutral_Organics			0.36	0.74
primary_amines_aliphatic			-0.097	0.91
Unclassified			-0.24	1.00
魚類			alcohols_aliphatic	-0.30
		amines_aromatic_or_phenols1	-0.0030	0.85
		amines_aromatic_or_phenols4	-0.02	0.38
		amines_aromatic_or_phenols5	-0.090	0.51
		esters_aliphatic	-0.028	0.71
		ethers_with_aromatic	-0.18	0.34
		halides3	-0.10	0.72
		hydrocabons_aliphatic	-0.063	0.18
		hydrocarbons_aromatic	-0.16	0.47
secondary_or_tertiary_amines		0.20	1.30	

QSAR 予測による残差の確率分布が決定できた構造分類については, 予測された急性毒性値から「QSAR 予測残差の確率分布」と「EC50 から NOEC への外挿の回帰式」及び「外挿残差の確率分布」を用いたモンテカルロシミュレーションを行うことで NOEC

を確率分布として導出できる。クロロホルムのみジンコに対する NOEC の導出を例とする。クロロホルムは ECOSAR ミジンコでは「Neutral Organics」に分類され EC50 の予測結果は 143.5mg/L であり、KATE ミジンコでは「halides3」に分類され EC50 の予測結果は 29mg/L である。これらの予測結果を常用対数に変換し、それぞれ作成した残差の確率分布に従って乱数を発生させて得られた残差を予測結果に加算することにより残差を考慮した $\log_{10}(\text{EC50})$ が得られる。この値に第 3 章で作成した式 4-1 の $\log_{10}(\text{EC50})$ から $\log_{10}(\text{NOEC})$ への外挿の回帰式を用いて $\log_{10}(\text{NOEC})$ を予測し、さらに式 4-1 の残差の確率分布に従って乱数を発生させて得られた残差を加算する。この一連の流れを 10,000 回繰り返すと図 4-15 のように $\log_{10}(\text{NOEC})$ が分布として得られる。ECOSAR ミジンコと KATE ミジンコの NOEC の 1, 10, 50, 90, 99 パーセンタイル値は表 4-18 のとおりであり、クロロホルムについては分布の範囲が狭い KATE ミジンコの方が不確実性が小さく NOEC を予測できていることがわかる。なお、クロロホルムのみジンコの NOEC の実測値は 6.3mg/L であり、それぞれの 59 パーセンタイル値, 78 パーセンタイル値にあたり範囲内に含まれていた。

式 4-1 ミジンコ EC50 からみジンコ NOEC の外挿 (アミン類以外)

$$\log_{10}(\text{NOEC}) = 0.818 \times \log_{10}(\text{EC50}) - 0.868 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.518

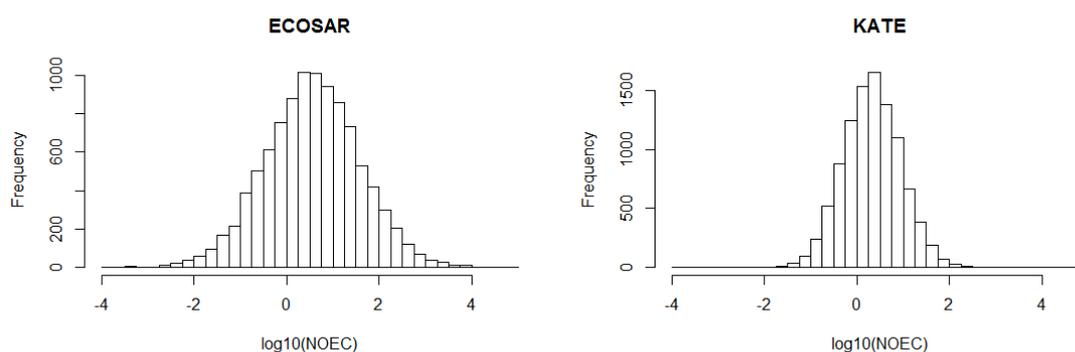


図 4-15 クロロホルムのみジンコ $\log_{10}(\text{NOEC})$ の度数分布

表 4-18 クロロホルムのみジンコの NOEC

	ECOSAR 予測結果から導出した NOEC(mg/L)	KATE 予測結果から導出した NOEC(mg/L)
1 パーセンタイル値	0.016	0.085
10 パーセンタイル値	0.18	0.34
50 パーセンタイル値	3.70	2.10
90 パーセンタイル値	70.0	12.9
99 パーセンタイル値	745.7	54.8

4.5 実測値との比較及び毒性値の外挿との併用の検討

4.5.1 対象物質

藻類, ミジンコ, 魚類の各栄養段階の全てにおいて NOEC 及び EC50 の両方が得られている化学物質から, 限度試験または最高用量で影響が認められていない化学物質を除いた 29 物質 (3.5.2 と同一物質) のうち, ECOSAR 又は KATE のいずれも予測が不可能な化学物質を除いた表 4-19 の 17 物質を対象とした。また, これらの化学物質は残差の

確率分布の作成におけるデータセットに含まれているため、データセットに含まれていない藻類・ミジンコ・魚類の3種のNOECのみが得られている表4-20の62物質についても同様に比較対象とした。

表4-19 対象物質及び予測可能なQSARモデル（データセットに含まれているもの）

CAS番号	物質名称	EA	ED	EF	KD	KF
62-53-3	アニリン				○	○
67-66-3	クロロホルム	○	○	○	○	○
78-87-5	1, 2-ジクロロプロパン	○	○	○	○	○
84-74-2	フタル酸ジ-n-ブチル	○	○	○		
87-86-5	ペンタクロロフェノール		○	○	○	○
92-52-4	ビフェニル	○	○	○	○	○
99-87-6	p-シメン	○	○	○	○	○
107-06-2	1, 2-ジクロロエタン	○	○	○	○	○
108-05-4	酢酸ビニル	○	○	○		
108-95-2	フェノール		○	○	○	○
111-30-8	グルタルアルデヒド				○	○
123-30-8	4-アミノフェノール		○	○		○
124-48-1	クロロジプロモメタン	○	○	○	○	○
127-18-4	テトラクロロエチレン				○	○
132-65-0	ジベンゾチオフェン	○	○	○	○	○
1806-26-4	p-オクチルフェノール		○	○	○	○
3380-34-5	5-クロロ-2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)フェノール (別名トリクロサン)		○	○		

(EA:ECOSAR 藻類, ED:ECOSAR ミジンコ, EF:ECOSAR 魚類, KD:KATE ミジンコ, KF:KATE 魚類)

表4-20 対象物質及び予測可能なQSARモデル（データセットに含まれていないもの）

CAS番号	物質名称	EA	ED	EF	KD	KF
60-29-7	ジエチルエーテル	○				
75-26-3	2-プロモプロパン	○				
75-34-3	1,1-ジクロロエタン	○				
82-68-8	ペンタクロロニトロベンゼン	○				
84-15-1	o-ターフェニル	○				
85-44-9	無水フタル酸			○		
85-68-7	フタル酸ブチルベンジル		○	○		
90-13-1	1-クロロナフタレン	○				
92-06-8	m-ターフェニル	○				
95-16-9	ベンゾチアゾール	○				
95-50-1	o-ジクロロベンゼン	○				
98-05-5	モノフェニルアルソン酸	○				

99-82-1	p-メンタン	○				
100-40-3	4-ビニル-1-シクロヘキセン	○				
100-54-9	3-シアノピリジン	○				
102-76-1	グリセリン=トリアセテート	○				
106-02-5	15-ペンタデカンオリド	○				
107-46-0	ヘキサメチルジシロキサン	○			○	
108-31-6	無水マレイン酸	○				
108-70-3	1,3,5-トリクロロベンゼン	○				
110-00-9	フラン	○				
111-03-5	2,3-ジヒドロキシプロピル-9-オクタデセノエート	○				
111-65-9	オクタン	○				
111-85-3	1-クロロオクタン	○				
112-41-4	ドデカ-1-エン				○	
115-70-8	2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール				○	
119-61-9	ベンゾフェノン		○		○	
120-61-6	テレフタル酸ジメチル	○				
123-35-3	1,6-オクタジエン, 7-メチル-3-メチレン-	○				
125-12-2	1, 7, 7-トリメチル-2-アセトキシ- ビシクロ [2・2・1] ヘプタン	○				
126-33-0	スルホラン	○				
126-92-1	2-エチルヘキシル硫酸ナトリウム	○				
129-00-0	ピレン	○				
138-86-3	p-メンタ-1,8-ジエン	○				
141-43-5	2-アミノエタノール				○	
141-53-7	ギ酸ナトリウム	○				
143-22-6	トリエチレングリコールモノブチルエーテル	○				
205-82-3	ベンゾ[j] フルオランテン	○				
298-07-7	ジ(2-エチルヘキシル)リン酸	○				
334-48-5	デカン酸				○	
541-73-1	m-ジクロロベンゼン	○				
544-01-4	イソアミルエーテル	○				
581-42-0	2,6-ジメチルナフタレン	○				
764-13-6	2,5-ジメチルヘキサ-2,4-ジエン	○				
882-33-7	二硫化ジフェニル <二硫化フェニル>	○				
1014-70-6	2,4-ビス(エチルアミノ)-6-メチルチオ-				○	

	1,3,5-トリアジン <シメトリン>					
1120-21-4	n-ウンデカン	○				
1222-05-5	4, 6, 6, 7, 8, 8-ヘキサメチル-1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロシクロペンタ [g] イソクロメン	○			○	
3452-97-9	3,5,5-トリメチル-1-ヘキサノール	○				
5405-58-3	アセトアルデヒドジヘキシルアセタール	○				
6165-51-1	1,4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼン	○				
6413-10-1	エチル-2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-アセテート	○				
6842-15-5	プロピレンテトラマー	○				
7452-79-1	エチル=2-メチルブチラート		○			
9002-93-1	ポリエチレングリコールモノ[4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル]エーテル	○				
9005-64-5	ソルビタンのドデカン酸モノエステルのポリ(オキシエチレン)誘導体		○			
25154-52-3	ノニルフェノール					○
34590-94-8	1 (又は2) - [2-メトキシ(メチル)エトキシ]プロパノール	○				
38640-62-9	ジイソプロピルナフタレン	○				
50512-35-1	ジイソプロピル-1,3-ジチオラン-2-インデンマロネート <イソプロチオラン>	○	○			
54464-57-2	1-(2, 3, 8, 8-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-オクタヒドロ-2-ナフチル)エタノン, 1-(2, 3, 8, 8-テトラメチル-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-2-ナフチル)エタノン及び1-(2, 3, 8, 8-テトラメチル-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-2-ナフチル)エタノンの混合物を主成分(80%以上)とする, 3-メチルペンタ-3-エン-2-オンと3-メチリデン-7-メチルオクター-1, 6-ジエンの反応生成物	○				
68912-13-0	3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-1H-インデニル=プロピオナート		○			

(EA:ECOSAR 藻類, ED:ECOSAR ミジンコ, EF:ECOSAR 魚類, KD:KATE ミジンコ, KF:KATE 魚類)

4.5.2 NOEC の導出及び実測値との比較

QSAR により予測した EC50 に、作成した表 4-16 の残差の確率分布に従って乱数を発生させて得た残差を加算する。残差を加算した EC50 を第 3 章で作成した EC50 から

NOEC への外挿の回帰式を用いて NOEC を予測し、外挿による残差の確率分布に従って乱数を発生させて得た残差を加算して残差を考慮した NOEC を導出する。ここまでの計算を 10,000 回繰り返すと残差を考慮した NOEC が 10,000 個導出されるため、それらの NOEC の 1 パーセンタイル値、5 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値を実測値の NOEC と比較する。第 3 章で作成した EC50 から NOEC への予測式及び残差の平均値及び標準偏差は式 4-2~4-5 のとおり。

式 4-2 藻類 EC50 から藻類 NOEC の外挿

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.996 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) - 0.823 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.450

式 4-3 ミジンコ EC50 からミジンコ NOEC の外挿 (アミン類以外)

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.818 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) - 0.868 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.518

式 4-4 ミジンコ EC50 からミジンコ NOEC の外挿 (アミン類)

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 1.077 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) - 1.421 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.695

式 4-5 魚類 EC50 から魚類 NOEC の外挿

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.855 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 1.006 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.580

4.5.4 結果及び考察

4.5.4.1 NOEC の導出及び実測値との比較

導出した NOEC の 1 パーセンタイル値、5 パーセンタイル値及び 10 パーセンタイル値を実測値の NOEC と QSAR モデル別・種別に比較した結果を図 4-16 及び図 4-17 に示す。図 4-16 は残差の分布を作成したデータセットに含まれている化学物質であり、図 4-17 は含まれていない化学物質である。x 軸は NOEC の実測値、y 軸は QSAR 予測値から導出した NOEC を示している。また、散布図の対角線より上側は実測値より過小評価、下側は実測値より過大評価 (安全側) を表している。

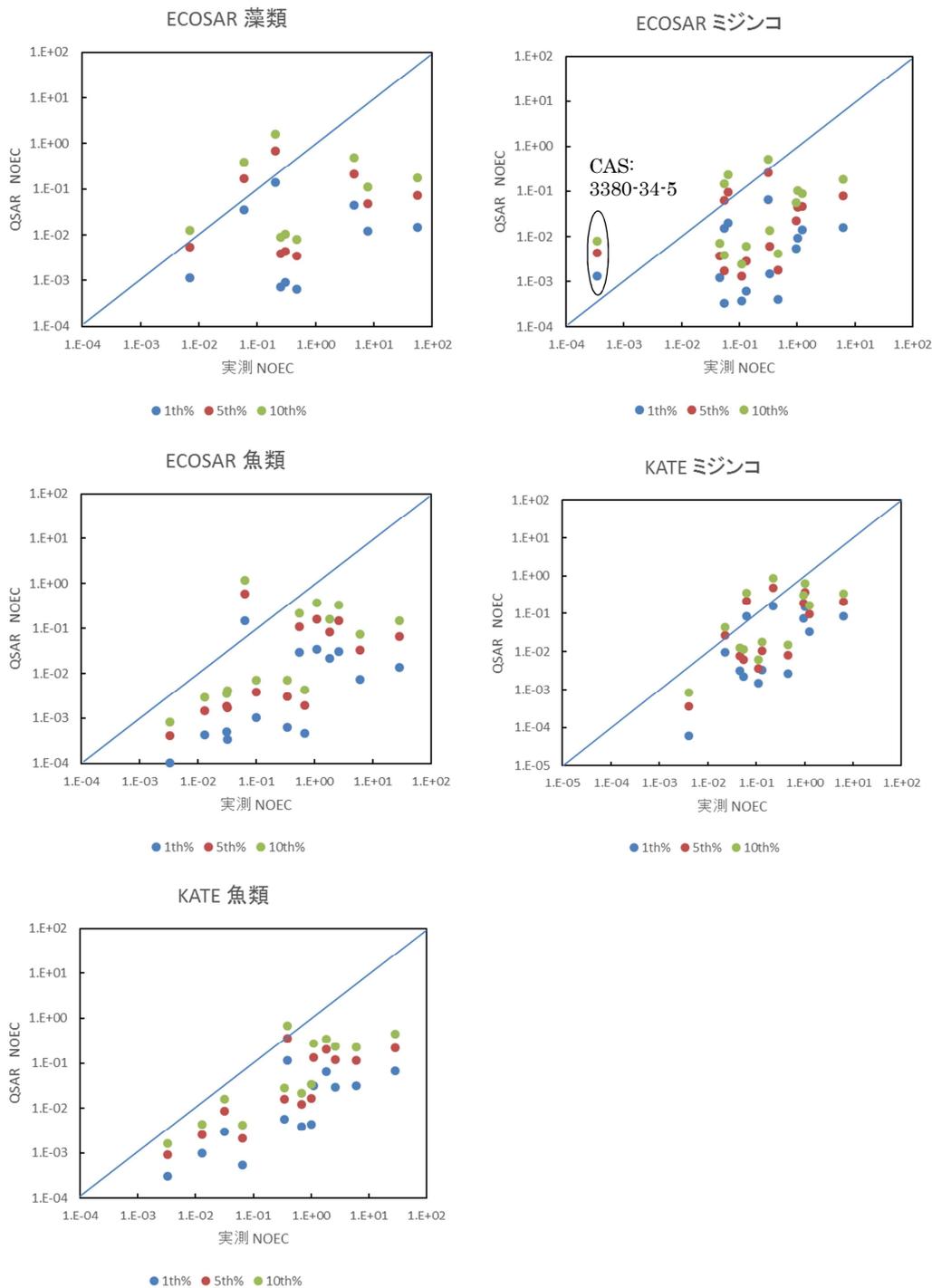


図 4-16 QSAR を用いて導出した NOEC と実測値の NOEC との比較 (データセットに含まれているもの)

図 4-16 について、大半の化学物質が対角線より下側に位置しており、安全側に予測できていた。過小評価となった化学物質のうち、CAS3380-34-5 の「5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール (別名トリクロサン)」の ECOSAR ミジンコが最も実測値の NOEC より大きく NOEC が予測され、1 パーセンタイル値では実測

値の 3.84 倍, 5 パーセンタイル値では 12.61 倍, 10 パーセンタイル値では 23.52 倍であった。トリクロサンは殺生物剤であり, ミジンコの NOEC が 0.00034mg/L と毒性が強いため過小評価になったと考えられる。

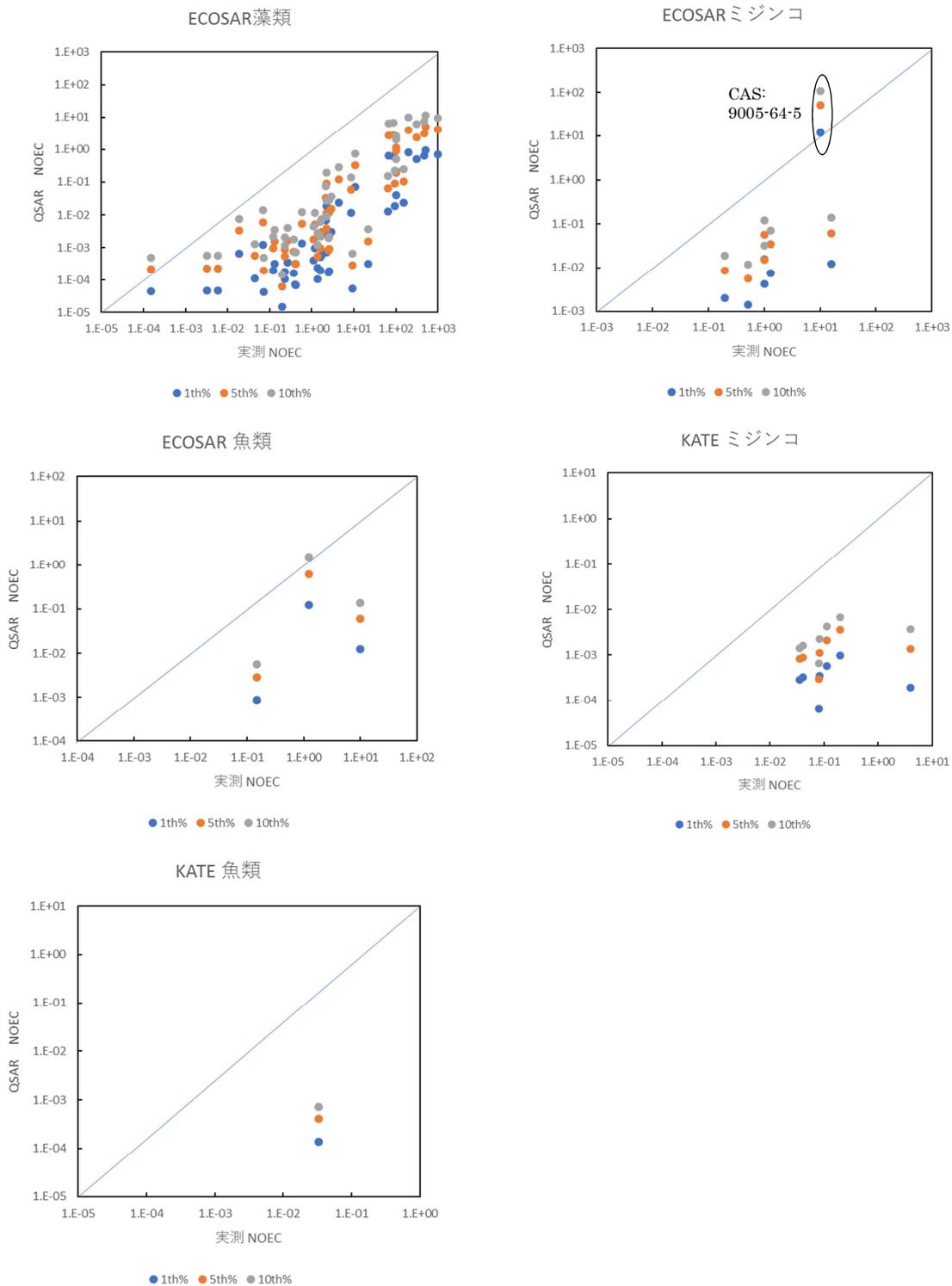


図 4-17 QSAR を用いて導出した NOEC と実測値の NOEC との比較 (データセットに含まれていないもの)

図 4-17 についても図 4-16 と同様に大半の化学物質が対角線より下側に位置しており、安全側に予測できていた。過小評価となった化学物質のうち、CAS 9005-64-5 の「ソルビタンのドデカン酸モノエステルのポリ（オキシエチレン）誘導体」の ECOSAR ミジンコが最も実測値の NOEC より大きく NOEC が予測され、1 パーセント値では実測値の 1.2 倍、5 パーセント値では 5.5 倍、10 パーセント値では 10.6 倍であった。この化学物質は界面活性作用を持つ化学物質であるため logPow を用いた QSAR による予測では精度が低かったと考えられる。

