経済産業省業務

令和３年度化学物質安全対策
(化学物質の分解性及び蓄積性に係る
総合的評価の導入に関する調査)
報告書

令和 4 年 3 月

一般財団法人 化学物質評価研究機構

目次

I. 事業の目的及び概要.....1

II. 専門家等への意見聴取（ヒアリング）.....3

1. ヒアリングの設定、運営.....3

2. ヒアリングの実施.....3

III. 実施内容.....5

1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE の導入に向けた検討.....5

1.1. 生分解性評価のためのマニュアル案の作成における考慮事項等.....5

1.2. まとめ／今後の課題.....34

1.3. 参考文献.....36

2. 海外機関における分解性及び蓄積性評価への WoE 活用実態調査.....38

2.1. 分解性及び蓄積性評価への WoE 活用事例の海外動向調査.....38

2.2. 蓄積性評価における多用な指標の活用に向けた検討.....64

3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討.....85

3.1. 基準物質である *o*-テルフェニルに関する課題整理.....87

3.2. 基準物質候補の調査.....95

3.3. 生物特有のばらつきに関する調査・統計的手法の活用可能性の検討.....104

3.4. 高濃縮性及びグレーゾーンの設定等に必要な知見・データの整理.....117

3.5. BMF 以外のエンドポイントの活用可能性の検討.....131

3.6. まとめ／今後の課題.....146

4. ＡＩ活用による分解性予測結果の評価への活用方策に関する検討.....151

4.1. 実施概要.....151

4.2. 本調査の目的.....151

4.3. 化審法において期待される予測システムからの出力.....152

4.4. 使用するデータ.....152

4.5. 予測精度向上のための AI-QSAR 改良に係る検討.....153

4.6. 分解性評価への AI-QSAR 予測結果活用に向けた検討.....154

4.7. AI-QSAR の実運用を想定した検証.....156

4.8. まとめ／今後の課題.....157

IV. まとめ 159

1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE の導入に向けた検討 159

2. 海外機関における分解性及び蓄積性評価への WoE 活用実態調査 160

3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討.....163

4. ＡＩ活用による分解性予測結果の評価への活用方策に関する検討.....164

別添資料

別添資料 1　生分解性マニュアル案

別添資料 2.1.1-1　分解性評価に関連する REACH ガイダンス等の調査

別添資料 2.1.1-2　生物蓄積性評価に関連する REACH ガイダンス等の調査

別添資料 2.1.2-1　PFOA [Pentadecafluorooctanoic Acid]の SVHC 評価における分解性評価事例

別添資料 2.1.2-2　BCPS [Bis(4-chlorophenyl) sulphone]の CoRAP における分解性評価事例

別添資料 2.1.2-3　Isoheptane の CoRAP における分解性評価事例

別添資料 2.1.2-4　PFOA [Pentadecafluorooctanoic Acid]の SVHC 評価における蓄積性評価事例

別添資料 2.1.2-5　BCPS [Bis(4-chlorophenyl) sulphone]の CoRAP における蓄積性評価事例

別添資料 2.1.2-6　Isoheptane の CoRAP における蓄積性評価事例

別添資料 2.2.2-1　生物蓄積性に関するガイドライン等文書における用語の定義

別添資料 2.2.3-1　デクロランプラスの POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

別添資料 2.2.3-2　デクロランプラスのフィールドデータおける分析方法及びサンプリングに関する情報整理結果

別添資料 2.2.3-3　ペルフルオロオクタン酸の POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

別添資料 2.2.3-4　PFOA のフィールドデータおける分析方法及びサンプリングに関する情報整理結果

別添資料 2.2.3-5　デカブロモジフェニルエーテルの POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

別添資料 2.2.3-6　DecaBDE のフィールドデータおける分析方法及びサンプリングに関する情報整理結果

別添資料 3-1　基準物質 o-テルフェニルに関する課題整理_統計解析に用いた試験データ

別添資料 3-2　基準物質候補の調査_解析対象とした 5 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状

別添資料 3-3　基準物質候補の調査_BCF 及び BMF が既知である 11 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状

別添資料 3-4　基準物質候補の調査_中～高濃縮の既存物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状

別添資料 3-5　基準物質候補の調査_分配係数のための標準物質から選定した物質の物理化学的性状

別添資料 3-6　生物特有のばらつきに関する調査_解析に用いた試験データ
別添資料 3-7　Neus Rodriguez-Sanchez ら（2014）より選定した 9 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状
別添資料 3-8　Arnot ら（2015）より選定した 53 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状
別添資料 3-9　候補物質である 9 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状
別添資料 3-10　回帰式（Method 3）に用いられている 9 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状

I. 事業の目的及び概要

「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（化審法）では、国内で新たに製造又は輸入される化学物質（新規化学物質）について、その分解性、蓄積性及び毒性に関する国の事前審査を受ける必要があるため、新規化学物質の製造又は輸入事業者は法定試験法に基づく分解性等の試験を行い、その試験結果を国に提出して審査を受けている。また、既に製造又は輸入を行っている一般化学物質等については、製造又は輸入事業者からの数量届出（製造・輸入数量、用途分類別出荷量等）や有害性報告等の情報を用いて国がリスク評価を実施している。

化審法における WoE 等の導入に向けての評価方法の整備等に関する検討

化審法におけるリスク評価では、法定試験とは条件（環境媒体、生物種等）が異なる法定試験法以外のデータも評価に利用しているため、法定試験法と法定試験法以外の両方のデータが得られる際、各データの結果に齟齬が生じる場合がある。また、新規化学物質、一般化学物質等の評価において、法定試験法に基づくデータだけでは、化学物質の実環境中での挙動をカバーしきれていない、また、国際的に認められた多数の試験法（OECD（経済協力開発機構）テストガイドライン（TG）等）に基づくデータの利用が進んでいない、という課題がある。

近年、様々な利用可能なデータを活用して総合的に評価する手法（ウェイトオブエビデンス（WoE））や試験・評価への統合的アプローチ（IATA）（以下「WoE等」という。）が、化学物質の性状評価において活用されてきている。この手法では、単一の試験結果に依存することなく、多様なデータから総合的に判断を行うことにより、実環境での挙動を反映した評価の精緻化が期待できる。そこで、WoE等の導入に向けて、化審法における分解性及び蓄積性評価において、個別物質の性状や情報の多寡等に応じた評価方法の整備に向けた検討を取りまとめることを目的とする。

人工知能（AI）を用いた推計結果の評価への活用方策に関する検討

WoE 等による評価においては、推計結果の更なる活用も期待されている。化学物質の化学構造から分解性及び濃縮性の定性的、定量的な推計を行う手法（定量的構造活性相関（QSAR））に人工知能（AI）を採り入れ、既存のモデルでは十分な精度で推計できない物質群等の予測精度の向上を図り、予測結果を化審法の評価に適切かつ効果的に活用するための具体的方策に関する検討も行うことを目的とした。

上記目的を達成するために、本事業では以下を実施した。

なお、下記の 1. ～3. の検討にあたっては、化学物質のリスク評価手法や国内外の化学物質規制制度に精通する有識者や事業者等（以下、「有識者等」）に対して、各項目につき５名に２回ずつの意見聴取を実施して行った。

1. 分解性に係る性状の判定に関するWoE導入に向けた検討

化審法の分解性及び分解生成物の評価において、情報の収集範囲や判断基準、評価方法等を整理するために、個別物質の性状や情報の多寡等に応じた分解性評価の実施に関するマニュアル等の案を作成した。その際、化審法の生分解性試験の公定法であるOECDテストガイドライン（TG）301C/301F以外のOECD TG等の試験結果や文献情報、QSARデータ、類似物質のデータ活用方法を含めた評価を想定した内容とした。

2. 海外機関における分解性及び蓄積性評価へのWoE活用実態調査

2.1. 分解性及び蓄積性評価への WoE 活用事例の海外動向調査

欧州 REACH 規則において公表されているガイダンス文書等について、分解性及び蓄積性評価への WoE の活用内容、評価体系及び評価プロセス等を調査し、整理した。また、当該ガイダンス等に沿って各国政府で採用し、実施している分解性及び蓄積性評価の具体的事例（分解性、蓄積性それぞれ３事例）を調査し、整理した。

2.2. 蓄積性評価における多用な指標の活用に向けた検討

我が国でも化審法において既存化学物質の蓄積性評価に WoE を導入するに当たり、海外で先行的に実施されている 3 事例を対象に、POPRC 等で用いられている蓄積性指標及び評価への活用方法を調査し、比較検討の上、整理した。

3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討

餌料投与法による試験結果などを踏まえた難水溶性物質等の蓄積性評価を適切に実施する上での課題の整理等、前年度事業の成果を基に、蓄積性評価の精度向上を図るための課題解決に向けた条件の抽出、具体的な対応策及び進め方について検討を行った。

4. AI活用による分解性予測結果の評価への活用方策に関する検討

前年度までの成果を基に、AI-QSAR を通じて得られた新規化学物質の分解性に係る予測結果を化審法における評価に適切かつ効果的に活用するための課題及び具体的方策について検討を行った。

II. 専門家等への意見聴取（ヒアリング）

本業務 1.～3.の検討にあたっては、化審法新規化学物質の審査の経験を有する専門家、国内外の化学物質規制制度に詳しい識者や事業者等への意見聴取（ヒアリング）を実施した。ヒアリングについては、対面方式を前提として運営を検討していたが、新型コロナウイルスの感染状況等をふまえ、経済産業省とも相談の上、ウエブ会議に切り替えて実施した。

1. ヒアリングの設定、運営

ヒアリングは、分解性に関するものと、生物蓄積性に関するものとに分けて実施し、それぞれの内容について、化審法新規化学物質の審査の経験を有する専門家、国内外の化学物質規制制度に詳しい識者や事業者等を含む、各 5 名の有識者へのグループヒアリングを 2 回実施した。なお、専門家等への旅費及び謝金については事業費より支出した。

2. ヒアリングの実施

各専門家等へのヒアリング開催日及び内容等を表 II-1 に示す。

本報告書の III. 1.～3.については、ヒアリングの回答をふまえて検討した内容である。

表II-1　ヒアリング開催日及びヒアリング内容

グループ	開催回	ヒアリング内容
分解性	第 1 回	**1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE 導入に向けた検討** **（マニュアル案について）** ・マニュアルにおける評価の流れについて ・問題の定式化について ・個別情報の品質評価について ・結論を導く考え方について **2. 海外機関における分解性への WoE 活用実態調査** （REACH ガイダンスに基づく分解性の評価事例について） ・事例におけるシミュレーション試験データの活用性について ・事例における水中間接光分解性試験データの活用にについて
	第 2 回	**1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE 導入に向けた検討** **（マニュアル案について）** ・前回ヒアリング内容の確認 ・情報統合後の信頼度について ・(Q)SAR 予測結果の品質評価について ・「自然的作用による化学的変化を生じにくい」への該当に関する考え方について ・マニュアル案の改善に向けて **2. 海外機関における分解性への WoE 活用実態調査** （REACH ガイダンスに基づく分解性の評価事例について） ・事例における read-across 結果の活用について
蓄積性	第 1 回	**2. 海外機関における分解性への WoE 活用実態調査** （REACH ガイダンスに基づく分解性の評価事例について） ・事例におけるフィールドデータの活用について **3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討** ・餌料投与法における基準物質について ・餌料投与法による基準見直しの方向性について
	第 2 回	**2. 海外機関における分解性への WoE 活用実態調査** （REACH ガイダンスに基づく分解性の評価事例について） ・事例における read-across 結果の活用について **3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討** ・前回ヒアリング内容の確認 ・データ取得のための考え方等について

III. 実施内容

1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE の導入に向けた検討

化審法における生分解性の公定法である OECD TG301C/301F 以外の試験データや、生分 解性以外の機序等に係る情報、QSAR 及び類似物質のデータ等の情報の収集範囲や判断基準は明確には定められていない。また、上市後の物質について、必要に応じてより詳細なリスク評価に進む中で、個別物質の性状、環境中動態等を踏まえた評価が求められ、分解性に関してはスクリーニ ング評価にあたる新規化学物質の審査で規定される試験データのほか、環境媒体別の様々な機序の分解性の情報を収集し、環境媒体別半減期に換算して暴露評価に用いている。その中で、分解性に係る収集情報から過去の分解性の判定結果の判定替えを行った例もあるが、その方法は整理されていない。

そこで、公定法以外のデータ、QSAR データ、類似物質のデータ等の活用方法を含め、個別物質の性状や情報の多寡等に応じた分解性評価を行うためのマニュアル案（以下、「マニュアル案」という）を作成した。

作成したマニュアル案は別添資料 1 に示す。

マニュアル案作成の際の考え方等を以下に示す。また、マニュアル案作成にあたっては有識者ヒアリングを実施しており、その結果概要も併せて下記に示す。

1.1. 生分解性評価のためのマニュアル案の作成における考慮事項等

1.1.1. 本年度のマニュアル案作成の際に参考にしたガイダンス等について

個別物質の性状や情報の多寡等に応じた分解性評価を行うために、マニュアル案では OECD（2019）及び ECHA（2017a）の WoE の評価工程、並びに及び EPA（2018, 2021）のシステマティックレビューの評価工程を参考にした。

表 1-1 に示したように、これらの評価工程の共通項として、「問題の定式化」、「証拠/情報の収集」、「個々の証拠の品質評価」、「証拠の統合・不確実性解析」、「結果の文書化」のおおよそ 5 つの段階があることから、マニュアル案においてもこの 5 段階を含めた構成にすることとした。マニュアル案の目次構成を表 1-2 に、目次構成の内容を作成する際の参考とした使用した国内外のガイダンス等を表 1-3 に示した。

表 1-1　海外における WoE 等のマニュアルにおける評価工程

	OECD (2019)	欧州 REACH [ECHA (2017 b,c)]	米国 TSCA [EPA (2018, 2021)]	
評価アプローチ	ウェイトオブエビデンス	ウェイトオブエビデンス	システマティックレビュー	
評価手順	—	—	評価範囲の決定・問題の定式化	評価プロトコル開発
	問題の定式化	問題の定式化		—
	情報の収集	情報の収集		情報の収集
	情報の評価 ・信頼性評価 ・関連性評価 ・不確実性評価	個々の情報の品質評価 ・信頼性 ・関連性 ・妥当性		個々の情報の品質評価
	個々の情報の重みづけ	証拠の統合	データの解析段階	個々の情報のランキング
	証拠の統合・不確実性解析			証拠の統合・不確実性解析
	証拠の強さの評価	信頼度の適用		—
	—	不確実性解析		—
	文書化	結論		要約

表 1-2　マニュアル案の目次構成

はじめに
1. 本マニュアル案の位置付け
2. 本マニュアル案における評価の流れ

I. 化審法における分解性評価の目的

II. 情報収集
1. 分解性評価に関連して収集する情報
2. 評価に利用できる情報の種類
3. 実測データ等に関する文献データベースによる情報検索
4. 予測による情報の収集

III. 個別情報の品質評価について
1. 情報の品質評価項目
2. 実測データの品質評価における留意点
3. 構造類似物質による類推結果の品質評価における留意点
4. (Q)SAR モデルによる予測結果の品質評価における留意点

IV. 情報の統合と不確実性解析
1. 複数の証拠の組合せによる評価の概要
2. 評価の結論について

添付資料
添付資料 1：用語集
添付資料 2：QMRF の内容
添付資料 3：生分解性の予測に利用できる可能性があるデータベース
添付資料 4：生分解性評価に利用できる可能性がある QSAR モデルの概要
添付資料 5：実測データの信頼性評価及び関連性評価に関わる詳細項目
添付資料 6：生分解性に関わる主なガイドライン試験の概要

表 1-3　マニュアル案の作成に使用したガイダンス等

情報収集	- 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. 平成23 年9 月15 日. - 厚生労働省・経済産業省・環境省. 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスI. 評価の準備 Ver. 1.0. 平成26 年6 月 - US EPA (2018) Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations. - US EPA (2021) Draft Systematic Review Protocol Supporting TSCA Risk Evaluations for Chemical Substances Version 1.0. A Generic TSCA Systematic Review Protocol with Chemical-Specific Methodologies. - ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals.
個別情報の品質評価（生分解性データの評価）	- 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. 平成23 年9 月15 日. - 厚生労働省・経済産業省・環境省. 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスI. 評価の準備 Ver. 1.0. 平成26年6月 - CERI (2020) 令和２年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）報告書 - ECHA (2017b) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0. - ECHA (2017c) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0 - US EPA (2018) Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations. - US EPA (2021) Draft Systematic Review Protocol Supporting TSCA Risk Evaluations for Chemical Substances Version 1.0. A Generic TSCA Systematic Review Protocol with Chemical-Specific Methodologies.
個別情報の品質評価（類推結果の評価）	- NITE (2016) 日化協 2015年度化学品管理のためのQSARセミナー. 化審法の分解性・蓄積性評価における類推の活用.　https://www nite.go.jp/data/000084392.pdf
個別情報の品質評価（(Q)SAR 予測結果の評価）	- ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. - ECHA (2016) Practical guide How to use and report (Q)SARs. OECD (2007) Guidance Document on the Validation of (Quantitative)Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models
情報の統合	- CERI (2020) 令和２年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）報告書 - ECHA (2017b) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.

「別添資料 1」に示すマニュアル案の内容を提示した上で、マニュアル案における評価の全体的な流れについて有識者ヒアリングを行った。

質問：作成したマニュアル案「別添資料 1」における全体的な評価の流れは妥当か。

有識者からの意見：

- 化審法のリスク評価はスピード感をもってどんどん進めるべきと考えているのでこのような取組みは良い。
- 妥当な流れであると思う。本マニュアルを用いたテストケースを試行すると良いだろう。（同様の意見が複数あった。）
- WoE の観点で言えば、企業からの情報提供を積極的に行っても良いのではないかと思う。有害性情報報告に限らず、例えばかなり古いデータを持っているようなケースについて共有に協力してほしいというレベルの呼びかけは良いのではないか。

以上、「別添資料 1」のマニュアル案の流れは妥当であるが、本マニュアル案を用いたテストケースを実施して実効性等について検討する必要があるとのことで合意された。

1.1.2. マニュアル案作成にあたっての留意点等

以下では、本マニュアル案作成にあたっての留意点及び化審法に適用するにあたって考慮した事項がある場合には、その内容についても以下に示す。

(1) 本マニュアル案の位置付け

本年度作成したマニュアル案は、化審法における既存化学物質の生分解性評価を想定したものとして、表 1-4 に示す範囲を対象として作成した。本年度はマニュアル案の骨子を作成することに主眼を置くため、非生物学的分解性や無機化合物、反応生成物及び UVCB 等の評価は対象外とした。また、分解性に係る直接的な評価ではない項目も本年度は対象外とした。収集対象となる情報項目についてのみ、「生分解性」以外の分解性に係る情報も含めている。

表 1-4　本年度のマニュアル案の対象範囲

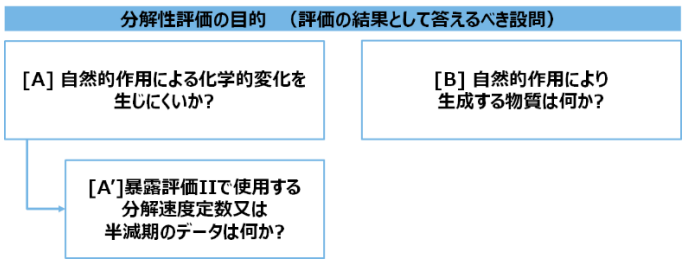
項目	本年度マニュアル案の対象	本年度マニュアル案の対象外
評価対象の分解性機序	・生物学的分解性（生分解性）	・非生物学的分解性（加水分解、光分解/光変換、酸化）
対象とする物質	・単一の有機化合物	・無機化合物 ・反応生成物、UVCB 等
その他	—	・用途情報収集 ・物理化学的性状情報の収集・評価 ・環境媒体への分布情報の収集・評価

(2)　化審法における分解性評価の目的について

評価を行う際、問題の定式化（Problem Formulation）は、評価範囲、評価方法等を決める上で非常に重要な位置づけにある。化審法における分解性評価では、化審法は法制定背景に PCB 問題があり、PCB と類似の性状をもつ化学物質による化学物質汚染を未然防止するために、化審法第二条（定義等）に基づき、評価対象物質及び生成する場合にはその分解生成物が環境中で容易に分解されないか（「自然的作用による科学的変化を生じにくいか」）を評価する必要がある。つまり、分解性だけでなく、分解によって生成する物質（分解生成物）を特定する必要がある。加えて、化審法におけるリスク評価（暴露評価 II）では「第二種特定化学物質」への該当性として「相当広範な地域の環境において当該化学物質が相当程度残留しているか」を評価する必要があり、この評価のための環境中濃度推計等の数理モデルの入力値として、環境媒体 (大気、水域、土壌、底質) 別の総括的又は機序別の生物的及び非生物的な分解の機序に係る分解速度定数又は半減期のデータが必要となる。

以上を踏まえ、化審法における分解性の目的を下図のように整理し、本マニュアル案の「I. 化審法における分解性評価の目的」として有識者ヒアリングを行った。

質問：化審法における分解性評価の目的として、以下の内容は適切か？



有識者からの意見：

- 挙げられた評価の目的は、化審法の分解性評価そのものなので当然適切であると思う。化審法は PCB 問題が契機となりできた法律で、究極的目標は結局何が環境中に残るのか？を明らかにすることだと思う。環境中に残るのは、親物質なのか、変化物なのか、CO_2 なのか、そしてそれらが悪影響を及ぼすのか。法律において評価の目的と方法を見直すことも大事であろう。［B］（自然的作用により生成する物質は何か？）のための［A］（自然的作用による化学的変化を生じにくいか？）及び［A'］（暴露評価 II で使用する分解速度定数又は半減期のデータは何か？）であると考える。
- ［B］において、生成した物質があってもなくなれば良いわけで、一定期間残る物質は何か？ということだと思う。
- ［B］の結論にたどり着くまでの過程で［A］及び［A'］を検討しているのだと思う。
- 元の評価物質がどの程度残留するのかという観点もあってもよいと思う。残留物という観点では親物質だけでなく変化物等についても評価がどの程度必要になるかという点は気になるところである。
- 残留物の構造式が同定できないケースもある。そういった場合は、残留物の性質等についても着目するのか検討が必要。

以上の有識者ヒアリングの結果から基づき、本マニュアル案における分解性評価の目的は以下で合意され、マニュアル案に反映させた。

評価対象物質（生成する場合には分解生成物）の自然的作用による化学的変化がどの程度/どのような速さで生じるか？

（「自然的作用による化学的変化を生じにくいか？」の評価に対応。
なお、暴露評価 II に使う半減期等も併せて特定）

↓

自然的作用により環境中に一定期間以上残留する物質*は何であるか？

*「残留する物質」には、未変化の評価物質、変化物、CO_2 等がある。

(3)　情報収集

(3)-1)　分解性評価において収集対象となる情報項目

ECHA のガイダンス及び令和 2 年度の本事業におけるヒアリング結果をもとに、「生分解性」に限らず、分解性評価において収集対象となる情報項目を整理した（表 1-5）。表 1-5 に示す情報項目は化審法における分解性評価において以下を評価するために必要と考えた。

- 評価対象物質が分布する環境媒体の特定に資する情報（用途や物理科学的性状等）
- 実測データの実験（試験）系の適切さの評価に資する情報（物理科学的性状や微生物への毒性情報）
- 生分解性以外の分解性に係る機序（非生物学的分解性）

なお、表 1-5 のいくつかの項目については化審法のスクリーニング評価及びリスク評価に関わるガイダンス等で評価方法等に言及がある情報項目もあるため、言及の有無も表 1-5 に併記した。

表 1-5　分解性評価のために収集対象となる情報項目 (CERI, 2020; ECHA, 2017b,c)

情報項目		化審法スクリーニング評価・リスク評価ガイダンス等に記載のある情報項目
化学構造		
用途情報	一般	—
	排出量/時間、排出率	—
	物質の放出パターン	—
物理化学的性状	沸点	記載あり [1,2]
	蒸気圧	記載あり [1,2]
	ヘンリー定数	記載あり [1,2]
	対水溶解度	記載あり [1,2]
	オクタノール/水分配係数（logPow）	記載あり [1,2]
	有機炭素補正土壌吸着係数（Koc）	記載あり [1,2]
	バッチ平衡法を用いた吸脱着	—
環境媒体への分布・環境中挙動に関わる情報		
加水分解性		
光分解性／光変換	UV スペクトル	記載あり [1]
	OH ラジカルとの反応性	
	硝酸ラジカルとの反応性	
	オゾンとの反応性	
生分解性	易生分解性	記載あり [1,2]
	本質的分解性	
	シミュレーション試験	記載あり [1]
	嫌気的生分解性	
	海洋生分解性試験	—
フィールドデータ		—
モニタリングデータ		—
分解速度／半減期		記載あり [1]
微生物への毒性		—
分解機序情報		—

1: 「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス I.　評価の準備 Ver. 1.0」平成 26 年 6 月

2: 化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第 1 版】（平成 26 年 6 月 30 日）」

(3)-2)　収集対象となる情報タイプ

分解性評価に利用できる情報タイプには以下があり、本マニュアル案においてはこれらの情報タイプが情報の収集対象となる。

	情報タイプ
実測データ	・実験データ（試験データではないが、実験室における制御された環境・条件下で取得されたデータ） ・フィールドデータ ・モニタリングデータ
類推・予測によるデータ	・構造類似物質による類推の結果 ・(Q)SAR による予測結果　等

(3)-3)　生分解性に関わる情報収集

①　情報収集の方法

化審法のスクリーニング評価・リスク評価のガイダンス等において既知見を収集する情報源の範囲等について記載があり、調査範囲が示されている。一方、ECHA (2017b) のガイダンスにおいて、これらの調査範囲に含まれていない情報源として「EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database (http://eawag-bbd.ethz.ch/index.html)」があった（Wackett LP, 2013）。このデータベースには化学物質の生分解パスウェイを予測する機能もあるが、論文等の既知見に基づく代謝経路等もデータベース化されており有用な情報源と考えられた。また、各国の当局や研究機関等が提供したデータベースを収載している OECD QSAR Application Toolbox も有用な情報源と考えられた。そこで、化審法のスクリーニング評価・リスク評価のガイダンス等における調査範囲のうち、生分解性の情報が含まれない情報源を除く 21 の情報源に上記 2 つの情報源を加えた計 23 の情報源からの情報収集が考えられた（表 1-6）。

表 1-6　化審法のスクリーニング評価・リスク評価のガイダンス等で調査対象とする情報源

1.	化審法の新規化学物質の審査や既存点検等による生分解試験結果及び事業者より報告された分解性に係る試験結果等 [2]
2.	Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [1,2]
3.	NIST Chemistry WebBook [1]
4.	Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals [1,2]
5.	Handbook of Environmental Fate and Exposure [1]
6.	Handbook of Environmental Degradation Rates [1]
7.	European chemical Substances Information System (ESIS) [1]
8.	OECD：SIDS Initial Assessment Report [2]
9.	US／HPV チャレンジプログラム [2]
10.	Japan チャレンジプログラム [2]
11.	既存化学物質安全性点検報告書 (化審法データベース：J-CHECK) [2]
12.	(独) 製品評価技術基盤機構：「化学物質の初期リスク評価書」[2]
13.	(財) 化学物質評価研究機構(独) 製品評価技術基盤機構：「化学物質有害性評価書」[2]
14.	環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価」[2]
15.	WHO/IPCS：「環境保健クライテリア (EHC)」[2]

16. WHO/IPCS：「国際簡潔評価文書 (CICAD)」[2]

17. ATSDR (米国毒性物質疾病登録局)：「Toxicological Profile」[2]

18. EU ECB (European Chemicals Bureau):「リスク評価書 (EU Risk Assessment Report)」[2]

19. Sigma-Aldlich 試薬カタログ [2]

20. EU ECHA (European Chemicals Agency): Information on Registered Substances [1,2]

21. EU ECB (European Chemicals Bureau): International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) [2]

22. Biocatalysis/ Biodegradation Database http://eawag-bbd.ethz.ch/ [3]

23. OECD QSAR Application Toolbox

上記に示す 1~3 の上付きの数字は調査対象としていた下記文書を示す。
1: 「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス I. 評価の準備 Ver. 1.0」平成 26 年 6 月
2: 化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第 1 版】（平成 26 年 6 月 30 日）」
3: ECHA (2017b) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.

一方、これらの調査のみでは最新の文献情報等が含まれない可能性が考えられるが、化審法のスクリーニング評価・リスク評価のガイダンス等では文献調査の方法について詳細な言及がない。そこで、文献データベース等への検索による情報収集の方法について検討した。

文献データベース等の情報検索については、TSCA におけるシステマティックレビュー手順を示した EPA (2021) に最も詳細な記述があったことから、この文書の検索対象等を参考とした。検索対象とするデータベースについては、日本国内の文献情報等も含まれるデータベースとしても CiNii（https://ci.nii.ac.jp/）及び独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）の農薬抄録及び評価書等のサイトを追加した。通常、農薬は化審法の対象外であるが農薬以外の用途の場合には化審法対象となるためである。文献等の調査対象とする調査対象データベース等を表 1-7 に示す。

これらのデータベースのうち、検索対象期間を定められる場合には、以下の検索期間を定めることをマニュアル案においては提案している。

- 国内外において評価対象物質について生分解性を含めた詳細な情報検索が行われた評価書等がある場合には、当該評価書発行年の３年前（あるいは当該評価書において検索域に明示がある場合にはその年）以降を調査対象期間とする。
- 国内外において評価対象物質について生分解性を含めた詳細な情報検索が行われた評価書等がない場合には、検索期間の設定は行わない。

なお、表 1-7 に示した情報収集対象等については専門家ヒアリングを実施していないため引き続き検討を行う必要があると考える。

表 1-7　**文献等の調査対象とする調査対象データベース等**

データベース名	包含される内容
Agricola https://agricola nal.usda.gov/	米国農務省による国立農学図書館のオンラインデータベース
Current Contents Connect [有償] https://clarivate.com/ja/solutions/current-contents-connect/	学術情報源の速報ツール
CiNii　https://ci nii.ac.jp/	邦文の情報収集のため
ProQuest [有償] https://www.proquest.com/	米国 ProQuest 社が提供する総合データベースで論文の他に学位論文、調査レポートなどが含まれる
PubMed　https://pubmed ncbi.nlm nih.gov/	医学・生物学文献のデータベース
Scopus [有償]	Elsevier が提供する抄録及び文献データベース
Web of Science Core Collection https://clarivate.com/ja/solutions/web-of-science/ [有償]	学術ジャーナル、書籍、レポート、会議情報等のデータベース
農薬抄録及び評価書等 http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/	独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が掲載する評価済農薬の農薬抄録及び評価書

② 収集した情報の抽出

文献データベース等への検索によりヒットした全ての文献等を収集し、査読することは必ずしも関連する知見が含まれているとは限らないため現実的ではない。そこで、まずアブストラクトやタイトルの情報に基づくスクリーニングを行うこととした。このスクリーニングの際、表 1-8 に示す情報へのタグ付けを行うとともに、タグ付けすべき情報がない場合、当該文献は除外することになる。この作業を実施することにより、文献入手の要否及び利用可能な情報の種類の把握が容易になる。

表 1-8　アブストラクト及びタイトルに基づくスクリーニングにおけるタグ付け

A タグ（情報の種類）	・試験タイプ（易生分解性、本質的生分解性、シミュレーション試験等） ・分解度 ・分解生成物 ・分解速度定数／分解半減期 ・微生物毒性 ・生分解機序/パスウェイ ・その他（上記以外で有用と考えられる情報）
B タグ （ガイドライン試験か否か）	・ガイドライン試験 ・非ガイドライン試験

上記のアブストラクト及びタイトルによるスクリーニング後、入手した文献等についてはその全文を確認し、タグ付けの見直しや追加を行うとともに、内容を確認した結果とし

てタグ付けすべき情報がない文献等については、評価対象から除外することになる。このようにして残った文献等については「III. 1.1.2. (4) 個別情報の品質評価について」の対象となる。

(3)-4) 類推あるいは予測による情報収集の方法

実測データの他に、構造類似物質による類推や(Q)SAR モデルによる予測による情報収集が行える。ここで、情報の多寡に応じた生分解性評価を実施する上で、常に類推や予測を実施する必要があるのかなど、マニュアル案において類推や予測を行う場合の考え方について有識者ヒアリングを行った。

質問：例えば複数の試験データが得られている場合等でも類推や予測を行うべきか。

有識者からの意見：

- 物質によるのではないか。
  実験結果が基準値ギリギリのケースなどは、QSAR や類推も活用したいと考えるので同時進行のラインが残っている方が良いように思う。はじめから並行してやるべきと言うことではなく、並行してできる選択肢があると良い。
- 高次の評価で物質数が減ったような段階であれば、実験データがないものが多いと考えられ、より充実した評価にするために QSAR や構造類似物質の情報もはじめから積極的に集めに行くべきと思う。
- （データが少ない場合には）QSAR 予測と実験データ収集を並行して実施することは賛成である。参考になる場合には活用するという言い方もあるかと思う。どのようなケースで利用するかは引き続きマニュアル案で検討していけばよいと思う。
- 試験データがばらつく場合にも積極的に QSAR 予測をしてみるとよいと考える。
  テストケースを実施してみてほしい。

以上、有識者ヒアリングの結果から類推や予測は以下の場合に実施する方針とし、マニュアル案に反映させた。

・実測データが判断基準に近い場合

・実験データが少ない場合

・実験データがばらつく場合

なお、(Q)SAR の予測結果についてはどのような場合に利用できるかについて引き続き検討が必要との指摘があった。

① 構造類似物質のデータによる類推

生分解性の評価における構造類似物質による類推結果の利用はすでに現行の化審法において運用されている (NITE, 2016)。そのため本マニュアル案においても、現行の運用と同様の考えに基づき、類推を行うものとした。具体的には、以下の場合に生分解性における構造類似物質による類推が実施できる可能性がある、とした。

- 評価対象物質と類似物質が、酸とその塩（金属塩、アンモニウム塩）の関係にあるもの
- 以下の観点による類似物質が複数あり、内挿（挟み込み）による類推が可能と考えられるもの

分子構造による要因		物理科学的性状による要因
・基本骨格が類似、かつ ・官能基が類似、かつ ・置換基の位置 が類似	×	・対水溶解度が類似、かつ ・水中安定性が類似（例：水中で安定、加水分解により生成する物質が共通）

構造類似物質の検索については、化審法ですでに生分解性による審査が行われている物質群が含まれるデータベース/ツールを第一候補の検索対象とした。類推には、構造が類似しているだけでなく、構造類似物質に評価目的に関連し、信頼性のある実測データが必要となるが、検索対象の第一選択とした物質群は化審法の公定法により GLP 下で実施され、分解生成物がある場合にはその知見が含まれている。加えて、化審法による判定結果があるためである非常に有用と考えたためである。第二優先の検索対象としては、実測データ等が搭載されており、構造類似性の検索とともに実測データの有無の把握が容易であるデータベース/ツールを挙げた。これら第一及び第二優先の検索対象において利用可能な構造類似物質がない場合のツールとして ECHA (2008) に記載がある、構造情報に基づき構造類似物質や部分構造検索などが行えるデータベース/ツールを提案した。

検索した構造類似物質についての情報収集が必要な場合にはマニュアル案に示した情報収集の方法を踏襲する方針とした。

また、構造類似物質による類推を行う場合には、類推論拠を明らかにするためにデータマトリクスを作成することしている。

② (Q)SAR モデルによる予測

現行の化審法の運用においては、NITE による(Q)SAR モデルの検証が実施済みの CATALOGIC 及び BIOWIN 5 の他[1]、BIOWIN 6 が活用されている（NITE, 2016）。一方、生分解性に関する知見が得られる(Q)SAR モデルは他にもある。そこで、本マニュアル案では、これらの 3 モデル以外も生分解性評価に利用できる可能性のある(Q)SAR モデルとしてマニュアル案に記載することとした。生分解性に係る(Q)SAR モデルについて具体的な記載があった ECHA の Practical guide How to use and report (Q)SARs（2016）及び Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance（2017b）に記載の(Q)SAR モデルに加え、令和 2 年度の本事業における調査結果及び Singh ら（2021）に記載のある生分解性に係る(Q)SAR モデルを、生分解性評価における用途別にマニュアル案に提示した。また、マニュアル案の添付資料として各(Q)SAR モデルの概要を示した。

(4) 個別情報の品質評価について

「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス I. 評価の準備 Ver. 1.0」（以下、技術ガイダンスと言う）においては、「データの質」の評価について、一般論として「信頼性」、「関連性」、「妥当性」の観点で評価することとなっている。これら 3 つの観点は Klimisch ら（1996）において実験データの品質を評価する要素として挙げられている。そこで、マニュアル案においてもこれら 3 つの観点に基づき個別情報の品質評価を行うこととした。「信頼性」、「関連性」、「妥当性」の Klimisch ら（1996）による定義、技術ガイダンスに記載されているこれらの評価の観点及びマニュアル案で提案している評価の観点等を表 1-9 に示す。

マニュアル案では、「信頼性」については、技術ガイダンスの考え方を踏襲する一方、具体的な評価内容は「標準試験法での要求事項に関する記載の有無」とした。この理由は、「信頼性」と「関連性」を切り分けることの難しさがあるためであり、信頼性評価をシンプルな考え方にすることによってこの切り分けを容易にできると考えたためである。「関連性」については、技術ガイダンスの考え方を踏襲するとともに、当該情報が評価対象物質の生分解性に関わる測定（予測）指標の測定系として適切であるか、を中心に評価することとした。「妥当性」についても、技術ガイダンスの考え方を踏襲するとともに、表 1-9 に示したように「信頼性」と「関連性」の評価結果に基づき決定されるものとした。

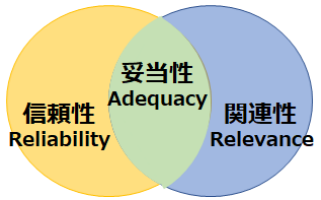
マニュアル案における「信頼性」、「関連性」、「妥当性」の評価方法は「III. 1.1.2. (4)-

[1] https://www nite.go.jp/chem/qsar/qsar_screening.html

1)　信頼性評価について」～「III.　1.1.2.　(4)-3)　妥当性評価について」に後述する。

　なお、技術ガイダンスでは、信頼性については Klimisch コードとして知られる評価が採用されている一方、関連性及び妥当性の評価について具体的な記載はないため、マニュアル案においてその方法論を提案した。

表 1-9　信頼性、関連性及び妥当性について

用語	Klimisch による定義 （Klimisch *et al.*, 1996）	化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス Iにおける記載	マニュアル案において提案している方法
信頼性 Reliability	得られた知見の明確さ及び尤もらしさを与えるために、望ましくは標準的な方法並びに実験手法及び結果を説明する方法に関連して、試験報告書や文献の本質的な品質を評価すること。	標準化された試験方法への準拠を評価する観点	標準化された試験方法への準拠を評価する観点を中心に評価する。具体的には標準試験法での要求事項に関する記載の有無とする。 化審法におけるスクリーニング評価等で採用されている信頼性評価の方法により評価する。
関連性 Relevance	特定の有害性特定あるいはリスク評価において度のデータまたは試験がどの程度適切かを包含するもの。	データや試験がハザードの特定やリスクキャラクタリゼーションのためにどの程度適切かという観点	当該データが評価目的のためにどの程度適切かという観点を中心に評価する。具体的には、ガイドライン試験以外を評価対象とする可能性もあることから、当該情報が評価対象物質の生分解性に関わる測定（予測）指標の測定系として適切であるか、を中心に評価する。
妥当性 Adequacy	リスク評価の目的におけるデータの有用性を定義すること。一つ以上のデータがある場合に最も信頼性があり、関連性があるデータに最も重きを置く。	ハザード評価やリスク評価の目的に、どのデータが有用かという、信頼性と関連性を総合的に判断する観点	評価における情報の有用性に関する観点であり、信頼性及び関連性評価の結果に基づいて判断するものである。 妥当性のイメージを以下に示す。 例えば、信頼性が高くとも、関連性がないデータは評価には利用できない。 また、信頼性が多少低いデータであっても関連性が高い場合には他の情報との組み合わせにより評価に利用できることがある。 

個別情報の品質評価の考え方について以下の有識者ヒアリングを行った。

質問：（後述の「(4)-1)　信頼性評価について」～「(4)-3)　妥当性評価について」の内容を含め）個別情報の品質評価についてどのように考えるか。

有識者からの意見：

- 信頼性と関連性については提案のとおりと思う。
  妥当性について、信頼性と関連性の組合せで機械的に当てはめて良いのか少し不安が残るが割り切りが必要だろう。
- 妥当性の基準は難しい。さらなるアイデアや詳しい考えが必要だろう。
- 運用してみないとわからないので運用しながら修正できると良いと思う。
- 実際には TG で行われている試験だけでなく論文データが多いと思う。例えば主要な結論を導くデータを専門家等が確認するということは必要だろう。
- QSAR を利用する場合、信頼性がある、ないで結論されると使えそうなデータがあまりなさそうに思うが、使えそうなデータを組み合わせるなら OK という柔軟性があっても良いように思う。
- 本案は基本的な考え方が整理できるという意味ではわかりやすい。現行の信頼性基準と何が変わるのかを明確にして混乱が生じないようになると良い。

以上、考え方について概ね合意頂けた一方、試行により適宜修正する必要があると考えられた。また、関連性評価においては専門家の関与が必要とのことであった。その他、(Q)SAR モデルの予測結果利用については柔軟な利用に関する指摘があったため、後述する「(4)-6)　(Q)SAR モデルによる予測結果の品質評価における留意点」において適切な予測結果が複数ある場合の結果の利用方法について提案した。

(4)-1)　信頼性評価について

信頼性の評価については、「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第１版】」で採用されている信頼性ランクの考え方を基本的に踏襲した（表 1- 10）。ただし、マニュアル案では「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第１版】」における「2B（『「信頼性の定まった情報源」に収録されている測定値データ』）」を採用しなかった。これは、信頼性を「標準試験法での要求事項に関する記載の有無」により評価するものとマニュアル案では位置付けており、情報源に基づいてランクを付与すべきではないと考えたためである。代わりに、マニュアル案において「2B」は構造類似物質による類推結果に付与できる信頼性ランクとした。

なお、マニュアル案においては、信頼性ランクが「3（信頼性なし）」と判断されたデータについては、以降の評価を行わないものとした。

表 1- 10 信頼性ランク及び信頼性の考え方

信頼性ランク		信頼性の考え方
信頼性あり	1A	● 化審法通知の試験法またはOECDテストガイドライン、及びそれに準じた試験法であり、GLP準拠のデータ あるいは ● 化審法の判定結果を導くために直接的に使用されたデータ
	1B	● 化審法通知の試験法またはOECDテストガイドライン、及びそれに準じた試験法であるが、GLP準拠でないまたはGLP準拠が不明なデータ
	2A	● OECDテストガイドライン及びそれに準じた試験法と完全には一致していないが、専門家により科学的に受け入れられると判断された試験法によるデータ
	2B	● 構造類似性があると判断され、参照物質のデータが「2A」以上の結果に基づき行われた類推結果
	2C	● 適用範囲内で予測された(Q)SARによる予測結果
信頼性なし(使用不可)	3*	● 試験等に欠陥または不適切な箇所があり、専門家により容認できないと判断されたデータ
評価できない	4A	● 試験条件及び情報源等が不明な測定データ
	4C	● 推計値に基づく推計値、または、推計条件が不明な推計値

*信頼性ランクが「3」となった場合には更なる評価は行わないものとする

(4)-2)　関連性評価について

マニュアル案作成にあたって参考にしたガイダンス等には、関連性の評価方法について具体的な記載があるものはなかったため、マニュアル案で独自に提案を行った。具体的には、実測データ、構造類似物質による類推結果及び(Q)SAR モデルによる予測結果毎に関連性に関わる評価項目を設定し（表 1- 11）、各評価項目について High、Mid、Low、Not acceptable 及び記載なし、の 5 段階で評価を行うものとした。関連性の評価項目毎に付与した評価結果は表 1- 12 に示す考え方に従って、関連性ランクを付与することを提案した。

なお、関連性に関わる評価項目は ECHA (2017b) 及び EPA (2018; 2021) における Data Quality Criteria の内容を参考とした。また、実測データの関連性評価項目については、マニュアル案の添付資料において詳細評価項目のチェックリストを示した。

表 1- 11　関連性に関わる評価項目

分類	評価項目。
■実測データについて	
物質同定情報	1.　評価対象物質の評価に適した物質か?
試験条件	2.　物理化学的性状に基づき、実施された試験法の選択は適切か? 3.　試験条件は適切か？（植種の濃度、温度、連数） 4.　対照区の設定は適切か？ 5.　分解度の指標及び化学分析の方法（感度含む）は適切か？ 6.　使用された植種源が適切か？
結果の適正	7.　関心のある結果が報告されているか？ 8.　被験物質の特性（毒性、揮発性、吸着性等）が結果に影響を与えていないか？ 9.　被験物質以外が結果に影響を与える要素がないか？ 10.　マスバランスは適切か？ 11.　結果の解析方法が適切か？
■構造類似物質による類推結果について	
1. 類推できるエンドポイントは評価において適切か? （つまり、評価に必要な知見を与えるエンドポイントか？）	
■(Q)SAR モデルによる予測結果について	
1. (Q)SAR モデル構築に使用されたデータセットはどのような方法で取得されたデータであるかわかるか? 2. 予測結果は評価に必要な知見を与えるか？	

表 1- 12　関連性評価項目の評価結果に基づく関連性ランク

関連性評価項目の評価結果*	関連性ランク
High の数>Mid の数	High
High の数=<Mid の数	Mid
Low がある場合	Low
Not acceptable がある	Not acceptable

*「記載なし」となった項目は関連性ランクの評価では考慮しない

関連性の評価項目について、下記の有識者ヒアリングを実施した。

質問：資料に挙げられた項目以外に関連性の評価項目に含めるべき内容は何か。

有識者からの意見：

- 本提案で良いように思う。
- 現在までに化審法で評価された物質をこの項目に当てはめて評価する等いくつか試してみてはどうか？
- 「記載なし」だから「評価しない」という選択肢があるのは良い。

関連性の評価項目としてマスバランスをどこまで見るべきか。

- マスバランスについて、どの程度の割合まで不明であっても妥当かをいうことはできないが、不明なものの割合で分けていくというアイデアはあると思う。

試験内の Replicate で（分解度の）結果がばらつく場合、分解性についてどのように考えるべきか。

- BOD 分解度だけではなく、直接分析のデータも見ながら総合的に判断すべきと考える。また、再試験も検討の余地がある。水溶解度も判断材料になると思われる。
- 試験報告書等においてばらつきについてどのように考察されているかが重要である。
- 分解するかの判断であれば、1 点が高い分解度を示しているのでそのデータを重視して分解するのではないかと考えることもありうる。このような物質は専門家判断になるだろう。
- ばらつきについては、構造を確認して毒性を有するか確認したうえで、逆転法や OECD301F 等の適切な試験を実施することで判断しやすくなると考える。
- ばらつきの原因が特定又は考察して、妥当である、きちんとした試験がなされていると判断できるならば分解するポテンシャルがあると判断できると思う。

以上、関連性の評価項目について概ね合意頂いたが、提案した評価項目を用いた関連性評価を試行する必要性が指摘された。また、関連性評価項目に関連する内容として、易生分解性試験における同一試験系での同一条件での測定（Replicate）における分解度ばらつきの考え方については、分解度以外の情報（対水溶解度、分解度曲線、変化物等）を専門家が総合的に判断する必要があるとの見解であった。

(4)-3) 妥当性評価について

表 1-9 に示したように、妥当性は信頼性及び関連性評価の結果の組合せに基づくものとしたことから、表 1- 13 に示す考えに基づき妥当性を High、Mid、Low 及び not appropriate（不適切）の 4 段階で評価することを提案した。また、妥当性ランクに応じて、結論を導ける論拠にできるものと、結論を導くことはできず、結論をサポートするものに位置付けることを提案した。なお、Not appropriate は、以降の評価には用いないこととした。

表 1- 13　妥当性評価及びその情報の位置付け

信頼性ランク*1	関連性ランク	妥当性ランク	位置付け
1A	High	High	この情報は、結論を導く主要な論拠に使用できる。
1B	High		
2A	High		
2B	High		
1A	Mid	Mid	この情報は、結論を導く主要な論拠に使用できる。 ただし、不確実性の程度は、妥当性ランクが High よりも大きくなる
1B	Mid		
2A	Mid		
2B	Mid		
2C	High	Mid’	妥当性ランクが High や Mid になる結果がなく、妥当性ランクが Mid’の複数の結果が同じ方向の結果を示す場合に、結論を導く主要な論拠に使用できる。
2C	Mid		
4A	High	Low	この情報は、結論を導く主要な論拠には使用できず、サポート情報となる
4A	Mid		
1A	Low		
1B	Low		
2A	Low		
2B	Low		
4A	Low		
2C	Low		
4C	High	Low’	
4C	Mid		
4C	Low		
1A	Not acceptable	Not appropriate	評価には利用できない
1B			
2A			
2B			
2C			
4A			
4C			

*1：信頼性ランクが3（信頼性なし(使用不可)）となった場合、関連性等の更なる評価対象外となる

(4)-4)　実測データの品質評価における留意点

実測データの品質評価における留意点については、ECHA (2017b) 及び技術ガイダンスに基づき整理したが、有識者ヒアリングを実施していないため、今後有識者からの意見を取り入れる必要がある。

(4)-5)　構造類似物質による類推結果の品質評価における留意点

構造類似物質による類推結果の品質評価として、「信頼性」については、NITE (2016) に基づき以下を評価することとし、以下の全てが満たされた場合、信頼性ランク「2B」を付与することをマニュアル案では提案した。

- 以下の観点の類似性がある

分子構造による要因		物理科学的性状による要因
・基本骨格が類似、かつ ・官能基が類似、かつ ・置換基の位置 が類似	×	・対水溶解度が類似、かつ ・水中安定性が類似（例：水中で安定、加水分解により生成する物質が共通）

- 酸とその塩（金属塩、アンモニウム塩）の関係に基づく類推以外の場合、内挿（挟み込み）による類推である
- 類推の結果が、化審法に過去に審議済みの他の類似物質でも同様の傾向が得られている
- 類推の結果が、妥当性のある結果が導ける(Q)SAR モデルにおいてすべて類似の結果となる

(4)-6)　(Q)SAR モデルによる予測結果の品質評価における留意点

(Q)SAR モデルによる予測結果の品質評価は、図 1- 1 に示す ECHA (2008; 2016) において採用されている「利用目的との関連性」、「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」及び「(Q)SAR モデル予測対象物質への適用性」の 3 つの観点に基づき評価を行うこととした。この理由は、この三つの観点を取り入れることで、「信頼性」、「関連性」及び「妥当性」の評価が可能となるためである。

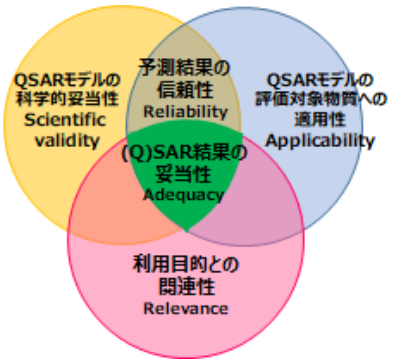


図 1- 1 (Q)SAR における科学的妥当性、適用性、関連性、信頼性及び妥当性の関係 (ECHA 2008; 2016 を改変)

マニュアル案では、OECD が行政利用を目的とした(Q)SAR モデルの検証に関する 5 つの原則（以下、「(Q)SAR 検証原則」という）に基づき、信頼性評価及び関連性評価を行うことを提案した（表 1- 14）。

表 1- 14　(Q)SAR 予測結果の品質評価の考え方

	評価内容概要	関連する(Q)SAR 検証原則
関連性評価	利用目的との関連性	・エンドポイント（原則 1 に関連）
信頼性評価	(Q)SAR モデルの予測対象物質への適用性	・適用範囲（原則 3 に関連）
	(Q)SAR モデルの科学的妥当性	・エンドポイント（原則 1 に関連） ・アルゴリズム（原則 2 に関連） ・適用範囲（原則 3 に関連） ・適合度、頑健性、予測性（原則 4 に関連） ・メカニズム（原則 5 に関連）

(Q)SAR モデルの予測結果に関する関連性については、図 1- 2 に示す内容に基づき評価することを提案した。

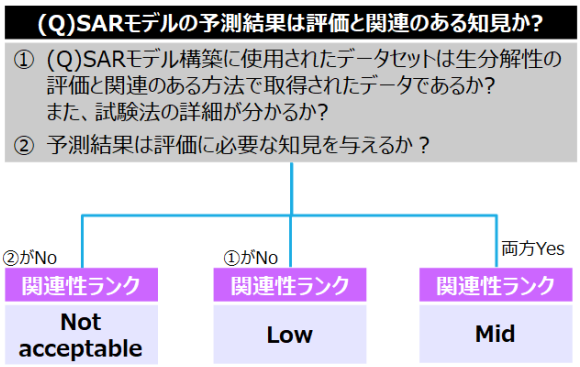


図 1- 2　(Q)SAR モデルの予測結果の関連性の評価方法

マニュアル案では、「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」及び「(Q)SAR モデルの予測対象物質への適用性」の 2 つの要素で評価することとした。

ECHA (2008; 2016) 及び OECD (2007) を参考に、「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」については図 1- 3、「(Q)SAR モデルの予測対象物質への適用性」については図 1- 4 に示す考えに基づき評価することを提案した。

「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」については、(Q)SAR 検証原則に基づく検証が行われている場合には、OECD QSAR モデル検証原則に従った評価が行える QSAR Model Reporting Format（QMRF）に基づく文書化がされていることが望ましい[2]、とした。また、

[2] マニュアル案では QMRF は JRC's (Q)SAR Model Database (QMRF Inventory)

(Q)SAR モデルの(Q)SAR 検証原則に基づく検証が行われていない場合には、検証が可能な情報（データセット、アルゴリズムの詳細）に基づき評価する必要があることとした。

「(Q)SAR モデルの予測対象物質への適用性」については、(Q)SAR モデルによる予測結果が当該(Q)SAR モデルの適用範囲内の予測結果であることを評価するものである。

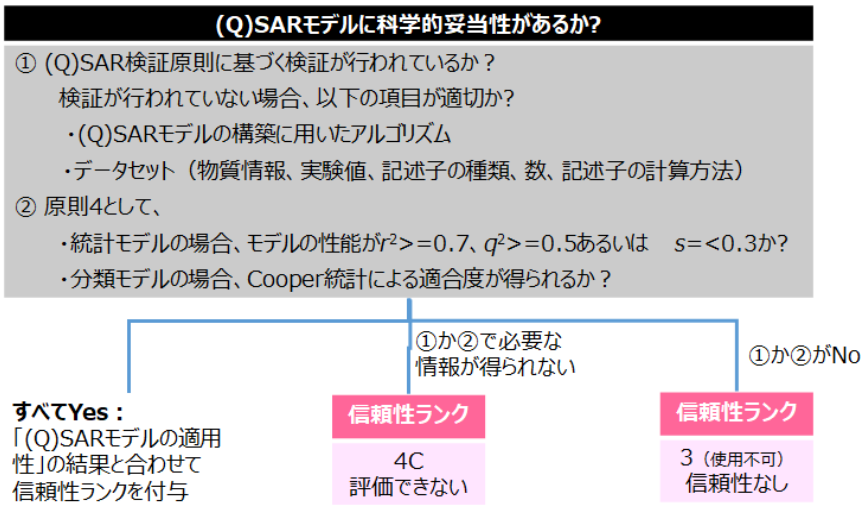


図 1- 3　信頼性評価の一貫としての「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」の評価方法

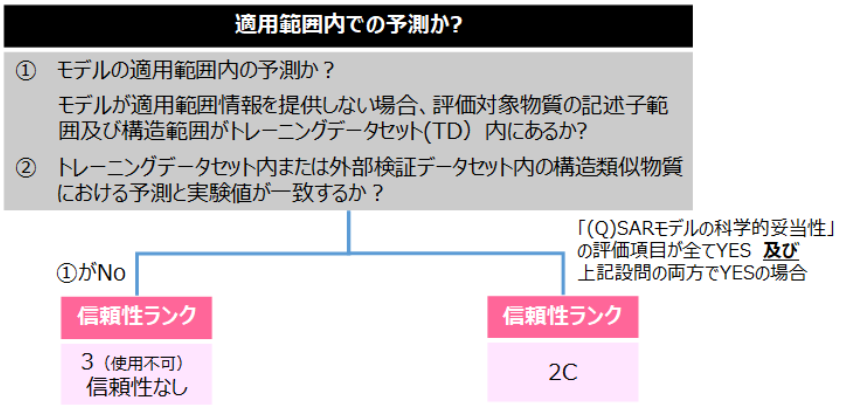


図 1- 4　信頼性評価の一貫としての「(Q)SAR モデルの予測対象物質への適用性」の評価方法

[https://jeodpp.jrc.ec.europa.eu/ftp/jrc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/QSARDB/LATEST/qsardb.html]に QMRF があることが望ましい、とした。また、(Q)MRF はモデル開発者によって作成されていることが望ましい、とした。

これらの(Q)SARモデルによる予測結果の品質評価の方法について、以下の有識者ヒアリングを実施した。

質問：(Q)SARモデルによる予測結果の信頼性、関連性評価について図1-2～図1-4に示す3つの評価を設定したが、本提案の考え方で良いか。

有識者からの意見：

- 問題ないと考える。（同様の複数の意見があった）

以上、(Q)SARモデルによる予測結果の信頼性、関連性評価について合意が得られた。

(5) 複数の証拠の組合せについて

個別情報の品質評価において、妥当性ランクがHigh、Mid及びLowとなった個別情報について、ECHA (2017c) を参考に以下の3つの観点で情報の統合を行うこととした。

・情報の一貫性	「情報の一貫性」では、他の情報と比較した個々の結果との整合性（一貫性）を確認する。一貫性がある場合、何の結果について一貫性があるのか明らかにした上で「一貫性あり」とする。一貫性がない場合には、「一貫性なし」とし、その理由について考察する。
・証拠の強さ	証拠の強さ（信用度 Confidence）は結論を導く際に使用した情報の妥当性ランクの範囲に基づき適用し、表1-15に示す段階で表す。
・不確実性	「不確実性」では、信頼度を下げた要素として、個々の情報から得られた結果に含まれる不確実性を明らかにする。

証拠の強さについては表1-15に示す考えに基づき、統合した証拠の強さを示すことを提案した。

表 1- 15　情報の統合による証拠の強さの考え方

個々の妥当性ランクの範囲	重み付け（信用度）	説明	評価に利用できる範囲
High のみ	強い（Strong）	重要な情報の欠落がない 複数の一貫した証拠がある	主要な結論を導くことができる
Mid-Hih	中程度-強い（Moderate-Strong）		
Mid のみ	中程度（Moderate）	情報の一部に欠落があるが 複数の一貫した証拠がある	
Mid’ のみ	中程度’（Moderate’）	(Q)SAR による 複数の一貫した証拠がある	サポート情報になる。ただし、専門家判断により主要な結論を導ける場合がある。
Low-Mid’	弱い-中程度’（Weak-Moderate’）		
Low	弱い（Weak）	複数の一貫した証拠があるが、重要な情報の欠落がある	サポート情報になる
—	証拠の重み付けができない	・評価に適した情報がない ・異なる情報において結果の齟齬があり、理由が説明できない	不可

信頼度の考え方について、以下の専門家ヒアリングを実施した

質問：表 1- 15 に示す考え方でよいか？

有識者からの意見：

- 信頼度で重み付けを変えるということが適切であり、枠組みはよいと考える。（類似の意見が複数あった）
- 事例があると理解が進むと思われる。

以上、信頼度の考え方については合意頂けた一方、評価事例があると良いとの意見があった。

また、令和 2 年度の本事業の結果、ECHA (2017a, 2017b) 及び現行の化審法における運用を考慮して、マニュアル案における情報統合の際の考え方について整理した。有識者ヒアリングにおいて、各実測データ、構造類似物質による類推結果、(Q)SAR モデルによる予測結果の情報の位置付け等に関する基本的な考えとして以下が合意された。

1. 妥当性が高い実測の結果は、予測/類推結果より優先する。ただし、結果が矛盾する理由については考察する。

2. 嫌気性生分解性試験、海洋性分解性試験、シミュレーション試験、フィールド試験、モニタリングデータの結果は、原則として、単独の試験結果で結論を導くことはできない（他の結果との組合せによる結論、あるいはサポートデータとしての利用は可能）。ただし、用途に応じて適切と判断できる場合にはこれらのデータを単独の結論を導くことに利用できる（例：船底塗料用途における海洋生分解性試験）。

3. 妥当性のある構造類似物質による類推の結果に基づき、結論を導くことが可能である。

4. (Q)SAR の単独では結論を導くことはできない。ただし、妥当性ランク High/Mid となる測定データがなく、妥当性ランク Mid’の複数の予測結果が同一の結果を示す場合には、専門家判断により妥当性ランクを Mid として評価することが可能である。ただし、(Q)SAR 予測結果の評価への利用性についてはケースバイケースで判断する。

(6) 評価の結論について

「III. 1.1.2. (2) 化審法における分解性評価の目的について」で提示した評価目的に対する結論を導くために、生分解性の結果に基づく判断の仕方について有識者ヒアリングを実施した。

質問：（複数の知見があることを前提に）以下の表の黄色の範囲に示す（ア）～（カ）の結果について、化審法における「自然的作用による化学的変化が生じにくい」か否かの評価をどのように行えばよいか。

易生分解性	本質的分解性	半減期	一定期間内に分解しない分解生成物の有無	結論
≧60/70%	-	-	無し	「生じにくい」に該当しない
40-60%	≧70%	-	無し	
40-60%	-	-	無し	（ア）
≧60/70% @28-60 日	-	-	無し	（イ）
20-40%	≧70%	-	無し	（ウ）
-	≧70%@28-60 日	-	無し	（エ）
-	-	水域=5-60 日 or 土壌 or 底質＝20-180 日	無し	（オ）
-	20-70%	-	無し	（カ）
-	-	水域>60 日 or 土壌 or 底質＞180 日	無し/有り	「生じにくい」に該当
-	-	-	有り	

有識者からの意見：

- 現在も分解度が 40%であっても BOD の増加傾向があれば、本質的分解性試験を実施して良分解性としているものがあると思う。ただし、分解度が 40%程度というデータだけであれば難分解性であろう。
- 例えば本質的生分解性が 7 割を超えているのであれば「生じやすい」と言えるように思う。
- （ア）、（イ）はある程度分解している、又は時間をかければ分解するので「生じにくくはない」と言えるように思う。
- （ア）～（エ）は「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当しないものと扱って良いと考える（同様の複数の意見があった）。残りは難しいところである。「生じ得る」等の表現を検討する必要があるかもしれない。
- （オ）及び（カ）は専門家判断になるのではないか（同様の複数の意見があった）。評価結果の表現には工夫が必要と考える。
- （（オ）及び（カ）の評価では）例えば、^{14}C を用いた生分解性試験の結果等があれば分解しているかの参考になると考える。類似構造の情報等も参考になるかもしれない。
- （（カ）のデータとして、）28 日間の本質的分解性試験で 20%しか分解しないデータのみが得られた場合、これだけでは判断できる情報ではないと考える。

易生分解性における分解度が 20-40%の場合、「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当しないと結論できるか。

- 逆転法のデータが必要と考える。
- 類推も 1 つの方法として考えると良いと思う。
- 追加でデータを取得するのであれば、逆転法や OECD301F 等のきちんとしたデータを取ってもらえれば生分解されるのではないか。
- 28 日間よりも短い試験で変化物がなく、分解傾向がみられているのであれば QSAR 予測や構造類似物質等の周辺情報を参考にすることで「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当しないと判断できるのではないかと考える。

以上、複数の試験結果により易生分解性で分解度 40%以上、または本質的分解性で分解度 70%以上（60 日間までの試験期間延長の場合を含む）との結果がある場合、自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当しないと考えられるとの意見であった（表 1- 16）。また、易生分解性で分解度が 20-40%の場合は、本質的分解性の知見が必要との見解であった。なお、（カ）の本質的分解性が 20-70%の結果のみの場合及び（オ）を含めた半減期を用いた判断については十分な議論ができておらず、引き続き議論が必要であると考えられた。

表 1- 16「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当するかを評価する考え方

易生分解性	本質的分解性	半減期	一定期間内に分解しない分解生成物の有無	検討結果
≧60/70%	-	-	無し	「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当しない
40-60%	≧70%	-	無し	
40-60%	-	-	無し	
≧60/70% @28-60 日	-	-	無し	
20-40%	≧70%	-	無し	
-	≧70% @28-60 日	-	無し	
-	-	水域=5-60 日 or 土壌 or 底質＝20-180 日	無し	（オ）
-	20-70%	-	無し	（カ）
-	-	水域>60 日 or 土壌 or 底質＞180 日	-	「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当
-	-	-	有り	

1.2. まとめ／今後の課題

個別物質の性状や情報の多寡等に応じた分解性評価を行うために、OECD、ECHA や EPA のガイダンス等を参考に、本年度は単一成分の有機化合物の生分解性評価のみに限定して、化審法における生分解性評価のためのマニュアル案を作成した。マニュアル案作成に際して、個別情報（実測データ、構造類似物質による類推結果、(Q)SAR モデルによる予測結果）の品質評価の方法について具体的な方法論が記載された既存ガイダンス等がなかったため、化審法におけるリスク評価等に係る各種ガイダンス等の考え方を踏襲しつつも、独自のアプローチを提案した。作成したマニュアル案については有識者ヒアリングを実施し、合意が得られた内容についてはマニュアル案に反映させた。マニュアル案の基本的な構成・流れについて有識者からの合意が得られた。また、独自アプローチを提案した個別情報の品質評価についても概ね合意が得られた。また、複数の結果を組合わせる評価の基本な考え方についても合意が得られた。

ただし、マニュアル案の全体としての実効性等の観点からマニュアル案を用いたテストケースを行い、適宜見直しを行うことが望ましいのと指摘があった。

<u>今後の課題</u>

・「自然的作用による化学的変化を生じにくい」への該当性を評価する際の半減期を用いた判断の方法について検討する。
・本マニュアル案を用いたテストケースを実施して、以下の項目等に関するマニュアル案の実効性等について検討するとともに必要に応じた見直しを行う。
　－個別物質の品質評価
　－(Q)SAR 結果が利用できるケース
　－信頼度の評価　等
・本年度有識者ヒアリングが実施できていないマニュアル案の以下の内容についてヒアリングを実施する。
　-情報収集、
　-実測データの品質評価における留意点
　-構造類似物質による類推、
　-不確実性評価、
　-マニュアル案の添付資料
・本マニュアル案において評価対象外としている以下の内容を追加する。
　-非生物的分解性の評価

-用途や物理化学的性状の評価

-評価対象物質の環境媒体への分布 (例；Mackey モデルの活用 (Mackey ら, 2020)等)

-反応生成物や UVCB 等の評価

・既存情報に基づく残留性評価の考え方等の新たな知見を必要に応じて導入する。

1.3. 参考文献

経済産業省 (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. 平成 23 年 9 月 15 日

厚生労働省・経済産業省・環境省. (2014) 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスI. 評価の準備 Ver. 1.0. 平成 26 年 6 月

CERI (2020) 令和２年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）報告書

ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. Guidance for the implementation of REACH.

ECHA (2016) Practical guide How to use and report (Q)SARs. OECD (2007) Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models

ECHA (2017a) Weight of Evidence / Uncertainty in Hazard Assessment - Background Document & Examples-.

ECHA (2017b) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.

ECHA (2017c) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0.

Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U. (1996) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol. 25(1):1-5.

Mackay D., Celsie A.K.D., Parnis J.M., Arnot J.A. (2020) A perspective on the role of fugacity and activity for evaluating the PBT properties of organic chemicals and providing a multi-media synoptic indicator of environmental contamination Environmental science: Process & Impacts. 22(3): 518-527.

NITE (2016) 日化協 2015 年度化学品管理のための QSAR セミナー. 化審法の分解性・蓄積性評価における類推の活用. https://www.nite.go.jp/data/000084392.pdf

OECD (2007) Guidance document on the validation of (Quantitative)structure-activity relationships [(Q)SAR] Models

OECD (2019) Guiding principles and key Elements for Establishing a weight of evidence for chemical assessment.

Singh AK, Bilal M, Iqbal HMN, Raj A. (2021) Trends in predictive biodegradation for sustainable mitigation of environmental pollutants: Recent progress and future outlook Science of The Total Environment. 770.

US EPA (2018) Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations.

US EPA (2021) Draft Systematic Review Protocol Supporting TSCA Risk Evaluations for Chemical Substances Version 1.0. A Generic TSCA Systematic Review Protocol with Chemical-Specific Methodologies.

Wackett LP (2013) *The Metabolic Pathways of Biodegradation. In: Rosenberg E., DeLong E.F., Lory S., Stackebrandt E., Thompson F. (eds)* The Prokaryotes. Springer, Berlin, Heidelberg. 383-393.

2. 海外機関における分解性及び蓄積性評価への WoE 活用実態調査

化審法において分解性及び蓄積性評価に WoE 等を導入するに際して、具体的に収集する情報や評価の方法や進め方等に関して海外機関等における先行事例を参考にするために、情報収集や評価の方法のガイダンスを公表している欧州 REACH 規則において、WoE の活用内容、評価体系及び評価プロセス等について、実際の評価事例を整理した。

また、蓄積性評価においては、さらに魚類以外の生物を用いた蓄積性評価に活用されている指標やその活用方法を把握するために多様なデータを用いて評価が行われている The 残留性有機汚染物質検討委員会 (POPRC; the Persistent Organic Pollutants Review Committee) の蓄積性評価の事例を調査し、化審法の既存点検による蓄積性評価と比較検討の上、整理した。

2.1. 分解性及び蓄積性評価への WoE 活用事例の海外動向調査

欧州 REACH 規則において公表されているガイダンス文書等について、分解性及び蓄積性評価への WoE の活用の観点から、WoE の活用内容、評価体系及び評価プロセス等を調査して整理した。また、REACH 規則の下で当該ガイダンス等に沿って欧州加盟国が実施した分解性及び蓄積性評価の具体的事例（分解性、蓄積性それぞれ３事例）について、公表されている評価文書の内容を調査して整理した。

2.1.1. REACH ガイダンス文書の調査

分解性及び蓄積性評価について、WoE の活用内容や評価体系、評価プロセス等が公表されている文書として、欧州 REACH 規則のガイダンス文書等を対象に、WoE の活用の観点から有用と思われる情報を調査して整理した。

(1) 調査範囲

分解性及び蓄積性評価について、参照する情報源や評価対象とするデータの条件等について詳細な記載がある表 2.1-1 に示す REACH ガイダンス文書等を調査対象とした。また、欧州化学品庁（ECHA）が公表している高懸念物質（SVHC）特定のための提案に関する評価文書（付属書 XV 文書）のフォーマットの項目立てを参考として、化審法の評価においてデータの有無を含めた情報を整理すべき項目や分解性・蓄積性に関する評価文書に示されるべき評価の流れについても把握した。

表 2.1-1　調査対象の REACH ガイダンス文書等

文書	ガイダンス文書等
REACH ガイダンス	･Weight of Evidence / Uncertainty in Hazard Assessment - Background Document & Examples- (2017) [3] ･Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment (Version 3.0 June 2017) [4] ･Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Endpoint specific guidance (Chapter R.7b) [5]及び Endpoint specific guidance (Chapter R.7c) [6]
SVHC 提案文書フォーマット	･Annex XV report　PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN ON THE BASIS OF THE CRITERIA SET OUT IN REACH ARTICLE 57 [7]

(2)　調査項目

REACH ガイダンス文書等における分解性及び蓄積性評価への WoE の活用内容、評価体系及び評価プロセス等の把握するために、次に示す整理ポイントで調査を行った。

- ●入手対象とされる、データの種類（試験データ、推定データ、フィールドデータ等）
  試験法ガイドライン、指標等
- ●評価対象となりえる試験条件等
- ●紹介されている（Q）SAR モデル
- ●収集したデータに対する評価のポイント
- ●評価文書に記載する項目

(3)　調査結果

REACH ガイダンス文書等の調査結果は別添資料 2.1.1-2.1.2 に示す。

[3] https://echa europa eu/documents/10162/17169198/template_for_weight_of_evidence_en docx/eb183c2e-c360-cbce-7a58-ad2d1270e5bd
[4] https://echa europa eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en pdf
[5] https://echa europa eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7b_en pdf
[6] https://echa europa eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7c_en pdf
[7] https://echa europa eu/documents/10162/13638/annex_xv_svhc_report_template_en docx/906b4cd5-383e-4e68-b0d1-7fd5c7dd6e20

2.1.2. 評価事例の調査

REACH の枠組みにおいてガイダンス文書等の内容が具体的にどの程度評価に反映されているのか実態を確認することを目的として、前項で調査した REACH ガイダンス文書等に従って評価されている事例を調査した。

(1) 調査対象物質の選定

REACH 規則では、前項で整理した REACH ガイダンス等に沿って、登録情報等に基づき、欧州加盟国が PBT[8]、vPvB[9]等の懸念の可能性がある物質を抽出し、加盟国や欧州化学品庁が共同体ローリング行動計画（CoRAP）による評価及び SVHC の特定に関する評価を行っており、これらの評価文書が公開されている。本調査においては、CoRAP 又は SVHC の評価対象物質のうち、分解性・蓄積性に関して懸念の可能性があり、評価が完了している物質を対象事例に選定することとした。そこで、①CoRAP 又は SVHC の評価の候補となった理由（懸念事項）に PBT 又は vPvB が含まれる、②2021 年 6 月現在、CoRAP 又は SVHC の評価が完了している、の 2 点を満たし、化審法の分解性、蓄積性の公定法のデータ以外のデータも評価に用いられている例や類似物質のデータを活用した評価が行われている例等を抽出し、経済産業省担当官と協議の上、表 2.1-2 に示す 3 物質を調査対象物質とした。

[8] 残留性かつ生物蓄積性かつ毒性
[9] 極残留性かつ極生物蓄積性

表 2.1-2　評価事例調査の対象物質

物質名/ CAS RN/EC No.	調査対象 CoRAP 評価文書又は SVHC 提案文書	分解性/ 蓄積性	CoRAP 又は SVHC 評価に 用いられている主なデータ	物質の選定理由	化審法の既存点検データ に対する公報での 分解性・蓄積性の判断
Pentadeca -fluorooctanoic Acid (PFOA)/ 335-67-1/ 206-397-9	Annex XV Proposal for identification of a substance as a CMR, PBT, vPvB or a substance of an equivalent level of concern (2013) [SVHC 提案文書]	分解性	TG301C、TG301F、嫌気性分解度試験、放射性標識化合物を用いた分解度試験、フィールドモニタリングデータ	TG301C/F 以外の試験データが豊富に得られている。フィールドでのモニタリングデータも報告されている。	難分解性（4 週間標準法における BOD＝5%）
		蓄積性	魚類 BCF 等試験データ（TG305 含む）、海洋哺乳動物等 BMF/TMF モニタリングデータ	魚類試験データではいずれも BCF が 2,000 未満である。水生生物に関するフィールドデータが多数報告されている。陸生生物のフィールドデータも報告されている。	高濃縮性ではない（BCF：2.0～4.2（50 μg/L）、<5.1～9.4（5 μg/L））
Bis(4- chlorophenyl) sulphone/ 80-07-9/ 201-247-9	SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Bis(4-chlorophenyl) sulphone (2020) [CoRAP 評価文書]	分解性	TG301C、TG308	TG308（シミュレーション試験）のデータが報告されている。	難分解性（4 週間標準法における BOD＝1%）
		蓄積性	TG305、魚類以外の生物を含むフィールドデータ	難水溶性物質であり、BCF が 2,000 未満のデータが報告されている。魚類以外の生物を含むフィールドデータが多数報告されている。	高濃縮性ではない（BCF：56～120（50 μg/L）、58～96（5 μg/L））
Isoheptane/ 31394-54-4/ 250-610-8	SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Isoheptane (2015) [CoRAP 評価文書]	分解性	類似物質（構造異性体）の TG301F のデータ	拡張版 TG301F のデータが評価されている。構造類似物質のデータで評価されている。	評価されていない
		蓄積性	類似物質（構造異性体）の二枚貝 BCF、BCF 計算値	二枚貝のデータが評価されている。構造類似物質のデータで評価されている。	評価されていない

(2) 整理項目

CoRAP 又は SVHC の評価文書から分解性及び蓄積性評価への WoE の活用の実際として、次に示す整理ポイントで調査を行った。

- ●評価文書において挙げられている評価項目
- ●各評価項目で収集されたデータの種類（試験データ、推定データ、フィールドデータ等）の区別、概要、引用元
- ●各データの信頼性評価の結果
- ●収集されたデータから分解性・蓄積性評価（PB、vPvB）の結論が導かれる流れ（理由）

(3) 調査結果

(3)-1) 分解性

3 つの各事例の詳細は別添資料 2.1.2-1～2.1.2-3 に示す。

REACH の分解性評価の目的は、①CLP 分類、②PBT/vPvB 評価、③環境リスク評価の 3 つがあり、今回の事例はいずれも②PBT/vPvB 評価における残留性（P）、極残留性（vP）の該当性を評価しているものである。REACH における P/vP の範囲は分解速度（半減期）に基づき判断される（図 2.1-1 参照）。

また、REACH においては、登録者が自らの製造輸入数量に応じて要求された情報を提出することを求められており、今回調査した CoRAP 及び SHVC 提案段階での評価ではこれらの提出された情報等をガイダンスに示されている項目の評価に利用できる仕組みになっている。

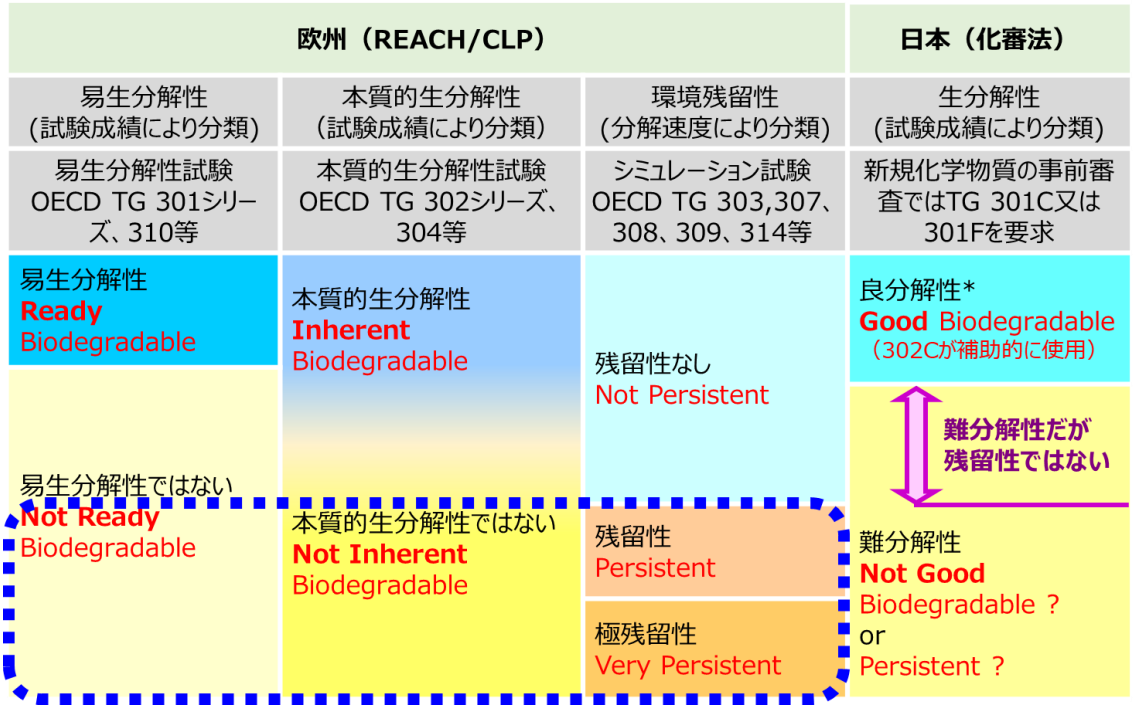


図 2.1-1　欧州と日本の残留性/難分解性の違いのイメージ

本調査では、REACH ガイダンス等において評価に利用できる情報として示されている情報がどの程度得られているかの確認を目的として、各事例における報告情報と評価の流れを表 2.1-3 に整理した。また、ガイダンス文書にある PBT/vPvB 評価の流れにそった評価が行われているかについて PFOA 及び BCPS を例に図 2.1-2 及び図 2.1-3 に示した。

図 2.1-2 及び図 2.1-3 の緑の吹き出しに示した情報に基づき、赤線の通り、それぞれの物質において REACH ガイダンス文書のフロー図にそった評価が行われ、P/vP（残留性/極残留性）評価の結論が導かれていた。

PFOA については、非生物的分解性についても評価を行ったうえで、生分解性については、標準的なスクリーニング試験の他、シミュレーション試験の結果とフィールドでのモニタリングデータの全てにおいて生分解性が起こらないことが示されている。また、環境媒体も水、土壌、底質を網羅していることが示されている。

BCPS とイソヘプタンは非生物的分解性については分解の有無や速度等に関する評価は行われておらず、生分解性のデータから P/vP への該当性が結論されている。また、環境媒体について、BCPS は水及び底質が評価された結果として P/vP への該当性が結論されている。一方、イソヘプタンは水環境のみが評価された結果であるが、P/vP に非該当であると結論されている。

また、PFOA 及び BCPS は、化審法の既存点検データに基づき、経済産業公報において

それぞれ難分解性と公表されており、PFOA は SVHC 提案文書において、BCPS は CoRAP 評価文書において、いずれも「残留性（P）かつ極残留性（vP)」との評価でいずれも「分解されにくい」との結論である。一方、REACH においては、いずれの事例においても、TG301 のデータのみならず、シミュレーション試験や非生物学的分解性データを含む様々なデータが活用された評価が行われている。特に PFOA の例では非生物学的分解性についても生物学的分解性と並列に評価されており、生物学的分解性においてはシミュレーション試験の結果とフィールドでのモニタリングデータから、水、土壌、底質の各媒体で評価されていた。

イソヘプタンでは、イソヘプタンの生分解性の試験データが得られておらず、CoRAP 評価では C7-C9 イソアルカンを構造類似物質としたリードアクロスアプローチが用いられた。C7-C9 イソアルカンを用いた拡張版 TG301F において、BOD 分解度が 28 日後に 22.4%と報告されているが、同試験で 60 日後には分解度が 60.2%になっており、この結果から環境中に残留しない（not P）と評価されていた。CoRAP によるイソヘプタンの評価ではこの拡張易生分解性試験（試験期間を 60 日まで延長）によって分解するポテンシャルが評価されていると考えられた。

なお、今回調査した 3 つの事例のように、REACH において欧州加盟国や欧州化学品庁が評価を行う場合に、分解性評価に用いる情報量が多い物質も少ない物質のいずれにおいても、評価時点で得られている情報に基づき、REACH ガイダンス文書にそった評価が行われ、P/vP への該当性が判断されていた。

REACH では登録者の製造輸入数量のトン数帯が増えた場合、トン数帯に応じた追加の情報が登録者によって提出される。また、CoRAP 等の枠組みにおいて欧州加盟国や欧州化学品庁が評価を行った際に、評価に十分な情報が得られていない場合は登録者に試験実施等の指示が出されることがある。このように REACH では必要に応じて情報が得られる運用となっている。そのため、REACH における残留性の評価は評価時点で利用可能であった情報に基づくものであり、評価に利用できる追加の情報が得られた際には評価の見直しが行われる前提があると考えられる。

表 2.1-3　ガイダンス要求情報と各事例の報告情報の整理

	PFOA		BCPS		イソヘプタン	
報告情報	データの種類	信頼性評価※	データの種類	信頼性評価※	データの種類	信頼性評価※
加水分解	OPPTS 835.2110	適切な手順で実施（APFO）	OECD111	（－）	推定データ	（－）
大気光分解	推定データ	（－）	AOPWIN	（－）	推定データ	（－）
水中光分解	直接光分解試験（APFO）	R2	UV 照射下における微生物に対する光誘発毒性	（－）	ND	ND
	直接間接光分解試験（APFO）	R1				
	直接間接光分解試験（PFOA）	R2				
	短波長直接間接光分解試験（PFOA）	R2				
底質光分解	ND	ND	ND	ND	ND	ND
土壌中光分解	ND	ND	ND	ND	ND	ND
生分解性	①TG301C（PFOA）	R2	①TG301C：MITI TEST(I)	（－）	TG301F（C7-C9 イソアルカン）	（－）
	②TG301C（APFO）	R2	②TG308	高い		
	③TG301F（PFOA）	R2				
	④石洗工試験（APFO）	R2				
	⑤活性汚泥試験（APFO）	低い				
	⑥生分解性試験（APFO）	（－）				
	⑦生分解性試験（PFOA）	（－）				
	⑧シミュレーション試験（PFOA）	R3				
	⑨混合細菌培養活性汚泥試験（APFO）	R4				
	⑩マイクロコズム好気的条件試験（ペンタデカフルオロオクタン酸ナトリウム）	R3				
	⑪嫌気的条件試験（PFOA/APFO）	R2				
底質生分解	シミュレーション試験（嫌気的生分解）	R2	TG308	高い	ND	ND
土壌中生分解	地下水モニタリングデータ（PFOA）	（－）	ND	ND	ND	ND

	PFOA		BCPS		イソヘプタン	
報告情報	データの種類	信頼性評価※	データの種類	信頼性評価※	データの種類	信頼性評価※
	土壌及び地下水モニタリングデータ（PFOA 及び関連物質）	（－）				
	土壌モニタリングデータ（PFOA）	（－）				
	フィールドモニタリングデータ（PFOA）	（－）				
評価の流れ						
非生物的分解	大気中の PFOA の非生物的分解は遅いと予想される（大気中の寿命＝130 日、短鎖ペルフルオロ酸からの類推による結論）。PFOA の 25℃での加水分解半減期は 92 年超で、実際の環境条件では 235 年になる可能性が最も高い。現実的な環境条件下で行われた試験では、PFOA の光分解は観察されていない。間接光分解の推定 DT50 は 349 日である。		加水分解：安定 大気中光分解半減期：23.7-54.7 日 水中光分解：類似物質のデータ（分解の有無や速度等に関する記述は記載なし）		加水分解：受けない 大気中光分解半減期：1.56 日 （分解の有無や速度等に関する記述は記載なし）	
生物学的分解	標準的なスクリーニング試験では、PFOA は生分解しないことが示されている。シミュレーション試験の結果とフィールドでのモニタリングデータから、水、土壌、底質中で生分解が起こらないことが裏付けられている。		OECD TG308 の DT50 値（水/底質での分解半減期） Tilft（砂質）区：1287.2 日 Goose River（粘土質）区：394.3 日		・イソヘプタンは C7-C9 イソアルカンに構造類似性があり、リードアクロスアプローチを用いるべきである。 ・CLP 基準によると、水生環境中で 28 日以内に 70%超 (生物学的及び/又は非生物学的に) 分解される物質は、環境中で速やかに分解されるとみなされる。 ・このデータは、C7-C9 イソアルカンがそれほど容易に生分解されないが、試験期間の延長により高い生分解性を示すことを示している。	
P/vP 評価 結論	PFOA は非常に難分解性であり、関連する環境条件下では非生物的または生物学的な分解を受けることはない。		BCPS は易生分解性ではなく、OECD TG308 試験結果に基づくと底質中の基準と比較して「究極的残留性（vP）」の基準を満たしている。		上記の考察に基づきイソヘプタンは環境中に残留しない。	

※CoRAP/SVHC 評価文書内の記載に基づく。各記号は以下の通り。
R1：信頼できる、R2：制限付きで信頼できる、R3：信頼できない、R4：信頼性を判断できない、(－)：報告されていない

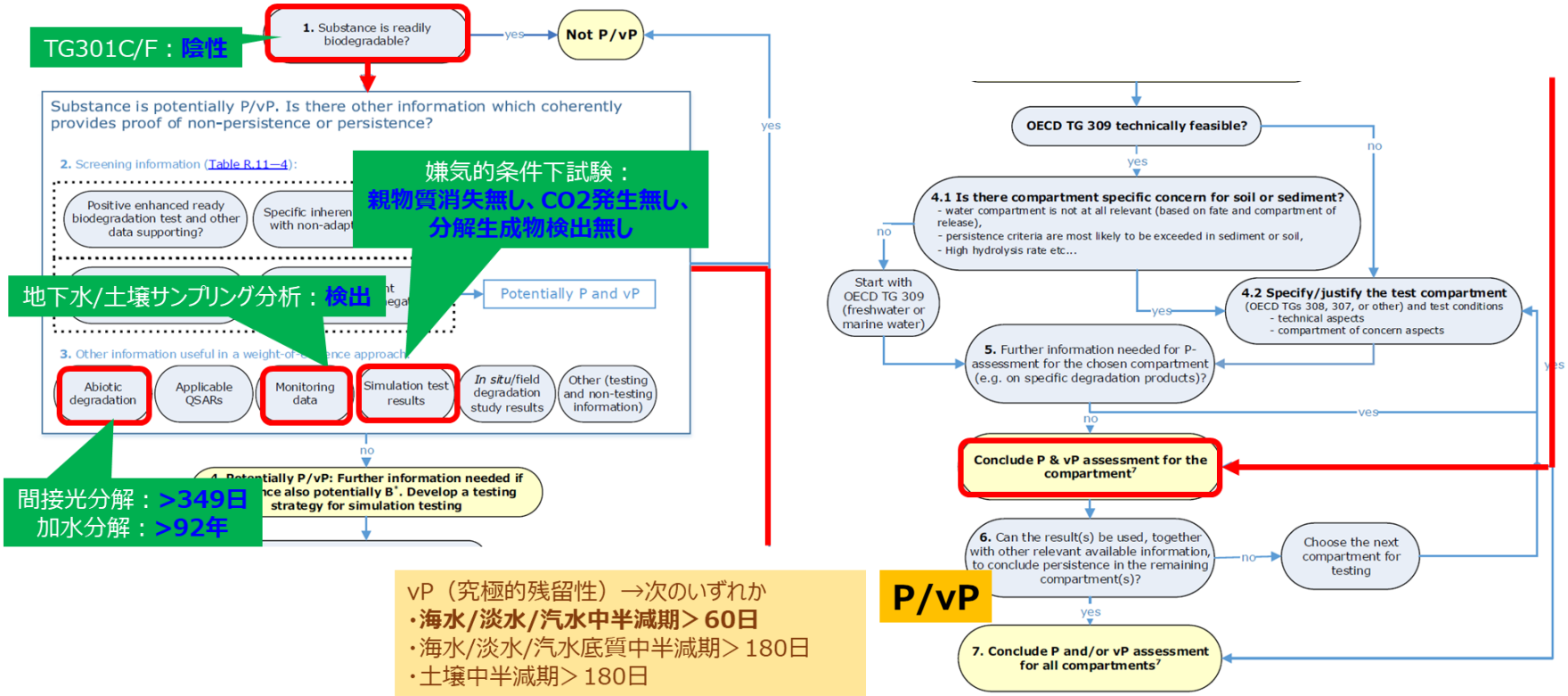


図 2.1-2　ガイダンス文書にそった PFOA の P/vP 評価の流れ

（緑の吹き出しで示された情報に基づき赤線にそった評価が行われている。）

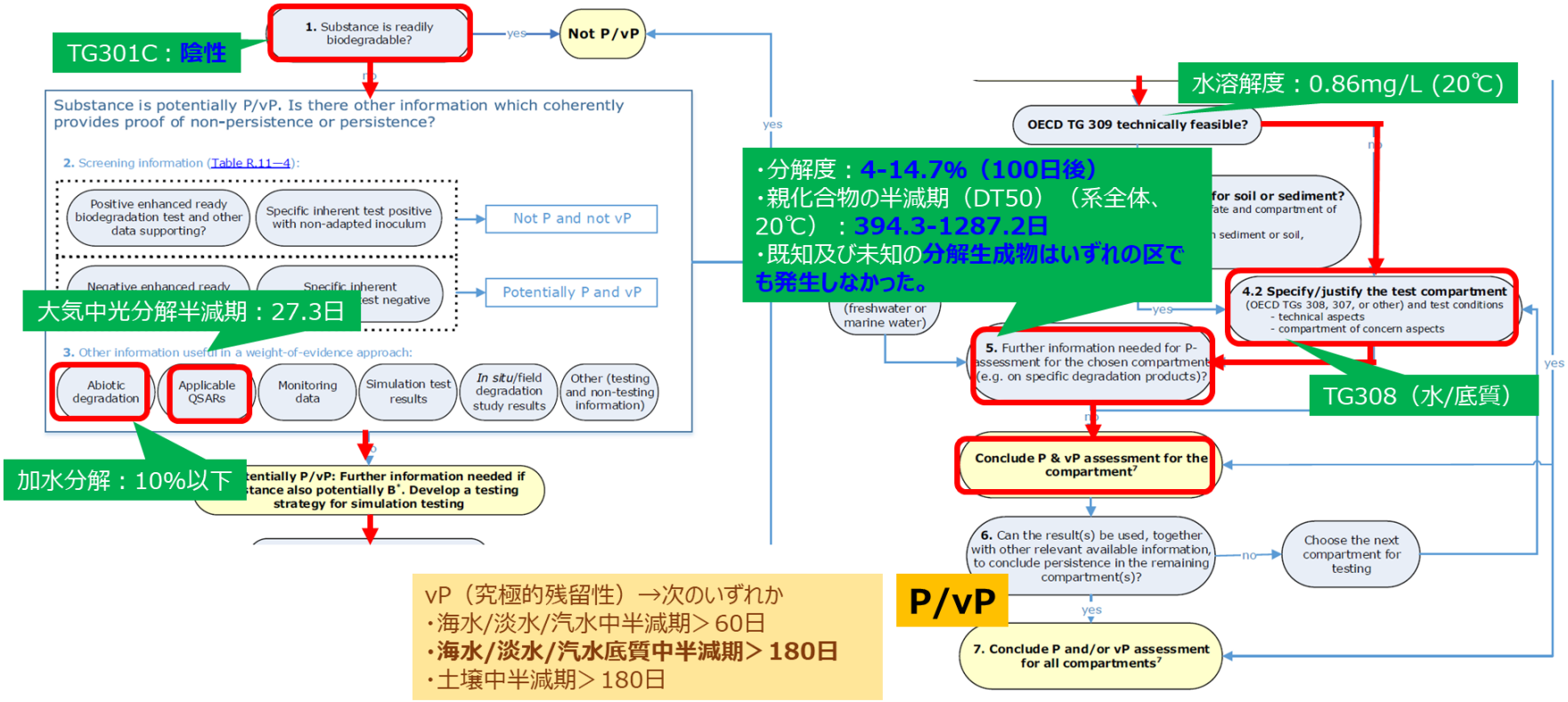


図 2.1-3　ガイダンス文書にそった BCPS の P/vP 評価の流れ

（緑の吹き出しで示された情報に基づき赤線にそった評価が行われている。）

(3)-2)　蓄積性

調査対象とした 3 つの各事例の詳細は別添資料 2.1.2-4～2.1.2-6 に示す。

REACH の蓄積性評価の目的は、①CLP 分類、②PBT/vPvB 評価、③環境リスク評価（野生生物の二次毒性の評価、ヒトの食事由来ばく露量評価）の 3 つがあり、今回の事例ではいずれも②PBT/vPvB 評価における生物蓄積性（B)、極生物蓄積性（vB）の該当性を評価しているものである。欧州における B/vB の評価は、以下に示す REACH 規則付属書 XIII の 1.1.2 及び 1.2.2.に示される判定基準に基づくとともに、3.2.2 項に示される情報が考慮されて、WoE を用いる評価が行われる。

[REACH 規則付属書 XIII 抜粋]

1.　PBT 物質及び vPvB 物質の特定のための基準

1.1.2 PBT 物質の Bioaccumulation（生物蓄積性）基準

水生生物種への BCF＞2000

1.2.2 vPvB 物質の vB（究極的生物蓄積性）基準

水生生物種への BCF＞5000

3.2.2　B 又は vB の評価に用いる情報

（a）水生生物種の生物濃縮性または生物蓄積性研究の結果

（b）生物蓄積性の可能性に関して、適合性と信頼性が合理的に実証できることを条件として、次のようなその他の情報

−陸生生物種の生物蓄積性研究の結果

−血液、乳、脂肪などの人の体液または組織の科学的分析によるデータ

−周囲の環境のレベルと比較して、特に絶滅危惧種または脆弱な個体群での生物相のレベル上昇の検出

−動物の慢性毒性試験の結果

−物質のトキシコキネティック挙動の評価

（c）物質の食物連鎖内での生物学的拡大能力に関する情報、可能であれば、生物学的拡大係数または栄養学的拡大係数（食物連鎖増幅係数）で表される情報

本調査では、REACH ガイダンス等に評価に利用できる情報としてされる情報がどの程度得られているかの確認を目的として各事例における報告情報と評価の流れを表 2.1-4 に整理した。また、ガイダンス文書にある PBT/vPvB 評価の流れにそった評価が行われているかについて PFOA 及び BCPS を例に図 2.1-4 及び図 2.1-5 に示した。図 2.1-4 及び図 2.1-5 の緑の吹き出しに示した情報に基づき赤線の通り、それぞれの物質において REACH ガイダンス文書のフロー図にそった評価が行われ、B/vB（生物蓄積性/極生物蓄積性）評価の結論が導かれていた。

PFOA 及び BCPS は、化審法の既存点検では BCF のデータ（OECD TG305 に準拠した水暴露試験データ）に基づき経済産業公報では「高濃縮性ではない」とされている[10, 11]（その後、2021 年 4 月に PFOA を第一種特定化学物質に指定することが閣議決定された[12]）。

CoRAP においては、PFOA は「B 基準を満たしている」、BCPS は「vB 基準を満たしている」との評価であり、いずれも「生物に蓄積される」との結論であった。CoRAP においては、TG305 の BCF のデータ以外に、PFOA では BAF や BSAF を指標とした試験データ、BAF、BMF、TMF を指標とした水生生物や陸生生物に対するフィールドデータが多数評価に活用されていた。また、BCPS においてもモニタリングデータをはじめとする水生生物に関するフィールドデータが多数評価に活用されていた。つまり、これらのデータを活用することによって、化審法と REACH（CoRAP）による評価の結論に違いが生じていると考えられた。

イソヘプタンの例では、イソヘプタンの BCF 等の実測によるデータはなく、CoRAP 評価では、*n*-オクタン（C8）を構造類似物質としたリードアクロスアプローチによる評価が用いられていた。*n*-オクタンでは二枚貝における BCF のデータとイソヘプタンの BCF 計算値に基づき、イソヘプタンは「生物蓄積性物質とはみなされない」と評価されていた。

蓄積性においても、今回調査した 3 つの事例のように、REACH において欧州加盟国や欧州化学品庁が評価を行う場合に、蓄積性評価に用いる情報量が多い物質も少ない物質も評価時点で得られている情報に基づき、REACH ガイダンス文書にそった評価が行われ、B/vB への該当性が判断されていることが示された。「III.　2.1.2.　(3)-1)　分解性」にて述べたように、REACH では必要に応じて情報が得られる運用となっている、よって、REACH における生物蓄積性の評価は評価時点で利用可能であった情報に基づくものであり、評価に利用できる追加の情報が得られた際には評価の見直しが行われる前提があると考えられる。

[10] https://www nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=335-67-1&mno=2-2659&request_locale=ja
[11] https://www nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=80-07-9&mno=3-0061&request_locale=ja
[12] https://www meti.go.jp/press/2021/04/20210416010/20210416010 html

表 2.1-4　各事例の報告情報と蓄積性評価（B/vB 評価）の結論の整理

	PFOA		BCPS		イソヘプタン	
報告情報						
物性等特徴	ペルフルオロ物質は、特定の分子の一部に対して、疎油性、疎水性、親水性の特性を併せ持っており、疎水性および親油性の相互作用が主な分配メカニズムであるという仮定は，PFOA には当てはまらないかもしれない。		水溶解度が 0.86mg/L (20℃)と報告されている難水溶性物質であり、log Kow=3.9 (20℃)である。		本物質は、いくつかの直鎖および環状の飽和アルカン（イソヘプタンの異性体）を含む C7 の炭素原子を持つ炭化水素であり、UVCB（組成が未知または不定の物質、複雑な反応生成物、または生体物質）である。	
	データの種類	信頼性評価※	データの種類	信頼性評価※	データの種類	信頼性評価※
魚類を用いた生物濃縮度試験	①止水式試験：BCF ②流水式試験：BCF ③TG305：BCF ④経餌ばく露：BAF	①R2 ②R2 ③R4 ④R2	TG305：BCF	R2	ND	ND
無脊椎動物を用いた濃縮度試験	貧毛類試験：BSAF	R2	ND	ND	二枚貝：BCF（n-オクタン）	R2
水生生物 in vitro 試験データ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
水生生物に関するフィールドデータ	①魚類、イガイ：BAF ②カメ：BAF ③植物プランクトン：BAF ④魚類：BMF ⑤哺乳類/魚類：BMF ⑥哺乳類/魚類・貝類：BMF ⑦哺乳類/哺乳類：BMF ⑧哺乳類/魚類・端脚類：BMF ⑨哺乳類/魚類 BMF、魚類/貝類：BMF ⑩魚類/甲殻類：TMF ⑪哺乳類/魚類：TMF ⑫哺乳類/魚類：TMF ⑬底質藻類/貝類/魚類/鳥類/哺乳類：TMF ⑭底生生物食物網：TMF ⑮植物プランクトン/動物プランクトン/甲殻類等/魚類/鳥類：TMF	①R2 ②R2 ③R2 ④R2 ⑤R2 ⑥R2 ⑦R2 ⑧R2 ⑨R2 ⑩R2 ⑪R2 ⑫R3 ⑬R2 ⑭R2 ⑮R2	①モニタリングデータ ・魚類：4 件 ・鳥類（卵含む）：4 件 ・哺乳類（アザラシ等）：4 件 ・ヒトバイオモニタリング：1 件 ②BMF データ ・鳥類/魚類：3 件 ・哺乳類/魚類：1 件	①(－) ②(－)	ND	ND
陸生生物に関するフィールドデ	①モニタリングデータ ・哺乳類、鳥類	(－)	ND	ND	ND	ND

	PFOA		BCPS		イソヘプタン	
報告情報						
ータ	・鳥類、哺乳類 ・鳥類卵：3 件 ②BMF ・哺乳類/地衣類、哺乳類/哺乳類 ・哺乳類/哺乳類					
推定データ	ND	ND	①BCF ②BCFBAF	①(－) ②(－)	BCF（イソヘプタン）	(－)
その他の関連パラメータ	物性の項に示した通り		①log Kow（推定/試験） ②代謝に関するデータ	①(－) ②(－)	log Kow=3.7 (計算値)	(－)
評価の流れ						
物性等特徴	分配係数 K_{OW} に基づく生物蓄積性の推定は PFOA には不適切であると考えられる。PFOA は、結合試験や水生動物における分布パターンの分析から、血液や肝臓のタンパク質に優先的に結合することが示されている。		水溶解度が 0.86mg/L (20℃)と報告されている難水溶性物質であり、log Kow=3.9 (20℃)である。		イソヘプタンに関する log Kow の計算値（= 3.7）のみが得られている。	
水生生物の生物蓄積性/濃縮性	（試験データ） 魚類における PFOA の BCF は、ファットヘッドミノーの 1.8 からコイの 27 までの範囲で報告されている。 BAF はニジマスの 0.038 からイガイの 266 までの範囲で示されており、水生生物での蓄積性を表す。 REACH 付属書 XIII で提案されている生物蓄積性物質としての数値基準は満たしていない。 （フィールドデータ） ・PFOA は、環境モニタリング研究において哺乳類や鳥類の体内で頻繁に検出される。 ・PFOA は魚食性の哺乳類で検出されており、高栄養レベルの鳥類の捕食者で時折検出される ・これらは、PFOA が陸生種、特に頂点の捕食者、さらには遠隔地に遍在しているという事実は大きな懸念事項である。		・スクリーニング基準 (log K_{OW}>4.5) は満たされていない。 ・BCF 計算値＜2000 は、水生生物蓄積性の可能性が低いことを示している。 ・BCF 測定値は 205 であるが、この研究ではいくつかの制限が存在する。 ・フィールドデータからの BMF (魚、鳥) >1 ・フィールドデータからの BMF (ニシン、アザラシ) >1		（試験データ） ・イソヘプタンに関する試験データはない。 ・構造類似物質である *n*-オクタンを用いたヨーロッパイガイの BCF=199 であった。 （推定データ） ・BCF=129（イソヘプタン）	
取り上げられた主なフィールドデータ	・空気呼吸の生物 (air-breathing organisms) は PFOA を生体内に蓄積しやすいことが示されている。 ・魚食性の哺乳類 (ミンク，アザラシ，イルカ) では，主に血清や肝臓に多量の PFOA が蓄積されていた。		（モニタリングデータ） ・過去 30 年間で最も高い BCPS 濃度が検出されたのは魚を食べる鳥の卵（高次栄養レベル）だった。		報告されていない。	

	PFOA	BCPS	イソヘプタン
報告情報			
	・PFOA の生物濃縮を示す 1 を超える TMF 又は BMF を報告した研究もある。 ・フィールド調査は複雑であるため、その信頼性を判断するのは難しい。 ・各フィールド調査には、採取時期が異なること、全身ではなく体組織や体液を採取していること、被捕食者の構成が不明であることなどの欠点があり PFOA の生物蓄積性を単独で証明するものとは考えられない。 ・これらの研究を総合すると、PFOA は食物連鎖の中で生物濃縮される可能性があり、BMF や TMF が 1 より大きいことが示唆される。	・アザラシにおける BCPS レベルが高い。 ・魚（パーチ、ニシン）に含まれる BCPS の量が少なくとも 10 年以上にわたって一定である。 ・最近のデータ (Hornek-Gausterer *et al.*, 2020) でも、上位の魚類及び鵜のサンプルから BCPS が検出された。 →魚類や鳥類で BCPS 濃度の増加傾向がみられる。	
陸生生物の生物蓄積性	・さらに、ホッキョクグマや近い将来に絶滅する可能性のある動物（イッカクやシロイルカ）などの絶滅危惧種で PFOA が生物濃縮することが特に懸念される。	・スクリーニング基準を満たしている。（log K_{OW} が 3.9、推定 log K_{OA} が 9.2） ・BCPS はラットでの半減期が非常に長く、脂肪組織に高い親和性を有する。 ・BCPS はヒトの肝臓から検出されている。	報告されていない。
B/vB 評価	示されたデータを証拠の重み付けの手法でまとめると、全体的に結論が出る。環境研究によると、PFOA は食物連鎖の中で生物濃縮する可能性がある。特に懸念されるのは、ホッキョクグマに見られるように絶滅危惧種や、近い将来絶滅する可能性のある動物（イッカクやシロイルカ）で PFOA が生物濃縮することである。	・log K_{OW} に基づく水生生物蓄積性のスクリーニング基準は満たされていない。 ・BCF 計算値＜2000 は、水生生物蓄積性の可能性が低いことを示している。 ・フィールドデータからの BMF＞1 である。 高次栄養レベル（鳥類の卵等）で、哺乳類、魚類から高濃度の BCPS が長期に検出されている。 ・魚類や鳥類では BCPS の増加傾向が見られている。 ・陸生生物の生物蓄積性に関するスクリーニング基準は満たされて	・イソヘプタンに関する実験データはない。 ・構造類似物質である n-オクタンを用いたヨーロッパイガイの BCF=199 であった。 ・分子構造の類似性を考慮して、C7-C9 脂肪族炭化水素グループの他のメンバーからのリードアクロスアプローチを適用できる。

	PFOA	BCPS	イソヘプタン
報告情報			
		いる ・ヒトの肝臓で検出されている。	
蓄積性評価の結論	証拠の重みアプローチに基づいて、環境中の生物とヒトのデータは、B 基準を満たしていることを示している。	利用可能なデータの証拠の重み付け評価を用いて、BCPS は REACH の附属書 XIII の vB 基準を満たしている。	BCF 計算値、構造類似物質である n-オクタンからのリードアクロスアプローチに基づき、生物蓄積性物質とはみなされない。

※CoRAP/SVHC 評価文書内の記載に基づく。各記号は以下の通り。

R1：信頼できる、R2：制限付きで信頼できる、R3：信頼できない、R4：信頼性を判断できない、(－)：報告されていない

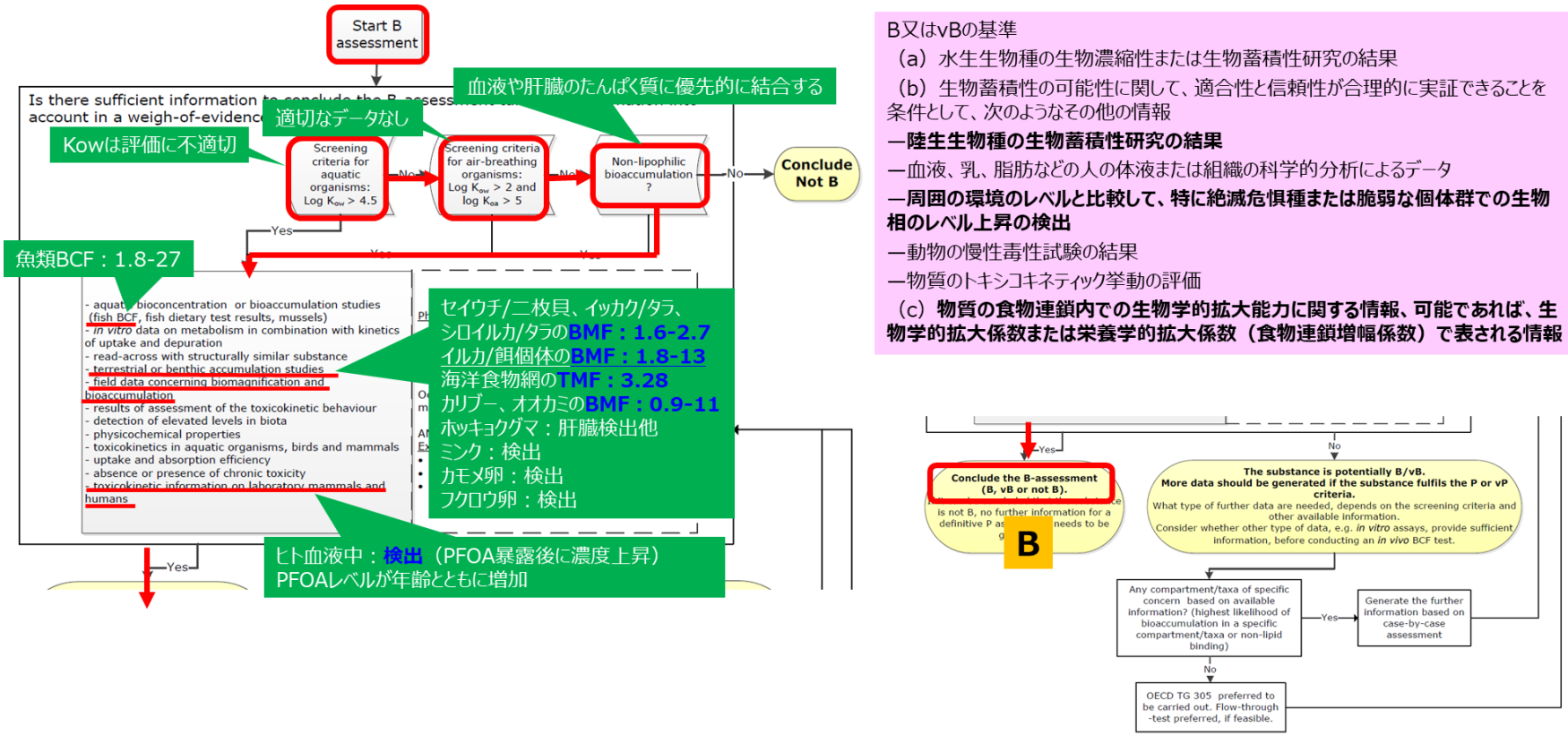
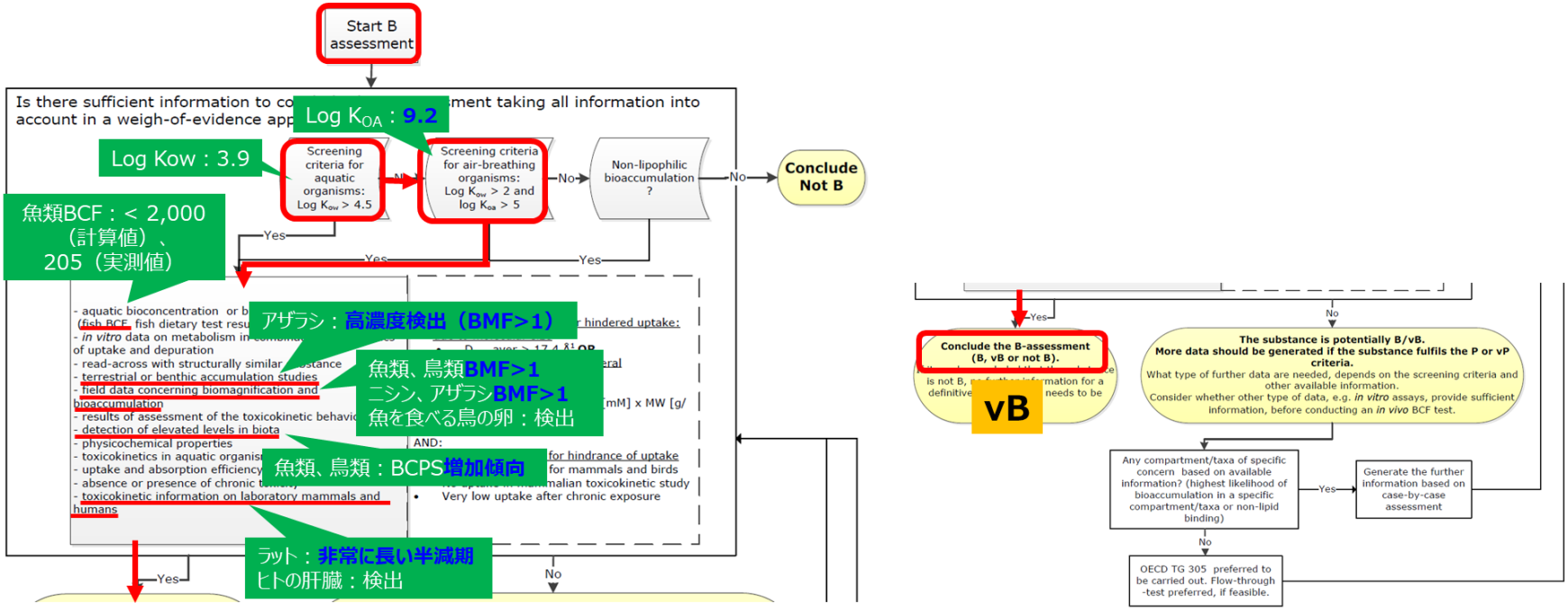


図 2.1-4　ガイダンス文書にそった PFOA の B/vB 評価の流れ

（緑の吹き出しで示された情報に基づき赤線にそった評価が行われている。）



B又はvBの基準

（a）**水生生物種の生物濃縮性または生物蓄積性研究の結果**
（b）生物蓄積性の可能性に関して、適合性と信頼性が合理的に実証できることを条件として、次のようなその他の情報
—陸生生物種の生物蓄積性研究の結果
—血液、乳、脂肪などの人の体液または組織の科学的分析によるデータ
—周囲の環境のレベルと比較して、特に絶滅危惧種または脆弱な個体群での生物相のレベル上昇の検出
—動物の慢性毒性試験の結果
—物質のトキシコキネティック挙動の評価
（c）物質の食物連鎖内での生物学的拡大能力に関する情報、可能であれば、生物学的拡大係数または栄養学的拡大係数（食物連鎖増幅係数）で表される情報

図 2.1-5　ガイダンス文書にそった BCPS の B/vB 評価の流れ

（緑の吹き出しで示された情報に基づき赤線にそった評価が行われている。）

2.1.3. 有識者等へのヒアリング

(1) 分解性

(1)-1) BCPS の事例における化審法におけるシミュレーション試験の結果の活用について

BCPS の事例において、試験物質の半減期／水及び底質からの試験物質の消失速度／CO_2（無機化率）の情報が得られる OECD TG308 によるシミュレーション試験（水-底質系における好気性及び嫌気性変換）のデータがある。事例整理の結果を踏まえて、以下の有識者ヒアリングを行った。

【Q1】	化審法における分解性の評価に今回の TG308 のデータは利用できるか？（Yes/No 及びその理由）
【A1】	・TG308 の結果は WoE 評価における参考情報にはなる。 ・生分解性の高次評価に利用できる可能性がある。

【Q2】	TG308 試験について評価に際して確認すべき点はどこか？
【A2】	・試験に使用する実環境の土壌や底質等の微生物の採取場所などの由来 ・微生物量 ・設定試験濃度が低くても適正な評価ができているか（特に放射標識体を用いない試験の場合には分析精度を確認）

【Q3】	TG308 の結果から後続評価対象物質が決定できるか？ BCPS（事例対象物質）では、OECD TG301C の結果（BOD: 1%）も報告されており、化審法ではこの結果から「難分解性」と公表されている。今回は、BCPS が「自然的作用による化学的変化を生じにくい」物質かどうかを判定するために TG308 のデータを利用すると仮定する。 BCPS ではすでに TG301C で分解生成物等の変化物が生じないことが報告されている。一方、TG308 では投与放射能の 10%以上の割合で検出された分解生成物が特定される。本事例の TG308 の結果においては後続評価対象物質が同定されていなくても問題ないと考えてよいか？
【A3】	・化審法試験（301C/301F 相当）で分解生成物がない場合、TG308 で（好気的も嫌気的も）変化物がないのであれば受容できる。 ・TG308 で変化物が出た場合は、その物質を特定すべきと考えるが、低濃度のため同定の難易度が高い可能性がある。 ・TG308 は好気的と嫌気的条件があるため、それぞれで分解生成物が異なる可能性があり、化審法試験との必ずしも整合しないことはあり得る。 ・被験物質濃度によって分解生成物は異なる可能性がある。 ・化審法試験で生じた物質 A、B が生じ、TG308 で物質 C が生じた場合、制度上では物質 A、B、C の 3 物質が後続評価対象になる（同一の分解経路上に

	ないことが前提）。ただし、各試験の被験物質濃度設定等は詳細に確認する必要がある。 ・被験物質濃度が低いため結果がぶれることも予想されるため TG308 単独の結果のみでは結論できない。 ・適用される TG によって分解生成物を特定すべき閾値が異なる。化審法での考え方を決めておく必要がある。

【Q4】	TG308 の半減期の情報は化審法において環境中濃度推計等に利用できるか？（Yes/No 及びその理由） また、利用する場合、確認すべき条件や注意点はどこにあるか？
【A4】	・モデルに代入する半減期や分解速度として利用できる。 ・温度換算が必要な可能性がある。 ・水系と底質のシミュレーション試験であるのでどの媒体の半減期として用いるのか検討が必要。

(1)-2) PFOA の事例における「自然的作用による化学的変化を生じにくい」かどうかに対する非生物学的分解性データの活用について

【Q1】	PFOA（TG301C で難分解性の結果が報告されている物質）の事例において、化審法における分解性の評価で水中間接光分解試験結果（非生物学的分解性のデータ）を用いることができるか？
【A1】	・WoE における参考情報として利用できる。 ・化審法における評価として考慮すべきである。 ・POPRC で粒子への付着等の評価において考慮されている例がある。 ただし、評価における留意事項が以下に挙げられた。 ・光の強さ、自然光か人工光かの種類、波長等を確認する必要がある。 ・短波長のみを用いたデータの場合、表層しか見ていないことになり、このデータだけでは環境中での挙動は評価できない。 ・酸化系とは異なる機序と考えられ、何が起こっているかわからない点で評価が難しい側面がある可能性がある。半減期が非常に速い場合等の評価については検討する必要がある。

(1)-3)　イソヘプタンの事例における拡張 TG301F の試験データの活用可能性について

【Q1】	C7-C9 イソアルカンの拡張 TG301F のデータは、28 日後 BOD 分解度：22.4%、60 日後 BOD 分解度：60.2%であった。化審法においてこのデータが提出されたと仮定した場合、これらの結果から、化審法における「化学的変化を生じにくいか」どうかの判断はどうなると考えられるか？あるいは判断に必要な追加情報は何か？
【A1】	・物質として分解するポテンシャルがあり、分解度の点では「変化が生じにくい」とは言えないものの、分解変化物の情報がないため判断は難しい。 ・イソヘプタンを 1 物質としてカウントするという前提であれば REACH にて結論されているように評価できるかもしれない。一方、化審法ではイソヘプタンのような UVCB 物質は構成成分 1 物質ずつの分解度が問われるのであれば今回の C7-C9 イソアルカンの拡張 TG301F のデータで判断することはできないと考える。構成成分の含有率や各成分の分解の進み具合の情報が必要であろう。 ・後続試験対象物質は蓄積性や毒性の他の試験が求められるので特定が必要と考える。 ・化審法の考え方のもとで UVCB のような混合物のデータが提出された場合に毒性があったとしてもどの成分のせいなのかという観点での考察は難しい。 ＜判断に必要な追加情報＞ ・BOD 曲線の情報、逆転法のデータ等

(1)-4)　イソヘプタンの事例における C7-C9 イソアルカンの拡張 TG301F のデータに基づく類推の活用可能性について

【Q1】	化審法の分解性評価においても C7-C9 イソアルカンによる類推が可能か？C7-C9 イソアルカンによる類推を行うために、さらに必要な情報があるとすれば何か？
【A1】	・仮にイソヘプタンが 1 つの物質であるとするならばこのような事例での類推は可能である。 ・化審法では UVCB の評価法が明確には示されていないが、個別成分での評価が行われるのであれば UVCB の組成情報と個別の構成成分の情報が必要。 ＜類推を行うためにさらに実用な情報＞ ・類推に利用できる物質の類似度等の基準があると良い。

(2) 蓄積性

(2)-1) イソヘプタンの事例における類似物質としての *n*-オクタンの二枚貝の BCF データの活用可能性について

【Q1】	・*n*-オクタンの二枚貝の BCF データはどの程度の信頼性があると言えるか？信頼性評価に欠落している情報があるか？ ・類推を行うために、さらに必要な情報は何か？ ・「生物の体内に蓄積しやすいか？」が判断できるか？ 判断できる場合、どの程度の重みのある情報となるのか？
【A1】	＜データの信頼性評価について＞ ・今回の二枚貝のデータは試験結果であり、試験法もある程度わかっているので評価に活用できる。収集されたデータに十分な情報が得られないときは専門家の判断が必要となる。 ・定常状態になった後の BCF なのか、本データが論文化されているのかが不明であり、二枚貝のデータは信頼性があるとは言えない。 ＜蓄積性の評価について＞ ・これらのデータからイソヘプタンについて、蓄積しやすいとは言えない、あるいは蓄積しにくいと言える可能性が高いと考えるが、計算値等を利用していることから重みはそれほど高くないと考える。 ・試験容器が 2 L ビーカーで、BCF の計算方法から考えると止水式ではないかと想像する。ヨーロッパイガイは 10 g 程度なので、計算上、ビーカー内の物質を全部取り込んだと仮定しても BCF が 200 以上にはならないのではないかと考える。試験データの信頼性が低いものを類推に用いることは難しい。 ・貝類から魚類の蓄積性を類推できるという知見は現時点ではない。 ＜判断のためにさらに必要な知見について＞ ・二枚貝のデータを使うには、もう少し広い範囲で情報調査として二枚貝とコイの蓄積性データが両方得られている物質の情報も集めた上で利用可否を検討する必要がある（類似の意見が複数あった）。 ・構造の違いによって蓄積性が上がるのか下がるのかの知見収集は必要である。二枚貝と魚類の生物の違いによる蓄積性の違いの知見も必要である。 ・二枚貝はこの程度の蓄積性であろうという根拠が数値化されると良い。 ・イソヘプタンと *n*-オクタンは計算値と実測値の違いをふまえても、log Kow の値が異なっている。構造もイソ型と直鎖型の違いがある。もう少し構造が類似している物質のデータを揃えるべき。 ＜その他＞ ・評価に際して、いずれかのタイミングで製造量の重大度も考慮すべきではないか。 ・二枚貝については、水暴露と餌からの取込が区別されないので指標は BAF ではないか。本データを BCF と扱って良いかも疑問である。

(2)-2) イソヘプタンの事例においてイソヘプタンの BCF 計算値と *n*-オクタンの二枚貝の BCF 値から蓄積性評価を行うことについて

【Q1】	化審法の優先評価化学物質のリスク評価（一次）においては、BMF の選択及び魚中濃度の推計が行われる。そこで、イソヘプタンの BCF 計算値と n-オクタンの二枚貝の BCF 値から BMF の選択や魚中濃度の推計が可能か。難しい場合、どのような情報が必要か。
【A1】	・C8 物質の情報のみが収集されているがもっと炭素鎖長の範囲を広げたらさらにデータが得られるのではないか。 ・イソヘプタンの評価に際して、n-オクタン以外にも炭素数が近しい物質のデータがあるのではないか。それらのデータを用いたトレンド解析が可能なのではないか。 ・Log Kow について、n-ヘプタンの実測値と計算値では実測値の方が大きく、直鎖型のヘプタンとイソヘプタンでは直鎖型の方が大きいようである。そうであればイソヘプタンの log Kow の実測値は 4.5～5 の間くらいになると予想でき、BMF の推測は選択できるようにも思う。 ・餌を食べない貝類のデータを用いて BMF を選択することは難しい。

2.1.4. まとめと今後の課題

化審法における分解性及び蓄積性評価への WoE 等の導入の参考にするために、情報収集や評価の方法のガイダンスを公表している欧州 REACH 規則における WoE の活用内容、評価体系及び評価プロセス等について整理した。また、実際に評価に活用している事例を整理し、事例に対する有識者等へのヒアリングを行った。

分解性データが豊富に得られている事例である PFOA では、非生物学的分解性及び生物学的分解性に関するデータが数多く得られていた。また、生分解性について水、土壌、底質の全ての環境媒体における情報が得られており、標準的なスクリーニング試験、シミュレーション試験及びフィールドでのモニタリングデータの全てが評価され、生分解されないことが示されていた。最終的には生分解性の結果だけではなく、非生物学的分解性の情報も対象として総合的な分解性の評価が行われたうえで P/vP であることが結論されていた。

PFOA のように多くのデータが得られている事例は、ガイダンスに従ったプロセスで評価が行われていることがわかった。

一方、限られた分解性データしかない事例（BCPS、イソヘプタン）において、BCPS では、一部の環境媒体における生分解性のデータしかない、イソヘプタンでは非生物学的分解性及び拡張易分解性試験による類推データしかない中でも P/vP 評価への該当性の有

無が結論されていた。また、BCPS の事例は、限られた分解性データに基づき、ガイダンスに従ったプロセスで評価が行われていた。

有識者ヒアリングの結果、分解性の事例において例示されたシミュレーション試験（TG308 等）や拡張 TG301F 等の化審法の公定法以外のデータは、化審法の評価においても WoE 評価における参考として、特に生分解性の高次評価に利用できる可能性があることが共有された。例えば、化審法の優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスによると、分解度試験等により変化物が残留することが判明している優先評価化学物質の場合、親化合物から自然的作用により変化物が生じる場合、その変化物の性状によっては、その変化物も評価対象物質となるとされている。化審法の公定法以外のデータに基づく変化物の特定に際しては、その分析がされていることが前提であり、変化物の分析結果が得られていたとしても試験条件（好気的/嫌気的、試験濃度等）の違いによって評価対象物質の決定には難しさがあることが指摘された。なお、TG308 等のシミュレーション試験については単独の結果のみで化審法の分解性に関する結論はできないことも指摘された。また、非生物学的分解性のデータについても、化審法の分解性評価の WoE における参考情報として利用できることが共有された。

蓄積性についてもデータが豊富に得られている PFOA 及び BCPS の事例では、魚類における BCF の結果の他にも、多様な生物における BAF や BSAF を指標とした試験データや、数多くのフィールドデータが評価に活用されていた。このような多くのデータが得られている事例は、ガイダンスに従ったプロセスで評価が行われ、B/vB の結論が出されていることがわかった。

当該物質の蓄積性の実測データがないイソヘプタンの例では、log Kow 及び BCF の計算値と、構造類似物質である *n*-オクタンの BCF のデータによるリードアクロスアプローチを用いた評価が行われていた。

有識者ヒアリングの結果、このイソヘプタンの事例において使用された二枚貝を用いた BCF について、蓄積性評価に活用できる可能性があるとの意見があったが、貝類のデータから魚類の蓄積性を類推できるという知見はなく、今回のように魚類以外の試験データを用いて蓄積性の判断を行うためには、魚類以外と魚類の蓄積性データが両方得られている物質の情報を広く収集するなど、生物の違いによる蓄積性の違いの知見等を整理した上で、そのデータの利用可否を検討する必要があることが指摘された。

今後の課題

今回の事例調査の検討に基づき、化審法において WoE の活用するうえでの挙げられた課題を次に示す。

・分解性において好気的/嫌気的等を含む試験条件の違いがある試験結果から後続評価対象物質を特定する考え方を検討する。
・適用される試験法によって分解生成物を特定すべき閾値が異なっているため、化審法でこれらの閾値が異なる結果の活用に関する考え方を整理する。
・分解度試験の結果を評価する際に評価対象となる環境における温度を考慮して温度換算を行う必要性を検討する。
・シミュレーション試験の結果は、個別の環境媒体ではなく、試験系に用いた環境媒体全体の半減期が求められていることもあることから、化審法においてシミュレーション試験結果を活用する場合、環境媒体を特定できない半減期データをどのように活用するか検討する。
・蓄積性評価において魚類以外の生物のデータを用いることを念頭に、生物種による蓄積性の違いの知見等を収集、整理する。
・分解性・蓄積性評価において構造類似物質の情報を類推に利用できる場合の基準（考え方）を検討する。

2.2. 蓄積性評価における多用な指標の活用に向けた検討

現行の化審法の新規化学物質審査においては、水暴露法（指標：BCF）又は餌料投与法（指標：BMF）を用いた魚類による濃縮度試験、分配係数（指標：Log Pow）試験の結果から蓄積性評価が行われている。一方、POPRC[13]や REACH 等の海外における蓄積性評価では魚類以外の生物を用いた多様なデータも採用されており、BCF や餌料投与法の BMF 以外の指標も評価の対象となっている。化審法の既存化学物質の蓄積性評価に WoE を導入することを検討するにあたり、海外で先行的に評価が行われている POPRC 等で用いられている蓄積性指標及び多様なデータの評価への活用方法を 3 事例について調査し、比較検討の上、整理した。特に、魚類以外の生物を対象としたデータ、実環境におけるモニタリング結果等については可能な限り原著文献を入手し、分析条件等の詳細な内容も調査した。

2.2.1. 調査対象事例

化審法の既存化学物質の蓄積性評価において多様な指標を活用するために、多様な指標を用いた評価が行われている POPRC のリスクプロファイル文書を事例として調査した。

POPRC においてリスクプロファイル文書が公表されている物質のうち、多様なデータの評価の実例を知る目的で、評価年次が比較的新しく、魚類以外の生物を対象としたデータや食物連鎖を考慮したデータが報告されている物質を候補として抽出し、経済産業省担当官と協議の上、表 2.2-1 に示す対象物質を選定した。

選定した物質はいずれも化審法の既存点検データ（魚類を用いた水暴露法による BCF）に基づき経済産業公表において、高濃縮性ではないと公表されていたが、2021 年 10 月にペルフルオロオクタン酸（PFOA）又はその塩が、2018 年 4 月にデカブロモジフェニルエーテルが第一種特定化学物質に指定されている。なお、デクロランプラス（DP）については、2022 年 1 月に開催された POPRC 17 において条約対象物質としての検討が行われ、POPRC18 においてリスク管理に関する評価を検討する段階に進むことが決定された[14]。

[13] 残留性有機汚染物質検討委員会 (the Persistent Organic Pollutants Review Committee)
[14] https://www meti.go.jp/press/2021/02/20220208003/20220208003 html

表 2.2-1　POPRC の蓄積性評価事例調査の対象物質

物質名/ CAS RN/ EC No.	調査対象文書 （主に議論された会合及び文書番号）	報告されている 化審法公定法以外の主なデータ	化審法における既存点検データ/ 経済産業公報における蓄積性に関する判断
Dechlorane Plus and its syn- and anti-isomers (DP)/ 13560-89-9 (Dechlorane PlusTM), 135821-03-3 (syn-DP), 135821-74-8 (anti-DP)/ 236-948-9	POPRC 16 (2021 年) UNEP/POPS/POPRC.16/2	フィールドデータ ・水生生物 BMF/TMF ・陸生生物 BMF	BCF：23～121 (2.65 ppb)、14～96 (0.27 ppb) （コイ／取り込み期間: 8 週間） 濃縮性が無い、あるいは低いと判断される物質 （1975/08/27）
Pentadecafluorooctanoic acid (PFOA, Perfluorooctanoic acid), its salts and PFOA-related compounds/ 335-67-1/ 206-397-9 (PFOA)	POPRC 12 (2016 年) UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2	試験データ ・魚類 BAF フィールドデータ ・水生生物 BMF/TMF ・陸生生物 TMF	BCF：2.0～4.2 (50 μg/L)、<5.1～9.4 (5 μg/L) （コイ／取り込み期間: 28 日間） 高濃縮性ではないと判断される物質 （2002/03/26）
Decabromodiphenyl ether (commercial mixture, c-decaBDE)/ 1163-19-5/ 214-604-9	POPRC 10 (2014 年) UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2	フィールドデータ ・水生生物 BAF/BMF/TMF ・陸生生物 BMF/BSAF	BCF：<5～ (60 ppb)、<50～ (6 ppb) （コイ／取り込み期間: 6 週間） 濃縮性が無い、あるいは低いと判断される物質 （1978/12/12）

2.2.2. 整理項目

POPRC のリスクプロファイル文書から多様なデータの蓄積性評価への活用の実際として、次に示す整理ポイントで調査を行った。

●収集されたデータの指標、評価対象生物種 ●各評価書において考察されている内容 例) ・評価結果に影響すると考えられるパラメータ ・評価に採用されなかった理由 ・物質の構造的な特徴　等 ●化審法の既存点検結果との比較（評価書に考察があれば概要を整理）

なお、本整理に関連して、生物蓄積性に関する用語について、OECD 試験法ガイドライン 305[15]、REACH ガイダンス[16]及び第 1 回 POPRC 報告書[17]における定義（説明）を別添資料 2.2.2-1 に示す。

2.2.3. 調査結果

(1) デクロランプラス（DP）

(1)-1) リスクプロファイル文書の概要

デクロランプラス（DP）のリスクプロファイル文書の蓄積性評価の概要については別添資料 2.2.3-1 に示す。また、特に魚類以外の生物を対象とした蓄積性評価に用いられる指標に関して報告されているデータについて分析条件等を元文献で詳細に調査した結果を別添資料 2.2.3-2 に示す。これらに基づき、2.2.2. で示した整理ポイントの内容について表 2.2-2 にまとめた。

リスクプロファイル文書では、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs 条約）付属書 D のスクリーニング基準に照らして、DP は log Kow > 5、BCF > 5000 を満たしていることが示されている。DP は分子サイズが大きい（653.73 g/mol）、水溶解度が低い（<1.67 ng/L (20 – 25 °C)）、log Kow が大きい（=9.3）ことから、後述の通り、専門家らから水暴露法のデータによる評価が適切なのかという疑義は出されているが現時点では水暴露法の BCF も評価されている。

[15] https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-305-bioaccumulation-in-fish-aqueous-and-dietary-exposure_9789264185296-en
[16] https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment
[17] http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/ReportsandDecisions/tabid/3309/Default.aspx

表 2.2-2　DP の最終的な評価のまとめに示された評価内容と各データの指標等

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	考察・まとめ
log K_{OW}	－	－	Log Kow（=9.3）は、生物蓄積の可能性が高いことを示している
BCF	コイ（水暴露）	－	BCF> 5000 及び BCF>5000 に相当する排泄半減期が得られている
排泄半減期	コイ（水暴露） ニジマス（餌料投与）		
BMF	魚類/動物プランクトン 魚類/diporeia (エビ様生物) 魚類/カニ 食物網 (魚類、タコ、カニ)	カエル/昆虫 フクロウ/スズメ フクロウ/ラット フクロウ/チョウゲンボウ ラット/チョウゲンボウ カタツムリ/イネ	BMF>1 の結果が、いくつかの種と食物網において報告されている
TMF	魚類/動物プランクトン 魚類/カニ アザラシ/藻類 (計 9 種)		TMF>1 の結果が、いくつかの種と食物網において報告されている

(1)-2)　POPRC での質疑応答

POPRC 16 の事前コメントとして実施された質疑応答文書[18]から蓄積性評価について整理した内容を別添資料 2.2.3-1 に示す。このうち、蓄積性評価の流れに関連するものを表 2.2-3 にまとめた。

日本が既存点検の BCF データの収載についてコメントした結果、情報は追記されたが、魚体中濃度の情報がなく、記述が不十分なデータと評価されていた。なお、REACH ガイダンス文書[19]にも、水暴露法試験は適切な分析技術で濃度が定量され、妥当性基準が満たされていることを検証するために、データが十分に詳細に報告されていることが評価の際に重視されていると考えられる。

リスクプロファイル文書では疎水性の高い物質の水暴露試験は生物蓄積性の観点から重要性が限られているとの可能性が一般論として述べられているものの、重要性が限られているとはいえ、5000 を超える BCF のデータはあり得ないことを意味してはいないとして Wang らのデータ（BCF>5000）が表に記載されている。経口ばく露である餌料投与試験の

[18] UNEP/POPS/POPRC.16/INF/4
[19] Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Endpoint specific guidance (Chapter R.7c)

BMF をはじめとして、フィールドデータの BMF や TMF のデータ等の多くで BMF>1、TMF>1（いずれも生物蓄積性を示唆する値とされる）の報告が得られており、これらの報告に基づき評価されているものの、Wang らのデータの BCF > 5,000 の報告も最終的な生物蓄積性の判断に採用されて評価されていた。

また、リスクプロファイル文書には収集された全てのデータが記載されているわけではなく、POPs であることを示すデータが選択的に示されていることが回答されていた。蓄積性を示すデータが多く得られている DP においては、同じ地域におけるフィールドデータで蓄積性を示すかどうかの結果が異なるデータが得られていたものは蓄積性評価に採用されていなかった。

表 2.2-3　DP リスクプロファイルに対する POPRC16 の事前の質疑応答（蓄積性評価の流れに関連するものを抜粋）

コメント者	ドラフトへのコメント	対応	備考
日本	日本で実施された生物蓄積性試験の結果（BCF=87-121, 高蓄積性ではない）を、「一方、日本で実施された生物蓄積性試験では、BCF=87-121 であり、生物蓄積性は高くない（J-CHECK）」と追記してほしい。	一部修正して情報を追加	魚体中濃度の情報がなく、記述が不十分なデータとして紹介されており、評価のまとめには登場しない。
オランダ	Tomy *et al.*, 2008 年へのコメント - この結果は、被験物質入りの餌を用いた混餌試験によるものである。魚は 1 日あたり体重の 1%を摂取した。問題は、物質の溶解度を考慮して BCF が 5000 に達するかどうかである。	コメント承知した。どちらの異性体も実験中に定常状態に達しなかった。情報を追加した。 経口曝露は、環境ばく露の現実的なシナリオである。	経口ばく露が評価すべきばく露経路とされている。 対応にある通り、Tomy らの報告では実験中に物質が定常状態に達していなかったためその情報はリスクプロファイル文書に追記された。一方、同じパラグラフにおいて、DP の取り込みは遅いが、物質が魚で代謝されないため、最終的には実質的な生物濃縮をもたらすとの報告が引用されている。
オランダ	BCF＞ 5000 へのコメント - パラグラフ 34※では次のように結論している：したがって、生物蓄積性の観点からは、水系のばく露は重要性が限られていると考えられる。 そうであれば、なぜ表 5[20]で BCF の値を載せているの	パラグラフ 46（34 は誤り）の文章は、非常に高い疎水性を示す物質に関する可能性に触れたものである。5000 を超える BCF が観測されない可能性を意味するもので	DP は非常に高い疎水性を示している。この特性により、水系で安定した暴露レベルを維持することが困難であるため、水暴露試験の実施は困難である。以上から、このような物質の水暴露試験は生物蓄積性の観点から重要性が限られて