以上のとおり、残差の確率分布の作成時のデータセットに含まれていた化学物質のみならず、含まれていない化学物質についても多くの化学物質が安全側に予測できていた。また、実測値の NOEC より大きく NOEC が予測された化学物質についても、1 パーセント値を採用することで実測値の 5 倍以内に収まっていた。安全側を仮定した QSAR の活用の前提及び第 3 章の検討では NOEC の分布の 1 パーセント値を採用することが妥当であったこととの整合を考慮すると、1 パーセント値を採用することが適当であると考えられる。

4.6 第 4 章まとめ

本章では、QSAR の線形モデルにより予測された毒性値と、予測の残差の確率分布を用いて NOEC を確率分布として得る方法を検討した。まず、EC50 の実測値が得られている化学物質について、生態影響の代表的な QSAR モデルである ECOSAR 及び KATE を用いて EC50 の予測を行い、QSAR の予測による不確実性にあたる予測と実測値の残差の分布を導出した。なお、QSAR の線形モデルは構造分類別に作成されていることから、構造分類別に予測残差の分布を導出した。その結果、ECOSAR 藻類においては 2 分類、ECOSAR ミジンコにおいては 3 分類、ECOSAR 魚類においては 4 分類、KATE ミジンコにおいては 12 分類、KATE 魚類においては 10 分類について、残差について正規性を仮定した確率分布が決定できた。

これらの確率分布については第 3 章で作成した EC50 から NOEC を予測する際の残差の確率分布との確率的独立性は否定されなかった。これにより、これらの確率分布が併用可能であることが示された。そのため、QSAR で予測した EC50 には予測の残差、EC50 から予測した NOEC にも同様に予測の残差をそれぞれ考慮した NOEC を分布として導出することが可能であることが示された。

そこで、ECOSAR 及び KATE を用いて EC50 を予測し、その残差の確率分布と EC50 から NOEC への回帰式及びその残差の確率分布を用いたモンテカルロシミュレーションにより導出した NOEC の分布の 1 パーセント値、5 パーセント値及び 10 パーセント値と、実測値の NOEC の比較により、本手法の精度を確認した。その結果、大半の化学物質について実測値より安全側に予測されており、第 3 章と同じく 1 パーセント値を採用した場合、過小評価を極力抑えられることが示された。

以上から、本手法を用いることで、毒性値が全く得られていない化学物質について QSAR による予測結果を用いることで、不確実性を考慮した評価が可能になることができた。また、毒性値が得られている化学物質についても QSAR による予測結果を併用することで不確実性の削減に有効であることと考えられる。さらに、本手法は NOEC を分布として表現することにより視覚的に多くの情報を評価者に与えるメリットがある。例えば、QSAR を用いて導出した NOEC の分布と毒性値の外挿による NOEC の分布が極端に離れている場合に、QSAR の予測結果の精査が必要であると判断することが

可能となる。

化審法における QSAR 利用の検討の方針である「データが不足している場合には安全側の仮定を置きつつ、①有害性を過小又は過大に評価しないこと。②効率的なリスク評価の実施に貢献すること等を念頭に検討を行う。」への本手法の対応を考えると、データが不足している場合はより安全側に評価される仕組みであり、毒性値や QSAR の予測結果の数の増加につれて不確実性が削減され真値に近づくため過小又は過大に評価されすぎることの防止でき、NOEC を分布として表現することで多くの情報を評価者に与えて効率的なリスク評価の実施につながると考えられるため、これらの条件を満たしていると思われる。

今後の課題として、本検討で作成できた残差の確率分布は ECOSAR 及び KATE において用意された構造分類の一部のみであるため、適用範囲な構造分類の拡大が必要となる。また、残差の確率分布の作成にはサンプル数が少ない構造分類があり、分布の精度が低い可能性がある。適用範囲の拡大及び精度の向上には QSAR の回帰式の作成時の予測残差を用いることが理想であるため、今後の QSAR の開発においては QSAR の予測による不確実性に当たる残差に関する情報が提供されることが望まれる。また、農薬や医薬品などの特異な生理活性を持つ化学物質については、毒性の予測において、実際の毒性試験の結果と QSAR 予測値に大きな差異が生じる懸念が指摘されている(若林, 2003)。実際に本検討においても殺生物剤であるトリクロサンについて過小評価されていた。このように QSAR による予測が困難な化学物質に関する情報の整備も必要であると思われる。さらに、本検討で対象とした QSAR モデルである ECOSAR 及び KATE はいずれも $ogPow$ との単相関により予測を行うモデルであるため、他の多変量モデルなどと併用することにより不確実性の削減が期待される。

【参考文献】

- Daniel T. S., Ronald J. S., Thomas W. F.(2002)A framework for prioritizing fragrance materials for aquatic risk assessment, *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 21, No. 6, pp. 1301-1308
- Hans S., David J. J., Christian J., Wilson R.A., Brain K.R. Solomon(2003) Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening, *Toxicology Letters* 144 (2003) 383-395
- Klimisch H.J., Andreae E., Tillmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data, *Reg.Tox. and Pharm.* 25:1-5
- Peter R., Maurizio S., Martina D., Dietmar W., Thomas K.(2008) ECOSAR model performance with a large test set of industrial chemicals, *Chemosphere* 71 1986-1995
- Verhaar H.J.M., Leeuwen C.J., Hermens J.L.M.. (1992)Classifying environmental pollutants. 1. Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity. *Chemosphere* 25:471-491.
- 環境省(2007)第69回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会資料1,魚類及び甲殻類の急性毒性に係るQSARモデルの開発と活用について, <http://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-69b.html>
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2010)スクリーニング評価の基本的な考え方
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2011a) 生態影響に関する優先度判定案,, http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/102_05_00.pdf.
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2011b) 化審法における生態影響に関する有害性データの信頼性評価等について, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria04.pdf

- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2012a) 生態影響に関する優先度判定案，
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/113_01_04_01.pdf.
- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2012b) 生態影響に関する優先度判定案，
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/118_02_04.pdf.
- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2013a) 生態影響に関する優先度判定案(訂正版)，
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_04_02.pdf.
- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2013b) 生態影響に係る優先度「中」区分からの
優先評価化学物質選定について，
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_05_04.pdf.
- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2014a) 生態影響に関する優先度判定案，
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_02.pdf.
- 経済産業省，厚生労働省，環境省(2014b) 生態影響に関する優先度判定（案）：新たに
評価単位を設定したもの，
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_03.pdf.
- 国立環境研究所(2011) KATE on NET 2011 生態毒性予測システム「KATE2011」イ
ンターネット版操作マニュアル，
https://kate.nies.go.jp/nies/doc/KATEmanual_net2011.pdf
- 間瀬茂，神保雅一，鎌倉稔成，金藤浩司(2004) 工学のためのデータサイエンス入門，
株式会社数理工学社，P17
- 林彬勤，山田千恵，吉田喜久雄(2011)化学物質の生態毒性情報の取得におけるイン
シリコ推定手法の現状と課題，日本リスク研究学会誌 21(1):23-31
- 若林明子(2003) 化学物質と生態毒性(改訂版)，丸善株式会社，167-186pp.

別添 2

CAS番号 62-53-3

物質名称 アニリン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	110	3.7
ミジンコ	0.08	0.004
魚類	10.6	0.39

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	KATE	amines aromatic or phenols1	0.49	0.062	0.75	赤
	ECOSAR	-	-	-	-	黒
魚類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
	KATE	amines aromatic or phenols5	140	-0.09	0.51	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.556	0.693	0.170	0	0.751	緑
	ミジンコ→藻類	0.556	0.804	0.214	0	0.809	橙
	藻類→魚類	0.536	0.609	0.408	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.883	-0.014	0	0.783	青
	ミジンコ→魚類	0.666	0.796	0.339	0	0.608	橙
	魚類→ミジンコ	0.666	0.837	-0.067	0	0.623	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.266	0.449	-0.438	0	0.920	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.266	0.598	0.397	0	1.062	桃
	藻類→魚類	0.306	0.458	-0.476	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.306	0.699	0.213	0	1.114	灰
	ミジンコ→魚類	0.408	0.687	-0.037	0	0.840	桃
	魚類→ミジンコ	0.408	0.614	-0.467	0	0.794	灰

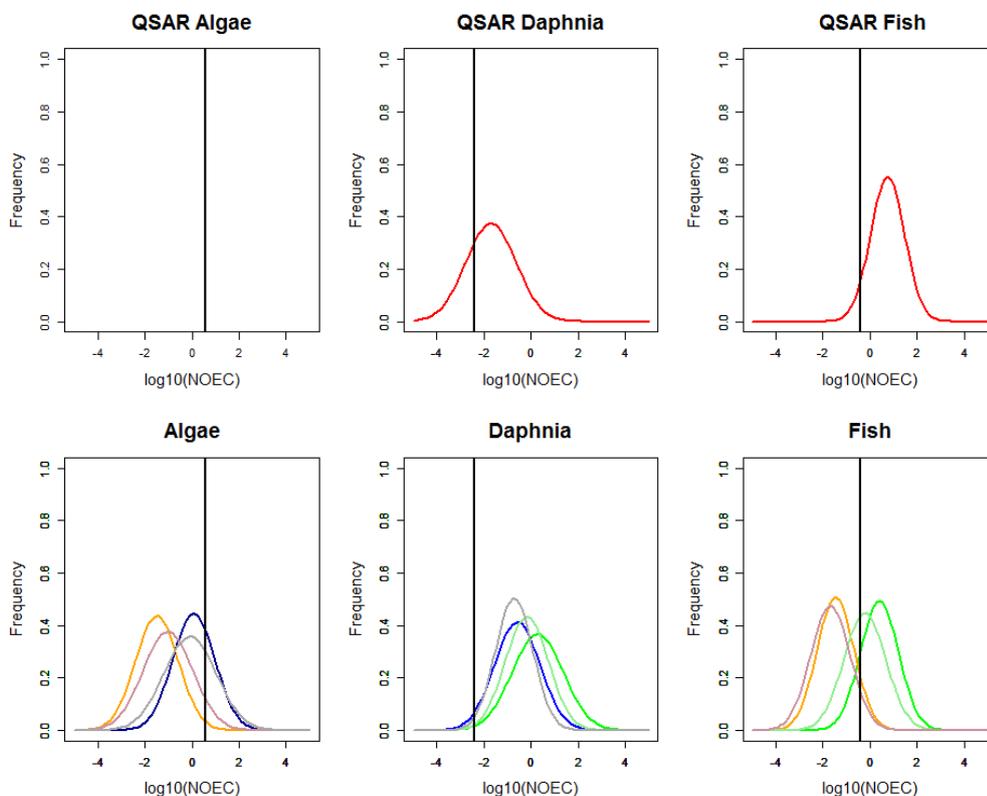


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 67-66-3
 物質名称 クロロホルム

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	13.3	0.059
ミジンコ	79	6.3
魚類	1.24	2.6

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	89	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	143.452	-0.42	1.04	黒
	KATE	halides3	29	-0.002	0.4	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	264.067	-0.34	0.96	黒
	KATE	halides3	68	-0.1	0.72	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.688	0.167	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.797	0.226	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.537	0.608	0.410	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.537	0.886	-0.017	0	0.783	青
	ミジンコ→魚類	0.667	0.795	0.346	0	0.606	橙
	魚類→ミジンコ	0.667	0.839	-0.076	0	0.623	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.267	0.452	-0.451	0	0.923	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.267	0.596	0.408	0	1.060	桃
	藻類→魚類	0.333	0.475	-0.506	0	0.878	薄緑
	魚類→藻類	0.333	0.730	0.278	0	1.088	灰
	ミジンコ→魚類	0.367	0.651	-0.040	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.367	0.587	-0.545	0	0.816	灰

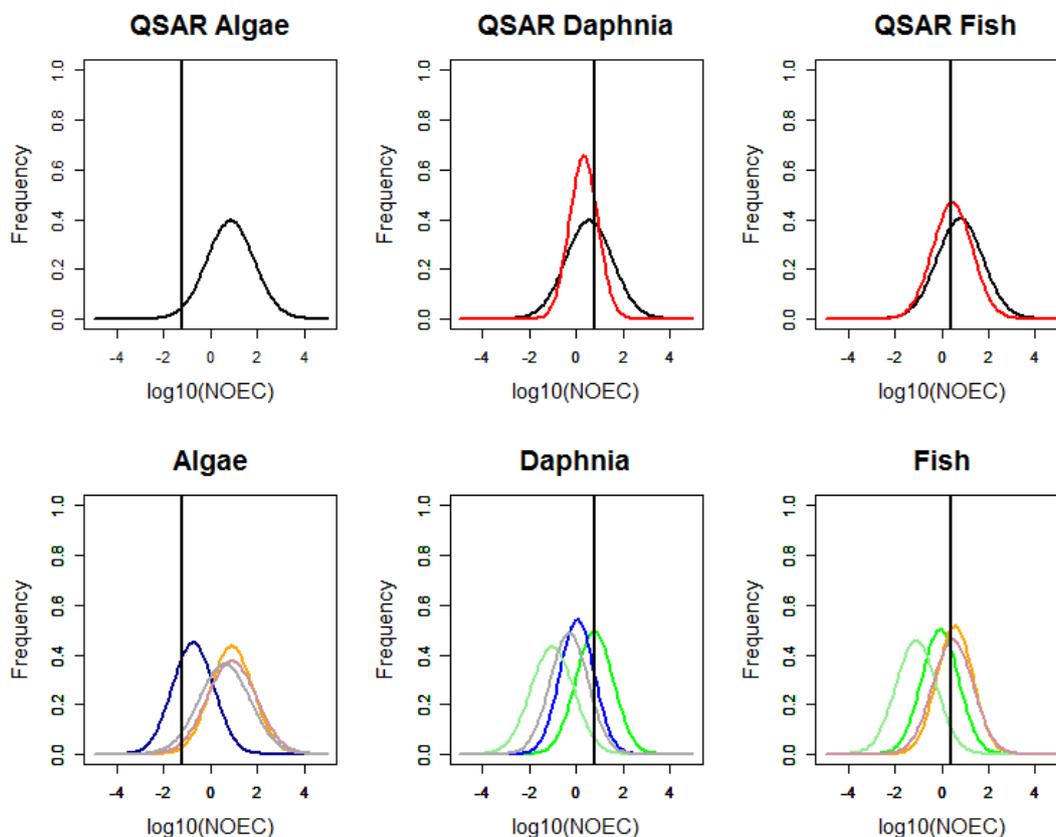


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 78-87-5
 物質名称 1,2-ジクロロプロパン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	123	7.95
ミジンコ	29.5	0.96
魚類	127	6

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	26.39	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	32.212	-0.42	1.04	黒
	KATE	halides3	26	-0.002	0.4	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	55.44	-0.34	0.96	黒
	KATE	halides3	62	-0.1	0.72	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.225	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.534	0.606	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.534	0.883	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.447	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.397	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.297	0.447	-0.499	0	0.895	薄緑
	魚類→藻類	0.297	0.697	0.222	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.370	0.634	-0.075	0	0.850	桃
	魚類→ミジンコ	0.370	0.607	-0.508	0	0.832	灰

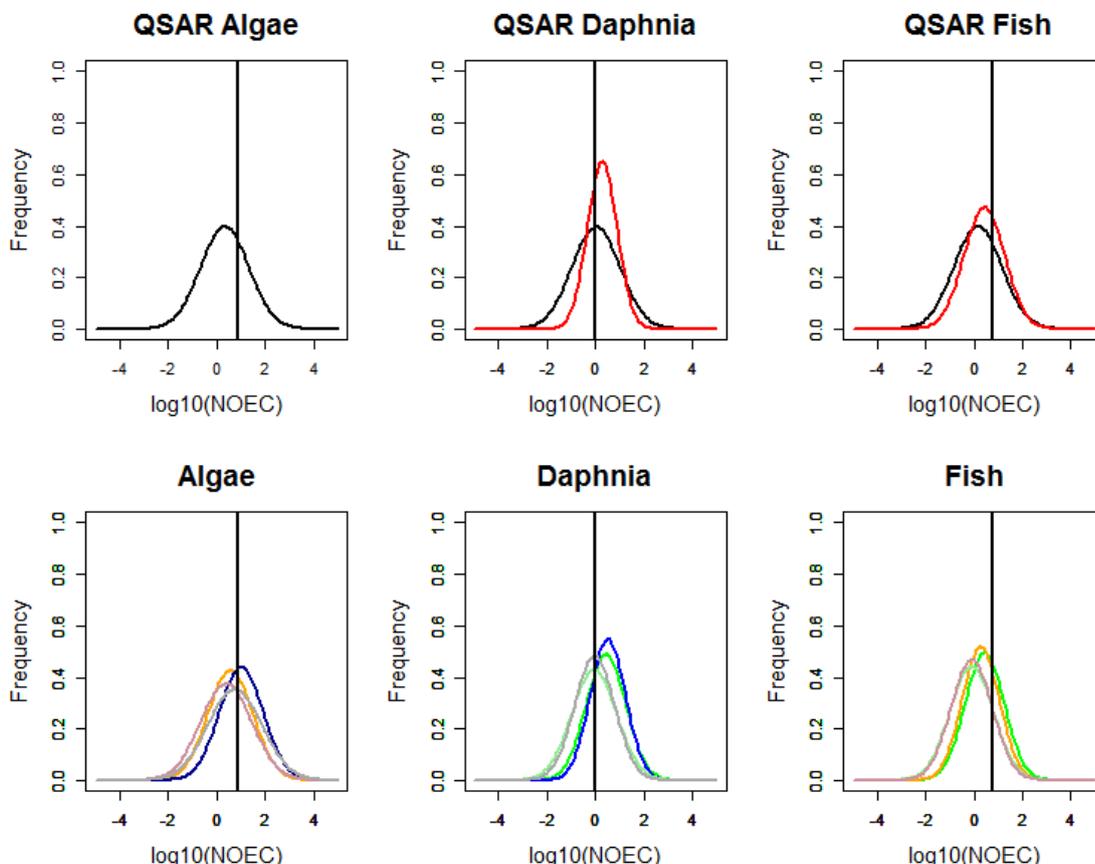


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 84-74-2
 物質名称 フタル酸ジ-n-ブチル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	2.52	0.3
ミジンコ	2.99	0.33
魚類	0.48	0.1

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Esters	0.492	0.37	0.86	黒
ミジンコ	ECOSAR	Esters	1.749	-0.1	0.85	黒
	KATE	-	-	-	-	赤
魚類	ECOSAR	Esters	1.113	-0.17	0.68	黒
	KATE	-	-	-	-	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.795	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.606	0.411	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.536	0.886	-0.016	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.663	0.791	0.347	0	0.610	橙
	魚類→ミジンコ	0.663	0.838	-0.073	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.590	0.401	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.305	0.456	-0.474	0	0.902	薄緑
	魚類→藻類	0.305	0.700	0.227	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.386	0.654	-0.024	0	0.854	桃
	魚類→ミジンコ	0.386	0.612	-0.519	0	0.827	灰

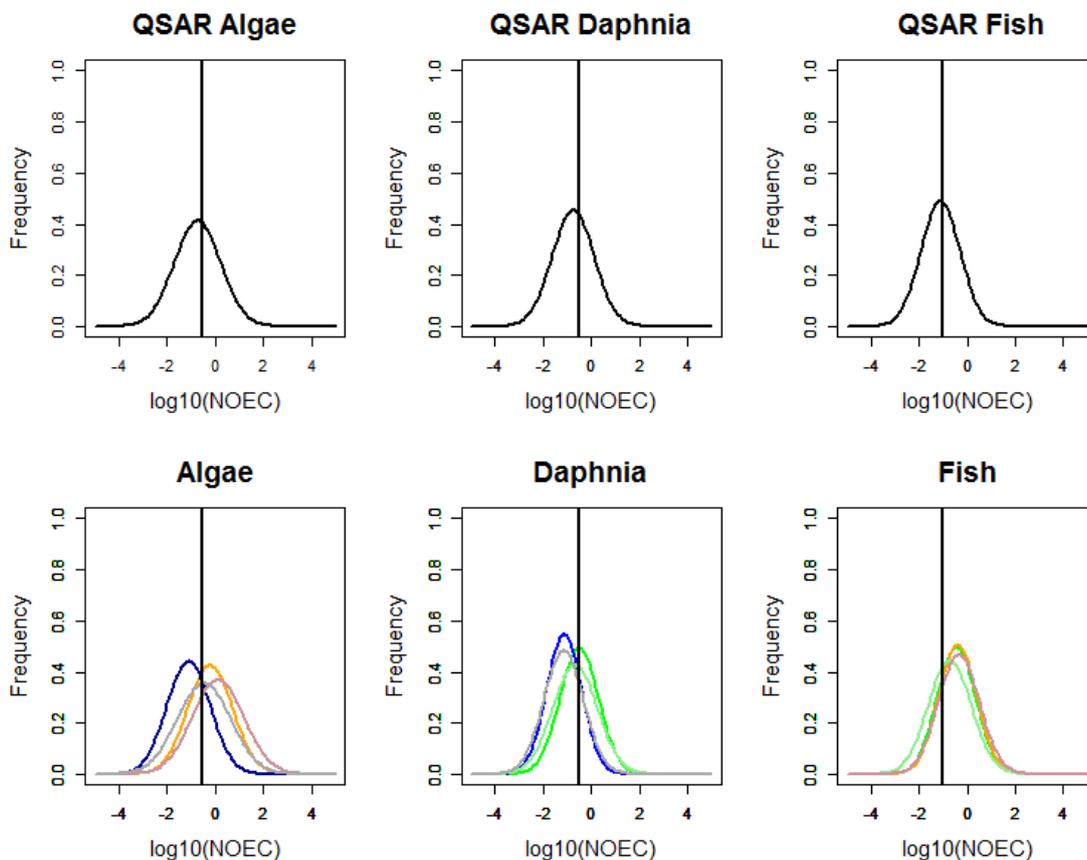


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 87-86-5
 物質名称 ペンタクロロフェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.86	0.1
ミジンコ	0.11	0.046
魚類	0.19	0.013

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	Phenols	0.393	0.02	0.68	黒
	KATE	amines aromatic or phenols4	0.44	0.048	0.38	赤
魚類	ECOSAR	Phenols	0.386	-0.085	0.72	黒
	KATE	amines aromatic or phenols4	0.29	-0.02	0.38	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.687	0.172	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.797	0.224	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.605	0.412	0	0.648	緑
	魚類→藻類	0.535	0.886	-0.016	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.660	0.791	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.660	0.836	-0.069	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.260	0.446	-0.443	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.260	0.588	0.400	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.300	0.448	-0.462	0	0.892	薄緑
	魚類→藻類	0.300	0.702	0.226	0	1.118	灰
	ミジンコ→魚類	0.379	0.639	-0.030	0	0.847	桃
	魚類→ミジンコ	0.379	0.616	-0.510	0	0.831	灰

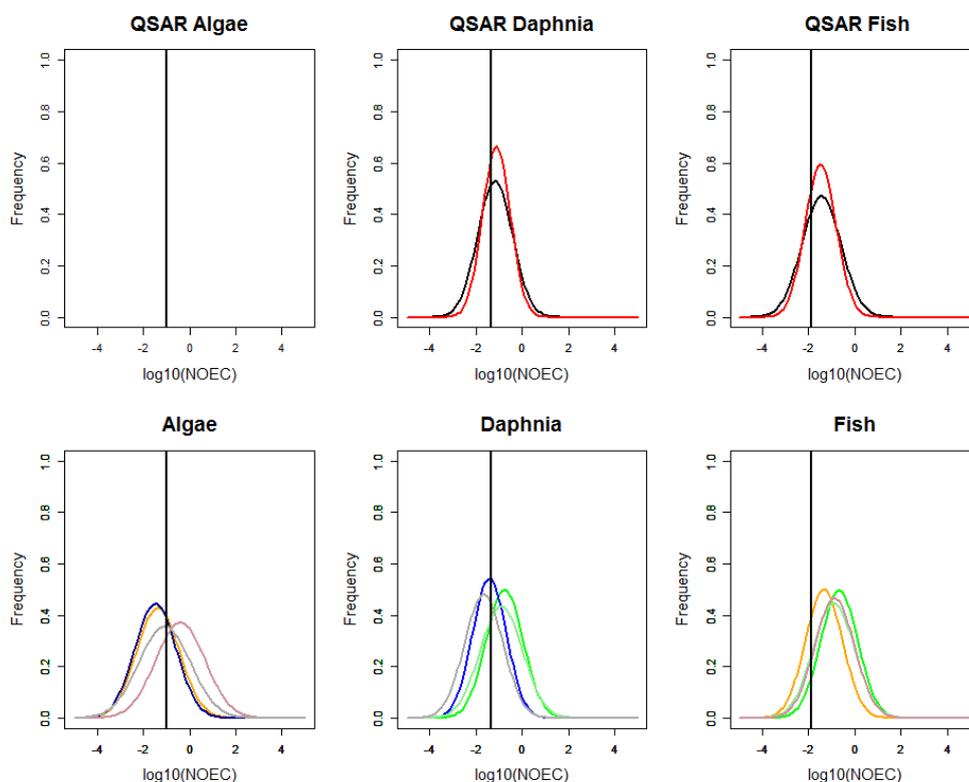


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 92-52-4
 物質名称 ビフェニル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.78	0.007
ミジンコ	1.4	0.13
魚類	3.9	0.34

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	3.257	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	2.236	-0.42	1.04	黒
	KATE	hydrocarbons aromatic	1.4	-0.11	0.57	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	3.348	-0.34	0.96	黒
	KATE	hydrocarbons aromatic	3.7	-0.16	0.47	赤

区分		傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.795	0.227	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.608	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.883	-0.010	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.450	-0.447	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.587	0.404	0	1.060	桃
	藻類→魚類	0.480	-0.497	0	0.891	薄緑
	魚類→藻類	0.703	0.269	0	1.078	灰
	ミジンコ→魚類	0.648	-0.047	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.608	-0.505	0	0.832	灰

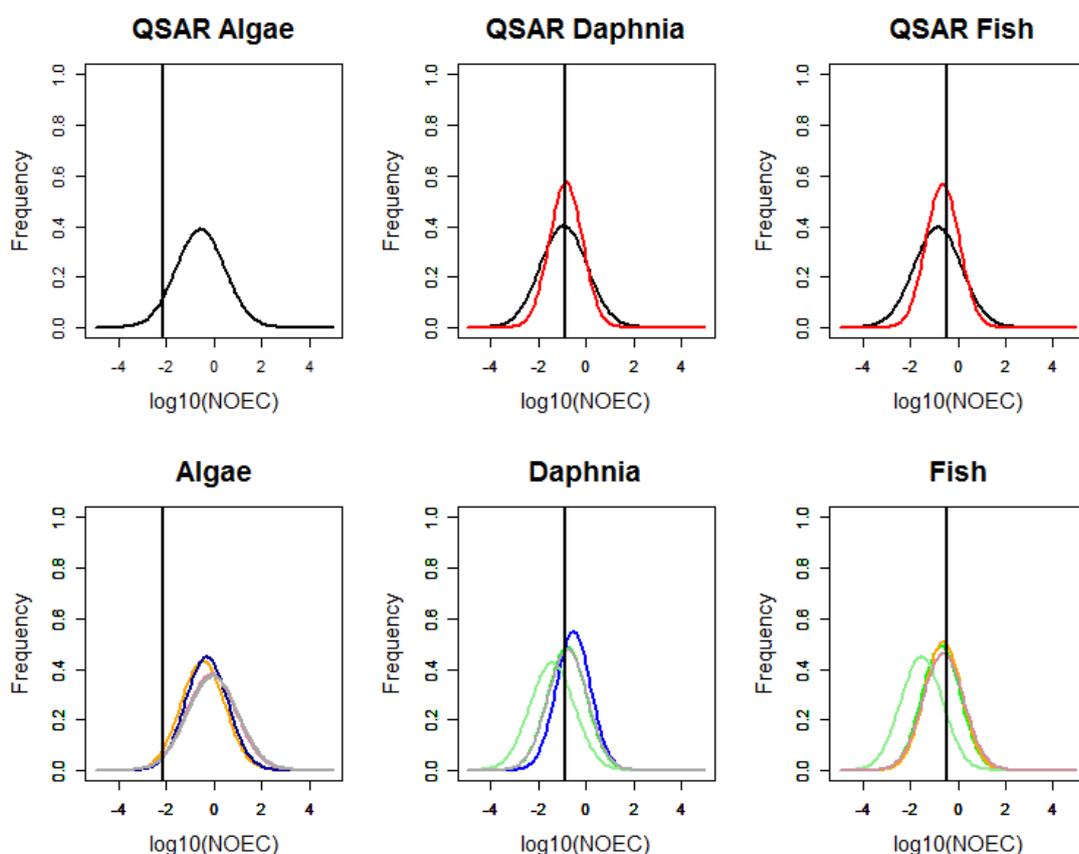


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 99-87-6
 物質名称 p-シメン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	5.8	0.48
ミジンコ	1.9	0.46
魚類	2	0.69

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	1.936	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	1.213	-0.42	1.04	黒
	KATE	hydrocarbons aromatic	1.1	-0.11	0.57	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	1.776	-0.34	0.96	黒
	KATE	hydrocarbons aromatic	2.9	-0.16	0.47	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.688	0.169	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.796	0.225	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.409	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.884	-0.014	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.590	0.401	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.308	0.458	-0.489	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.308	0.703	0.237	0	1.116	灰
	ミジンコ→魚類	0.378	0.647	-0.047	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.378	0.605	-0.515	0	0.831	灰

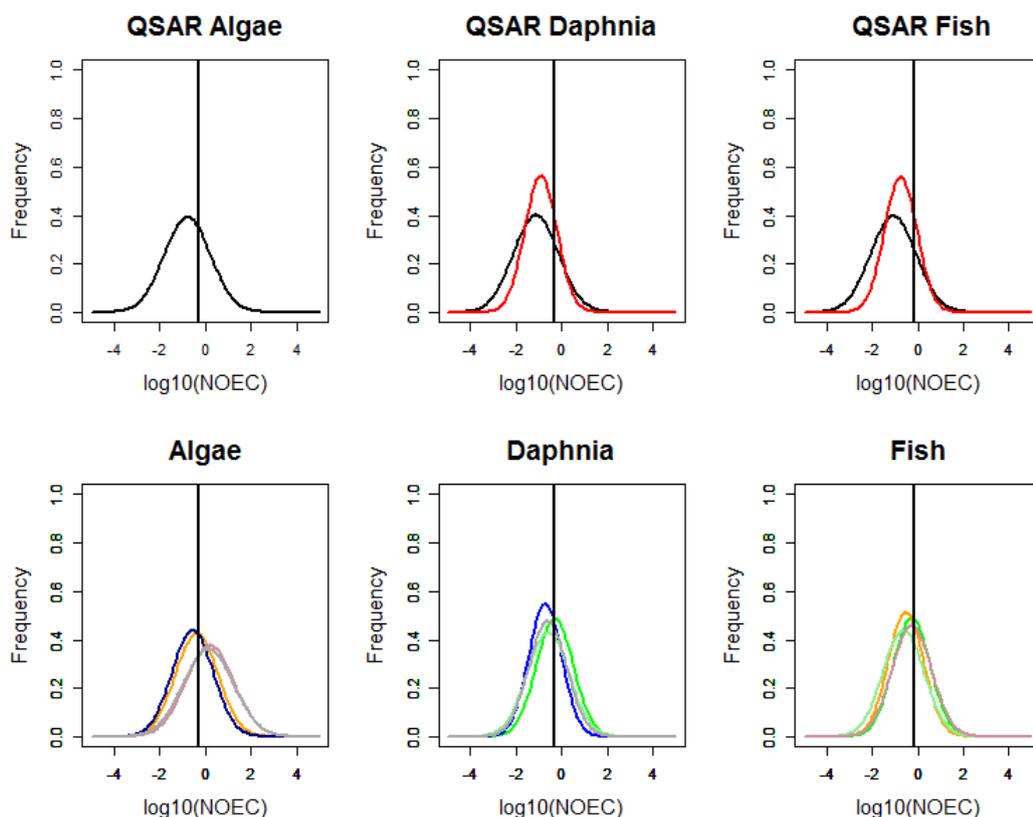


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 107-06-2
 物質名称 1,2-ジクロロエタン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	230	55
ミジンコ	99.4	1.02
魚類	118	29

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	44.97	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	64.38	-0.42	1.04	黒
	KATE	halides3	62	-0.002	0.4	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	115.16	-0.34	0.96	黒
	KATE	halides3	140	-0.1	0.72	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.545	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.545	0.794	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.533	0.606	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.533	0.882	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.444	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.589	0.395	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.279	0.431	-0.508	0	0.887	薄緑
	魚類→藻類	0.279	0.682	0.205	0	1.115	灰
	ミジンコ→魚類	0.373	0.621	-0.101	0	0.828	桃
	魚類→ミジンコ	0.373	0.624	-0.489	0	0.830	灰

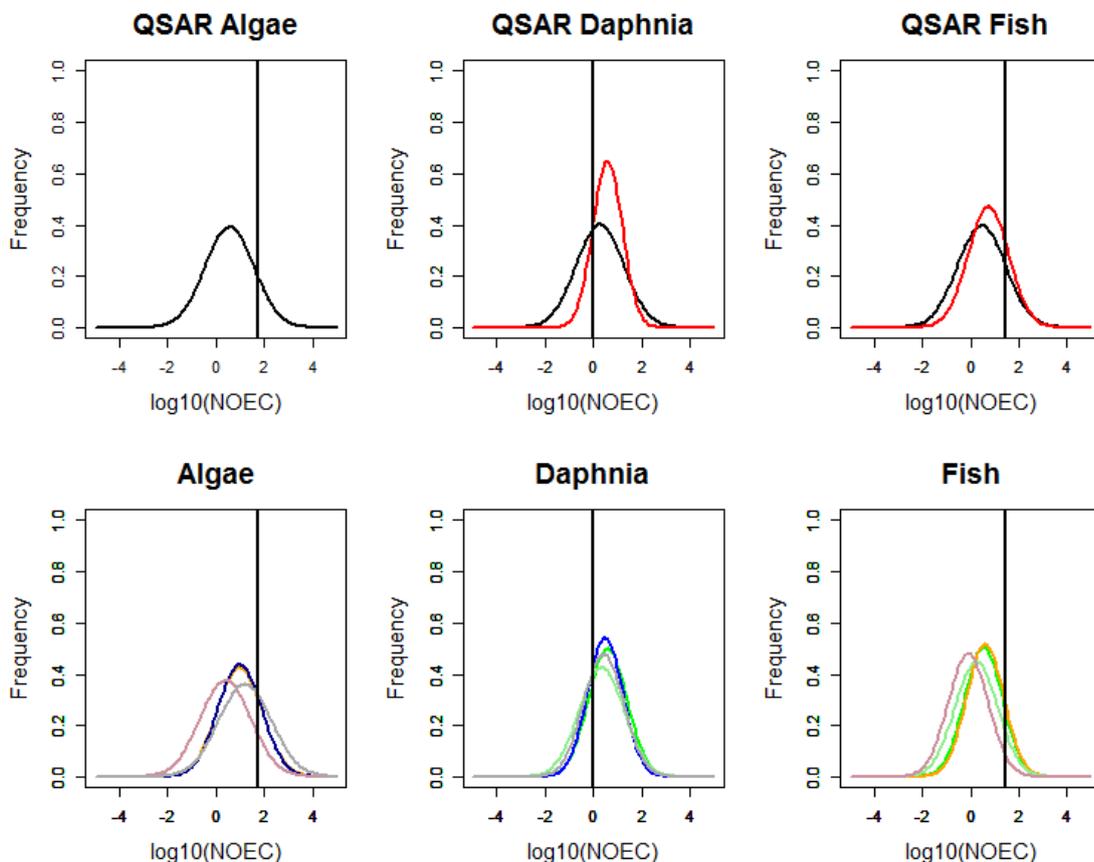


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 108-05-4
物質名称 酢酸ビニル

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	8.9	0.205
ミジンコ	9.22	0.317
魚類	2.39	0.55

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Esters	78.978	0.37	0.86	黒
ミジンコ	ECOSAR	Esters	151.698	-0.1	0.85	黒
	KATE	-	-	-	-	赤
魚類	ECOSAR	Esters	63.683	-0.17	0.68	黒
	KATE	-	-	-	-	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.409	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.536	0.884	-0.014	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.837	-0.072	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.262	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.262	0.590	0.401	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.310	0.460	-0.490	0	0.900	薄緑
	魚類→藻類	0.310	0.704	0.243	0	1.113	灰
	ミジンコ→魚類	0.379	0.648	-0.046	0	0.860	桃
	魚類→ミジンコ	0.379	0.607	-0.512	0	0.832	灰

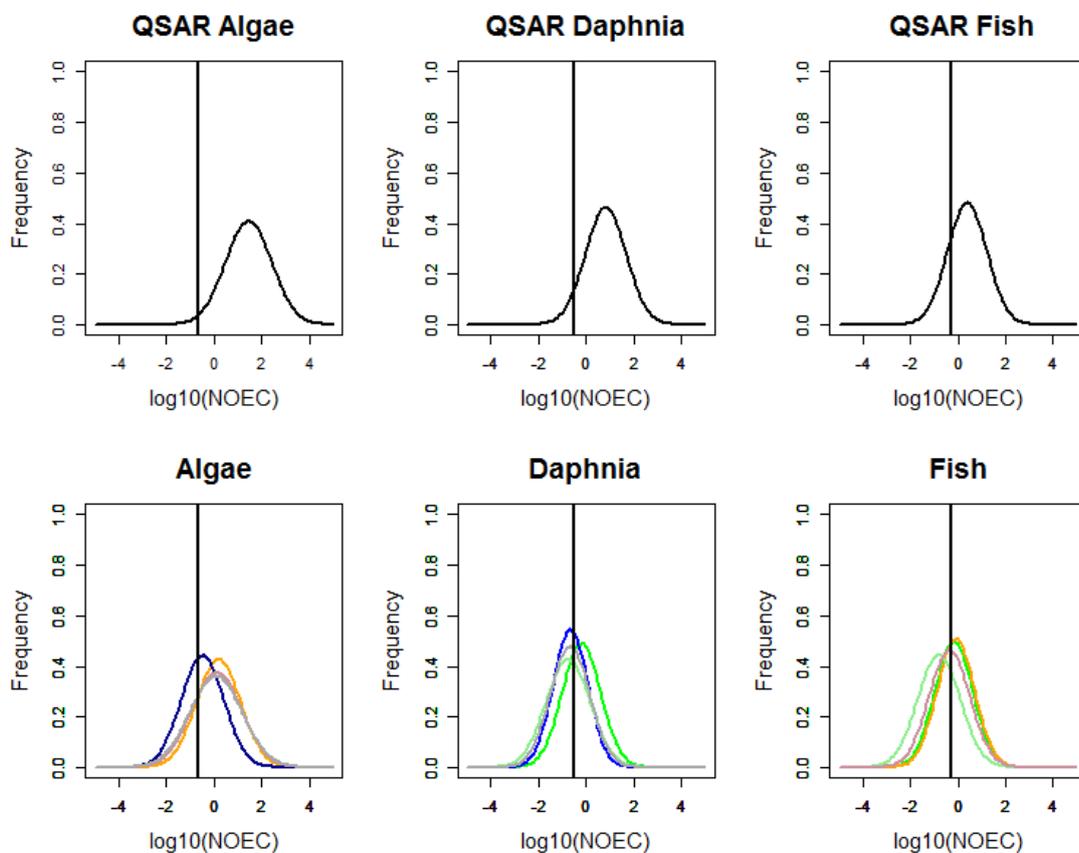


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 108-95-2
物質名称 フェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	160	25
ミジンコ	4.2	1.24
魚類	8.9	1.83

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	Phenols	9.295	0.02	0.68	黒
	KATE	amines aromatic or phenols4	10	0.048	0.38	赤
魚類	ECOSAR	Phenols	38.351	-0.085	0.72	黒
	KATE	amines aromatic or phenols4	44	-0.02	0.38	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R ²)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.548	0.690	0.169	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.548	0.796	0.223	0	0.816	橙
	藻類→魚類	0.537	0.609	0.408	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.537	0.883	-0.015	0	0.782	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.448	-0.444	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.396	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.298	0.455	-0.482	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.298	0.686	0.198	0	1.108	灰
	ミジンコ→魚類	0.372	0.643	-0.053	0	0.859	桃
	魚類→ミジンコ	0.372	0.600	-0.522	0	0.830	灰

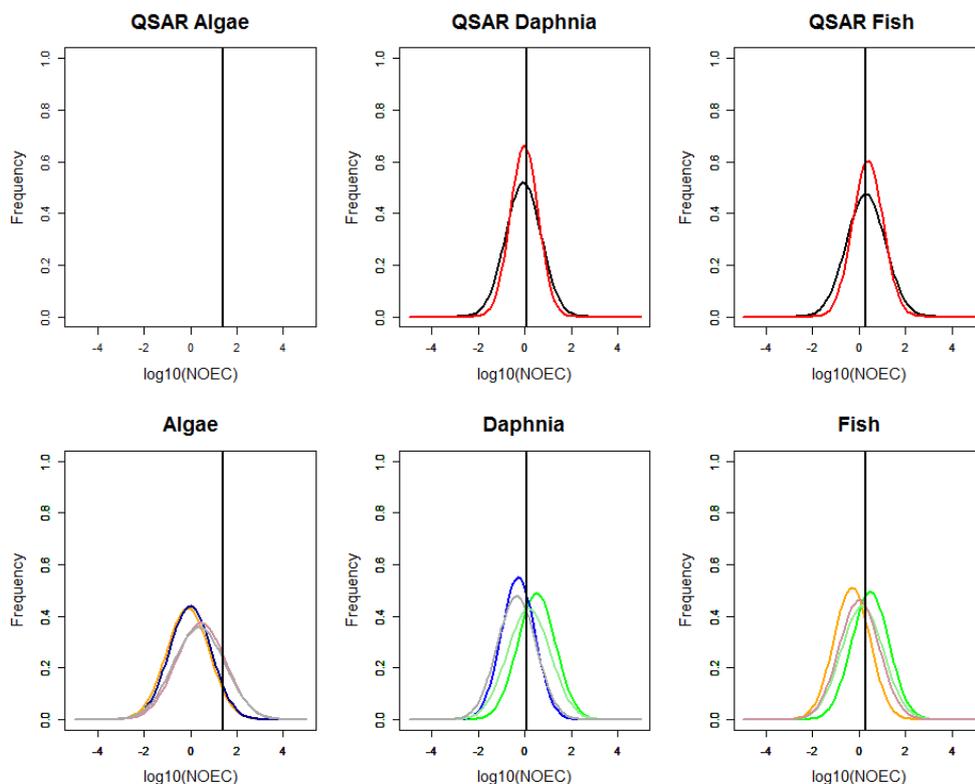


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 111-30-8
 物質名称 グルタルアルデヒド

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	1.9	0.34
ミジンコ	8.7	0.22
魚類	8.8	1.3

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	-	-	-	-	黒
	KATE	aldehydes	83	0.12	0.55	赤
魚類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
	KATE	-	-	-	-	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.689	0.167	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.796	0.227	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.406	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.536	0.884	-0.011	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.346	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.836	-0.071	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.447	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.400	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.312	0.460	-0.496	0	0.895	薄緑
	魚類→藻類	0.312	0.709	0.247	0	1.112	灰
	ミジンコ→魚類	0.380	0.646	-0.059	0	0.855	桃
	魚類→ミジンコ	0.380	0.611	-0.501	0	0.832	灰