[20] UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14 の Table 5

コメント者	ドラフトへのコメント	対応	備考
	か。	はない。表は変更しない。	いるとの可能性が一般論として述べられているものの、重要性が限られているとはいえ、5000 を超える BCF のデータはあり得ないことを意味してはいないとして Wang らのデータ（BCF>5000）が表に記載されている。
オランダ	（UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14 表 5） Na *et al.* 2017 に関連して、例えば Carlsson et al 2018[21] においては syn-および anti-DP は BDE-47 および-99 よりも大きな分子で、高い log BAF を示し、それぞれ 8.9 および 9.1 であると報告されている。この他、北極圏におけるこれらの化合物の研究が数件あり、生物相での検出/非検出に関して異なる結果が出ており、バイオアベイラビリティ、生物蓄積性、生物濃縮性について結論を出すことは困難であると他で結論付けられている。 DP の生物蓄積性について結論を出す前に、取り込みと変換プロセスに関する知識のギャップをさらに調査する必要がある。 ここで導き出された結論に関連して、Carlsson らの結果をどのように解釈すればよいか。	UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14 の表 5 は、入手可能なすべてのデータを包括的にまとめたものではなく、DP が POP であることを示すデータをまとめたものである。	Carlsson らの結果は生物蓄積性の評価には用いられていない。Carlsson らの結果を含め、北極圏における研究は複数得られていて異なる結果になっており、生物濃縮性の結論が出すことが困難とされている。リスクプロファイルには収集された全てのデータが記載されているわけではなく、POPs であることを示すデータが選択的に示されていると回答されている。よって表 5 に北極圏における研究は載っていない。

[21] 長距離移動性の項で北極での大気中の DP 異性体比が市販の混合物の比とは異なると報告されている文献であり、リスクプロファイル文書において生物蓄積性の評価の対象にはされていない。

コメント者	ドラフトへのコメント	対応	備考
英国	Wang et al (2019).で取込み終了時に測定された魚体中濃度（体内負荷）の詳細を含めることを検討してほしい。物質の蓄積レベルに関する有用な追加情報を提供している。	情報を追記した。	水中濃度と魚体内濃度が示された。評価のまとめにも記載されている BCF のデータ（BCF ：5700 (syn-DP), 9300 L/kg (anti-DP)）である。
英国	Wang の研究における動態は Tomy らの魚類を用いた研究とは異なるようである。Tomy の研究では半減期が非常に長かったが、Wang et al (2019)の論文ではこの点について何か言及されているか。BCF 値について、成長や脂質の補正は行われたのか。 （各半減期データは以下の通り） コイ/水経由ばく露：6.3 日 (syn-DP)、7.2 日 (anti-DP) ニジマス/餌料投与：50-70 日 (syn-DP)、30-40 日 (anti-DP)	2 つの研究は異なる魚種、試験手順で実施されたことを追記した。	リスクプロファイルに詳細な考察はされていない。 なお、POPRC10 のデカブロモジフェニルエーテルの質疑応答[22]において、「リスクプロファイルにはページの制限があるので詳細を記載することは控える」との回答があり、リスクプロファイルに全ての考察が記載されているわけではないことが推察される。

※原文では 34 とされているが回答において 46 の間違いであることが示されている。なお、UNEP/POPS/POPRC.16/2 において当該部分はパラ 49 になっている。

[22] UNEP/POPS/POPRC.10/INF/6

(1)-3)　化審法既存点検結果との比較

表 2.2-1 に示したとおり、DP の既存点検データ（魚類を用いた水暴露法による）では、BCF が 23～121 (2.65 ppb)、14～96 (0.27 ppb) と報告されており、1975 年 8 月 27 日に公表された通産省公報においては、「濃縮性が無い、あるいは低いと判断される物質」とされている[23]。リスクプロファイル文書において当該データは J-CHECK のサイトが引用されたうえで、魚体内濃度が報告されておらず記述が不十分なデータと評価されており、少なくとも蓄積性があることを示す評価には用いられていない。

(2)　PFOA

(2)-1)　リスクプロファイル文書の概要

PFOA のリスクプロファイル文書の蓄積性評価の概要については別添資料 2.2.3-3 に示す。また、特に魚類以外の生物を対象とした蓄積性評価に用いられる指標に関して報告されているデータについて分析条件等を元文献で詳細に調査した結果を別添資料 2.2.3-4 に示す。これらに基づき、2.2.2.　で示した整理ポイントの内容について表 2.2-4 にまとめた。

リスクプロファイル文書では、PFOA の蓄積性評価は、付属書 D のパラグラフ c）(ii)[24]および(iii)[25]に焦点が当てられており、自然環境で生物濃縮が生じることを実証するために、より高い栄養層の生物種のモニタリングと、生物濃縮係数（BMF）と栄養倍率係数（TMF）を利用するアプローチが含まれていることが述べられている。

PFOA は高い界面活性能を有するとともにオクタノール/水系で複数層を形成するため生物蓄積性において log Kow、BCF 及び BAF アプローチによる評価を困難にしている。水呼吸の生物の報告に基づくと、水生環境においては POPs 条約付属書 D の基準は満たされない。これは、魚類がエラを通して PFOA を処理及び排泄することで説明できる。一方、PFOA は空気呼吸の哺乳類で生物濃縮 (biomagnify) する。PFOA は空気呼吸の水生生物の体組織内で検出されている。陸生生物では PFOA が容易に検出され、多くの研究で BMF と TMF が 1 以上であることが示されている。PFOA は空気呼吸の哺乳類やヒトを含むその他の陸生生物で生物蓄積するという証拠がある。

---

[23] https://www nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=13560-89-9&mno=4-0296&request_locale=ja

[24] 化学物質に他に懸念される理由（例えば、他の種における高い生物蓄積性、高い毒性、生態毒性）があることの証拠

[25] 化学物質の生物蓄積の可能性がこの条約の対象とすることについての検討を正当とするのに十分であることを示す生物相における監視に基づく資料

表 2.2-4　PROA の最終的な評価のまとめに示された評価内容と各データの指標等

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	考察・まとめ
log Kow	－	－	分析できない。
BCF	魚類（ニジマス、コイ等） ※REACH 制限文書の報告値を引用している	－	BCF と BAF は、付属書 D の基準である 5,000 を下回る値が得られていることが報告されている。ただし、PFOA は脂質への分配ではなくタンパク質を介した生物蓄積のメカニズムを有することが知られており、標準的な BCF / BAF を評価する意義は低いとされている。 log Kow、BCF、および BAF の使用は、PFOA の生体内蓄積評価には不適切である。
BAF	魚類	－	
BMF	セイウチ(肝臓)/二枚貝 イッカク(肝臓)/ホッキョクダラ シロイルカ(肝臓)/ホッキョクダラ シロイルカ(肝臓)/ニシン(肝臓) ホッキョクダラ(肝臓)/海藻 バンドウイルカ(肝臓) バンドウイルカ(全頭) 空気呼吸哺乳類 (air-breathing mammals) 全被捕食者/バンドウイルカ(全頭) ワモンアザラシ/ホッキョクグマ ゼニガタアザラシを頂点とする底生生物食物網 ゼニガタアザラシを頂点とする海洋生物食物網	－	北極圏、カナダ、米国、オランダ、ブラジルにまたがる生態系内の BMF と TMF の両方を評価した多くの研究において、その値が 1（臨界値）を超えており、PFOA の生体内蓄積が栄養段階全体で起こっていることを示唆している。 PFOA の BMF および TMF を報告している研究の文献レビューにおいて、広範囲の BMF（最小値：0.04～最大値：125）および TMF（最小値：0.58～最大値：13）が示されている。 これらの値が生物蓄積性の指標として信頼できるかどうか懸念されており、その理由として、定常状態に達していないこと、被捕食動物の生態が不明であること、前駆物質の代謝の影響などの要因によるものと考えられる。
TMF	水生魚介類の食物網 空気呼吸哺乳類 (air-breathing mammals) 海洋食物網 (大型藻類、二枚貝、魚類、ウミガモ、シロイルカ)	オオカミ/カリブー/地衣類	
その他		《モニタリングデータ》 セグロカモメの卵 クマの肝臓	

(2)-2)　POPRC での質疑応答

POPRC 12 の事前コメントとして実施された質疑応答文書[26]から蓄積性評価について整理した内容を別添資料 2.2.3-3 に示す。このうち、蓄積性評価の流れに関連するものを表 2.2-5 にまとめた。

生物蓄積性を示す報告について、リスクプロファイル案に示されたもの以外に、さらに強い証拠を示す文献が加盟国から提案されており、内容が精査されたうえで文書に追加された。また、ヒトで PFOA の排泄が遅いことを示す情報はすでに報告されていたところ、加盟国からのコメントによりそのメカニズムに関する情報が追加された。さらに、フィールドデータの不確実性の要因としては、定常状態が達成されていないこと、摂食生態の不確実性、前駆体化合物の代謝の影響などの可能性が挙げられていた。

[26] UNEP/POPS/POPRC.12/INF/6 及び UNEP/POPS/POPRC.12/INF/6/Add.1

表 2.2-5　PFOA リスクプロファイルに対する POPRC12 の事前の質疑応答（蓄積性評価の流れに関連するものを抜粋）

コメント者	ドラフトへのコメント	対応	備考
カナダ	関連する文献: Tomy *et al.* 2004 コメント: Tomy *et al.* 2004 の研究には若干の矛盾がある。この研究では、結果が食物網の違いを反映している可能性があり、おそらく PFOA の生物蓄積性だけではないことに注意してほしい（例えば、ある食物網では魚類が最上位の捕食者であり、他の食物網では哺乳類が最上位の捕食者であった）。 Tomy *et al.*2004 よりも強い証拠を持つ他の文献を提案する： Martin *et al.* (2004a) Houde *et al.* (2005) Kelly *et al.* (2009)	Martin *et al.* 2004 の情報を確認して陸生生物の項に追加した。 Butt *et al.* 2008、Houde *et al.* 2006、Kelly *et al.* 2009 及び Van den Heuvel-Greve *et al.* 2009 からの情報は水生生物への生物濃縮の項に追加した。 Houde *et al.*2006 を参考文献に追加した。 Van den Heuvel-Greve *et al.*2009 にアクセスできないため、情報を確認することができないが参考文献のリストに追加した。	さらに強い証拠を示す文献が加盟国から提案されており、内容が精査されたうえで文書に追加された
3M	前駆体が生物濃縮され、分解されて PFOA になる可能性はあるが、PFOA 自体が実際に空気呼吸するヒトで生物濃縮されるわけではない。採取・分析された野生動物のサンプルの中には、前駆体の生物濃縮が原因で PFOA 濃度が上昇しているものがあるかもしれない。 ヒトにおいて PFOA の排泄が遅いのは、主に有機アニオントランスポーター（OAT）による腎臓近位尿細管での再蓄積／再吸収プロセスによるものである。ヒトでは、加齢に	ヒトにおける PFOA の排泄のメカニズムに関するコメントを記載した。このコメントは、PFOA の排泄における種依存性の違いの潜在的な理由を理解する上で有用であると考える。 ここで提供されたコメントは、当該パラグラフの結論（空気呼吸する哺乳類に PFOA が蓄積されること、ヒトにおいて	ヒトで PFOA の排泄が遅いことを示すメカニズムに関する情報が追加された。

コメント者	ドラフトへのコメント	対応	備考
	伴い血清中の PFOA 濃度がわずかに上昇するが、このパターンは、加齢に伴うクリアランスの低下（閉経、授乳、糸球体濾過率（GFR）の低下など）を反映したものである可能性が高く、ばく露の可能性もあると考えられる。	は PFOA の排泄が遅いこと）を変えるものではない。	
3M	関連する文章: 空気呼吸する水生生物の研究はあまり進んでいない。しかし、海洋哺乳類への生物蓄積の可能性は確認されている。BMF は 1.3～125、TMF は 1.1～13 であり、空気呼吸する哺乳類で PFOA が生物濃縮されることが確認されている。魚類以外の種、特に空気呼吸する陸生種と鳥類では、生物蓄積が起こることが示されている（ECHA 2015a）。 コメント: フィールド由来の BMF や TMF には、大きな不確実性が伴う。そのため、この段落の記述はおそらく記載されているほど決定的なものではない。表現の変更を提案する。	この文章は最終ドラフトのパラ 63 に記載されている。 フィールド由来の BMF 及び TMF の不確実性の問題は、最終ドラフトのパラ 61 で既に記載されている。したがって、このパラグラフは変更しないことを提案する。	パラ 61 には、フィールド由来の BMF や TMF は不確実性として、定常状態が達成されていないこと、摂食生態の不確実性、前駆体化合物の代謝の影響など、いくつかの要因の結果である可能性があるとされている。

(2)-3)　化審法既存点検結果との比較

表 2.2-1 に示したとおり、PFOA の既存点検データ（魚類を用いた水暴露法による）では、BCF が 2.0～4.2 (50 μg/L)、<5.1～9.4 (5 μg/L) と報告されており、2002 年 3 月 26 日に公表された経済産業公報では、「高濃縮性ではないと判断される物質」とされている[27]。リスクプロファイル文書においてこのデータは引用されておらず、BCF と BAF は、POPs 条約付属書 D の基準である 5,000 を下回る値が得られていることが報告されている。リスクプロファイル文書では、PFOA は脂質に基づく分配ではなくタンパク質を介した生物蓄積のメカニズムを有することが知られており、標準的な BCF / BAF を評価する意義は低いとされている。

(3)　デカブロモジフェニルエーテル（decaBDE）

(3)-1)　リスクプロファイル文書の概要

デカブロモジフェニルエーテル（decaBDE）のリスクプロファイル文書の蓄積性評価の概要については別添資料 2.2.3-5 に示す。また、特に魚類以外の生物を対象とした蓄積性評価に用いられる指標に関して報告されているデータについて分析条件等を元文献で詳細に調査した結果を別添資料 2.2.3-6 に示す。これらに基づき、2.2.2.　で示した整理ポイントの内容について表 2.2-6 にまとめた。

リスクプロファイル文書では、魚類における decaBDE は分子サイズが大きく水溶解度が低い（< 0.1μg/L at 24℃）ことから水系からの取り込みは想定されないため BCF は< 5,000 と推定されている。しかし、水生生物及び陸生生物の食物連鎖における decaBDE の最も重要なばく露経路は餌を通じたものであり、decaBDE の生物蓄積の挙動を考慮する際、推定あるいは実測の BAF、BMF 及び TMF が BCF の測定値よりも妥当な情報を与える。一部の研究では decaBDE の生物蓄積性が示されず (TMF<1)、栄養希釈（Trophic dilution）が見られているが、いくつかの水生生物での生物蓄積性 (BAF > 5,000) 及び多くの水生及び陸生生物で生物蓄積性 (BMF > 1 及び TMF > 1) が示されている。

[27] https://www nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=335-67-1&mno=2-2659&request_locale=ja

表 2.2-6　DecaBDE のリスクプロファイル文書の評価のまとめに示された評価内容と各データの指標等

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	考察・まとめ
log Kow	－	－	Log Kow（6.27～12.11）であり、log Kow が 5 を超える化合物は生物蓄積性があると考えられている一方、log Kow > 7.5 は、食物吸収の減少が予想され、生物蓄積性が低いと考えられている。
BCF	－	－	疎水性が高い物質の生物蓄積性を予測する指標としては適切ではない。
BAF	水生無脊椎動物	－	
BMF	鳥類/魚類 (カワセミ/カダヤシ等) 魚類/魚類 (ウォールアイ/エメラルドシャイナー等)、魚類/動物プランクトン (エメラルドシャイナー/動物プランクトン等) 甲殻類/貝類 (フジツボの一種/ロコガイ) アザラシ/魚類 (ニシン)、脂質 アザラシ/魚類 (ニシン)、血中 ゴマフアザラシ/魚類 (アメリカンプレイス) 甲殻類/貝類 (フジツボの一種/ロコガイ)	鳥類/鳥類 (チョウゲンボウ/スズメ等) 鳥類/昆虫類 (チョウゲンボウ/バッタ等) 鳥類/哺乳類 (フクロウ/ラット等) 両生類/昆虫類 (カエル/昆虫類等)	海洋哺乳類、陸生肉食動物と人、陸生草食動物と水生生物の BMF 計算値も報告されている。
TMF	淡水食物連鎖網		フィールドデータをもとにした TMF によると、decaBDE は一部の水生生物の食物網で生物濃縮されると報告されている。

(3)-2)　POPRC での質疑応答

POPRC10 の事前コメントとして実施された質疑応答文書[28]から蓄積性評価について整理した内容を別添資料 2.2.3-5 に示す。このうち、蓄積性評価の流れに関連するものを表 2.2-7 にまとめた。

TMF>1 を示す研究の数が少なく、TMF<1 の研究も報告されていることが指摘されたものの、deca-BDE については脱臭によって deca-BDE が検出されていないことが示唆されるとの考察がされており、また、BMF のデータは複数報告されており、総合的に評価されていることが示唆された。

また、BMF の報告においては、陸生生物と水生生物の間のトキシコキネティクスの違いが考慮されたうえで、海洋哺乳類、陸生肉食動物とヒト、陸生草食動物と水生生物の 3 つの食物網のそれぞれにおいて BMF が計算されているものが採用されていた。

[28] UNEP/POPS/POPRC.10/INF/6

表 2.2-7　デカブロモジフェニルエーテルのリスクプロファイルに対する POPRC10 の事前の質疑応答

（蓄積性評価の流れ等に関連するものを抜粋して要約）

コメント者	ドラフトへのコメント	対応	備考
英国	TMF の 4 つの研究のうち、1 を超えているのは 1 つだけである。このことは、蓄積性評価の主張に疑問を投げかけるものである。	TMF>1 を示した研究は 1 件のみで、BMF>1 を示した研究は数件ある。BDE-209[29]の場合、BDE-209 の脱臭を考慮する必要があり、これがより高い熱帯レベルでの生物濃縮に影響を与える可能性がある。食物網の上位に位置する種は、下位の種よりも BDE-209 を生体内変換する能力が高いことが示されている。BDE-202[30] は BDE-209 の脱臭生成物であることが知られており、市販の PBDE 製品には存在しない。BMF はラット/チョウゲンボウの食物網で 20、スズメ/チョウゲンボウの食物網で 4.7 であった。	TMF>1 を示す研究の数は少ないものの、deca-BDE の脱臭によって deca-BDE が検出されていないことが示唆されている。BMF のデータは複数報告されていることが示されている。
英国	Kelly et al 2007 らの報告は推定値であるが信頼できるのか。	Kelly et al 2007 の論文は、非常に引用され、認知度の高い論文である。また、この研究では、フィールドデータの 3 つの食物網を比較している。	Kelly らの報告では、陸生生物と水生生物の間のトキシコキネティクスの違いが考慮されたうえで、海洋哺乳類、陸生肉食動物とヒト、陸生草食動物と水生生物の 3 つの食物網のそれぞれにおいて BMF が計算されている。

[29] デカブロモジフェニルエーテル
[30] オクタブロモジフェニルエーテルの一種

(3)-3)　化審法既存点検結果との比較

表 2.2-1 に示したとおり、デカブロモジフェニルエーテルの既存点検データ（魚類を用いた水暴露法による）では、BCF が<5 (60 ppb)、<50～ (6 ppb) と報告されており、1978 年 12 月 12 日に公表された通産省公報においては、「濃縮性が無い又は低いと判断される物質」とされている[31]。

リスクプロファイル文書においては、当該データは引用されていない。なお、ECHA の評価[32]においては、分子量が大きく、水溶性が低いため水中での取り込みは想定されないため、魚類の BCF は 5,000 未満と推定されていることが述べられており、BCF は強い疎水性物質の生物濃縮性の適切な記述因子ではないとされている。

2.2.4.　有識者等へのヒアリング

(1)　PFOA の事例における化審法の蓄積性評価におけるフィールドデータの活用について

PFOA の評価では様々なフィールドデータが活用されており、例として Houde *et al.*(2006) を紹介したうえで以下の有識者ヒアリングを実施した。

【Q1】	化審法の蓄積性評価（「生物の体内に蓄積しやすい」かどうかの評価）において、例えば、Houde *et al.*(2006)のデータを利用できるか？不足または不十分と考えられる情報として、どのようなものがあるか？
【A1】	・物質の蓄積性を評価するにはフィールド試験データを含めたメタ解析を行う必要があるものと考える。つまり、個別のデータだけで評価するものではなく、マクロな視点が必要であり、フィールドデータを 1 つのデータだけで評価するのは危険である。 ・（フィールドデータの）再現性は 1 つのデータでは判断が難しい場合があると考えており、数多くのデータを見て、信頼性を考慮しながら評価する。 ・実環境ではフィールドによって生物が異なるところがあり、違うフィールドで得られたデータを比較するのは難しい。 ・（フィールドデータを用いる場合）汚染の由来も重要である。例えば海水中に溶解していたものがプランクトンに蓄積し、魚類、哺乳類と食物連鎖の上位に進む場合と、底質中の堆積物を底層生物が取り込む場合、あるいは底質中有機物を底層生物が経口摂取して食物連鎖につながる場合では値が変わってくる。 ・分析方法が記載されていて、さらに分析精度の情報が明らかで、サンプリングの再現性等の情報もあると、信頼性が確保できるものが考慮できるのでより有用である。 ・原則として log Pow ベースでみると、（生物蓄積性を）安全側に評価できるのではないか。 ＜評価に考慮する項目＞

[31] https://www nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=1163-19-5&mno=3-2846&request_locale=ja
[32] ECHA European Chemicals Agency (2012a). Support Document Bis(pentabromophenyl) ether [decabromodiphenyl ether] (Member State Committee, 29 November 2012).
ECA, Environment Canada (2010). Ecological State of the Science Report on Decabromodiphenyl Ether (decaBDE). Bioaccumulation and Transformation.

	以下を踏まえ、専門家によるケースバイケースの評価が必要 ・物質の構造 ・物質の特性 ・logPow ・実験室データかどうか ・化学物質の薬物代謝、薬物代謝酵素活性 ・蓄積性の機序（結合性等の情報） ・生物の月齢やえさ、生物がもつ代謝能などの生物の情報 ・生物に既知の特異的な取り込みがないか等の情報 ・水質の情報 ・分析法（分析精度含む） ・サンプリング法（サンプリング個体数、サンプリング個所数含む） ・データの取扱い ・類似物質との整合性 ・Peer reviewed Journal かどうか ・可能であれば、野外生物のサンプルを実験室で試験して結果の再現性を確認する
【Q2】	Houde *et al.* (2006) の例のように、ばく露期間が不明であっても「蓄積している」という証拠として利用することは可能か？
【A2】	・フィールドデータでばく露期間を考慮することは無理であり必要ない。 ・ばく露期間不明でもデータは活用できる。 ・生物がある程度大きくなっているデータであれば平衡状態になっていると仮定して良いと考える。 ・稚魚や妊娠期・産卵期を除けば平衡状態になっていると仮定できる。1 報告だけでは判断できないので少なくとも複数の報告例はほしい。 ・フィールドデータは現場の状況を反映しただけのものであり、ばく露源も不安定で濃度依存性も気にしていないため単独の報告のみで評価できるものではない。 ・そもそも野外のフィールドデータと、実験室での試験データを横並びで考えるべきではない。

(2) PFOA 及び DP の事例における評価に利用できる情報を取捨選択（抽出）する際のポイントについて

【Q1】	化審法における 「生物の体内に蓄積しやすい」かどうかの判断に関して（ガイドライン試験以外の）評価に利用できる情報を取捨選択（抽出）する際のポイントは何か？
【A1】	・フィールドデータを取捨選択する際のポイントとして、分析方法が確認できないデータは捨てるべき。 ・実験室でのデータについて、蓄積性は生物種間差も大きく、ある程度バックグラウンドとして蓄積性のデータが取られている生物種であれば良いが、蓄積性のデータ蓄積がない生物を用いたデータはあくまで参考データの扱いである。
【Q2】	データベースによる生物の至適環境情報等の整理以外に、フィールドデータ等を活用するために整備すべき情報はあるか？
【A2】	・評価に使えない生物のリストアップ（例えば生物を哺乳類や貝類等にカテゴライズし、代謝や脂質含量の違いによる蓄積の違いの事前把握） ・基礎的な生物学的情報（餌やライフサイクル、生物の産卵時期情報（体内物質が卵に移行して濃度が減少するため））

【Q3】	フィールドデータの BMF や TMF について判定基準を設定するためには具体的にどのような知見の集積あるいは検討が必要か。
【A3】	・収集したデータが食物連鎖でどのような位置づけにあるかをふまえ、まずは専門家が判断してみる必要がある。 ・WoE の判定基準として線が引けるものではない。

2.2.5. まとめと今後の課題

化審法において既存化学物質の蓄積性評価に WoE 等を導入するにあたり、多様な指標、特に魚類以外の生物を対象としたデータの活用をどのように行うべきかについて、POPRC のリスクプロファイル文書の事例及び事例に対する有識者等へのヒアリングにより得た情報に基づき整理した。

今回調査した 3 物質の事例では魚類以外の生物を対象としたデータは主にフィールドデータが評価に用いられていた。

DP においては、複数の種と食物網において BMF>1、TMF> 1 の結果が報告されており、さらに BCF>5,000 のデータもあわせて評価されたうえで、生物蓄積性があると結論された。

PFOA のように高い界面活性能を有するとともにオクタノール/水系で複数層を形成するため生物蓄積性において log Kow、BCF 及び BAF アプローチによる評価が困難な物質においても、水生生物及び陸生生物における多くの研究（フィールドデータ）で BMF と TMF が 1 以上であることが示され、生物蓄積性があると結論された。

Deca-BDE についても、いくつかの水生生物での生物蓄積性 (BAF > 5,000) 及び多くの水生及び陸生生物で生物蓄積性 (BMF > 1 及び TMF > 1) が示され、生物蓄積性があると結論された。

以上のように 3 つの事例とも数多くのフィールドデータが収集され、BMF>1、TMF> 1 となる複数のデータが評価されたうえで生物蓄積性の結論が出されていた。

なお、POPRC の専門家らの質疑応答では、フィールドデータの不確実性の要因としては、定常状態が達成されていないこと、摂食生態の不確実性、前駆体化合物の代謝の影響などの可能性が挙げられていた

また、フィールドデータの活用について有識者などへのヒアリングの結果として、以下の意見があった。

・フィールドデータは実験室データとは異なり方法論が決まっておらず、個別のデータの信頼性等を厳密に吟味することは難しいことが想定される。個々のフィールドデータごとに評価するのではなく、得られた多数の情報のメタ解析を行う必要がある。また、マクロな視点での解析を行いながら個別データの再現性等を評価する必要がある。
・フィールドデータによる蓄積性の評価においても生物体内で物質の蓄積が平衡に達し

ている状態のデータで判断する必要がある。フィールドデータに用いられる生物が稚魚や妊娠期・産卵期ではない成体であれば蓄積性評価に活用できるものと考えられる。
・フィールドデータ等を活用する際には分析方法が確認できることは最低限必要であり、当該生物の蓄積性に関する背景データがないと評価に活用することは難しい。

なお、魚類の試験データの取扱いについても注目された例があり、DP の既存点検のデータが魚体中濃度の情報がなく、記述が不十分なデータと評価されていた。水暴露法試験は適切な分析技術で濃度が定量され、妥当性基準が満たされていることを検証するために、データが十分に詳細に報告されていることが評価の際に重視されていると考えられる。

今後の課題

化審法において WoE 等によって魚類以外の蓄積性データを活用する場合の課題を次に示す。

・フィールドデータを含めたメタ解析の方法を検討する。
・実験室データにおいて背景データとして蓄積性に関するデータが取得されている生物種の情報を整備する。
・代謝の特殊性等の情報を把握して蓄積性評価に適さない生物をリストアップする。
・対象生物の餌やライフサイクル、生物の産卵時期情報等の基礎的な生物学的情報を整備する。
・フィールドデータを評価する際に汚染の由来を考慮するために収集すべき情報を検討する。

3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討

令和 2 年度の本事業においては、餌料投与法による試験結果などを踏まえた難水溶性物質等の蓄積性評価を適切に実施する上での課題の整理等を行い、専門家へのヒアリングでは、以下のとおり、「①試験法の部分的見直し」と「②判定基準の拡充」が課題に挙がり、これらの課題解決のために餌料投与法によるデータの取得の必要性が指摘された。

＜試験法の部分的見直し＞

現行の化審法の餌料投与法においては、試験魚が試験餌料を適切に摂餌していることを確認するため、試験区及び対照区の餌料に基準物質を添加し、両試験区の取込終了時における魚体中の基準物質濃度（基準物質の BMF）を比較することで試験結果の妥当性を検証している。しかしながら、魚体中の基準物質濃度のばらつきが大きいことが試験内／試験間で指摘されており、試験結果の妥当性が十分に評価できないことが懸念されている。経済産業省は 2019 年 11 月に「餌料投与法の試験実施に関する留意事項について」を示した（下記参照）。

餌料投与法の試験実施に関する留意事項について

- 試験魚数を増やす（例えば 10 尾）。なお、分析は、原則として中間の体長を持つ 5 尾について個別分析し、ばらつきが大きい場合には、追加で残り 5 尾についても分析を行う。
- 給餌量を 2.5%に増やす。ただし、全て給餌されることを前提とし、2 回に分けての給餌を推奨する。
- 予備試験等から、基準物質の魚体中濃度のぶれが大きいことが予想される、または、判定基準である BMF*が 0.007 に近い数値の検出が予想される場合には、取込試験は 14 日間の実施を原則とする。

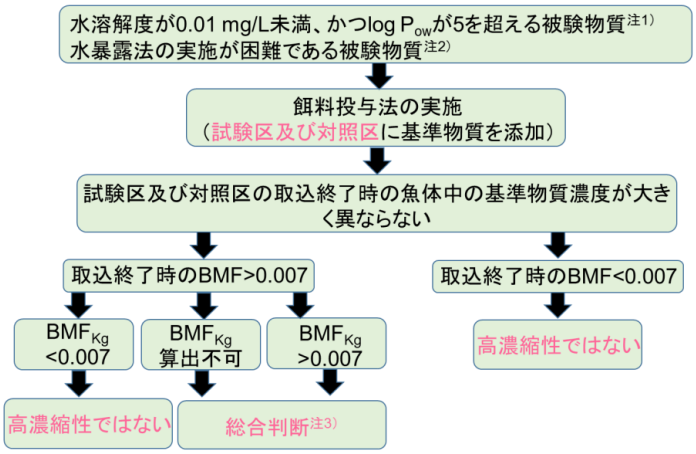
* Biomagnification factor（経口生物濃縮係数）、取込終了時における BMF は魚体中の被験物質濃度／試験餌料中の被験物質濃度から算出される。

現在の餌料投与法は上記の留意事項に従って実施されているものの、必ずしも魚体中の基準物質濃度（基準物質の BMF）のばらつき（変動）は改善されていないのが現状である。したがって、試験法の部分的見直しについては、通常、基準物質として用いられている *o*-テルフェニルよりも餌料投与法に適した基準物質を選定すること及び、基準物質の BMF のばらつきの程度（変動範囲）に関する受け入れ基準（acceptance criteria）を定めることを最終目標として、本年度は以下について検討を実施した。

・*o*-テルフェニルの問題点として、*o*-テルフェニルの餌料中濃度が *o*-テルフェニルの BMF に影響を与える傾向が示唆されているため、濃度依存性がないと考えられる基準物質候補を 3 物質程度提案する（3.1.及び 3.2.参照）。
・受け入れ基準を定めるために、基礎情報として必要な生物特有のばらつきの程度（変動範囲）及び活用できる可能性のある統計的手法を明らかにする（3.3.参照）。

＜判定基準の拡充＞

化審法では、2018 年に餌料投与法を導入するにあたり、水暴露法の適用が困難な難水溶性物質に対して、安全サイドの運用として、水暴露法の低濃縮性（BCF が 1,000 L/kg 未満）相当を餌料投与法の濃縮性評価に適用することとし、「高濃縮性でない」基準値として、「BMF が 0.007 未満」が規定され、「BMF が 0.007 以上」の場合、餌料投与法で得られるその他のエンドポイント（例 成長希釈補正した速度論による BMF）、部位別（可食部）の BMF、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断するとされている（図 3-1 参照）。



注1）事業者が水ばく露法、あるいは餌料投与法の実施を選択してよい。
注2）水ばく露法において試験水中濃度の維持が困難である物質、あるいは魚体中の試験物質の定量下限値から算出可能なBCFが1,000 L/kg程度を超える物質は、水ばく露法の実施が困難であるため餌料投与法を実施してもよいが、試験開始前に当局に相談すること。
注3）その他のエンドポイント（BMF_K、BMF_{KL}及びBMF_{KgL}）、部位別（可食部）の生体蓄積係数、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断する。

図 3-1　餌料投与法による判定の流れ

一方、現行の判定基準 では、「餌料投与法による判定に関しては、引き続き知見を収集し、必要に応じて、今後、見直しすることとする」とされているが、「BMF が 0.007 以上」の既報の試験結果は皆無である。したがって、判定基準の拡充については、餌料投与法における高濃縮性に相当する基準（BCF 5,000 L/kg 相当）及び、グレーゾーンの範囲（BCF 1,000 L/kg 以上～5,000 L/kg 未満相当）を定めることを最終目標として、本年度は以下について検討を実施した。

・餌料投与法における高濃縮性及びグレーゾーンの設定をする上で不足している情報を明らかにすると共に、必要な知見を得るための試験設計等を提案する（3.4.参照）。
・高濃縮性及びグレーゾーンの設定をする上で、BMF 以外のエンドポイント（排泄速度定数等）の活用の可否を明らかにする（3.5.参照）。

3.1. 基準物質である *o*-テルフェニルに関する課題整理

3.1.1. 目　的

通常基準物質として用いられている *o*-テルフェニル（以下、TP とする）に関する課題を整理するため、以下の検討を実施した。

検討 1：試験条件が TP の BMF に与える影響の把握
検討 2：試験（設定）濃度が BMF に与える影響の把握

3.1.2. 検討 1：試験条件が TP の BMF に与える影響の把握

(1) 対象試験データ

2021 年 9 月 1 日に経済産業省より入手した化審法申請に提出された餌料投与法の試験結果（28 試験）のうち、3.の「餌料投与法の試験実施に関する留意事項について」の試験条件（給餌量 2.5%）を満たす 21 試験を抽出した（表 3-1 参照）。21 試験のうち、基準物質（TP）濃度と BMF について、統計解析が可能（データ数 3 試験以上の試験群）な飼料 B のデータを解析した（飼料 A については、TP 濃度 100 μg/g 区のデータがないため統計解析を実施しなかった）。

表 3-1　抽出した 21 試験の試験条件に基づく試験データの分類

	飼料 A		飼料 B	
基準物質（TP）濃度	500 μg/g	100 μg/g	500 μg/g	100 μg/g
試験数	6 試験	なし	5 試験	10 試験

飼料 A　商品名：金魚用飼料（らんちうディスク増体用）
組成：たん白質 53%以上、脂質 12%以上、粗繊維 1.0%以下、水分 10%以下
灰分 15%以下、りん 1.0%以上
製造元：キョーリンフード工業

飼料 B　商品名：錦鯉用飼料［ひかり胚芽 沈下（中粒）］
組成：たん白質 30%以上、脂質 4.0%以上、粗繊維 4.0%以下、水分 10%以下
灰分 13%以下、りん 0.6%以上
製造元：キョーリンフード工業

注）飼料 B については脂質含量を規定値（10～15%程度）とするため、飼料にコーン油を添加して試験餌料（脂質含量 15%程度）を調製している。

(3) 試験データの分類及び解析

飼料 B を用いた 15 の試験で得られた試験魚の脂質含量を 5%で補正した「脂質含量標準化した経口生物濃縮係数、BMF_L」（Hashizume *et al.*, 2017）について、Student の *t* 検定による統計解析を実施した（試験データの詳細は別添資料 3-1 参照）。

(4) 解析結果

解析結果を表 3-2 に示す。

基準物質については、試験魚の適切な摂餌を確認するため、試験区だけでなく対照区にも添加している。よって、各濃度区における試験区と対照区間及び各試験区間での統計解析を以下のとおり実施した。

＜各濃度区における試験区と対照区の TP の BMF_L 比較＞

TP 濃度 500 μg/g 区及び 100 μg/g 区共に、試験区と対照区間の TP の BMF_L に有意差は認められなかった。

＜各濃度区の TP の BMF_L 比較＞

上記の結果より、両濃度区共に試験区と対照区の TP の BMF_L に有意差は認められなかったため、各濃度区の比較については、試験区と対照区の結果を合わせて 500 μg/g 区及び 100 μg/g 区の BMF_L について統計解析した。その結果、100 μg/g 区に比較して、500 μg/g 区の BMF_L は有意に高かった（$p<0.05$）。

以上のことから、各濃度区における試験区と対照区間での TP の BMF_L に有意差は認められなかったが、設定濃度が高くなると BMF_L が有意に高くなることが確認された。

表 3-2　各濃度区における BMF_L

設定濃度（TP）	BMF_L（変動係数）		
	試験区	対照区	試験区+対照区
500 μg/g 区	0.028±0.0062（22）	0.030±0.0012（3.8）	0.029±0.0043（15）
100 μg/g 区	0.012±0.0036（29）	0.012±0.0022（18）	0.012±0.0029（24）

3.1.3. 検討 2：試験（設定）濃度が BMF に与える影響の把握

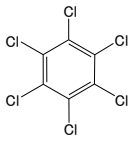
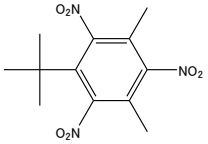
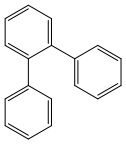
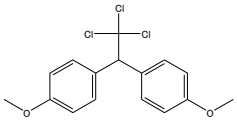
試験濃度が BMF に与える影響を更に解析するため、2010 年度に行われた餌料投与法の OECD リングテストにおいて、当機構が実施した TP を含む 4 物質の 3 濃度区によるコイを用いた餌料投与法の試験結果を対象とした。以降、OECD リングテストにおける試験条件の概要を示す。

(1) 試験条件

① 被験物質及び設定濃度

被験物質及び設定濃度を表 3-3 に示す。OECD リングテストにおいて、ヘキサクロロベンゼン（HCB）、1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）、TP 及びメトキシクロル（MXC）の 4 物質を被験物質とし、異なる 3 つの設定濃度区でこれら 4 物質を混合暴露した。第 1 区及び第 2 区はそれぞれ、第 3 区の 10 倍及び 5 倍の濃度である。

表 3-3　被験物質及び設定濃度

被験物質	構造式	CAS 番号	設定濃度 (μg/g)		
			第 1 区	第 2 区	第 3 区
ヘキサクロロベンゼン（HCB）		118-74-1	250	125	25
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）		81-15-2	500	250	50
o-テルフェニル（TP）		84-15-1	500	250	50
メトキシクロル（MXC）		72-43-5	1,000	500	100

② 試験餌料の調製

各被験物質とコーン油を一晩撹拌し、被験物質のコーン油溶液を調製した（一部は懸濁状態）。この溶液 0.5 mL を 100 g の配合飼料*に添加し、試験餌料とした。また、被験物質を含まない餌料を同様の方法で調製し、対照区餌料とした。

* 商品名：FINFISH STARTER #1
組成：たん白質 55.0%以上、脂質 15.0%以上
製造元：Zeigler Bros., Inc.

③ 試験条件

(a) 試 験 魚　コイ　*Cyprinus carpio*
(b) 試験魚数　60 尾/試験区
(c) 試験水槽　100 L 容ガラス製水槽
(d) 水　量　1,600 mL/分
(e) 試験温度　24.5～25.0℃
(f) 照光時間　白色蛍光灯による人工照明（14 時間明／10 時間暗）
(g) 取込期間　12 日間（5 尾 1 群）
(h) 排泄期間　21 日間（排泄 1、3、7、9 及び 21 日後：5 尾 1 群）
(i) 給餌方法　1 日に魚体重の 3%の量を 2 回（30 分間隔）に分けて給餌した。また、排泄期間である 14 日目以降はコーン油を添加していない配合飼料を給餌した。
(j) 脂質含量　餌　料
　第 1 区　平均 16.8%
　第 2 区　平均 16.8%
　第 3 区　平均 16.8%
試験魚
　第 1 区　平均 5.91%
　第 2 区　平均 6.44%
　第 3 区　平均 6.75%

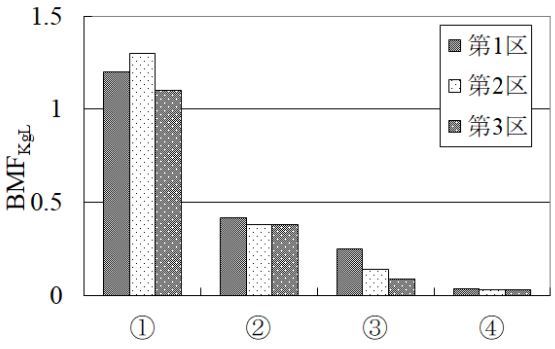
(2) 解析結果

試験結果を表 3-4 に示す。設定濃度の異なる 3 つの試験区（1 倍、5 倍及び 10 倍）における排泄 0 時濃度（$C_{0,d}$、取込終了時の魚体中被験物質濃度に相当）は、HCB：3.24～23.8 μg/g、Musk-xylene：4.60～38.6 μg/g、TP：1.55～31.3 μg/g 及び MXC：1.13～9.48 μg/g であった。また、脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数（BMF_{KgL}*）は HCB：1.1～1.3、Musk-xylene：0.38～0.42、TP：0.091～0.25 及び MXC：0.029～0.039 であった。これらの結果から、TP については設定濃度によって、BMF_{KgL} に差が生じたが、その他の 3 物質については、比較的濃度に依存しない結果が得られた（図 3-2 参照）。

* BMF_{KgL} は取込終了時における BMF とは異なり、取込及び排泄期間に得られるそれぞれの取込及び排泄速度定数から算出される BMF である。

表 3-4 餌料投与法の OECD リングテスト結果

被験物質	試験区	餌料中濃度 C_{food} (μg/g)	排泄 1 日後濃度 (μg/g)	排泄 0 時濃度 $C_{0,d}$ (μg/g)	成長補正排泄速度定数 k_{2g} (1/day)	生体内吸収効率 α	魚脂質含量 L_{fish} (%)	餌脂質含量 L_{food} (%)	成長補正脂質標準化経口生物濃縮係数 BMF_{KgL}
HCB	1	215	20 5	23 8	0 030	0 41	5 91	16 8	1 2
	2	114	12 3	12 5	0 024	0 40	6 44	16 8	1 3
	3	24 1	3 12	3 24	0 033	0 49	6 75	16 6	1 1
Musk-xylene	1	399	29 8	38 6	0 11	0 54	5 91	16 8	0 42
	2	223	20 0	20 0	0 099	0 47	6 44	16 8	0 38
	3	45 1	4 28	4 60	0 11	0 54	6 75	16 6	0 38
TP	1	416	19 5	31 3	0 26	0 75	5 91	16 8	0 25
	2	231	9 63	11 5	0 32	0 59	6 44	16 8	0 14
	3	45 2	0 934	1 55	0 35	0 43	6 745	16 6	0 091
MXC	1	778	6 85	9 48	0 28	0 13	5 91	16 8	0 039
	2	443	3 86	4 29	0 26	0 097	6 44	16 8	0 029
	3	88 2	0 780	1 13	0 35	0 16	6 75	16 6	0 034



① ヘキサクロロベンゼン（HCB）
② 1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）
③ *o*-テルフェニル（TP）
④ メトキシクロル（MXC）

図 3-2 被験物質投与量の違いによる BMF_{KgL}

3.1.4. 考察

検討 1 及び 2 の解析結果から、餌料投与法において TP は設定濃度を高くすると、BMF が高くなることが示唆された。

そこで、本現象［設定濃度（=魚体中 TP 濃度）と BMF の濃度依存性］をより詳細に検証するため、TP の魚体中濃度と排泄速度定数の関係について調査した。排泄速度定数については、理論的に試験の種類（水暴露法あるいは餌料投与法）に関係しないとされていることから、既報の TP の水暴露法（GLP 試験）も合わせて解析した。

その結果、魚体中の TP 濃度が高くなると排泄速度定数が小さくなる、つまり、魚体中に TP がより残留し易い傾向であった（表 3-5 参照）。本傾向は、餌料投与法における TP の挙動（設定濃度を高くすると、BMF が高くなる現象）とよく一致しており、TP の設定濃度における BMF の濃度依存性の要因は、試験の種類（水暴露法あるいは餌料投与法）ではなく、TP そのものの物理化学的性状（構造上の代謝の受けやすさを含む）によることが示唆された。

表 3-5　TP の魚体中濃度と排泄速度定数

試験法 （設定濃度）	魚体中 TP 濃度[*1] (μg/g)	排泄速度定数[*2] (/day)
餌料投与法 （500 μg/g）	31.3	0.26
餌料投与法 （250 μg/g）	11.5	0.32
水暴露法 （1 μg/L）	1.98	0.37
餌料投与法 （50 μg/g）	1.55	0.35
水暴露法 （0.1 μg/L）	0.128	0.45

*1　餌料投与法：排泄 0 時濃度（取込終了時濃度に相当）
　　水暴露法：定常状態における魚体中濃度

*2　餌料投与法：成長補正排泄速度定数
　　水暴露法：排泄速度定数（排泄期間が短く、試験魚の明確な成長がなかったため成長補正した排泄速度定数の算出不可）

3.1.5. 専門家ヒアリング

上記の内容に基づき、下記の有識者ヒアリングを実施した。

質問内容：

将来的に TP を基準物質として使用しないこと及び基準物質の試験設定濃度は指定する（例えば、原則 100 μg/g）との方針で問題ないか。

意見：

- 基準物質は試験魚の摂餌の確認であると考えているので TP でもよい。
- 基準物質は適切に摂餌したという値（BMF）が安定して取れることが重要であり、その知見が得られるのであれば、TP 以外の新しい物質でやってみることに反対はしない。
- TP が代謝に影響を与えるのであれば、薬物代謝酵素の誘導又は阻害により試験物質も影響を受ける懸念があると考えられ、その場合、使用しない方が良いのではないか。
- TP を使用しないことで良いと考える。
- なお、試験濃度の考え方について異論はなかった。

3.1.6. 結論

餌料投与法において TP は餌料中の設定濃度を高くすると、BMF が高くなることが示唆された。また、TP の設定濃度における BMF の濃度依存性の要因は、試験の種類（水暴露法あるいは餌料投与法）ではなく、TP そのものの物理化学的性状（構造上の代謝の受けやすさを含む）によることが示唆された。

上記及び専門家ヒアリングの結果から、原則、餌料投与法において TP を基準物質として使用しないこと、また、餌料中の基準物質濃度は一定（現行の化審法の餌料投与法の基準物質濃度である 100 μg/g を原則とする）で実施することで合意された。

3.1.7. 参考資料

1) 令和 2 年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）
2) VALIDATION REPORT OF A RING TEST FOR THE OECD 305 DIETARY EXPOSURE BIOACCUMULATION FISH TEST (PART 1) WITH ADDITIONAL REPORT INCLUDING COMPARATIVE ANALYSIS OF TROUT AND CARP RESULTS (PART II) Series on Testing and Assessment　No. 175　ENV/JM/MONO (2012) 20
3) 平成 22 年度化学物質安全確保・国際規制対策推進等［化学物質の試験方法開発等 （濃縮度試験法の調査・検討）（分解度試験法の調査・検討）（高揮発性物質の分解度試験及び濃縮度試験の調査・検討）］
4) Comparison of laboratory-derived biomagnification factors for hexachlorobenzene in common carp conducted under 9 test conditions., Hashizume *et al.* (2017) https://doi.org/10.1002/etc.4030
5) 1,1':2',1''-テルフェニルのコイにおける濃縮度試験報告書 https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=84-15-1&mno=4-0017&request_locale=ja

3.2. 基準物質候補の調査

3.2.1. 目　的

「3.1. 基準物質である *o*-テルフェニルに関する課題整理」の解析結果から、*o*-テルフェニル（以下、TP とする）の設定濃度における BMF の濃度依存性の要因は、試験の種類（水暴露法あるいは餌料投与法）でなく、TP そのものの物理化学的性状（構造上の代謝の受けやすさを含む）によることが示唆された。

そこで、濃度依存性がないと考えられる餌料投与法に適した基準物質について 3 物質程度を新たに提案するために、以下の検討を実施した。

検討 1：基準物質の選定基準の検討

餌料投与法の OECD リングテストの 4 物質及び既報の 1 物質（Inoue *et al.*, 2011、表 3-6 参照）のうち、設定濃度における BMF の濃度依存性が示唆された TP と、それが示唆されなかった 4 物質の区分について、代謝の指標となる生体内変換速度定数（k_M）等が選定基準となるか検証した。

検討 2：基準物質の選定

検討 1 において明らかとなった選定基準を基に、BCF 及び BMF が既知である 11 物質（化審法試験法記載の 6 物質を含む）、中～高濃縮性の既存物質及び分配係数測定用標準物質から基準物質に適した物質を選定した。

3.2.2. 検討 1：基準物質の選定基準の検討

(1) 対象試験データ

2010 年度に行われた餌料投与法の OECD リングテストの 4 物質（3.1.3.参照）及び異なる 2 濃度区での餌料投与法により設定濃度における BMF の濃度依存性が示唆されなかった 2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル [1)]の計 5 物質を解析対象とした。

(2) 試験データの解析

各物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状の他、構造上の代謝の受けやすさの指標となる以下のパラメータを BCFBAF v 3.01（US Environmental Protection Agency, USA）より算出した（別添資料 3-2 参照）。

① 生体内変換速度定数（biotransformation rate constant）：k_M

生体内における代謝の受けやすさの指標である。構造式、log Pow 及び分子量から算出される。数値が小さいほど代謝され難いと予測されたことを示す。

② 生体内変換の有無による予測 BCF の比（A/B）

BCFBAF v 3.01 にある Arnot-Gobas BCF BMF method では、BCF を化学物質の生体内変換（k_M の他に生物の生理的パラメータも含む）の有無により予測する。

つまり、生体内変換を考慮した BCF（A とする）と生体内変換を考慮しない BCF（B とする）を算出し、その比（A/B）を比較することでその物質の代謝の程度を判断した。A/B が大きい（1 に近い）ほど代謝され難いと予測されたことを示す。

(3) 解析結果

解析結果（抜粋）を表 3-6 に示す。OECD TG305 の餌料投与法の基準物質の一例として記載されているヘキサクロロベンゼン（HCB）は k_M が最も小さく、A/B が最も大きかった（代謝され難い）。また、k_M については、小さい（代謝され難い）順に HCB、メトキシクロル（MXC）、2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）、*o*-テルフェニル（TP）、1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）、A/B については、大きい（代謝され難い）順に HCB、MXC、NIP、TP、Musk-xylene となり、k_M 及び A/B の結果は同様であった。したがって、代謝され難い順は、HCB＞MXC＞NIP＞TP＞Musk-xylene と推察され、設定濃度における BMF の濃度依存性が確認された TP が最も代謝され易い結果ではなかった。

表 3-6 生物濃縮係数と生体内変換速度定数

（ ）内は HCB を 1 とした場合の割合

被験物質	BCF_L (L/kg)	BMF_L	BMF_{KgL}	生体内変換速度定数 k_M	予測 BCF の比 A/B
ヘキサクロロベンゼン（HCB）	27,000	0.156	1.39	3.219×10^{-2} (1)	0.848 (1)
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）	6,900	0.076	0.377	4.434 (140)	0.0239 (0.028)
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）*1	4,900	0.048	0.179	1.015×10^{-1} (3.2)	0.417 (0.49)
o-テルフェニル（TP）	1,200	0.025	0.0912	1.076×10^{-1} (3.3)	0.154 (0.18)
メトキシクロル（MXC）	810	0.009	0.0340	3.776×10^{-2} (1.2)	0.460 (0.54)
ベンゾ[*a*]ピレン*2（BaP）	＜9.0	-	-	6.307×10^{-3} (0.20)	0.578 (0.68)

*1 Inoue *et al.*, (2011)

*2 参考物質として示す。BaP の餌料投与法では、排泄初期における魚体中の被験物質濃度が認められなかったため、BMF は算出不可であった。

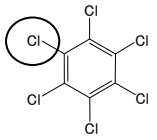
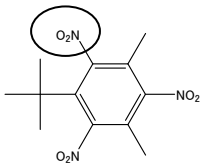
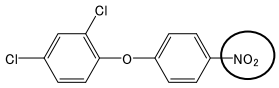
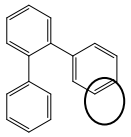
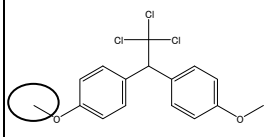
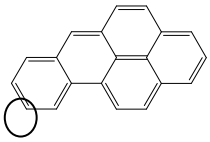
(4) 考察

解析対象とした 5 物質のうち、設定濃度における BMF の濃度依存性が示唆された TP と、それを示唆されなかった 4 物質について、k_M 又は A/B による区分はできなかった。一方で、Musk-xylene の k_M は 4.434（140）、A/B は 0.0239（0.028）であるものの、生物濃縮性（BCF_L 及び BMF_L）が高いことから、Musk-xylene については、k_M 及び A/B が必ずしも生物濃縮と関係する主要なパラメータではない可能性がある。そこで、Musk-xylene を除いた 4 物質について比較すると、TP が最も代謝され易い（k_M が最も大きく、A/B が最も小さい）物質になる。

したがって、物質のデータセットが非常に限定されているものの、仮に k_M 又は A/B を基準物質の選定材料とする場合、BMF の濃度依存性が認められず、TP よりも次に代謝され難い NIP の結果（k_M 1.015×10^{-1} 及び A/B 0.417）を根拠として、基準物質の選定基準を、例えば $k_M<0.1$ 又は A/B>0.4 とする一案も考えられる（ただし、TP の k_M は 1.076×10^{-1} と NIP の数値と同程度であることに注意する必要がある）。

その他、解析の対象とした 5 物質の薬物代謝について表 3-7 に示す。例えば、代謝され難い HCB の薬物代謝の第I相反応の反応部位はクロロ基である。一方、設定濃度における BMF の濃度依存性が示唆された TP はベンゼン環を有しており、第I相反応においては、エポキシ化により代謝される。TP の第I相反応（エポキシ化）が、BMF の濃度依存性に影響を与えるか不明であるものの、例えば、ベンゾ[*a*]ピレン（BaP）は log Pow：6.76、k_M：6.307×10^{-3}（0.20）、A/B：0.578（0.68）であるが、水暴露法及び餌料投与法共にその生物濃縮性は低い結果となっている。このことから、TP が BMF の濃度依存性（特異的な生物濃縮の挙動）を示す理由として、第I相反応におけるエポキシ化が影響している可能性も考えられ、基準物質の選定材料として、構造情報（第I相反応におけるエポキシ化が起こらない構造を有する物質）を一案とすることも考えられる。

表 3-7　各物質の薬物代謝

被験物質	代謝酵素 （第I相反応）	反応部位
ヘキサクロロベンゼン （HCB）	チトクローム P450 酸化酵素 （脱ハロゲン化）	
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン （Musk-xylene）	ニトロ基還元酵素 （ニトロ基還元化）	
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル （NIP）	チトクローム P450 酸化酵素 （脱ハロゲン化） ニトロ基還元酵素 （ニトロ基還元化）	
o-テルフェニル （TP）	水酸化酵素 （エポキシ化）	
メトキシクロル （MXC）	チトクローム P450 酸化酵素 （脱ハロゲン化） *O*-脱アルキル化酵素 （脱アルキル化）	
ベンゾ[*a*]ピレン （BaP）	水酸化酵素 （エポキシ化）	

3.2.3. 検討 2：基準物質の選定

(1) 対象試験データ

BCF 及び BMF が既知である 11 物質（化審法試験法記載の 6 物質を含む）、経済産業省より情報提供された中～高濃縮性の既存化学物質 13 物質（水暴露法において設定濃度が水溶解度以下で実施された物質）、及び OECD TG No.117 で推奨されている分配係数測定のための標準物質のうち log Pow が 4.3 以上である 6 物質の計 30 物質を解析対象とした。

(2) 試験データの解析

検討 1 と同様に生物濃縮係数（実測値が得られている物質のみ）及び物理化学的性状の他、構造上の代謝の受けやすさの指標となる以下のパラメータを BCFBAF v 3.01（US Environmental Protection Agency, USA）より算出した（別添資料 3-3、3-4 及び 3-5 参照）。

① 生体内変換速度定数（biotransformation rate constant）：k_M

② 生体内変換の有無による予測 BCF の比：（$A_{_pre\ BCF}/B$）

③ 生体内変換の有無による実測 BCF の比：（$A_{_exp\ BCF}/B$）

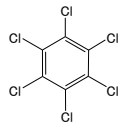
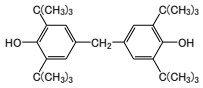
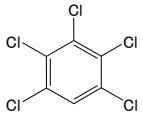
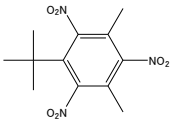
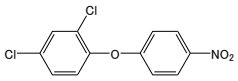
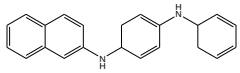
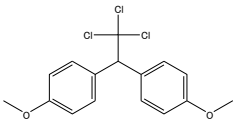
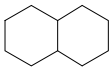
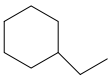
(3) 解析方法

検討 1 の結果から、暫定的に基準物質の選定基準を条件①k_M<0.1 又は条件②$A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4 とした。条件③$A_{_exp\ BCF}/B$ については、暫定的に条件②と同様に$A_{_exp\ BCF}/B$ >0.4 とした。

(4) 解析結果

解析の結果、条件①、②及び③のいずれかを満たす物質（15 物質）を表 3-8 に示す。それらの 15 物質のうち、フェナントレンについては、実測 BCF が存在しないため、条件③は算出できなかった。解析の結果、条件③＞条件②（実測 BCF が予測 BCF より高いもの）は 8 物質、条件③＜条件②（実測 BCF が予測 BCF より低いもの）は 6 物質であった。また、条件①、②及び③において全ての基準を満たした物質はヘキサクロロベンゼン（HCB）、ペンタクロロベンゼン（PeCB）及びデカヒドロナフタレンの 3 物質であった。また、条件①、②及び③において 2 つの基準を満たした物質は、4,4'-メチレンビス（2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール）（Binox M）、2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）、*N*,*N*′-ジ-2-ナフチル-*p*-フェニレンジアミン（DNPD）及びメトキシクロル（MXC）の 4 物質であった。なお、条件③$A_{_exp\ BCF}/B$ >1 かつ条件①k_M<0.1 を満たす物質はなかった。

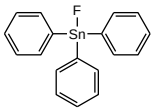
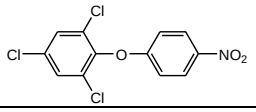
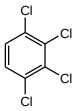
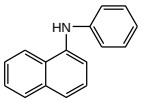
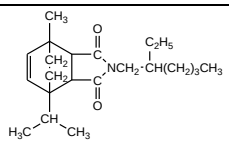
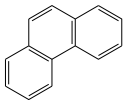
表 3-8　候補となる基準物質一覧

被験物質	構造式	①k_M	②$A_{_pre\ BCF}/B$	③$A_{_exp\ BCF}/B$
ヘキサクロロベンゼン（HCB）		**3.219×10^{-2}**	**0.848**	**1.44**[*1]
4,4'-メチレンビス（2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール）（Binox M）		**7.067×10^{-2}**	0.0276	**11.1**[*1]
ペンタクロロベンゼン（PeCB）		**5.047×10^{-2}**	**0.750**	**0.717**[*1]
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）		4.434	0.0239	**2.51**[*1]
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）		1.015×10^{-1}	**0.417**	**1.21**[*1]
N,*N*′-ジ-2-ナフチル-*p*-フェニレンジアミン（DNPD）		**9.911×10^{-3}**	**0.498**	0.0760[*1]
メトキシクロル（MXC）		**3.776×10^{-2}**	**0.460**	0.0901[*1]
デカヒドロナフタレン		**9.996×10^{-2}**	**0.894**	**1.13 (cis)** **1.19 (trans)**
エチルシクロヘキサン		3.17×10^{-1}	0.212	**0.610**

太字はそれぞれの基準を満たしたことを示す。

*1　脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した生物濃縮係数（BCF_L）より算出した。

表 3-8　候補となる基準物質一覧（続き）

被験物質	構造式	①k_M	②A $_{pre\ BCF}$/B	③A $_{exp\ BCF}$/B
トリフェニルスズフルオライド		1.08	0.381	**10.3**
2,4,6-トリクロロフェニル（4'-ニトロフェニル）エーテル		**7.622×10^{-2}**	0.240	0.214
1,2,3,4-テトラクロロベンゼン（TeCB）		**7.968×10^{-2}**	0.358	0.340
N-フェニル-1-ナフチルアミン		3.137×10^{-1}	0.369	**0.624**
N-（2-エチルヘキシル）-1-イソプロピル-4-メチルビシクロ［2.2.2］オクト-5-エン-2,3-ジカルボキシイミド		**9.287×10^{-2}**	0.0339	0.0195
フェナントレン		2.715×10^{-1}	**0.429**	-[*2]

太字はそれぞれの基準を満たしたことを示す。

*2　実測 BCF がないため、算出できなかった。

(5)　候補基準物質の選定

これまでの結果から、候補となる基準物質を選定するうえで、まず初めにヘンリー定数（揮発性）が比較的高く、前処理や餌料中での安定性が懸念されるデカヒドロナフタレン及びエチルシクロヘキサンの 2 物質は除外した。次に、取り扱いの問題からスズ化合物であるトリフェニルスズフルオライドについても除外した。また、BCF が明らかに 5,000 L/kg 以上の物質である HCB 及び Binox M についても除外した。さらに、代謝において第I相反応によるエポキシ化が予想されるフェナントレンを除外し、計 9 物質を候補対象とした。

9 物質のうち、条件①、②及び③において全ての基準を満たした物質は OECD TG305 において基準物質として示されている HCB よりクロロ基が 1 つ少ない PeCB であった。PeCB のほか、クロロ基が 4 つである TeCB も含めて候補物質とすることが考えられる。その他、「3.1. 基準物質である *o*-テルフェニルに関する課題整理」の検討 2：試験（設定）濃度が BMF に与える影響の把握において、設定濃度における

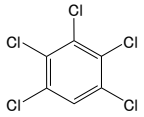
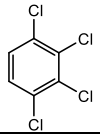
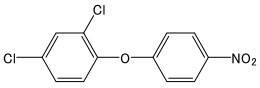
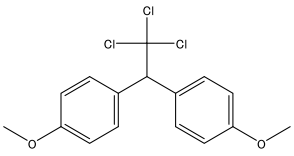
BMF の濃度依存性が認められなかった NIP 及び MXC についても候補物質と考えられる。

3.2.4. 専門家ヒアリング

上記の内容に基づき、下記の有識者ヒアリングを実施した。

質問内容：

新たな基準物質候補として、以下の 4 物質を選定したが、問題ないか。

被験物質	構造式	①k_M	②$A_{_pre\ BCF}/B$	③$A_{_exp\ BCF}/B$
ペンタクロロベンゼン（PeCB）		**5.047×10^{-2}**	**0.750**	**0.717**
1,2,3,4-テトラクロロベンゼン（TeCB）		**7.968×10^{-2}**	0.358	0.340
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）		1.015×10^{-1}	**0.417**	**1.21**
メトキシクロル（MXC）		**3.776×10^{-2}**	**0.460**	0.0901

意見：

- TP についてエポキシ化が考察されているが、新たに選定した物質にもエポキシ化によって代謝される可能性のある物質が含まれており、BMF の濃度依存性の原因がエポキシ化だけとは一概に言えないと考える。基準物質にペンタクロロベンゼン（PeCB）のような POPs の物質を用いることには疑問はある。
- 基準物質は代謝を受けないことがベストであり、NIP 及び MXC は代謝を受けそうである（魚種にもよるかもしれない）。したがって、PeCB 及び TeCB が基準物質として適当ではないか。
- 提案の 4 物質も現時点ではあくまで候補であり、今後の検討次第であると考える。
- 現段階では本 4 物質の提案は合理的で異存はない。

3.2.5. 結論

上記及び専門家ヒアリングの結果から、基準物質について、構造上の代謝の受けやすさの指標、ヘンリー定数（前処理や餌料中での安定性）、取り扱いの容易さ及び代謝の受けやすさ等を考慮して、ペンタクロロベンゼン及び 1,2,3,4-テトラクロロベンゼンの 2 物質を新たな基準物質候補とすることで合意された。

3.2.6. 参考資料

1) Comparison of Nitrofen Uptake via Water and Food and its Distribution in Tissue of Common Carp, *Cyprinus carpio* L., Inoue *et al.* (2011) https://doi.org/10.1007/s00128-011-0356-2

2) Comparison of Bioconcentration and Biomagnification Factors for Poorly Water-Soluble Chemicals Using Common Carp (*Cyprinus carpio* L.)., Inoue *et al.* (2012) https://doi.org/10.1007/s00244-012-9761-8

3.3. 生物特有のばらつきに関する調査･統計的手法の活用可能性の検討

3.3.1. 目　的

基準物質の BMF のばらつきの程度（変動範囲）に関する受け入れ基準を定めるために、3.1.2.の結果から特定の試験条件下［給餌量 2.5%、飼料 B、*o*-テルフェニル（以下、TP とする）設定濃度 100 μg/g］で基準物質の変動（最大値／最小値）について調査し、この結果を用いて、変動範囲を考慮した判定基準のための統計的手法を明らかにすることを最終目標とし、以下の検討を実施した。

検討 1：生物特有のばらつきに関する調査

検討 2：変動を考慮した判定基準のための統計的手法の検討

3.3.2. 検討 1：生物特有のばらつきに関する調査

(1) 対象試験データ

3.1.2. (1)で抽出した 21 試験のうち、飼料 B 及び基準物質（TP）設定濃度 100 μg/g で実施した試験（10 試験）について、魚体中における TP 濃度の変動（最大値／最小値）を調査した。

(2) 試験データの解析

解析対象とした 10 試験で得られた魚体中における TP 濃度について、試験区及び対照区を合わせたデータより各試験における魚体中の平均 TP 濃度及び BMF を算出し、標準偏差と変動係数を算出した（試験データの詳細は別添資料 3-6 参照）。

(3) 解析結果

解析結果を表 3-9 に示す。本試験条件下（給餌量 2.5%、飼料 B、TP 設定濃度 100 μg/g）における各試験の魚体中 TP 濃度及び BMF の変動係数は 23～51%であり、魚体中 TP 濃度の変動（最大値／最小値）は、最大 3 倍（変動係数 50%に相当）程度であった。また、TP の平均 BMF は 0.0146 であった。したがって、本試験条件下における TP の BMF の許容範囲を平均値の±50%*と仮定すると、その範囲は 0.00730 から 0.0219 となる。

* 許容範囲は平均値の±50%とした根拠：ガイダンスドキュメントに記載されている回帰式（$\log [BCF_L] = 0.828 \times \log [BMF_{KgL}] + 4.12$, $r^2 = 0.873$, Inoue *et al.*, 2012）において、BMF_{KgL} が 0.007 のとき BCF_L は 217 L/kg（95%信頼区間の上限値 502 L/kg）であり、BMF_{KgL} がこれの 1.5 倍である 0.0105 のとき、BCF_L は 303 L/kg（95%信頼区間の上限値 702 L/kg）であり、1.5 倍の変動（50%の変動）があっても BCF_L は 1,000 L/kg よりも十分に低く、許容範囲としても妥当と考えられるため。

表 3-9 各試験における魚体中の TP 濃度、BMF 及び変動係数

処理番号*1	平均 TP 濃度±標準偏差 (μg/g)	BMF±標準偏差	変動係数*2 (%)
19	1.71 ± 0.424	0.017 ± 0.0042	25
20	1.24 ± 0.515	0.015 ± 0.0061	42
21	1.01 ± 0.368	0.012 ± 0.0042	36
22	1.71 ± 0.516	0.018 ± 0.0055	30
23	1.18 ± 0.450	0.013 ± 0.0051	38
24	1.53 ± 0.545	0.018 ± 0.0063	36
25	1.83 ± 0.425	0.020 ± 0.0045	23
26	1.20 ± 0.360	0.014 ± 0.0041	30
27	0.953 ± 0.486	0.010 ± 0.0048	51
28	1.02 ± 0.389	0.010 ± 0.0040	38

*1 2021 年 9 月 1 日に経済産業省より入手した化審法申請に提出された餌料投与法の試験結果の処理番号

*2 標準偏差を平均値で除した数値。例えば、変動係数が 50%のとき TP 濃度の変動（最大値 1.5／最小値 0.5）は 3 倍である。

3.3.3. 検討 2：変動を考慮した判定基準のための統計的手法の検討

(1) BCF と BMF の相関式

餌料投与法試験で得られた BMF より BCF を予測する方法として、OECD TG305 のガイダンスドキュメントに記載されている以下の回帰式（Inoue *et al.*, 2012）を用いた。本回帰式は、コイを用いた水暴露法及び餌料投与法より得られた実測値（表 3-10 参照）を基に作成されている。

$$\log [BCF_L] = 0.828 \times \log [BMF_{KgL}] + 4.12,\ r^2 = 0.873 \qquad [式\ 1]$$

ここで、餌料投与法において、BMF_{KgL} は蓄積性評価のためのエンドポイントとしては 1 つ（点）の数値として算出され、複数の試験データ数が必要となる統計解析を実施することはできない。そこで、取込終了時の脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した経口生物濃縮係数（BMF_L、n=5、表 3-10 参照）を用いて統計解析を実施するため、BCF_L と BMF_L の回帰式を以下のとおり求めた。

$$\log [BCF_L] = 1.18 \times \log [BMF_L] + 5.16,\ r^2 = 0.920 \qquad [式\ 2]$$

式 2 より、BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L は 0.0583 となる。また、回帰式の 95%信頼区間の幅を考慮すると、BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の上限値及び下限値は、それぞれ 0.102 及び 0.0334 となる。後述の統計解析については、生物蓄積性を安全サイドに判定するために、BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L は下限値である 0.0334 を用いた。