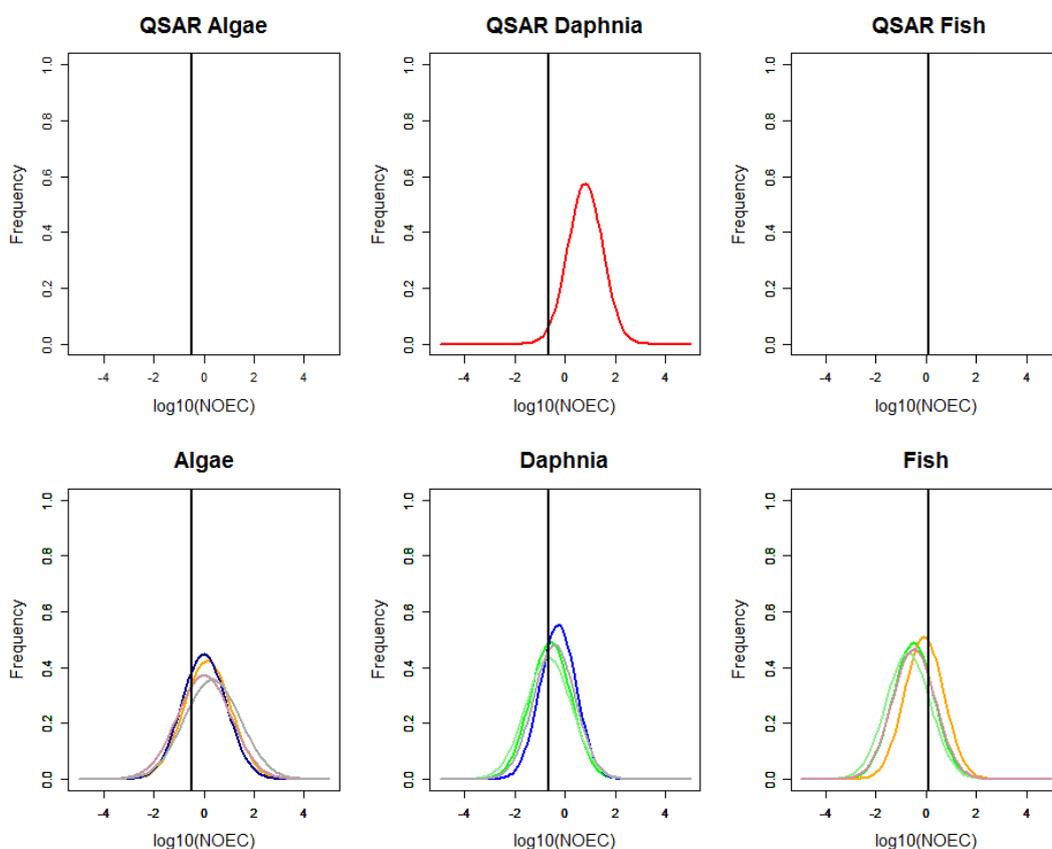


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 123-30-8
 物質名称 4-アミノフェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.1	0.025
ミジンコ	0.32	0.055
魚類	0.93	0.064

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	Phenols	56.378	0.02	0.68	黒
	KATE	-	-	-	-	赤
魚類	ECOSAR	Phenols	409.135	-0.085	0.72	黒
	KATE	amines aromatic or phenols1	0.62	-0.003	0.85	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.545	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.545	0.794	0.229	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.534	0.608	0.407	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.534	0.881	-0.007	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.069	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.260	0.447	-0.444	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.260	0.587	0.402	0	1.064	桃
	藻類→魚類	0.301	0.457	-0.480	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.301	0.689	0.240	0	1.108	灰
	ミジンコ→魚類	0.378	0.646	-0.038	0	0.858	桃
	魚類→ミジンコ	0.378	0.607	-0.507	0	0.832	灰

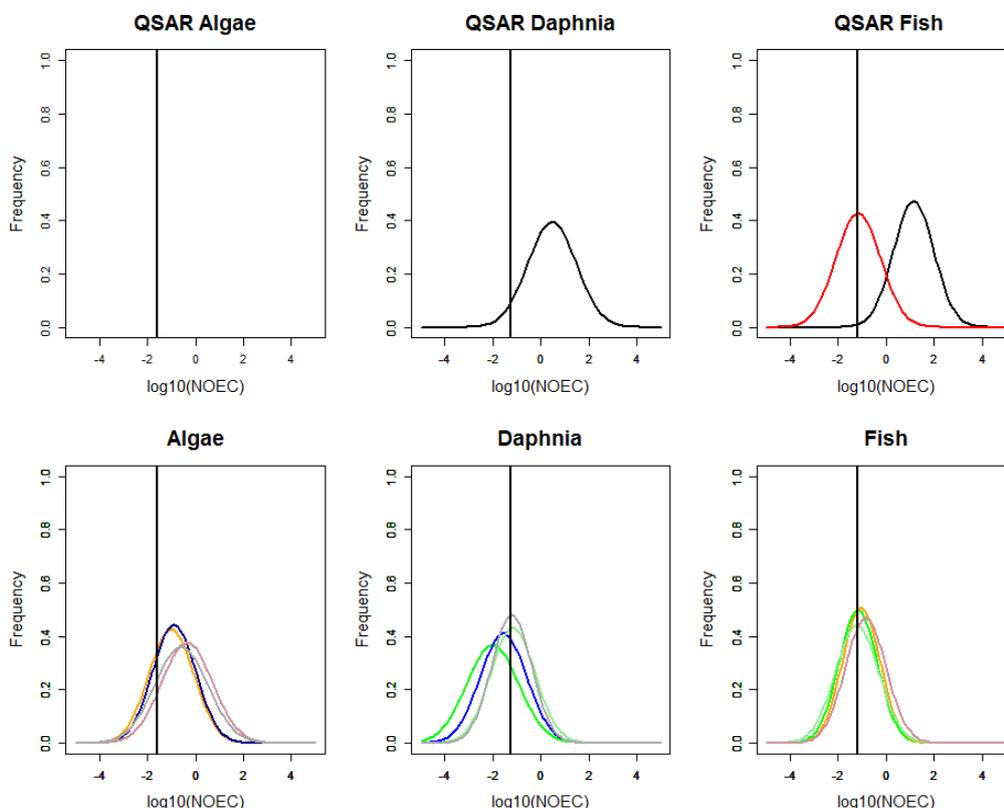


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 124-48-1
 物質名称 クロロジプロモメタン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	9.6	4.5
ミジンコ	27	0.063
魚類	79	1.1

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	116.737	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	175.731	-0.42	1.04	黒
	KATE	halides3	30	-0.002	0.4	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	318.184	-0.34	0.96	黒
	KATE	halides3	73	-0.1	0.72	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.688	0.167	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.796	0.226	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.536	0.607	0.406	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.536	0.885	-0.012	0	0.784	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.837	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.263	0.448	-0.442	0	0.926	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.263	0.592	0.397	0	1.065	桃
	藻類→魚類	0.302	0.455	-0.485	0	0.902	薄緑
	魚類→藻類	0.302	0.696	0.216	0	1.116	灰
	ミジンコ→魚類	0.389	0.654	-0.058	0	0.850	桃
	魚類→ミジンコ	0.389	0.617	-0.486	0	0.825	灰

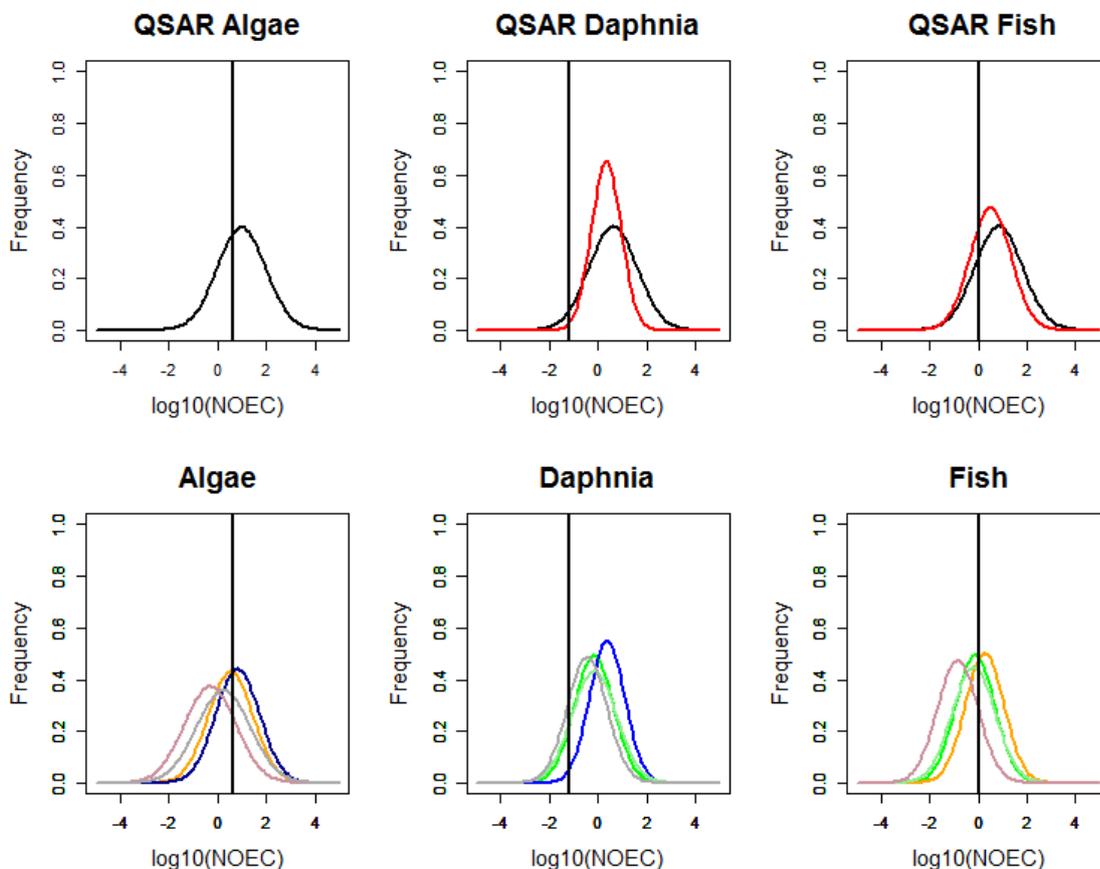


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 127-18-4
 物質名称 テトラクロロエチレン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	27	9.1
ミジンコ	1.3	0.023
魚類	14	1

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	-	-	-	-	黒
	KATE	halides3	2.3	-0.002	0.4	赤
魚類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
	KATE	halides3	6.2	-0.1	0.72	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.548	0.689	0.170	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.548	0.797	0.223	0	0.817	橙
	藻類→魚類	0.535	0.607	0.408	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.883	-0.013	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.792	0.343	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.837	-0.069	0	0.627	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.265	0.450	-0.440	0	0.924	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.265	0.595	0.396	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.302	0.456	-0.481	0	0.903	薄緑
	魚類→藻類	0.302	0.693	0.208	0	1.113	灰
	ミジンコ→魚類	0.400	0.666	-0.053	0	0.843	桃
	魚類→ミジンコ	0.400	0.621	-0.474	0	0.814	灰

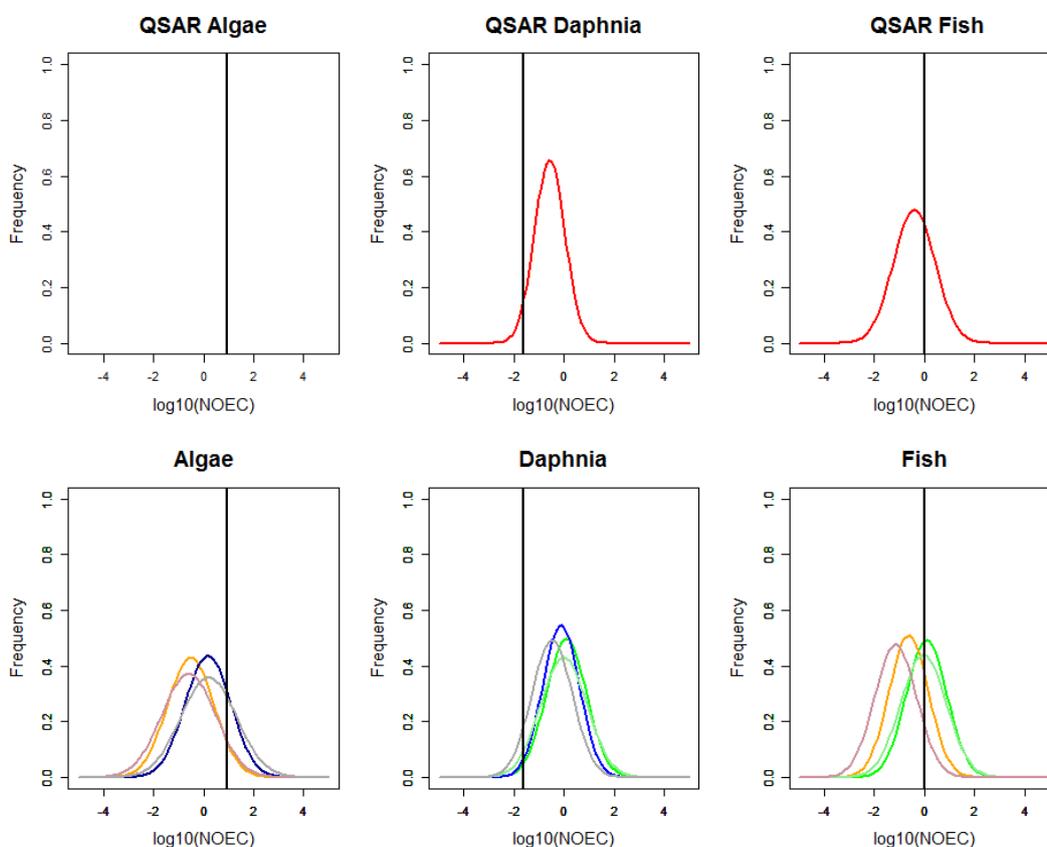


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 132-65-0
 物質名称 ジベンゾチオフェン

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	1.4	0.25
ミジンコ	0.44	0.054
魚類	1.4	0.032

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	Neutral Organics	2.03	-0.26	0.91	黒
ミジンコ	ECOSAR	Neutral Organics	0.8	-0.42	1.04	黒
	KATE	hydrocarbons aromatic	1.193	-0.11	0.57	赤
魚類	ECOSAR	Neutral Organics	2	-0.34	0.96	黒
	KATE	hydrocarbons aromatic	1.72	-0.16	0.47	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.170	0	0.761	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.796	0.225	0	0.819	橙
	藻類→魚類	0.535	0.607	0.409	0	0.651	緑
	魚類→藻類	0.535	0.883	-0.012	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.792	0.345	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.069	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.446	-0.443	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.589	0.400	0	1.066	桃
	藻類→魚類	0.305	0.704	0.224	0	1.117	薄緑
	魚類→藻類	0.305	0.643	-0.034	0	0.855	灰
	ミジンコ→魚類	0.379	0.643	-0.034	0	0.855	桃
	魚類→ミジンコ	0.379	0.610	-0.509	0	0.832	灰

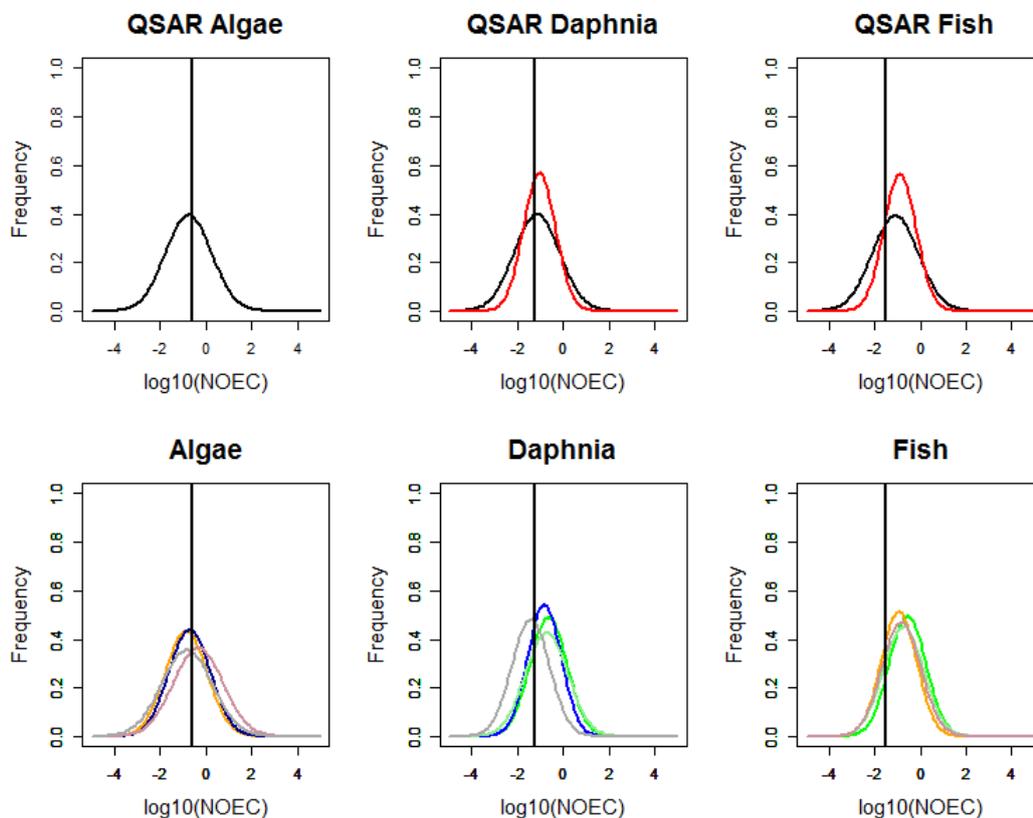


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

CAS番号 1806-26-4
 物質名称 p-オクチルフェノール

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.14	0.021
ミジンコ	0.42	0.11
魚類	0.088	0.0033

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	Phenols	0.112	0.02	0.68	黒
	KATE	amines aromatic or phenols4	0.18	0.048	0.38	赤
魚類	ECOSAR	Phenols	0.079	-0.085	0.72	黒
	KATE	amines aromatic or phenols4	0.09	-0.02	0.38	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.546	0.688	0.168	0	0.762	緑
	ミジンコ→藻類	0.546	0.794	0.229	0	0.818	橙
	藻類→魚類	0.533	0.604	0.413	0	0.649	緑
	魚類→藻類	0.533	0.884	-0.013	0	0.785	青
	ミジンコ→魚類	0.662	0.790	0.349	0	0.609	橙
	魚類→ミジンコ	0.662	0.838	-0.073	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.261	0.448	-0.445	0	0.928	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.261	0.588	0.403	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.287	0.435	-0.458	0	0.885	薄緑
	魚類→藻類	0.287	0.694	0.226	0	1.117	灰
	ミジンコ→魚類	0.405	0.646	-0.005	0	0.814	桃
	魚類→ミジンコ	0.405	0.648	-0.508	0	0.816	灰

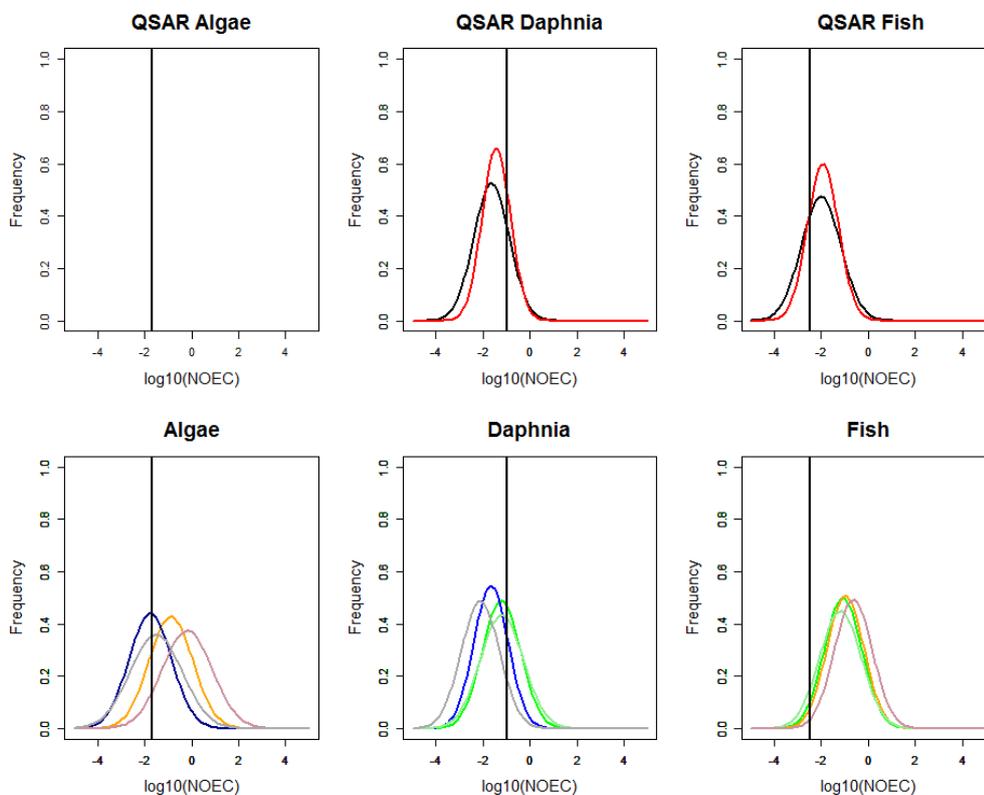


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR, 下段：外挿)

CAS番号 3380-34-5
 物質名称 5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール(別名トリクロサン)