表 3-10　相関式算出のための主なパラメータ

被験物質	水暴露法	餌料投与法				
	BCF_L (L/kg)	C_{food} (μg/g)	$C_{0,d}$ (μg/g)	Fish_lipid (%)	BMF_L	BMF_{KgL}
ヘキサクロロベンゼン（HCB）	27,000*	-	-	-	0.156	1.39
4,4'-メチレンビス（2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール）（Binox M）	8,100	95.2	7.64	4.51	0.089	1.43
ペンタクロロベンゼン（PeCB）	7,400	100	9.66	4.48	0.108	0.410
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）	6,900	45.1	4.60	6.75	0.076	0.377
1,4-ビス（イソプロピルアミノ）アントラキノン（Solvent Blue 36）	5,300	98.1	7.17	4.84	0.076	0.316
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）	4,900	104	5.38	5.34	0.048	0.179
N,*N*'-ジ-2-ナフチル-*p*-フェニレンジアミン（DNPD）	1,500	114	2.35	4.83	0.021	0.0802
o-テルフェニル（TP）	1,200	45.2	1.55	6.75	0.025	0.0912
メトキシクロル（MXC）	810	88.2	1.13	6.75	0.009	0.0340

*　6 試験の平均値より算出した。

C_{food}　：取込期間における試験餌料中被験物質濃度

$C_{0,d}$　：魚体中被験物質濃度から求めた排泄期間開始時における y 切片（外挿値）

BCF_L　：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した生物濃縮係数

BMF_L　：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した経口生物濃縮係数

$$[C_{0,d}（\mu g/g）／試験餌料中濃度（\mu g/g）] \times \frac{5}{脂質含量}$$

BMF_K　：速度論による経口生物濃縮係数

[給餌量（g food/g fish/day）× 生体内吸収効率 α／排泄速度定数（/day ）]

BMF_{Kg}：成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

BMF_{KgL}: 脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

試験魚の脂質含量を試験餌料の脂質含量で除した脂質含量補正係数（L_C）を算出し、さらに BMF_{Kg} を L_C で除した係数

(2) ベイズ統計（事後予測分布の理論）

＜理論＞

実測 BMF 値（n=5）に基づいて、次（6 番目）に得られる BMF 値の取り得る値を予測し、さらにその数値が、特定の数値（BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の下限値 0.0334）を下回る確率を予測するものである。このとき、実測 BMF 値（n=5）が正規分布に従うとして、6 番目の BMF 値の事後予測分布は下式に示すように一般化 *t* 分布に従う（詳細は参考資料 2 及び 3 参照）。

$$p(y_{n+1}|y) \stackrel{D}{=} t\left(\bar{y}, \left(1+\frac{1}{n}\right)s^2, \nu\right)$$

$p(y_{n+1} \mid y)$	: 実測値 y から得られる n+1 番目の値 y_{n+1} の事後予測分布
$\underline{\underline{D}}$	: 左項が右項に示す分布に従うことを表す
$\bar{y}$	: 実測値の平均
s^2	: 標本分散
ν	: 自由度：n - 1

＜解析方法＞

本解析では、統計処理言語 R（ver.4.0.3, https://cran.ism.ac.jp/）を用いて、上記の事後予測分布を作成し、確率を算出した。R 内での計算処理の概要は下記のとおりである。

① 実測 BMF 値（n=5）のデータセットの標本分散から$\bar{y}$、s^2及び ν を算出する。

② $\bar{y}$、s^2及び ν から次（6 番目）に得られる BMF 値の取り得る値の事後予測分布を作成する（図 3-3 参照）。

③ 特定の値（BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の下限値 0.0334）を下回る確率（図 3-3 の斜線部の積分値）を求める。

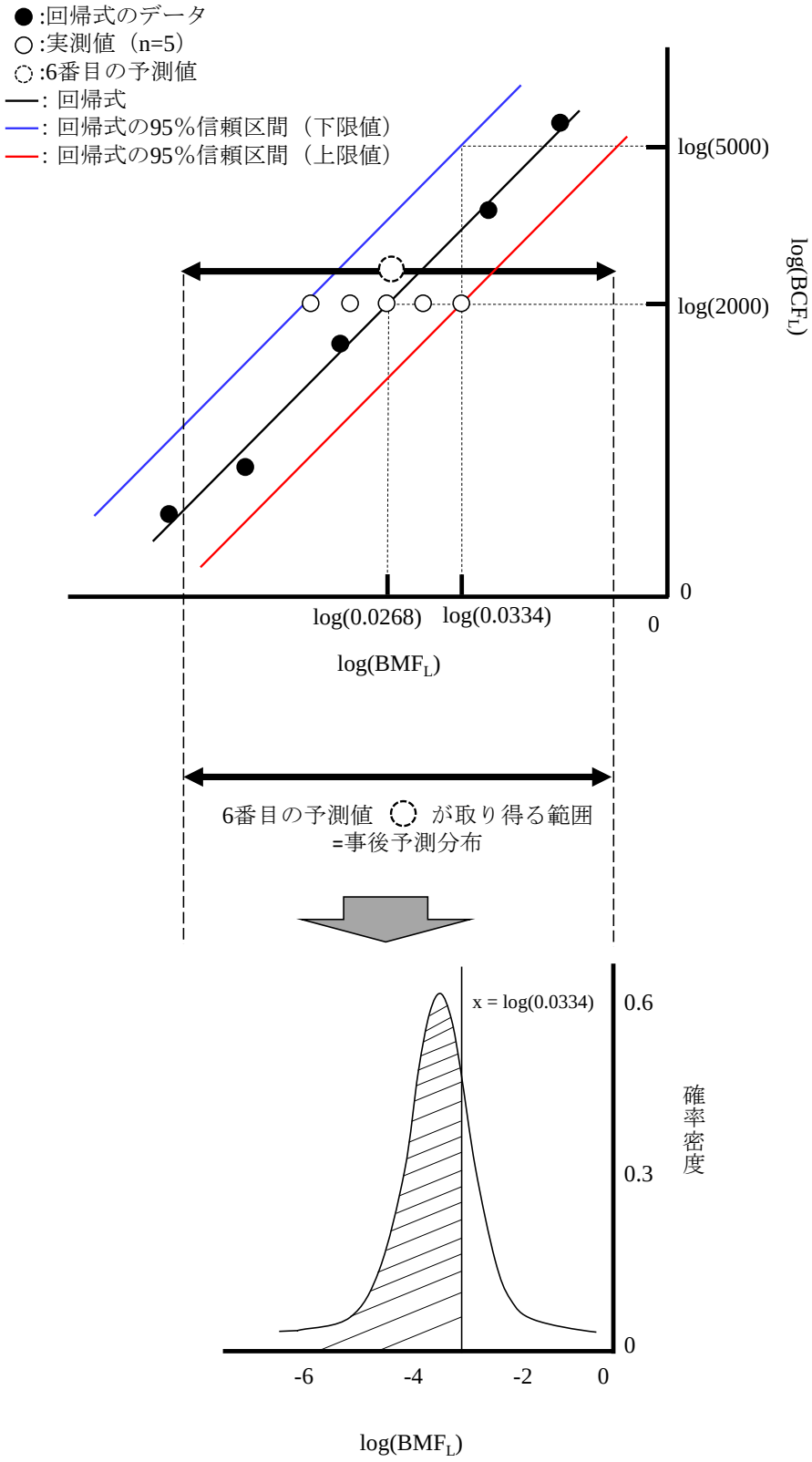


図 3-3　ベイズ統計（事後予測分布）のイメージ

例 BCF_L 2,000 L/kg（BMF_L 0.0268）変動係数 5%（最大値／最小値＝1.1 倍）

(3) 解析の実施

水暴露法におけるグレーゾーンの範囲（BCF 1,000 L/kg 以上から 5,000 L/kg 未満相当）の化学物質を想定して、BCF_L が 1,000、2,000、3,000 及び 4,000 L/kg に相当する BMF_L 及びその 95%信頼区間の上下限値を式 2 より算出した（表 3-11 参照）。

表 3-11　各 BCF_L における BMF_L

BCF_L (L/kg)	BMF_L	95%信頼区間	
		BMF_L の上限値	BMF_L の下限値
1,000	0.0149	0.0261	0.00855
2,000	0.0268	0.0469	0.0154
3,000	0.0378	0.0661	0.0217
4,000	0.0483	0.0843	0.0276

ここで、統計解析に用いる BMF_L データセット（n=5）が下記の 3 つの設定条件で得られたと仮定して、それぞれの BMF_L データセットが BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の下限値 0.0334 を超えない確率をベイズ統計（事後予測）より求めた。

＜設定条件＞

1. 変動係数 5%（最大値／最小値=1.1 倍）

   魚体中の被験物質濃度に変動が無い場合を仮定

2. 変動係数 50%（最大値／最小値=3 倍）

   検討 1 で実際に確認された魚体中の TP 濃度の変動係数の最大値 51%を仮定

3. 変動係数 64%（最大値／最小値=4.5 倍）

   生物固有の個体差を 3 倍と仮定し、試験法で定められた試験の有効性（試験餌料中の被験物質濃度の変動が±20%（最大 1.5 倍）を考慮した場合を仮定

4. 変動係数 82%（最大値／最小値=10 倍）

   試験魚が適切に摂餌をしていないとして本結果では判定ができない場合を仮定

(4) 解析結果及び考察

解析結果を表 3-12、表 3-13、表 3-14 及び表 3-15 に示す。BCF_L 1,000 L/kg（BMF_L 0.0149）及び BCF_L 2,000 L/kg（BMF_L 0.0268）については、変動係数が大きくなるにつれて下限値 0.0334 を超えない確率は低下した。一方、BCF_L 3,000 L/kg（BMF_L 0.0378）及び BCF_L 4,000 L/kg（BMF_L 0.0483）については、それぞれの BMF_L が既に BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の下限値 0.0334 を超えており、設定条件 1［変動係数 5%（最大値／最小値=1.1 倍）］では、下限値 0.0334 を超えない確率は<1%と妥当な結果となり、変動係数が大きくなるとその確率は大きくなった。

設定条件 2［変動係数 50%（最大値／最小値=3 倍）］は、検討 1 で実際に確認された魚体中の TP 濃度の変動係数の最大値 51%を仮定したものである。このとき、BCF_L 1,000 L/kg（BMF_L 0.0149）及び BCF_L 2,000 L/kg（BMF_L 0.0268）については、下限値 0.0334 を超えない確率はそれぞれ>99%及び 96.4%であった。一方、BCF_L 3,000 L/kg（BMF_L 0.0378）及び BCF_L 4,000 L/kg（BMF_L 0.0483）については、その確率はそれぞれ 34.7%及び 3.33%であった。つまり、現行の餌料投与法（n=5 の BMF を算出）において、明らかに BCF_L が 2,000 L/kg を超える化学物質については、ばらつきに関係なく、ベイズ統計（事後予測）ではその確率を低く予測することが確認された。

また、変動（最大値／最小値）の最大許容範囲と考える設定条件 3［変動係数 64%（最大値／最小値=4.5 倍）］については、BCF_L 2,000 L/kg（BMF_L 0.0268）ではその確率が 89.4%であったが、BCF_L 3,000 L/kg（BMF_L 0.0378）ではその確率が 50.5%であった。さらに、判定が不可能と考える設定条件 4［変動係数 82%（最大値／最小値=10 倍）］については、BCF_L 1,000 L/kg（BMF_L 0.0149）ではその確率が 94.0%であったが、BCF_L 2000 L/kg（BMF_L 0.0268）ではその確率が 78.1%と 80%を下回った。

以上の結果から、現行の餌料投与法において、被験物質の BMF が 0.007 以上の場合、取込終了時の脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した経口生物濃縮係数（BMF_L）を用いて、以下の 2 条件を満たす場合、当該物質は「高濃縮性ではない」と運用することを提案した。

条件 1	被験物質及び基準物質の BMF_L の変動の範囲（最大値／最小値）が 4.5 倍未満であること。
条件 2	被験物質の BMF_L（n=5）について、ベイズ統計（事後予測）の結果、BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の 95%信頼区間の下限値 0.0334 を超えない確率が 90%以上であること。

表 3-12　BCFL 1,000 L/kg（BMFL 0.0149）の場合

設定条件	1 点目	2 点目	3 点目 (平均値)	4 点目	5 点目	下限値 0.0334 を超えない確率
1	0.0156	0.0153	0.0149	0.0145	0.0142	>99%
2	0.0224	0.0186	0.0149	0.0112	0.00745	>99%
3	0.0244	0.0197	0.0149	0.0101	0.00536	>99%
4	0.0271	0.0210	0.0149	0.00879	0.00268	94.0%

表 3-13　BCF_L 2,000 L/kg（BMF_L 0.0268）の場合

設定条件	1 点目	2 点目	3 点目 (平均値)	4 点目	5 点目	下限値 0.0334 を超えない確率
1	0.0281	0.0275	0.0268	0.0261	0.0255	>99%
2	0.0402	0.0335	0.0268	0.0201	0.0134	96.4%
3	0.0440	0.0354	0.0268	0.0182	0.00965	89.4%
4	0.0488	0.0378	0.0268	0.0158	0.00482	78.1%

表 3-14　BCF_L 3,000 L/kg（BMF_L 0.0378）の場合

設定条件	1 点目	2 点目	3 点目 (平均値)	4 点目	5 点目	下限値 0.0334 を超えない確率
1	0.0397	0.0387	0.0378	0.0369	0.0359	<1%
2	0.0567	0.0473	0.0378	0.0284	0.0189	34.7%
3	0.0620	0.0499	0.0378	0.0257	0.0136	50.5%
4	0.0688	0.0533	0.0378	0.0223	0.00680	59.0%

表 3-15　BCF_L 4,000 L/kg（BMF_L0.0483）の場合

設定条件	1 点目	2 点目	3 点目 (平均値)	4 点目	5 点目	下限値 0.0334 を超えない確率
1	0.0507	0.0495	0.0483	0.0471	0.0459	<1%
2	0.0725	0.0604	0.0483	0.0362	0.0242	3.33%
3	0.0792	0.0638	0.0483	0.0328	0.0174	18.3%
4	0.0879	0.0681	0.0483	0.0285	0.00869	42.8%

3.3.4. 専門家ヒアリング

上記の検討内容及び提案について下記の専門家ヒアリングを実施した。

質問内容①：

試験の妥当性（再現性）として、魚体中の基準物質濃度の変動係数が 64%（最大値／最小値=4.5 倍）以内とする案で問題ないか。

- 現行の比較的ばらつきの少ない試験条件下（給餌量 2.5%、飼料 B、TP 設定濃度 100 μg/g）での基準物質の変動（最大値／最小値）は、3 倍（生物固有の個体差程度）であった。
- これに、試験法で定められた試験の有効性［(試験餌料中の被験物質濃度の変動が ±20%（最大 1.5 倍)］を考慮した場合を仮定した 4.5 倍を変動の許容範囲とした。

意見①：

- 試験した範囲で設定されたのであるから妥当であろうと考える。さらに、追加データが出たら別途検討されるのか。もしそうであれば今後も検討が続いて条件等が修正されていくのは良いと考える。
- 実際に実験室で試験を行っている方の感覚として 64%くらいでいけるということであればよいと考える。今後、追加データが取得された際にさらに適切な値に修正していくことも適当と考える。
- 64%で良いと考えるが、まず統計による検定を行う必要がある。統計的に 2 つの群に差がなく、もしくは母集団にも差がないといえることが重要である。
- 最低限この濃度で基準物質を投与すればこれだけ生物濃縮して試験が成立しているという基準を設定してもらいたい。既報の試験と最近の試験で基準物質の BMF 値が違うことがある。ばらつきだけで判定して良いのかがよくわからない。

質問内容②：

以下の 2 条件を満たすことで「高濃縮性ではない」とする案で問題ないか。

条件 1：被験物質及び基準物質の BMF_L の変動（最大値／最小値）が 4.5 倍以内であること。

条件 2：被験物質の BMF_L（n=5）について、ベイズ統計（事後予測）の結果、BCF_L 5,000 L/kg に相当する BMF_L の 95%信頼区間の下限値 0.0334 を超えない確率が 90%以上であること。

意見②：

- 審査する側としてはベイズ統計の導入は反対である。事後予測の確率論であり、法規に基づいた評価には馴染まないと考える。また、複雑な統計であり、他人に説明することも難しいと考えている。ここに力を入れるよりも実測データに基づいた評価をもう少し検討して頂きたい。ベイズ統計の方法で評価した物質もまだ 10 物質位であるとのことで統計を使うにしても、もう少し良い方法を考えてほしい。
- 現時点ではベイズ統計の導入は受容できず、時期尚早であると考える。試験魚がコイのみで作成した回帰式で、コイに対する蓄積性の予測となっており、生態系での蓄積とギャップがある可能性がある。また、予測は何もデータがないときの杖にはなり得るが、これを評価に使うにはデータを蓄積して論拠をはっきりさせる必要があると考える。
- 回帰式を作ったときの試験条件にピッタリとはめないと評価できないと考える。この回帰式を作った試験は排泄試験のみが行われたもので、排泄試験から速度法による BMF を求めており、定常状態の BMF が求められて、BCF との関係をプロットしたものである。一方、現行の餌料投与法では定常状態を求めていないので必ずしも定常状態の BMF ではないので比較することに問題があり、BMF を過小評価する可能性があると言える。また、現行の餌料投与法は長くて 14 日間であるが、14 日間で定常になるには k_2 が 0.21 以上でないといけないのでそのような物質でないと、この BMF_{KgL} で作った回帰式に当てはめるのは適切でない。
- ベイズ統計を使うこと自体に反対というわけではないが使うには何らかの基準が必要と考える。基準を作るには根拠があっての数値が求められると考える。ただ、ベイズ統計をレギュラトリージャッジに使うには複雑すぎるのではないかと感じている。
- BMF が 0.007 を少しでも超えたときに評価が進まない現状を何とかしてほしいと考えていたため、今回の検討はありがたい。他の先生からもコメントがあったが、ベイズ統計は難しいので全体的にもう少し簡単に説明をしていただけると助かる。データの拡充等をはかり、引き続き検討をお願いしたい。

質問内容③：

基準物質の結果に基づく、試験の妥当性判断の考え方の一つとして、TP の BMF の許容範囲について、以内とする案で問題ないか。

- 試験条件下（給餌量 2.5%、飼料 B、TP 設定濃度 100 μg/g）における TP の平均 BMF は 0.0146 であった。
- 本試験条件での TP の BMF の許容範囲を平均値の±50%と仮定すると、その範囲は 0.00730 から 0.0219 となる。
- 許容範囲を平均 BMF 値の±50%とした根拠：OECD TG305 のガイダンスドキュメントに記載されている回帰式（Method 3: $\log [BCF_L] = 0.828 \times \log [BMF_{KgL}] + 4.12$, $r^2 = 0.873$）において、BMF_{KgL} が 0.007 のとき、BCF_L は 217 L/kg（95%信頼区間の上限値 502 L/kg）であり、BMF_{KgL} がこれの 1.5 倍である 0.0105 のとき、BCF_L は 303 L/kg（95%信頼区間の上限値 702 L/kg）となる。したがって、1.5 倍の変動（50%の変動）があっても BCF_L は 1,000 L/kg よりも十分に低く、許容範囲としても妥当と考えられるため。

意見③：

- 化審法の新規化学物質の審査において、既報の試験と比較して、設定濃度も試験魚数も異なる餌料投与法の試験データが提出されている。それらのデータも併せて解析すべきと考える。
- 今回提供されているデータにバイアスがないことが重要である。
- そのため、現段階で提案された TP の BMF 範囲を一般的な数値基準として受け入れることはできないと考える。
- 試験条件がはっきりしないと範囲は決められないのではないか。試験条件については、根拠を持って決めるべきと考える。
- BCF_L が 1,000 L/kg よりも十分に低くなることから許容範囲が妥当であるという考え方自体は適当と考える。
- 本提案で良いと考えている。
- 餌料投与法は給餌量、餌の種類、基準物質等の試験条件が定まっていない状況で実施されている。これらの試験条件を決めても、試験結果がぶれることが懸念される。また、提示された TP の BMF の許容範囲には試験条件が設定されているが、今後全ての試験はこの条件で行われなければならないとすることにも繋がる。試験条件をこの条件に決める（実施する）ということであればよい。
- 今回の提案では 50%のばらつきとのことなので、範囲設定の考え方としては許容できるものと考える。

◆許容範囲の考え方は妥当と考える。

3.3.5. 結論

・上記及び専門家ヒアリングの結果から、基準物質の結果に基づく試験の妥当性判断については、対照区及び試験区における基準物質の魚体中の基準物質濃度について統計処理を実施し、対照区及び試験区における魚体中の基準物質濃度の間に統計学的有意差がないこと、さらに、各群の基準物質の魚体中濃度の変動係数（CV）が 64%（最大値／最小値=4.5 倍）以内であれば、変動を受容することで合意された。なお、データの蓄積等により、必要に応じて基準物質の結果に基づく試験の妥当性判断について見直しを行う。

・餌料投与法の判定基準のための統計的手法として、ベイズ統計（事後予測）は導入しない。

・基準物質の結果に基づく試験の妥当性判断として基準物質の BMF の許容範囲を設けるという点について、化審法の審査等に提出されているデータを解析対象に含めるとともに、試験条件を明確に取り決めてから引き続き検討する。なお、試験条件下（給餌量 2.5%、飼料 B、TP 設定濃度 100 μg/g）における TP の平均 BMF は 0.0146 であり、本試験条件での TP の BMF の許容範囲を平均値の±50%と仮定すると、その範囲は 0.00730 から 0.0219 となった。

3.3.6. 参考資料

1) Comparison of Bioconcentration and Biomagnification Factors for Poorly Water-Soluble Chemicals Using Common Carp (*Cyprinus carpio* L.) Inoue *et al.*（2012）

2) http://www.data-arts.jp/bayesian_statistics/normal_distribution/unknown_mean_and_variance.html

3) ベイズ統計学入門　渡部 洋著（1999）　福村出版

3.4. 高濃縮性及びグレーゾーンの設定等に必要な知見･データの整理

3.4.1. 目　的

化審法では、2018 年に餌料投与法を導入するにあたり、水暴露法の適用が困難な難水溶性物質に対して、安全サイドの運用として、水暴露法の低濃縮性（BCF が 220 L/kg）相当を餌料投与法の濃縮性評価に適用することとし、「高濃縮性でない」基準値として、「BMF が 0.007 未満」が規定されている。しかしながら、「BMF が 0.007 以上」の場合、餌料投与法で得られるその他のエンドポイント（例 成長希釈補正した速度論による BMF）、部位別（可食部）の BMF、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断するとされているが（図 3-4 参照）、これらの結果の取り扱いについては、規定されていない。

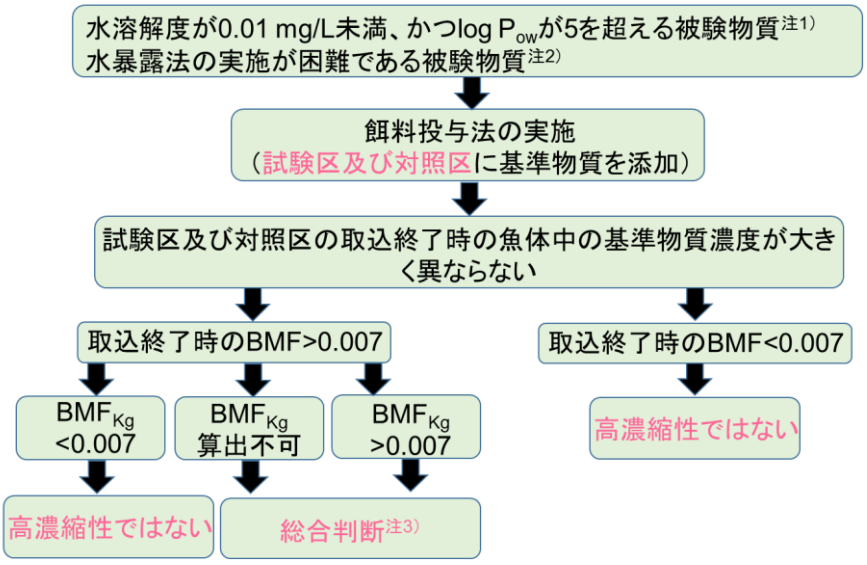


図 3-4　餌料投与法による判定の流れ

注1）事業者が水暴露法、あるいは餌料投与法の実施を選択してよい。

注2）水暴露法において試験水中濃度の維持が困難である物質、あるいは魚体中の試験物質の定量下限値から算出可能なBCFが1,000 L/kg程度を超える物質は、水暴露法の実施が困難であるため餌料投与法を実施してもよいが、試験開始前に当局に相談すること。

注 3）その他のエンドポイント（BMF_K、BMF_{KL} 及び BMF_{KgL}）、部位別（可食部）の生体蓄積係数、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断する。

一方で、餌料投与法試験で得られた BMF より BCF を予測する方法（Method 3）として、OECD TG305 のガイダンスドキュメントに以下の回帰式が示されている（$\log [BCF_L] = 0.828 \times \log [BMF_{KgL}] + 4.12$, $r^2 = 0.873$）。本回帰式は、コイを用いた水暴露法及び餌料投与法より得られた実測値を基に作成されているため、本回帰式は、「BMF が 0.007 以上」の場合の総合的な判断のために有効となる可能性がある。そこで、判定基準の拡充［本回帰式による予測の検証（再構築）］を目的に、以下の検討を行った。

検討 1：中～高濃縮性の既存物質データについて、BCF 及び物理化学性状（水溶解度、log Pow、ヘンリー定数、k_M 等）を整理し、BMF データが必要な候補物質を選定する。

検討 2：上記候補物質の餌料投与法実施にあたり、設定すべき試験条件を整理する。

3.4.2. 検討 1：中～高濃縮性の既存物質の選定

中～高濃縮性の既存物質の選定にあたり、下記の 4 つの試験データを用いた。なお、対象物質（中～高濃縮性の既存物質）は、「3.2. 基準物質候補の調査」で実施した化学物質も該当するため、再度、本項でも記載（解析）した。

(1) 対象試験データ

a）中～高濃縮性の既存物質データとして 2021 年 9 月 6 日に経済産業省より入手した「中～高濃縮性の既存化学物質 13 物質（水暴露法において設定濃度が水溶解度以下で実施された物質）」（3.2. 基準物質候補の調査物質）

b）OECD TG No.117 で推奨されている分配係数測定のための標準物質のうち log Pow が 3.5 以上である 16 物質（3.2. 基準物質候補の調査*）

* 「3.2. 基準物質候補の調査」では log Pow が 4.5 以上の 6 物質を選定したが、本項では log Pow が 3.5 以上である物質に拡大した。

c）Neus Rodriguez-Sanchez ら（2014）は、*in vivo* による魚類の濃縮度試験への代替方法を評価するための基準物質のリストの開発を報告している。本論文のサプリメンタルデータに記載された 144 物質

d）Arnot ら（2015）は、主にニジマス及びコイを含む 19 魚種から BMF の他、生物半減期及び生体内吸収効率等の知見を収集し、餌料投与法に関するデータベースの検証及び構築を報告している。本論文のサプリメンタルデータに記載された 329 物質

(2) 試験データの解析方法及び結果

解析ステップ 1

＜対象試験データ a）及び b）＞

生物濃縮係数（実測値が得られている物質のみ）及び物理化学的性状の他、構造上の代謝の受けやすさの指標となる以下のパラメータを BCFBAF v 3.01（US Environmental Protection Agency, USA）より算出した。さらに、暫定的に基準物質の選定基準の目安として条件①k_M<0.1 又は条件②$A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4 とした。条件③$A_{_exp\ BCF}/B$ については、暫定的に条件②と同様に $A_{_exp\ BCF}/B > 0.4$ とし太字で示した（別添資料 3-4 及び 3-5 参照）。

(ア) 生体内変換速度定数（biotransformation rate constant）：k_M

生体内における代謝の受けやすさの指標である。構造式、log Pow 及び分子量から算出される。数値が小さいほど代謝され難いと予測されたことを示す。

(イ) 生体内変換の有無による予測 BCF の比：（$A_{_pre\ BCF}/B$）

BCFBAF v 3.01 にある Arnot-Gobas BCF BMF method では、BCF を化学物質の生体内変換（k_M の他に生物の生理的パラメータも含む）の有無により予測する。つまり、生体内変換を考慮した予測 BCF（$A_{_pre\ BCF}$ とする）と生体内変換を考慮しない予測 BCF（B とする）を算出し、その比（$A_{_pre\ BCF}/B$）を比較することでその物質の代謝の程度を判断した。$A_{_pre\ BCF}/B$ が大きい（1 に近い）ほど代謝され難いと予測されたことを示す。

(ウ) 生体内変換の有無による予測 BCF の比：（$A_{_exp\ BCF}/B$）

実測 BCF（$A_{_exp\ BCF}$ とする）と生体内変換を考慮しない予測 BCF（B とする）を算出し、その比（$A_{_exp\ BCF}/B$）を比較することでその物質の代謝の程度を判断した。$A_{_exp\ BCF}/B$ が大きい（1 に近い、あるいはそれ以上の場合）ほど代謝され難いと予測されたことを示す。

＜対象試験データ c）＞

本論文のサプリメンタルデータに記載された 144 物質から、以下の 2 つの条件を満たす 9 物質を選定した。生体内変換半減期については、餌料投与法の排泄期間において明確な生物学的半減期が得られる期間として 7 日間以上とした。

・実測 BCF が 1,000 L/kg 以上かつ 5,000 L/kg 未満である物質

・生体内変換半減期が 7 日以上（k_M が 0.1 以下に相当）である物質

さらに、「対象試験データ a）及び b）」と同様に、暫定的に基準物質の選定基準の目安として条件①k_M<0.1 又は条件②$A_{_pre\ BCF}/B > 0.4$ とした。条件③$A_{_exp\ BCF}/B$ については、暫定的に条件②と同様に $A_{_exp\ BCF}/B > 0.4$ とし太字で示した（別添資料 3-7 参照）。

＜対象試験データ d）＞

本論文のサプリメンタルデータに記載された 329 物質から、以下の 2 つの条件を満たす 53 物質を選定した。

・生体内への取込の閾値であるとされる分子量 800 未満である物質

・OECD TG305 のガイダンスドキュメントに記載されている回帰式（Method3）から、1,000 L/kg < BCF_L < 4,000 L/kg に相当する BMF_L（0.0149 < BMF_L < 0.0483）である物質

さらに、「対象試験データ a）及び b）」と同様に、暫定的に基準物質の選定基準の目安として条件①k_M < 0.1 又は条件②$A_{_pre\ BCF}/B$ > 0.4 とした。（別添資料 3-8 参照）。

解析ステップ 2

解析ステップ 1 で得られた 91 物質について、さらに下記の条件より候補物質として 9 物質選定し、餌料投与法実施の優先順位を整理した（別添資料 3-9 参照）。

・以下の 3 条件をいずれも満たさない物質

条件①k_M<0.1、条件②$A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4、条件③ $A_{_exp\ BCF}/B$ >0.4

・log Pow が 8 以上の超脂溶性物質（理論的に低蓄積性物質）

・水溶解度 1 mg/L 以上の物質

・ヘンリー定数が 2.19×10^{-3} atm-m^3/mol（揮発性のあるトリクロロベンゼンの値）以上の物質

・特異的な濃縮性が予想されるケイ素化合物及びフッ素化合物

さらに、選定した 10 物質を 3 つに分類した。つまり、第 1 候補物質として、ハロゲンを有する物質群、第 2 候補物質として、第I相反応において、脱アルキル化の他、エポキシ化により代謝される物質群、第 3 候補物質として、2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）と類似構造であり、魚種により代謝能が異なると考えられる 2,4,6-トリクロロフェニル（4’-ニトロフェニル）エーテルの他、取り扱いが煩雑と予想される物質とした。

その他、ガイダンスドキュメントに記載されている回帰式（Method 3: log [BCF_L] = 0.828 × log [BMF_{KgL}] + 4.12, r^2 = 0.873）で用いられている 9 物質についても、試験条件を変えて餌料投与法を実施する候補物質とした（別添資料 3-10 参照）。

3.4.3. 検討 2：試験条件の整理

OECD TG305 のガイダンスドキュメントの Method 3 は主に以下の条件でデータを取得している。

＜Method 3 の主な試験条件＞

試験魚	コイ（*Cyprinus carpio*）
餌料	2 種類の餌料（共に脂質含量は 15%から 16%）
試験濃度	25 µg/g、50 µg/g あるいは 100 µg/g
給餌量	1 日あたり魚体重の 3%（2 回に分ける）
取込期間	10 日間あるいは 13 日間
排泄期間	生物学的半減期が 2 回以上得られる期間（14 日から 38 日間）
暴露方法	・ヘキサクロロベンゼンを基準物質とした単独暴露（被験物質＋基準物質） ・ヘキサクロロベンゼンを含む 4 物質複合暴露
分析	5 尾 1 群の 2 群で分析
評価指標	BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

一方、2019 年 11 月に経済産業省が示した「餌料投与法の試験実施に関する留意事項について」（詳細は 3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討）では、下記の点が記されている。

＜主な留意事項＞

給餌量	1 日あたり魚体重の 2.5%（2 回に分ける）
取込期間	原則 14 日間（試験法の最長期間）
分析	5 尾を個別分析（ばらつきの大きい場合は追加で 5 尾分析）

さらに、第 1 回有識者ヒアリングにおいて、判定基準の拡充［回帰式：Method 3 による予測の検証（再構築)］については、同一物質に対して複数の試験条件（給餌量や試験濃度）でのデータを取得すべきであるとの指摘があった。

以上を考慮すると、餌料投与法のデータ取得については、以下の試験条件が一案として考えられる。その他、複数の化学物質を混餌する複合暴露の実施については物質群（例 芳香族炭化水素）によっては、代謝の誘導／拮抗が懸念されるため、実施にあたっては今年度以降の本受託事業等で適宜検討が必要である。

＜試験条件（案）＞

試験魚	コイ（*Cyprinus carpio*）
餌料	脂質含量が 15%程度の餌料 ※ 飼料 B を用いることでよいか（TG305 GD と合わせて 3 種類の結果が得られる）。
試験濃度	例）25 μg/g、50 μg/g 及び 100 μg/g
給餌量	例）1 日あたり魚体重の 2.5%及び 3%（2 回に分ける）
取込期間	14 日間 ※ 取込期間を試験法で定められた最長の 14 日間で固定するか。
排泄期間	生物学的半減期が 2 回以上得られる期間
暴露方法	ヘキサクロロベンゼンを基準物質とした単独あるいは複合暴露 ※ 基準物質をペンタクロロベンゼンに変更するか。
分析	例）5 尾 1 群の 2 群で分析
評価指標	BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

※ 確認事項

3.4.4. 専門家ヒアリング

上記の内容に基づき、下記の有識者ヒアリングを実施した。

質問内容①：

餌料投与法の中～高濃縮性の判定の基準策定の検討に向けて BCF 及び BMF が既知である物質のデータの拡充が必須と考えるが、どのような物質のデータを拡充すればよいと考えられるか。

意見①：

- 幅広い BCF の範囲で選定してもらえると良い。特に BCF が 5,000 L/kg 前後のデータがあると良い。
- log Pow の大きさや代謝の受けやすさ等のパターン別に選択できるようにグループ分けされると良いと考える。
- 物質の数を増やすのも重要だが、同一物質でも試験条件によって値が変わることがないか、ばらつきがあるのかを確認しておくべきだろう。1 つの物質に複数のデータを入れて回帰式を作るのが理想ではないか。
- BCF が 3,000～5,000 L/kg 程度の物質の情報が欲しい。物質の薬物代謝経路によって分類することが適当と考えており、代謝しにくいものから実験することが適当であろう。タンパク結合性の有無も確認すると良い。

◆官能基ごとの情報がカテゴライズされていると良い。log Pow が 3.5 以上（あるいは 4 か 5 でも良い）で BCF が 1,000～5,000 L/kg のデータがあると良い。

質問内容 ②：

データ拡充以外に基準策定に際してどのような課題があるか。

意見 ②：

◆国際的整合性が考慮されていると良い。

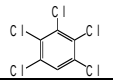
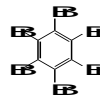
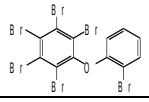
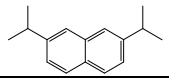
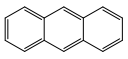
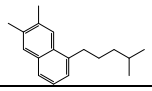
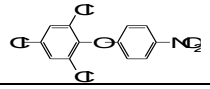
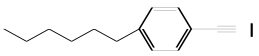
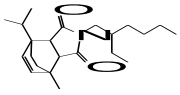
◆コンパートメントモデルでは、摂餌率が変わると BMF が変わる。回帰式の作成には餌料投与法の試験条件と同じ摂餌率、さらには、国際基準にあった試験条件で実施すべきと考える。

◆まずは、データ拡充が重要と考える。

◆暴露期間及び設定濃度の異なる BMF データを取得していただきたい。

質問内容③：

現在の BCF-BMF の回帰式の精度を向上させる物質として、以下の 9 物質を選定した。回帰式を拡張すべき当面の物質とし問題ないか。

	被験物質	構造式	BCF[*1]	BMF[*2]
第1候補物質	ペンタクロロベンゼン		5,100	-
	ヘキサブロモベンゼン		<3[*3]	-
	ヘキサブロモジフェニルエーテル		651[*3]	-
第2候補物質	2,7-ジイソプロピルナフタレン		-	3.00×10^{-2} 4.30×10^{-2}
	アントラセン		1,790	2.70×10^{-2}
	2,3-ジメチル-5-（4-メチルペンチル）ナフタレン		-	4.00×10^{-2}
第3候補物質	2,4,6-トリクロロフェニル（4’-ニトロフェニル）エーテル		1,600	-
	4-シアノ-4'-ヘキシルビフェニル		2,610[*3]	-
	シネピリン 500		402	-

第 1 候補物質：ハロゲンを有する物質

第 2 候補物質：第I相反応において、脱アルキル化の他、エポキシ化により代謝される物質

第 3 候補物質：魚種により代謝能が異なる懸念のある物質の他、取り扱いが煩雑と予想される物質

*1 コイで実施した BCF データ［NITE 化審法データベース（J-CHECK）又は Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp (*Cyprinus carpio* L.)., Inoue Y *et al.* (2012).

*2 Development and evaluation of a database of dietary bioaccumulation test data for organic chemicals in fish., Arnot *et al.* (2015)

*3 水溶解度以上又は水溶解度付近で実施しているため BCF 試験が必要

意見③：

- BCF > 5,000 L/kg である物質を選定してもよいと考える（回帰式を作成するときに必要になるので BCF＞5,000 L/kg の物質を外さなくてもよいと考える）。
- 回帰式から外れるデータも追加した方が適当と考える。
- 物質の選定根拠が決められているため、当面は本案でよいと考える。
- BCF が 1,000～5,000 L/kg の範囲から外れる化学物質があってもよいと考える。
- ベンゼン環等の環状構造以外の物質も候補物質としてもよいと考える。
- 生体内変換半減期が 7 日間ということは排泄を考慮すると、排泄試験において観察される半減期は 7 日よりもさらに短くなると考えられ、BMF_{KgL} を算出することは難しくなると考える。
- もっと k_M が小さい物質を選択するのはどうか。ただし、k_M が小さい物質を複合暴露する場合、排泄試験におけるサンプリングのタイミングを工夫する必要がある。
- Method 3 の考察を確認すると、脂肪族化合物は回帰式から外れるとされている。回帰式の予測が、実測値と解離する可能性があると考えるので芳香族以外の物質、例えば脂肪族の物質等を候補に入れる方が良いと考える。脂肪族化合物を候補に入れるべきか判断するために、デカヒドロナフタレンやエチルシクロヘキサンの予測精度が芳香族化合物に対してどの程度であるかを確認してはどうか。

- 第 2 候補物質に第I相反応の阻害剤を入れてみてはどうか。代謝されないデータが取れるのではないか。
- エポキシ化されることで BMF が変動する *o*-テニフェニル（以下、TP とする）を基準物質から除外しようとする動きがあるなか、候補物質にエポキシ化される物質が含まれているが問題ないのか気になるが、TP も回帰式に入っているため、エポキシ化される物質が含まれても問題ないことで了解した。

質問内容④：

選定した物質の餌料投与法のデータ取得については、以下の試験条件案で問題ないか。

試験魚	コイ（*Cyprinus carpio*）
餌料	脂質含量が 15%程度の餌料 ※ 飼料 B を用いることでよいか。（TG305 GD と合わせて 3 種類の結果が得られる）
試験濃度	例）25 μg/g、50 μg/g 及び 100 μg/g
給餌量	例）1 日あたり魚体重の 2.5%及び 3%（2 回に分ける）
取込期間	14 日間 ※ 取込期間を試験法で定められた最長の 14 日間で固定するか。
排泄期間	生物学的半減期が 2 回以上得られる期間
暴露方法	ヘキサクロロベンゼンを基準物質とした単独あるいは複合暴露 ※ 基準物質をペンタクロロベンゼンに変更するか。
分析	例）5 尾 1 群の 2 群で分析
評価指標	BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

※ 確認事項

意見④：

＜試験条件案全般＞

◆ここで示された試験条件は、今後、化審法試験において本試験条件で統一されるということになるのか。例えば、ここで飼料 B を用いると今後いずれの試験実施機関も飼料 B に決められることになるのか。

→ご指摘の点は今後の検討において注意して進めることとする。（METI）

◆ベンゼン環構造を持たない物質も候補に含めてほしい。

＜餌料＞

飼料 B を提案している理由：既報の回帰式は餌料 B 以外の 2 種類の餌料での試験結果である。よって、飼料 B を含めて 3 種類となることから、餌料の種類（数）としても適当と考えるため。

◆飼料 B を用いることは適当と考える。

＜給餌量＞

①2.5%、②3%の 2 種類を提案している理由：現行の化審法では 2.5%、回帰式に用いたデータは 3%で実施しているため。2.5%と 3%で回帰式を作成することを想定している。

◆給餌率はいずれかに統一すべきではないか。2.5%でも良いと考える。

◆今回取得する予定のデータは今の回帰式に合わせるのか、比較するのか。その目的によっても給餌量等は変わってくるのではないか。

◆2.5%の方が摂餌は安定すると予想され、3%にすると被検物質によっては、魚が餌を嫌い残餌がでる可能性がある。

◆摂餌量が変わると取込速度定数が変わってくる。今の回帰式と同じ試験条件である 3%で実施して、適当な物質で 2.5%のデータも取得し、例えば、これに係数をかけて補正するような考え方はどうか。

＜試験濃度＞

3 濃度区を提案している理由：TP の結果を受けて、濃度依存性を確認する必要があると考えたため（ただし、OECD リングテストでは、TP 以外は、濃度依存性は確認されなかった)。

◆代謝の影響を受ける可能性がある第 2 候補物質だけ複数濃度で実施することはどうか。

＜暴露方法（複合暴露）＞

提案理由：OECD リングテストも複合暴露で実施した。試験を合理的に実施するため、複合暴露の影響がない物質については複合暴露で実施することで問題ないか。

◆複合暴露でも影響を受けない根拠があるのであれば良いと考える。

◆容積率としてかち合わなければ良いかもしれない。相互作用も考えるべきである。

＜取込期間＞

14 日間の提案理由：試験法の最長期間が 14 日間であるため。

◆取込期間を 14 日間に固定することは適当と考える。

＜基準物質＞

ペンタクロロベンゼン（PeCB）の提案理由：代謝を受けにくい物質として OECD TG305 ではヘキサクロロベンゼン（HCB）が示されている。経験的にも代謝を受けにくい物質が適当である。一方、HCB の BCF は非常に高いので、BCF が 5,000 L/kg 程度の PeCB を提案する。また、OECD TG305 のガイダンスドキュメントにも被験物質と PeCB の混合暴露が引用されているため。

◆基準物質を PeCB に変更することは適当と考える。

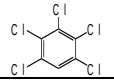
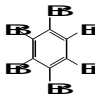
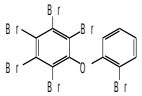
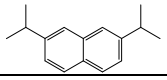
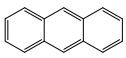
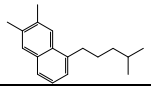
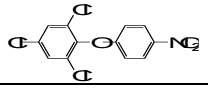
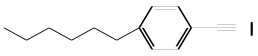
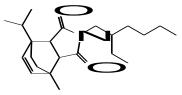
◆PeCB は候補としては適当と考える。今後の試験条件を左右するのであれば、試験機関の意見を確認した上で慎重に検討する必要があると考える。

◆根拠（理由）に基づく PeCB の提案であり、PeCB で良いと考える。

3.4.5. 結論

＜BMF データが必要な候補物質＞

上記及び専門家ヒアリングの結果から、判定基準の拡充のため、中～高濃縮性の既存物質データから BMF データが必要な以下の 9 物質を候補物質とすることで合意された。

	被験物質	構造式	BCF	BMF
第1候補物質	ペンタクロロベンゼン		5,100	-
	ヘキサブロモベンゼン		<3	-
	ヘキサブロモジフェニルエーテル		651	-
第2候補物質	2,7-ジイソプロピルナフタレン		-	3.00×10^{-2} 4.30×10^{-2}
	アントラセン		1,790	2.70×10^{-2}
	2,3-ジメチル-5-（4-メチルペンチル）ナフタレン		-	4.00×10^{-2}
第3候補物質	2,4,6-トリクロロフェニル（4’-ニトロフェニル）エーテル		1,600	-
	4-シアノ-4'-ヘキシルビフェニル		2,610	-
	シネピリン 500		402	-

なお、9 物質以外にも以下の点に考慮し、さらに候補物質の追加を検討する。

・相関式の拡充：BCF が 1,000～5,000 L/kg 以外の物質（BCF = 10,000 L/kg 程度まで）

・候補物質の構造の多様化：芳香族化合物以外の物質（例 脂肪族化合物）

・十分な排泄期間の確保：k_M が小さい（生物学的半減期が 7 日以上の）物質

＜試験条件＞

上記及び専門家ヒアリングの結果から、候補物質の餌料投与法の試験条件は以下のとおりとすることで合意された。ただし、餌料及び暴露方法（基準物質）については、今後の試験条件に影響するため試験機関の意見を確認した上で検討する。なお、給餌量については、給餌量 2.5%のデータも取得し、給餌量の違い（2.5%、あるいは 3%）による回帰式への補正の程度を把握する。

試験魚	コイ（*Cyprinus carpio*）
餌料	脂質含量が 15%程度の餌料、飼料 B を候補餌料とする。
試験濃度	TP のような代謝（第I相反応によるエポキシ化）の懸念がある第 2 候補物質については異なる濃度区で、それ以外については原則 1 濃度区で実施する。
給餌量	3%（2 回に分ける）
取込期間	14 日間
排泄期間	生物学的半減期が 2 回以上得られる期間
暴露方法	ペンタクロロベンゼンを候補基準物質とし、基本的に単独暴露で実施する。
分析	5 尾 1 群の 2 群で分析
評価指標	BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

3.4.6. 参考資料

1) Comparison of Bioconcentration and Biomagnification Factors for Poorly Water-Soluble Chemicals Using Common Carp (*Cyprinus carpio* L.)., Inoue *et al.* (2012) https://doi.org/10.1007/s00244-012-9761-8

2) Development of list of reference chemicals for evaluating alternative methods to in vivo fish bioaccumulation tests., Neus Rodriguez-Sanchez *et al.* (2014) https://doi.org/10.1002/etc.2734

3) Development and evaluation of a database of dietary bioaccumulation test data for organic chemicals in fish., Arnot *et al.* (2015) https://pubs.acs.org/doi/10.1021/es506251q

3.5. BMF 以外のエンドポイントの活用可能性の検討

3.5.1. 目　的

「3.4. 高濃縮性及びグレーゾーンの設定等に必要な知見・データの整理」のとおり、現行の化審法の餌料投与法では、「高濃縮性でない」基準値として、「BMF が 0.007 未満」が規定されている。しかしながら、「BMF が 0.007 以上」の場合、餌料投与法で得られるその他のエンドポイント（例 成長希釈補正した速度論による BMF)、部位別（可食部）の BMF、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断するとされているが、これらの結果の取扱いについては、規定されていない。

そこで、「BMF が 0.007 以上」の場合の総合的な判断のために、OECD TG305 のガイダンスドキュメントで紹介されている餌料投与法の試験結果（排泄速度定数等）を用いた BCF 評価方法等について、既報のデータを用いてその有効性を検証した。

3.5.2. 餌料投与法の試験結果からの生物濃縮性の予測評価

(1) 対象試験データ

「3.2. 基準物質候補の調査」における検討 2（基準物質の選定）で用いた BCF 及び BMF が既知である 11 物質（化審法試験法記載の 6 物質を含む）を解析対象とした。

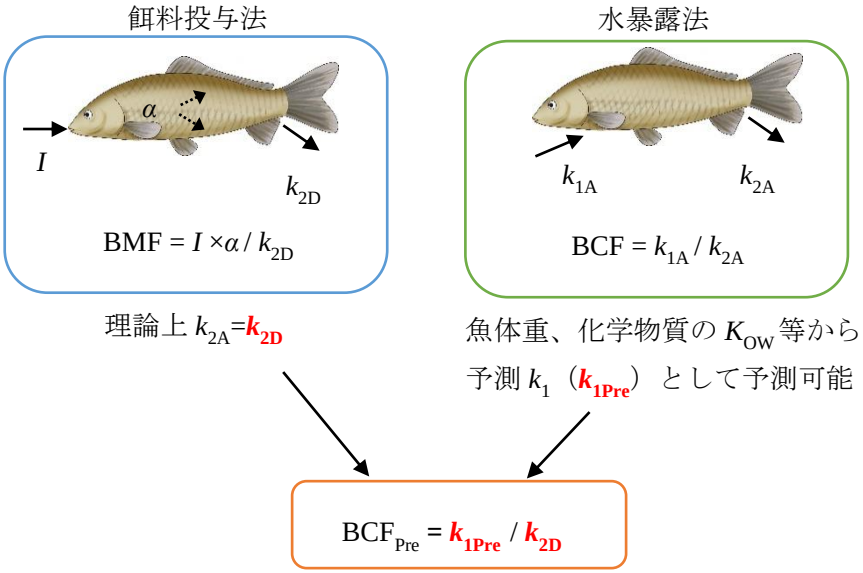
(2) 試験データの解析

OECD TG305 のガイダンスドキュメントに示されている 4 つの本評価方法（Method 1、2、3 及び 4）について、上記対象試験データを用いて解析した。

① Method 1 を用いた BCF 予測

＜予測の原理＞

生物濃縮係数（BCF）は取込速度定数 k_1 を排泄速度定数 k_2 で除することで算出することができる（BCF=k_1／k_2）。ここで、取込速度定数 k_1 については、餌料投与法では得られないため、魚体重及び化学物質の 1-オクタノール/水分配係数（K_{ow}）等から予測する取込速度定数 k_1（k_{1Pre}）を用いる。一方、排泄速度定数 k_2 について、餌料投与法及び水暴露法から得られる排泄速度定数 k_2（それぞれ k_{2D} 及び k_{2A}）は、理論上同じである。したがって、本予測法は、k_{1Pre}／k_{2D} により BCF（BCF_{Pre}）を予測する手法である。



k_1：取込速度定数（L/kg/day）、k_2：排泄速度定数（/day）

I：給餌料（g food/g fish/day）、α：生体内吸収効率

＜k_1 の予測（k_{1Pre}）＞

a. 解析データ

化審法データベース（J-CHECK）から、既存化学物質安全性点検の水暴露法のデータより、実測 k_1（k_{1A}）の算出が可能であり、k_{1Pre} に必要なパラメータ（1-オクタノール/水分配係数 K_{ow}*、魚体重及び脂質含量）が報告されている 149 物質を選定した。

* Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA) より算出

b. 試験データの解析

前述の 149 物質について、OECD TG305 のガイダンスドキュメントの Method 1 に記載された下記 22 種類の予測手法を用いて k_{1Pre} を算出した。

得られた k_{1Pre} 及び水暴露法から得られた実測 k_{1A} の比（k_{1Pre}/ k_{1A}）を算出し、予測手法の精度を解析した。

手法	予測式
Model 1	$K_{1wP}=520\times W^{-0.32}$
Model 2	$K_{1wP}=(W/1000)^{-0.25}/(\rho_{H2O}+\rho_{CH2}/K_{OW}+1/\beta)$
Model 3	$1/k_{1wP}=1/(L\times K_{OW}\times K_{2wM})$
Model 4	$K_{1wP}=1/\{(0.01+1/K_{OW})\times(W/1000)^{0.4}\}$
Model 5	$k_{1wP}=E_W\times G_V/(W/1000)$
Model 6	$K_{1wP}\approx 103\times W^{-\gamma}\times E$
Model 7	$\ln K_{1wP}=-0.161\times\ln W+6.541$
Model 8	$\ln K_{1wP}=-0.182\times\ln W+6.523$
Model 9	$\ln K_{1wP}=-0.157\times\ln W+6.511$
Model 10	$\ln K_{1wP}=-0.228\times\ln W+6.345$
Model 11	$\ln K_{1wP}=-0.394\times\ln W+7.135$

手法	予測式
Model 12	$\ln K_{1wP}=-0.317\times\ln W+8.003$
Model 13	$\ln K_{1wP}=-0.196\times\ln W+6.222$
Model 14	$\ln K_{1wP}=-0.126\times\ln W+5.071$
Model 15	$\ln K_{1wP}=-0.158\times\ln W+6.011$
Model 16	$\ln K_{1wP}=-0.165\times\ln W+4.880$
Model 17	$\ln K_{1wP}=-0.197\times\ln W+6.098$
Model 18	$k_{1wP}=0.401\times\{1400\times W^{-0.4}\times K_{OW}/(100+K_{OW})\}$
Model 19	$\log k_{1wP}=0.337\times\log K_{OW}-0.373$
Model 20	$K_{1wP}=0.048\times K_{OW}/(0.00142\times K_{OW}+12.01)$
Model 21	$\log k_{1wP}=0.147\times\log K_{OW}+1.98$
Model 22	$\log k_{1wP}=0.122\times\log K_{OW}+2.192$

W=魚体重（g）

ρ_{H_2O}=水層拡散抵抗=2.8×10^{-3} $d/kg^{0.25}$

ρ_{CH_2}=脂質層透過抵抗=68 $d/kg^{0.25}$

β=水吸収-排泄係数=200 $kg^{-0.25}/d$

L=魚体中の脂質含量

K_{OW}=1-オクタノール/水分配係数

K_{2wM}=水暴露濃縮度試験における排泄速度定数

E_W=エラからの取込効率=$1/(1.85+[155/K_{OW}])$

G_V=エラ呼吸速度 (L/d) =$(1400\times W^{0.65})/C_{OX}$

C_{OX}=水中溶存酸素濃度（mg O_2/L）（本解析では 6.4 mg O_2/L とした。）

γ=生物及び生態系に固有の関数
（通常の代謝では 0.2-0.3 の値が推奨される。本解析では 0.2 とした。）

E=化学物質の転移効率
（湿重量が<10-100 g の生物では $\log K_{OW}$ が 2-5 のとき $\log E=-2.6+(0.5\times\log K_{OW})$、5-6 のとき E=0.8、6-10 のとき $\log E=2.9-(0.5\times\log K_{OW})$

c. 解析結果

解析結果を図 3-5 に示す。

22 の予測手法における 149 物質の k_{1Pre}/k_{1A} の平均値は 0.05 から 10.6 であり、予測手法により 200 倍以上の相違が認められた。そのうち、予測精度が比較的良好（k_{1Pre}/k_{1A} が 1 に近い）な手法は、Model 4（平均 0.78; 95%信頼区間 0.68-0.90）、Model 5（平均 0.75; 95%信頼区間 0.65-0.87）、Model 21（平均、1.05; 95%信頼区間 0.89-1.23）及び Model 22（平均 1.22; 95%信頼区間 1.05-1.42）であった。このうち、Model 21 と 22 はそれぞれ類似の式であるが、Model 22 は、Model 21 よりも多くのデータセットを用いていることから、以降の検討では Model 4、5 及び 22 を用いて解析を実施した。

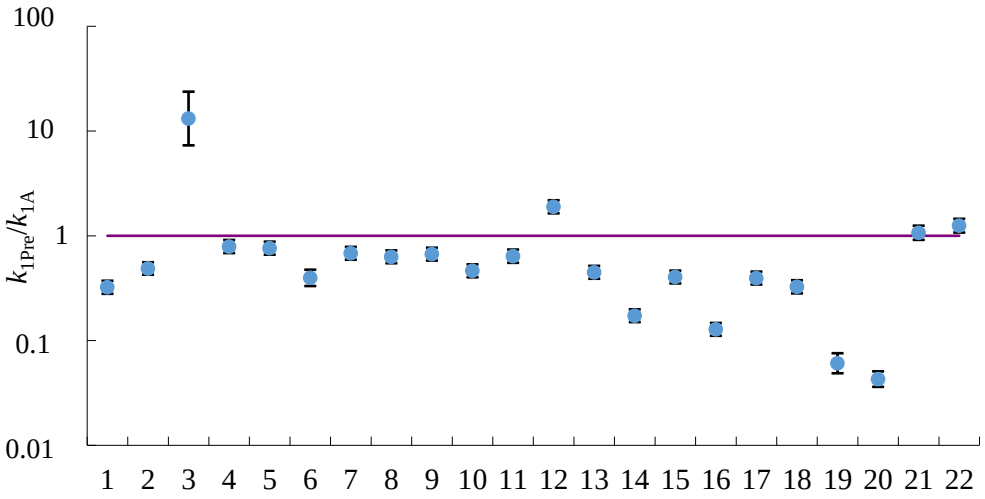


図 3-5　Method 1 における各予測手法から得られた k_{1Pre}/k_{1A}

＜**BCF の予測**＞

a. 対象試験データ

「3.2. 基準物質候補の調査」における検討 2（基準物質の選定）で用いた BCF 及び BMF が既知である 11 物質について解析した。

b. 試験データの解析

前述の 11 物質について Model 4、5 及び 22 を用いて k_{1Pre} を算出した。また、排泄速度定数については、餌料投与法から得られた実測 k_{2D} を用いて予測 BCF（$BCF_{Pre}=k_{1Pre}／k_{2D}$）を算出した。さらに、得られた BCF_{Pre} 及び水暴露法から得られた実測 BCF_M の比（$BCF_{Pre}／BCF_M$）を算出し、予測手法の精度を解析した。

c. 解析結果

解析結果を表 3-16 及び図 3-6 に示す。

11 物質における 3 つの予測手法のばらつき（最大値／最小値）は、Binox M において最大 2.9 倍（5.5／1.9）であり、その他の物質は、1.1 倍（HCB 及び MXC）から 1.8 倍（DNPD）と 2 倍未満であった。

BCF_M に対して BCF_{Pre} が過大評価（$BCF_{Pre}／BCF_M$ が 1.2 以上）であった物質は 3 物質（Binox M、DNPD 及び MXC）、概ね良好な評価（$BCF_{Pre}／BCF_M$ が 0.8 以上～1.2 未満）であった物質は 2 物質（TP 及び *cis*-DHN）、過小評価（$BCF_{Pre}／BCF_M$ が 0.8 未満）であった物質は 7 物質（HCB、PeCB、Musk-xylene、Solvent Blue 36、NIP、*trans*-DHN 及び ECH）であった。

過大評価であった 3 物質（Binox M、DNPD 及び MXC）については、例えば、Binox M の BCF_M 8,100 L/kg に対して、BCF_{Pre} は 16,000 L/kg（Model 4）、15,000 L/kg（Model 5）及び 45,000 L/kg（Model 22）と高濃縮性相当（5,000 L/kg 以上）を逸脱することはなく、同様に DNPD 及び MXC についても、比較的良好に BCF を予測した。

一方、過小評価であった 7 物質（HCB、PeCB、Musk-xylene、Solvent Blue 36、NIP、*trans*-DHN 及び ECH）については、HCB（BCF_M 27,000 L/kg）では全ての BCF 予測値が高濃縮性相当と正確に予測した。しかしながら、PeCB（BCF_M 7,400 L/kg）、Musk-xylene（BCF_M 6,900 L/kg）、Solvent Blue 36（BCF_M 5,300 L/kg）及び NIP（BCF_M 4,900 L/kg）については、BCF 予測値が高濃縮性の判定基準を大きく逸脱して低く予測された。

以上のことから、Method 1 を用いた BCF 予測では、一部の物質では高濃縮性の判定基準を見誤る可能性が示唆された。

表 3-16　Method 1 による実測 BCF（BCF_M）及び予測 BCF（BCF_{Pre}）

		HCB	Binox M	PeCB	Musk-xylene	Solvent Blue 36	NIP	DNPD	TP	MXC	*cis*-DHN	*trans*-DHN	ECH
BCF_M (L/kg)		27,000 (1)	8,100 (1)	7,400 (1)	6,900 (1)	5,300 (1)	4,900 (1)	1,500 (1)	1,200 (1)	810 (1)	1,800 (1)	1,900 (1)	2,100 (1)
BCF_{Pre} (L/kg)	Model 4	9,600 (0.36)	16,000 (1.9)	2,400 (0.45)	5,200 (0.75)	5,300 (0.62)	1,300 (0.27)	2,200 (1.5)	1,100 (0.95)	1,400 (1.7)	1,500 (0.82)	1,500 (0.78)	830 (0.39)
	Model 5	8,800 (0.33)	15,000 (1.8)	2,400 (0.32)	4,600 (0.67)	3,300 (0.58)	1,300 (0.27)	2,100 (1.4)	1,100 (0.90)	1,300 (1.6)	1,500 (0.81)	1,500 (0.78)	830 (0.40)
	Model 22	9,600 (0.36)	45,000 (5.5)	3,500 (0.47)	3,100 (0.45)	3,100 (0.84)	1,800 (0.37)	3,800 (2.5)	1,500 (1.2)	1,500 (1.9)	1,900 (1.0)	1,900 (1.0)	1,100 (0.53)

( ) : BCF_M を 1 としたときの割合

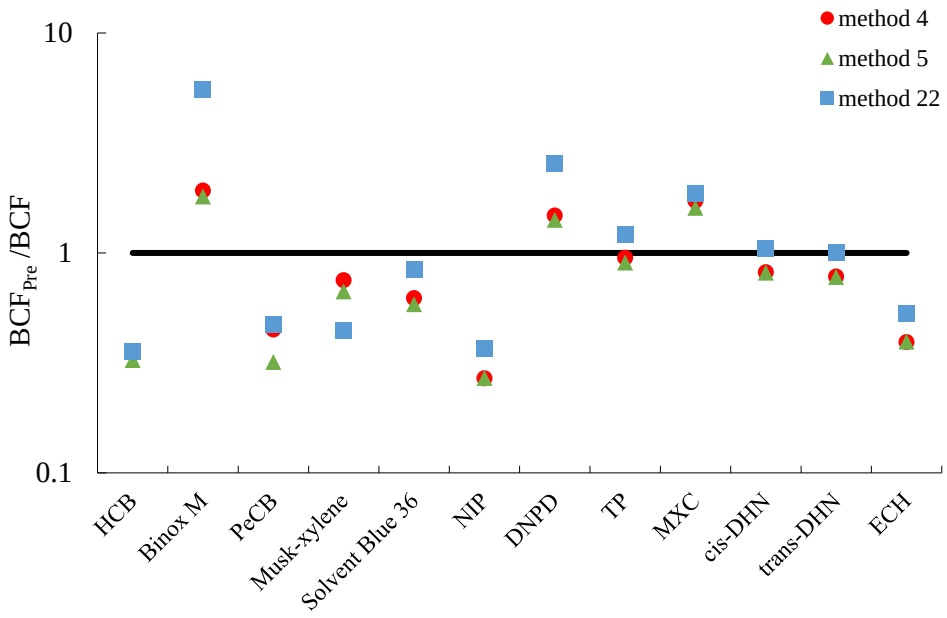
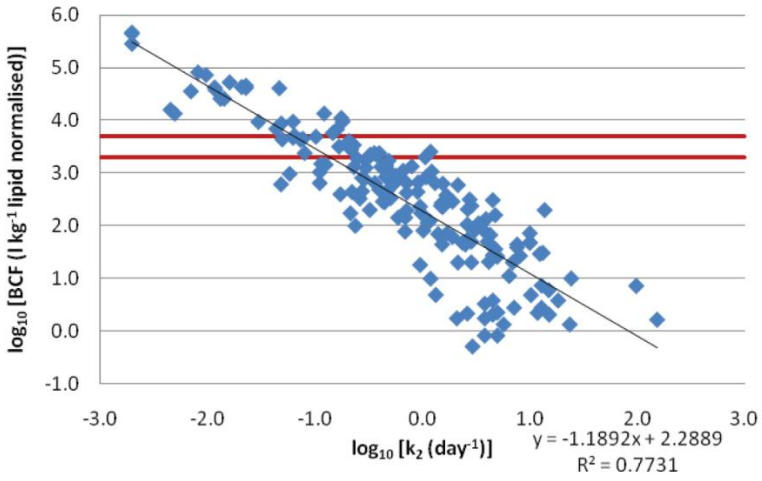


図 3-6　Model 4、5 及び 22 による実測 BCF（BCF_M）と予測（BCF_{Pre}）

② Method 2 を用いた BCF 予測

＜予測の原理＞

排泄速度定数 k_2 と BCF の間には下図の回帰式が OECD TG305 のガイダンスドキュメントにおいて、Method 2 として報告されている。

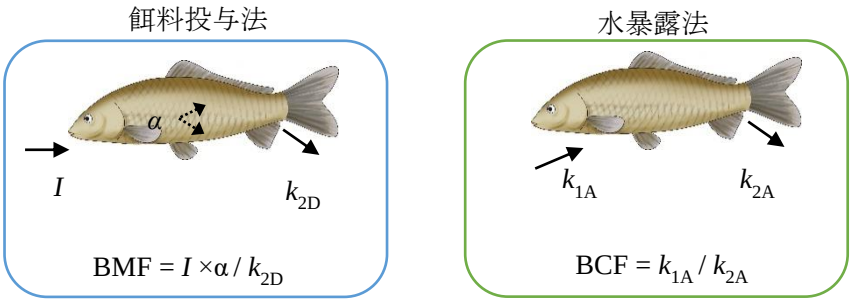


$$\log BCF = -1.2394 \times \log k_2 + 2.3706 \ (r^2 = 0.78) \qquad [式1]$$

$$\log BCF_L = -1.1892 \times \log k_2 + 2.2889 \ (r^2 = 0.77) \qquad [式2]$$

$$\log BCF_L = -1.2220 \times \log k_{2L} + 2.3935 \ (r^2 = 0.76) \qquad [式3]$$

一方、排泄速度定数 k_2 について、餌料投与法及び水暴露法から得られる排泄速度定数 k_2（それぞれ k_{2D} 及び k_{2A}）は、理論上同じである。したがって、本予測法は、k_{2D} から BCF（BCF_{Pre}）を予測する手法である。



理論上 $k_{2A}=k_{2D}$

a. 対象試験データ

「3.2. 基準物質候補の調査」における検討 2（基準物質の選定）で用いた BCF 及び BMF が既知である 11 物質について解析した。

b. 試験データの解析

上記の式 1 から 3 のうち BCF_L の予測が可能な式 2 を用いて、11 物質について餌料投与法から得られた実測 k_{2D} を用いて予測 BCF（BCF_{Pre}）を算出した。さらに、得られた BCF_{Pre} 及び水暴露法から得られた実測 BCF_M の比（BCF_{Pre}／BCF_M）を算出し、予測手法の精度を解析した。

c. 解析結果

解析結果を表 3-17 及び図 3-7 に示す。

BCF_M に対して BCF_{Pre} が過大評価（BCF_{Pre}／BCF_M が 1.2 以上）であった物質はなく、概ね良好な評価（BCF_{Pre}／BCF_M が 0.8 以上～1.2 未満）であった物質が 1 物質（Binox M）であり、Binox M 以外の物質は全て過小評価（BCF_{Pre}／BCF_M が 0.8 未満）であった。

過小評価であった物質のうち BCF_M が 5,000 L/kg 相当の 5 物質 HCB（BCF_M 27,000 L/kg）、PeCB（BCF_M 7,400 L/kg）、Musk-xylene（BCF_M 6,900 L/kg）、Solvent Blue 36（BCF_M 5,300 L/kg）及び NIP（BCF_M 4,900 L/kg）については、BCF 予測値が高濃縮性の判定基準を大きく逸脱して低く予測された。

以上のことから、Method 2 を用いた BCF 予測では、一部の物質では高濃縮性の判定基準を見誤る可能性が示唆された。

表 3-17　Method 2 による実測 BCF（BCF_M）及び予測 BCF（BCF_{Pre}）

	HCB	Binox M	PeCB	Musk-xylene	Solvent Blue 36	NIP	DNPD	TP	MXC	*cis*-DHN	*trans*-DHN	ECH
BCF_M (L/kg)	27,000 (1)	8,100 (1)	7,400 (1)	6,900 (1)	5,300 (1)	4,900 (1)	1,500 (1)	1,200 (1)	810 (1)	1,800 (1)	1,900 (1)	2,100 (1)
BCF_{Pre} (L/kg)	4,200 (0.15)	7,400 (0.91)	1,200 (0.17)	2,200 (0.32)	1,300 (0.25)	930 (0.19)	990 (0.66)	630 (0.53)	620 (0.77)	1,200 (0.65)	1,200 (0.62)	580 (0.28)