	EC50(mg/L)	NOEC(mg/L)
藻類	0.0034	0.001
ミジンコ	0.27	0.00034
魚類	0.288	0.0313

	QSARモデル	構造分類	予測EC50(mg/L)	残差平均	残差標準偏差	色
藻類	ECOSAR	-	-	-	-	黒
ミジンコ	ECOSAR	Phenols	0.469	0.02	0.68	黒
	KATE	-	-	-	-	赤
魚類	ECOSAR	Phenols	0.476	-0.085	0.72	黒
	KATE	-	-	-	-	赤

区分		自由度調整済み決定係数(R2)	傾き	切片	残差平均	残差標準偏差	色
UFa-is	藻類→ミジンコ	0.547	0.693	0.162	0	0.760	緑
	ミジンコ→藻類	0.547	0.791	0.234	0	0.812	橙
	藻類→魚類	0.533	0.611	0.403	0	0.650	緑
	魚類→藻類	0.533	0.875	0.000	0	0.778	青
	ミジンコ→魚類	0.661	0.791	0.347	0	0.611	橙
	魚類→ミジンコ	0.661	0.836	-0.070	0	0.628	青
UFc-is	藻類→ミジンコ	0.251	0.437	-0.438	0	0.923	薄緑
	ミジンコ→藻類	0.251	0.579	0.399	0	1.063	桃
	藻類→魚類	0.297	0.469	-0.485	0	0.901	薄緑
	魚類→藻類	0.297	0.664	0.250	0	1.072	灰
	ミジンコ→魚類	0.385	0.696	-0.021	0	0.850	桃
	魚類→ミジンコ	0.385	0.572	-0.483	0	0.771	灰

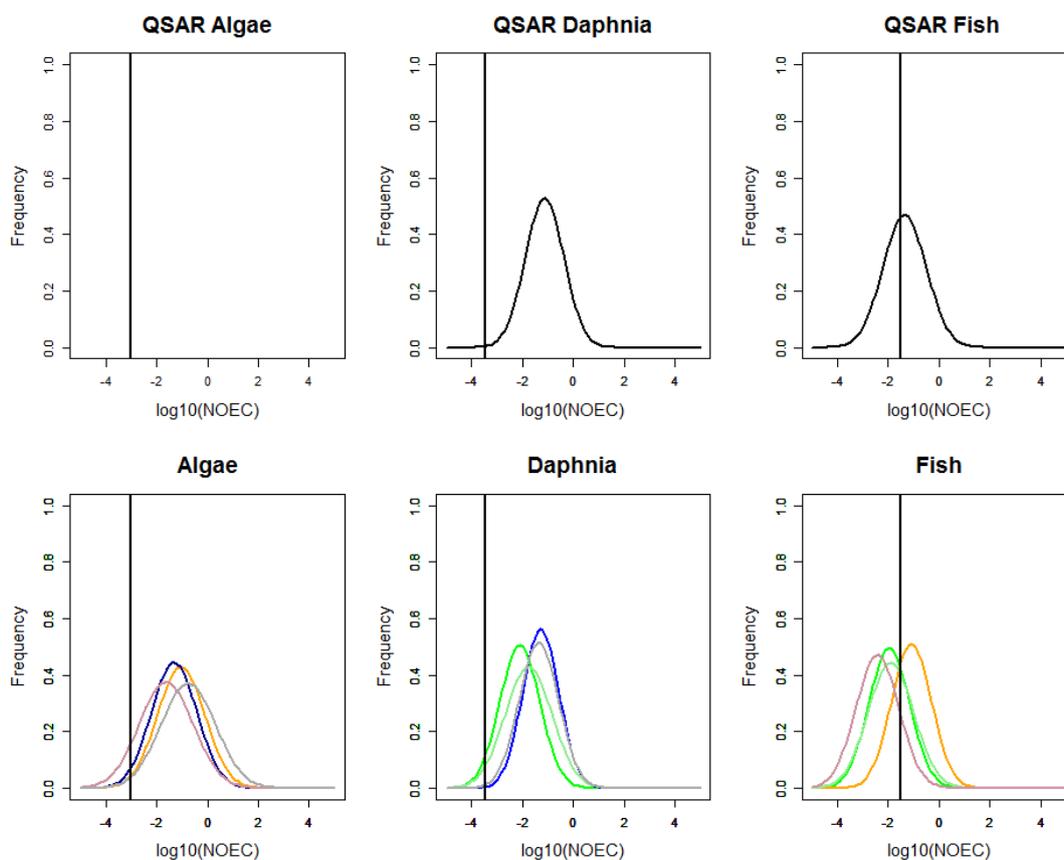


図 QSAR 予測値及び毒性値の外挿により導出された NOEC(上段：QSAR，下段：外挿)

第5章 複合毒性の不確実性への確率論的手法の検討

5.1 目的

環境中には多種多様な化学物質が存在している。1999年から2000年にかけて実施されたアメリカの139の河川における95物質を対象とした有機汚染物質の調査によると75%の河川で複数の化学物質が同時に存在していた(Kolpin et al., 2002)。また、日本においても環境省のモニタリング調査で同時に20物質以上が検出されている地点もある(環境省, 2015)。しかし、日本の「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(以下「化審法」という。)や欧州の化学品の登録・評価・認可および制限に関する規則(REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)などにおける、現在の化学物質のリスク管理は個々の化学物質を対象としており、複数の化学物質による複合毒性は考慮されていない現状にある。そのため、2009年の欧州連合理事会により化学物質のリスク評価において複合毒性の考慮が必要であるとの結論が出されるなど複合毒性への対応が求められてきている(Council of the European union, 2009)(WHO, 2009)。実際に2013年に施行された欧州の殺生物性製品規制(BPR: Biocidal Products Regulation)においては複合毒性の考慮が必要である旨が明文化されている(ECHA, 2013)。

複合毒性についてはこれまでに多くの検討がなされてきた。複合毒性の予測モデルとして、毒性に濃度相加性がある場合の Concentration Addition モデル(以下「CA モデル」という。)と毒性が独立に作用する場合の Independent Action モデル(以下「IA モデル」という。)が提案されている(若林, 2003)(Denneer et al., 1988)(Hermens et al., 1985)。CA モデルは毒性発現の作用機序が同じ場合に適用され、毒性で重み付けした濃度をそれぞれ加算する。一方、IA モデルは毒性発現の作用機序が異なる場合に適用され、毒性が発生する確率を乗算する。作用機序の情報がない場合は作用機序が同じであると仮定して CA モデルを優先的に利用することが推奨されており、複合毒性のスクリーニング目的のリスク評価(以下「スクリーニング評価」という。)において CA モデルを用いる手法が複数提案されている(EU Scientific Committees 2012)(Backhaus et al., 2012)。BPR の水生生物への複合毒性評価のための暫定的なガイダンスにおいても、CA モデルがスクリーニング評価に採用されている。式 5-1 のとおり混合物を構成するそれぞれの化学物質について、水生生物の暴露濃度である環境中予測濃度(PEC: Predicted Environmental Concentration)を水生生物に有害な影響が現れないと予想される濃度である予測無影響濃度(PNEC: Predicted No-Effect Concentration)で割った PEC/PNEC 比を導出し、それらを合計したリスク比(RQ: Risk Quotient)が1以上であれば詳細なリスク評価に進み、1未満であれば受け入れ可能なリスクと判定される(ECHA, 2014)。

式 5-1

$$RQ_{PEC/PNEC} = \sum_{i=1}^n \frac{PEC_i}{PNEC_i}$$

RQ: Risk Quotient, リスク比

PEC: Predicted Environmental Concentration, 環境中予測濃度

PNEC: Predicted No Effect Concentration, 予測無影響濃度

また、化審法等における水生生物の長期毒性のリスク評価には、栄養段階を代表する藻類・ミジンコ・魚類の3種の慢性毒性値が必要とされているが、そろって慢性毒性値が得られている化学物質は少ない(林他, 2011)。そこで、慢性毒性値が得られていない場

合、慢性毒性値の代わりに急性毒性値や他種の慢性毒性値が用いられ、この代用による不確実性の程度を考慮した係数（以下「不確実係数」という。）で急性毒性値や他種の慢性毒性値を割ることでリスクが小さく見積もられることがないように PNEC は導出されている(経済産業省, 2001)。代表的な不確実係数の 1 つである急性慢性毒性比(ACR: Acute-to-chronic ratio)は評価対象物質の慢性毒性値が得られていない場合に急性毒性値を用いる場合に使用する係数である。しかし、評価対象物質自体の急性毒性値と慢性毒性値の比は不明であるため、多くの化学物質の急性毒性値と慢性毒性値の比の情報をもとに、リスクが小さく見積もられることがないように設定された汎用的な係数が PNEC の導出に用いられている。例えば、化審法においてはそれらの比の分布の概ね 90 パーセンタイル値が表 5-1 のとおり係数として設定されている(経済産業省他, 2006)。また、ミジンコについてはアミン類とアミン類以外で急性毒性値と慢性毒性値の比の傾向が異なるため 2 種類の値が設定されている。なお、ACR は係数以外に、急性毒性値を慢性毒性値で割って得られる化学物質ごとの固有の比を示す用語としても用いられるため、これらを区別するために前者を「ACR_f」、後者を「ACR_i」と区別して表記することとする(林他, 2015)。

これらのことから、複合毒性のリスク評価においても慢性毒性値が得られていない構成成分については急性毒性値が代用されることや、慢性毒性値が得られていない構成成分が複数ある場合は RQ の導出に複数の ACR_f が利用されることも想定される。しかし、個々の化学物質のリスク評価用に設定された ACR_f をそのまま用いて導出した PNEC を複合毒性のリスク評価に用いることの妥当性については、十分な検討がなされていないと言えない。例えば、魚類について急性毒性値のみが得られている構成成分 A 及び B からなる混合物の複合毒性においては、構成成分 A と構成成分 B それぞれの PNEC の導出に魚類用 ACR_f が用いられる。その ACR_f が広範囲の化学物質の ACR_i の 90 パーセンタイル値として 100 に設定されていた場合、構成成分 A のみを考えると ACR_i が 100 以下である確率は 90 パーセントであるが、構成成分 B の ACR_i も同時に 100 以下である確率は 81 パーセントに減少することになり不確実性が変わる。また、複合毒性において不確実性が変化する例としては相乗作用や拮抗作用による不確実性が挙げられる。相乗作用は加算的な用量-作用関係から予測される影響より大きい応答を示し、拮抗作用は小さい応答を示す。Warne らは混合物中の構成成分数が増加すると相乗作用と拮抗作用が相殺され、混合物全体の毒性からみると相加性からのずれの範囲が収束するというファンネル仮説を提唱しており、複数の実験結果がこの仮説を支持している(Warne et al., 1995)(Faust et al., 2001)(Faust et al., 2003)。相乗作用や拮抗作用による不確実性と、毒性値の代用による不確実性では性質が異なる部分もあるが、複合毒性の不確実性は混合成分数等によって変化することが考えられるため、毒性値の代用に従来の固定値の ACR_f をそのまま用いる手法が、果たしてリスク評価において妥当か否かその影響を検討する必要がある。

表 5-1 化審法における ACR_f

種	藻類	ミジンコ (アミン類)	ミジンコ (アミン類以外)	魚類
係数	20	100	10	100

一方で、毒性値の代用に伴う不確実性に固定値の不確実係数を用いない方法として、確率論的手法がある。人健康影響のリスク評価においては、種間差や個体差、試験期間の差等の不確実性について、それらの差に既知の多数の化学物質から作成した確率分布

を用いて、人に与える影響の閾値を確率分布により表現するものである(Baird et al., 1996)(Slob et al., 1998)。水生生物への複合毒性においても、 ACR_i は対数正規分布に従うとの知見があるため、 ACR_f を固定値ではなく確率分布として取り扱う確率論的手法を用いることで、複合毒性のリスク評価における不確実性の変化への対応が期待できる(Ahlers et al., 2006)(Länge et al. 1998)。同様に、第3章で作成した毒性値の外挿による不確実性に確率論を適用した手法も複合毒性のリスク評価における不確実性の変化への対応が期待できる。

そこで、本研究では、水生生物に対する複合毒性を対象に、「従来の固定値の ACR_f を用いた場合では、不確実性の変化に対応できずリスク評価結果に影響すること」及び「複合毒性の評価において確率論的手法が適用可能であること」を仮定し、シミュレーションによる検証を行うことを目的とする。

5.2 既往研究

5.2.1 CA・IA モデルに関する研究

濃度加算モデル(Concentration Addition Model, CA モデル)は式5-2のとおり毒性で重み付けした濃度を式5-3のとおりそれぞれ加算していく方法であり、作用機序が同じ化学物質間の複合毒性の予測に用いられる。ある生物への毒性影響は化学物質の種類によって大きくことなるため、その生物への複合毒性を評価する場合、レスポンスを生じる単位を揃える必要がある。つまり、同じ単位に合わせることによってそれぞれの有害物質の影響を生じる濃度を加算することができ、加算したときの濃度の総計が、混合物の影響濃度の予測値として同じ単位で得られる。その単位は毒性単位(TU: Toxic Unit)と呼ばれる(若林, 2003)。もし混合物の各成分が相加的に作用する場合、混合物の $EC50$ を1TUとして、混合物中の各成分のTUを加算した値が1以上の場合には、その混合物は対象生物に対して影響を与える濃度と予想できる。

式 5-2

$$TU = \frac{\text{濃度}}{\text{毒性}(EC50)}$$

TU : Toxic Unit, 毒性単位

式 5-3

$$TU_{\text{mixture}} = TU_A + TU_B = \frac{\text{濃度}_A}{EC50_A} + \frac{\text{濃度}_B}{EC50_B}$$

一方、IAモデルは毒性の発現が完全に独立に起こるという仮定の下で、式5-4のとおり影響が生じる確率を乗算していく方法であり、作用機序が異なる化学物質間の複合毒性の予測に用いられる。混合物中の各成分の影響率(用量反応関係)から混合物の影響率を予測する方法である。

式 5-4

$$E(C_{\text{mix}}) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - E(C_i)) = 1 - [(1 - E(C_A)) \times (1 - E(C_B))]$$

$E(C_i)$: 個別の化学物質の影響率

$E(C_{\text{mix}})$: 混合物の影響率

CA モデルについて、Faust らは作用機序が同じと想定される 18 種類のトリアジン系の除草剤を阻害率 1%の各濃度で混合して藻類の生長阻害試験を実施し、その結果と CA モデル及び IA モデルによる予測結果を比較している(Faust et al.,2001)。試験結果は 47%、CA モデルは 43.7%、IA モデルは 16.6%の阻害率を示し、作用機序が同じ場合は CA モデルに従うことを説明している。また、Deneer らは非反応性有機化合物を 50 物質用いて、各成分が非常に低濃度の場合の CA モデルとの整合をミジンコへの 48 時間遊泳阻害への複合毒性を測定することによって調べている(Deneer et.al, 1988)。その結果、予測値と実測値はよく一致し、各成分が 0.0025TU と非常に低濃度で存在した場合でも、各化学物質が複合毒性に寄与することを示している。

IA モデルについて、Faust らは、作用機序が異なると想定される 16 種類の化学物質を用いて同様の比較を行ったところ、試験結果は 18%、CA モデルは 75%、IA モデルは 14.9%の阻害率を示し、作用機序が異なる場合は IA モデルに従うことを説明している(Faust et al.,2003)。

以上のとおり、CA モデルは作用機序が同じ化学物質について、IA モデルは作用機序が異なる化学物質についてモデルに従うことが実験により検証されている。

5.2.2 相乗作用及び拮抗作用に関する研究

複合毒性には化学物質の組み合わせによって加算的以上の影響をもたらす相乗効果や互いに毒性を打ち消し合って加算的以下の影響になる拮抗効果が知られている(若林,2003)。Broderius らは 2 種の化学物質の混合物におけるファットヘッドミノアの 96 時間 LC50 について相乗効果と拮抗効果について調べた結果、作用機序が同じ組み合わせについては相加的であったが、作用機序が異なる化学物質は相加的より小さいが独立作用よりは大きい場合があることを示している(Broderius et al.,1985)。Warne らは様々な生物種を対象とした 182 の異なる化学物質から構成される 104 の均等比率の混合物の毒性試験結果を解析し、図 5-1 のとおり混合物中の成分数が少ない場合は相加モデルによる予測からの解離が大きい(相乗作用もしくは拮抗作用)ケースが多数出てくるが、混合成分数が増えるにつれて、個々の組み合わせでは相乗や拮抗効果が起こるが、その組み合わせが多いためにそれらが互いに相殺されて、見かけ上加算的に近づいていくというファンネル仮説を説明している(Warne et al.,1995)。

以上のとおり、複合毒性における相乗作用や拮抗作用の不確実性は、混合成分数の増加に従って収束していくことが確認されている。

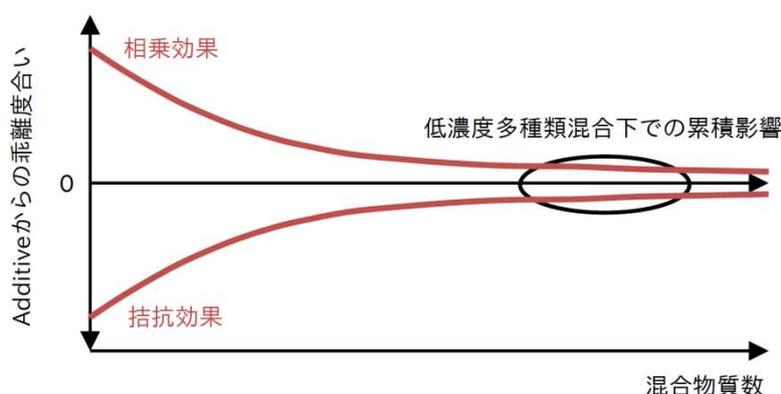


図 5-1 ファンネル仮説の概念図
(出典：農業環境技術研究所,2016)

5.2.3 複合毒性に関する状況の解析事例

欧州委員会は2009年の欧州理事会決定で、2012年初めまでに化学物質の複合影響に関する検討を行い理事会に報告することが求められた。これを受け欧州委員会では複合影響評価に関する現状や課題の解析を行い、2009年にState of the art report on mixture toxicityを公表した(European Commission, 2009)。またこれに関連し、複合影響評価に関するいくつかの疑問点に対する報告として、2012年に欧州科学委員会よりToxicity and Assessment of Chemical Mixtures (Scientific Committees, 2012)が示された。そして2012年に欧州委員会は欧州議会への答申として、Communication from the Commission to the Councilを公表している(European Commission, 2012)。State of the art report on mixture toxicityでは混合物の毒性に関する科学論文の解析、混合物の毒性評価に関連するEUリスク評価体制の解析等が行われており、現状の知見を解析した結果、複合毒性の評価手法に関してはデフォルトとしてCAモデルを用いた段階的なアプローチが望ましいとしている。この結果を踏まえ、欧州科学委員会は複合毒性について以下のとおり結論付けている(化学物質評価研究機構, 2013)

1. 特定の条件下で、化学物質は全体としての毒性レベルが影響を受けるように共に作用する。
2. 共通の作用機序を有する化学物質は共に作用し、混合物中の各成分が単独で適用される場合の影響よりも大きな複合影響を生み出すものと思われる。これらの影響は用量／濃度相加により説明できる。
3. 異なる作用機序を有する（独立して作用する）化学物質に関しては、個々の化学物質がゼロ影響レベルまたはそれ以下で存在する場合、これらの化学物質の混合物へのばく露が健康または環境への懸念となるという確固たる証拠は得られていない。
4. 相互作用（拮抗、増強、相乗を含む）は通常、（最小影響量と比較して）中用量または高用量レベルで発生する。低ばく露レベルでは、これらの相互作用は発生する可能性が低い、あるいは毒物学的に重要ではない。
5. ヒトおよび環境中の生物種がばく露される化学物質の組み合わせの可能性はほぼ無限であることを考慮すると、潜在的懸念のある混合物に焦点を絞ることができるような何らかの形の最初のフィルターが必要である。このようなスクリーニングに関して、いくつかのクライテリアが提案されている。
6. 化学物質混合物の評価に関して、現時点での主な知識ギャップは、ばく露情報が不足していることと、作用機序に関して十分な情報のある化学物質の数がかなり限られていることである。現在のところ、合意された作用機序のインベントリーはなく、データの不足した化学物質の作用機序を特徴づける方法または予測する方法に関する一連のクライテリアは定められていない。
7. 作用機序の情報が入手できない場合、独立作用アプローチよりも用量／濃度相加法を選択すべきである。可能性のある相互作用の予測には専門家の評価が必要であることから、ケースバイケースで検討する必要がある。

以上のことから本章で対象とする工業化学品の複合毒性については次のことが言える。

- ①一般的に環境中に低濃度で存在するため、相互作用が発生する可能性は低い、あるいは毒物学的に重要ではない。
- ②多くの化学物質を対象とするため作用機序に関する情報の入手は困難であるため、用量／濃度相加法であるCAモデルを選択すべきである。

5.3 方法

5.3.1 解析理論

5.1 で示した仮説を明らかにするため、水生生物に対する複合毒性のリスク評価についてシミュレーションによる解析をした。環境中の様々な混合成分を想定し、混合成分を 2,5,10,20 物質と段階的に変えた仮定の混合物を毒性値について信頼性が確認されている化学物質をランダムに組み合わせて各 1,000 組作成した。評価方法は CA モデルを対象として、 ACR_f の設定が複合毒性に及ぼす影響をみるために混合物そのものの $PNEC$ (以下「 $PNEC_{mix}$ という。») を導出し、リスク評価結果の指標とした。 $PNEC_{mix}$ は、式 5-1 の $RQ_{PEC/PNEC}$ が混合物としての PEC (以下「 PEC_{mix} 」という。) を $PNEC_{mix}$ で割った値であることと、構成成分の PEC の合計が PEC_{mix} であることから、式 5-5 のとおり PEC_{mix} を 1 とし、各成分の PEC を構成比率(合計が 1) に置き換えることにより導出できる(Swedish Chemical Agency, 2015)。例えば、 $PNEC$ が 0.1mg/L である物質 C と 0.01mg/L である物質 D の 2 物質からなる構成比率が 0.2 と 0.8 の混合物の場合、式 5-6 のとおり $PNEC_{mix}$ は 0.012mg/L と計算できる。