( ) : BCF_M を 1 としたときの割合

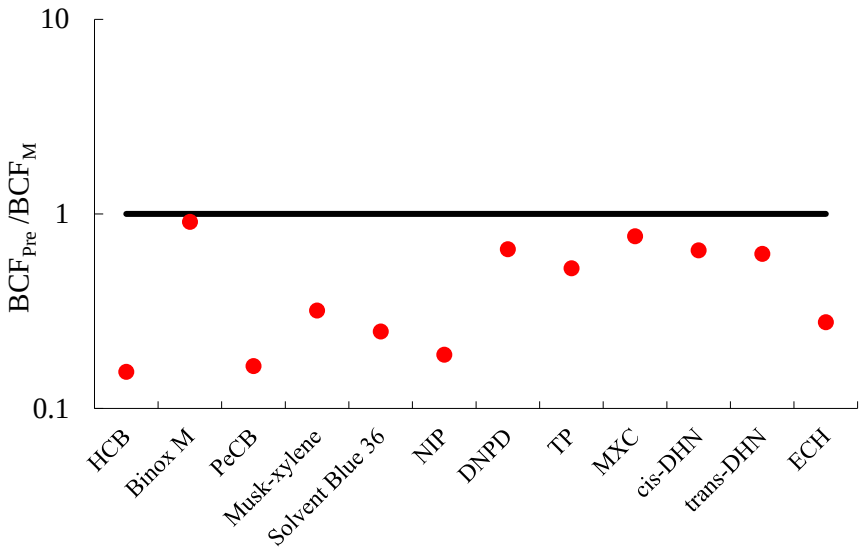
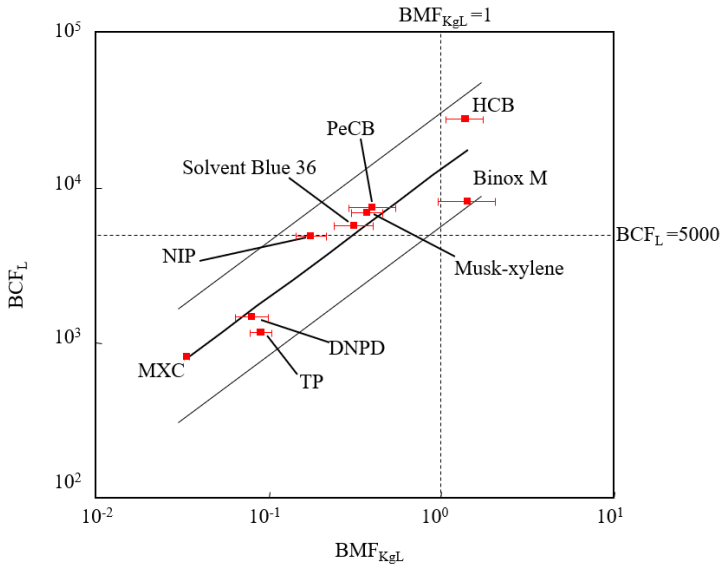


図 3-7　Method 2 による実測 BCF（BCF_M）と予測（BCF_{Pre}）

③ Method 3 を用いた BCF 予測

＜予測の原理＞

「脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数、BMF_{KgL}」と「脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した生物濃縮係数、BCF_L」間には下図の回帰式が OECD TG305 のガイダンスドキュメントにおいて、Method 3 として報告されている。つまり、餌料投与法で得られる BMF から BCF を予測する手法である。



$\log BCF_L = 0.828 \cdot \times \log BMF_{KgL} + 4.12$ ($r^2 = 0.873$)　　［式 4］

表 3-18　回帰式のための主なパラメータ

被験物質	水暴露法	餌料投与法			
	BCF_L (L/kg)	C_{food} (μg/g)	$C_{0,d}$ (μg/g)	Fish_lipid (%)	BMF_{KgL}
ヘキサクロロベンゼン（HCB）	27,000*	-	-	-	1.39
4,4'-メチレンビス（2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール）（Binox M）	8,100	95.2	7.64	4.51	1.43
ペンタクロロベンゼン（PeCB）	7,400	100	9.66	4.48	0.410
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene）	6,900	45.1	4.60	6.75	0.377
1,4-ビス（イソプロピルアミノ）アントラキノン（Solvent Blue 36）	5,300	98.1	7.17	4.84	0.316
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP）	4,900	104	5.38	5.34	0.179
N,*N*'-ジ-2-ナフチル-*p*-フェニレンジアミン（DNPD）	1,500	114	2.35	4.83	0.0802
o-テルフェニル（TP）	1,200	45.2	1.55	6.75	0.0912
メトキシクロル（MXC）	810	88.2	1.13	6.75	0.0340

*　6 試験の平均値より算出した。

BCF_L　：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した生物濃縮係数

C_{food}　：取込期間における試験餌料中被験物質濃度

$C_{0,d}$　：排泄期間開始時における魚体中被験物質濃度の外挿値

BMF_{KgL}　：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

試験魚の脂質含量を試験餌料の脂質含量で除した脂質含量補正係数（L_C）を算出し、さらに BMF_{Kg} を L_C で除した係数

a. 対象試験データ

「3.2. 基準物質候補の調査」における検討 2（基準物質の選定）で用いた BCF 及び BMF が既知である 11 物質のうち、本式に用いられていない下記の 2 物質（DHN 及び ECH）について解析した（表 3-19 参照）。

表 3-19　DHN 及び ECH の主なパラメータ

被験物質	水暴露法	餌料投与法			
	BCF_L	C_{food} (μg/g)	$C_{0,d}$ (μg/g)	Fish lipid (%)	BMF_{KgL}
デカヒドロナフタレン（DHN）	1,800 (*cis*) 1,900 (*trans*)	88.0 78.6	7.86 8.57	6.12	0.30 0.37
エチルシクロヘキサン（ECH）	2,100	72.9	15.7	6.03	0.051

b. 試験データの解析

前述の 2 物質について、式 4 を用いて餌料投与法から得られた実測 BMF_{KgL} から予測 BCF（BCF_{Pre}）を算出した。さらに、得られた BCF_{Pre} 及び水暴露法から得られた実測 BCF_M の比（BCF_{Pre}／BCF_M）を算出し、予測手法の精度を解析した。

c. 解析結果

解析結果を表 3-20 及び図 3-8 に示す。*cis*-DHN 及び *trans*-DHN については、BCF_M と比較して過大評価（BCF_{Pre}／BCF_M が 1.2 以上）であり、回帰式の 95%信頼区間の上限値以内であったが、BCF_{Pre}（4,900 L/kg 及び 5,800 L/kg）が高濃縮性の判定基準を大きく逸脱して高く予測された。

ECH については、BCF_M と比較して過小評価（BCF_{Pre}／BCF_M が 0.8 未満）であったが、BCF_M 2,100 L/kg に対して、BCF_{Pre} は 1,100 L/kg となり、比較的良好に BCF を予測することが可能であった。

表 3-20　Method 3 による 2 物質の実測 BCF（BCF_M）及び予測 BCF（BCF_{Pre}）

	cis-DHN	*trans*-DHN	ECH
BCF_M (L/kg)	1,800 (1)	1,900 (1)	2,100 (1)
BCF_{Pre} (L/kg)	4,900 (2.7)	5,800 (3.0)	1,100 (0.53)

( ) : BCF_M を 1 としたときの割合

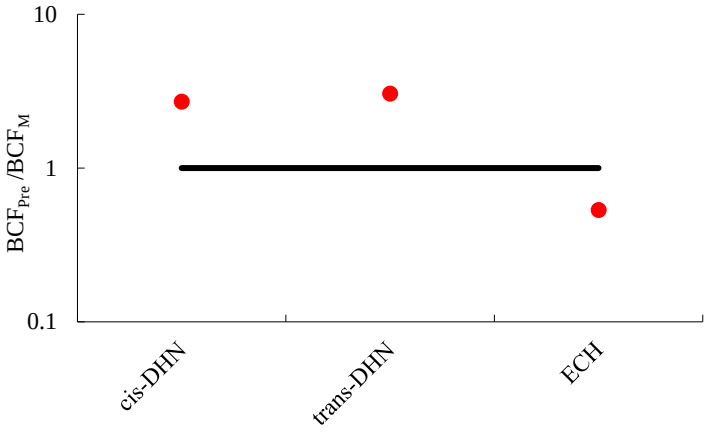


図 3-8　Method 3 による実測 BCF（BCF_M）と予測（BCF_{Pre}）の比較

④ Method 4 を用いた BCF の予測

＜予測の原理＞

水暴露法における高濃縮性の判断基準である BCF 5,000 L/kg に相当する既知の物質（ペンタクロロベンゼン：PeCB）と被験物質を混餌暴露する。本試験から、被験物質及び PeCB の排泄速度定数 k_2 がそれぞれ得られる（それぞれ $k_{2_test\ item}$ 及び k_{2_PeCB} とする）。この結果から、$k_{2_test\ item} > k_{2_PeCB}$ の場合、被験物質の BCF は 5,000 L/kg 未満（高濃縮性ではない）、$k_{2_test\ item} < k_{2_PeCB}$ の場合、被験物質の BCF は 5,000 L/kg 以上（高濃縮性である）と予測するものである。

3.5.3. 考察

Method 1 については、BCF が 5,000 L/kg 相当の物質では BCF 予測値が高濃縮性の判定基準を大きく逸脱して低く予測され、一部の物質では高濃縮性の判定基準を見誤る可能性が示唆された。しかしながら、BCF が 1,000 L/kg から 2,000 L/kg 程度の物質については、比較的良好に BCF を予測した。

Method 2 については、全 11 物質で BCF を低く見積り、さらに、BCF が 5,000 L/kg 相当の物質では BCF 予測値が高濃縮性の判定基準を大きく逸脱して低く予測され、一部の物質では高濃縮性の判定基準を見誤る可能性が示唆された。Method 2 において、全物質で BCF を低く見積った理由として、本予測法（回帰式）は、k_{2D}（餌料投与法から得られる排泄速度定）から BCF（BCF_{Pre}）を予測する手法であるが、複数の魚種の試験結果から作成されていると考えられる（データセットの詳細は不明である）。一方、本解析に用いた物質は全てコイを用いた試験結果である。コイは雑食性の魚であり、例えばニジマスと比較しても代謝能が強い（k_2 が大きい）ことが知られている。したがって、結果として BCF を小さく見積もった可能性が考えられる。本点を考慮した場合、コイの試験結果から BCF を予測する場合、Method 2 よりも、魚種間の影響を受けにくい Method 1［魚体重及び化学物質の 1-オクタノール/水分配係数（K_{ow}）等から予測する取込速度定数 k_1（k_{1Pre}）と実測の排泄速度定数 k_2 より BCF を予測］がより適当である可能性が考えられる。

Method 3 については、芳香族化合物による回帰式であり、回帰式の検証として脂肪族化合物である DHN 及び ECH のデータを取得した経緯がある。特に DHN の予測精度は安全サイドに予測するものの必ずしも良好とは言えず、脂肪族化合物は 2 物質と限定されることから、脂肪族化合物を含め、構造（物理化学性状）の異なる物質群の芳香族化合物による回帰式への適用についてはデータの補足及び検証が必要である。

以上のことから、OECD TG305 のガイダンスドキュメントで紹介されている予測式を用いる上記 3 つの評価方法では、化学物質の濃縮性を同じカテゴリー（例えば、高濃縮性あるいは高濃縮性でない）として予測できないことが懸念され、判定に用いる場合は参考情報としてその他の知見も併せて総合判断することが一案と考えられる。一方、Method 4 については、BCF 5,000 L/kg に相当する既知の化学物質（PeCB）と被験物質を混餌暴露し、両者の排泄速度定数 k_2 から濃縮性を評価する方法である。したがって、生物種や試験条件等の影響を受けやすい可能性のある餌料投与法において、BMF 以外のエンドポイントの活用可能性として、本法を適用することも一案と考えられる。

3.5.4. 専門家ヒアリング

上記の内容に基づき、下記の有識者ヒアリングを実施した。

質問内容：

OECD TG305 のガイダンスドキュメントで紹介されている餌料投与法の試験結果（排泄速度定数等）を用いた BCF 評価方法等について意見いただきたい。

① 予測式（Method 1～3）は、化学物質の濃縮性を同じカテゴリー（例えば、高濃縮性あるいは高濃縮性でない）として予測できないことが懸念されるため、判定に用いる場合は参考情報としてその他の知見も併せて総合判断することで問題ないか。

② Method 4 は、BCF 5,000 L/kg に相当する既知の化学物質（PeCB）と被験物質を混餌暴露し、両者の排泄速度定数 k_2 から濃縮性を評価する方法であり、生物種や試験条件等の影響を受けやすい可能性のある餌料投与法において、BMF 以外のエンドポイントの活用可能性について意見いただきたい。

意見①：

- それぞれ Method を十分に理解できていないが、総合的判断と言う観点であれば参考レベルが適切ではないかと考える。
- Method 1 及び 2 は排泄速度定数を利用するので高濃縮性を過小評価する可能性が否定できない。あくまで参考値と考える。
- Method 3 は過大評価になる可能性があるが、安全サイドに評価される（過小評価よりも過大評価される）のであれば良いという考えで運用すれば活用できると考える。
- Method 1 及び 2 は中濃縮性の物質の予測は良好であるが、高濃縮性及び低濃縮性の物質の予測精度は低い。よって、決定的なデータにはなり得ず、参考データになると考える。
- Method 3 は分散を無視しており本予測式を活用することは危険であると考える。
- 過小評価になる可能性があるため参考レベルと考える。なお、排泄速度定数は水暴露法と餌料投与法で理論的には同じと考えているが根拠はあるのか。

  →物質は限定されるが、BCF と BMF で排泄速度定数が変わらないことを確認しており、OECD TG305 のガイダンスドキュメントにも引用されている。（CERI）

意見 ②：

- Method 4 も BCF が 5,000 L/kg を超えるか超えないかの参考としては活用できるのではないかと考える。
- Method 4 は実測のデータがなく、活用の妥当性は不明であるが、Method 1 及び 2 と同じ傾向かもしれない。一概に比較することは難しい。
- Method 4 についても活用することは難しい。
- 参考情報として活用を検討することは適当と考える。活用の有無を検討するうえで、基準物質をペンタクロロベンゼンにしても良いと考える。

意見 ①及び②：

- 目的によるのではないか。それぞれのパラメータを利用することは賛成するが、高濃縮性の判断に利用するのは難しい。

3.5.5. 結論

上記及び専門家ヒアリングの結果から、OECD TG305 のガイダンスドキュメントで紹介されている餌料投与法の試験結果を用いた BCF 評価方法において Method 1、2 及び 3 については、被験物質の判定に用いる場合は参考情報としてその他の知見も併せて総合判断すること、また、Method 4 については、Method 1、2 及び 3 と同様に参考情報となるが、ペンタクロロベンゼンとの比較による被験物質の判定は実施しないことで合意された。

3.5.6. 参考資料

1) Guidance Document on Aspects of OECD TG 305 on Fish Bioaccumulation Series on Testing & Assessment No. 264
https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2017)16&doclanguage=en

3.6. まとめ／今後の課題

本年度の検討内容について有識者ヒアリングを踏まえた結果を以下に示す。

(1) 餌料投与法に使用する基準物質について

餌料投与法に使用されている TP（*o*-テルフェニル）は餌料中の設定濃度を高くすると、BMF が高くなること（濃度依存性）が示唆されたため、以下について検討を行った。

① TP を基準物質として用いる場合の取り扱いについて

② TP に代わる基準物質候補について

③ 基準物質の BMF のばらつきに基づく試験受入れ基準について

④ 統計学的手法を用いた判定方法の検討について

① TP を基準物質として用いる場合の取り扱いについて

餌料投与における TP の濃度依存性の要因として、TP そのものの物理化学的性状（構造上の代謝の受けやすさを含む）によることが示唆されたことから、原則、餌料投与法において TP を基準物質として使用しないこと、また、餌料中の TP 濃度は一定（100 μg/g）で実施することで合意された。

② TP に代わる基準物質候補について

TP のように餌料投与法において濃度依存性が示唆される物質の特徴として、構造上の代謝の受けやすさが考えられ、TP に代わる基準物質候補を構造上の代謝の受けやすさの指標、ヘンリー定数（前処理や餌料中での安定性）、取り扱いの容易さ等から選定することで合意された。なお、本文中に記載のとおり、構造上の代謝の受けやすさについては、条件 a）k_M<0.1、条件 b）$A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4、条件 c）$A_{_exp\ BCF}/B$ >0.4 とすることで合意された。解析の結果、全ての基準を満たしたペンタクロロベンゼン及び、本物質よりクロロ基が 1 つ少ない 1,2,3,4-テトラクロロベンゼンも候補物質とすることで合意された。

a）生体内変換速度定数（biotransformation rate constant）：k_M

b）生体内変換の有無による予測 BCF の比：（$A_{_pre\ BCF}/B$）

c）生体内変換の有無による予測 BCF の比：（$A_{_exp\ BCF}/B$）

③ 基準物質の BMF のばらつきに基づく試験受入れ基準について

餌料投与法の試験結果の妥当性の根拠として、基準物質の BMF のばらつきに基づく試験受入れ基準を検討した。基準物質の結果に基づく、試験の妥当性判断については、本文

中に記載のとおり、対照区及び試験区における基準物質の魚体中濃度について統計処理を実施し、各群の基準物質において有意差がないこと。また、各群の基準物質の魚体中濃度の変動係数（CV）が 64%（最大値／最小値 = 4.5 倍）以内とすることで合意された。ただし、基準物質の BMF のばらつきに基づく試験受入れ基準については、化審法の審査等に提出されているデータを解析に含めることや、試験条件を明確に取り決めた上で引き続き検討することで合意された。

④ 統計学的手法を用いた判定方法の検討について

本文中に記載のとおり、既報の餌料投与法における基準物質（TP）の BMF（魚体中濃度）のばらつきを基に、ベイズ統計（事後予測）による高濃縮性でない BMF の基準を検討した。その結果、ベイズ統計（事後予測）は、法規制対応には向かない手法と考えられること、及び統計解析を行う上でのデータの蓄積が十分でないことから、活用しないことで合意された。

(2) 餌料投与法における高濃縮性及びグレーゾーンの設定の考え方等について

現在の高濃縮性でない BMF の基準は、OECD TG305 のガイダンスド文書に示されている餌料投与法試験で得られた BMF より BCF を予測する方法（Method 3）の回帰式から規定されている。今後、試験データを集積し、回帰式を拡充することで餌料投与法における高濃縮性及びグレーゾーンの基準を設定することで合意され、以下について検討を行った。

① 高濃縮性及びグレーゾーンの設定（回帰式の拡充）のための被験物質について

② 高濃縮性及びグレーゾーンの設定（回帰式の拡充）のための試験条件について

① 高濃縮性及びグレーゾーンの設定(回帰式の拡充)のための被験物質について

本文中に記載のとおり、下記の条件を満たす物質を除外した物質を被験物質とすることとし、表に示す 9 物質を高濃縮性及びグレーゾーンの設定に必要な候補物質とすることで合意された。

・3 条件をいずれも満たさない物質

条件 a） k_M<0.1、条件 b） $A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4、条件 c） $A_{_exp\ BCF}/B$ >0.4

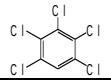
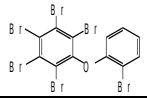
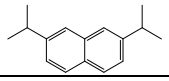
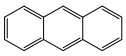
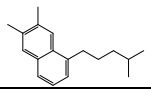
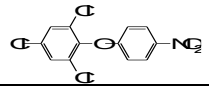
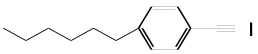
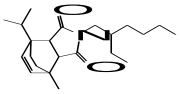
・log Pow が 8 以上の超脂溶性物質

・水溶解度 1 mg/L 以上の物質

・ヘンリー定数が 2.19×10^{-3} atm-m^3/mol（トリクロロベンゼンの値）以上の物質

・特異的な濃縮性が予想されるケイ素化合物及びフッ素化合物

高濃縮性及びグレーゾーンの設定に必要な候補物質

	被験物質	構造式
第1候補物質	ペンタクロロベンゼン	
	ヘキサブロモベンゼン	
	ヘキサブロモジフェニルエーテル	
第2候補物質	2,7-ジイソプロピルナフタレン	
	アントラセン	
	2,3-ジメチル-5-（4-メチルペンチル）ナフタレン	
第3候補物質	2,4,6-トリクロロフェニル（4’-ニトロフェニル）エーテル	
	4-シアノ-4'-ヘキシルビフェニル	
	シネピリン 500	

ただし、候補物質以外にも以下の点に考慮して、候補物質を引き続き検討することで合意された。

・相関式の拡充：BCF が 1,000～5,000 L/kg 以外の物質（BCF = 10,000 L/kg 程度まで）

・候補物質の構造の多様化：芳香族化合物以外の物質（例 脂肪族化合物）

・十分な排泄期間を得る：k_M が小さい（生物学的半減期が 7 日以上の）物質

② 高濃縮性及びグレーゾーンの設定（回帰式の拡充）のための試験条件について

試験条件については、本文中に記載のとおり、OECD TG305 のガイダンスドキュメントの Method 3 の試験条件及び経済産業省が示した「餌料投与法の試験実施に関する留意事項について」を基本とし、下表に示す試験条件とすることで合意された。ただし、餌料及び暴露方法（基準物質）については、今後の試験条件に影響するため、試験機関の意見を確認した上で検討する。なお、給餌量については、給餌量 2.5%のデータも取得し、給餌量の違い（2.5%、あるいは 3%）による回帰式への補正の程度を把握することで合意された。

回帰式拡充のために想定される餌料投与法の試験条件

試験魚	コイ（*Cyprinus carpio*）
餌料	脂質含量が 15%程度の餌料、飼料 B を候補餌料とする。
試験濃度	TP のような代謝（第I相反応によるエポキシ化）の懸念がある第 2 候補物質については異なる濃度区で、それ以外については原則 1 濃度区で実施する。
給餌量	3%（2 回に分ける）
取込期間	14 日間
排泄期間	生物学的半減期が 2 回以上得られる期間
暴露方法	ペンタクロロベンゼンを候補基準物質とし、基本的に単独暴露で実施する。
分析	5 尾 1 群の 2 群で分析
評価指標	BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

(3) 餌料投与法における BMF 以外のエンドポイントの活用可能性について

餌料投与法における判定方法として、本文中に記載のとおり、OECD TG305 のガイダンスドキュメントで紹介されている餌料投与法の試験結果を用いた BCF 評価方法（Method 1～4）について、既報のデータを用いてその有効性を検証することで合意された。検証の結果、Method 1～3 は、化学物質の濃縮性を同じカテゴリー（例えば、高濃縮性あるいは高濃縮性でない）として予測できないことが懸念され、Method 4 は実測のデータがなく、活用の妥当性が不明であるため、全ての Method については、被験物質の判定に用いる場合は参考情報（ただし、Method 4 については、ペンタクロロベンゼンとの比較による被験物質の判定は実施しない）として、その他の知見も併せて総合判断することで合意された。なお、Method 3 については、今後、試験データを蓄積することにより、回帰式の適用範囲及び精度を引き続き検証することで合意された。

Method 1：予測の取込速度定数と実測の排泄速度定数から BCF を予測する手法

Method 2：実測の排泄速度定数から BCF を予測する手法

Method 3：実測の BMF から BCF を予測する手法

Method 4：被験物質とペンタクロロベンゼンを混餌暴露し、両者の排泄速度定数を比較することから被験物質の生物濃縮性を評価する方法

<u>今後の課題</u>

・本年度の検討結果に基づき、「①試験法の部分的見直し」として、餌料投与法の試験条件（基準物質、給餌量等）を検証し、標準的な条件を検討する。

・本年度の検討結果に基づき、「②判定基準の拡充」として、高濃縮性及びグレーゾーンの設定（回帰式の拡充）のため試験データを集積する。

4. ＡＩ活用による分解性予測結果の評価への活用方策に関する検討

4.1. 実施概要

「平成３０年度化学物質安全対策（新規化学物質の審査における定量的構造活性相関（QSAR）の活用のあり方に関する調査)」にて AI 活用による分解性に係る QSAR 予測モデル（AI-QSAR）を開発した。令和元年度及び令和２年度事業において、平成３０年度の AI-QSAR モデルの分解性に関する予測精度向上等の改良を進めてきた。

本年度は、前年度までの成果を基に、AI-QSAR を通じて得られた新規化学物質の分解性に係る予測結果を化審法における評価に適切かつ効果的に活用するための課題及び具体的方策について検討を行った。

4.2. 本調査の目的

前年度までの事業において、生物化学的酸素要求量（BOD）分解度の予測のための AI-QSAR の開発に使用するデータセットとして予備検討により予測誤差が小さい物質を上位から選定することで、予測性能が向上すること等がわかった。

AI-QSAR により得られる新規化学物質の分解性に係る予測結果を化審法における評価に適切かつ効果的に活用するためには、新規化学物質の分解性評価に必要となる複数のモデルによる BOD 分解度及び分解生成物の発生に係る両予測結果を組み合わせてどのように評価に繋げていくか、推計可能な対象物質の範囲拡大と予測精度の向上を如何に同時達成していくか、AI-QSAR の予測結果を用いて汎用な環境で分解性評価が行える実運用システムを如何に構築していくかなどの課題に取り組む必要がある。

そこで、本事業では、前年度までの成果を基に、更なる予測性能の向上と円滑な実運用を図るための諸課題に対する具体的方策について、以下の項目について検討を行うとともに、その結果を取りまとめた調査報告書を作成すること目的とする。

（１）予測精度向上のための AI-QSAR 改良に係る検討
（２）分解性評価への AI-QSAR 予測結果活用に向けた検討
（３）AI-QSAR の実運用を想定した検証

4.3. 化審法において期待される予測システムからの出力

化審法における OECD TG301 相当の試験に基づく一般的な良分解・難分解判断のフローイメージを図 1 に示す。ただし、下記フローイメージは議論をするために大まかなイメージをつかむための図であり、厳密なフロー図ではない。実際には専門家判断によりこのフロートとは異なる判断が行われることもある。

下記フロー図において、BOD 分解度が 60%以上であるか、60%未満であるか、および分解生成物（1%以上の残留変化物）有無を予測することができれば、化審法における良分解・難分解判断の材料として有用な情報となりうる。そこで、BOD 分解度および分解生成物有無を AI-QSAR の出力とした。

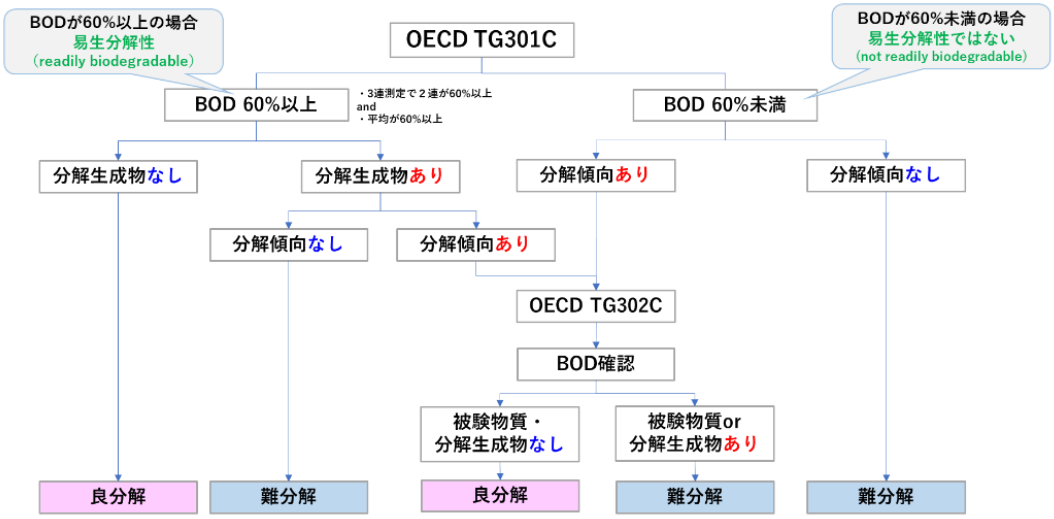


図 9　化審法における OECD TG301 相当の試験に基づく
一般的な良分解／難分解判断のフローイメージ

4.4. 使用するデータ

AI-QSAR に入力するデータは、分子それぞれの化学記述子と最安定 3 次元構造とした。数値化されたそれら入力に対して、BOD 分解度の実測値および分解生成物有無の実測結果との関係を AI-QSAR が学習する。なお、前年度において用いていた分子軌道法を用いた情報については、本年度は特許の関係で使用できなかった。

4.5. 予測精度向上のための AI-QSAR 改良に係る検討

本章では BOD 分解度 AI-QSAR および分解生成物有無 AI-QSAR それぞれについての改良に係る検討を示す。

4.5.1. BOD 分解度予測

昨年度の検討において、BOD 分解度 AI-QSAR に使用するデータセットとして予備検討を行うことで予測誤差が小さい物質を上位から選定することにより、予測性能が向上すること等がわかった。そこで、まず、化学記述子のみを用いた NN で BOD 分解度予測を行い、BOD 分解度予測誤差を算出した。次に、この BOD 分解度算出誤差を化学記述子のみを用いたＮＮで学習し、予測した算出誤差を算出誤差予測精度とした。算出誤差予測精度の高い順から 10%ずつ物質を抽出し、抽出した物質に対して各種アルゴリズムによるモデルを構築した。全物質について算出誤差予測精度が小さい上位 10%ずつを抽出し、これを学習データと未学習データに分け、「学習データを用いて学習したモデルで学習・未学習データを推算」することを 3 回繰り返した。最安定 3 次元構造のみを用いる CNN は予測性能が他と比べて低かったため、以降の検討では用いないこととした。

4.5.2. 分解生成物有無予測

NN により生成物有無を予測した結果は、生成物無の確率、生成物有の確率、として出力される。このときの予測誤差は確率 1 からの差と考えられる。昨年度の検討において、分解生成物有無 AI-QSAR に使用するデータセットとして予備検討を行い、予測誤差が小さい物質を上位から選定することにより、予測性能が向上すること等がわかった。そこで、化学記述子のみを用いた NN で生成物有無予測を行い、生成物有無予測誤差を算出した。次に、この生成物有無予測算出誤差を化学記述子のみを用いたＮＮで学習し、予測した算出誤差を算出誤差予測精度とした。算出誤差予測精度の高い順から 10%ずつ物質を抽出し、抽出した物質に対して各種アルゴリズムによるモデルを構築した。難分解物質で生成物有無が既知の物質について算出誤差予測精度が小さい上位 10%ずつを抽出し、これを学習データと未学習データに分け、「学習データを用いて学習したモデルで学習・未学習データを推算」することを 3 回繰り返した。最安定 3 次元構造のみを用いる CNN は予測性能が他と比べて低かったため、以降では用いないこととした。

4.6. 分解性評価への AI-QSAR 予測結果活用に向けた検討

良分解・難分解判断に活用するために、各種アルゴリズムから予測される BOD 分解度および分解生成物有無を統合する必要がある。そこで、まず BOD 分解度および分解生成物有無それぞれの予測において、各種アルゴリズムからの予測結果を統合する方法を提案した。さらに、統合した BOD 分解度予測および分解生成物有無予測を組み合わせて良分解・難分解判断するフローを提案した。

4.6.1. BOD 分解度予測と分解生成物有無予測の組み合わせ

BOD 分解度予測を統合した結果、および分解生成物有無予測を統合した結果をさらに組み合わせて良分解・難分解予測するフローを提案する。

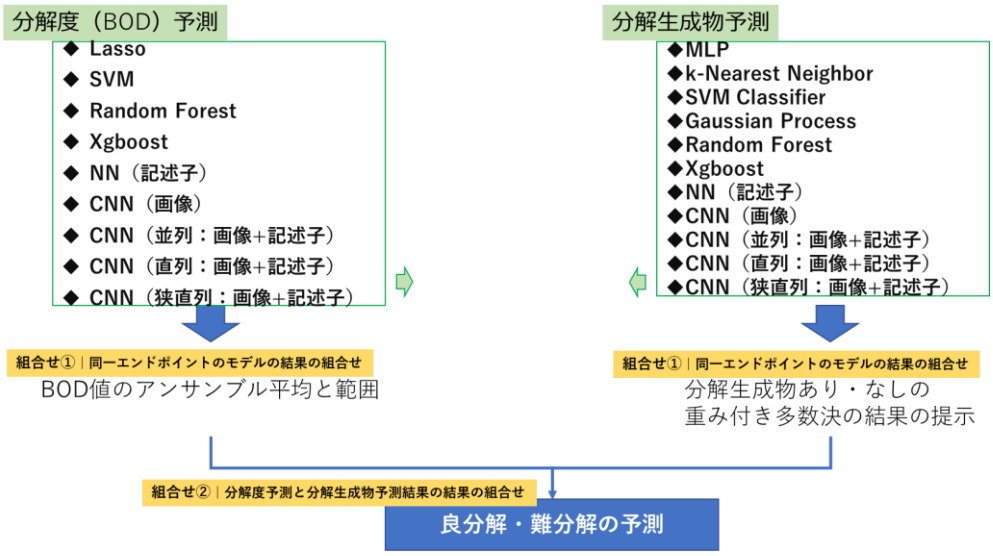
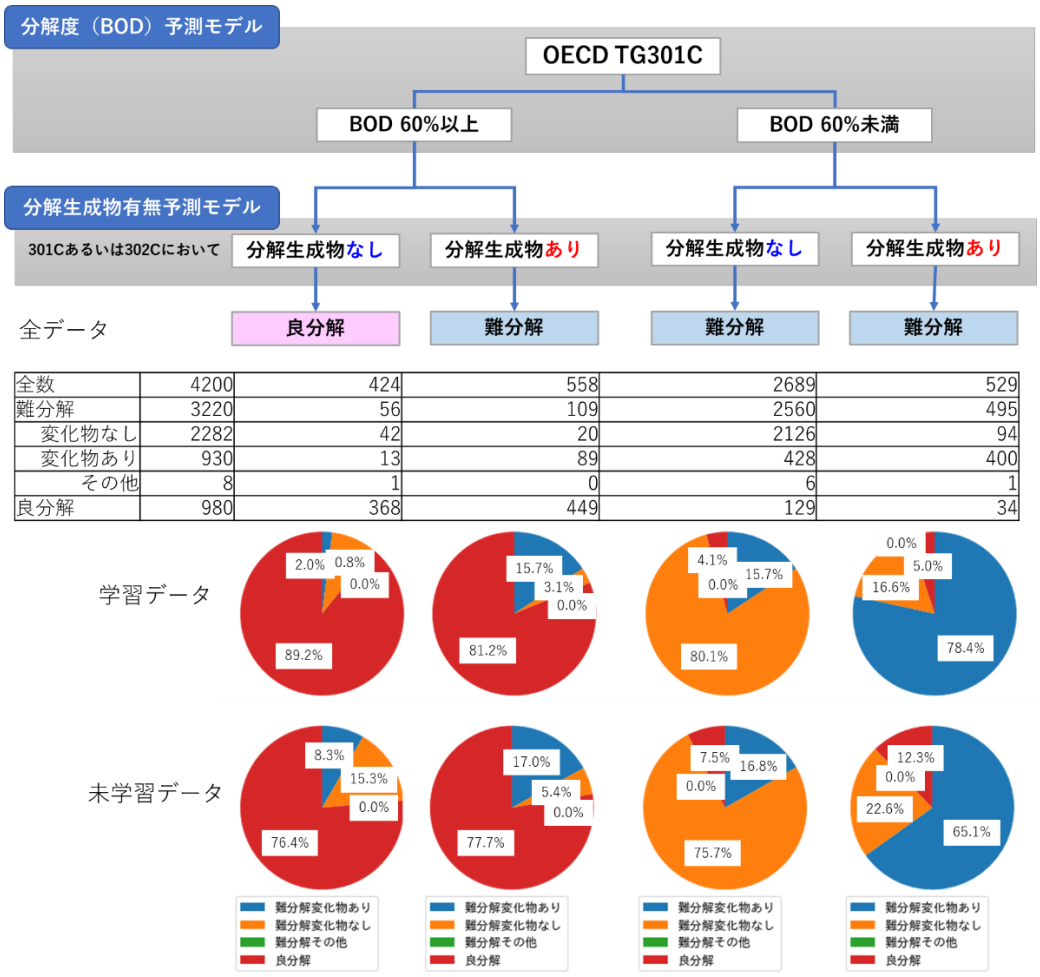


図 10　結果の組み合わせフローイメージ

図 7 に示す通り、まず BOD 分解度 AI-QSAR からの予測が 60%以上か 60%未満かで分類し、さらに生成物有無 AI-QSAR からの予測によって分類する。BOD 分解度 AI-QSAR で 60%以上の分解度が予測され、さらに分解生成物 AI-QSAR により分解生成物無と予測されれば良分解と分類し、それ以外の場合には難分解と分類する。

BOD 予測に最大値を用いた場合の分類結果を図 7 に示す。良分解物質は約 38%が良分解と判定され、難分解物質は約 98%が難分解と判定された。良分解物質と判定された物質の約 89%（学習データ）約 76%（未学習データ）が良分解物質であり、難分解物質で

分解生成物なしと判定された物質の約 80%（学習データ）約 76%（未学習データ）が分解生成物なしの物質であり、難分解物質で分解生成物ありと判定された物質の約 78%（学習データ）約 65%（未学習データ）が分解生成物ありの物質であった。BOD 分解度 60%以上で分解生成物ありと判定された分解生成物ありの物質は学習データ未学習データ合わせてわずかに約 15%であり、約 80%は良分解物質であった。良分解物質は生成物有無予測の学習に用いておらず、良分解物質の約 83% (=(368+449)/980)は 60%以上の BOD 分解度と予測していたため、良分解物質に対する分解生成物予測性能の向上が望まれる。分解生成物学習データ、未学習データともに同程度の分類性能を得た。難分解物質であるにも関わらず、良分解と分類された 56 物質については化学的に物質としての特徴を今後調査することが望ましい。



全数	4200	424	558	2689	529
難分解	3220	56	109	2560	495
変化物なし	2282	42	20	2126	94
変化物あり	930	13	89	428	400
その他	8	1	0	6	1
良分解	980	368	449	129	34

図 11　BOD 予測に最大値を用いた場合

4.7. AI-QSAR の実運用を想定した検証

開発環境は非常に高性能 CPU・GPU を搭載し、かつ大容量メモリ・記憶容量のワークステーションであるが、予測のみを行う環境においては、開発環境ほどの性能や容量を要求しないはずである。そこで、実運用を想定して予測のみを行える環境の動作確認を行った。

開発環境であるワークステーション内部に仮想環境構築アプリ Docker により仮想マシンを構成した。GPU 動作のために NVIDIA Docker サポートを追加した。仮想マシン（Docker）がハードウェアの差異、OS の差異を吸収するため、開発環境を仮想マシン内に構築することで環境間での可搬性を高めた。GPU を搭載した環境では動作したが、Nvidia CUDA で動作する GPU を利用できない環境ではエラーにより動作しなかったため、予測のみを行う環境であっても Nvidia CUDA で動作する GPU を使えることが必須要件であることがわかった。

予測環境必須要件

・NVIDIA Docker 上で tensorflow/tensorflow:latest-gpu-jupyter イメージが動作すること

・CPU: 要件なし

・GPU：（占有メモリ 8GB）1 基以上

・ドライバ：Nvidia GPU ドライバ

・メモリ：16GB 程度以上

4.8. まとめ／今後の課題

前年度までの成果を基に、AI 活用による分解性に係る QSAR 予測モデル（AI-QSAR）を通じて得られた新規化学物質の分解性に係る予測結果を化審法における評価に適切かつ効果的に活用するための課題及び具体的方策についての検討として、以下を実施した。

・予測精度向上のための AI-QSAR 改良に係る検討

予測のための入力データとして分子の最安定 3 次元構造および化学記述子を用い、予測は BOD 分解度および分解生成物生成の有無の 2 項目として、予測精度向上のための AI-QSAR 改良を行った。

・分解性評価への AI-QSAR 予測結果活用に向けた検討

BOD 分解度予測結果と分解生成物有無予測結果を用いて化審法の良分解・難分解判定に寄与するフローを提案した。4200 物質について、提案するフローに基づき難分解物質の約 98%が難分解物質と分類できた。一方、良分解物質については約 38%のみが良分解の分類となった。良分解物質の約 83%は 60%以上の BOD 分解度と予測できていたが、生成物有無予測の学習には良分解物質は用いていなかったため生成物有無予測による予測精度に課題があると考えられ、良分解物質に対する分解生成物予測性能の向上が望まれる。また、難分解物質であるにも関わらず、良分解と分類された 68 物質については生物学的化学的に物質としての特徴を今後調査することが望ましい。

・AI-QSAR の実運用を想定した検証

実運用を想定して予測のみを行える環境の動作確認を行った。開発環境であるワークステーション内部に仮想環境構築アプリ Docker により仮想マシンを構成することにより、ハードウェアの差異、OS の差異を吸収し、環境間での可搬性を高めた。GPU が搭載されていれば OS によらず動作することが確認できた。一方、GPU を利用できない環境では動作しないことが確認された。

今後の課題

・本検討で対象とした物質の領域を明らかにし、新規物質が本検討での対象領域内か否かを判定する手法を開発する。

・AI-QSAR の実運用を想定し、AI-QSAR の結果を活用する関係者との協議等により円滑に運用するための方針を決める。その際、技術的課題への対応も考慮に入れて、以下の検討を行う。

- AI-QSAR 更新（データ更新、アルゴリズム更新）の手段も踏まえ、AI-QSAR を Web サービスとして公開するか、ソフトウェアとして配布するかなど、AI-QSAR の活用方法に係る検討。
- AI-QSAR の動作において GPU を搭載した環境が現状で不可欠となっている点を見直し、利用性を高めるための技術的方策に係る検討。

IV. まとめ

WoE等の導入に向けて、化審法における分解性及び蓄積性評価において、個別物質の性状や情報の多寡等に応じた評価方法の整備に向けた検討を取りまとめることを目的として以下を実施した。

1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE の導入に向けた検討
2. 海外機関における分解性及び蓄積性評価への WoE 活用実態調査
    ① 分解性及び蓄積性評価への WoE 活用事例の海外動向調査
    ② 蓄積性評価における多用な指標の活用に向けた検討
3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討

また、WoE等による評価においては、推計結果の更なる活用も期待されている。化学物質の化学構造から分解性及び濃縮性の定性的、定量的な推計を行う手法（定量的構造活性相関（QSAR））に人工知能（AI）を採り入れ、既存のモデルでは十分な精度で推計できない物質群等の予測精度の向上を図り、予測結果を化審法の評価に適切かつ効果的に活用するための具体的方策に関する検討も行った。

1. 分解性に係る性状の判定に関する WoE の導入に向けた検討

個別物質の性状や情報の多寡等に応じた分解性評価を行うために、OECD、ECHA や EPA のガイダンス等を参考に、本年度は単一成分の有機化合物の生分解性評価のみに限定して、化審法における生分解性評価のためのマニュアル案を作成した。マニュアル案作成に際して、個別情報（実測データ、構造類似物質による類推結果、(Q)SAR モデルによる予測結果）の品質評価の方法について具体的な方法論が記載された既存ガイダンス等がなかったため、化審法におけるリスク評価等に係る各種ガイダンス等の考え方を踏襲しつつも、独自のアプローチを提案した。作成したマニュアル案については有識者ヒアリングを実施し、合意が得られた内容についてはマニュアル案に反映させた。マニュアル案の基本的な構成・流れについて有識者からの合意が得られた。また、独自アプローチを提案した個別情報の品質評価についても概ね合意が得られた。また、複数の結果を組合わせる評価の基本な考え方についても合意が得られた。

ただし、マニュアル案の全体としての実効性等の観点からマニュアル案を用いたテストケースを行い、適宜見直しを行うことが望ましいのと指摘があった。

今後の課題

・「自然的作用による化学的変化を生じにくい」への該当性を評価する際の半減期を用いた判断の方法について検討する。
・本マニュアル案を用いたテストケースを実施して、以下の項目等に関するマニュアル案の実効性等について検討するとともに必要に応じた見直しを行う。
　－個別物質の品質評価
　－(Q)SAR 結果が利用できるケース
　－信頼度の評価　等
・本年度有識者ヒアリングが実施できていないマニュアル案の内容（情報収集、構造類似物質による類推、実測データの品質評価における留意点、不確実性評価、添付資料）についてヒアリングを実施する。
・本マニュアル案において評価対象外としている以下の内容を追加する。
　-非生物的分解性の評価
　-用途や物理化学的性状の評価
　-評価対象物質の環境媒体への分布
　-反応生成物や UVCB 等の評価
・既存情報に基づく残留性評価の考え方等の新たな知見を必要に応じて導入する。

2. 海外機関における分解性及び蓄積性評価への WoE 活用実態調査

① 分解性及び蓄積性評価への WoE 活用事例の海外動向調査

化審法における分解性及び蓄積性評価への WoE 等の導入の参考にするために、具体的な情報収集や評価の方法や進め方等に関して、先行事例を参考にするため、ガイダンスを公表している欧州 REACH 規則における WoE の活用内容、評価体系及び評価プロセス等について整理した。また、またこれらの方法を実際に評価に活用している事例として、分解性及び蓄積性についてそれぞれ３つの評価事例を整理し、事例に対する有識者等へのヒアリングを行った。

REACH における SVHC 提案及び CoRAP による評価が行われている物質の中から生分解性の評価について調査した３物質のいずれも、情報の多寡に寄らず、P/vP 評価への該当性の有無が結論されていた。有識者ヒアリングの結果、分解性の事例において例示されたシミュレーション試験（TG308 等）や拡張 TG301F 等の化審法の公定法以外のデータは、

化審法の評価においても WoE 評価における参考として、特に生分解性の高次評価に利用できる可能性があることが共有された。また、非生物学的分解性のデータについても、化審法の分解性評価の WoE における参考情報として利用できることが共有された。

蓄積性についても、蓄積性について調査した 3 物質のいずれも、情報の多寡に寄らず、魚類における BCF の結果以外の BCF、BAF や BSAF を指標とした試験データや、数多くのフィールドデータが評価に活用されて、B/vB の結論が出されていた。

また、分解性及び蓄積性のいずれにおいても、実測データがない場合にはリードアクロスアプローチを用いた評価が行われていた。

なお、蓄積性評価において魚類以外の試験データを用いて蓄積性の判断を行うためには、魚類以外と魚類の蓄積性データが両方得られている物質の情報を広く収集するなど、生物の違いによる蓄積性の違いの知見等を整理した上で、そのデータの利用可否を検討する必要があることが指摘された。

今後の課題

・分解性において好気的/嫌気的等を含む試験条件の違いがある試験結果から後続評価対象物質を特定する考え方を検討する。
・適用される試験法によって分解生成物を特定すべき閾値が異なっているため、化審法でこれらの閾値が異なる結果の活用に関する考え方を整理する。
・分解度試験の結果を評価する際に評価対象となる環境における温度を考慮して温度換算を行う必要性を検討する。
・シミュレーション試験の結果は、個別の環境媒体ではなく、試験系に用いた環境媒体全体の半減期が求められていることもあることから、化審法においてシミュレーション試験結果を活用する場合、環境媒体を特定できない半減期データをどのように活用するか検討する。
・蓄積性評価において魚類以外の生物のデータを用いることを念頭に、生物種による蓄積性の違いの知見等を収集、整理する。
・分解性・蓄積性評価において構造類似物質の情報を類推に利用できる場合の基準（考え方）を検討する。

② 蓄積性評価における多用な指標の活用に向けた検討

蓄積性評価においては、さらに魚類以外の生物を用いた蓄積性評価に活用されている指標やその活用方法を把握するために多様なデータを用いて評価が行われている The 残留性有機汚染物質検討委員会 (POPRC; the Persistent Organic Pollutants Review Committee) の蓄積性評価の３つの事例を調査し、化審法の既存点検による蓄積性評価と比較検討の上、整理した。

今回調査した３つのいずれの事例においても、疎水性が高い物性あるいは生物蓄積性の機序との関連性の観点から BCF による評価が適切ではないとされていた。また、いずれの事例においても、魚類以外の生物を対象とした BMF、BAF あるいは TMF が評価に用いられており、主には複数のフィールドデータが評価に用いられていた。POPRC の専門家らの質疑に基づき整理したフィールドデータの不確実性の要因には、定常状態が達成されていないこと、摂食生態の不確実性、前駆体化合物の代謝の影響などの可能性が挙げられた。また、フィールドデータの活用について有識者などへのヒアリングの結果として、以下の意見があった。

- フィールドデータは実験室データとは異なり方法論が決まっておらず、個別のデータの信頼性等を厳密に吟味することは難しいことが想定される。個々のフィールドデータごとに評価するのではなく、得られた多数の情報のメタ解析を行う必要がある。また、マクロな視点での解析を行いながら個別データの再現性等を評価する必要がある。
- フィールドデータによる蓄積性の評価においても生物体内で物質の蓄積が平衡に達している状態のデータで判断する必要がある。フィールドデータに用いられる生物が稚魚や妊娠期・産卵期ではない成体であれば蓄積性評価に活用できるものと考えられる。
- フィールドデータ等を活用する際には分析方法が確認できることは最低限必要であり、当該生物の蓄積性に関する背景データがないと評価に活用することは難しい。

<u>今後の課題</u>

- フィールドデータを含めたメタ解析の方法を検討する。
- 実験室データにおいて背景データとして蓄積性に関するデータが取られている生物種の情報を整備する。
- 代謝の特殊性等の情報を把握して蓄積性評価に使えない生物をリストアップする。
- 対象生物の餌やライフサイクル、生物の産卵時期情報等の基礎的な生物学的情報を整備する。
- フィールドデータを評価する際に汚染由来を考慮するために収集すべき情報を検討する。

3. 難水溶性物質等の蓄積性評価の精度向上に関する検討

令和 2 年度の本事業においては、餌料投与法による試験結果などを踏まえた難水溶性物質等の蓄積性評価を適切に実施する上での課題の整理等を行い、専門家へのヒアリングにおいて「①試験法の部分的見直し」と「②判定基準の拡充」が課題に挙がり、これらの課題解決のために餌料投与法によるデータの取得の必要性が指摘された。そこで、本年度は、前年度の成果を基に、化審法における蓄積性評価の精度向上を図るための課題解決に向けた条件の抽出、具体的な対応策及び進め方について検討した。具体的は以下を実施し、有識者ヒアリングを実施した。

・餌料投与法に使用する基準物質についての検討

有識者ヒアリングの結果を踏まえ、餌料投与法に使用する基準物質の考え方（濃度設定、使用すべき基準物質等）についての方針を示すことができた。

・餌料投与法における高濃縮性及びグレーゾーンの設定の考え方等についての検討

高濃縮性及びグレーゾーンの設定の考え方について、BCF と BMF の回帰式の拡充を行うことで、餌料投与法における高濃縮性及びグレーゾーンの基準を設定することで合意され、拡充に必要な試験条件（被験物質の考え方など含む）の方針についても合意された。

・餌料投与法における BMF 以外のエンドポイントの活用可能性についての検討

餌料投与法における BMF 以外のエンドポイントについては、生物濃縮性を判断する際の参考情報とし、他の知見も併せて総合判断することで合意された。

<u>今後の課題</u>

・本年度の検討結果に基づき、「①試験法の部分的見直し」として、餌料投与法の試験条件（基準物質、給餌量等）を検証し、標準的な条件を検討する。

・本年度の検討結果に基づき、「②判定基準の拡充」として、高濃縮性及びグレーゾーンの設定（回帰式の拡充）のため試験データを集積する。

4. ＡＩ活用による分解性予測結果の評価への活用方策に関する検討

前年度までの成果を基に、AI 活用による分解性に係る QSAR 予測モデル（AI-QSAR）を通じて得られた新規化学物質の分解性に係る予測結果を化審法における評価に適切かつ効果的に活用するための課題及び具体的方策についての検討として、以下を実施した。

・予測精度向上のための AI-QSAR 改良に係る検討

予測のための入力データとして分子の最安定 3 次元構造および化学記述子を用い、予測は BOD 分解度および分解生成物生成の有無の 2 項目として、予測精度向上のための AI-QSAR 改良を行った。

・分解性評価への AI-QSAR 予測結果活用に向けた検討

BOD 分解度予測結果と分解生成物有無予測結果を用いて化審法の良分解・難分解判定に寄与するフローを提案した。4200 物質について、提案するフローに基づき難分解物質の約 98%が難分解物質と分類できた。一方、良分解物質については約 38%のみが良分解の分類となった。良分解物質の約 83%は 60%以上の BOD 分解度と予測できていたが、生成物有無予測の学習には良分解物質は用いていなかったため生成物有無予測による予測精度に課題があると考えられ、良分解物質に対する分解生成物予測性能の向上が望まれる。また、難分解物質であるにも関わらず、良分解と分類された 68 物質については生物学的化学的に物質としての特徴を今後調査することが望ましい。

・AI-QSAR の実運用を想定した検証

実運用を想定して予測のみを行える環境の動作確認を行った。開発環境であるワークステーション内部に仮想環境構築アプリ Docker により仮想マシンを構成することにより、ハードウェアの差異、OS の差異を吸収し、環境間での可搬性を高めた。GPU が搭載されていれば OS によらず動作することが確認できた。一方、GPU を利用できない環境では動作しないことが確認された。

<u>今後の課題</u>

・本検討で対象とした物質の領域を明らかにし、新規物質が本検討での対象領域内か否かを判定する手法を開発する。

・AI-QSAR の実運用を想定し、AI-QSAR の結果を活用する関係者との協議等により円滑に運用するための方針を決める。その際、技術的課題への対応も考慮に入れて、以下の検討を行う。

- AI-QSAR 更新（データ更新、アルゴリズム更新）の手段も踏まえ、AI-QSAR を

Web サービスとして公開するか、ソフトウェアとして配布するかなど、AI-QSAR の活用方法に係る検討。

- AI-QSAR の動作において GPU を搭載した環境が現状で不可欠となっている点を見直し、利用性を高めるための技術的方策に係る検討。

別添資料 1

物質の性状や情報の多寡等に応じた化審法における分解性評価の実施に関するマニュアル(案)

＝生分解性について＝

目次

はじめに 1

1．本マニュアル（案）の位置付け 1
2．本マニュアルにおける評価の流れ 2

I．化審法における分解性評価の目的 3

II．情報収集 4

1．分解性評価に関連して収集する情報 4
2．評価に利用できる情報の種類 6
3．実験データ等に関する文献データベースによる情報収集 8
(1) キーワード検索 9
(2) 検索における留意事項 10
4．類推あるいは予測による情報収集 11
4.1. 構造類似物質のデータによる類推 11
(1) 類推が可能な場合について 11
(2) 構造類似物質の検索 11
(3) 構造類似物質に関する情報収集 13
(4) 構造類似物質のデータによる類推 13
4.2. (Q)SAR やデータベースに基づく予測 14

III．個別情報の品質評価について 16

1．情報の品質評価項目 16
1.1. 信頼性評価 17
1.2. 関連性評価 18
1.3. 妥当性評価 20
2．個別情報の品質評価における留意点 21
2.1. 実測データの品質評価における留意点 21
(1) 易生分解性試験/本質的生分解性試験 22
(2) シミュレーション試験 24
(4) フィールド試験 25
(5) 機序情報 25

2.2. 構造類似物質による類推の品質評価における留意点 25
2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点 26
(1) 関連性評価 27
(2) 信頼性評価 27

IV. 情報の統合と不確実性解析 33

1. 複数の証拠の組合せによる評価の概要 33
1.1. 情報の統合 33
1.2. 情報の統合の際の留意点 34
(1) 基本的な考え方 34
(2) 実測データ 34
(3) 構造類似物質による類推データ 37
(4) (Q)SAR 予測データ 37
1.3. 不確実性評価 37
2. 評価の結論について 39
2.1. 評価目的に対する結論 39
(1)「自然的作用による化学的変化を生じにくいか？」 39
(2) 暴露評価 II 以降で使用する分解速度定数又は半減期のデータについて 40
2.2. 評価結果の要約について 48
2.3. 結論を得るために必要な情報がない場合 48
(1) 追加で要求する実測データの提案 48

添付資料 52

添付資料 1：用語集 52
添付資料 2：QMRF の項目 54
添付資料 3：生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの例の概要 56
添付資料 4：実測データの関連性評価に関わる詳細項目 67
添付資料 5：生分解性に関わる主なガイドライン試験の概要 70

はじめに

1. 本マニュアル（案）の位置付け

本マニュアル（案）は、既存化学物質の評価に適用することを想定するものする。

化学物質の環境中における分解は、非生物的分解と微生物による生物的分解（以下、生分解とする）とに分けられる。さらに非生物的分解は光分解、加水分解、他の化学物質による酸化などによるものがある。また、生分解は、好気的な分解と嫌気的な分解に分けられる [1]。

図表-1　分解性の評価項目及び本マニュアルの対象

分解の種類		
非生物学的分解	加水分解	本マニュアルの対象外
	光分解/光変換	
	酸化	
生物学的分解（生分解）	**好気的分解**	**本マニュアルの対象**
	嫌気的分解	

■ **本年度のマニュアル（案）は**

・図表-1における生分解性が中心（非生物学的分解性は対象外）

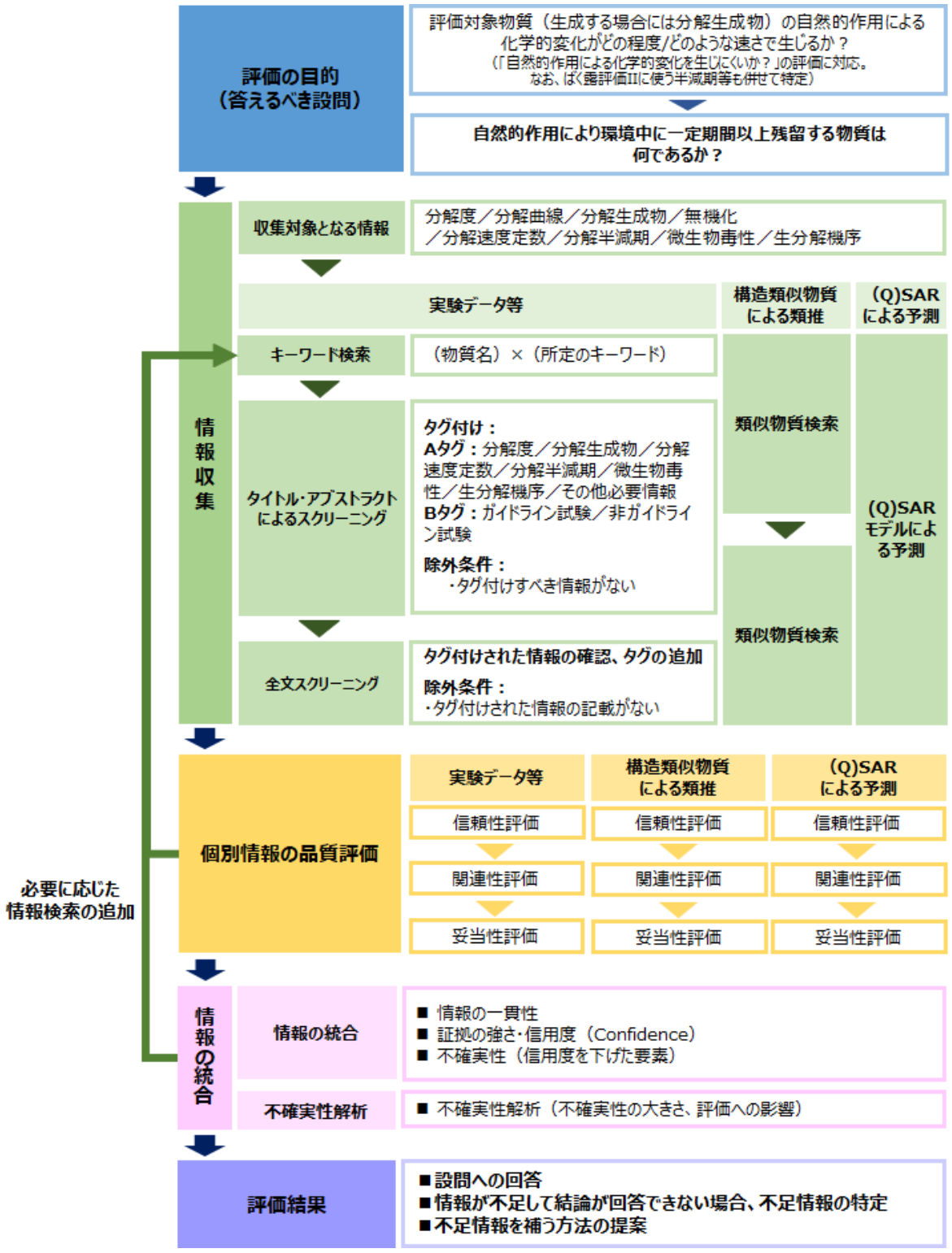
・単一成分の有機化合物を評価対象（単一成分以外の反応生成物やUVCB物質[1]等は対象外）

・用途情報の収集、物理化学的性状データの収集・評価、環境媒体への分布情報の収集・評価には言及しない。

[1] Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials の略

2. 本マニュアルにおける評価の流れ

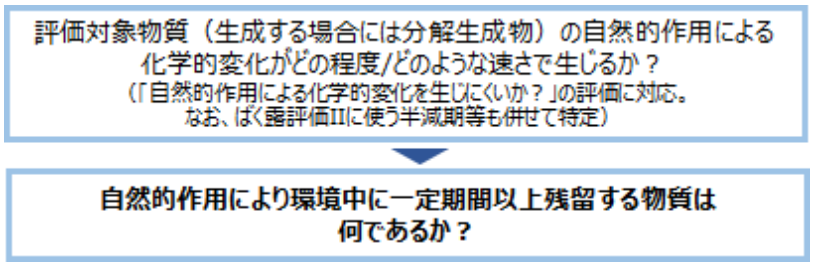
本マニュアルにおける評価の流れを図表-2 に示す。



図表-2　本マニュアルにおける評価の流れ

I.化審法における分解性評価の目的

化審法における分解性評価は、図表-3 に示すように、化審法における「自然定期作用による科学的変化を生じにくい[2)]か?」に対応する評価として、「評価対象物質（生成する場合には分解生成物）の自然的作用による化学変化がどの程度/どのような速さで生じるか?」という設問に回答するための評価を実施する（暴露評価 II で使用する半減期等が必要な場合にはこれらも併せて特定）。最終的に「自然的作用により環境中に一定期間以上残留する物質は何であるか？」という設問への回答を得ることが評価の目的となる。



図表-3　化審法における分解性評価

最終的な評価結果には、以下を含める；

・各評価目的に対する評価の結論

・不確実性のある要素

また、各設問に対する回答を得るため評価が行えない場合には、以下を含める；

・評価に不足している情報（情報ギャップ）

・新たに情報（データ含む）を得るための方法あるいは試験戦略の提案

2）化審法の逐条解説によると「化学的変化を生じにくい」性状が「難分解性」であり、『現在、微生物等による化学物質の分解度試験の結果により、自然環境中において容易に分解しない性質を有することを判断することが原則とされている。「化学的変化を生じにくい」程度については、専門家の意見や国際的な動向等も踏まえ、運用において妥当な判断基準が定められるべき性質の事柄であり、本法には詳細な基準は規定されていない。』とされている。

II.情報収集

1. 分解性評価に関連して収集する情報

化審法における分解性評価において収集対象となる情報を図表-4 に示す[2、3]。

図表-4　化審法における分解性評価に関連して収集対象となる情報

項目		情報の主な利用目的			備考
		評価すべき媒体の検討	生分解性試験法選択の妥当性検討	その他	
化学構造		－	－	- 化学物質の特性把握 - 生分解性試験における ThOD[3]等の計算 - QSAR 等への入力	
用途情報	一般	○	○	- 暴露量の推定[3]	#1
	排出量/時間、排出率	○	－		#1
	物質の放出パターン	○	○		#1
物理化学的性状	沸点	○(大気)	○	－	#1
	蒸気圧	○(大気)	○	－	#1
	ヘンリー定数	○(大気)	○	－	#1
	対水溶解度	○	○	－	#1
	オクタノール/水分配係数（logPow）	○	○	－	#1
	有機炭素補正土壌吸着係数（Koc）	○(大気中ダスト、土壌)	－	－	#1
	バッチ平衡法を用いた吸脱着 [3]	○(土壌)	－	－	#1
環境媒体への分布情報		○	－	－	#1
加水分解性		－	－	- 非生物学的分解性 - 分解速度 - 分解半減期	#1
光分解性／光変換	UV スペクトル				
	OH ラジカルとの反応性				
	硝酸ラジカルとの反応性				
	オゾンとの反応性				
易生分解性		－	－	- 分解度・無機化 - 分解生成物	
本質的分解性		－	－		

[3] ThOD：理論的酸素要求量（Theoritical Oxigen Demand）

項目		情報の主な利用目的			備考
		評価すべき媒体の検討	生分解性試験法選択の妥当性検討	その他	
シミュレーション試験		–	–	- 分解速度 - 分解半減期	
野外実験データ		–	–		
その他の試験	嫌気的分解性	–	–		
	海洋生分解性試験	–	–		
環境中挙動に関わる情報		○	–	—	
分解速度/半減期		–	–	- 暴露量の推定[3]	
モニタリングデータ		–	–	- 環境中での残留性	
微生物への毒性/阻害性		–	–	- 試験条件の妥当性	
分解機序情報		–	–	- 分解経路の推定 - 分解生成物の推定	

#1：本マニュアルにおいて情報収集の方法及び評価の方法は扱わない

2. 評価に利用できる情報の種類

評価に利用できる情報には、図表-5 に示す実測データと予測データの 2 種類の情報があり、情報収集に際しては、これら 2 種類の情報を収集対象とする必要がある。評価に利用できる情報には、化審法におけるスクリーニング評価及びリスク評価（1 次）評価 I において収集されている情報も含まれる。

図表-5　評価に利用できる情報の種類

<table>
<tr><th colspan="3">評価に利用できる情報の種類</th><th>情報源の種類</th></tr>
<tr><td rowspan="4">(1) 試験や実験により実測された評価対象物質のデータ（実測データ）</td><td>① 化審法おけるデータ[4]</td><td>・実験データ</td><td rowspan="5">a. 化審法におけるスクリーニング評価及びリスク評価（1次）評価Iで収集された情報・文献
b. 化審法におけるスクリーニング評価及びリスク評価（1次）評価Iの情報収集源における更新情報（ある場合）及びそれらの情報（データ）に引用されている文献
c. 文献データベースによる検索による情報</td></tr>
<tr><td>② 上記①以外のガイドライン試験によるデータ</td><td rowspan="2">・実験データ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">③ ガイドライン以外のデータ</td></tr>
<tr><td>・フィールドデータ
・モニタリングデータ</td></tr>
<tr><td>(2) 評価対象物質の予測データ</td><td colspan="2">① 構造類似物質による類推
② (Q)SAR あるいはデータベースに基づく予測</td></tr>
</table>

図表-5 に示す情報源の種類の「b.」は、「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」及び「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス I. 評価の準備 Ver. 1.0」に示された分解性情報を得るための情報源（図表-6）に基づき情報を収集する。

[4] 判定に用いられたデータ、国による試験データ、事業者より報告されたデータがある[15]。

図表-6「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」及び「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスⅠ. 評価の準備 Ver. 1.0」における分解性情報を得るための情報源

1. 化審法の新規化学物質の審査や既存点検等による生分解試験結果及び事業者より報告された分解性に係る試験結果等
2. Hazardous Substances Data Bank (HSDB)
3. NIST Chemistry WebBook
4. Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals
5. Handbook of Environmental Fate and Exposure
6. Handbook of Environmental Degradation Rates
7. European chemical Substances Information System (ESIS)
8. OECD : SIDS Initial Assessment Report
9. US／HPV チャレンジプログラム
10. Japan チャレンジプログラム
11. 既存化学物質安全性点検報告書（化審法データベース：J-CHECK)
12. (独) 製品評価技術基盤機構：「化学物質の初期リスク評価書」
13. (財) 化学物質評価研究機構(独) 製品評価技術基盤機構：「化学物質有害性評価書」
14. 環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価」
15. WHO/IPCS：「環境保健クライテリア(EHC)」
16. WHO/IPCS：「国際簡潔評価文書(CICAD)」
17. ATSDR (米国毒性物質疾病登録局)：「Toxicological Profile」
18. EU ECB (European Chemicals Bureau)：「リスク評価書(EU Risk Assessment Report)」
19. Sigma-Aldlich 試薬カタログ
20. EU ECHA (European Chemicals Agency)：Information on Registered Substances
21. EU ECB (European Chemicals Bureau)：International Uniform Chemical Information Database (IUCLID)
22. Biocatalysis/ Biodegradation Database（無償）http://eawag-bbd.ethz.ch/ [3]
23. OECD QSAR Application Toolbox

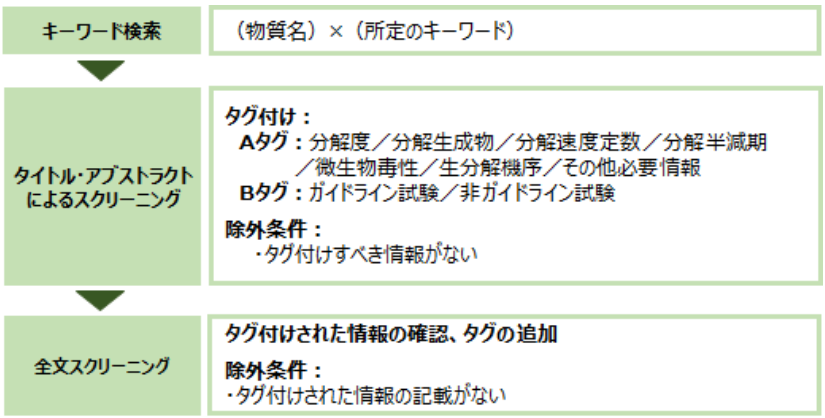
3. 実験データ等に関する文献データベースによる情報収集

図表-5 に示す情報収集源の「c.」の文献データベースによる情報検索の方法を以下に示す。

図表-7 に示す文献検索戦略に基づき、図表-4 の「収集対象となる情報」に示す情報を収集する。

まず、所定のキーワードを用いて文献データベース等に対するキーワード検索を行う。収集した各情報について、タイトル及びアブストラクトによるスクリーニングにより情報のタグ付けを行う[4]。この際、タグ付けすべき情報がない場合には、当該情報を除外する。このスクリーニング作業により選択された情報について、全文スクリーニングを行う。この工程では、タグ付けされた情報の有無を確認し、必要に応じて、追加のタグ付けを行う。タグ付けされた情報の記載がない場合、当該情報を除外する。除外する理由がない場合には、品質評価の対象となる。

なお、個別情報の品質評価や情報の統合等により、追加での情報検索が必要となった場合、適切なキーワードを設定した上で同様のプロセスで文献検索を行う。



図表-7　文献検索戦略

(1) キーワード検索

①検索対象データベース等

文献等の検索に用いるデータベースの候補を図表-8 に示す。

図表-8　候補となる検索対象データベース

データベース名	包含される内容	使用が明記されているガイダンス等
Agricola（https://agricola.nal.usda.gov/）	米国農務省による国立農学図書館のオンラインデータベース	[5]
Current Contents Connect（https://clarivate.com/ja/solutions/current-contents-connect/）	学術情報源の速報ツール	[5]
CiNii（https://ci.nii.ac.jp/）	邦文の情報収集のため	
ProQuest（https://www.proquest.com/）	米国 ProQuest 社が提供する総合データベースで論文の他に学位論文（修士及び博士論文）、調査レポートなどが含まれる	[5]
PubMed（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/）		[5]
Scopus（https://www.elsevier.com/ja-jp/solutions/scopus）	Elsevier が提供する抄録及び文献データベース	[5]
Web of Science Core Collection[5]		[5]
農薬抄録及び評価書等（http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/）	独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が掲載する評価済農薬の農薬抄録及び評価書	

②検索条件

文献データベースによる情報検索では、実験データの収集を目的とする。

物質名に関する語句[5]	● 評価対象物質の CAS No.を用いて、Registry®により物質名の Synonym を検索する。 ● CAS No.を含む synonym を「OR」でつなぐ。 例：(1,4-dioxanne OR Dioxyethylene-ether OR p-dioxan OR 1,4-dioxacyclohexane OR diethylene-dioxide OR diethylene-ether OR dioxanne OR dioxane OR 1,4-dioxan OR 1,4-dioxane OR 1,4-dioxano OR 123-91-1 OR Dioxano OR p-dioxane OR 1,4-diethylene-dioxide)
生分解性に関連する語句[5]	例：“biodegradability” OR “biodegradation” OR “bioisomerization” OR “biotransformation” OR “dechlorination” OR “degradation” OR “dehalogenation” OR “fate” OR “persistence” OR “sediment” OR “sludge” OR “soil” OR “volatilization” OR “waste” OR “wastewater” OR ((“concentration” OR “concentrations” OR “evaporation rates” OR “reaction” OR “sorption”) AND (“aquifer” OR “atmospheric” OR “water”)) OR ((“destroy” OR “destroyed” OR “destroys” OR “destruction” OR “removal” OR “remove” OR

[5] 包含されている情報：https://clarivate.com/ja/solutions/web-of-science/

	“removed” OR “removes”)
検索期間	● 国内外において評価対象物質について生分解性を含めた詳細な情報検索が行われた評価書等がある場合には、当該評価書発行年の３年前（あるいは当該評価書において検索域に明示がある場合にはその年）以降を調査対象期間とする。 ● 国内外において評価対象物質について生分解性を含めた詳細な情報検索が行われた評価書等がない場合には、検索期間の設定は行わない。

(2) 検索における留意事項

評価の透明性を担保するために以下の項目について記録を残すこととする。

- 検索を実施した日
- 検索キーワード
- 検索結果

4. 類推あるいは予測による情報収集

試験を実施せずに生分解性に関わる知見を得る方法として以下の方法がある。

- 構造類似物質のデータによる類推
- 定量的構造活性相関（(Q)SAR）による予測

これらの手法は、実測データが少ない場合、実測データがばらつく場合、実測データが判断基準に近い場合等に適用するものとする。

上記の方法は「類似性の原則（Chemical similarity principles ; 類似の物質は類似の生物学的活性を有するとの仮説）に基づいている [6]。このため、構造類似物質による類推や(Q)SAR による予測では、予測対象物質と類推に用いた物質あるいは予測に用いた(Q)SAR 予測モデルの構築に使用された物質群[6]との類似性の評価が重要になる点に留意されたい。

4.1. 構造類似物質のデータによる類推

(1) 類推が可能な場合について

生分解性評価においては、主に以下の場合に類推が可能な場合がある [7]。

- 評価対象物質と類似物質が、酸とその塩（金属塩、アンモニウム塩）の関係にあるもの
- 以下の観点による類似物質が複数あり、内挿（挟み込み）による類推が可能と考えられるもの

分子構造による要因		物理科学的性状による要因
・基本骨格が類似、かつ ・官能基が類似、かつ ・置換基の位置 が類似	×	・対水溶解度が類似、かつ ・水中安定性が類似（例：水中で安定、加水分解により生成する物質が共通）

(2) 構造類似物質の検索

構造類似物質の検索に利用できると考えられるデータベース/ツールの例を図表-9 に示す。

図表-9 のうち、優先順位 1 としているデータベース/ツールには、化審法の生分解性評価に利用してきたデータ（OECD ガイドラインに準拠し、GLP に準拠して取得されたデータ等）が収載されている。また、特に分解生

[6] 予測に用いた(Q)SAR 予測モデルの構築に使用された物質群に予測対象物質と類似した物質が含まれているかが重要となる。

成物の生成の有無に関する知見については突出していることから優先順位 1 としている。また、優先順位 2 としているデータベース/ツールについては、構造類似物質による類推においては構造が類似しているだけでなく、類似していると考えられた物質に妥当性のある実験データがなければ類推が行えないことから、構造類似物質及び生分解性に関わる実験データを同時に検索できるツールといて優先度を上げている。優先順位 1 及び 2 以外のツールは、これらの 2 つのツールによる検索において参照物質が得られない場合に利用するものとする。

図表-9　構造類似物質を検索するデータベース／ツールとその優先順位

優先度	データベース/ツールの名称	概要
1	NITE が所有する生分解性データベース（非公開）	- 既存点検や新規化学物質の情報が含まれる - なお、未公表の新規化学物質が構造類似物質として該当する場合には、当該新規化学物質の構造の公表は行わない。
1	化審法データベース J-CHECK https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/top.action?request_locale=ja	- 化学物質安全性点検結果等が検索可能
2	OECD QSAR Application Toolbox[7]（以下 OECD Toolbox）	- OECD 加盟国等から、インベントリーは様々なデータベースの提供を受けて開発された類似物質に基づき予測を行うことを支援するためのツール。 - 検索によりヒットした物質に実測データがある場合、詳細の確認が可能であり、情報源も掲載されている。 - 年に 1 回程度更新される。
2	Ambit http://cefic-lri.org/toolbox/ambit/	- 欧州で開発されたツールで、REACH 登録データが搭載されている。
2	Analog Identification Methodology (AIM) Tool https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/analog-identification-methodology-aim-tool	- 類似物質検索を行うためのダウンロード可能なツール - 検索結果には分解性に限らず実測データへのリンクがある
—	NITE-CHRIP https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop	- 「拡張検索」機能により部分構造検索、類似度検索が可能
—	ChemID Plus https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/	- 構造類似性検索、部分構造検索、塩物質の検索等が可能
—	PubChem https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi#	- 「Draw structure」機能を使用することにより、構造類似物質の検索、部分構造検索等が可能
—	Danish (Q)SAR Database https://qsar.food.dtu.dk/	- 部分構造検索、構造類似性検索が可能

[7] https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm

(3) 構造類似物質に関する情報収集

「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」及び「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスⅠ. 評価の準備 Ver. 1.0」に示された情報源に基づき、構造類似物質（参照物質）の情報収集を行う。また、「3. 実験データ等に関する文献データベースによる情報」に示す方法による情報収集を行う。なお、検索に用いるキーワードは適宜設定するものとし、検索実施日、検索キーワード及び検索結果は記録を残すものとする。

(4) 構造類似物質のデータによる類推

類推を行う場合には、評価対象物質及び類推に用いる物質の図表-10 データマトリクスを作成する。

なお、化審法において過去に審議済みの類似物質において同様の傾向が得られている場合に「良分解性/難分解性」の類推を行うことができる [7]。

**図表-10 生分解性に関する類推を行う際に作成するデータマトリクスの例*

	類推に用いるデータ①	評価対象物質	類推に用いるデータ②
構造			
CAS No.			
物質名			
対水溶解度			
水中安定性			
分解性			

* 類推に用いるデータ数に応じてカラム数を増やす

4.2. (Q)SAR やデータベースに基づく予測

構造活性相関（SAR）や定量定期構造活性相関（QSAR）は化学構造に基づき、物理化学的性状、環境中運命、(生態)毒性等の化学物質による特性を化学物質の構造及び構造に基づく情報から推定する方法である。SAR は知識に基づく情報と部分構造の有無に基づき定性的に予測する方法で、透明性が高いとされる。また、QSAR は化学構造に基づき導出された 1 つ以上の定量的なパラメータ（記述子ともいう）を用いて推定を行う統計学的なモデルである。本マニュアルでは以降 QSAR 及び SAR を合わせて(Q)SAR という。

用途別に生分解性評価に利用可能性のある(Q)SAR モデルの例を図表-11 に示す（各モデルの詳細は「添付資料 3：生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの例の概要」を参照されたい）。

(Q)SAR モデルによる予測を行う際は、図表-11 に示す必要と考えられるすべての(Q)SAR モデルで予測を行うことを推奨する。これは、相互に独立し、科学的に妥当性のある(Q)SAR モデルの結果が一致する場合、(Q)SAR による予測結果の信頼性が増すためである[20]。なお、生分解性については、我が国が取得した既存点検等のデータ（OECD TG301C）が豊富であるため、これらのデータセットを用いて開発された(Q)SAR モデルが多いが、その場合であっても各(Q)SAR モデルは利用しているアルゴリズムが異なるため、目的とする用途（エンドポイント）についての全ての(Q)SAR モデルで予測を行うことを推奨する。

図表-11 用途別に生分解性評価に利用可能と考えられる(Q)SAR モデルの例

予測エンドポイント	(Q)SAR の例	
易生分解性（分解度）の予測	● CATALOGIC 301C（BOD） ● CATALOGIC kinetic 301F（BOD） ● CATALOGIC kinetic 301B（ThOD2） ● CAGALOGIC Abiotic 301C（親化合物量）	有償
易生分解性（定性）の予測	● Danish QSAR Database（OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく） ● BIOWIN 5（OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく） ● BIOWIN 6（OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく） ● VEGA [Ready Biodegradability Model]（OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく）	無償
生分解速度/半減期	● BIOWIN 3（一時代謝物生成までのタイムスケール） ● BIOWIN 4（一時代謝物生成までのタイムスケール） ● BIOHCWIN（石油系炭化水素が対象） ● VEGA [Persistence in sediment Model] ● VEGA [Persistence in soil Model] ● VEGA [Persistence in water Model]	無償
分解生成物の予測	● CATALOGIC 301C ● CAGALOGIC Abiotic 301C	有償
	● EAWAG-BBD Pathway Prediction System	無償

	● OECD QSAR Toolbox [Microbial metabolism simulator]	
分解経路の予測	● CATALOGIC 301C	有償
	● EAWAG-Pathway Prediction System ● EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database [8] ● OECD QSAR Application Toolbox ● KEGG PathPred	無償
嫌気的生分解性	● BIOWIN 7	無償

上記に示した EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database は、ミネソタ大学の生分解/生分解データベースであり、多様な生分解による反応が収集されており、天然および合成化学物質を分解する代謝経路が示されており、予測ツールではないが、分解経路や分解生成物の推定に有用であると考えられた [8]。

また、上記には示していないが、非生物学的分解性による分解生成物を予測するツールとして Zeneth（Lhasa 社）[9] や OECD QSAR Application Toolbox 等がある。これらの予測結果は、生分解性試験は水系で行われるものが多く、加水分解によって生じる分解生成物を特定するために役立つ可能性がある。このことは Greets らの検討によっても示されている [10]。

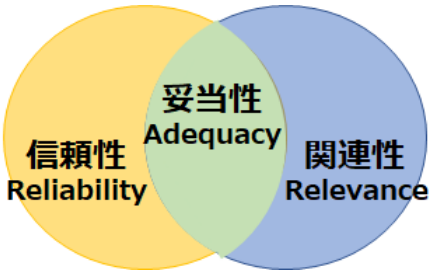
Aronson ら（2006）によると BIOWIN 3 あるいは BIOWIN 5 を用いてそれぞれ 2.3 及び 0.3 を半減期 60 日とする閾値として設定した場合、BIOWIN 3 では内部検証においては 114/143 (79.7%)、外部検証においては 53/76 (69.7%)の精度で半減期 60 日を超えるか否かを予測した。BIOWIN 5 では内部検証では 130/152 (85.5%)、外部検証では 57/76 (75.0%)と BIOWIN 3 よりも精度よく半減期 60 日か否かの予測を行うことができた [11]。このように、(Q)SAR 予測結果の活用についての新たな知見を集積していく必要がある。また、Singh ら（2021）にあるように、機械学習や深層学習を用いた生分解性に係る(Q)SAR 開発も行われており[12, 13]、適宜、生分解性評価に利用できる(Q)SAR の見直しが必要となる。

III.個別情報の品質評価について

1. 情報の品質評価項目

Klimisch（1997）らは、系統的なデータ品質の評価のために、「信頼性」、「関連性」及び「妥当性」の 3 つの要素を提案した[14]。本マニュアルにおけるこれらの要素の評価内容を図表-12 に示す。

図表-12　本マニュアルにおけるデータ品質評価の構成

用語	概説
信頼性 Reliability	標準化された試験方法への準拠を評価する観点を中心に評価する [1]。具体的には標準試験法での要求事項に関する記載の有無とする。 化審法におけるスクリーニング評価等で採用されている信頼性評価の方法により評価する。
関連性 Relevance	当該データが評価目的のためにどの程度適切かという観点を中心に評価する [1]。具体的には、ガイドライン試験以外を評価対象とする可能性もあることから、当該情報が評価対象物質の生分解性に関わる測定（予測）指標の測定系として適切であるか？を中心に評価する。
妥当性 Adequacy	評価における情報の有用性に関する観点であり、信頼性及び関連性評価の結果に基づいて判断するものである。妥当性のイメージを以下に示す。  例えば、信頼性が高くとも、関連性がないデータは評価には利用できない。 また、信頼性が多少低いデータであっても関連性が高い場合には他の情報との組み合わせにより評価に利用できることがある。

1.1. 信頼性評価

信頼性の評価については「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第１版】」で採用されている信頼性ランクの考え方を基本的に踏襲する [15]。

なお、信頼性ランクが「3（信頼性なし）」と判断されたデータについては、以降の評価を行わない。「信頼性あり」となる構造類似物質による類推結果に付与する「2B」、(Q)SAR による予測結果に付与する「2C」についての評価の詳細は「2.2. 構造類似物質による類推の品質評価における留意点」、「2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点」をそれぞれ参照されたい。

図表-13 信頼性ランク及び信頼性の考え方

信頼性ランク		信頼性の考え方
信頼性あり	1A	● 化審法通知の試験法またはOECDテストガイドライン、及びそれに準じた試験法であり、GLP準拠のデータ あるいは ● 化審法の判定結果を導くために直接的に使用されたデータ
	1B	● 化審法通知の試験法またはOECDテストガイドライン、及びそれに準じた試験法であるが、GLP準拠でないまたはGLP準拠が不明なデータ
	2A	● OECDテストガイドライン及びそれに準じた試験法と完全には一致していないが、専門家により科学的に受け入れられると判断された試験法によるデータ
	2B	● 構造類似性があると判断され、参照物質のデータが「2A」以上の結果に基づき行われた類推結果 （「III.2.2. 構造類似物質による類推の品質評価における留意点」を参照）
	2C	● 適用範囲内で予測された(Q)SARによる予測結果 （「III.2.3. (Q)SARモデルによる予測の品質評価における留意点」を参照）
信頼性なし (使用不可)	3*	● 試験等に欠陥または不適切な箇所があり、専門家により容認できないと判断されたデータ
評価できない	4A	● 試験条件及び情報源等が不明な測定データ
	4C	● 推計値に基づく推計値、または、推計条件が不明な推計値 （「III.2.3. (Q)SARモデルによる予測の品質評価における留意点」を参照）

*信頼性ランクが「3」となった場合には更なる評価は行わないものとする

1.2. 関連性評価

関連性評価は、実測データ、構造類似物質による類推及び(Q)SAR による予測のそれぞれについて設定した図表-14 a～c に示す項目に基づき評価を行う。

実測データの関連性評価の詳細評価項目を「添付資料 4：実測データの関連性評価に関わる詳細項目」に示す。

なお、情報の統合等の評価に際して留意すべき点等がある場合にはその内容について記録を残す。

**図表-14a 実験データについての関連性評価に関わる項目*

分類	評価項目
物質同定情報	1. 評価対象物質の評価に適した物質か?
試験条件	2. 物理化学的性状に基づき、実施された試験法の選択は適切か? 3. 試験条件は適切か？（植種の濃度、温度、連数） 4. 対照区の設定は適切か？ 5. 分解度の指標及び化学分析の方法（感度含む）は適切か？ 6. 使用された植種源が適切か？
結果の適正	7. 関心のある結果が報告されているか？ 8. 被験物質の特性（毒性、揮発性、吸着性等）が結果に影響を与えていないか？ 9. 被験物質以外が結果に影響を与える要素がないか？ 10. マスバランスは適切か？ 11. 結果の解析方法が適切か？

*詳細は「添付資料 4：実測データの関連性評価に関わる詳細項目」を参照

図表-14 b 構造類似物質による類推データについての関連性評価項目

評価項目
1. 類推できるエンドポイントは評価において適切か? （つまり、評価に必要な知見を与えるエンドポイントか？）

図表-14 c (Q)SAR 予測データについての関連性評価項目

評価項目
1. (Q)SAR モデル構築に使用されたデータセットはどのような方法で取得されたデータであるかわかるか?
2. 予測結果は評価に必要な知見を与えるか？

個別情報に対して実施した関連性評価項目の評価結果は図表-15 に示す考え方に従い、関連性ランクを付与する。

図表-15 関連性評価項目の評価結果に基づく関連性ランク

関連性評価項目の評価結果	関連性ランク
High の数>Mid の数	High
High の数=<Mid の数	Mid
Low がある場合	Low
Not acceptable がある	Not acceptable

1.3. 妥当性評価

妥当性は信頼性及び関連性評価の結果の組合せに基づき、図表-16 を用いて High、Mid、Low 及び not appropriate（不適切）の 4 段階で評価する。

Not appropriate は、以降の評価には用いないこととする。

図表-16 妥当性評価及びその情報の位置付け

信頼性ランク[*1,*2]	関連性ランク	妥当性ランク	位置付け
1A	High	High	この情報は、結論を導く主要な論拠に使用できる。
1B	High		
2A	High		
2B	High		
1A	Mid	Mid	この情報は、結論を導く主要な論拠に使用できる。ただし、不確実性の程度は、妥当性ランクが High よりも大きくなる
1B	Mid		
2A	Mid		
2B	Mid		
2C	High	Mid’	妥当性ランクが High や Mid になる結果がなく、妥当性ランクが Mid’の複数の結果が同じ方向の結果を示す場合に、結論を導く主要な論拠に使用できる。
2C	Mid		
4A	High	Low	この情報は、結論を導く主要な論拠には使用できず、サポート情報となる
4A	Mid		
1A	Low		
1B	Low		
2A	Low		
2B	Low		
4A	Low		
2C	Low		
4C	High	Low’	
4C	Mid		
4C	Low		
1A	Not acceptable	Not appropriate	評価には利用できない
1B			
2A			
2B			
2C			
4A			
4C			

*1：信頼性ランクが3（信頼性なし(使用不可)）となった場合、関連性等の更なる評価対象外となる

*2：Cは(Q)SARによる情報を意味する

2. 個別情報の品質評価における留意点

2.1. 実測データの品質評価における留意点

生分解性の試験法は、以下の 3 つのタイプに大別できる [16]。

- 易生分解性に関する試験（e.g. OECD TG 301 series, OECD TG 306, OECD TG 310 and enhanced ready test)
- 本質的生分解性に関する試験（OECD TG 302 series)
- 分解及び変換に関するシミュレーション試験（surface water, sediment or soil)

易生分解性及び本質的生分解性に関する試験は、一般的にはスクリーニングレベルの試験と位置付けられ、シミュレーション試験は分解反応速度、分解半減期、無機化の情報、非抽出性残留物（NERs（non-extractable residues））及び分解生成物を評価できる、とされている [16]。

易生分解性試験：

OECD TG301 シリーズ（301A~301F）、TG310 及び海水を用いる TG306 がある。分解は溶存有機炭素量（DOC）、CO_2あるいは生物学的酸素要求量（BOD）によって決定される。これらの指標は、一般に、無機化を測定し、微生物増殖率が 30-40%と仮定した（理論的酸素要求量（ThOD）または理論的発生二酸化炭素（$ThCO_2$）の）60%、あるいは DOC 除去では 70%がパスレベルとして設定されている [16]。一方、一次分解や代謝物形成を評価するためには、親化合物の化学分析等が使用でき[16]、化審法おいて要求されている TG301C 相当あるいは TG301F 相当の試験は、これらの化学分析が必須となっている [17]。

本質的生分解性試験：

本質的生分解性に関する試験は、生物学的な分解性の示唆（分解の可能性があるか否か）を得るために有用なスクリーニングレベルの試験である [16]。本質的生分解性試験は易生分解性試験と類似しているが、試験物質濃度に比べ、微生物濃度が高い点に特徴がある [16]。

実験データについての「添付資料 4：実測データの関連性評価に関わる詳細項目」の品質評価を行う際の留意点を以下に示す。

(1) 易生分解性試験/本質的生分解性試験

①試験法の適性

生分解性に関わるガイドライン試験には多様な種類があるが、被験物質が分布すると考えられる環境媒体における生分解性が評価できる試験法であることが望ましい。また、被験物質の物理化学的性状に応じて適用性が異なる（「添付資料 5：生分解性に関わる主なガイドライン試験の概要」参照）。具体的には、難水溶性、高揮発性、あるいは高吸着性の物質に対する適用性である [18]。

これらを評価するためには、対水溶解度、沸点、蒸気圧、ヘンリー定数、オクタノール/水分配係数（logPow）、吸着係数（Koc）等を参照する。

なお、一般論として、UVCB にはガイドライン試験は適用できない [3]。また、無機物の場合、易生分解性試験は適用せず [3]、加水分解試験を行う。

②試験期間

易生分解性試験の場合：

- ✓ 試験期間が 28 日間。ただし、少なくとも 3 つの測定系において生分解性曲線がプラトーに達した場合には、28 日以内に試験を終了できる。
- ✓ 生分解性が開始されたが 28 日目までにプラトーに達しなかった場合、28 日間を超えて試験されることもある。
- ✓ 易生分解性試験においては、TG301C 以外の 301 シリーズの試験において、10days-window は生分解性の程度が 10%に達する時点から 28 日目までに終了しなければならないとされている。しかし、10days-window が得られない場合も多いため、10days-window の情報は参考情報として扱う [CERI, 2020]。

本質的生分解性試験の場合：

- ✓ 試験が長引くと微生物の状態が悪くなる可能性があるため、試験は 60 日間以内に終わらせなければならない [3]。

③微生物への毒性

- ✓ 被験物質による微生物への毒性は OECD TG209（活性汚泥呼吸阻害試験）等の結果を利用できるが、生分解性試験で用いられる活性汚泥と異なることには注意が必要である [CERI, 2020]。
- ✓ ガイドラインによっては、微生物への毒性が懸念される場合に、「被験物質＋基準物質」系を設けることができる。この「被験物質＋基準物質」系を加えることで、基準物質系の分解の阻害を確認でき、微生物への毒性が評価できることがある。
- ✓ また、上記のような追加の系がない場合には、試験物質を含まない微生物含有ブランク群と試験物質を含む群の基礎呼吸量の比較により微生物への毒性が評価可能な場合がある。

- ✓ なお、易生分解性試験としての他の条件が要件を満たしていれば、微生物への毒性がない濃度に被験物質濃度を低減した試験結果は受容できる。
- ✓ 完全分解（分解による無機化）され、分解生成物が生じない場合には、微生物への毒性は評価結果に影響しない。

④微生物の種類

- ✓ 純粋培養データの使用–純粋培養、単一種または種の混合物を使用した研究から得られた情報は、持化審法における生分解性評価において単独で使用することはできないが、捕捉的な情報として使用できる [16]。

⑤難水溶性の場合の留意点

難水溶性の生分解性試験の場合、以下の点に留意する必要がある。以下は、難水溶性物質の易生分解性を評価する方法（OECD 301 シリーズおよび OECD 310 試験）に基づくものであるが [19]、この内容は他の生分解性試験にも同様に適用できる [3]。

- 試験中に様々な形態の攪拌を用いることができるが、過熱、過剰な泡立ち、過剰なせん断力が生じることを避ける必要がある。
- 溶媒を使用する場合、微生物に対して毒性がなく、試験条件下において生分解性がない溶媒であり、泡立ちのない溶媒である必要がある。
- OECD TG301C 以外の試験においては、安定に分散させる乳化剤を用いることができる。ただし、微生物に対して毒性がなく、試験条件下において生分解性がない乳化剤であり、泡立たない乳化剤である必要がある。
- 固体の被験物質には固体の担体（solid carrier）を用いることは推奨されないが、油性の物質には適している場合がある。
- 乳化剤、溶剤、担体等の補助物質を使用する場合は、補助物質を含むブランクを設定する必要がある。
- 担体の使用について：担体としてのシリカゲルマトリックスの使用は OECD TG 301 の付属文書 III において好ましい選択肢とされている。

⑥試験結果

- ✓ 易生分解性試験及び本質的分解性試験、あるいはそれらに準拠して実施された試験については図表-17 に示すパスレベルを確認しているか否かを確認し、当該試験結果における分解の程度等の知見を得る。

図表-17 主要な易生分解性試験及び本質的分解性試験のパスレベル

	OECD TG	名称	生分解性の指標	パスレベル (28 日間まで)	引用
易生分解性試験	301A	DOC Die-Away 試験	DOC 除去率	≧70%	［1］図表 I-43 より
	301B	CO2 発生試験	CO_2 発生率	≧60%	
	301C	修正 MITI 試験（I）	BOD 除去率	≧60%	
	301D	クローズドボトル試験	DO、BOD 除去率	≧60%	
	301E	修正 OECD スクリーニング試験	DOC 除去率	≧70%	
	301F	マノメトリック呼吸試験	BOD 除去率	≧60%	
	310	ヘッドスペース試験	CO_2 発生率	≧60%	
本質的分解性試	302A	Modified SCAS 法	DOC 除去率	≧20%：本質的分解性 ≧70%：完全な生分解性あり	［1］図表 I-44 より
	302B	Zahn-Wellens/EMPA 法	DOC または COD		
	302C	Modified MITI (II)法	BOD 除去率		

⑦その他の試験条件：

- ✓ 試験区の連数／対照区の連数
- ✓ 追加の測定項目（DOC、Biomass growth、炭素収支等）

(2) シミュレーション試験

原則として、評価対象物質の半減期を得るに、適切な環境媒体であり、環境における現実的な条件で実施されたシミュレーション試験の結果が適切である [16]。このような試験は、生物学的及び非生物学的分解のいずれも考慮できる。OECD TG307、TG308 及び TG309 では環境中で想定される試験対象物質の分布、一次あるいは完全分解、吸着挙動及び分解経路（分解生成物）を含む知見が得られる[16]。報告されるエンドポイントには、試験系に含まれる環境媒体における一次または究極分解速度、分解半減期または dissipation 半減期がある。また、マスバランスの知見も得られる[16]。シミュレーション試験は、実施可能な場合には、放射標識体を用いることが望ましい[16]。オプションとして、系全体の無機化速度を測定できる。非抽出物残留物を分析する際の抽出方法や抽出溶媒について説明が必要である[16]。

(4) フィールド試験

- フィールドデータは実験室での試験と異なり、実際の自然環境下での物質の分解についての知見が得られる。最も大きな利点は、実験室での試験では微生物の活性が期間延長に伴い抑制されるために実施できない、数年間単位の長期間にわたる試験が実施できる点である。
- フィールド試験は幅広い環境因子の変動により、制御できない部分があることに留意が必要である。

(5) 機序情報

構造類似物質が同じメカニズムで分解されることが知られている物質場合もあるが、一方で、密接に関連した類似体であっても、異なる生分解経路が存在し得ることも知られているため、評価対象物質において当該機序による生分解性が起こるかについては慎重に判断する必要がある。

2.2. 構造類似物質による類推の品質評価における留意点

類推による結果の品質を評価のうち、信頼性評価のために、以下の評価を実施する。以下の全てが満たされた場合、信頼性ランク「2B」を付与する。

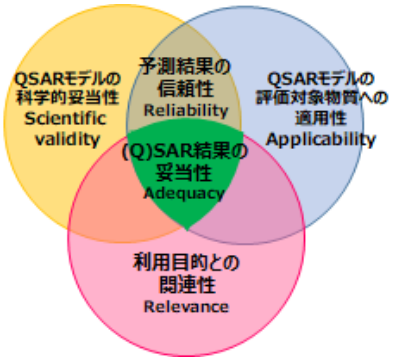
- 図表-10 に示したデータマトリクスの情報を参考に、以下の観点の類似性があるか？

分子構造による要因		物理科学的性状による要因
・基本骨格が類似、かつ ・官能基が類似、かつ ・置換基の位置 が類似	×	・対水溶解度が類似、かつ ・水中安定性が類似（例：水中で安定、加水分解により生成する物質が共通）

- 酸とその塩（金属塩、アンモニウム塩）の関係に基づく類推以外の場合、内挿（挟み込み）による類推であるか？
- 類推の結果が、化審法に過去に審議済みの他の類似物質でも同様の傾向が得られているか？
- 類推の結果が、妥当性のある結果が導ける(Q)SAR モデルにおいてすべて類似の結果となるか？

2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点

(Q)SAR モデルによる予測結果の妥当性評価は、「利用目的との関連性」、「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」及び「(Q)SAR モデル予測対象物質への適用性」の 3 つの観点の評価により行う [20]。これら 3 つの観点と妥当性の関係性を図表-18 に示す。



図表-18 (Q)SAR における科学的妥当性、適用性、関連性、信頼性及び妥当性の関係 [20,21]

OECD が行政利用を目的とした(Q)SAR モデルの検証について図表-19 に示す 5 つの原則（以下、「(Q)SAR 検証原則」という）を定めている[22]。本マニュアルでは(Q)SAR 検証原則の内容に基づき、信頼性評価及び関連性評価を行うものとする（図表-20）。

図表-19 OECD (Q)SAR モデル検証の原則 [22]

原則	概要
原則 1：エンドポイントの定義	(Q)SAR モデルによって予測できるエンドポイントを明らかにする。 モデル構築に使用されたデータセットが取得された方法などに依存する。
原則 2：曖昧さのないアルゴリズム	(Q)SAR モデルのアルゴリズムの透明性を担保するために、予測に使われているアルゴリズムや記述子等の説明。
原則 3：適用範囲の定義	信頼性をもって予測できる範囲を明らかにする。
原則 4：適合度、頑健性、予測性の適切な評価	内部検証による適合度及び頑健性の評価、並びに外部検証による予測性の評価。
原則 5：可能ならば、メカニズムに関する解釈	記述子とメカニズムの関係等に関する説明。

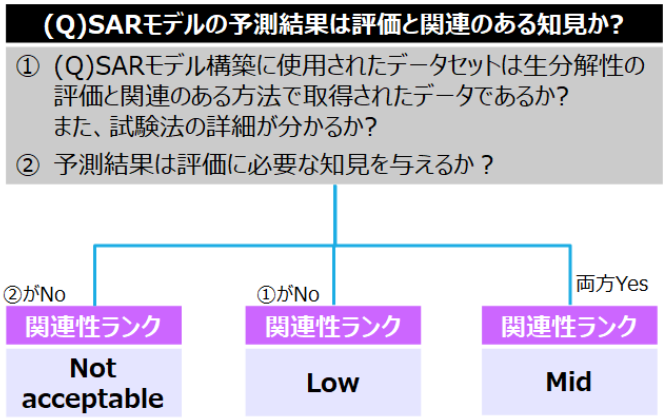
図表-20 (Q)SAR 予測結果の品質評価の考え方

	評価内容概要	関連する(Q)SAR 検証原則
関連性評価	利用目的との関連性	エンドポイント（原則 1 に関連）
信頼性評価	(Q)SAR モデルの予測対象物質への適用性	適用範囲（原則 3 に関連）
	(Q)SAR モデルの科学的妥当性	エンドポイント（原則 1 に関連） アルゴリズム（原則 2 に関連） 適用範囲（原則 3 に関連） 適合度、頑健性、予測性（原則 4 に関連） メカニズム（原則 5 に関連）

(1) 関連性評価

①利用目的との関連性

利用目的との関連性については、個別情報の品質評価における「関連性評価」に該当するものとし、図表-21 の内容に基づき評価する。

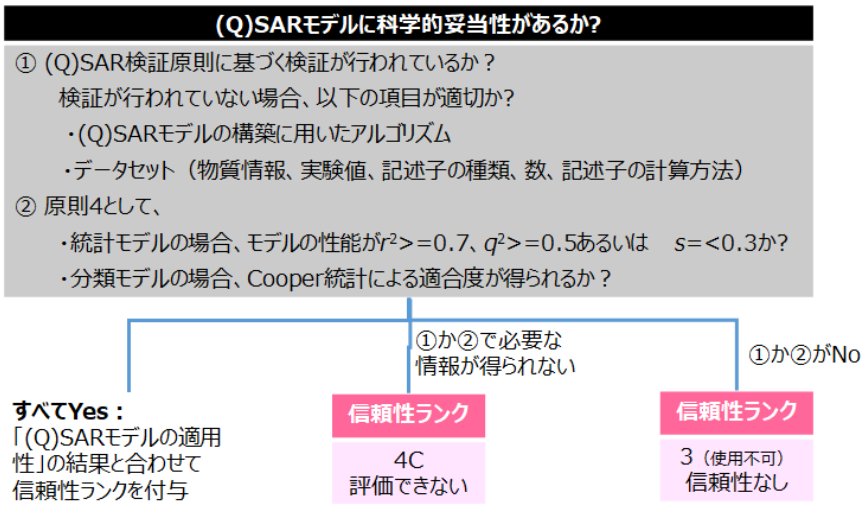


図表-21　関連性評価としての「利用目的としての関連性」の評価方法

(2) 信頼性評価

① (Q)SAR モデルの科学的妥当性[20]

(Q)SAR モデルの科学的妥当性は図表-21 に基づき評価する。



図表-22　信頼性評価の一貫としての「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」の評価方法 [4、20、21]

1)(Q)SAR 検証原則に基づく検証が行われているか？

(Q)SAR 検証原則に基づく検証が行われている場合、OECD QSAR モデル検証原則に従った評価が行える QSAR Model Reporting Format（QMRF）に基づく文書化がされていることが望ましい[8] [22]。(Q)SAR モデルの(Q)SAR 検証原則に基づく検証が行われていない場合、検証が可能な情報（データセット、アルゴリズムの詳細）に基づき評価する必要がある。なお、検証が行われていたとしても、その結果が適切であるか評価する必要がある。以下に(Q)SAR モデルの科学的妥当性を評価するための留意点等を示す。

a.エンドポイントについて（原則 1）

- 予測により得られるエンドポイント（指標及び単位（例：BOD(%)））が明確である必要がある。具体的には(Q)SAR モデル構築時に用いられた従属変数（目的変数）である。
- 上記の情報が得られないまたは不明の場合、信頼性スコアは「4C（評価できない）」とする。

b.アルゴリズムについて（原則 2）

- 統計ベースの(Q)SAR モデルの場合、アルゴリズムの評価には以下の内容が必要である。
  ・(Q)SAR モデルの構築に用いたアルゴリズム（記述子の選定方法含む）
  ・データセット（物質情報、実験値、記述子の種類、数、記述子の計算方法）
- 知識ベースの(Q)SAR モデルの場合、以下の内容が必要である。
  ・(Q)SAR モデル内の警告構造（部分構造）の数
  ・警告構造を選定した方法
- 上記の情報が得られないまたは不明の場合、信頼性スコアは「4C（評価できない）」とする。

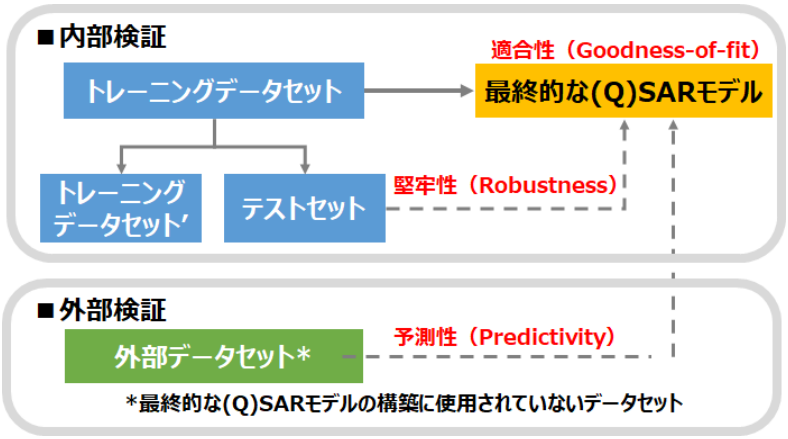
c.適用範囲について（原則 3）

- 適用範囲の評価方法が明確になっている必要がある。
- 適用範囲の評価方法が明確になっていない(Q)SAR モデルの場合、「III.2.3. (2) ②(Q)SAR モデルの適用性」に示す方法に基づき、(Q)SAR モデルの予測結果が適用範囲内の予測であるかを確認する必要がある。

[8] QMRF は JRC's (Q)SAR Model Database (QMRF Inventory) [https://jeodpp.jrc.ec.europa.eu/ftp/jrc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/QSARDB/LATEST/qsardb.html]に QMRF があることが望ましい。また、(Q)MRF はモデル開発者によって作成されていることが望ましい。

d.適合性、頑健性及び予測性について（原則 4 に関連） [20]

本項では(Q)SAR モデルの統計学的な検証結果が必要となる。具体的には、図表-23(Q)SAR モデルの構築に使用するトレーニングデータセットを用いた内部検証の結果として得られる適合度及び頑健性、並びにモデル構築に使用されていないデータセット（外部データセットあるいはテストデータセットと呼ばれる）を用いた外部検証の結果として得られる予測性によって評価する。



図表-23 適合性、堅牢性及び予測性

適合性、頑健性：

回帰モデルの場合：

- 適合性は、r^2（相関係数）で表され、1 に近い程、適合性がよい。また、s（標準誤差）は小さい程良い。その他によく使われる指標として MSE（Mean Square error）がある。これは、エンドポイントの実測値と予測値の差に基づき計算されるため、この値は実験データにおける誤差と直接比較できる[21]。
- 頑健性の評価に最も広く用いられている方法は交差検証である。その他に、ブートストラップ法、Y-スクランブリング法[9]等がある。
- 頑健性評価の方法について記載されている必要がある（例：Leave-one-out 交差検証）。
- r^2<0.7、q^2<0.5 あるいは s>0.3 は(Q)SAR モデルの性能が低い可能性を示唆しており[4、20]、信頼性スコアは「 3 」とする。ただし、予測対象とするエンドポイントの本質的な変動が大きい場合はこの限りではない（本質的変動が大きいと r^2 が低くなるため）。

[9] トレーニングデータセットの独立変数をサンプル間でシャッフルすることにより、あえて整合性のないデータセットを作成して(Q)SAR モデルを構築することによりオーバーフィット

- 頑健性の評価が行われていない場合には、外部データを用いた外部検証による予測性の評価が必要である。
- オーバーフィットしたモデルではないか？（(Q)SAR モデル全体の評価として、実験系での標準誤差 *s* とモデルによる予測結果の標準誤差 *s* を比較した際、予測結果の *s*<実験系の *s* となっていないか？あるいは Y-スクランブリング法等による検証結果に基づき評価する）[21]

分類モデルの場合：

- 分類モデルの場合の適合度は Cooper 統計によるパラメータが用いられる。なお、分類結果だけでなく、警告構造などが用いられている場合、生分解性機序に資する知見があることから、分類モデルについては、特定の性能基準を設けない[21]。
- 分類モデルにおいては、当該知見を得るために使われたデータ数が少ない場合、オーバーフィットになっている可能性がある[21]。

予測性：

- 予測性は(Q)SAR 構築に使用していないデータセットを用いた外部検証によって評価する。
- 内部検証による頑健性及び外部検証による予測性が評価されていることが望ましいが、ただし、一般に、データの数が少ないなどの理由により外部検証が行えない場合がある。そのため、外部検証による予測性の評価が行われない場合には、内部検証による頑健性の評価が必要である。

e.可能な場合、メカニズムの説明（原則 5）

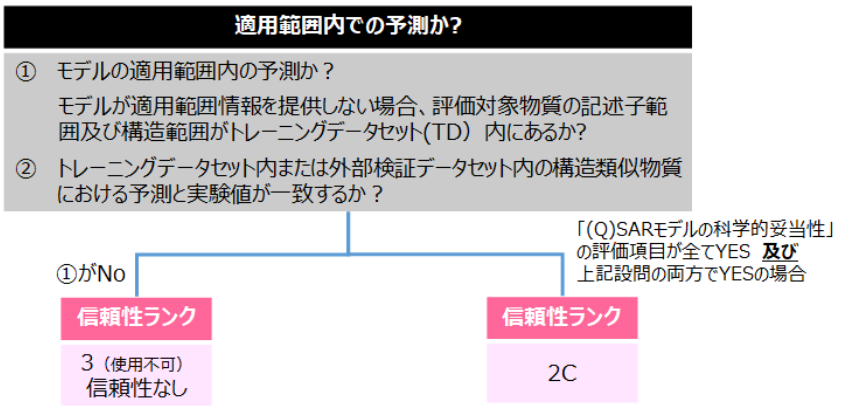
メカニズムの説明は、可能な場合に、モデルで使用されている記述子と予測されたエンドポイントの間の関係を推論することで、予測の信頼性の信頼度が増す。

②(Q)SAR モデルの適用性

(Q)SAR モデルの適用性は、個別情報の品質評価における「信頼性評価」に相当する。

(Q)SAR モデルによる予測結果が当該(Q)SAR モデルの適用範囲内の予測結果であることは、予測結果の信頼性評価において非常に重要である [21]。

(Q)SAR モデルの適用範囲は、(Q)SAR モデルに使用された記述子の範囲、トレーニングデータセット内に含まれる構造フラグメントの範囲、可能な場合にはメカニズム及び代謝範囲に基づき決定される[18]。そのため、予測結果が適用範囲内での予測であるかについては、図表-24 に示す内容に基づき評価する [21]。なお、適用範囲を定義する方法は単一ではなく、絶対的なものはない [21]。



図表-24　信頼性評価としての「(Q)SAR モデルの適用性」の評価方法

1)(Q)SAR モデルの適用範囲内での予測か？

図表-24 に示した「(Q)SAR モデルの適用範囲内での予測か？」については以下に示す観点を考慮する。なお、(Q)SAR モデルが適用範囲内の予測であるか否かの情報を提供しない場合、(Q)SAR モデル構築に使用されたトレーニングデータセット等を入手し、評価する必要がある。この評価が行えない場合、品質評価項目である信頼性評価の信頼性スコアは「4C」となる。

記述子による適用範囲（統計モデルの場合）：

- トレーニングデータセットに含まれる物質の記述子の範囲に評価対象物質の記述子が入るか？
- なお、記述子は正規分布していることが想定されるが、記述子の分布に異常がある場合は予測の適性を欠く可能性があるため、偏りがある場合には説明が必要である。
- 知識ベースの予測の場合、記述子の範囲は適用外となる

構造フラグメントによる適用範囲：

- 評価対象物質の（部分）構造（例：官能基あるいは意味のある構造フラグメント）がトレーニングセットに含まれるか？
- 評価対象物質にトレーニングデータセット内に含まれない部分構造あるいはフラグメントがあるか
- 評価対象物質に、トレーニングデータセットに含まれる物質の最大値よりも多くの構造フラグメントがあるか？

可能な場合には、メカニズム及び代謝による適用範囲：

- メカニズムや代謝による適用範囲の評価は、トレーニングセットにおけるメカニズムや代謝の情報が不足していることにより、一般に困難なことが多い。
- 予測の信頼性評価において重要な意味を持つため、評価が可能な場合には実施すること。

従属変数の範囲：

- (Q)SAR モデルによる予測結果がトレーニングセットにおける従属変数の範囲内であるか？

その他の留意事項：

- トレーニングデータセットのデータ取得に使われた試験法において制約（例：難水溶性物質、揮発性物質あるいは吸着性物質）がある場合、その制限に該当する評価対象物質の予測は誤っている可能性がある。
- 殆どの(Q)SAR モデルは有機化合物を対象に開発されているため、イオン化する物質（例：塩、弱酸性あるいは弱塩基性物質）、高分子量物質（例：ポリマー）、加水分解物質（エステル、カルバメート）、界面活性剤（例：親水性頭部を持つ炭化水素鎖）および異性体（例：立体異性体、トートマー）等に対応していない可能性がある [21]。そのため、予測を行う際には予測対象とする構造が当該(Q)SAR モデルでの予測が可能であるかを確認する必要がある。

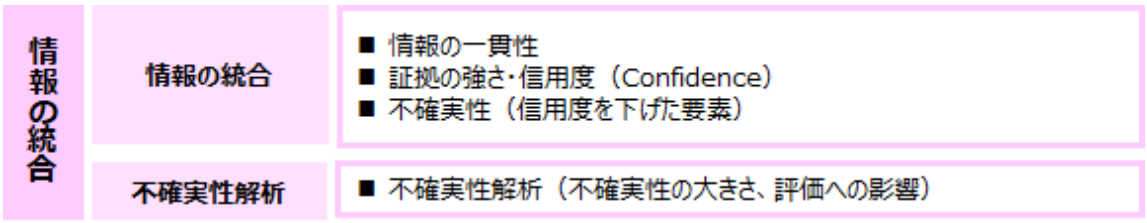
2)トレーニングデータセット内または外部検証データセット内の構造類似物質の(Q)SAR 予測結果と実験結果が一致するか？

- トレーニングデータセットあるいは外部検証データセット内に評価対象物質と類似した物質がある場合、類似物質の実測データと当該(Q)SAR 予測モデルの結果が一致しているか確認する [21]。これにより、類似物質における(Q)SAR モデルの正確さを推定できる。
- トレーニングデータセット内の類似物質の探索を実施する(Q)SAR ツールもあるが、この機能がないツールもある。その(Q)SAR ツール内に類似物質探索機能がない場合には、トレーニングデータセットを入手した上で、類似物質検索を行う必要がある。類似物質の検索に際しては、類似性検索や部分構造検索等が利用できる。

IV.情報の統合と不確実性解析

1. 複数の証拠の組合せによる評価の概要

情報の統合と不確実解析の概要を図表-25 に示す。



図表-25　情報の統合と不確実解析の概要

1.1. 情報の統合

情報を統合する際に考え方は「IV.1.2.　情報の統合の際の」に示す。

妥当性が High、Mid、Low となった個々の情報に対して、生分解性評価としての情報の統合を行う。
具体的には、以下の観点について評価し、統合する。

・情報の一貫性
・証拠の強さ
・不確実性

情報の一貫性

「情報の一貫性」では、他の情報と比較した個々の結果との整合性（一貫性）を確認する。一貫性がある場合、何の結果について一貫性があるのか明らかにした上で「一貫性あり」とする。一貫性がない場合には、「一貫性なし」とし、その理由について考察する。

証拠の強さ（信用度 Confidence）

証拠の強さ（信用度 Confidence）は結論を導く際に使用した情報の妥当性ランクの範囲に基づき適用し、図表-26 に示す段階で表す。

不確実性

「不確実性」では、信頼度を下げた要素として、個々の情報から得られた結果に含まれる不確実性を明らかにする。

図表-26 情報の統合による証拠の強さの考え方 [23]

個々の妥当性ランクの範囲	重み付け（信用度）	説明	評価に利用できる範囲
High のみ	強い（Strong）	重要な情報の欠落がない 複数の一貫した証拠がある	主要な結論を導くことができる
Mid-Hih	中程度-強い （Moderate-Strong）		
Mid のみ	中程度（Moderate）	情報の一部に欠落があるが 複数の一貫した証拠がある	
Mid’ のみ	中程度’（Moderate‘）	(Q)SAR による 複数の一貫した証拠がある	サポート情報になる。ただし、専門家判断により主要な結論を導ける場合がある。
Low-Mid’	弱い-中程度’ （Weak-Moderate‘）		
Low	弱い（Weak）	複数の一貫した証拠があるが、 重要な情報の欠落がある	サポート情報になる
—	証拠の重み付けができない	・評価に適した情報がない ・異なる情報において結果の齟齬があり、理由が説明できない	不可

1.2. 情報の統合の際の留意点

(1) 基本的な考え方

- 妥当性が高い実測の結果は、予測/類推結果より優先する。ただし、結果が矛盾する理由については考察する [2，3]。

(2) 実測データ

- 同じ種類の複数の試験結果があり、結果が解離している場合、試験濃度及び植種源、試験デザイン等の違いの要因について言及・考察する[2]。
- スクリーニング試験の結果は、被験物質の毒性作用のために陰性となることもあるが、低濃度の被験物質を用いたシミュレーション試験では、環境中での分解のより現実的な推定値が得られることもあることに留意すべきである[3]。 十分に報告されていないデータ、あるいは標準的でないデータ(混合ま

たは純粋培養を用いた生化学的研究など)を判断する際には、データの利用可能性を最大化するために、以下の情報について考察する[3]；

- 植種源の供給源と密度（量）。理想的には、これは工業用地から採取すべきではなく、密度は易生分解性試験と同等でなければならない。
- 植種源の前処理
- 試験に用いる被験物質、その純度及び濃度
- 試験目的（例：分解能のある微生物の分離、生分解経路の決定等)
- 測定指標（例：親化合物、DOC、BOD、またはCO2の発生）及びその値
- 試験期間

1)易生分解性試験

- 矛盾した結果がある場合には、試験条件（植種源、被験物質濃度）及び試験デザインの違いを考察する [3]。
- 易生分解性試験は実環境よりも濃い濃度で実施されるスクリーニング試験である。易生分解性試験は使用する植種源、試験濃度、その他プロトコルの違い等により、同一物質の試験結果であったとしても結果が大きくばらつくことがある [3]。
- 易生分解性は試験条件が厳しいため、易生分解性にならないことが直ちに環境中で分解しないことを示唆するものではない [16]。これは高濃度による試験により微生物への毒性がある場合等があるためである。

2)本質的性分解性

- 易生分解性試験のパスレベルを満たさない場合に追加で実施される可能性がある試験である。これらの試験結果は、分解の可能性（本質的な分解性）を確認するための試験である [3]。

3)シミュレーション試験

- EHCA のガイダンスでは、TG314 シリーズ（下水道や下水処理場を経て地表水中の混合区域に至る物質の運命を確認するシミュレーション試験）の結果の活用に際しては、さらなる議論が必要とされている [3]。また、TG314 シリーズは、環境中(自然の地表水、底質、土壌中)での分解を反映した試験ではなく、結論を導く証拠のひとつにはなるが、その結果のみで生分解性についての結論ができるわけではない点に留意が必要である [3]。

4)その他の生分解性試験：

- 嫌気性生分解性試験、海洋性分解性試験、シミュレーション試験、フィールド試験、モニタリングデータの結果は、原則として、単独で結論を導くことはできない（他の結果との組合せによる結論、あるいはサポートデータとしての利用は可能）[2，3]。ただし、用途に応じて適切と判断できる場合にはこれらのデータを単独の結論を導くことに利用できる（例：船底塗料用途における海洋生分解性試験）。

嫌気的生分解性試験

- 嫌気的生分解性試験結果の活用については、評価対象物質の物理化学的性状等から判断して、嫌気的環境（底質等）に分布する可能性がある場合には嫌気的生分解性試験の結果を底質における分解性評価を行う情報のひとつとして利用できる可能性がある。
- 嫌気性分解研究から得られたデータは、持続性評価内で単独で使用できないが、サポート情報とすることができる [16]。

海洋生分解性試験

- 海水中の物質の分解は、活性汚泥や下水処理水等の淡水での試験より遅いのが一般的である。これは、存在している微生物の多様性が低く、量が少ないためである（微生物の多様性と量：活性汚泥＞河川＞河口＞海水）[3]。
- 海水中の生分解性に関する OECD TG 306 シリーズの結果は、易生分解性の指標とはみなされず、「海洋における生分解性の知見を得るために使用される」試験とされている [TG306]。
- TG306 は海水中に既に存在する微生物以外の菌が添加されておらず、被験物質濃度は海水中に存在する濃度に比べ、はるかに高い濃度であるため、TG306 は易生分解性試験でも海洋環境を模した試験のいずれにも該当しない [3]。
- TG306 にはクローズドボトル法及び修正 OECD スクリーニング試験が含まれ、28 日後（クローズドボトル法）または 60 日後（修正 OECD スクリーニング試験）で得られた TG306 の結果において、>60%の ThOD または>70%の DOC 除去は、海洋環境中での最終的な生分解の可能性を示すものと考えられ、易生分解性の判定基準を満たす可能性が高いという証拠の一部とみなすこともできる。20%を超える ThOD または DOC の除去の結果は、海洋環境における一次生分解の可能性を示唆していると言える [3]。
- なお、TG306 については結果のばらつきを起こしやすく、偽陰性となることもあることから、微生物濃度を高めることや、試験期間の延長等の試験法の改定が提案されており [24]、TG306 による試験データの取り扱いには留意が必要である。

フィールド試験

- フィールド試験（例：メソコズム）から得られた結果はサポート情報として使用できる。

(3) 構造類似物質による類推データ

- 構造類似物質による類推データを用いて結論を導くことが可能である。
- 関連性のある信頼できる実測データと予測データとの間に結果が一致しない理由が見つからない場合には、通常、予測データが決定的なものであってはならない[3]。

(4) (Q)SAR 予測データ

- 通常、妥当性の高い実測の結果がある場合には予測結果よりも優先される[20,21]
- ひとつの(Q)SAR の予測結果の単独では結論を導くことはできない [2]。ただし、妥当性ランク High/Mid となる測定データがなく場合、妥当性ランク Mid'の複数の予測結果が一貫性のある結果を示す場合には、妥当性ランクを Mid として評価することが可能である。ただし、(Q)SAR 予測結果の評価への利用性についてはケースバイケースで判断する。
- (Q)SAR の結果は WoE の一部として用いる、あるいはサポート情報として用いることが一般的には推奨される[20]。例えば、GLP で実施されていない試験や受容されたテストガイドラインによる試験ではない試験による結果と(Q)SAR の結果が一致する場合である[20]。
- 品質の評価ができない予測結果を複数組み合わせたとしても、その結果単独で結論を導くことはできない[20]。
- (Q)SAR 予測結果の使用条件を満たす結果を採用しない場合は、その理由を説明する必要がある[20]。
- 妥当性のある複数の(Q)SAR 結果において、その定量的な差が小さい場合には、最も保守的な結果を選択する。一方、定量的な差が有意な場合には、最終的な評価結果に与える影響について判断する必要がある[20]。
- 定量的な(Q)SAR の予測結果の場合、行政が設けている閾値に近い結果であればあるほど、その予測は正確である必要がある。一方、全ての(Q)SAR の予測結果が行政の閾値を超えない場合、それは試験回避を支持する情報になる[20]。

1.3. 不確実性評価

- 不確実性評価においては、関連性評価において関連性ランクを下げた要因についても考慮する。
- 易生分解性試験や本質的分解性試験の試験結果に基づく評価は、実環境とは大きく異なる試験条件に基づくものであるため、実環境下での生分解性については不確実性がある。
- シミュレーション試験は以下の観点による不確実性がある

- 特定の条件を想定した実環境を模した試験法であり、当該条件以外の実環境における生分解性については不確実性がある。
- 環境媒体である接種材料および試験媒体がサンプリングされる場所によって、分解半減期が異なる。
- シミュレーション試験は取得データ数が少なく、評価への利用性について不確実性がある。

- DOC や BOD のような分解指標では、完全分解性（分解による無機化）これを評価することはできない。したがって、直接分析が行われていない物質の生分解性については依然としてかなりの不確実性がある。
- 環境中での長距離移動の可能性に関する正確な使用と排出のデータやデータがない場合にも、懸念される媒体を特定することが問題となる。そのようなデータが包括的かつ正確であれば、信頼性を高めることができる。
- (Q)SAR による予測結果は、モデル構築時に使用したトレーニングデータセットに依存している。そのため、トレーニングデータセットに使用したデータの本質的な変動が含まれている[21]。

2. 評価の結論について

2.1. 評価目的に対する結論

(1)「自然的作用による化学的変化を生じにくいか？」

本マニュアルでは生分解性のみを扱っているため、本マニュアルにおいては「自然的作用による化学的変化」を「微生物による生分解性」として評価することになる。

「「微生物による生分解性」が生じにくいか？」の評価は、図表-27 に示す考えに従い実施する。

図表-27 「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当するかを評価する考え方

易生分解性	本質的分解性	半減期	**一定期間内に分解しない** 分解生成物の有無	前回の検討結果による
≧60/70%	-	-	無し	「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当しない
40-60%	≧70%	-	無し	
40-60%	-	-	無し	
≧60/70% @28-60 日	-	-	無し	
20-40%	≧70%	-	無し	
-	≧70% @28-60 日	-	無し	
-	-	水域=5-60 日 or 土壌 or 底質＝ 20-180 日	無し	
-	20-70%	-	無し	
-	-	水域>60 日 or 土壌 or 底質> 180 日	-	「自然的作用による化学的変化を生じにくい」に該当
-	-	-	有り	

評価における留意事項；

(ア) 生分解性を評価するためのデータは、現実的な環境を反映したデータが望ましい [3]。

(イ) 評価したい環境と試験条件の類似性が最も重要 [2]。

(ウ) 評価対象とする様々な環境媒体における条件を反映していることが望ましい [3]。

分解生成物について

(エ) 分解生成物に関する情報が複数ある場合には、実験条件によらず特定された全ての分解生成物について考慮する必要がある（R3 WoE 有識者ヒアリングによる）。

(オ) 実測された分解生成物がある場合、予測された分解生成物よりも優先される。

(カ) 特定された分解生成物について、定期間以上残留するか否かの評価を行う。この評価は、評価対象物質と同様の評価により決定する。

(2) 暴露評価 II 以降で使用する分解速度定数又は半減期のデータについて

「自然的作用による化学的変化を生じにくいか」の評価への活用は議論対象。

分解速度定数又は半減期のデータは、暴露評価Ⅱ以降の環境中濃度推計等の数理モデルの入力値に用いられる。具体的には、環境媒体（大気、水域、土壌、底質）別の総括的又は機序別の生物的及び非生物的な分解の機序に係る分解速度定数又は半減期のデータの特定が必要となる。

この際、以下の情報が評価に利用し得る。

- 総括分解速度定数[10]または総括分解半減期
- 機序別の分解速度または半減期（図表-28 参照）
- (Q)SAR モデルによる推計
- 他の機序からの外挿
- 類似物質データからの推定

図表-28 環境媒体別の分解に関わる情報（[1]の図表 I-24 より）

環境媒体	収集する情報	備考
大気	・総括分解 ・OH ラジカルとの反応 ・硝酸ラジカルとの反応 ・オゾンとの反応 に関する分解速度定数又は半減期	移流、拡散、散逸、降雨及び降下による消失については調査範囲外。対流圏中における値を用いる。

[10] 総括分解の速度定数とは、分解の機序を総括した媒体中の分解速度定数の和 [1]

水域	・総括分解 ・生分解 ・加水分解 ・光分解 に関する分解速度定数又は半減期	拡散及び沈降による消失については調査範囲外。 表層水における値を収集する。
土壌	・総括分解 ・生分解（好気的） ・加水分解 に関する分解速度定数又は半減期	土壌間隙空気中のガス態揮発、間隙水中の溶存態 の表面流出と溶脱及び土壌粒子吸着態の浸食と巻き上げによる消失ついては調査範囲外。
底質	・総括分解 ・生分解（好気的及び嫌気的） ・加水分解 に関する分解速度定数又は半減期	底質間隙水中の溶存態の拡散及び底質粒子吸着態 の巻き上げによる消失については調査範囲外

分解速度定数または分解半減期の評価における留意点を以下に示す。

なお、以下の内容は「化審法における優先評価化学物質に関する リスク評価の技術ガイダンス Ⅰ. 評価の準備 Ver. 1.0 [1]」の内容を改変したものである。

(ア) 複数のシミュレーション試験結果が得られた場合には、環境条件(例えば、被験物質の濃度および温度)に関連する試験の現実性、妥当性、品質および文書化を考慮に入れて、観察された範囲の上限の適切な分解半減期を選択する [3]。

(イ) 情報源に環境媒体のみ記載され、分解反応の種類について明記されていないエキスパートジャッジメント等に基づくデータは、機序別のデータとの比較等を行うことで総括分解あるいは個別媒体別データとして扱うべきかについて精査する。

(ウ) 分解の機序別のデータから媒体ごとの総括分解半減期等を推計する際には、機序別の分解が、媒体を構成する空気、水、固相のどの要素で生じるのかを確認し、式 I-11のように媒体を構成する空気、水、固相への質量分布比で補正する。

(エ) 測定値で測定温度が20℃に近いデータが望ましい。

(オ) 分解度の実測データがあり半減期が求められていない場合は、分解は1次反応を仮定し、半減期を算出する。

(カ) 推計手法は最新のバージョンが使用されていることが望ましい。

(キ) 構造類似物質による類推の場合には、内挿のデータを基本とし、最も保守的な値を用いる

(ク) 定量的データが得られず、定性的データのみ得られる場合、定性的データを考慮する場合もある。(例：ある環境媒体中では「分解しない」という情報があれば、その媒体中での半減期は無限大に長いと仮定する。)

(ケ) 必要に応じて、得られた分解の機序ごとの速度定数又は半減期を用いて、(式 I-1) 及び (式 I-2)

で総括分解の分解速度定数又は総括分解半減期を推計する。

(コ) 各環境媒体において複数の総括あるいは機序別の値が得られる場合には、原則として、信用度（Confidence）に基づく加重平均を最終的な値とする。ただし、得られた値に2オーダー以上のずれがある場合には、感度分析により、結果に与える影響を確認することとする。

(サ) 上記いずれの方法によっても情報が得られない場合、「データなし」とし、分解速度定数はゼロ とする。つまり、当該媒体の当該機序では、「分解はしない」と仮定し、安全側の設定とする。

総括分解の分解速度定数 ktotal [1/時間] ＝f1Σ(k1 + ‥) + f2Σ(k2 +･･･)

･･･ 式 I-1

分解速度定数 [1/時間] ＝ln2／半減期 [時間] ≒0.693／半減期 [時間]

…式 I-2

①水域 (表層水) [1]

1)総括分解

以下の手順で、情報源等を調査して、水域での総括分解の半減期等を決定する。

(ア) OECD テストガイドライン 309「Aerobic Mineralisation in Surface Water – Simulation Biodegradation Test」、EPA テストガイドライン OPPTS 835.3190「Aerobic Mineralization in Surface Water – Simulation Biodegradation Test」又はそれらのガイドラインに準じた試験条件下でのデータがある場合にはその実測データを表層水での総括分解速度定数又は総括分解半減期等のデータとして優先して用いる。これらのテストガイドラインの試験は、表層水における好気的生分解及び非生物的分解 (加水分解や酸化)[11]を含む総括分解の速度定数又は半減期等のデータを提供する。

・標識物質や被験物質に高感度な分析法 (非標識物質)の使用が推奨されており、純度の影響を受けにくいと考えられるが、純度が規定された値以上であることを確認する。

・水中から高揮発性の物質 (≥100 Pa･m^3/mol)には適用が困難なため、ヘンリー係数、添加回収率等の試験条件への適合性に注意する。

・表層水を試験に用いるため、試験結果がばらつく可能性がある。全ての試験結果を総合的に判断し、そして統計学的に十分な精度で半減期等を決定できる分解度が得られていることを確認して、半減期等を決定することが望ましい (特に試験期間を超える期間の半減期の場合)。

(イ) 上記のテストガイドライン又はそれらに準じた試験での半減期等のデータが得られない場合で、エキスパートジャッジメント等に基づく表層水での分解の信頼できる総括半減期のデータが情報源等の調査で得られる場合には、これを採用する。その際に、以下の機序別の分解半減期を基に、総括半減期のデータが妥当であることを確認することが望ましい。

(ウ) 上記①及び②以外の場合は、総括分解の半減期は「データなし」とする。

[11] 試験は暗所にて行われるため、水中光分解の速度定数又は半減期の情報が情報源等の調査で得られる場合には、この情報も加味して、総括分解の速度定数又は半減期を決定する。

2)機序別分解

水域における機序別分解には(生分解、加水分解、光分解及びその他の分解がある。

a.生分解

以下の手順で、表層水での生分解の半減期等の決定を行う。なお、生分解は、水中の溶存態と懸濁粒子吸着態の両方に適用する。

- 情報源等を調査して、表層水での生分解の半減期等の信頼できるデータは得られる場合は、これを採用する。
- 以下の試験データがある場合は、その試験結果を用い、図表-29に従って、表層水における好気的生分解による半減期を設定する[12]。テストガイドラインの試験データを用いる場合には、試験方法によりパスレベルが異なるため、試験方法を確認する。
  - OECD TG 301「Ready Biodegradability」(易分解性試験)、
  - OECD TG302 「Inherent Biodegradability」(本質的分解性試験)
  - 又はこれらに相当するガイドラインに準拠した試験データ
  -

図表-29 生分解性の試験データからの生分解性半減期（表層水・土壌・底質）への変換

（[1]の図表 I-27 より抜粋）

分解性		半減期
易生分解性 OECD TG301 (化審法の分解度試験を含む)	本質的生分解性試験 OECD TG302	[日] ※2
<20%	<20%	10,000
–	20～70%	100
20~40%	>=70%	30
40~60%（70%）※1	–	10
>=60%（>=70%）（良分解性）	–	5

※1 OECD TG301A、301E、又はこれらに相当する試験の場合には、70%を適用する。これは、化審法での良分解判断基準に相当する”Pass Level”が試験法で異なっているためである（OECD TG301 “Ready Biodegradability”）

※2 底質の半減期は「4」を上記の表の値に乗じて生分解の半減期とする。

[12] Interim Guidance for Using Ready and Inherent Biodegradability Tests to Derive Input Data for Multimedia Models and Wastewater Treatment Plants (WWT) Models, U.S EPA(2000)より引用

- 上記のいずれの方法によっても、実験データによる半減期等が得られない場合には、BIOWIN 3 Ultimate Biodegradation (EPI Suite)の推計結果に基づき、図表 I-28に従って、表層水における好気的生分解による半減期を求める。BIOWIN 3では最終的な生分解に要する時間が8分類に格付けされる。格付けごとに図表 I-28に示す値を生分解の半減期を求める[13]。

図表- 30 BIOWIN3 の結果に基づく水相における生分解半減期（表層水･土壌･底質）への変換（[1]の図表 I-28 より抜粋）

格付け（BIOWIN3 のアウトプット）	半減期 [日] ※
hours	0.17
hours-days	1.25
days	2.33
days-weeks	8.67
weeks	15
weeks-months	37.5
months	60
Longer	180

※ 土壌の半減期は「２」を、底質の半減期は「9」を上記の表の値に乗じて生分解の半減期とする。

- 上記のいずれでも半減期等の結果が得られない場合には、CATABOL[14]で推計されるBOD分解度は図表I-27の「易分解性試験」の分解度に当てはめ、半減期を求める。
- 上記のいずれの方法によっても半減期が得られない場合には、生分解の半減期は「データなし」とする。

②土壌 [1]

1)総括分解

- 土壌中での総括分解の半減期または半減期は以下の、土壌における好気的生分解及び非生物的分解 (加水分解や酸化)を考慮した方法により決定できる。
  - OECD TG 304A「Inherent Biodegradability in Soil」、
  - OECD TG 307「Aerobic and Anaerobic Transformation in Soil」、
  - OPPTS 835.3300「Soil Biodegradation」、
  - OPPTS 835.4100「Aerobic Soil Metabolism」、

[13] BIOWIN の結果を半減期に外挿する方法は、EPA の評価ツールの一つであるPBT profiler (http://www.pbtprofiler.net/) より引用。

[14] ブルガリア”Prof. As. Zlatarov”大学で開発された生分解性予測ソフトウェア

- OPPTS 835.4200「Anaerobic Soil Metabolism」
- 又はこれらのガイドラインに準じた試験条件下での試験データがある場合には、その好気的試験データを土壌での総括分解速度定数又は総括分解半減期等のデータとして優先して用いる。

- 評価における留意点
  - 標識物質や被験物質に高感度な分析法 (非標識物質)の使用が推奨されており、純度の影響を受けにくいと考えられるが、純度が規定された値以上であることを確認する。
  - 上記の試験法は土壌からの高揮発性の物質には適用できないため、揮発性及び測定温度等、試験条件が妥当であることを確認する。
- 土壌の不均一性や土壌微生物への影響等のため、試験結果がばらつく可能性があるため、全ての試験結果を総合的に判断し、そして統計学的に十分な精度で半減期等を決定できる分解度が得られていることを確認して、半減期等を決定することが望ましい (特に試験期間を超える期間の半減期の場合)。
- 上記の試験法以外の方法による土壌分解の総括半減期の信頼できるデータが得られる場合には、以下の機序別の分解半減期を基に、総括半減期のデータが妥当であることを確認することが望ましい。
- 上記により、総括分解の半減期が得られない場合は「データなし」とする。

2)機序別分解 (生分解、加水分解)

土壌における機序別の分解には生分解及び加水分解がある。

a.生分解

以下の手順で、土壌の生分解性に係る半減期等の決定を行う。なお、生分解は、土壌間隙水中の溶存態と土壌粒子吸着態の両方に適用する。

- 情報源等を調査して、土壌生分解の半減期等のデータは得られないが、情報源等で OECDテストガイドライン 301「Ready Biodegradability」(易分解性試験)、同 302「Inherent Biodegradability」(本質的分解性試験)又はこれらに相当するテストガイドラインに準拠した試験データがある場合は、その試験結果を用い、前出の図表 I-27に従って、土壌における好気的生分解による半減期を設定する。テストガイドラインの試験データを用いる場合には、試験方法によりパスレベルが異なるため、試験方法を確認する。
- 土壌における好気的生分解の半減期等の信頼できるデータが得られる場合には、これを採用する。
- 土壌における好気的生分解性の半減期等のデータが得られず、水域における生分解半減期のデータが得られている場合には、水域における生分解性の半減期と同等であると仮定し、同じ値を適用する[15]。このような考え方はFennerらの研究によっても支持されている [25]。

[15] Interim Guidance for Using Ready and Inherent Biodegradability Tests to Derive Input Data for Multimedia Models and Wastewater Treatment Plants (WWT) Models, U.S EPA(2000)より引用 [1]

- 土壌、水域における生分解性の試験データがいずれも得られない場合には、(2) 水域 (表層水)に示した図表 I-28 の BIOWIN の推計結果に基づく半減期に『2』を乗じた数値を土壌における生分解の半減期とする。

③底質 [1]

底質における分解について、総括および機序別 (生分解、加水分解)に分けて半減期等の選定方法を示す。

1) 総括分解

以下の手順で、情報源等を調査して、底質中での総括分解の半減期等の決定を行う。

- OECD テストガイドライン 308「Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems」又はそのガイドラインに準じた試験条件下での試験データがある場合には、その試験結果を優先して用いる。このテストガイドラインの試験は、底質における好気的又は嫌気的生分解と非生物的分解 (加水分解や酸化等)による総括分解の速度定数又は半減期等のデータを提供する。総括分解の速度定数又は半減期等のデータを提供する。
  - 底質は一般に、比較的薄い有酸素状態の好気的な表層と無酸素状態の嫌気的な深層から構成される。このため、生分解が総括分解に大きな寄与が大きい場合、試験が底質での好気的条件下又は嫌気的条件下で行われているのかを確認し、底質での総括分解の速度定数（kdegsed）を以下の式[16]で補正する必要がある。

$$k\mathrm{deg}_{sed} = Faer_{sed} \cdot kbio_aer_{sed} + (1 - Faer_{sed}) \cdot kbio_anaer_{sed} + kabio_{sed}$$

記号	説明	単位	デフォルト値
$k\mathrm{deg}_{sed}$	底質での全分解速度定数	d^{-1}	
$Faer_{sed}$	底質相における有酸素状態の割合	–	0.25
$kbio_aer_{sed}$	底質での好気的生分解速度定数	d^{-1}	
$kbio_anaer_{sed}$	底質での嫌気的生分解速度定数	d^{-1}	
$kabio_{sed}$	底質での非生物的な分解速度定数の和	d^{-1}	

  - 標識物質や被験物質に高感度な分析法 (非標識物質)の使用が推奨されており、純度の影響を受けにくいと考えられるが、純度が規定された値以上であることを確認する。
  - 高揮発性の物質には適用できないため、揮発性及び測定温度等、試験条件が妥当であることを

[16] J.P.A. Lijzen and M.G.J. Rikken (eds.) EUSES Background report. RIVM Report no. 601900005/2004, Bilthoven, January 2004 のPage Ⅲ-90、「III.4.2.7 Biodegradation in soil and sediment」の式(113)

確認する。

- 底質の不均一性や底質微生物への影響等のため、試験結果がばらつく可能性があるため、全ての試験結果を総合的に判断し、そして統計学的に十分な精度で半減期等を決定できる分解度が得られていることを確認して、半減期等を決定することが望ましい (特に試験期間を超える期間の半減期の場合)。

- 上記のテストガイドライン又はそれらに準じた試験での半減期等のデータが得られない場合で、エキスパートジャッジメント等に基づく底質分解の総括半減期の信頼できるデータが情報源等の調査で得られる場合には、これを採用する。
  - 採用に際して、可能であれば、以下の機序別の分解半減期を基に、総括半減期のデータが妥当であることを確認することが望ましい。
- 上記以外の場合は、総括分解の半減期は「データなし」とする。

2)機序別

a. 生分解

以下の手順で、底質の生分解性に係る半減期等の決定を行う。なお、生分解は、底質間隙水中の溶存態と底質粒子吸着態の両方に適用する。

① 情報源等を調査して、底質における生分解の半減期等の信頼できるデータが得られる場合には、これを採用する。

・生分解試験が底質での好気的条件下又は嫌気的条件下で行われているのかを確認し、底質での生分解の速度定数（kdegsed）を式 I-6 で補正する必要がある。

② 情報源等を調査して、底質における好気的生分解性の半減期等のデータが得られず、水域又は土壌おける生分解半減期のデータが得られている場合には、水域又は土壌における生分解性の半減期『4』を乗じた数値を、底質における生分解による半減期として設定する1。

③ 情報源等を調査して、底質における生分解の半減期等が得られないが、情報源等でOECDテストガイドライン 301「Ready Biodegradability」(易分解性試験)、同 302「Inherent Biodegradability」(本質的分解性試験)又はこれらに相当するテストガイドラインに準拠したデータがある場合は、その試験結果を用い、前出の図表 I-27に従って得られる半減期に『4』を乗じた数値を、底質における生分解による半減期として設定する。このような考え方はFennerらの研究によっても支持されている [25]。

・テストガイドラインのデータを用いる場合には、試験方法によりパスレベルが異なるため、試験方法を確認する。

④ 水域、土壌、底質における生分解性の実測データがいずれも得られない場合には、(2) 水域 (表層水)に示した図表 I-28 の BIOWIN の推計結果に基づいた半減期に『9』を乗じた数値を底質における生分解の半減期とする。

2.2. 評価結果の要約について

図表-31 の様式を参考にデータの要約を提示することとする。

図表-31 報告様式

■評価対象物質（生成する場合には分解生成物）の自然的作用による化学変化がどの程度/どのような速さで生じるか?