式 5-5

$$PNEC_{mix} = PEC_{mix} / \sum_{i=1}^n \frac{PEC_i}{PNEC_i} = 1 / \sum_{i=1}^n \frac{P_i}{PNEC_i}$$

PEC_{mix} : Predicted Environmental Concentration of the mixture, 混合物の環境中予測濃度

$PNEC_{mix}$: Predicted No Effect Concentration of the mixture, 混合物の予測無影響濃度

P: Proportion of the components in the mixture, 混合物中の構成比率

式 5-6

$$PNEC_{mix} = 1 / \left(\frac{P_A}{PNEC_C} + \frac{P_B}{PNEC_D} \right) = 1 / \left(\frac{0.2}{0.1} + \frac{0.8}{0.01} \right) = 0.012$$

確率論的な方法として、図 5-2 のとおり「 ACR_i の度数分布から作成した確率分布の ACR_f を用いる方法」(左図)と「第 3 章で作成した急性毒性値から慢性毒性値への外挿の回帰式及び残差の確率分布を用いる方法」(右図)を検証対象とした。前者は確率分布の ACR_f からランダムに取り出した値で $EC50$ を割ることにより不確実性を考慮した $NOEC$ が外挿できる。後者は回帰式を用いて $EC50$ から $NOEC$ を求め、残差の分布から取り出した値を加算することで不確実性を考慮した $NOEC$ が外挿できる。

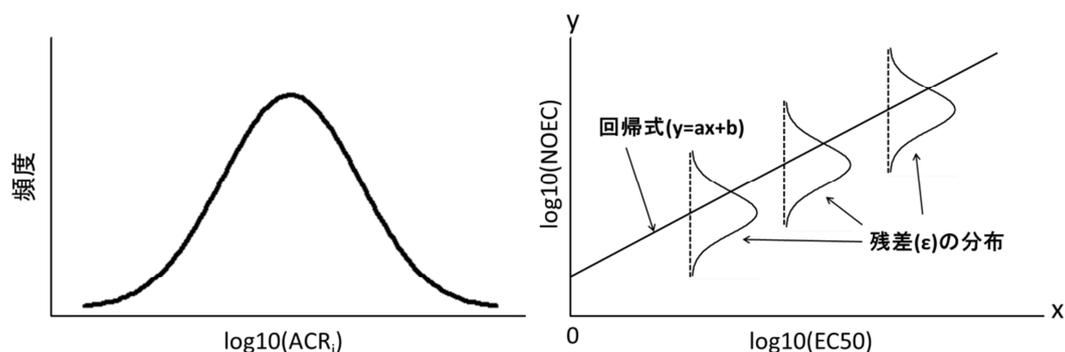


図 5-2 確率論的手法に用いる ACR_f のイメージ

左: ACR_i の度数分布から作成した確率分布の ACR_f

右: 急性毒性値から慢性毒性値への外挿の回帰式及び残差の確率分布

そこで、以下の5通りのPNECmixを導出して比較した。

- ①PNECmix-NOEC：全ての構成成分について慢性毒性値を用いて導出したPNECmix。
本
- ②PNECmix-1：全ての構成成分について急性毒性値及び固定値の ACR_f を用いて導出したPNECmix。
- ③PNECmix-2：全ての構成成分について急性毒性値と確率分布の ACR_f を用いて確率論的手法により導出したPNECmix。 ACR_f は多数の化学物質の ACR_i から導出した確率分布に従ってランダムに抽出して構成成分にそれぞれ割り当てた。
- ④PNECmix-3：全ての構成成分について急性毒性値を用い、第3章で作成した急性毒性値から慢性毒性値への外挿の回帰式及び残差の確率分布を用いて確率論的手法により導出したPNECmix。
- ⑤PNECmix-EC50： ACR_f を用いずに急性毒性値をそのまま用いて導出したPNECmix。

1つ目の仮説「従来の固定値の ACR_f を用いた場合では、不確実性の変化に対応できずリスク評価結果に影響すること」の検証には、①PNECmix-NOECと②PNECmix-1を混合物別に比較した。②PNECmix-1が①PNECmix-NOECに対して大きく、リスクが過小に見積もられる混合物の組数の変化を指標として、固定値の ACR_f を用いた場合の混合成分数の増加に伴う評価結果への影響を調べた。また、⑤PNECmix-EC50を①PNECmix-NOECで割ると混合物としての急性毒性値と慢性毒性値の比が得られる。この比の分布の変化を不確実性の変化の指標とし、⑤PNECmix-EC50を②PNECmix-1で割った比とこの比を比較し、不確実性の変化の程度を調べた。なお、⑤PNECmix-EC50を②PNECmix-1で割った比は固定値の ACR_f と一致する。以上のことを表5-2にまとめた。

2つ目の仮説「複合毒性の評価において確率論的な ACR_f が適用可能であること」の検証には、③PNECmix-2及び④PNECmix-3が①PNECmix-NOECに対して大きく見積もられる混合物の組数の変化を指標として、確率論的手法を用いた場合の混合成分数の増加に伴う評価結果への影響を調べ、大きく見積もられる組数の変化が小さい場合、確率論的手法が有効であると判断した。また、⑤PNECmix-EC50を①PNECmix-NOEC、③PNECmix-2及び④PNECmix-3でそれぞれ割った比を比較し、不確実性の変化に対する確率論的手法の有効性の程度を調べた。

表 5-2 仮説の検証方法

検証項目	比較項目	検証指標
従来の固定値の ACR_f を用いた場合のリスク評価結果への影響	①PNECmix-NOEC ②PNECmix-1	②PNECmix-1 が①PNECmix-NOEC に対して大きく、リスクが過小に見積もられる混合物の組数の混合成分数による変化
	⑤ PNECmix-EC50 を①PNECmix-NOEC で割った比の分布 ⑤ PNECmix-EC50 を②PNECmix-1 で割った比の分布	真の比の分布である「⑤PNECmix-EC50 を①PNECmix-NOEC で割った比の分布」に対する、「⑤PNECmix-EC50 を②PNECmix-1 で割った比の分布」との関係
確率論的な ACR_f (確率分布の ACR_f) の適用可能性	①PNECmix-NOEC ③PNECmix-2	③PNECmix-2 が①PNECmix-NOEC に対して大きく、リスクが過小に見積もられる混合物の組数の混合成分数による変化
	⑤ PNECmix-EC50 を①PNECmix-NOEC で割った比の分布 ⑤ PNECmix-EC50 を③PNECmix-2 で割った比の分布	真の比の分布である「⑤PNECmix-EC50 を①PNECmix-NOEC で割った比の分布」に対する、「⑤PNECmix-EC50 を③PNECmix-2 で割った比の分布」との関係
確率論的な ACR_f (第3章の回帰式及び残差分布) の適用可能性	PNECmix-NOEC ④PNECmix-3	④PNECmix-3 が①PNECmix-NOEC に対して大きく、リスクが過小に見積もられる混合物の組数の混合成分数による変化
	⑤ PNECmix-EC50 を①PNECmix-NOEC で割った比の分布 ⑤ PNECmix-EC50 を④PNECmix-3 で割った比の分布	真の比の分布である「⑤PNECmix-EC50 を①PNECmix-NOEC で割った比の分布」に対する、「⑤PNECmix-EC50 を④PNECmix-3 で割った比の分布」との関係

5.3.2 対象物質及び毒性値

藻類・ミジンコ・魚類の急性毒性値及び慢性毒性値を用いて検討を実施した。藻類は72時間藻類生長阻害試験からのEC50を急性毒性値、NOECを慢性毒性値とした。ミジンコは48時間急性遊泳阻害試験からのEC50を急性毒性値、21日間繁殖阻害試験からのNOECを慢性毒性値とした。魚類は96時間急性毒性試験からのEC50またはLC50を急性毒性値(以下「EC50」という。), 初期生活段階毒性試験からのNOECを慢性毒

性値(以下「NOEC」という。)とした。データの収集源は化審法における個々の化学物質のスクリーニング評価に用いられた化学物質及び環境省による生態影響試験が実施済みの化学物質とした。化審法のスクリーニング評価に用いられた毒性値は経済協力開発機構(OECD: Organization for Economic Co-operation and Development)のテストガイドラインなどの国際的に採用されている試験方法への適否, 優良試験所基準(GLP: Good Laboratory Practice)の充足状況等についてスコア化した Klimisch コードに準拠して独自に定められた基準により, 試験データの質について被験物質, 生物種, 成長段階, エンドポイント, ばく露期間, 水温などの情報を用いた簡易な信頼性評価がされた結果, 評価に活用できると判断されたものである(経済産業省他, 2011)(Klimisch et al., 1997)。環境省による生態影響試験は信頼性の確認はされていないが, OECD のテストガイドラインに準拠した方法により実施され, GLP に適合している試験施設において実施されたものであるため同等の信頼性があるものとして扱った(環境省,2016)。藻類・ミジンコ・魚類の各栄養段階において EC50 及び NOEC の両方が得られている化学物質から, 限度試験または最高用量で影響が認められていない化学物質及び無機化合物を除いた藻類検討用: 461 物質, ミジンコ検討用: 356 物質 (アミン類: 70 物質, アミン類以外: 286 物質), 魚類検討用: 75 物質を用いた(経済産業省他, 2011a, 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014a, 2014b)。

5.3.3 ACR_iの確率分布及び固定値の ACR_f

対象物質の EC50 を NOEC で割ることにより藻類・ミジンコ (アミン類)・ミジンコ (アミン類以外)・魚類別に ACR_iを算出した。ACR_iの代表性を確認するために, 既往研究における ACR_iと中央値及び 90 パーセンタイル値を比較した。なお, 既往研究の多くはアミン類とアミン類以外に分けられていないため, ミジンコはアミン類とアミン類以外を分けずに比較した。

次に ACR_iは対数正規分布に従うという既知見から, ACR_iの自然対数の確率分布を正規分布と仮定した(Ahlers et al., 2006)(Länge et al. 1998)。正規分布への適合度はコルモゴロフ・スミルノフ検定により確認 (有意水準 5%) した。また, ACR_iの分布の第三四分位数から第一四分位数を引いて四分位範囲(IQR: Interquartile Range)を求め, 「第三四分位数+1.5×IQR」より大きい外れ値と「第一四分位数-1.5×IQR」より小さい外れ値を除外し, ACR_iを対数変換 (自然対数) した後に平均値及び標準偏差を計算して確率分布を決定した(吉澤, 1992)。

固定値の ACR_fは, 化審法において ACR_iの分布の概ね 90 パーセンタイル値が採用されていることから, 本研究では決定した確率分布の 90 パーセンタイル値を選択した。

5.3.4 PNEC_{mix}の導出

2.3 における ACR_iの確率分布の決定に用いた化学物質から無作為に 2,5,10,20 物質を抽出し, 全体の比率が 1 になるよう組成比率を均等配分した仮想の混合物を各 1,000 組作成した。混合成分の抽出はソフトウェア「R version 3.2.2」の無作為抽出の関数である「sample 関数」を用いた。

化審法のスクリーニング評価手法に準拠して, 個々の化学物質について毒性値を室内試験から野外環境への不確実係数(以下「UF_f」という。)である 10 で割って PNEC を導出し, 式 5-3 により仮想の混合物の PNEC_{mix} を藻類・ミジンコ・魚類別に導出した。PNEC_{mix} 導出用の毒性値として PNEC_{mix}-NOEC では NOEC の実測値を用いた。PNEC_{mix}-1 には EC50 の実測値を固定値の ACR_fで割った値を用いた。PNEC_{mix}-2 には EC50 の実測値を 2.3 で決定した ACR_iの確率分布に従ってランダムに抽出して割り当てた ACR_fで割った値を用いた。PNEC_{mix}-3 には第 3 章で作成した式 5-7~式 5-10 を用い

て EC50 から NOEC を外挿し、残差の確率分布に従ってランダムに抽出して割り当てた残差を加算した値を用いた。

PNECmix-EC50 は EC50 の実測値をそのまま用いた。なお、PNECmix-2 における ACR_f のランダム抽出はソフトウェア「R version 3.2.2」の平均値と標準偏差を指定した正規分布に従って乱数を発生させる「rnorm 関数」を用いた。

式 5-7 藻類 EC50 から藻類 NOEC の外挿

$$\log_{10}(\text{藻類 NOEC}) = 0.996 \times \log_{10}(\text{藻類 EC50}) - 0.823 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.450

式 5-8 ミジンコ EC50 からミジンコ NOEC の外挿 (アミン類以外)

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 0.818 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) - 0.868 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.518

式 5-9 ミジンコ EC50 からミジンコ NOEC の外挿 (アミン類)

$$\log_{10}(\text{ミジンコ NOEC}) = 1.077 \times \log_{10}(\text{ミジンコ EC50}) - 1.421 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.695

式 5-10 魚類 EC50 から魚類 NOEC の外挿

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.855 \times \log_{10}(\text{魚類 EC50}) - 1.006 + \epsilon$$

ϵ : 平均 0, 標準偏差 0.580

5.4 結果

5.4.1 ACR_i の確率分布及び固定値の ACR_f

対象物質について藻類・ミジンコ・魚類別に ACR_i を算出した。分布の代表性を確認するために表 5-3 のとおり、本研究の ACR_i の分布を既往研究における ACR_i の分布の中央値及び 90 パーセンタイル値と比較をしたところ、藻類・ミジンコ・魚類のいずれも既往研究の範囲内であり、代表性があるものと判断した(林他, 2015)(Ahlers et al. 2006)(Länge et al., 1998)(Raimondo et al., 2007)(May et al. 2016)。次に、 ACR_i の自然対数の正規分布への適合度を確認した結果、ミジンコ(アミン類)、ミジンコ (アミン類以外) 及び魚類の P 値はそれぞれ 67.0%, 16.6%, 67.2% で正規性は棄却されなかった。藻類の P 値は 0.2% で帰無仮説(標本分布が正規分布に従うこと)は棄却されたが、度数分布の形状が左右対称の釣鐘型であったことから正規性があるものとした。また、 ACR_i の外れ値は、藻類は 461 物質中 18 物質、ミジンコは 356 物質中 7 物質 (アミン類: 0 物質, アミン類以外: 7 物質)、魚類は 75 物質中 4 物質が該当し対象から除外した。

以上の検討から導出した ACR_i の度数分布及び確率分布は図 5-3 のとおりで、平均値及び標準偏差は表 5-4 のとおりであった。

また、確率分布の 90 パーセンタイル値に設定した固定値の ACR_f は、藻類は 18.1, ミジンコ (アミン類) は 155.0, ミジンコ (アミン類以外) は 50.9, 魚類は 43.8 であった。

表 5-3 本研究及び既往研究における急性慢性毒性比

種	本研究			既往研究		
	藻類	ミジンコ	魚類	藻類	ミジンコ	魚類
中央値	5.9	9.6	10.0	5.4-6.2	6.1-10.0	9.0-12.2
90パーセン タイル値	22.4	74.0	59.2	18.8-33.3	41.5-92.3	62.0-198.2

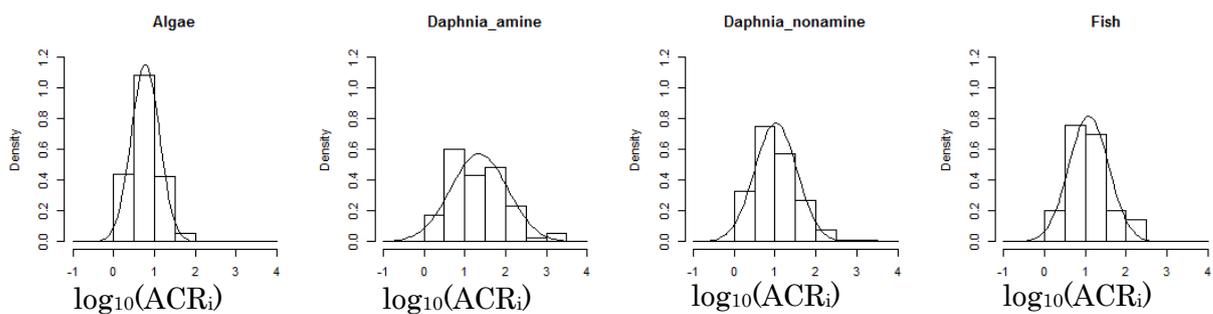


図 5-3 $\log_{10}(\text{ACR}_i)$ の度数分布図及び確率分布

表 5-4 $\log_{10}(\text{ACR}_i)$ の確率分布の平均値及び標準偏差

種	藻類	ミジンコ (アミン類)	ミジンコ (アミン類以外)	魚類
平均値	0.78	1.35	1.02	1.08
標準偏差	0.35	0.70	0.52	0.49

5.4.2 PNECmix の比較

PNECmix-NOEC と PNECmix-1 の混合成分数別の比較結果を図 5-4 に示す。散布図において、対角線より上部は PNECmix-1 が PNECmix-NOEC より大きい値であることを示している。藻類・ミジンコ・魚類のいずれも混合成分数の増加に伴い、対角線より下部に分布し、PNECmix-1 が小さくなっている。PNECmix-1 が PNECmix-NOEC に対して大きく見積もられた混合物の組数は、2, 5, 10, 20 成分の混合物の順に、藻類では 93, 94, 65, 51 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 45.2% 減少した。ミジンコでは 60, 50, 30, 1 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 98.3% 減少した。魚類では 87, 76, 1, 0 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 100% 減少した。

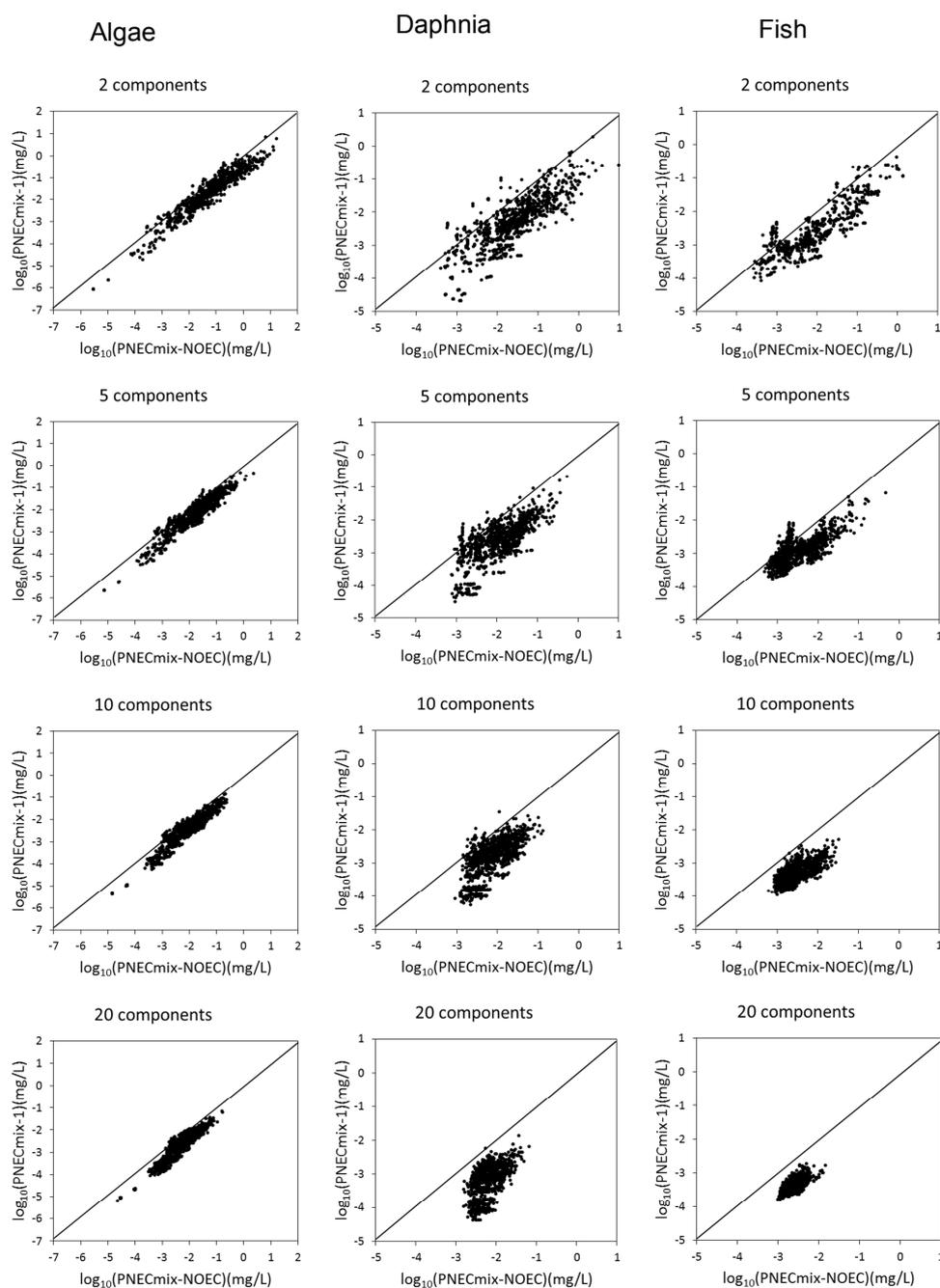


図 5-4 1,000 組の混合物の PNECmix-NOEC 及び PNECmix-1 の比較

次に、PNECmix-NOEC と PNECmix-2 の混合成分数別の比較結果を図 5-5 に示す。藻類・ミジンコ・魚類のいずれも混合成分数の変化に関わらず対角線付近に分布している。PNECmix-2 が PNECmix-NOEC に対して大きく見積もられた混合物の組数は、2, 5, 10, 20 成分の混合物の順に、藻類では 507, 520, 495, 441 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 13.0%減少した。ミジンコでは 428, 386, 422, 400 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 6.5%減少した。魚類では 472, 447, 428, 360 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 23.7%減少した。