結論：

主要な理由：

評価の不確実性：

■自然的作用により環境中に一定期間以上残留する物質は何であるか？

結論：

主要な理由：

評価の不確実性：

2.3. 結論を得るために必要な情報がない場合

結論を得るために必要な情報がない場合、以下を行う；

- 不足している情報の特定
- 不足情報を補う情報の提案

なお、化審法において追加で要求できる実測データは、生分解性については新規化学物質の審査における環境中での分解性に係る判定を行うために必要な試験項目と同じである [1]。

また、有害性情報の報告の求めを行うかの判断に資するため、暴露評価に用いる数理モデルを使って暴露評価結果に対する感度解析を行う。感度解析とは、数理モデルの出力結果が、入力値の変動によってどの程度の影響を受けるかを調べる手法である [1]。

(1) 追加で要求する実測データの提案

これらの情報整備によって優先評価化学物質のリスク評価に必要な情報が得られない場合[17]に、国は法第 10 条第 1 項に基づき優先評価化学物質の製造・輸入事業者に対して有害性等に係る試験成績を記載した資料の提出を求めることができる（I.4.6参照）[1]。

[17] 情報が得られても信頼性等が不十分な場合も含む（I.4.6 参照）[1]。

実測データが乏しく、(Q)SAR や構造類似物質による類推によっても化審法における新規化学物質で要求されている TG301C あるいは 301F 相当の結果が得られない場合（[A]及び[B]の結論が得られる最小のデータ）が得られていない場合には、化審法における TG301C あるいは 301F 試験を考慮することが望ましい。

水に溶けにくい物質について追加試験を要求する場合には、十分な分析感度による試験が実施できることを確認することが重要である。

シミュレーション試験を要求する場合：

- シミュレーション試験は、通常、すべての環境媒体に対して必要とされるわけではない。
- 定量的リスク評価の精緻化のために試験が必要な場合には、最も高い曝露とリスクの媒体を最初に試験すべきである。なお、環境半減期の推定を精緻化する目的以外で易生分解性物質についてシミュレーション試験を実施したとしても殆ど追加の情報が得られないことは認識しておく必要がある [3]。
- シミュレーション試験を実施する媒体の適切性については十分に検討する必要がある。

参考資料

[1] 厚生労働省・経済産業省・環境省．化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス　Ⅰ．評価の準備 Ver. 1.0．平成26年6月

[2] CERI (2020) 令和２年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）報告書

[3] ECHA (2017) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.

[4] US EPA (2018) APPLICATION OF SYSTEMATIC REVIEW IN TSCA RISK EVALUATIONS.

[5] EPA (2021) Draft Systematic Review Protocol Supporting TSCA Risk Evaluations for Chemical Substances Version 1.0. A Generic TSCA Systematic Review Protocol with Chemical-Specific Methodologies.

[6] ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. Guidance for the implementation of REACH.

[7] NITE (2016) 日化協 2015 年度化学品管理のための QSAR セミナー．化審法の分解性・蓄積性評価における類推の活用. https://www.nite.go.jp/data/000084392.pdf

[8] Wackett L.P. (2013) *The Metabolic Pathways of Biodegradation. In: Rosenberg E., DeLong E.F., Lory S., Stackebrandt E., Thompson F.* (eds) The Prokaryotes. Springer, Berlin, Heidelberg. 383-393.

[9] Parenty A.D.C., Button W.G., and Ott M.A. (2013) An Expert System to Predict the Forced Degradation of Organic Molecules Mol. Pharmaceutics. 10(8): 2962–2974.

[10] Geerts R, Kuijer P, van Ginkel CG, Plugge CM (2014) Microorganisms hydrolyse amide bonds; knowledge enabling read-across of biodegradability of fatty acid amides. Biodegradation. 25(4): 605-14.

[11] Aronson D, Boethling R, Howard P, Stiteler W. (2006) Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening Chemosphere. 63(11): 1953-1960.

[12] Singh AK, Bilal M, Iqbal HMN, Raj A. (2021) Trends in predictive biodegradation for sustainable mitigation of environmental pollutants: Recent progress and future outlook Science of The Total Environment. 770.

[13] Putra RID, Maulana AL, Saputro AG (2019) Study on building machine learning model to predict biodegradable-ready materials. AIP Conference Proceedings 2088, 060003.

[14] Klimisch JH, M Andreae M, Tillmann U (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol.; 25(1):1-5. doi: 10.1006/rtph.1996.1076.
[15] 化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第１版】
[16] ECHA (2017) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0
[17] 厚生労働省、経済産業省、環境省（2018）「新規化学物質等に係る試験の方法について」の一部改正について（平成３０年３月２９日）
[18] OECD (2006) OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS REVISED INTRODUCTION TO THE OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS, SECTION 3.
[19] OECD (1992) Test No. 301: Ready Biodegradability, OECD Publishing, Paris.
[20] ECHA (2016) Practical guide How to use and report (Q)SARs.
[21] ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals.
[22] OECD (2007) Guidance document on the validation of (Quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] Models
[23] ECHA (2017) Weight of Evidence/Uncertainty in Hazard Assessment. Background Document & Examples.
[24] Ott A, Martin TJ, Whale GF, Snape JR, Rowles B, Galay-Burgos M, Davenport RJ (2019) Improving the biodegradability in seawater test (OECD 306). The Science of the total environment. 666: 399-404.
[25] Fenner K, Screpanti C, Renold P, Rouchdi M, Vogler B, Rich S (2020) Comparison of Small Molecule Biotransformation Half-Lives between Activated Sludge and Soil: Opportunities for Read-Across? Environmental science & technology. 54(6): 3148-3158.

添付資料

添付資料 1：用語集

以下の用語集は、「ECHA （2017）Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.」によるものである。

用語	説明
生分解性 Biodegradation	通常微生物によって行われる物質の生物学的に媒介された分解または変換。
一次生分解性 Primary biodegradation	微生物による化学物質の構造変化(変換)で、元の化学的同一性が失われること。
好気的究極生分解性 Ultimate aerobic biodegradation	酸素の存在下での微生物による物質の分解で、二酸化炭素、硫酸塩、硝酸塩、及び新しいバイオマスを生成する。
嫌気的究極生分解性 Ultimate anaerobic biodegradation	酸素が存在しない状態での物質の分解で、二酸化炭素と、メタン、H_2S、NH_3、無機塩、新しいバイオマスなどの最終還元産物を生成する。
易生分解性試験 Ready biodegradability tests	高濃度(2～100mg/L の範囲)の被験物質を用い、溶存有機炭素(DOC)、生物化学的酸素要求量(BOD)及び CO_2 産生などの非特異的パラメータによって最終的な生分解を測定する、好気的条件下で実施される厳しいスクリーニング試験。易生分解性試験における微生物接種材料は少量の家庭下水、活性汚泥または二次排水から生成される。接種材料は、以前に被験物質または構造的に関連する物質のいずれかに曝露したことにより、被験物質にあらかじめ人工的にじゅん化させるべきではない。被験物質は、エネルギー及び成長のための唯一の炭素源として提供される。易生分解性試験で陽性の結果が得られれば、生物学的 STP を含むほとんどの環境において、急速分解性及び究極分解性を示すと考えられる。
本質的生分解性試験 Inherent biodegradability tests	高濃度の微生物を好気的条件下で接種し、生分解速度及び/又は程度を測定する試験。易生分解性試験と比較して、試験手順が生分解性を検出する可能性が高い。したがって、本質的分解性試験が陰性であれば、環境中での残留性を示す可能性がある。
シミュレーション試験 Simulation tests	特定の環境的条件下での生分解に関するデータを提供する好気性的及び嫌気的試験。これらの試験は、固有のバイオマス、媒体、物質の吸着を可能にする関連固体(すなわち、土壌、底質、活性汚泥または他の表面)、及び特定の環境を代表する典型的な温度を用いて、特定の環境中での分解をシミュレートすることを試みる。生分解速度定数を決定するための試験では、代表的かつ低濃度の被験物質を用いるが、分析上の理由から、主要な変換生成物の同定及び定量には、通常、より高濃度の被験物質を用いる。

用語	説明
残留性（物質） Persistence	分解プロセスに抵抗性を示し、環境中に長期間存在する物質。特定の基準は、残留性有機汚染物質(POP)プロトコル及び REACH (PBT/vPvB;REACH 附属書 XIII の 1.1.1 節及び 1.2.1 節を参照)で定められている。残留性(P)及び極めて残留(vP)とは、地表水、底質または土壌中で特定の絶対値を上回る分解半減期を示す物質をいう。
非生物的分解性 Abiotic degradation	加水分解、光分解及び他の物質との相互作用(酸化など)など、生分解性以外の過程を介した分解。非生物的分解の研究は、通常、一次分解の尺度となる。
加水分解 Hydrolysis	水との反応による物質の分解または変質
光分解 Photolysis	光または他の放射エネルギーによって誘発される化学分解または変質。天然水中での直接的な光分解は、太陽光子の直接的な吸収から生じる物質の変換を含む。天然水中での間接的な光分解は、電子的に励起された三重項状態における天然の光増感剤からのエネルギー移動による物質の変換を含むことがある。しかし、間接光分解は、ヒドロキシルラジカル、一重項電子状態の分子状酸素、及びペルオキシラジカルのような一過性の酸化剤との反応による物質の変換を伴うことが多い。間接光分解は、大気中の気体状態にある物質の重要な変換プロセスである。
酸化 Oxidation	物質は、酸化/還元反応または他の変換反応(貯蔵中、使用中など)を受けることがある。これらの反応は遅く、例えば、大気中の酸素または他の酸化剤の存在によって開始される。
分解速度定数 Degradation rate constant	典型的には、一次または擬一次速度定数 k (d^{-1})であり、これは分解過程の速度を示す。しかし、分解バイオマスに対する物質の比率によって、速度定数は成長過程を反映する Monod 定数となる。
半減期、t1/2 Half-life	一次または擬一次反応の速度を特徴づけるのに用いられる用語。半分の濃度に減少する時間間隔である。半減期と分解速度定数は、$t1/2 = -\ln 2/k$ の式によって関係づけられる。半減期は通常、数時間または数日で表され、一次分解または最終的な生分解(無機化)のいずれかに帰属される。
DT50 Disappearance Time 50	DT50(消失時間 50)は、被験物質の初期濃度が 50%減少した経験的に測定された時間である。DT50 が一次分解に関係するか、無機化(最終的な生分解)に関係するかを記述すべきである。
DT90 Disappearance Time 90	DT50 (消失時間 90)は、被験物質の初期濃度が 90%減少する時間である。一次反応の場合、この時間は 3 半減期よりもわずかに長い
分解生成物 Degradation product(s)	分解過程で生成される物質。 好気的最終分解、すなわち無機化では、これらは二酸化炭素、水、無機塩である。
フィールドデータ Field Data	負荷、分配、希釈及び分解に関連する環境媒体中の物質の測定濃度。

添付資料 2：QMRF の項目[18]

1. QSAR 識別子（QSAR identifier）

2. 情報源（Source）

2.1 科学論文あるいはソフトウエアパッケージへの参照

（Reference(s) to scientific papers and/or software package）

2.2 公表日（Date of publication）

2.3 モデル開発者/著者の特定（Identification of the model developer(s)/authors）

2.4 モデル開発者/著者の連絡先詳細

（Contact details of the model developer(s)/authors）

2.5 モデルに独占所有権があるかどうかの記載

（Indication of whether the model is proprietary or non-proprietary）

3. モデルのタイプ（Type of model）

4. モデルの定義（Definition of the model）

4.1 独立変数（Dependent variable）

4.1.1 種（Species）

4.1.2 エンドポイント（暴露時間を含む）（Endpoint (including exposure time)）

4.1.3 測定単位（Units of measurement）

4.1.4 特定の実験プロトコルへの参照

（Reference to specific experimental protocol(s)）

4.2 従属変数として使用された記述子の数

（Number of descriptors used as independent variables）

4.3 記述子の特定（名称、記号）（Identification of descriptors (names, symbols)）

4.4 記述子から予測を行うための明確なアルゴリズム

（Explicit algorithm for generating predictions from the descriptors）

4.5 適合度の統計（Goodness-of-fit statistics）

4.6 モデルの適用範囲に関する情報

（Information on the applicability domain of the model）

[18] https://jeodpp.jrc.ec.europa.eu/ftp/jrc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/QSARDB/LATEST/qsardb.html

4.7 メカニズムに基づくモデルの説明に関する情報

（Information on the mechanistic basis/interpretation of the model）

5. モデルの開発（Development of the model）

5.1 各記述子を生成する方法（アプローチ）の説明

（Explanation of the method (approach) used to generate each descriptor）

5.2 記述子の選択（Selection of descriptors）

5.2.1 スクリーニングした記述子の初期の数の記載

（Indication of initial number of descriptors screened）

5.2.2 記述子選択及びモデル開発の方法（アプローチ）の説明

（Explanation of the method (approach) used to select the descriptors and develop the model from them）

5.2.3 モデルに含まれる記述子の最終的な数の記載

（Indication of final number of descriptors included in the model）

5.3 トレーニング及び検証セットに分けたデータの実験デザインの情報（Information on experimental design for data splitting into training and validation sets）

5.4 トレーニングセットの入手性（Availability of the training set）

6. モデルの検証（Validation of the model）

6.1 LOO 交差検証により得られた統計

（Statistics obtained by leave-one-out cross-validation）

6.2 LMO 交差検証により得られた統計

（Statistics obtained by leave-many-out cross-validation）

6.3 Y スクランブリングにより得られた統計（Statistics obtained by Y-scrambling）

6.4 外部検証により得られた統計（Statistics obtained by external validation）

6.5 モデルの適用範囲の定義（Definition of the applicability domain of the model）

6.6 外部検証データセットの入手性（Availability of the external validation set）

7. モデルのアプリケーション（Applications of the model）

8. その他の情報（Miscellaneous information）

9. 参考文献（References）

添付資料 3：生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの例の概要

図表 3- 1　生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの開発者及び(Q)SAR モデル検証原則 1～3 に関する内容等

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための情報源	開発者	原則 1：			原則 2：			原則 3：
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
CATALOGIC	CATALOGIC 301C	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catalogic-301c.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・代謝物及びその量 ・生分解パスウェイ ・試験 28 日目における BOD(%)	MITI I (OECD 301C) の試験条件下における好気的生分解性	・代謝物及びその量 ・生分解パスウェイ ・試験 28 日目における BOD(%) ・完全生分解半減期（日）	・代謝シミュレーター：ルールベース ・BOD 予想モデル	Dimitrov *et al.*, 2011a; 2011b	—	—
	CATALOGIC Kinetic 301F	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catalogic-kinetic-301f.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・試験 28 日目における BOD(%)	OECD TG301F の試験条件下における好気的生分解性	・代謝物及びその量 ・生分解パスウェイ ・試験 28 日目における BOD(%) ・一次分解半減期（日） ・完全生分解半減期（日）	・代謝シミュレーター：ルールベース ・BOD 予想モデル	Dimitrov *et al.*, 2011a; 2011b	—	有機物質
	CATALOGIC Kinetic 301B	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catalogic-kinetic-301b.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・試験 28 日目における ThOD2(%)	OECD TG301B の試験条件下における好気的生分解性	・代謝物及びその量 ・生分解パスウェイ ・試験 28 日目における BOD(%) ・一次分解半減期（日） ・完全生分解半減期（日）	・代謝シミュレーター：ルールベース ・ThOD2 予想モデル	Jaworska *et al.*, 2002	—	—
	CATALOGIC Abiotic 301C	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catalogic-abiotic-301c.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・試験 28 日目における親化合物の量及び非生物的分解生成物	MITI I (OECD 301C) の試験条件下における好気的非生物的生分解	非生物的な変換に夜 ・28 日後の親化合物の量 ・変換物質	—	Dimitrov *et al.*, 2011a; 2011b	—	—
	CATABOL 301B	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catabol-301b.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・試験 28 日目における ThOD2(%)	OECD TG301B （Modified Sturm test）の試験条件下における好気的生分解性	・代謝物及びその量 ・試験 28 日目における BOD(%)	・代謝シミュレーター：ルールベース ・ThOD2 予想モデル（非線形最小二乗法）	Dimitrov *et al.*, 2000; Jaworska *et al.*, 2002	—	—
	CATABOL 301C	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catabol-301c.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・試験 28 日目における BOD(%)		・代謝物及びその量 ・試験 28 日目における BOD(%) ・一次分解の半減期(日) ・完全生分解半減期(日)	・代謝シミュレーター：ルールベース ・BOD 予想モデル（非線形最小二乗法）	Dimitrov *et al.*, 2000; Jaworska *et al.*, 2002	—	—

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための情報源	開発者	原則 1：			原則 2：			原則 3：
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
EAWAG-BBD Pathway Prediction System	EAWAG-BBD Pathway Prediction System	released on January 18, 2016	About the Pathway Prediction System http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/aboutPPS.html	University of Minnesota BioTechnology Institute	変化物の生成	科学文献に基づく	第 1 段階：変化物が生成しうるか？ 第 2 段階：変化物の生成パスウェイ及びその可能性（Very likely, Likely, Possible reaction (Neutral),Unlikely reaction, Very unlikely reaction で表現）	ルールベース 部分構造検索に基づき、化学物質中の官能基を検索し、微生物による変換(Biotransformation)ルールに基づき変化物を予測する	公開： 下記 URL からすべてのルールが閲覧可能 http://eawag-bbd.ethz.ch/servlets/pageservlet?ptype=allrules	2020.2.12 時点で 332 の生物変換に関する記述に対する、249 のルールがある。	■適用できる物質： ・有機化合物（H,C,N,O,F,P,S,Cl,Br,I,Na,K） ■生分解性を予測すべきでない物質： ・無機物質 ・分子量>1000 の物質 ・組成がわからない物質 ・混合物 ・高フッ素化物質 ■予測対象としない反応 ・解毒反応（キシロース、グルクロン酸及び硫酸抱合等が含まれる） ・二量体化（SH 基からのジスルフィド生成、一級アミド（NH2 基からのアゾ化合物生成等）） ・水酸基のメチル化 ・一級アミンのアセチル化 ・分子内環状構造の形成 ・類似化合物を代謝する純粋培養生物では水酸化しない位置の脂肪族炭素の水酸化
Danish QSAR Database	MultiCASE CASE Ultra model for Not Ready Biodegradability, Danish QSAR Group at DTU Food.	MultiCASE CASE Ultra 1.4.6.6 64-bit.	User Manual for the Danish (Q)SAR Database	デンマーク工科大学国立食品研究所（デンマーク EPA、北欧理事会及び ECHA の支援による）	Ready/not ready biodegradability	OECD TG301 C Modified MITI (I)	Neg／Pos Pos = Not Ready	構造フラグメントと分子記述子に基づく分類型の（Q）統計 SAR モデル	市販ソフトのアルゴリズムを使用しており、個別モデルの詳細は非公表	フラグメント記述子、距離記述子、物理記述子、電子記述子、量子力学記述子	単一の有機化合物（2 つ以上の炭素を含む H, Li, B, C, N, O, F, Na, Mg, Si, P, S, Cl, K, Ca, Br, and I で構成）に適用可能
EPISuite	BIOWIN 1 Linear model	BIOWIN v4.10	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	Fast biodegradates/does not fast degradates	–	0～1 の biodegradation probability で表され、0.5 以上が Degradates fast、0.5 未満が”does not biodegrade fast”となる	直線回帰により構造フラグメントの係数を算出 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出	Howard *et al.* (1992) ただし、論文公表以降に部分構造の追加等が行われている。	36 の部分構造係数(Biowin の Help 内にて公開)及び分子量 合計の記述子数：37	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOWIN 2 Non-linear model	BIOWIN v4.10	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	Fast biodegradates/does not fast degradates	–	0～1 の biodegradation probability で表され、0.5 以上が Degradates fast、0.5 未満が”does not biodegrade fast”となる	非直線回帰（ロジスティック）により構造フラグメントの係数を算出予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算した値を下記の式で確率を算出 Non-linear probability = exp(total) / (1 + exp(total))	Howard *et al.* (1992) ただし、論文公表以降に部分構造の追加等が行われている。	36 の部分構造係数(Biowin の Help 内にて公開)及び分子量合計の記述子数：37	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOWIN 3	BIOWIN v4.10	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	一次代謝物生成までのタイムスケール（注：半減期ではない）	–	モデルから得られた値を以下に基づき分解までの時間に適した用語が適用される。 >4.75 - 5 ：hours >4.25 - 4.75：hours to days >3.75 - 4.25 ：days	直線回帰モデルにより構造フラグメントの係数を算出 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメ	on-line help 内で公開	36 の部分構造係数(Biowin の Help 内にて公開)及び分子量	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための情報源	開発者	原則 1：			原則 2：			原則 3：
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
							>3.25 - 3.75 ：days to weeks >2.75 - 3.25 ：weeks >2.25 - 2.75 ：weeks to months >1.75 - 2.25 ：months <1.75 ：recalcitrant	ント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出		合計の記述子数：37	
	BIOWIN 4	BIOWIN v4.10	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	完全分解（無機化）までのタイムスケール（注：半減期ではない）	–	モデルから得られた値を以下に基づき分解までの時間に適した用語が適用される。 >4.75 - 5 ：hours >4.25 - 4.75：hours to days >3.75 - 4.25 ：days >3.25 - 3.75 ：days to weeks >2.75 - 3.25 ：weeks >2.25 - 2.75 ：weeks to months >1.75 - 2.25 ：months <1.75 ：recalcitrant	非直線回帰モデルにより構造フラグメントの係数を算出 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出	on-line help 内で公開	36 の部分構造係数(Biowin の Help 内にて公開)及び分子量 合計の記述子数：37	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOWIN 5 Linear MITI Biodegradation Model	BIOWIN v4.11	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	BOD が 60%以上の readily biodegradable/60%未満の Not readily biodegradable	METI(I)(OECD 301C)	0～1 の probability で表され、0.5 以上が Readily Biodegradable、0.5 未満が"Not Readily biodegradable となる	直線回帰モデル 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出	on-line help 内で公開	42 の部分構造係数及び分子量 合計の記述子数：43	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOWIN 6 Non-Linear MITI Biodegradation Model	BIOWIN v4.11	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	BOD が 60%以上の readily biodegradable/60%未満の Not readily biodegradable	METI(I) (OECD 301C)	0～1 の probability で表され、0.5 以上が Readily Biodegradable、0.5 未満が"Not Readily biodegradable となる	非直線回帰モデルにより構造フラグメントの係数を算出 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出	on-line help 内で公開	42 の部分構造係数及び分子量 合計の記述子数：43	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOWIN 7 Anaerobic Biodegradation Model	BIOWIN v4.10	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	U.S. EPA	メタン生成嫌気性条件下(56 日後)での急速な生分解の確率。理論値のガス生産が 60%超が Pass、未満が Fail	ガラス瓶を用いた嫌気性生物分解スクリーニング試験	0～1 の probability で表され、0.5 以上が Biodegradates Fast、0.5 未満が"Does not biodegradate fast となる	多重線形回帰 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出	on-line help 内で公開	37 の構造フラグメント	EPI Suite に搭載されている予測モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOHCWIN Biodegradation Prediction of Petroleum Hydrocarbons	BioHCWin v.1.01a	On-line BioHCWin User's Guide	SRC (CONCAWE の支援による)	石油炭化水素の生分解性半減期	–	log[生分解性半減期[day]]	多重線形回帰 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出	Howard *et al.*, (2005)	31 の構造フラグメント	石油炭化水素
KEGG PathPred	PathPred: Pathway Prediction server	Ver. 1.13	http://www.genome.jp/tools/pathpred/ Moriya *et al.* (2010)	京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター	微生物による分解パスウェイ	—	ツリー構造による微生物による分解パスウェイの及び分解物	まず、ステップ 1 として SIMCOMP プログラムを用いて予測対象物質と KEGG COMPOUND データベースとのグローバル類似性検索を実施。次いで、ステップ 2 として、予測対象物質とステップ 1 でヒットした類似物質とのローカルパターン検索を実施し、予測対象物質に適用できるパターンを選択する。ステップ 3 ではステ	Moriya *et al.* (2010)	SIMCOMP による類似性、ローカル RDM パターン	記載なし

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための情報源	開発者	原則 1：			原則 2：			原則 3：
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
								ップ 2 で特定したパターンに従って予測対象物質の構造を変える。ステップ 2-3 はステップ 2 及び 3 で得られる物質が同じになるまで繰り返される。			
OECD Toolbox	Microbial metabolism simulator	3.4	Toolbox 内の Document	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	非生物的及び酵素を介した代謝物	–	代謝物の構造(SMILES)	CATABOL で使用されている微生物代謝シミュレーターが用いられている	Jaworska *et al.*, 2002; Dimitrov *et al.*, 2004	—	—
VEGA	Ready Biodegradability Model	Version 1.0.9	VEGA 内の Document	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN)	易分解性	OECD TG301C (Modified MITI(I))	特異性が高い非易分解性の警告構造が一つでも該当する場合： NON readily biodegradable 安定した性能を持つ非易分解性の警告構造が一つでも該当する場合：possible NON readily biodegradable 特異性が高い易分解性の警告構造が一つでも該当する場合：readily biodegradable 安定した性能を持つ易分解性の警告構造が一つでも該当する場合：possible readily biodegradable	SarPy ソフトにより抽出したルールに基づくモデル 易分解性と非易分解性の矛盾するフラグメントがある場合には、非易分解性と予測される。 特性の高い易分解性警告構造(34 種)、安定した性能を持つ易分解性の警告構造(11 種)、特性の高い非易分解性警告構造(10 種)、安定した性能を持つ非易分解性の警告構造(23 種)	—	部分構造	—
	Persistence in sediment Model	Ver.1.1.5	VEGA 内の Document	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN)	底質における残留性	–	120 日未満：non persistent (nP) 120-180 日のうち 120 日に近い場合：nP/Persistent (P) 120-180 日のうち 180 日に近い場合：P/very persistent(vP) >180 日：vP	istKNN による k-NN モデルと SarPy ソフトウェアによって抽出された警告構造によるモデル 類似性はフィンガープリント、原子数、環構造数、ヘテロ原子数、ハロゲン原子数、特定の構造フラグメントの有無等に基づく。データセットから最も類似性スコアが高い 4 物質を選び、さらに類似性スコアが 0.75 より大きな物質のみとし（もし 1 物質しか菜場合類似性スコアが 0.8 以上）、類似性スコアを重みとして、類似物質の実測値の加重平均により予測値が算出される。 残留性を示さない警告構造(9 種)、高残留性を示す警告構造(6 種)	Manganaro *et al.*, 2016	—	—
	Persistence in soil Model	Version 1.0.0	VEGA 内の Document	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN)	土壌における残留性	–	120 日未満：non persistent (nP) 120-180 日のうち 120 日に近い場合：nP/Persistent (P) 120-180 日のうち 180 日に近い場合：P/very persistent(vP) >180 日：vP	istKNN による k-NN モデルと SarPy ソフトウェアによって抽出された警告構造によるモデル 類似性はフィンガープリント、原子数、環構造数、ヘテロ原子数、ハロゲン原子数、特定の構造フラグメントの有無等に基づく。データセットから最も類似性スコア	Manganaro *et al.*, 2016	—	—

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための情報源	開発者	原則 1：			原則 2：			原則 3：
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
								が高い 4 物質を選び、さらに類似性スコアが 0.75 より大きな物質のみとし（もし 1 物質しか菜場合類似性スコアが 0.8 以上）、類似性スコアを重みとして、類似物質の実測値の加重平均により予測値が算出される。 残留性を示さない警告構造(22 種)、高残留性を示す警告構造(2 種)			
VEGA	Persistence in water Model	Ver.1.1.5	VEGA 内の Document	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (IRFMN)	水系における残留性	–	40 日未満：non persistent (nP)40-60 日のうち 120 日に近い場合：nP/Persistent (P)40-60 日のうち 180 日に近い場合：P/very persistent(vP)>60 日：vP	istKNN による k-NN モデルと SarPy ソフトウェアによって抽出された警告構造によるモデル類似性はフィンガープリント、原子数、環構造数、ヘテロ原子数、ハロゲン原子数、特定の構造フラグメントの有無等に基づく。データセットから最も類似性スコアが高い 4 物質を選び、さらに類似性スコアが 0.75 より大きな物質のみとし（もし 1 物質しか菜場合類似性スコアが 0.8 以上）、類似性スコアを重みとして、類似物質の実測値の加重平均により予測値が算出される。残留性を示さない警告構造(24 種)、高残留性を示す警告構造(4 種)	Manganaro *et al.*, 2016	—	いずれのルールにも該当しない場合、予測は行われない。

図表 3- 2 生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの(Q)SAR モデル検証原則 3～5 及びその他の内容等

ツール名	モデル名	原則 3	原則 4：					原則 5：	その他			
		適用範囲の設定方法	データセット	データセットの入手性	適合度	頑健性	予測性	メカニズムの説明	活用実績	カスタマイズ可否	有償/無償	その他
CATALOGIC	CATALOGIC 301C	logKow 及び MW、原子中心フラグメント（ACF）並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov *et al.*, 2005	トレーニング：1514 物質 易分解性：418 物質 非易分解性：1096 物質 異化作用パスウェイの知識ベースは 550 物質のデータにより構築		R2=0.72 C=0.79 易分解性の正答率：87% 非易分解性の正答率：93%	—	—	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・化審法 ・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance ECHA. Practical guide How to use and report (Q)SARs.	不可	有償	分解あるいは代謝経路が提示される
	CATALOGIC Kinetic 301F	logKow 及び MW、原子中心フラグメント（ACF）並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov *et al.*, 2005	トレーニング： BOD データ；979 物質（proprietary data） 易分解性：562 物質 非易分解性：417 物質 半減期データ；641 物質 異化作用パスウェイは Catalogic 301C と同じ		R2 = 0.84 C* =0.84 易分解性の正答率：96% 非易分解性の正答率：81%	—	—	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	不可	有償	分解あるいは代謝経路が提示される
	CATALOGIC Kinetic 301B	logKow 及び MW、原子中心フラグメント（ACF）並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov *et al.*, 2005	トレーニング：167 物質（proprietary data） 易分解性：106 物質 非易分解性：61 物質 異化作用パスウェイは Catalogic 301C と同じ		R2 = 0.73 易分解性の正答率：94% 非易分解性の正答率：88.5%	—	—	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	不可	有償	分解あるいは代謝経路が提示される
	CATALOGIC Abiotic 301C	logKow 及び MW、原子中心フラグメント（ACF）	トレーニング：132 物質		R2 = 0.97	—	—	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	不可	有償	分解あるいは代謝経路が提示される
	CATABOL 301B	logKow 及び MW、原子中心フラグメント（ACF）並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov *et al.*, 2005	トレーニング：109 データ（Proprietary data） 易分解性：83 物質 非易分解性：26 物質 異化作用パスウェイは Catalogic 301C と同じ		R2 = 0.73 易分解性の正答率：88% 非易分解性の正答率：73%	—	—	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	不可	有償	分解あるいは代謝経路が提示される
	CATABOL 301C	logKow 及び MW、原子中心フラグメント（ACF）並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov *et al.*, 2005	トレーニング：745 物質 易分解性：213 物質 非易分解性：532 物質 異化作用パスウェイは Catalogic 301C と同じ		R2 = 0.7 易分解性の正答率：85% 非易分解性の正答率：91%	—	CATABOL M v.5.082 が NITE により検証されている[19]	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・化審法 ・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	不可	有償	分解あるいは代謝経路が提示される

[19] https://www.nite.go.jp/data/000009559.pdf

ツール名	モデル名	原則 3	原則 4：					原則 5：	その他			
		適用範囲の設定方法	データセット	データセットの入手性	適合度	頑健性	予測性	メカニズムの説明	活用実績	カスタマイズ可否	有償/無償	その他
EAWAG-BBD Pathway Prediction System	EAWAG-BBD Pathway Prediction System	—	文献情報に基づく知見	様々な文献に基づく知見	–	—	—	・分解パスウェイ・分解生成物を図示 ・各分解経路に関する解説が閲覧できる。	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	DB に関しては enviPath（https://envipath.org/）を通じてカスタム可能	無償 [Web 上ツール：http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/]	–
Danish QSAR Database	MultiCASE CASE Ultra model for Not Ready Biodegradability, Danish QSAR Group at DTU Food.	トレーニングデータセットに含まれていない未知の部分構造がないこと。ただし、Pos 予測の場合、未知の部分構造は 1 つまで受容される。さらに、MultiCASE CASE Ultra model の結果から「Domain adherence」が 0.90 及び「significance」が 70%を適用範囲としている。	トレーニング：734 物質 易分解性(Neg)：272 物質 非易分解性(Pos) ：400 物質 静菌性：62 物質	[情報源] ・CITI, 1992 ・Howard *et al.* 1987	未実施	方法：5 回の 2-fold 50 % クロスバリデーションにおける適用範囲内の結果 感度:64.0%、特異度:91.7% 一致度：76.9%	未実施	予測に用いられた警告構造及び物性記述子から専門家が解釈できることもある	REACH registration guidance	不可	無償 [Web 上ツール：http://qsar.food.dtu.dk/]	・部分構造検索、類似物質検索が可能
EPISuite	BIOWIN 1 Linear model	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 分子量範囲が 31.06 - 697.7 になく、トレーニングデータセットに含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。	トレーニング：295 物質 Degradates fast：186 物質 does not biodegrade fast：109 物質	Biowin の Help 内にて公開	一致率：89.5%（264/295） Correct/fast：97.3%（181/186） Correct/slow：76.1%（83/109）	—	—	—	・TSCA ・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance ・化審法において BIOWIN 3、5 及び 6 が活用されている	不可	無償	・置換基の位置を考慮した予測は行えない ・バッチ処理が可能 ・トレーニングデータセットに含まれていない部分構造で当該部分構造に関連する係数がない場合、分子量だけで予測するため、予測結果の説明に留意が必要
	BIOWIN 2 Non-linear model	同上	同上	同上	一致率：93.2%（275/295） Correct/fast：97.3%(181/186)) Correct/slow：86.2%(94/109)	—	—	—		不可	無償	同上
	BIOWIN 3	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 分子量範囲が 53.06-697.65 になく、トレーニングデータセットに含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。また、個別物質のフラグメント係数の最小値 1.44 及び最大値 3.89 も考慮されるべき	200 物質	Biowin の Help 内にて公開	一致率：83.5%（167/200） Correct/fast：93.5%(101/108) Correct/slow：71.7%(66/92) モデル算出スコア>=3.5 なら fast primary degradation	—	—	—		不可	無償	同上
	BIOWIN 4	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 分子量範囲が 53.06-697.65 になく、トレーニングデータセットに含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。また、個別物質のフラグメント係数の最小値 1.44 及び最大値 3.89 も考慮されるべき	200 物質	同上	一致率：82.5%（165/200） Correct/fast：84.9%(101/119) Correct/slow：79.0%(64/81) モデル算出スコア>2.5 なら	—	—	—		不可	無償	同上

ツール名	モデル名	原則 3	原則 4：					原則 5：	その他			
		適用範囲の設定方法	データセット	データセットの入手性	適合度	頑健性	予測性	メカニズムの説明	活用実績	カスタマイズ可否	有償/無償	その他
		ただし、個別物質のフラグメント係数の最小値及び最大値はそれぞれ 2.37 及び 4.57 となる。			fast ultimate degradation							
EPISuite	BIOWIN 5 Linear MITI Biodegradation Model	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 TD の分子量範囲 30-1215 になく、TD に含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。未知の官能基をもっている場合等は分子量のみで予測が行われることに留意が必要。	トレーニング：960 物質 Readily biodegradable：385 物質 Not readily biodegradable：575 物質	Biowin の Help 内にて公開	一致率：80.1% (769/960) Correct as readily degradable：71.4% (275/385) Correct as not readily degradable：85.9% (494/575)	—	一致率：79.8% （381/477） Correct as readily degradable：69.2% （128/185） Correct as not readily degradable：86.6%（253/292） BIOWIN5 v.4.01 については NITE による検証が行われている[20]	—		不可	無償	・バッチ処理が可能 ・2017 年に update され v 4.11 に
	BIOWIN 6 Non-Linear MITI Biodegradation Model	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 TD の分子量範囲 30-1215 になく、TD に含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。未知の官能基をもっている場合等は分子量のみで予測が行われることに留意が必要。	同上	同上	一致率：790/960 (82.3%) Correct as readily degradable：300/385 (77.9%) Correct as not readily degradable：490/575 (85.2%)	—	一致率：83.7% （400/477） Correct as readily degradable：79.5% （147/185） Correct as not readily degradable：86.6%（253/292）	—		不可	無償	・バッチ処理が可能 ・2017 年に update され v 4.11 に
	BIOWIN 7 Anaerobic Biodegradation Model	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 分子量は予測変数に用いられていないが、分子量範囲を超える場合や TD に含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。	トレーニング：169 物質 Fast: 82 物質 Not fast：87 物質	Biowin の Help 内にて公開	一致率： 152/169(89.9%) fast: 75/82(91.5%) Not fast: 77/87(88.5%)	—	Meylan *et al.*（2007）の結果： ■データセット A(n=35)： 一致率：27/35 (77.1%) fast：7/10 (70%) not fast: 20/25 (80%) ■データセット B(n=23)： 一致率：21/23 (91.3%) fast：3/4（75%） not fast：18/19 (94.7%)	—	・TSCA ・REACH registration guidance ・OECD SIDS	不可	無償	バッチ処理が可能
	BIOHCWIN Biodegradation Prediction of Petroleum Hydrocarbons	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 TD の分子量範囲 70.14-478.94 になく、TD に含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。	トレーニング：121 物質 検証：54 物質		R2=0.91、SD=0.234	—	R2=0.81、SD=0.34	—	・REACH PBT/vPvB guidance			バッチ処理が可能
KEGG PathPred	PathPred: Pathway	記載なし	KEGG COMPOUND に含まれる 16,110 物質及び	—	—	—	—	—	・REACH registration guidance	不可	無償	—

[20] https://www.nite.go.jp/data/000009558.pdf

ツール名	モデル名	原則 3	原則 4：					原則 5：	その他			
		適用範囲の設定方法	データセット	データセットの入手性	適合度	頑健性	予測性	メカニズムの説明	活用実績	カスタマイズ可否	有償/無償	その他
	Prediction server		KEGG RPAIR に含まれる 12,032 の反応対									
OECD Toolbox	Microbial metabolism simulator	CATALOGIC 301C モデルの代謝パスウェイデータベースが適用範囲となる	770 物質	—	200 物質：83%	—	Tololbox 内に搭載の “Observed microbial metabolism”に含まれる 574 物質の異化で実測されている代謝物に対する予測率：62%	—	—	可能	無償	・バッチ処理が可能
VEGA	Ready Biodegradability Model	以下を考慮した全体的な適用範囲指標（Global AD Index）が提示される。 ・TD 内の最も類似する 3 物質との類似性 ・TD 内の最も類似する 3 物質の予測精度（予測誤差に基づく） ・TD 内の最も類似する 3 物質の予測一致度（予測対象物質の予測値と類似物質の実測値の違いに基づく） ・原子中心フラグメントの類似性確認	トレーニング：486 物質 検証：120 物質	VEGA 内からダウンロード可能	Accuracy = 0.92; Specificity = 0.95; Sensitivity = 0.90 予測できなかった物質：n=96	—	Accuracy = 0.82; Specificity = 0.87; Sensitivity = 0.77 予測できなかった物質：n=26	—	—	不可	無償	・バッチ処理が可能
	Persistence in sediment Model	以下を考慮した全体的な適用範囲指標（Global AD Index）が提示される。 ・TD 内の最も類似する物質との類似性 ・TD 内の最も類似する物質の予測精度（予測誤差に基づく） ・TD 内の最も類似する物質の予測一致度（予測対象物質の予測値と類似物質の実測値の違いに基づく） ・kNN モデルと警告構造の結果の一貫性 ・原子中心フラグメントの類似性確認	297 物質	VEGA 内からダウンロード可能 Gouin *et al.*, 2004; Gramatica *et al.*, 2007	一致率：85% 予測できなかった物質：n=11	—	—	—	—	不可	無償	・バッチ処理が可能
	Persistence in soil Model	以下を考慮した全体的な適用範囲指標（Global AD Index）が提示される。 ・TD 内の最も類似する物質との類似性 ・TD 内の最も類似する物質の予測精度（予測誤差に基づく） ・TD 内の最も類似する物質の予測一致度（予測対象物質の予測値と類似物質の実測値の違いに基づく） ・kNN モデルと警告構造の結果の一貫性 ・原子中心フラグメントの類似性確認	568 物質	VEGA 内からダウンロード可能 Gouin *et al.*, 2004; Gramatica *et al.*, 2007	一致率：72% 予測できなかった物質：n=9	—	—	—	—	不可	無償	・バッチ処理が可能
	Persistence in water Model	以下を考慮した全体的な適用範囲指標（Global AD Index）が提示される。 ・TD 内の最も類似する物質との類似性 ・TD 内の最も類似する物質の予測精度（予測誤差に基づく） ・TD 内の最も類似する物質の予測一致度（予測対象物質の予測値と類似物質の実測値の違いに基づく） ・kNN モデルと警告構造の結果の一貫性 ・原子中心フラグメントの類似性確認	351 物質	VEGA 内からダウンロード可能 Gouin *et al.*, 2004; Gramatica *et al.*, 2007; Linders *et al.*, 1994	一致率：0.76 予測できなかった物質：n=5	—	—	—	—	不可	無償	・バッチ処理が可能

添付資料３の参考文献

Dimitrov S, Kamenska V, Walker JD, Windle W, Purdy R, Lewis M, Mekenyan O. (2004) Predicting the biodegradation products of perfluorinated chemicals using CATABOL. SAR QSAR Environ Res. 15(1):69-82.

Dimitrov S, Dimitrova G, Pavlov T, Dimitrova N, Patlewicz G, Niemela J, Mekenyan O. (2005) A stepwise approach for defining the applicability domain of SAR and QSAR models. J Chem Inf Model. 45(4):839-49.

Dimitrov S, Pavlov T, Nedelcheva D. (2007) A kinetic model for predicting biodegradation. SAR and QSAR in Environmental Research. 18(5-6): 443-457.

Dimitrov S, Pavlov T, Veith G, Mekenyan O. (2011a) Simulation of chemical metabolism for fate and hazard assessment. I: approach for simulating metabolism. SAR QSAR Environ Res. 22(7-8):699-718.

Dimitrov S, Pavlov T, Dimitrova N, Georgieva D, Nedelcheva D, Kesova A, Vasilev R, Mekenyan O. (2011b) Simulation of chemical metabolism for fate and hazard assessment. II CATALOGIC simulation of abiotic and microbial degradation. SAR QSAR Environ Res. 22(7-8):719-55.

Gouin T, Cousins I, Mackay D. (2004) Comparison of two methods for obtaining degradation half-lives. Chemosphere. 56(6):531-5.

Gramatica P, Papa E. (2007) Screening and ranking of POPs for global half-life: QSAR approaches for prioritization based on molecular structure. Environ Sci Technol. 41(8):2833-9.

Howard PH, Boethling RS, Stiteler WM, Meylan WM, Hueber AE, Beauman JA, Larosche ME. (1992) Predictive model for aerobic biodegradability developed from a file of evaluated biodegradation data. Environ. Toxicol. Chem. 11:593-603.

Jaworska J, Dimitrov S, Nikolova N, Mekenyan O. (2002) Probabilistic assessment of biodegradability based on metabolic pathways: catabol system. SAR QSAR Environ Res. 13(2):307-23.

Kwok ESC and Atkinson R. (1995) Estimation of Hydroxyl Radical Reaction Rate Constants for Gas-Phase Organic Compounds Using a Structure-Reactivity Relationship: An Update. Atmospheric Environment. 29: 1685-95.

Linders JBHJ, Jansma JW, Mensink BJWG, Otermann K. (1994) Pesticedes: Beneaction or Pandora's box? A synopsis of the environmental aspects or 351 pesticides. RIVM Report 679101014.

Moriya Y, Shigemizu D, Hattori M, Tokimatsu T, Kotera M, Goto S, Kanehisa M. (2010) PathPred: an enzyme-catalyzed metabolic pathway prediction server. Nucleic Acids Res. 38(Web Server issue): W138-43.

Meylan W, Boethling R, Aronson D, Howard P, Tunkel J. (2007) Chemical structure-based predictive model for methanogenic anaerobic biodegradation potential. Environ Toxicol Chem. 26(9):1785-92.

添付資料４：実測データの関連性評価に関わる詳細項目

項目	関連性ランク	関連性評価詳細項目
【物質同定情報】 1.評価対象物質の評価に適した物質か?	High	❑ 試験物質名あるいは CAS 等（立体異性体が考えられる場合にはその情報含む）により試験物質（構造含む）を特定でき、その情報が評価対象物質と一致する。**及び** ❑ 試験物質の純度が 95%以上ある。 **又は** 混合物または製品の一部として試験されている場合、組成が明確である。
	Mid	❑ 試験物質名あるいは CAS 等（立体異性体が考えられる場合にはその情報含む）により試験物質（構造含む）を特定でき、その情報が評価対象物質と一致する。**及び** ❑ 試験物質の純度が 95%未満。
	Low	❑ 試験物質名あるいは CAS 等の情報があるが、構造を特定する情報（例：立体異性体）の情報が得られない **又は** 純度の情報が得られない。**又は** 被験物質を同定するための情報に不足がある。
	Not acceptable	❑ 試験物質を特定できない。**又は** 混合物または製品の一部として試験されている場合、組成が明確ではない。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない。
【試験条件】 2.評価対象物質の物理化学的性状に基づき、実施された試験法の選択は適切か?	High	❑ 物性による適用への制約がない試験法が適用されている。**及び** ❑ 評価対象物質の分解性を考慮する上で、関連のある環境媒体を対象とした試験である。**及び** ❑ 物性による留意点に配慮した試験設計が行われている。
	Mid	❑ 物性による適用への制約がない試験法が適用されている。
	Low	❑ 物性による適用への制約がない試験法が適用されている。**及び** ❑ 評価対象物質の分解性を考慮する上で、関連のない環境媒体を対象とした試験である。**及び** ❑ 物性による留意点に配慮した試験設計が行われている。
	Not acceptable	❑ 物性による試験適用の制約があるが、その制約が守られていない。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【試験条件】 3.試験条件は適切か？ （植種の濃度、温度、連数）	High	❑ ❑ 各試験区に複数の連数が設定されている。 **及び** ❑ 試験区の被験物質濃度及び植種源濃度の記載がある。 **及び** ❑ 試験温度の記載がある。 **及び** ❑ 試験期間の記載がある。 **及び** ❑ 分析/測定の実施頻度及び回数が適切である。
	Mid	❑ 各試験区の連数が
	Low	❑ —
	Not acceptable	❑ 共基質が添加されている場合（試験物質が唯一の炭素源である必要があるため）
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【試験条件	High	❑ 試験時に適切な対照区（植種源ブランク区、基準物質区、毒性対照区、吸着対照区など）が設定されている。
	Mid	❑ 試験時に適切な対照区が設定されているが、記載が不十分。

項目	関連性ランク	関連性評価詳細項目
4.対照区の設定は適切か？	Low	❑ ―
	Not acceptable	❑ 対照群が設定されていない。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【試験条件】 5.分解度の指標及び化学分析の方法（感度含む）は適切か？	High	❑ 分解度や半減期の評価のための分析方法及び前処理方法、濃度設定が適切である。 **及び** ❑ 試験物質（親化合物）の化学分析が実施されており、定量分析する方法が適切である。 **及び** ❑ 必要な場合、生成した分解生成物の化学分析が実施されており、定量分析または定性分析する方法が適切である（親化合物の 1/100 の濃度を分析できる）。
	Mid	❑ 分解度や半減期の評価のための分析方法及び前処理方法、濃度設定が適切である。 **及び** ❑ 試験物質（親化合物）の化学分析が実施されているが、定量分析する方法が十分ではない。 あるいは 必要な場合、生成した分解生成物の化学分析が実施されているが、定量分析または定性分析する方法が十分ではない（親化合物の 1/100 の濃度を分析できない）。
	Low	❑ 分解度や半減期の評価のための分析方法及び前処理方法、濃度設定が適切である。 **及び** ❑ 試験物質（親化合物）及び分解生成物の化学分析が実施されていない。
	Not acceptable	❑ 分解度や半減期の評価指標及びその分析方法が適切でない。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【試験条件】 6.使用された植種源が適切か？	High	❑ じゅん化されていない植種源であり、ガイドライン試験の場合、ガイドラインに沿った植種源が使用されている。**及び** ❑ 植種源と被験物質の割合が規定の割合である。
	Mid	❑ じゅん化されていない植種源であり、ガイドライン試験の場合、ガイドラインに沿った植種源が使用されている。**及び** ❑ 植種源と被験物質の割合が規定の割合ではないが、類似している。
	Low	❑ じゅん化されていない植種源であるが、ガイドライン試験の場合、ガイドラインに沿っていない植種源が使用されている。 **及び** ❑ 植種源と被験物質の割合が規定の割合ではないが、類似している。
	Not acceptable	❑ じゅん化された植種源である。**又は** 植種源と被験物質の割合が規定の割合を大きく逸脱している。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【結果の適正】 7. 関心のある結果が報告されているか？	High	❑ 分解度曲線（あるいは経時的な分解度指標）の情報がある。**又は** ❑ 分解生成物の有無、あるいは同定された分解生成物が報告されている。**又は** ❑ 分解速度定数あるいは分解半減期が報告されている。
	Mid	❑ ―
	Low	❑ ―
	Not acceptable	❑ 上記に該当する記載がない
	記載なし	❑ ―
【結果の適正】 8. 被験物質の特性（毒性、揮発性、吸着性等）が結	High	❑ 被験物質の特性（毒性、揮発性、吸着性等）による試験結果への影響がない。**又は** 影響があったとしても、適切に評価・考察されている（適切な対照区による評価がなされている等）。
	Mid	❑ ―
	Low	❑ 被験物質の特性（毒性、揮発性、吸着性等）による試験結果への影響があるが、その評価・考察が不十分である。
	Not acceptable	❑ 被験物質の特性（毒性、揮発性、吸着性等）による試験結果への影響があり、その評価・考察がなされていない。

項目	関連性ランク	関連性評価詳細項目
果に影響を与えていないか？ 【結果の適正】 9. 被験物質以外が結果に影響を与える要素がないか？	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
	High	❑ 添加剤を使用している場合、その影響を適切に評価・考察している。
	Mid	❑ —
	Low	❑ —
	Not acceptable	❑ 共基質、添加剤等が生分解性に影響を与えている。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【結果の適正】 10.マスバランスは適切か?	High	❑ 分解度、試験物質残留率及び分解生成物の生成率のマスバランスが確認できて、マスバランスの過不足がない。**又は** スバランスに不足があっても、それを補足するデータがある、またはマスバランス不足について適切に考察している。 **及び** ❑ 試験物質の吸着や揮発の懸念が無い。もしくは吸着や揮発の影響が適切に評価・考察されている。
	Mid	❑ —
	Low	❑ 分解度、試験物質残留率及び分解生成物の生成率のマスバランスが確認できるが、マスバランスに過不足があり、補足データや考察が不十分である。**及び** ❑ 試験物質の吸着や揮発の懸念がある。もしくは吸着や揮発の影響が適切に評価・考察が不十分である。
	Not acceptable	❑ 分解度、試験物質残留率及び分解生成物の生成率のマスバランスが確認できない。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない
【結果の適正】 11.結果の解析方法が適切か？	High	❑ ガイドライン試験の場合、ガイドラインに規定された解析がなされている。**又は** 解析がガイドラインから逸脱していても、その解析の科学的妥当性が示されている。**又は** 目的に合致する適切な解析がなされている。
	Mid	❑ –
	Low	❑ ガイドライン試験の場合、解析がガイドラインから逸脱しており、その解析について科学的妥当性の説明が不十分である。
	Not acceptable	❑ ガイドライン試験の場合、解析方法がガイドラインから逸脱している。**又は** ❑ 解析が目的に合致していない。
	記載なし	❑ 上記の Low～High あるいは Not acceptable への該当性に関する記載がない

添付資料５：生分解性に関わる主なガイドライン試験の概要

OECD テストガイドラインとなっている生分解性試験の概要を以下に示す。

分類	名称	OECD	EU	EPA	生分解性の指標	試験推奨温度	難水溶性	高揮発性	高吸着性	備考
易生分解性	ヘッドスペース試験	310	-	835.3140：易分解性―密閉容器中の CO2（ヘッドスペース試験）	CO_2 発生率	20±1℃	可	一部可	可	ヘンリー係数が 50 Pa·m^3/mol までの揮発性物質にも適用可
	DOC Die-Away 試験	301A	C04A	835.3110	DOC 除去率	22±2℃	不可	不可	一部可	DOC 除去率
	CO2 発生試験	301B	C04C	835.3110	CO_2 発生率	22±2℃	可	不可	可	CO_2 発生率
	修正 MITI 試験（I）	301C	C04F	835.3110	BOD 除去率	25±1℃	可	一部可	可	BOD 除去率
	クローズドボトル試験	301D	C04E	835.3110	DO、BOD 除去率	22±2℃	一部可	可	可	DO、BOD 除去率
	修正 OECD スクリーニング試験	301E	C04B	835.3110	DOC 除去率	22±2℃	不可	不可	一部可	DOC 除去率
	マノメトリック呼吸試験	301F	C04D	835.3110	BOD 除去率	22±2℃	可	一部可	可	BOD 除去率
本質的生分解性	修正 SCAS 試験	302A	C12	835.3210 835.5045：不溶性及び揮発性化学物質のための修正 SCAS 試験	DOC	室温	不可	不可	可	難水溶性物質 <20 mg-DOC/L
	Zahn-Wellens/EMPA 試験	302B	C09	835.3200	DOC または COD	20～25℃	不可	不可	可	難水溶性物質 <50 mg-DOC/L
	本質的生分解性試験：修正 MITI 法（II）	302C	-	-	BOD	25±2℃	可	一部可	可	-
シミュレーション試験	表層水中の好気的無機化作用 - シミュレーション生分解試験	309	-	835.3190：表層水中の好気的生分解	$^{14}CO_2$	管理された温度（±2℃以内）、フィールド温度（サンプリング時温度又はサイト平均温度または 20～25℃	記載なし	開放系システム：不揮発性（ヘンリー定数 ＜ 約 1 Pa・m3/mol）有機物質に適用可 閉鎖系システム：わずかに揮発性（ヘンリー定数 <100 Pa・m3/mol）の有機物質に適用可	記載なし	-
	好気性下水処理シミュレーション試験（A）活性汚泥ユニット	303A	C10A	835.3240、835.3220	DO、COD	20～25℃	-	-	-	易生分解性スクリーニングテストをパスせず、本質的生分解性をパスした物質
	好気性下水処理シミュレーション試験（B）バイオフィルム	303B	C10B	835.3260	DO、COD	22±2℃	-	-	-	易生分解性スクリーニングテストをパスせず、本質的生分解性をパスした物質
	廃水に放出される化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験 下水系での生分解	314A	-	835.3280 314A	CO2（発生、溶存）	20-25℃	可	可	-	-

分類	名称	OECD	EU	EPA	生分解性の指標	試験推奨温度	難水溶性	高揮発性	高吸着性	備考
	廃水に放出される化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験　活性汚泥中の生分解	314B	-	835.3280	$^{14}CO_2$	20-25℃	可	可	-	-
	廃水に放出される化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（嫌気性消化汚泥の生分解）	314C	-	835.3280：廃水に放出される化学物質の初期及び完全生分解性シミュレーション試験　嫌気性消化汚泥中の生分解性	$^{14}CO_2$、$^{14}CH_4$	管理された温度（嫌気槽の一般的な動作温度（35±3℃）、フィールド温度または 20～25℃	可	可	-	-
	廃水に放出される化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（処理放流水 - 表層水の混合域における生分解）	314D	-	835.3280：廃水に放出される化学物質の初期及び完全生分解性シミュレーション試験 314D；処理放流水-表層水の混合域における生分解	$^{14}CO_2$	20-25℃	可	可	-	-
	廃水に放出される化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（未処理廃水 - 表層水の混合域における生分解）	314E	-	835.3280：廃水に放出される化学物質の初期及び完全生分解性シミュレーション試験 314E；未処理廃水-表層水の混合域における生分解	$^{14}CO_2$	20-25℃	可	可	-	-
嫌気的生分解	土壌中の好気的及び嫌気的形質転換	307	C23	835.4100：土壌中好気的代謝物 835.4200：土壌中嫌気的代謝物	・試験物質又は分解生成物のいずれかを定量 ・$^{14}CO_2$（無機化率）	20±2℃ （北国では例えば10±2℃の低温）	-	不可	-	-
	水系底質における好気的及び嫌気的形態変化	308	C24	835.4300：水系好気的代謝物 835.4400：水系嫌気的代謝物	・試験物質及び変化物の同定と定量 ・$^{14}CO_2$（無機化率）	20±2℃（10-30℃が適切）（10℃の低温追加検討あり）	可	不可	-	河口/海洋システム：適用可 河川、外海等の流れがあるところ：適用不可
その他	生成ガス測定による消化汚泥中有機化合物の嫌気的生分解	311	-	835.3420：消化汚泥中有機化合物の嫌気的生分解;ガス生成物の測定法 835.3400：有機化合物の嫌気的分解	CO_2、CH_4	35±2℃で 1 時間	可	-	-	-
	土壌中における本質的生分解試験	304A	-	835.3300：土壌生物分解	$^{14}CO_2$、土壌中の残留分	22±2℃	可	可	-	-
	海水による生分解性	306（フラスコ法） 306（クローズドボトル法）	-	835.3160	DOC BOD	15～20±2℃ 15～20±1℃	対水溶解度は 25～40 mg-C/L 相当まで 対水溶解度 2 mg/L	揮発性は試験中に重大な損失が発生しない程度 -	不可 -	- -

別添資料 2.1.1-1

分解性評価に関連する REACH ガイダンス等の調査

分解性評価に関連する REACH ガイダンス等の調査

分解性評価を行う際に具体的に収集する情報や評価の方法、進め方等に関して海外機関等において公表されている手法を参考にすることを目的に、WoE の活用内容や評価体系、評価プロセス等が公表されている文書として、欧州 REACH 規則のガイダンス文書等を対象に、WoE の活用の観点から有用と思われる情報を調査して整理した。

調査対象としたガイダンス及びテンプレート原文、ガイダンス等の整理のポイントを次に示す。

対象ガイダンス	● Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Endpoint specific guidance (Chapter R.7b) [1] ● Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment (Version 3.0 June 2017) [2] ● Weight of Evidence / Uncertainty in Hazard Assessment - Background Document & Examples- (2017) [3] [分解性に特化した方法論の記載はなし。付属資料の分解性の評価事例は令和元年度報告書参照]

テンプレート	● An Illustrative Example of a CSR Part 2 - Complete example of a chemical safety report (June 2017) [4] ● Annex XV report PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN ON THE BASIS OF THE CRITERIA SET OUT IN REACH ARTICLE 57 [5]

ガイダンス等の整理ポイント	●入手対象とされる、データの種類（試験データ、推定データ、フィールドデータ等）、試験法ガイドライン、エンドポイント等 ●評価対象となりえる試験条件等 ●紹介されている（Q）SAR モデル ●収集したデータに対する評価のポイント ●評価文書に記載する項目

[1] https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7b_en.pdf
[2] https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf
[3] https://echa.europa.eu/documents/10162/17169198/template_for_weight_of_evidence_en.docx/eb183c2e-c360-cbce-7a58-ad2d1270e5bd
[4] https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/csr_example_introduction_part2_en.pdf/7acdb775-1605-4c84-8301-a2b7dcaf1d7b
[5] https://echa.europa.eu/documents/10162/13638/annex_xv_svhc_report_template_en.docx/906b4cd5-383e-4e68-b0d1-7fd5c7dd6e20

0. はじめに ～REACH における評価の目的及び活用と評価の流れ～

REACH において分解性の評価は主に以下の 3 つの場面で行われている。

①CLP 分類

②PBT/vPvB 評価

③環境リスク評価

本調査では主に②（必要に応じて③）に焦点をあてて整理を行った。

なお、②の PBT/vPvB 評価においては環境中への残留性の有無を評価する目的で分解性に関するデータが評価される。REACH ガイダンス（Chapter R.7b）に示されている残留性評価のための統合的な評価戦略のフロー図を図 1 に示す。

また、PBT/vPvB 評価の場合、B あるいは vB に該当しないことが明らかな場合には P/vP 評価は不要となる。

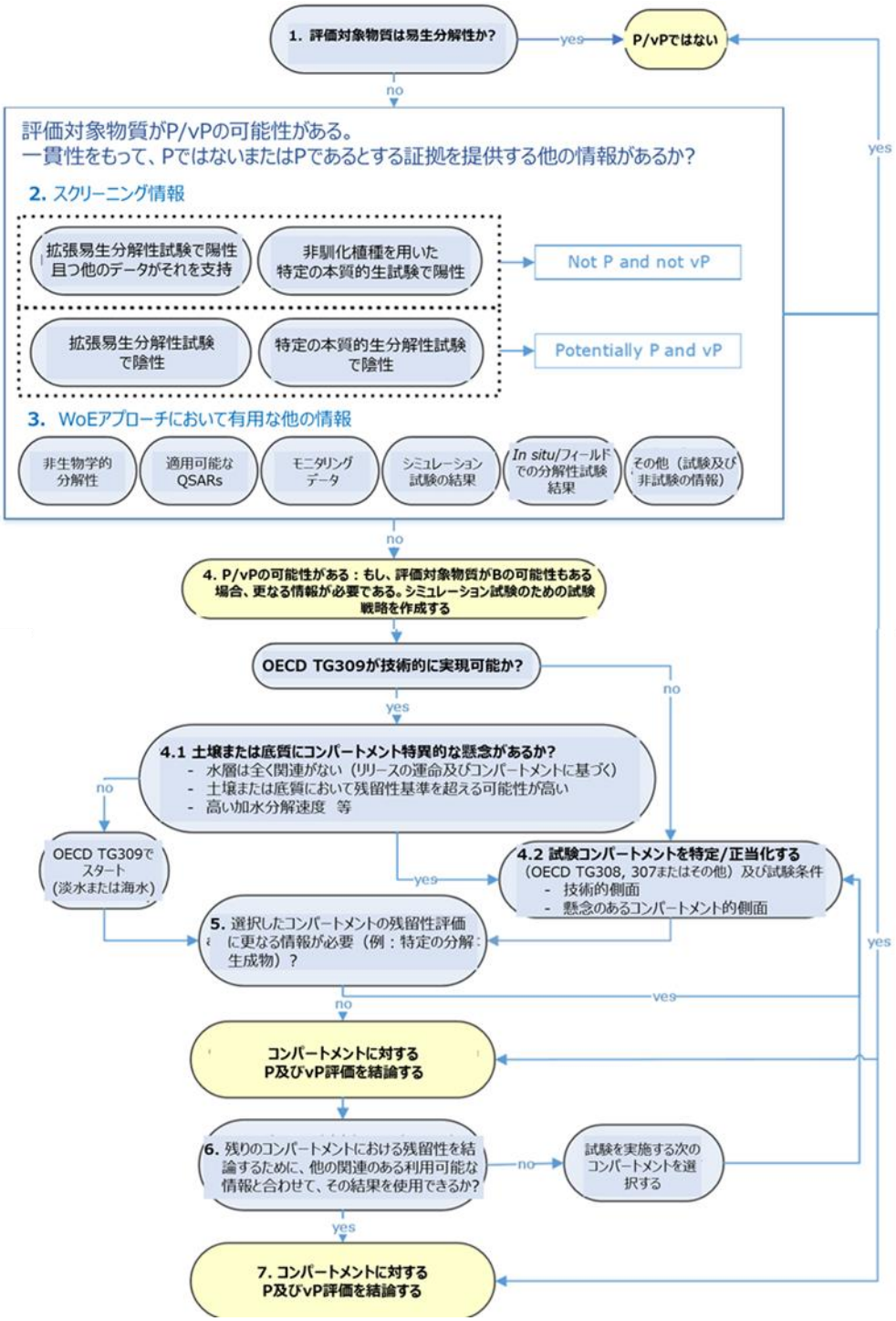


図 1 残留性評価のための統合的な評価及び試験戦略

(ECHA (2017)[6]の Figure R.11-3:を一部改変)

[6] Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11:

1. 入手対象とされる、データの種類（試験データ、推定データ、フィールドデータ等）、試験法ガイドライン、エンドポイント等

（1）入手対象とされる情報

Chapter R7b に示されているように、REACH 登録においては、登録者が製造輸入数量のトン数体別に登録に必要な情報が規定されている。行政は多くの場合（例えば CoRAP[7]等）登録者が登録のために報告した情報に基づき評価が行われている。

PBT/vPvB assessment (Version 3.0 June 2017)

[7] Community rolling action plan

表 1　トン数体別に要求される情報一覧

		1-10 トン	10-100 トン	100-1000 トン	1000 トン超	特記ルール
生物的分解	易生分解性	●	●	●	●	無機物質は検討不要
	表層水中の究極的分解に関するシミュレーション試験			●	●	以下は検討不要 ・難水溶性物質 ・易生分解性物質
	土壌シミュレーション試験（土壌への吸着の可能性が高い物質の場合に要求）			●	●	以下は検討不要 ・易生分解性物質 ・土壌へのばく露が想定されない物質
	底質シミュレーション試験（底質への吸着の可能性が高い物質の場合に要求）			●	●	以下は検討不要 ・易生分解性物質 ・底質へのばく露が想定されない物質
非生物的分解	pH 関数としての加水分解		●	●	●	以下は検討不要 ・易生分解性物質 ・難水溶性物質
分解生成物の同定				●	●	易生分解性物質は検討不要
その他			CSA の結果によってさらに必要と考えられる試験	化学物質安全性評価が物質とその分解生成物の分解をさらに調査する必要性を示している場合に、さらなる生分解試験を提案	化学物質安全性評価が物質とその分解生成物の分解をさらに調査する必要性を示している場合に、さらなる生分解試験を提案	

（2）入手対象とされる情報を入手するための情報源

分解性に関する情報を収集するために利用できるデータベースの例として挙げられているものを表 2 に示す。

表 2 分解性に関する情報を収集するために利用できるデータベースの例

データベース	開発元	得られる情報	備考
Biocatalysis/ Biodegradation Database *1	EAWAG （旧ミネソタ大学）	生分解性経路	分解生成物の同定に使える
PathPred *2	Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes	微生物による生分解の予測反応経路	
NITE データベース *3	NITE	生分解性、光酸化、加水分解データの集約情報	

*1: http://eawag-bbd.ethz.ch/

*2: http://www.genome.jp/tools/pathpred/

*3: http://www.nite.go.jp/en/chem/qsar/evaluation.html

有害性、残留性、リスク評価におけるこれらのデータの適合性は慎重に検討する必要があり、他のデータが利用可能な場合にのみ、証拠の重み付け評価の一部として貢献することができるとされている。

なお、QSAR については 3 項に示す。

2. 評価対象となりえる試験条件等

a. 物理化学的性状データ

最も適切な非生物分解及び生分解試験を特定するために利用する。

・蒸気圧
・水溶解度
・バッチ式平衡法による吸着-脱着
・水中解離定数
・分配係数（n-オクタノール／水、Kow）
・吸着係数（Koc）推定値
・その他（R7.1 参照）

b. 非生物的分解データ

評価に利用できると例示された非生物学的分解データを表 3 に示す。

表 3 評価に利用できる非生物学的分解データの例

項目	対象コンパートメント	試験法ガイドライン	備考
pH	–	・OECD 111	
直接光分解	水中	・OECD 316 ・EPA OPPTS 835.2210 ・OECD Draft (2000.8)	・反応物質自体が直接光を吸収
	土壌表面	OECD Draft 2002.1 (OECD, 2002a[8])	
間接光分解	表層水	・OECD Draft 2000.8 (OECD, 2000) ・EPA OPPTS 835.5270	・別の物質が光を吸収し、過剰なエネルギーを受容体物質に伝達して、この受容体物質を反応

なお、光変換に影響を与える因子は次のように挙げられている。

•物質の化学構造及び電子吸収スペクトル;
•蛍光性溶存有機物(CDOM;光増感剤および一重項酸素が生じる)の濃度、組成、および吸収スペクトル;
•硝酸塩(ヒドロキシラジカルの主な発生源)の濃度
•当該物質、CDOM 及び硝酸塩がさらされる太陽光の光子束スペクトル

[8] OECD (2002a) Guideline for Testing of Chemicals, Draft Document, "Phototransformation of Chemicals on Soil Surfaces"; adopted January, 2002.

c. 生分解性試験データ

生分解性に関連する OECD テストガイドラインを次に示す。

301：易生分解性	A：DOC Die-away テスト B：CO2 発生テスト C：修正 MITI テスト（I） D：クローズドボトルテスト E：修正 OECD スクリーニングテスト F：マノメトリック呼吸測定テスト
302：本質的生分解性	A：修正 SCAS テスト B：本質的生分解性：Zahn-Wellens/EMPA テスト C：本質的生分解性：修正 MITI テスト（II）
303：シミュレーションテスト-好気性下水処理	A：活性汚泥ユニット B：バイオフィルム
304A：土壌中本質的生分解性	
306：海水中生分解性	
307：土壌中好気性及び嫌気性変換	
308：水-底質における好気性および嫌気性変換	
309：表層水中の好気的無機化作用-シミュレーション生分解試験	
310：生分解性-密閉容器内の CO 2 （ヘッドスペーステスト）	
311：消化汚泥中の有機化合物の嫌気的生分解-ガス生産の測定による方法	
314：廃水中に排出された化学物質の生分解性を評価するためのシミュレーション試験	A: 下水系での生分解 B: 活性汚泥中の生分解 C: 嫌気性消化汚泥の生分解 D: 処理放流水 - 表層水の混合域における生分解 E: 未処理廃水 - 表層水の混合域における生分解

■易生分解性試験を選択する際のポイント（表 4 参照）

・水溶性が低く、揮発性が高く、吸着性が高い物質に対する生分解性試験の適用性は、OECD（2006）を参照のこと。

*OECD (2006) OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS REVISED INTRODUCTION TO THE OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS, SECTION 3.