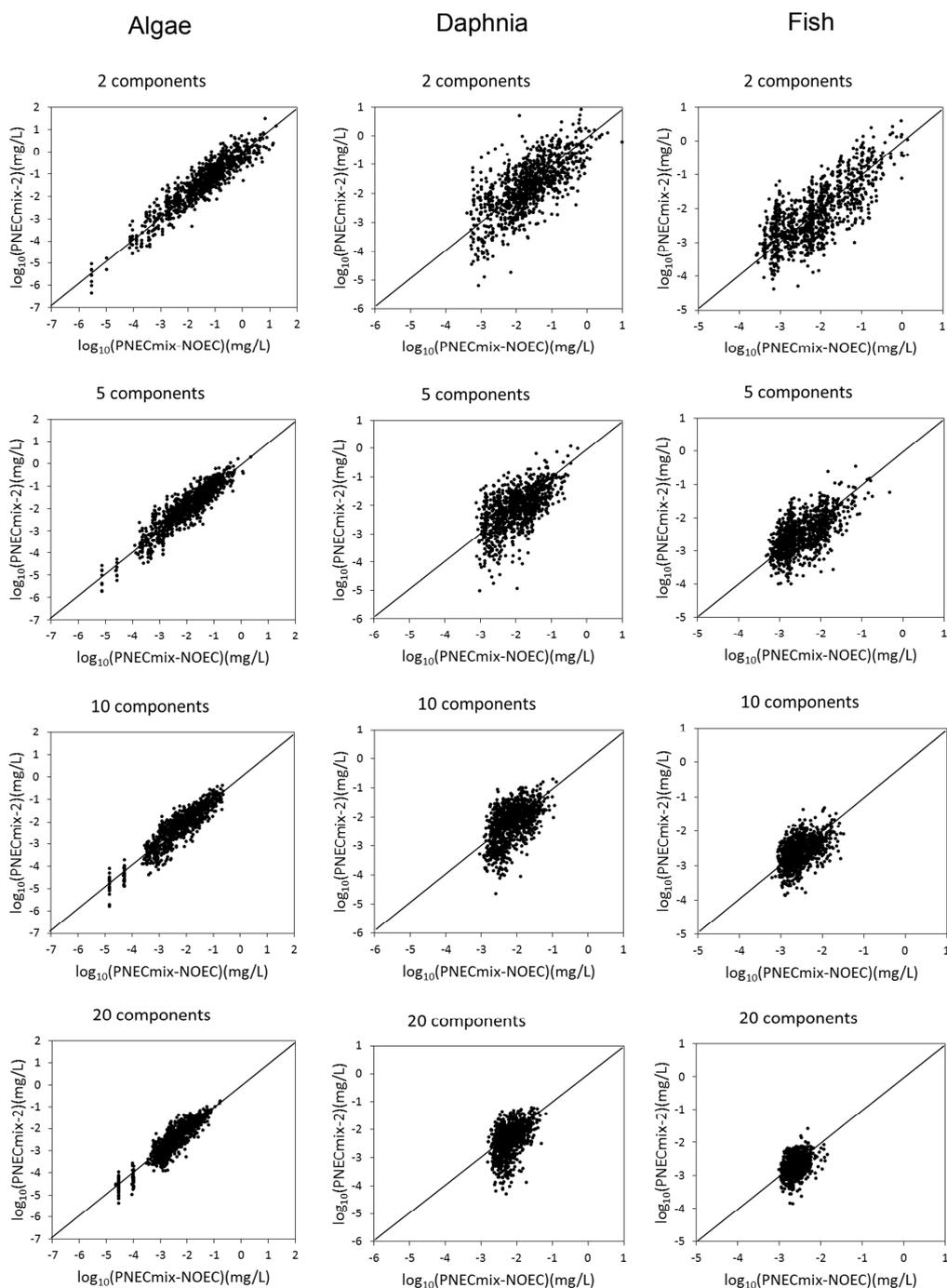


図 5-5 1,000 組の混合物の PNECmix-NOEC 及び PNECmix-2 の比較

PNECmix-NOEC と PNECmix-3 の混合成分数別の比較結果を図 5-6 に示す。藻類・ミジンコ・魚類のいずれも PNECmix-2 と同様に混合成分数の変化に関わらず対角線付近に分布している。PNECmix-3 が PNECmix-NOEC に対して大きく見積もられた混合物の組数は、2, 5, 10, 20 成分の混合物の順に、藻類では 456, 432, 428, 415 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 9.0%減少した。ミジンコでは 512, 493, 485, 480 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 6.3%減少した。魚類では 512, 549, 562, 535 組と 2 成分混合物と 20 成分混合物では 4.5%増加した。

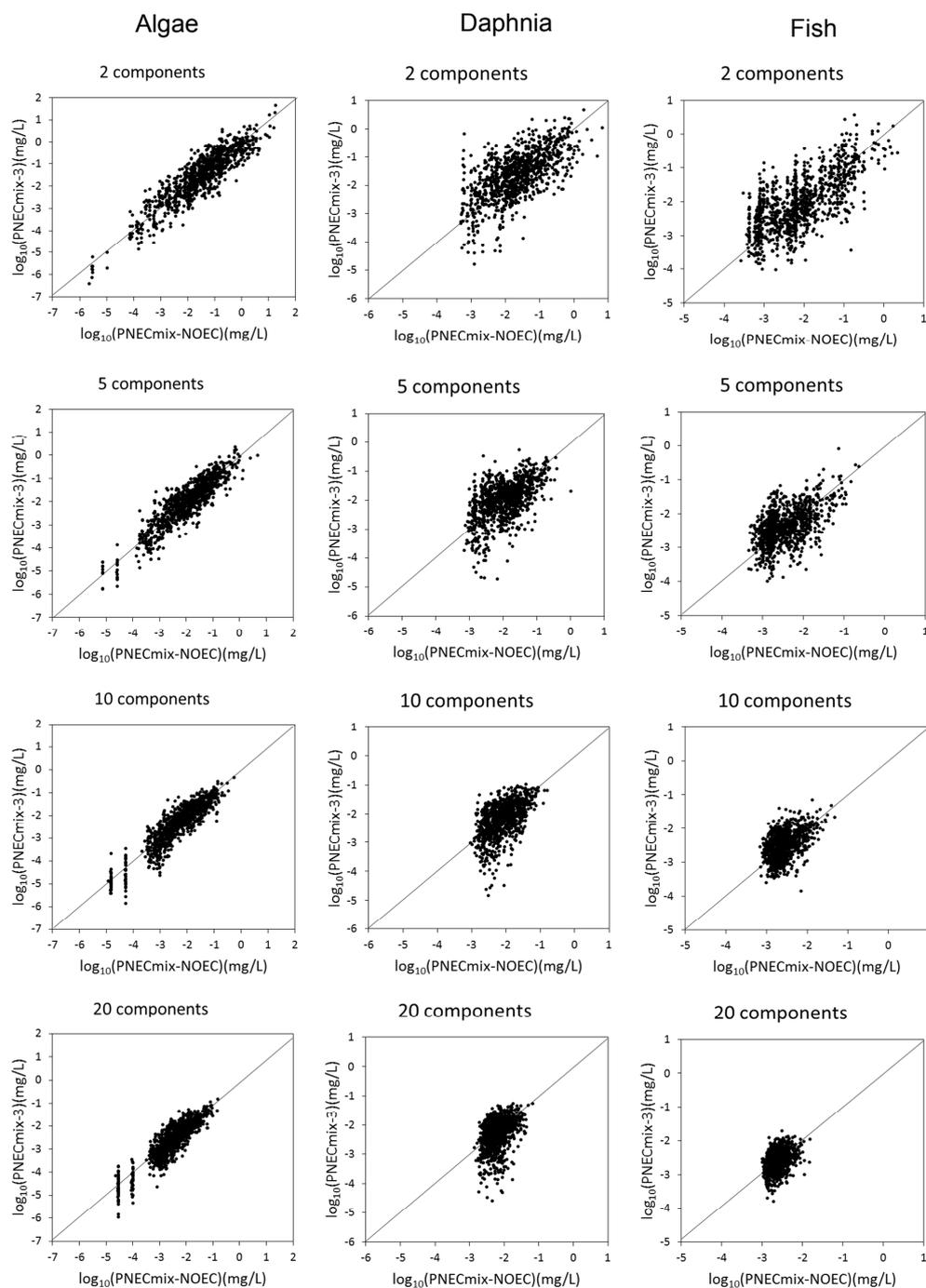


図 5-6 1,000 組の混合物の PNECmix-NOEC 及び PNECmix-3 の比較

また、PNECmix-EC50 を PNECmix-NOEC、PNECmix-2 及び PNECmix-3 で割って得られた各 1,000 組の比の分布を箱ひげ図として図 5-7 に示す。PNECmix-NOEC の比は藻類・ミジンコ・魚類のいずれも混合成分数の増加に伴って中央値に収束する傾向が認められた。固定値の ACR_f を PNECmix-NOEC の比の 90 パーセンタイル値と比較した結果、2, 5, 10, 20 成分の混合物の順に、藻類では 1.03, 1.03, 1.23, 1.36 倍、ミジンコでは 1.15, 1.28, 1.51, 2.06 倍、魚類では 1.06, 1.14, 1.46, 1.84 倍であった。一方、PNECmix-2 及び PNECmix-3 の比も藻類・ミジンコ・魚類のいずれも混合成分数の増加に伴って中央値に収束する傾向が認められたが、収束の程度は PNECmix-NOEC の比より小さかった。PNECmix-2 の 90 パーセンタイル値を PNECmix-NOEC の比の 90 パーセンタイル値と比較した結果は 2, 5, 10, 20 成分の混合物の順に、藻類では 0.89, 0.86, 0.99, 1.17 倍、ミジンコでは 1.06, 1.04, 1.23, 1.49 倍、魚類では 1.16, 1.15, 1.17, 1.25 倍であった。また、PNECmix-3 の 90 パーセンタイル値を PNECmix-NOEC の比の 90 パーセンタイル値と比較した結果は 2, 5, 10, 20 成分の混合物の順に、藻類では 1.12, 0.96, 1.15, 1.29 倍、ミジンコでは 1.04, 1.03, 1.10, 1.39 倍、魚類では 1.18, 1.10, 1.12, 1.20 倍であった。

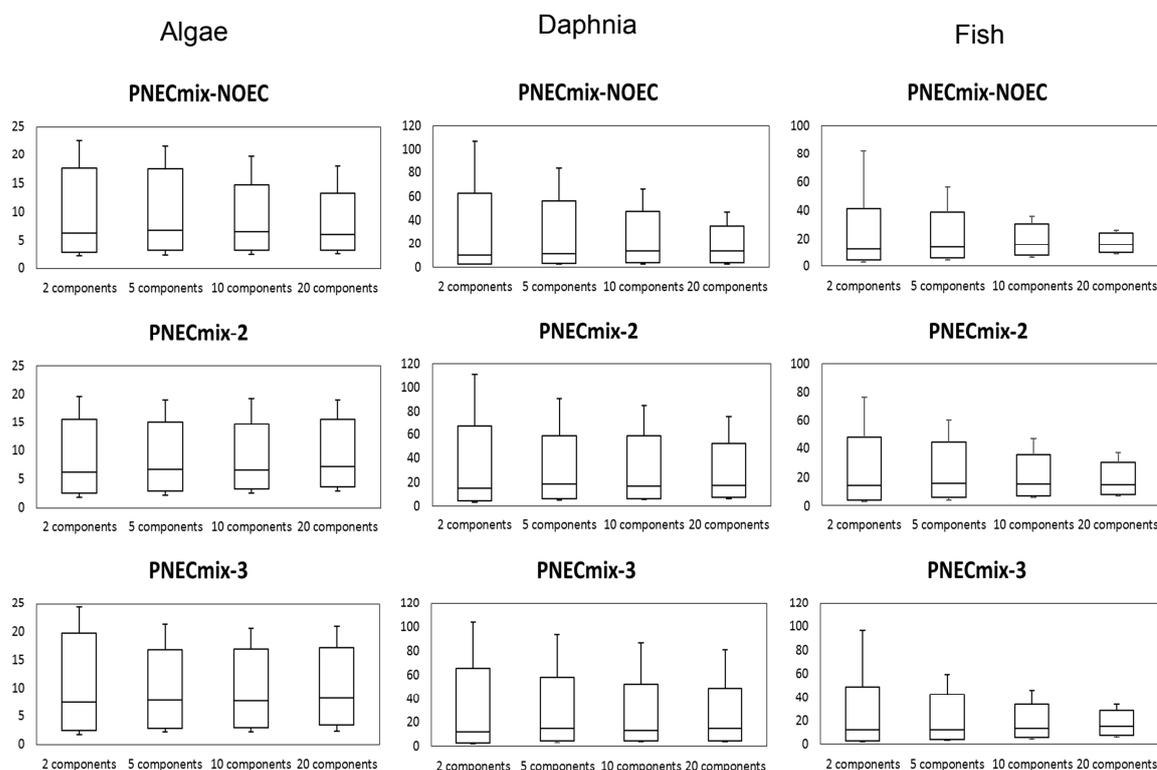


図 5-7 PNECmix-NOEC、PNECmix-2 及び PNECmix-3 を PNECmix-EC50 で割った比の分布。箱ひげ図のひげの上端は 95 パーセンタイル値、箱の上部は 90 パーセンタイル値、箱の中線は中央値、箱の下部は 10 パーセンタイル値、ひげの下端は 5 パーセンタイル値を代表値として示している。

5.5 考察

本章では、水生生物に対する複合毒性を対象に、「従来の固定値の ACR_f を用いた場合では、不確実性の変化に対応できず、リスク評価結果に影響すること」及び「複合毒性の評価において確率論的手法が適用可能であること」の仮説を立て、段階的に混成

分数を変化させた仮定の混合物各 1,000 組を用いた複合毒性のリスク評価のシミュレーションによる検証を行った。

1つ目の仮説について、 ACR_i の分布の90パーセントイル値に設定した固定値の ACR_f を用いて検証した結果、藻類・ミジンコ・魚類のいずれも混合成分数の増加に伴ってPNECmix-1が大きく見積もられる混合物の組数が減少する影響が認められ、その減少の割合は藻類より、ミジンコと魚類の方が大きかった。PNECmix-EC50をPNECmix-NOECで割って得られる比は、混合成分数の増加に伴い中央値に収束し、不確実性が減少していくのに対し、PNECmix-EC50をPNECmix-1で割って得られる比は一定であるため、混合成分数の増加に伴って両者の不確実性の差が大きくなる。 ACR_f が大きいミジンコと魚類の方が不確実性の差が大きくなるため、PNECmix-1が大きく見積もられる物質数の減少割合は藻類よりミジンコと魚類が大きくなったと考えられる。また、林らは ACR_f を用いた急性毒性に基づく慢性毒性値の推測法の妥当性について統計的に解析を行い、ミジンコと魚類については単にEC50をNOECで割って得られた ACR_i の分布を用いて設定された ACR_f はバイアスが生じており「現行のACRにおけるバイアスは、安全側（NOECの過小評価＝毒性の過大評価）の方に振れている傾向があるとも言えるかもしれない。」と指摘しており、筆者は、このことについてEC50が小さい化学物質はNOECとの比(ACR_i)が小さく、EC50が大きい化学物質はNOECとの比(ACR_i)が大きい傾向があると解している(林他, 2015)。このバイアスが、PNECmix-1が大きく見積もられる組数の減少に影響した可能性も考えられる。

以上から、複合毒性の評価において固定値の ACR_f を用いた場合、混合成分数の増加に伴ってPNECmix-1が安全側に見積もられる傾向が、評価結果への影響が増大することが認められた。なお、評価結果への影響は安全側への変化であるため、詳細なリスク評価が必要な化学物質のスクリーニング評価においては固定値の ACR_f を用いることを妥当であるとしたとしても誤りではなく、この影響をどう扱うかは目的次第であろう。

次に、多数の化学物質の ACR_i から導出した確率分布に従ってランダムに抽出した ACR_f を用いた確率論的手法を用いた場合、混合成分数の増加に伴ってPNECmix-2とPNECmix-NOECが一致する方向に収束した。また、PNECmix-2が大きく見積もられる混合物の組数は、藻類、ミジンコ、魚類のいずれも減少したが減少割合はPNECmix-1より小さかった。また、PNECmix-EC50をPNECmix-2及びPNECmix-NOECでそれぞれ割って得られる比の分布を比較したところ、混合成分数の増加に伴っていずれも中央値への収束が認められ、固定値の ACR_f を用いた場合より不確実性の変化に対応していた。

同様に、EC50から回帰式を用いてNOECを予測し、予測の残差の確率分布に従ってランダムに抽出した残差を加算する確率論的手法を用いた場合、混合成分数の増加に伴ってPNECmix-3とPNECmix-NOECが一致する方向に収束した。また、PNECmix-3が大きく見積もられる混合物の組数は、藻類、ミジンコ、魚類のいずれも減少したが減少割合はPNECmix-1及びPNECmix-2より小さかった。また、PNECmix-EC50をPNECmix-3で割って得られる比の分布は最もPNECmix-EC50をPNECmix-NOECで割った比の分布に近かった。以上から、本章で検証した2とおりの確率論的手法はいずれも、複合毒性における不確実性の変化に適用可能であることが示唆された。なお、PNECmix-3の方がPNECmix-2より不確実性の変化に対応できており、その理由は林らの指摘するバイアスが関係していると考えられる。PNECmix-2で用いた ACR_f はEC50の大小に関係なく確率分布に従って割り当てられるため、バイアスが反映されていない。一方、PNECmix-3は回帰式を用いているためバイアスが反映されている。魚類を例とすると、魚類の回帰式は式5-11のとおりである。EC50が0.1mg/Lと1.0mg/Lの2物質についてNOECを予測するとそれぞれ0.014mg/Lと0.099mg/Lとなる。EC50を予測したNOEC

でそれぞれ割った ACR_i は 7.26 と 10.1 であり, EC_{50} が小さい方が ACR_i が小さくなる。このように, 回帰式を用いた場合はバイアスが反映されているため, 不確実性の変化への対応がよく, 複合影響の評価には PNECmix-3 の方が適当であると考えられる。

式 5-11

$$\log_{10}(\text{魚類 NOEC}) = 0.855 \times \log_{10}(\text{魚類 } EC_{50}) - 1.006$$

最後に, 「従来の固定値の ACR_f を用いた場合では, 不確実性の変化に対応できずリスク評価結果に影響すること」の仮説については, 混合成分数の増加に伴って評価結果への影響が大きくなることが示され, 「複合毒性の評価において確率論的な ACR_f が適用可能であること」の仮説については, 確率論的な ACR_f が固定値の ACR_f より有効であることが示された。さらに, 確率論的手法としては多数の化学物質の ACR_i から導出した確率分布を用いる手法より, EC_{50} から回帰式により予測した NOEC に残差の確率分布を用いる手法の方が適当であることが示された。本研究では不確実係数のうち ACR_f のみを検討対象としたが, ACR_f はその他の不確実係数と併用される場合もある。化審法においては最大で 10,000 の係数が用いられることもあり, 不確実性の変化も大きくなると考えられる。また, 仮想の混合物の構成比率を均等に設定して検討を行ったが, 実際の混合物の構成比率は様々である。複合毒性のリスク評価においては, 個々の化学物質のリスク評価よりも構成比率や毒性値の充足状況の違いなどの様々な条件により不確実性が変化するため, 係数を固定するのではなく, 分布として表現可能な確率論的手法が効果的であると考えられる。

【参考文献】

- Ahlers J., Riedhammer C., Vogliano M., Ebert R.U., Kühne R. (2006) Acute to chronic ratios in aquatic toxicity--variation across trophic levels and relationship with chemical structure, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(11), 2937-2945.
- Backhaus T., Faust M. (2012) Predictive environmental risk assessment of chemical mixtures: a conceptual framework, *Environmental Science and Technology*, 46(5), 2564-2573.
- Baird S.J.S., Cohen J.T., Graham J.D., Shlyakhter A.I., Evans J.S. (1996) Noncancer risk assessment: A probabilistic alternative to current practice, *Human and Ecological Risk Assessment*, 2(1), 79-102.
- Broderius S., Kahl M. (1985). Acute toxicity of organic chemical mixtures to the fathead minnow. *Aquat. Toxicok* 6, 307-322
- Council of the European union (2009) Council conclusion on combination effects of chemicals, 2988th Environment Council Meeting, Brussels, 22 Dec. 2009. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/effects_en.htm.
- Denneer J.E., Sinnige T.L., Seinen W., Hermens J.L.M. (1988) The joint acute toxicity to *Daphnia magna* of industrial organic chemicals at low concentrations, *Aquatic Toxicology*, 12, 33-38.
- ECHA(2013) Biocidal Products Regulation, <https://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation>
- ECHA (2014) Transitional Guidance on the Biocidal Products - Transitional Guidance on mixture toxicity assessment for biocidal products for the environment, <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation/transitional-guidance>
- European Commission(2009) State of the Art Report on Mixture Toxicity
- European Commission(2012) COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE

COUNCIL

- EU Scientific Committees (2012) Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf
- Faust M., Altenburger R., Backhaus T., Blanck H., Bødeker W., Gramatica P., Hamer V., Scholze M., Vighi M., Grimme LH. (2001) Predicting the joint algal toxicity of multicomponent s-triazine mixtures at low-effect concentrations of i toxicants. *Aquatic Toxicology*, 56, 13–32.
- Faust M., Altenburger R., Backhaus T., Blanck H., Bødeker W., Gramatica P., Hamer V., Scholze M., Vighi M., Grimme LH. (2003) Joint algal toxicity of 16 dissimilarly acting chemicals is predictable by the concept of independent action. *Aquatic Toxicology*, 63, 43–63.
- Hermens J., Leeuwangh P., Musch A. (1985) Joint toxicity of mixtures of groups of organic aquatic pollutants to the guppy, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 9, 321-326.
- Klimisch H.J., Andreae E., Tillmann U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data, *Reg. Tox. and Pharm.* 25:1-5
- Kolpin D.W., Furlong E.T., Meyer M.T., Thurman E.M., Zaugg S.D., Barber L.B., Buxton H.T. (2002) Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: A national reconnaissance, *Environ. Sci. Technol.* 36 (6), 1202–1211.
- Länge R., Hutchinson T.H., Scholz N., Solbé J. (1998) Analysis of the ecotoxic aquatic toxicity (EAT) database II - Comparison of acute to chronic ratios for various aquatic organisms and chemical substances, *Chemosphere*, 26(1), 115-127.
- May M., Drost W., Germer S., Juffernholz T., Hahn S. (2016) Evaluation of acute-to-chronic ratios of fish and *Daphnia* to predict acceptable no-effect levels, *Environmental Sciences Europe*, 28, 16.
- Raimondo S., Montague B.J., Barron M.G. (2007) Determinants of variability in acute to chronic toxicity ratios for aquatic invertebrates and fish, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(9), 2019-2023.
- Slob W., Pieters M.N. (1998) A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: General framework, *Risk Analysis*, 18(6), 787-798.
- Swedish Chemical Agency (2015) An additional assessment f (MAF) - A suitable approach for improving the regulatory risk assessment of chemical mixtures?, Report 5/15.
- Warne M.S.J., Hawker D.W. (1995) The number of components in a mixture determines whether synergistic and antagonistic or additive toxicity predominate: The funnel hypothesis, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 31, 23-28.
- WHO (2009) Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop, <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/aggregate/en/>.
- 化学物質評価研究機構(2013) 平成 24 年度化学物質複合影響評価手法検討調査業務報告書
- 環境省(2015) 平成 27 年度版 化学物質と環境(平成 26 年度 化学物質環境実態調査調査結果報告書) ,<http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/2015/index.html>.
- 環境省(2016) 化学物質の生態影響試験について, <http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/01.html>.
- 経済産業省, 環境省, 厚生労働省 (2001) 化審法におけるスクリーニング評価手法について, http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening.pdf
- 経済産業省, 環境省, 厚生労働省 (2006) 藻類生長阻害試験法改定に伴う第三種監視化学物質の判定基準の見直しについて,

- https://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-59/mat02_3.pdf
- 経済産業省, 環境省, 厚生労働省 (2011) 化審法における生態影響に関する有害性データの信頼性評価等について,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria04.pdf
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2011a) 生態影響に関する優先度判定案,,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/102_05_00.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2011b) 化審法における生態影響に関する有害性データの信頼性評価等について,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria04.pdf
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2012a) 生態影響に関する優先度判定案,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/113_01_04_01.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2012b) 生態影響に関する優先度判定案,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/118_02_04.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2013a) 生態影響に関する優先度判定案(訂正版),
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_04_02.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2013b) 生態影響に係る優先度「中」区分からの優先評価化学物質選定について,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_05_04.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2014a) 生態影響に関する優先度判定案,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_02.pdf.
 - 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2014b) 生態影響に関する優先度判定 (案): 新たに評価単位を設定したもの,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_03.pdf.
 - 林岳彦, 柏木宣久 (2015) 生態毒性データにおける急性慢性比 (ACR) の算出・使用の前提となる仮定は実際に成り立っているのか?—回帰分析による検証—, 日本リスク研究学会誌 24(4),213-220
 - 吉澤正(1992) 統計処理 情報処理入門コース 8, 株式会社岩波書店, 7-11pp.
 - 林彬勤, 山田千恵, 吉田喜久雄(2011) 化学物質の生態毒性情報の取得におけるイン・シリコ推定手法の現状と課題, 日本リスク研究学会誌 21(1):23-31
 - 若林明子 (2003) 化学物質と生態毒性(改訂版), 丸善株式会社, 167-186pp.

第6章 結論

6.1 要約

世の中には多くの化学物質が流通している。これらの化学物質の管理について、国際的に、予防的取組方法に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価・リスク管理を行うことで、人の健康や環境への深刻な悪影響を最小化するよう化学物質を製造・使用することが、2020年を一つの目標期限として設定されている（以下「WSSD2020年目標」という。）。この目標に向けて世界各国で膨大な数の化学物質の管理のためにリスク評価が進められている。また、環境中には多くの化学物質が混在していることから、化学物質の複合毒性を考慮したリスク評価の対応が求められてきている。

化学物質のリスク評価には、毒性値の情報が必要である。生態影響に関するリスク評価については、一般的に藻類、ミジンコ、魚類の3つの栄養段階に対する毒性値を用いた方法がとられている。しかし、3栄養段階全ての毒性値の情報が得られている化学物質は少ない。そこで、毒性値が欠けている栄養段階については、他の栄養段階の毒性値から外挿することにより、毒性値が揃っていなくても評価を可能とする方法が適用されている。毒性値の外挿には不確実性が生じる。その不確実性によってリスクが過小に見積もられないようにする必要があるため、不確実性を考慮した係数で外挿元の毒性値を割った値が評価に用いられている。

しかし、この毒性値の外挿に不確実係数を用いる方法には以下のような課題がある。

- 不確実係数の多くは経験的に設定されており定量的根拠に基づいて設定されたものではない。このように設定された不確実係数を用いた場合、条件によってはリスクが過大に見積もられ、本来リスクが小さい化学物質について詳細なリスク評価が求められるなど非効率につながる。逆に、リスクが過小に見積もられ、本来詳細なリスク評価が必要な化学物質について見落とすことが起こりうる。
- 毒性値が全く得られていない化学物質については、不確実性係数を用いてもリスク評価ができない。毒性値を予測する手法として定量的構造活性相関(QSAR)が開発されているが、予測には不確実性を伴うため、その活用には専門的な知識が求められる。
- 今後対応が求められることが考えられる複合毒性を考慮したリスク評価において、不確実係数は検討されていない。

そこで、本研究においては生態影響の長期毒性に関するリスク評価を対象とし、第3章において「有害性情報の不足による不確実性を定量的に説明した有害性評価手法の開発」、第4章において「QSARの利用に伴う不確実性を定量的に説明し、極力専門的な知識が不要な有害性評価手法の開発」をした。さらに、第5章において、開発した手法の複合毒性のリスク評価への適用可能性についても検討した。

第3章「毒性値の外挿による不確実性への確率論的手法の検討」

有害性情報の不足による不確実性を定量的に説明した有害性評価手法として、不確実性に確率論的手法を適用した有害性評価手法を開発した。毒性値が既知の多くの化学物質を用いて、外挿先の毒性値を目的変数、外挿元の毒性値を説明変数として回帰式を作成し、予測において生じる残差の度数分布から残差の確率分布を導出した。急性毒性値(以下「EC50」という。)から慢性毒性値(以下「NOEC」という。)の外挿、種間のEC50の外挿、種間のNOECの外挿についてそれぞれ回帰式及び残差の確率分布が作成でき

た。また、これらを用いたモンテカルロシミュレーションにより不確実性を考慮した NOEC が確率分布として導出できた。NOEC の実測値と比較した結果、除草剤や殺虫剤等の殺生物剤や、多ハロゲン化合物が過小評価される傾向にあることがわかった。また、リスク評価に用いる NOEC の代表値の決定方法としては最も不確実性が小さい（分布の形状が鋭利な）確率分布の NOEC の 1 パーセンタイル値が適当であった。これらを踏まえ、有害性評価手法を構築した。さらに、作成した有害性評価手法の有効性を確認するために、従来の化審法の手法と比較した。その結果、PNEC の確率論的な導出手法は従来の化審法の PNEC の導出手法より精度が高く PNEC を導出できることが示され有効であることが確認できた。

第 4 章「QSAR 利用による不確実性への確率論的手法の検討」

QSAR の利用に伴う不確実性を定量的に説明し、極力専門的な知識が不要な有害性評価手法として、QSAR の線形モデルにより予測された毒性値と、予測の残差による不確実性の確率分布を用いて NOEC を確率分布として得る方法を検討した。生態影響の代表的な QSAR モデルである ECOSAR 及び KATE を対象に、構造分類別に予測残差の分布を導出した。その結果、ECOSAR 藻類においては 2 分類、ECOSAR ミジンコにおいては 3 分類、ECOSAR 魚類においては 4 分類、KATE ミジンコにおいては 12 分類、KATE 魚類においては 10 分類について、残差について正規性を仮定した確率分布が決定できた。この確率分布と第 3 章で作成した EC50 から NOEC の外挿手法を併用したモンテカルロシミュレーションにより QSAR により予測された EC50 から不確実性を考慮した NOEC が確率分布として導出できた。

第 5 章「複合毒性の不確実性への確率論的手法の検討」

複合毒性のリスク評価を対象に、従来の不確実係数を用いた場合の影響を確認するとともに、不確実性への確率論的手法の適用可能性を検討した。複合毒性の評価モデルとしては濃度加算モデル(以下「CA モデル」という。)を対象に、構成成分数を段階的に変化させた仮想の混合物を用いてシミュレーションを行った。混合物中の全ての構成成分の NOEC が得られていないと仮定し、EC50 から NOEC への外挿に従来の不確実係数と確率論的手法を用いた場合について、実測値の NOEC を用いた結果（真の値）と比較した。その結果、従来の不確実係数を用いた場合は、混合成分数の増加に伴って真の値との差が大きくなった。一方、確率論的手法を用いた場合は混合成分数が増加しても真の値との関係の変化は小さかったことから、複合毒性のリスク評価において毒性値を外挿する場合は確率論的手法が有効であることが示された。

以上のとおり、生態影響の長期毒性に関するリスク評価について、確率論的手法を用いることによる「有害性情報の不足による不確実性を定量的に説明した有害性評価手法の開発」、「QSAR の利用に伴う不確実性を定量的に説明し、極力専門的な知識が不要な有害性評価手法の開発」ができた。さらに、確率論的手法の複合毒性のリスク評価への有効性も確認できた。

6.2 提言及び今後の課題

本研究はWSSDの2020年目標を中心として進められている多くの化学物質を対象としたリスク評価の効率的な実施に資することを目的としている。多くの化学物質について効率よくリスク評価を実施するために、段階的なリスク評価手法が一般的に採用されている。化審法を例とすると、「スクリーニング評価」と「リスク評価」がある。「リスク評価」はさらに1次（評価Ⅰ～Ⅲ）と2次に分かれており、段階が進むにつれて対象物質が絞り込まれるとともに精緻なリスク評価となる。筆者は精緻なリスク評価とは不確実性を削減する作業であると考えている。不確実性の削減には多くの情報が必要になるなど多大な労力が必要になる。そのため、いかに早い段階でリスクが懸念されない化学物質をリスク評価の対象から除去することができるかが重要になる。一方で、リスクを見落とさないために「安全側」の評価も求められる。安全側を考慮しつつも出来る限り多くの化学物質を対象から除くためには、情報量や信頼性によって変化する不確実性を定量的に把握する必要がある。しかし、「スクリーニング評価」において用いられている不確実性を考慮した係数の多くは定量的に設定されたものではなく経験的なものである。そこで、本研究では確率論的に不確実性を把握して評価に反映する方法を開発した。

第3章で開発した手法を既に優先評価化学物質（詳細なリスク評価が必要な物質）に指定されている化学物質に対して適用し、本来、詳細なリスク評価が不要な化学物質の有無について調べた。生態影響の観点から優先評価化学物質に指定されている化学物質のうち、マトリックスに当てはめて優先度が「高」であった86物質（専門家判断なしで優先評価化学物質に指定された化学物質。）を対象とした（経済産業省,2016）。判定当時の暴露クラスを用いてマトリックスに当てはめた結果、表6-1の6物質が優先度「高」から「中」に変化した。このように、化審法の係数は経験的であり、不確実性を過大に見積もり過ぎている場合があり、評価にも影響を及ぼしている。

表6-1 優先度が「高」から「中」に変化した優先評価化学物質

通し番号	物質名称	暴露クラス	化審法			確率論		
			PNEC	有害性クラス	優先度	PNEC	有害性クラス	優先度
19	エチレンオキシド	3	0.0084	2	高	0.012	3	中
77	ジシクロペンタジエン	4	0.00043	1	高	0.0019	2	中
91	ジエタノールアミン	3	0.0078	2	高	0.074	3	中
202	2-tert-ブチルフェノール	4	0.00098	1	高	0.0013	2	中
207	3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-メチルプロパナール	4	0.00053	1	高	0.0014	2	中
209	クレオソート油	4	0.00035	1	高	0.0022	2	中

また、第3章において化審法の不確実係数は、アミン類の化学物質についてミジンコの毒性値が得られていない場合の係数が小さく、過小に評価されることを明らかにした。

そこで、スクリーニング評価済みのアミン類の化学物質について調べたところ、アミン類の化学物質には全てミジンコに対する毒性値が得られていた。結果として現在のところは係数が小さいことによる評価結果への影響は見られていないが、今後のためには係数の見直しが必要であろう。

さらに、効率的なリスク評価のためには、次の段階の評価において、どのような情報を追加することが不確実性の削減に効果的であるか検討する必要がある。確率論的手法では検討に必要な多くの情報が視覚的に得られる。まず、毒性値を外挿した数の NOEC の確率分布が曲線として示されることから、毒性値の充足状況が一目で理解できる。また、不確実性が小さい外挿の分布は高さのあるシャープな形状を示し、不確実性が大きい外挿の分布は高さが低いブロードな形状を示すことから、各外挿による不確実性を視覚的に比較できる。さらに、分布の範囲が全体的な不確実性を示すため、新たな毒性値の取得により、どれだけ不確実性を削減できる可能性があるか把握出来る。従来の固定値の不確実係数を用いた場合に得られるアウトプットは PNEC 及び用いた不確実係数のみであるが、確率論的手法は多くの情報が得られ、リスク評価の効率化に有効であるといえる。

第3章の手法の今後の課題としては、3点挙げられる。まず、開発した確率論的手法においても、屋内試験から野外への外挿として化審法の不確実係数である固定値の10を採用した点である。本来、この不確実性も固定ではなく分布を有する。しかし、野外試験の情報が少ないため確率分布として表現することが不可能であった。今後、野外試験の情報を多く得られれば検討可能となるが、野外試験が実施可能な施設に限られることや、動物試験の実施自体が削減の方向にあるなど、情報を得ることは困難であると考えられる。また、野外といっても場所によって条件は様々である。そのため、温度、pH、水質の違い等を物理化学的な方法により考慮し、確率論的に不確実性を検討することが有効ではないか。

2点目の課題として、開発した手法は殺生物剤等の特異的な毒性を示す化学物質については適用困難である点が挙げられる。特異的に毒性が発現することを目的として製造した化学物質については、その対象に対する毒性試験の実施を求めるべきであろう。しかし、特異的な毒性の発現を目的としていなくても特異的な毒性を示す場合もある。そこで、毒性の作用機序等を考慮して化学構造の特徴別に回帰式を作成することで適用範囲を広げることが可能であると考えられる。なお、本研究の過程において、QSARモデルによって分類された構造分類を用いて構造別に回帰式を作成することを試みたが、期待する結果を得ることができなかった。

3点目の課題として、試験により得られた毒性値自体にも不確実性があることである。例えば NOEC は、対象生物のエンドポイント（成長、生存、繁殖等）に統計学的に有意な影響が検出されなかった最高濃度であるように、1点に定まるものではない。また、設定濃度の影響を強く受ける。よって、毒性値についても1点推定値を用いるのではなく分布の考慮が必要であろう。

第4章では毒性値の情報が得られていない化学物質についても評価を可能とするために QSAR の不確実性に確率論的手法を適用した方法を検討した。CAS 60-12-8「Benzeneethanol」は平成28年度に実施されたスクリーニング評価において、暴露クラスが4の化学物質であり、毒性値の情報が得られていないため評価がされていない化学物質である(経済産業省他,2016)。この化学物質について確率論的手法を適用した結果、別添3のとおり有害性クラスが2となり、優先度は「中」であった。このように、QSARの不確実性に確率論的手法を用いることにより、毒性試験を実施しなくても、リスクが

懸念されない化学物質を抽出することが可能である。また、REACH 等において QSAR の予測結果を評価に利用する際は、その予測が適当であること、つまりは不確実性が小さいことを示す必要がある。それには専門的な知識が求められる。確率論的手法を用いた場合は、専門的な知識が乏しくても不確実性を考慮した評価が可能になるため、評価の効率化につながる。さらには第 3 章の手法と併用することで不確実性の削減になり効率化につながるであろう。

第 4 章の今後の課題として、本検討で作成できた残差の確率分布は ECOSAR 及び KATE において用意された構造分類の一部のみであるため、適用可能な構造分類の拡大が必要となる。また、QSAR 自体の精度の向上も課題である。特に、ECOSAR の藻類の予測は精度が低く不確実性が大きい。藻類の QSAR 予測の向上が望まれるとともに、藻類の試験は比較的容易であるため、藻類については試験を実施することも一つの選択肢であろう。また、残差の確率分布の作成にはサンプル数が少ない構造分類があり、分布の精度が低い可能性がある。適用範囲の拡大及び精度の向上には QSAR モデルの作成時の予測残差を用いることが理想であるため、今後の QSAR モデルの開発においては残差に関する情報が提供されることが望まれる。また、農薬や医薬品などの特異な生理活性を持つ化学物質については、毒性の予測において、実際の毒性試験の結果と QSAR 予測値に大きな差異が生じる懸念が指摘されている(若林, 2003)。実際に本検討においても殺生物剤であるトリクロサンについて過小評価されていた。このように QSAR による予測が困難な化学物質に関する構造等に関する情報の整備も必要であると思われる。さらに、本検討で対象とした QSAR モデルである ECOSAR 及び KATE はいずれも LogP との単相関により予測を行うモデルである。他の要素を加えた多変量モデルなどと併用することにより不確実性の削減が期待される。

第 5 章では複合毒性のリスク評価への確率論的手法の有効性を明らかにした。また、従来の不確実係数を用いた場合は、安全側の評価であるためリスク評価方法として否定されるものではないことも示した。現在の化審法等における多くの化学物質管理は個別の化学物質ベースでリスク評価及びリスク管理が行われている。しかし、今後は複合毒性への対応が求められる可能性がある。現在、複合毒性の評価において提案されている評価スキームの多くは個別の化学物質のリスク評価と同様に段階的に評価を行うものである(化学物質評価研究機構,2013)。そこで、不確実係数についても段階的に精緻にしていくことを提案したい。初めは化審法等において固定値の不確実係数を用いて付与された PNEC を流用して評価を行い、リスクが懸念された場合は次の段階において確率論的な方法を適用することで、効率的な評価が可能になるのではないかと。

第 5 章の課題は、本研究では急性毒性値から慢性毒性値への外挿のみを検討したことと、評価モデルとして CA モデルのみを対象とした点である。今後、他種間の外挿や、外挿の併用における影響の検討も必要であろう。また、IA モデルを対象とする検討も有効であると思われる。

本研究では化審法のスクリーニング評価を対象に検討したが、REACH 等の他の多くの手法において経験的な不確実係数は用いられている。また、QSAR の利用においては専門的な知識が必要とされている。さらに、欧州の殺生物剤の規制のように複合毒性について既に対応が求められている制度もある。本研究で示したように、定量的で効率的なリスク評価のためには、確率論的手法が有効であると考えられる。

【参考文献】

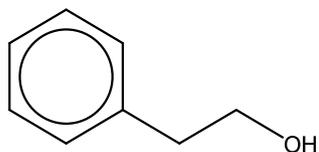
- 化学物質評価研究機構(2013) 平成 24 年度化学物質複合影響評価手法検討調査業務

報告書

- 経済産業省(2016) 優先評価化学物質一覧,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/yusen/yusen_160401.pdf
- 経済産業省, 厚生労働省, 環境省(2016) 生態影響に関する優先度判定案,
http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h28_02_04_02.pdf
- 若林明子 (2003) 化学物質と生態毒性(改訂版), 丸善株式会社, 167-186pp.

別添 3

CAS 60-12-8 Benzeneethanol



QSAR モデル	予 測 値 (EC50)	1 パーセント 値	構造分類	色
ECOSAR 藻類	84.7	0.032	Neutral Organics	黒
ECOSAR ミジン コ	134.2	0.015	Neutral Organics	黒
KATE ミジンコ	190	0.37	alcohols aliphatic	赤
ECOSAR 魚類	245.9	0.025	Neutral Organics	黒
KATE 魚類	770	0.31	alcohols aliphatic	赤

H28 年度暴露クラス	QSAR による PNEC	QSAR による有害 性クラス	QSAR による優先 度
4	0.0032	2	中

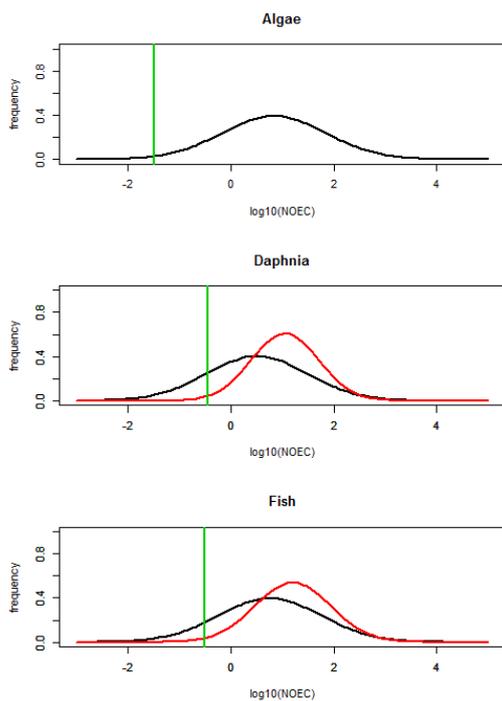


図 QSAR 利用による $\log_{10}(\text{NOEC})$ の確率分布