・一般論として UVCB には適用できない。

表 4 OECD TG301 シリーズの適用性

		難水溶性		揮発性		吸着性	
		報告書	R7b	報告書	R7b	報告書	R7b
301A	DOC Die-Away 試験	不可		不可		一部可	
301B	CO2 発生試験	可	●	不可		可	●
301C	修正 MITI 試験（I）	可	●	一部可	●	可	●
301D	クローズドボトル試験	一部可	●	可	●	可	●
301E	修正 OECD スクリーニング試験	不可		不可		一部可	
301F	マノメトリック呼吸試験	可	●	一部可	●	可	●
310	易分解性・密閉容器中の CO2（ヘッドスペース試験）	可	●	一部可	●	可	●

R2 WoE 業務報告書付属資料 2.1-1、R7b p213（可：●）より作成

■シミュレーション試験の評価

・OECD TG 314 は活用された実績がほとんどない（REACH の規制にはほぼ使われていない）

・定量的環境ばく露評価への TG314 の適用可能性については、さらなる議論が必要である

・TG314 は環境コンパートメント（大気、表層水、土壌、底質）別の評価を行うための試験設計がされていないことから、

- ✓ PBT/vPvB 評価に単独で使用することはできず、証拠の重みアプローチの一部としてのみ見なすことができる
- ✓ コンパートメントごとの分解速度に関する情報も適用しないので CLP 分類にも利用できない

■標準化されていない生分解性公表研究

・科学文献に掲載されている非標準化生分解データは大量にある

・これらの研究の多くは、易生分解性試験との共通原理がある

・これらのデータを規制目的で使用することには一般的に抵抗がある（消極的である）

・これらのデータは証拠の重み付け評価の一環としての価値がある可能性があるため、収集、評価し、必要に応じて活用する試みがなされるべきである

d. フィールドデータ

REACH 規則の規制の観点からモニタリングデータを活用する際には、そのモニタリングデータが規制上のニーズを満たすために特別に設計されたものかどうかを確認することが重要である。

■信頼性のある代表的なデータかどうかを判断するために確認するポイントは以下のとおりである。

・採用されたサンプリング方法及び分析方法

・モニタリングキャンペーンの地理的および時間的スケールの確認

・サンプリング及び測定地点の物質濃度がリスク評価を代表するものであることを示す正当な理由（特に、データを地域暴露モデルで使用する場合にはその正当性を示す。）

■評価に際してのポイントは次のとおりである。

・物質のばく露源、環境中動態を考慮して、局所的シナリオ又は地域的シナリオへの割り当て

・自然界のバックグラウンド濃度の考慮

・測定データと計算によって算出された PEC との比較⇒代表的な PEC の決定

・慎重なアプローチ（現実的な最悪のケースの想定）の採用⇒定量化に際しては、地球化学的なスケールとパラメータ、時間スケールと気候の組合せで、90 パーセンタイル PEC を算出

d-1) 下水処理施設（STP）

STP でのモニタリングデータはエンドポイントが滞留時間中の物質の除去率であり、代謝物の判定にも有効である。STP でのモニタリングデータは、分解と固形物への収着が区別されないため、生分解率としては扱われない。

d-2) 表層水メソコスム

メソコスムとは、コントロールされたフィールド実験のことである。水生生物への影響を主な評価項目としているが、同時に物質の運命に関する情報を得ることも可能である。通常、閉鎖系システムであり、代表的な動植物を含めた現実的な屋外条件で物質を適用する。

d-3) 土壌及び地下水

土壌及び地下水を対象としたフィールドデータは次の 3 つがある。

①ライシメータ調査：ライシメータは閉鎖系の管理された屋外システムで、放射性物質の使用やマスバランスの研究が可能であり、ライシメーター研究はメソコスム研究と比較することができる。

②フィールド調査：フィールド調査は閉鎖系のシステムではないため、マスバランスを確認することができな

い、半コントロールシステムであり、物質の損失はライシメータ調査と比較すると不明確である。
③モニタリング調査：モニタリング調査は閉鎖系のシステムではなく、コンパートメントのばく露が管理されていないため、さらに多くの不確実性が生じる。

3. 紹介されている（Q）SAR モデル

利用者はモデルを使用する前に、その妥当性と適用性を常に評価する必要がある。ガイダンスにおいて紹介されている(Q)SAR モデルの特徴等を表 5 に示す。

表 5 各(Q)SAR モデルの特徴等

モデル	開発元	得られる情報、できること	備考
EPI Suite *1 （BIOWIN、BIOHCWIN、HYDROWIN 含む）	Syracuse Research Corporation	・OH ラジカル、NO3 ラジカルとの反応による大気中の間接光分解 ・生分解 ・加水分解	・物質によっては P/vP 基準未満を示す BIOHCWIN の半減期を「P/vP ではない」という結論の裏付けには使用すべきではない。 ・分岐した化合物は BIOHCWIN では環境中の半減期が過小評価されている可能性があるため注意する。 ・BIOWIN モデルでは、その予測が適用領域内にあるかどうかを自動的に報告されていない。
QSAR Toolbox *2	OECD	・対象化学物質の構造的特徴および潜在的な作用機序や作用様式の特定 ・類似の構造的特徴や作用機序を持つ他	

モデル	開発元	得られる情報、できること	備考
		の化学物質を特定 ・データギャップの穴埋め（Toolbox のデータベース内の試験結果を利用）	
CATALOGIC *3（有償）	Laboratory of Mathematical Chemistry	・微生物分解予測値（一次半減期、究極分解半減期、代謝物量等）	・代謝反応経路，分子変換の物質収支，およびその発生確率を考慮して予測
Biocatalysis/Biodegradation Database *4	EAWAG	・化合物の微生物分解経路予測	
TOPKAT *5（有償）	Dassault systems/Biovia	・好気的生分解性予測	
Multicase/Case-Ultra *6（有償）	MultiCASE	・代謝分解予測経路 ・生分解性予測 ・好気的生分解、嫌気的生分解、光分解の予測される分解生成物のツリーを生成、保存、分析できる	
Danish QSAR database *7		EPI Suite の生分解予測値 ・Case Ultra、Leadscope、SciQSAR の各モデルの適用領域に含まれるかどうかの単純な Yes/No の結論 ・Case Ultra、Leadscope、SciQSAR の各予測結果の多数決予測	
VEGA *8		・QSAR モデルコレクションのプラットフォーム	

モデル	開発元	得られる情報、できること	備考
コンセンサスモデリング	Arnot *et al.*, 2005 *9		
SPARC *10（有償）	ARChem		

*1: http://www.srcinc.com/what-we-do/environmental/tools-and-models.html

※現サイト：https://www.srcinc.com/services/engineering-operational-and-environmental-services/tools-and-models.html

*2: https://www.qsartoolbox.org/home

*3: http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity.aspx

*4: http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/

*5: http://accelrys.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/qsar-admet-and-predictive-toxicology.html

※ 現 サ イ ト ： https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/qsar-admet-and-predictive-toxicology/

*6: http://www.multicase.com/meta-pc

現在の製品名は META PC

*7: https://qsardb.food.dtu.dk/db/index.html

*8: https://www.vega-qsar.eu/

*9: ガイダンスには引用文献の記載なし。

*10: http://www.archemcalc.com/sparc.html

4. 収集したデータに対する評価のポイント

a) 非生物的分解

加水分解及び光分解に関するデータの評価のポイント等について表 6 に示す。

表 6 加水分解及び光分解に関するデータの評価のポイント等

	加水分解	光分解
挙げられた試験条件	pH 4、7、9 で実施	–
報告される情報	•分析法の再現性と感度 •回収率 •試験中及び試験終了時のマスバランス（14C を使用した場合） •半減期又は DT50	・分解半減期又は DT50、DT75、DT90（計算や屋外での実験結果とともに） ・分解生成物の情報 ・試験報告書で必要とされる情報のレベルは、試験の目的による（各ガイドライン参照）

データの取扱いの特徴	・高濃度で測定された実験結果を現実的な環境の低濃度に外挿することができる ・温度の外挿（高温→低温）には不確実性が伴うので目的に応じて適切な温度での測定が望ましい ・スクリーニングレベルでは標準的な温度（25℃）での情報で評価 ・PBT/vPvB 評価では **12℃**のデータが必要 ・大まかな加水分解温度補正の推定は、式計算で対応可能 t ½ (X°C) = t ½ e (0.08 (T - X))	–
評価のポイント	・一般的な環境条件は非常に希薄な溶液と比較的低い温度なので、実施された試験の物質濃度と試験温度が環境条件に外挿できるかは注意する。 ・反応が可逆的であれば残留性評価に使用できるかを注意深く判断する。 ・加水分解による親物質の消失のみで P/vP スクリーニングはクリアできず、物質収支等を含む慎重な検討が必要である。 ・加水分解試験で得られた分解半減期を単純に残留性基準と比較して P/vP を判断することはできない。分解生成物の慎重な検討が必要である。	・光変換はREACHにおける標準的な情報要件ではない。 ・直接的光分解の自然水中での光吸収は実験室水での測定値よりもかなり遅い。（淡水：約 30 倍、汽水：約 400 倍、海水：約 500 倍）遅い。 ・全体的な分解に対する水中光分解の寄与は、水中にかなりの程度で存在する物質についてのみ重要。 ・光変換データは大気中直接的光分解を評価するのに有用 ・光変換データは水深、浮遊物質、緯度などの要因を考慮すると、水中光分解の評価にも有用 ・異なる環境媒体で利用可能な光には大きなばらつきがあるため、光分解データの使用は一般的に残留性評価では認識されていない。

b) 生分解

b-1) 易生分解性試験

①相反する結果が得られた場合に確認すべき試験条件

・接種菌の起源

→順応済み接種材料に基づく試験の結果は一般に評価に不適当であるとみなされる。使用された接種菌が過去にその物質又は構造的に類似した物質にばく露されていた場合も含まれる。(例：工業用下水処理施設、当該物質の使用場所からの放出がある都市型下水処理場等)

→接種菌の前処理は微生物の多様性や生分解性を著しく低下させる可能性がある。

・試験物質濃度

→高濃度（100 mg/L）での適用は水溶解度が低い試験物質には適さない。

→低濃度（2-5 mg/L）での適用は S/N 比が低く、分解の過大評価が起きうる。

②報告される情報

・ガイダンスには記載なし

③データの取扱いの特徴

・301C 以外は 10 日間ウインドウでパスレベルを判定する。

④評価のポイント

■信頼性評価時確認事項

・（物質に対する）試験方法

・統計的頑健性

・繰り返し数

・対照区の数

・接種材料の条件：下水処理場における質量負荷率（mass loading rate）、汚泥滞留時間等の操業条件に関する情報、DOC、バイオマス増殖、炭素収支

■分解性評価における易生分解性試験の位置づけ

・易生分解性試験において陰性（難分解）であっても、必ずしもその物質が環境中に残留し、関連する環境条件下で分解されないことを意味するわけではない。易生分解性試験は単なるスクリーニング試験であり、その試験でその物質が易生分解性であることが証明できない場合には、次のレベルで、より厳しい試験条件下での追加試験を考慮すべきである。

■評価時に考慮する注意点

・易生分解性試験で陽性（良分解）でも、環境中では分解されない可能性がある。（実際の環境中での試験物質の濃度は易生分解性試験の適用濃度よりもはるかに低く、環境中に共存する当該試験物質よりも分解されやすい化合物が優先的に微生物の炭素源（エネルギー源）となりうることから、易生分解性試験の条件では分解されても、実際の環境条件では分解されない可能性がある。）

・易生分解性試験で陰性（難分解）でも、環境中では分解される可能性がある。（易生分解性試験条件下では分解されない物質が、別の炭素源の存在下で、共代謝によって分解される。）
■易生分解性試験の強化が行われた試験の評価
・強化が行われた生分解性スクリーニング試験は分解の可能性を評価するために使われる試験であり、強化が行われた試験の結果は、vPvB/PBT 評価における残留性の決定のためにのみ用いられ、分類表示や定量的ばく露評価及びリスク評価には使用されない。
・強化が行われた生分解性スクリーニング試験で分解した物質は、強化されていない試験で易生分解性が示されていない限り、易生分解性であると考えてはならない。
・強化が行われた試験とは、試験期間が延長されている、規定よりも大型容器で実施されるなどが挙げられる。
・ただし、試験物質と接種材料の濃度比が規定を超えるような条件の試験、事前の馴化（試験物質にばく露されたことがある接種材料の使用等）が行われた試験、共基質（co-substrate）が追加された試験等については規制の観点からは受け入れられない。
■純粋培養データの使用
・純粋培養データは、残留性評価の範囲内で単独で使用することはできないが、WoE アプローチの一部として考慮する必要がある。

b-2）海水生分解性試験
①相反する結果が得られた場合に確認すべき試験条件
・記載なし

②報告される情報
・記載なし

③データの取扱いの特徴
・OECD306 は易生分解性試験ではない。（海水中の微生物に加えて接種材料が添加されていないため）
・OECD306 は海洋環境をシミュレートする試験ではない。（栄養分が添加されており、被験物質の濃度は海水中よりもはるかに高いため）
・ThOD 又は DOC 除去が 20%を超える結果は、海洋環境における一次生分解の可能性を示唆している。

④評価のポイント
・海水中の物質の分解は、一般に活性汚泥や下水処理水施設の接種材料を用いた淡水での試験よりも遅いことが知られている。
・様々な環境において、微生物の多様性の大きさとばらつきの大きさは、大きい方から順に、活性汚泥→

河川→河口→海水であることが実証されている。（つまり海水は微生物の多様性もばらつきも他に比べると小さいから分解されにくい。）

b-3）本質的分解性（OECD 302A、302B、302C）

①相反する結果が得られた場合に確認すべき試験条件

・記載なし

②報告される情報

・BOD、DOC 除去または COD として測定される理論値（70%を超えると本質的生分解性ありとみなす）

③データの取扱いの特徴（結果をこのような用途に活用できる）

・試験物質の残留性評価及び STP（下水処理施設）中の物質の除去の推定のためのモデルにおける速度定数への外挿に直接使用することができる。

・外挿に使える条件は次の通りである。

- Zahn-Wellens/EMPA 試験：遅延相及び分解相を含めて 7 日間以内に 70%分解に到達した場合。ただし、分解相が 3 日以内、生分解が起こる前の試験での除去率は 15%以下。
- Modified MITI 試験 (II)：遅延相及び分解相を含めて 14 日間以内に 70%分解に到達し、かつ、分解相が 3 日以内である場合。

④評価のポイント

・理論値の 20%を超える生分解性は、本質的な一次分解性の証拠とみなし、安定した分解生成物が生成する可能性が高いことを示唆している。

・吸着又は揮発による消失が生じなかったことを保証するために、分解の合計パラメータとして DOC 除去のデータを分解曲線の形状等を見て、慎重に解釈する。

・ある物質の易生分解性試験の結果が、パスレベルの判定基準をほぼ満たしている(ThOD または DOC がそれぞれ 60%または 70%をわずかに下回る)場合には、その結果を本質的生分解性の証拠として用いることができる。

b-4）シミュレーション試験

b-4-1）下水処理シミュレーション試験（OECD 303、314B）

①相反する結果が得られた場合に確認すべき試験条件

・OECD 303 と OECD 314B の試験条件は異なるため、これらの試験結果を安易には比較できない。

・評価対象物質の意図された用途の評価に対して、十分に代表的で信頼できるばく露シナリオが立てられて検討されているか、ばく露シナリオに対して適切な試験が行われているか、試験期間や再現性などを含め、検討する必要がある。

②報告される情報
・303A、303B では試験物質の除去が、流入液および流出液中の DOC および／または化学的酸素要求量（COD）の濃度を監視することにより決定される。

③データの取扱いの特徴（結果をこのような用途に活用できる）
・物質の環境リスク評価を精緻化する必要がある場合、STP への排出があるばく露シナリオが設定されている場合に用いられる。
・特にこれらの試験から決定された半減期は、残留性に関する REACH 付属書 XIII の基準との比較には適さない。
・この試験は下水処理施設に関連したばく露のみを対象にしているため、（あらゆるコンパートメントにおける残留性評価が求められる）PBT/vPvB 評価に単独で使用することはできず、証拠の重み付けアプローチの一部としてのみ考慮される。
・OECD 303 では、物質の除去に関する特定のパスレベルは定義されておらず、試験結果は、STP の除去量推定に使用でき、処理施設や水域環境中の濃度を予測するための排水濃度が得られる。

④評価のポイント
・下水処理施設における生分解性及び/又は除去の評価は、処理施設の条件を模擬した試験の結果に基づくことが望ましく、OECD 303 A 試験によって得られる。
・非 GLP 試験、非標準化試験データは、専門家の判断により、計算モデル(例えば、SimpleTreat)の基礎となっている標準化された分解試験の結果と同等であることが確認された場合には、使用してもよい。同様のことは、STP モニタリングデータ（in-situ 流入/流出の測定）にも当てはまる。

b-4-2) 土壌/底質/水域シミュレーション試験（OECD 307[9]、308[10]、309[11]）
①相反する結果が得られた場合に確認すべき試験条件
・試験実施温度（OECD の 3 試験で最適なのは 12℃とされている。）

②報告される情報
・一次又は擬似一次速度定数
・分解半減期又は DT50
・遅延相（ラグフェーズ）の長さ
・半飽和定数

[9] 土壌中の好気的および嫌気的変換試験
[10] 水生底質系における好気的および嫌気的変換試験
[11] 表層水中の好気的無機化作用-シミュレーション生分解試験

・最大比成長率
・無機化された放射物の割合、及び特定の分析が使用される場合には、一次分解の最終レベル
・抽出できない残留物の割合及び選択した抽出手順の正当性
・試験中及び試験終了時のマスバランス
・必要に応じて、主要な分解生成物の同定と濃度
・必要に応じて、提案された変換経路
・除去率（例：リスク評価のため）

・OECD 307：4 種類の土壌における分解半減期
・OECD 308：2 種類の底質における分解半減期
・OECD 309：少なくとも 1 つの表層水サンプルと 2 つの異なる試験物質濃度の分解半減期
→これらに差があった場合には範囲で示される。

③データの取扱いの特徴
・シミュレーション分解試験には、a)分解生成物(すなわち、分解代謝物)が同定され定量される分解経路試験、b)親物質の分解速度定数(及び分解半減期)を測定し、その分解生成物が適用される場合には、その分解速度定数を実験的に求める動態試験の 2 種類の試験が含まれる。
・物質が完全に無機化分解されていない場合、化学分析により分解生成物を定量することが望ましい。分析方法は物質ごとに異なる。
・分析可能な場合には、親物質に対する代謝物の同定、安定性、挙動、モル数を評価する。代謝物の分解半減期を評価し、代謝物が長寿命又は難分解性の場合、生物蓄積性や毒性を評価すべきである。（ただし、OECD3 試験は低濃度適用なので分析の技術的な限界があることが多い。）

④評価のポイント
・これらの試験は難分解性評価の精緻化が目的である。
・生分解速度（一次または疑似一次）を求める場合には、試験物質の濃度は環境中で予想されるように十分に低いことが望ましい。分解生成物を同定・定量する際の潜在的な分析限界を克服するためにのみ使用する場合に、高濃度の被験物質（例：100μg/L 以上）の試験が利用できる。
・標準化されていない試験結果等を評価する場合に確認すべきポイント
- ✓ 接種材料の供給源と密度（材料は工業用地から採取したものではなく、密度は易生分解試験を行う場合と同等とする）
- ✓ 被験物質への事前ばく露を含む、接種材料のあらゆる前処理
- ✓ 被験物質の純度及び試験濃度
- ✓ 試験の動機付け
- ✓ 測定対象（親化合物、DOC、BOD、CO2 発生量）

- ✓ 分解の生化学的経路の詳細（可能であれば）
- ✓ 分解率、除去率（除去率の場合、吸着や揮発などの過程を反映したものであるかどうかを考慮する必要がある）

・生分解性の結果から動態解析につなげる場合には以下の点に注意する。

- ✓ データ解析のソフトウエア：公的に利用可能な統計解析ソフトウェアパッケージを用いて実施することが望ましい。
- ✓ 解析に使用する値：「外れ値」とみなされたデータ等、動態解析に使われない場合にはその根拠を報告書内で明らかにする。
- ✓ 解析の詳細：回帰分析に用いたモデルの正確な説明範囲や初期値、最適化の制限などのソフトウェアオプションを記述する。
- ✓ 結果の視覚的/統計的評価：時間と残差プロットの関数としての予測値と観察値（濃度）の図を示す。意思決定プロセスをサポートするその他の統計的エンドポイントを報告する。
- ✓ 分解速度定数及び代謝物の生成速度の不確かさ（標準偏差又は信頼区間）
- ✓ 分解半減期や DT50 について実験期間を超えて外挿する場合は、報告書に明確に記載する。

・特に PBT 評価を行う目的で、B 及び T の基準に該当しており、かつ、20℃でのシミュレーション試験データ（OECD 307、308、309）が存在する場合には、温度補正を適用すべきかどうかを考慮すべきである。

・非抽出性残留物(NER)も考慮する必要がある。

⑤その他

■さらなる試験が必要な場合の戦略

・PBT 評価の目的においては、全ての環境媒体（海水、淡水又は汽水、海洋底質、淡水又は汽水底質及び土壌）の残留性評価を対象とする必要があるが、技術的に実行可能な場合は、OECD TG 309 で試験を開始することが推奨される。（特に水域排出がメインの場合、吸着性の傾向がある低水溶性物質の場合）

・他の試験が選択された場合にはその選択理由が正当化される必要がある。（水生試験の実現可能性、底質/土壌での検出限界の考慮等）

■嫌気性分解に関する情報の使用

・嫌気性分解の研究から得られたデータは、残留性評価の範囲内で単独で使用することはできないが、WoE アプローチの一部として考慮する必要がある。

b-5) フィールド試験（メソコスム等）

・高次の研究では、生分解性のみを独立したプロセスとして見ることは難しい。（輸送、吸着、揮発、植物や生物への取り込み、加水分解などの他のプロセスも同時に物質の運命に影響を与えているから。）

・フィールド試験から生分解率を導き出すためには、生分解を他のプロセスから定量的に分離するプロセスを適用する。

b-6) モニタリングデータ

・P/vP 評価におけるモニタリングデータの使用には不確実性が含まれており、物質の分布と輸送の挙動について十分な理解があり、提示されたモニタリングデータの不確実性が適切に対処されている条件下でのみ、モニタリングデータに基づいて結論を導き出す必要がある。

・モニタリングデータに当該物質が検出されないことが、物質が残留性ではないことを必ずしも意味しないため、慎重に検討する必要がある。

・モニタリングデータが環境媒体又は生物相の物質レベルが上昇していることを示している場合、そのような時間的な傾向の理由が、量、使用、及び放出の時間的な傾向に関する情報に対してとても慎重に評価されるべきである。

・モニタリングデータが、物質が vP 基準を満たしていること、又は場合によっては P 基準が他の裏付け情報に加えて満たされていることを明確に示している場合（及び矛盾するデータがない場合）、シミュレーション分解性データを生成する必要がないことがある。後者の場合、P/vP 基準に達成したかどうかの結論は、WoE 分析の一部として使用される他のサポート情報に加えて、モニタリングデータ、物質の分布/輸送の挙動に関する情報に基づいて導き出すことができる。

5. 評価文書に記載する項目

5.1 CSR[12]テンプレート（CoRAP 評価はこのテンプレートが利用されている）

Part B

4. 環境中運命特性

4.1. 分解性

4.1.1. 非生物学的分解

4.1.1.1. 加水分解

4.1.1.2. 光変換/光分解

4.1.1.2.1. 大気中光変換

4.1.1.2.2. 水中光変換

4.1.1.2.3. 土壌中光変換

4.1.2. 生分解性

4.1.2.1. 水中生分解性

4.1.2.1.1. スクリーニング試験

4.1.2.1.2. シミュレーション試験（水域及び底質）

4.1.2.1.3. 水中及び底質における生分解性のディスカッション及び要約

4.1.2.2. 土壌中生分解性

4.1.3. 分解性に関するディスカッション及び要約

[12] Chemical Safety Report

5.2 付属書 XV 報告書（REACH 第 57 条に基づいて高懸念物質を特定するための提案）

3. 環境中運命特性

3.1 分解性

3.1.1 非生物的分解性

3.1.1.1 加水分解

3.1.1.2 酸化

3.1.1.3 光変換/光分解

3.1.1.3.1 大気中光変換

3.1.1.3.2 水中光変換

3.1.1.3.3 土壌中光変換

3.1.1.4 非生物的分解性のまとめ

3.1.2 生分解性

3.1.2.1 水生環境あるいは水生媒体における生分解性

3.1.2.1.1 予測データ

3.1.2.1.2 スクリーニング試験

3.1.2.1.3 シミュレーション試験

3.1.2.1.3.1 水中生分解性

3.1.2.1.3.2 底質中生分解性

3.1.2.2 土壌中生分解性

3.1.2.2.1 土壌中シミュレーション試験

3.1.2.3 生分解性のまとめと考察

3.1.3 フィールドデータ

3.1.4 分解性のまとめと考察

6. ばく露を考慮した分解性評価

リスクが高いコンパートメントに対して優先的に評価する場合等においてはばく露を考慮した評価が行われる。次のような評価のポイントが示されている。

・分解性評価で重要なのは、環境コンパートメントの特定である。ばく露、リスクが高いコンパートメントに着目すべきである。

・Kp や Koc の値は、水-底質系や土壌での試験が必要かどうかの指標として使用できる。（log Koc >4 の物質は、土壌や沈殿物に吸着する可能性が高い。）

・懸念される主な環境コンパートメントを評価するために、マルチメディアモデリング（Mackay レベル 3 モデルなど）やばく露モデル（FOCUS など）を検討することもできる。ただし、モデルに使用したデフォルトの仮定によって予測値が大きく変わるため、慎重に解釈する必要がある。

・物質の揮発性、水溶解度、蒸気圧、オクタノール-空気分配定数およびヘンリー定数等、発生源のコンパートメントから他の媒体やコンパートメントへの分配や移動の速度に影響を与えることにより、環境中での物質の全体的な残留性に大きな影響を与える因子（物性）を考慮する。（特に揮発性の高い物質の残留性評価に注意する。）
・環境残留性を決定するために特定の分解半減期のみを用い、流入形態/コンパートメント及び他の媒体への分配の影響を無視すると矛盾が生じることが指摘されている。

7．化学物質安全性評価における分解性評価

化学物質安全性評価（環境リスク評価）においては分解性の評価結果が以下の決定に利用されている。

①下水処理施設での排水からの物質の除去レベルの決定
②PECsoillocal を計算するための初期土壌濃度の決定
③各環境コンパートメントの定常状態の PECregional の決定

化学物質安全性評価においては、スクリーニング評価とさらに精緻化された評価が行われており、 それぞれの評価において利用できるデータや特徴等が次のように示されている。

（１）スクリーニング評価

a) 易生分解

易生分解性物質の場合、既定の分解率を入力値に使用して、表層水、底質、土壌などの環境媒体中の地域別環境濃度は、Mackay レベル 3 モデルを用いて算出することができる。

b) 加水分解

加水分解評価は次の場合に必要とされている。

•水生毒性データの作成及び解釈に問題が生じる可能性がある場合
•分解が起こる可能性があり、主要な分解生成物についてさらに検討する必要がある場合
•分解速度定数を調整して PECregional を測定する必要がある場合

また、加水分解の評価においては次のような注意点が示されている。

・急速な加水分解が生じる場合は、加水分解生成物の可能性についてさらに調査すべき場合がある。
・加水分解試験のスクリーニング段階のデータでは、環境速度定数の計算は不可能であるが、推定分解半減期が 24 時間未満の場合には、環境中での分解の明確な証拠となり、分解生成物の同定と評価を考慮しなければならない。
・加水分解のデータは、pH4～9 で必要であり、安全性評価で使用する前に温度を補正すべきである。

c) 本質的生分解性

STP 中の物質除去を推定するモデルの速度定数への外挿に直接使用して、STP 中の物質の運命を決定するのに役立てる。

d) 光分解

d-1) 直接光分解（半減期）

水生環境での重要性が局所的条件(水深、懸濁固体、濁度など)に依存するため、安全性評価では解釈が困難である。局所的条件が地域の状況に関する知識によって正当化される場合には、ケースバイケースで評価に用いることができる。

d-2) 間接光分解（半減期）

光の強度(緯度、季節、日中時間)と大気中のヒドロキシラジカルの濃度に関する一般的な仮定を用いて、大気中の一般的な地域濃度を推定するのに用いることができる。

（２）分解性評価の精緻化

a) 下水処理施設シミュレーション試験

・OECD 303A または OECD 314 シリーズ試験のような処理施設の条件を模擬した試験の結果に基づいて、現実的な運転条件下での物質除去の直接的な測定値を与える。

・303A は分解を直接測定するものではなく、むしろ STP によって特徴づけられる分解と吸着の両方を含む被験物質の除去を示すものであり、全物質収支を得ることができる。

・GLP の原則に従って実施されていない標準化されていない試験および/または試験から得られたデータは、専門家の判断により、計算モデルを用いた標準化された分解性試験の結果と同等であることが確認された場合には、使用してもよい。

・なお、スクリーニングレベルでは、SIMPLETREAT のようなモデル予測が行われることがある。

b) 環境シミュレーション試験

・分解速度の精緻化が必要な場合に、環境シミュレーション試験データを使用することができる。

・土壌環境シミュレーション試験を用いて、局所 PECsoil をさらに改良することもできる。

・下水汚泥初期濃度と添加濃度の両方を、シミュレーション試験から測定した土壌分解速度定数によって精緻化できる。

c) フィールドデータ

・判定基準に対して直接読み取ることができる分解半減期の情報は提供しない。

別添資料 2.1.1-1

生物蓄積性評価に関連する REACH ガイダンス等の調査

生物蓄積性評価に関連する REACH ガイダンス等の調査

生物蓄積性評価を行う際に具体的に収集する情報や評価の方法、進め方等に関して海外機関等において公表されている手法を参考にすることを目的に、WoE の活用内容や評価体系、評価プロセス等が公表されている文書として、欧州 REACH 規則のガイダンス文書等を対象に、WoE の活用の観点から有用と思われる情報を調査して整理した。

調査対象としたガイダンス及びテンプレート、ガイダンス等の整理のポイントを次に示す。

対象ガイダンス	● Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Endpoint specific guidance (Chapter R.7c) [1] ● Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment (Version 3.0 June 2017) [2] ● Weight of Evidence / Uncertainty in Hazard Assessment - Background Document & Examples- (2017) [3] [生物蓄積性に特化した方法論の記載はなし。]

テンプレート	● An Illustrative Example of a CSR Part 2 - Complete example of a chemical safety report (June 2017) [4] ● Annex XV report PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN ON THE BASIS OF THE CRITERIA SET OUT IN REACH ARTICLE 57 [5]

ガイダンス等の整理ポイント	●入手対象とされる、データの種類（試験データ、推定データ、フィールドデータ等）、試験法ガイドライン、エンドポイント等 ●評価対象となりえる試験条件等 ●紹介されている（Q）SAR モデル ●収集したデータに対する評価のポイント ●評価文書に記載する項目

[1] https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r7c_en.pdf/

[2] https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf

[3] https://echa.europa.eu/documents/10162/17169198/template_for_weight_of_evidence_en.docx/eb183c2e-c360-cbce-7a58-ad2d1270e5bd

[4] https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/csr_example_introduction_part2_en.pdf/7acdb775-1605-4c84-8301-a2b7dcaf1d7b

[5] https://echa.europa.eu/documents/10162/13638/annex_xv_svhc_report_template_en.docx/906b4cd5-383e-4e68-b0d1-7fd5c7dd6e20

0．はじめに　～REACH における評価の目的及び活用と評価の流れ～

REACH において生物蓄積性の評価は主に以下の 3 つの場面で行われている。

①CLP 分類

②PBT/vPvB 評価

③野生生物及び人の食物連鎖ばく露モデリング評価

④長期生態毒性試験の必要性判断

本調査では主に②に焦点をあてて整理を行った。

REACH ガイダンス（Chapter R.7c）に示されている生物蓄積性評価のための統合的な評価戦略のフロー図を図 1 に示す。

フロー図より、物質の log Kow が 4.5 より低く、疎水性であることによる蓄積を除いて特異的な取り込みメカニズムが知られておらず、水生食物連鎖以外の食物連鎖における蓄積の可能性を除外することができる場合には、当該物質は「B ではなく vB でもない」と考えることができる。

また、PBT/vPvB 評価の場合、P あるいは vP に該当しないことが明らかな場合には B/vB 評価は不要となる。

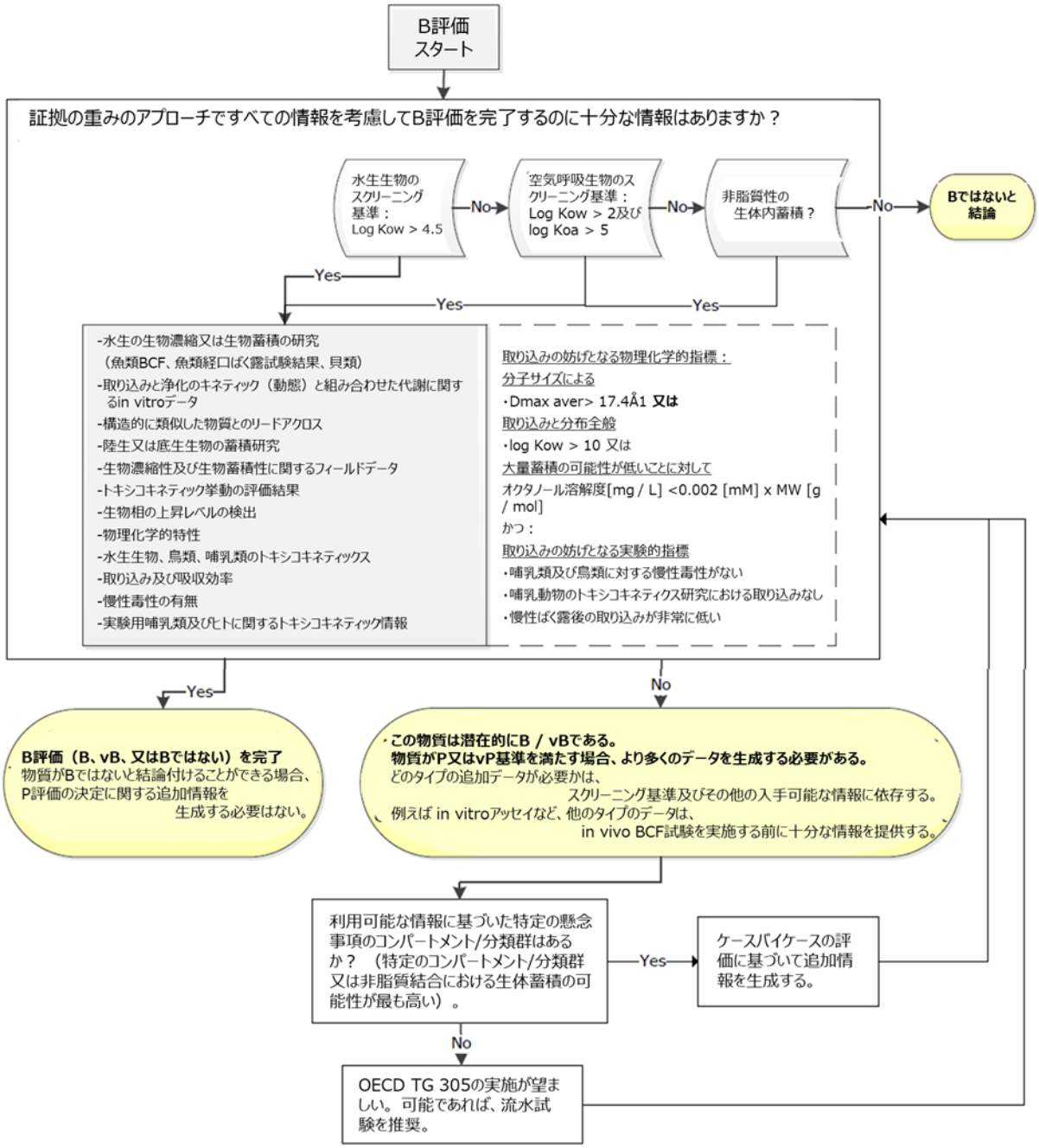


図 1 生物蓄積性評価のための統合的な評価及び試験戦略
（ECHA (2017) [6]の Figure R.11-4 を一部改変）

[6] Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment (Version 3.0 June 2017)

1. 入手対象とされる、データの種類（試験データ、推定データ、フィールドデータ等）、試験法ガイドライン、エンドポイント等

（1）入手対象とされる情報

100 t/年以下の物質では、生物蓄積性について要求される情報に含まれていないが、例えば危険有害性の分類や PBT 評価はトン数体に関係なく登録に必要であり、状況によってはより詳細な検討が適切な場合もあるとされている。

表 1 トン数体別に要求される情報一覧

	1-10 トン	10-100 トン	100-1000 トン	1000 トン超	特記ルール
水生生物（魚類が望ましい※）の生物濃縮性			●	●	以下は検討不要 ・当該物質の生物蓄積の可能性が低い（例えば log Kow < 3 及び又は生体膜を十化する可能性が低い） ・水コンパートメントの直接又は間接ばく露が起こりえない

※新たな脊椎動物の試験が実施される前に、あらゆる代替情報が使用されることが推奨されている。

なお、底質や陸生生物に対する蓄積性の影響を評価するための情報は直接的には要求されていない。ただし、例えば土壌への吸着の可能性が高く、極めて難分解性の物質については陸生生物への影響を評価する長期毒性試験を考慮する必要があるとされている。（100 トン超）

（2）入手対象とされる情報を入手するための情報源

生物蓄積性に関する情報を収集するために利用できるデータベースの例として挙げられているものを表 2 に示す。

表 2　生物蓄積性に関する情報を収集するために利用できるデータベースの例

データベース	開発元	得られる情報
AQUIRE / ECOTOX データベース*1	UA EPA	生物濃縮ファクターサブファイル（1100 以上の出版物から収集） ・水生環境記録：13,356 件 ・陸生環境記録：19 件
METI-NITE データベース*2	METI-NITE（日本）	OECD 305 に従って実施された生物濃縮試験データ
HSDB *3	US NIH	BCF 測定値のデータはほとんど報告されていない
環境運命データベース*4	US EPA/ Syracuse Research Corporation	・DATALOG は最も大きなファイル内のごく一部の物質で生物蓄積性情報が利用可能 ・多くが計算値だが実験値と計算値が区別されていない
BCFBAF™（BCFWIN/BCFBAF）	US EPA/ Syracuse Research Corporation	・魚の生物濃縮係数（及びその対数）の推定 ・log KOW と適用可能な補正係数に基づく回帰による ・機械的な第一原理から BCF を計算する Arnot-Gobas メソッドによる ・BCFBAF は魚の見かけの代謝半減期を予測
Handbook of Physico-chemical Properties and Environmental Fate（書籍、CD）	CRC	BCF データの詳細は不明
Canadian database（政府に請求）	カナダ政府	国内既存物質リストの BCF/BAF
CEFIC – LRI bio-concentration factor (BCF) Gold Standard Database	CEFIC	CEFIC LRI プロジェクトで検討中

*1: https://cfpub.epa.gov/ecotox/

*2: https://www.nite.go.jp/en/chem/index.html

*3: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/（ガイダンスの情報から変更されている）

*4:https://www.srcinc.com/services/engineering-operational-and-environmental-services/scientific-databases.html（ガイダンスの情報から変更されており現在はデータベースとしては公開されていない）

2. 評価対象となりえる試験条件等

水生生物蓄積性に関する入手可能な情報の試験法は非イオン化有機物質のために開発されたことに注意すべきである。

a. 水生生物 in vivo 試験データ

a-1) OECD テストガイドライン（魚類生物濃縮）

305：魚類生物濃縮：水ばく露及び餌料投与	•I:魚類水暴露濃縮度試験 •II:簡易水暴露試験 •III:餌料投与法魚類濃縮度試験

a-1-1) 水暴露法

■水暴露法（2012 改訂版）で改訂された試験条件

(a)試験水の供給方法(止水、半止水又は流水)

(b)浄化試験実施の必要性

(c)BCF 算出の数学的方法

(d)サンプリング頻度

(e)水中での測定回数と魚のサンプル数

(f)魚の脂質含有量の測定の必要性

(g)取込相の最小時間

■水暴露法（2012 改訂版）データ確認時のポイント（改訂された点）

•試験濃度区は BCF が試験濃度とは無関係である可能性が高い場合には、1 つの濃度区設定で良いとされている

•試料点数を減らすことが可能な試験設計を組める

•魚の脂質含量を測定して 5%脂質含量で標準化されている

•定常状態での BCF の推定よりも、（可能であれば）動力学的な BCF の推定が重視されている

•少なくとも試験開始時と終了時に魚体重が測定されている（BCF_K を成長希釈で補正するため）

■水暴露法データの生物蓄積性評価の目的と評価に伴う注意点

•水生コンパートメント濃度(Cw)と魚体内濃度(Cf)の物質の濃縮量の信頼できる推定値を得て、定常状態での Cf/Cw 比を用いた生物濃縮係数(BCF_{SS})を計算する

•取込み速度定数(k1)と浄化速度定数(k2)の比として計算される BCF_K 値を用いてもよい

•水暴露法（I、II）は log Kow 値が 1.5～6 の物質に有効に適用される（ただし、log Kow がこの範囲よりも大きくても利用可能な分析技術感度に照らして十分な水溶解度を有し、水中濃度の維持

及び濃度分析が問題なく実施できる物質には、水中暴露試験が好ましい）
•水溶解度が低い、揮発性が高い、分解性がある物質は流水式の試験の実施が望ましい
•1996 年及び 2012 年の OECD ガイドラインでは、分散剤の使用による溶解度の向上は推奨されていない
•修正 Banerjee 法では魚体内のモニタリングも行われ、止水式水暴露試験系における被験物質の測定水中濃度の低下は魚類による蓄積によるものと仮定して（魚体内組織濃度はマスバランスで）計算されている

a-1-2）餌料投与法

餌料投与法試験の基本的な考え方は、水中暴露経路では不可能な物質の排泄速度定数を求めることにある。

・流水式で試験を実施することが推奨される。ただし、半止水条件でも可。
・摂取期間は 7～14 日間が推奨されるが、必要であれば延長してもよい。
・魚類は取込段階では定常状態に達しない可能性があるため、魚にスパイクのない食物を初めて与えたときから通常最大 28 日間程度（または被験物質が魚全体で定量できなくなるまでのいずれか早い方）まで続く浄化段階をみる。
・被験物質の水を介したばく露を避けるために、未処理の餌や糞便を除去することが重要である。
・水中濃度を維持、測定することができない物質や、主として飼料を介した取り込みにより生物蓄積の可能性が予想される物質については、餌料投与法を考慮する。
・疎水性が高い物質(log Kow >5、水溶解度<～0.01～0.1mg/L)については、水暴露法試験が困難になる可能性があるが水中濃度の維持と分析が可能であれば水暴露法が望ましい。

a-2）無脊椎動物に対する情報

評価に利用できると例示された無脊椎動物に対する試験データを表 3 に示す。

表 3　無脊椎動物に対する試験データの例

	試験生物種	エンドポイント	備考
OECD 315（底質貧毛類への生物蓄積性）	・Tubifex tubifex (Tubificidae) ・ Lumbriculus variegatus (Lumbriculidae) ・ Branchiura sowerbyi (Tubificidae)	（物性等による） ・定常状態生物蓄積係数（BAF_{SS}） ・動態生物相-底質蓄積係数($BSAF_K$) ・底質取り込み速度定数 ・排泄速度定数 ・正規化生物相-底質蓄積	

	試験生物種	エンドポイント	備考
		係数(BSAF) ・間隙水からの蓄積が優位の場合には BCF	
ASTM E1022-94（魚類及び海水二枚貝への生物蓄積性試験）(OECD 305 を軟体動物用に改訂)（類似：OPPTS 850.1710）	海水二枚貝 ・Blue Mussel (Mytilus edulis)、Scallop (Pecten spp.) ・Oyster (Crassostrea gigas or C. virginica)	情報なし	・食用部分 ・軟組織全体 （特にヒトによる試験材料の摂取が大きな懸念である場合）
ASTM E1688-00a（底質無脊椎生物への生物蓄積性試験）	・淡水端脚類 (Diporeia sp.) ・ユスリカ幼虫 (Chironomus tentans) ・カゲロウ (Hexagenia sp.)	情報なし	・標準的な方法というよりは成功研究例の技術や専門家の意見がもとになっている ・サイズの小さい生物は、化学分析には大量の個体が必要となることがある

底生生物試験に関するさらなる有用な情報は US-EPA（2000a）[7]に記載されている。さらに、科学文献では、多くの種を対象とした非標準的な試験で、組織分析が実施されていれば、底生生物毒性試験からも取り込みに関する情報が得られる可能性はある。

b. 水生生物 in vitro 試験データ

in vitro 系の試験は、例えば飼料から取り込まれた物質の生体内変化の影響を予測する等の目的で使われ、魚類の in vitro 代謝データを収集し、計算を行うと生体内変換速度定数（kMET）が推

[7] US-EPA [U.S. Environmental Protection Agency] (2000a) Bioaccumulation Testing and Interpretation for the Purpose of Sediment Quality Assessment: Status and Needs. Washington, D.C., USA.

定される。この速度定数を物質の生物濃縮予測モデルに入力すると、予測性能が改善されることが示されており、代謝がないと仮定して得られた予測値よりも精度が向上している。水中暴露経路では不可能な物質の排泄速度定数を求めることにある。

・in vitro データを用いて代謝能を測定する方法が研究されている。
・魚の肝 S9 画分及び一次凍結保存肝細胞(及び適用可能な外挿モデル)の使用に関する情報が整理されている。（ガイダンス付録 R.7.10-2 の表 R.7.10-6 参照）
・魚の肝 S9 および初代肝細胞を用いた方法は、広範囲の被験物質を用いてよく研究され、特徴づけられ、評価されているが、log Kow 値が高い(>7-8)物質については、さらに多くの試験が必要であることが認識されている。
・魚類における物質の生体内変換を研究するために用いた他の in vitro 試験系の情報が整理されている。（ガイダンス付録 R.7.10-2 の表 R.7.10-7 参照）
・これらの試験から得られたデータは、生物蓄積に対する生体内変化の影響を予測するのには用いられないが、適切な裏付け情報(例えば、外挿係数及び化学的結合アルゴリズム)が開発されている場合には、これらの系の 1 つ以上を用いて in vivo での代謝クリアランス速度を予測できる。
・魚類の代謝に関する in vitro データは REACH の標準的な情報要件ではないが、生物蓄積性評価における Weight of Evidence アプローチの一部として考慮することができる。
・代謝は生物種によって異なるので魚類の in vitro 代謝データを魚類の BCF 測定データと比較する場合、同一魚種のデータのみを比較する。特異性は

c. 水生生物に関するフィールドデータ

野外測定の結果（フィールドデータ）は、二次中毒（secondary poisoning）によるリスクの評価及び PBT 評価を裏付けるために利用できる。（ただし、解釈は困難なことが多い。）

生物蓄積性を示すデータは以下が挙げられる。

●モニタリングデータ:ある生物の組織中の物質の検出は、それがその生物に取り込まれたことを明確に示すが、それ自体は顕著な生物濃縮または生物蓄積が生じたことを示すものではない。そのためには、発生源と現在のばく露レベル(例えば、食品と同様に水を通して)が既知であるか、合理的に推定されなければならない。
●特定の食物連鎖/食物連鎖の野外測定:定義された食物連鎖または食物連鎖における様々な栄養段階の生物中濃度の測定は、生物濃縮性を評価するために使用できる。ただしし、食餌性や栄養性の生物濃縮は水生生物の生物濃縮とは異なるプロセスを表しているため、BMF<1、TMF<1 であっても、有効な BCF>2000 または BCF>5000 を無視することはできない。

Weight of Evidence の一部として利用できるデータは以下が挙げられる。
●屋外メソコスム:屋外メソコスムまたはミクロコスム試験は、人工タンクまたは池を用いて、または既存の生

態系の一部を囲むことによって実施される。そのような試験は通常、環境への影響に焦点を当てているが、適切な濃度測定が行われれば、システム中の生物蓄積性に関する情報を提供することができる。

•ケージに入れた生物を用いた in situ 生物蓄積試験: Chironomus tentans と Lumbriculus variegatus（貧毛類）を用いた野外条件下で、底質毒性と生物蓄積を試験するためのバイオアッセイチャンバー試験。in situ 試験では、生物は水および/または食品を介して汚染物質に暴露されるが、これらの経路を区別できない。また、生物蓄積プロセスを修飾する可能性のある環境要因（ばく露濃度やバイオアベイラビリティ、温度、酸素含有量等）は管理されていないことに注意が必要である。

動物プランクトンの野外由来のBAFを報告している研究でも、かなりのばらつきが見られ、BAFをKowや他の記述子に関連付ける場合には、このばらつきを見逃すべきではない。著者らは、このばらつきの原因として、水相での物質の測定が困難であること、食事からの取り込みが増えること、および物質が脂質以外の有機相に分配される可能性があることを挙げている。

フィールドデータの量および質は限られている可能性があり、その解釈は困難である。TMF の妥当性は、試料が回収される空間的および時間的スケールに強く依存する。

d. その他の関連パラメータ

特に魚類の BCF 試験結果がない場合には、証拠の重み付けアプローチの一部として、以下の要因が関連していると考えられる。

・n-オクタノール/水分配係数
・吸着
・加水分解およびその他の非生物的分解/変換
・生分解
・分子サイズ
・空気呼吸経路の蓄積

3. 紹介されている（Q）SAR モデル

掲載された QSAR モデルの情報は表 4 に示すが、ガイダンス公表当初から更新されておらず、古い可能性がある。

表 4 各(Q)SAR モデルの特徴等

モデル	機関	測定パラメータ	無償/有償
EPI Suite	US EPA	BCF BAF	フリー
T.E.S.T.	US EPA	Bioaccumulation factor	フリー
VEGA	IRFMN	CAESAR, Meylan and KNN/Read-Across models	フリー
CASE Ultra	MultiCASE	EcoTox model bundle	商業用
CATALOGIC	LMC	Two BCF base-line models	商業用

アプローチ方法別の整理を以下に示す。

・log Kow に基づいた BCF モデル
例）BCFWIN：非イオン性、イオン性、芳香族、アゾ化合物、スズ、水銀化合物等のベースから外れたものは個別解析
・水溶解度との関連に着目した BCF モデル
・理論的分子記述子に基づいた BCF モデル
・「B」プロファイルの特定のための QSAR モデル（最大生物濃縮係数(BCFmax)の予測）
・食物網生物蓄積モデル：水、大気、水又は底質、植物、動物などの食物源からの取り込みを統合した BAF の予測。一般的に食物網モデルは、ゆっくり代謝される残留性有機汚染物質の定常状態濃度をうまく予測できるとされている。
・リードアクロス/カテゴリー評価：構造的に密接に関連する物質の有効な BCF が利用できる場合には、リードアクロスを適用できる。（両物質の親油性と代謝作用を考慮する）

4. 収集したデータに対する評価のポイント

a) 水生生物 in vivo 試験データ

水生生物 in vivo 試験（魚類試験、無脊椎動物試験）データの評価のポイント等について次に示す。

a-1）魚類生物濃縮性試験（水暴露法）

＜確認すべき及び報告される試験条件＞

【要確認項目】（付録 R.7.10-4 参照のこと）

・GLP 保証
・試験物質同定
・試験生物種
・水質
・試験媒体準備
・試験期間
・試験濃度範囲
・動物数/連数
・負荷量
・給餌
・明暗時間
・試験温度
・pH
・DO 濃度
・濃度維持
・分析法
・分析間隔
・致死率
・結果及び統計方法

＜データの取扱いの特徴＞

•データの質を評価するためには、水溶解度および Kow 等の物理化学的性質を考慮する必要がある。
•物質の溶解度が検出限界未満の場合、水への溶解度の信頼できる推定値を導出することができないならば、生物濃縮性は log Kow に基づくべきである。

＜評価のポイント＞

【総合的に】

•被験物質の特性が試験ガイドラインで規定された推奨範囲内にある

•適切な分析技術を用いて濃度が定量されている
•妥当性基準が満たされていることを検証するために、データが十分に詳細に報告されている

【各論】
•データの質を評価するためには、水溶解度および Kow 等の物理化学的性質を考慮する必要がある。
•魚のサイズはばく露期間が十分かの判断に必要な情報である
•魚の脂質含量（分配を制御している）

【信頼性評価ポイント】
[分析]
•設定濃度のみの報告である試験は濃度が十分に維持されていることを示する十分な証拠が他から入手できない限り、信頼できない。
•親物質を確実に分析できる手法を使っていることを確認する。
•放射性標識化合物の場合、総放射能量の測定では、不純物や代謝物が含まれ、過大評価になる場合がある。
[ばく露条件]
•被験物質の曝露量が（分散剤の使用等により）水溶解度を著しく超えており、かつ溶解物質と非溶解物質を区別しない分析法が使われている場合、試験データは一般に信頼できない。
•最高ばく露濃度は 96 時間 TLM (中央値閾値)の 10%未満、OECD TG 305 (OECD, 1996)に従った検出限界の少なくとも 10 倍以上であるべきである。
•水中暴露濃度が、取り込み期に一定に保たれていることが重要である。
[その他の試験条件]
•被験物質投与群および対照群の魚の死亡率が 30%を超える場合には、当該試験は信頼できないと考えるべきである。ただし、死亡率に関する情報が提供されていない場合には、使用された暴露濃度が LC50 値（予測又は実測）の少なくとも 1/10 以下であるならば、試験を「制限付き信頼できる」と指定することが 1 つの選択肢である。
•試験期間中、試験室で 60%超の酸素飽和度が維持されるべきである。（この要件を逸脱した試験は制限を設けても信頼できると考えられることも示唆されている。）
•希釈水中の全有機炭素(TOC)が 5mg/L を超えると報告しているような物質を用いた試験は、BCF の過小評価につながる可能性があるため、信頼性がないと考えられる。TOC に関する情報が入手できない場合には、流水条件下で行われ、物質の分析が溶解濃度であったならば、試験は制限を設けて信頼できると考えることができる。
•試験終了時は、定常状態に到達していなければならない。定常状態の BCF は、プラトー法(OECD, 1996 参照)を用いて得られるか、あるいは、速度論的モデルを用いて導出される BCF で評価する。
[BCF_K/BCF_{ss}]
•BCF_K が BCF_{SS} と有意に異なっていれば、これは取り込み段階では定常状態に達していないことを示し

ている。
•BCF_{SS} は魚の成長補正はできない。試験中に魚の成長が有意であれば、BCF_K を算出し、成長希釈 BCF_{kg} を補正する。
[成長補正係数]
•成長希釈の補正を行わないと BCF が過小評価される可能性がある。
•はじめに、魚の相対脂肪量を用いて%脂質ベースで BCF を計算し、次に、一定の全身脂質量を仮定して魚の全身 BCF を計算する。
•ただし、魚の脂質含量の詳細が報告されている場合は、BCF を算出する前に脂質をデフォルトの脂質含量に正規化する。（TG305、ASTM E1022-94 では使用した試験魚の脂質含量測定が必要である。）
•OECD TG 305 で使用されている小型魚の場合、最も一般的に使用される平均脂質含有量デフォルト値は 5%である。
•古い魚類濃縮度試験で、成長に関する情報が入手できないことがある場合、例えば、ニジマスでは、幼魚成長期に急激に成長している可能性があるが、ゼブラフィッシュでは成長がかなり遅い等の違いがあり、。これらの不確実性は考慮して証拠の重み付けにおいて試験にどのような重みを与えるべきかを決定する必要がある。

【データ解釈上のポイント】
・BCF が算出される試験では、餌からの蓄積は避けなければならない。（水相からの蓄積が唯一のばく露経路でなければならない。）
・定常状態に達しているかどうかを確認する。（生物蓄積性物質については、取り込み段階では定常状態に達しないことが多い。）
・古い試験では、魚の成長に関する情報が入手できないことがある。例えば成長データがない場合、成長の早い魚から得られた BCF 値の不確実性は、成長の遅い魚よりも大きいことをふまえて、証拠の重み付けの評価において試験にどのような重みを与えるべきかを決定する必要がある。
・BCF 値が他のデータ型と矛盾する場合、そのような矛盾の理由を検討し、この文脈における BCF 値の妥当性について慎重に考察することが非常に重要である。

【結果の評価】
　この試験の適切な結果は、B および vB 基準との比較に直接用いることができる。それにもかかわらず、BCF 値に加えて、他の関連情報を考慮すべきであると強調されている。BCF が他のデータと整合していないように思われる場合、または BCF 値が非常に異なる場合には、不整合の理由を検討し、この不整合が生物蓄積性の全体的な結論にどのような影響を及ぼすかを考察することが重要である。

a-2）魚類生物濃縮性試験（餌料投与法）

【前提】

•log Kow が大きいものの、利用可能な分析技術の感度に照らすとある程度の水溶解度を有し、水中での濃度維持及び濃度分析が制約とならない物質には、水暴露試験が望ましい。

•OECD TG 305 III（餌料投与法）は、生物蓄積性評価で議論されるべき価値のある情報を提供する。

【確認すべき試験条件及び報告されるべき内容】

•テストガイドラインのパラグラフ 167 には、生物蓄積性評価のために報告し、考慮すべき、試験から得られたすべての関連する測定データおよび計算データが記載されている。（BMF 値、物質同化効率、浄化速度定数が含まれる。）

•餌からの化学物質吸収効率

•全身からの消失速度定数(k2)

•物質の半減期

【データの取扱いの特徴】

•k1（水からの取込速度定数）が試験物質および実験条件について正確かつ適切に予測されると仮定すると、餌料投与法試験から暫定的な BCF 値を決定することができる。

•暫定的な BCF を計算しても、評価においては証拠の一部とみなすべきであり、PBT 評価の唯一の証拠とはしない。（BCF と BMF が一様な関係ではない物質もある。）

•特に当該物質が「B や vB ではない」という評価を行う場合にはこのデータは慎重に取り扱うべきである。

•k2（浄化速度定数）(又は半減期) 値自体は、生物蓄積性の評価に有用である。

【信頼性を評価するポイント】

•陽性対照が設定され、データが評価できる。

•魚の消化管が分析前に切除された。

•餌中の試験物質濃度が高いことで摂餌量が減少していない。

•餌中の試験物質濃度が均一である。

a-3）無脊椎動物試験

【前提】

・土壌又は底質中の生物蓄積性試験は、B/vB 評価の結論を導出するのに必要な情報を提供する可能性がある。

・底質と土壌で、生物蓄積性が最も高いと予想されるコンパートメントを試験対象とすべきである。

・例えば、多環式芳香族炭化水素の場合、(土壌または底質)無脊椎動物種の代謝能は魚種よりも低

いと考えられ、これらの無脊椎動物における生物蓄積性は、同じばく露条件下での魚類よりも高い可能性があり、この状況は重み付け証拠アプローチにおいて考慮されるべきである。

【評価の際のポイント】

・標準的な方法を用いて得られたデータが好ましい。
・被験物質の濃度は大きな影響はない
・定常状態の条件を用いるべきである
・曝露容器中の水溶性濃度を維持すべきである
・物質の水溶解度より低い曝露濃度を用いる。
・親化合物の分析結果を考慮する。

【その他の注目ポイント】

・BCF は通常、全身湿重量ベースで表される。
・実験室での無脊椎動物の生物蓄積試験を新規に実施した場合は、脂質の測定を行うべきである。
・海水種を用いた試験では、試験物質の溶解度が大きく異なることがある。（特にイオン化物質）
・二枚貝は、有害物の存在下で摂食を停止するので報告書で摂食停止が生じていたか確認する。
・大部分の試験生物種は、試験系が平衡状態にない場合（特に疎水性物質）、暴露濃度の評価を慎重に検討する。
・消化管排泄されない場合には、組織中濃度が過大評価される可能性がある。
・底生生物を用いた底質全体の試験は B(S)AF で示されるが、これは吸着挙動も反映しており、適切な指標ではない場合がある。
・適切な指標は、生物学的に利用可能な底質間隙水濃度に基づく BCF である。
・底質間隙水濃度は直接分析測定されるべきである。
・分析データが入手できない場合には、適切な分配係数を用いて間隙水濃度を推定してもよいが、これは結果にさらなる不確実性をもたらす可能性があることに留意すべきである。
・多くの研究が、黒色炭素が粒子吸着の強度、したがって物質のバイオアベイラビリティに実質的に影響することを示している(Cornelissen ら、2005)。観測された黒色炭素分配係数は、有機炭素分配係数を最大 2 桁上回る。したがって、自然の底質を含むばく露システムのデータを解釈する場合には、溶解した相から物質の生物蓄積性を過小評価しないように、ブラックカーボン分配の影響を考慮することが重要である。
・単細胞藻類、ミジンコ、微生物のような小さな生物への見かけ上の蓄積に関するデータは、細胞または体表面への吸着により、実際の場合よりも高い生物濃縮の推定値を導くことにより交絡する可能性がある。
・吸着は、一次速度論から明らかに逸脱する可能性がある。
・底質生物毒性試験から得られた生物蓄積性データの妥当性は、ケースバイケースで考慮しなければならない。

・観察されたいかなる毒性(例えば、死亡率)も、結果の有用性を制限する可能性がある。

b) 非試験法データ

b-1) QSAR モデル

BCF の予測に用いられる QSAR モデルについて表 5 に示す。ガイダンスによると表 5 の情報は更新されておらず、古くなっている可能性があることが言及されている。

表 5 魚類の BCF を予測するために用いられる QSAR モデル（表 R.7.10-2 より引用）

モデル	トレーニングセット log Kow	データセット	コメント
Veith *et al.*, 1979	1～5.5	中性・非イオン性物質 (55物質)	イオン化物質又は部分的にイオン化した物質、および有機金属化合物には適用されない。
Modified Connnell	6～9.8	非代謝性塩素化炭化水素 (43物質)	log Kowの範囲は慎重に取り扱うべきである。すなわち、log Kow 6以上の非線形性はモデルで説明できるが、log Kow >8では信頼できない。 log Kow >6の物質が歴史的に用いられてきたが、現在では他のモデルの方がより適切である。
EPIWIN©	1～8	694物質	化学物質クラスの自動割り当てを慎重にチェックする。 log Kowが6以上では信頼できない可能性がある。
BCFmax	1～8	炭化水素の餌料投与試験からのBCFデータが含まれる (log Kow <7のみ)。	疎水性の高い(log Kow >6)物質(保存性のため)のモデルとして望ましい。BCFを低下させる因子(代謝、イオン化、分子サイズなど)を説明できる。

①相反する結果が得られた場合に確認すべき試験条件

・ ガイダンスには記載なし

②報告される情報

・ ガイダンスには記載なし

③データの取扱いの特徴

・ 各 QSAR の適用範囲が定められている。

④評価のポイント

・ 分子量、水溶解度、揮発性、解離など、測定されたエンドポイントの質に著しく影響を及ぼす可能性のある物理化学的特性の分析。

・ 分子構造ドメイン (例：、物質の各フラグメント及び構造グループは、QSAR トレーニングセットに十分に示されているか?)。

・ メカニズム領域 (例：物質はモデルのメカニズム領域に適合するか?)。

・　代謝ドメイン（トレーニングデータセット内で考えられる代謝経路に関する情報、親化合物に加えて分析が必要と思われる代謝物の特定）

b-2) リードアクロス・カテゴリー評価

BCF に基づくリードアクロスの適用には、元物質とターゲット物質の両方に対する疎水性と代謝の 2 つの重要な側面を考慮する。

①疎水性

物質の BCF 値は、一般にその疎水性と正の相関を示すが、物質が、生物による物質の取り込みを妨げるほど大きな分子サイズの場合には、物質が生物に取り込まれにくくなり、疎水性が増しても BCF 値が高くならずに低くなる可能性がある。

よって、リードアクロスに適切な化合物は、分子サイズがわずかに小さい構造的に類似した化合物である。

②代謝

魚類が物質をより極性の高い化合物に代謝し、BCF 値を下げる能力をもつかどうかがポイントになる。リードアクロスを適用する場合、分子構造のわずかな変化、例えば評価対象の物質に代謝作用のターゲットに置換基が存在すると、BCF が既知の物質と比較して代謝が大幅に低下し、その結果、BCF 値が過小評価される可能性がある。BCF 値が得られるアナログ物質に代謝の兆候がある場合、評価対象の物質や種に同じ代謝の可能性があるかどうかを調べなければならない。

代謝の指標は、測定された BCF 値を log Kow に基づいた QSAR からの予測値と比較することによって得ることができる。これらの QSAR は、強力に代謝されない中性有機化合物に基づく。

c) フィールドデータ

【実験室データとフィールドデータの大きな違いと評価への注意点】

実験室試験は定常状態でのデータを提供するように設計されており、一般的には、以下の特徴がある。

・水のみのばく露である

・試験種の成長が大きくない

・生物と餌の脂質含有量が保てる

・物質濃度が一定である

・温度が一定である

【メソコスム試験の注意点】

ばく露濃度が観察期間中に安定していたか

観察期間の開始前に生物蓄積が行われたか

底質と水の平衡が保たれているか

【フィールド試験の評価ポイント】
フィールドでの B(S)AF 測定の精度または不確実性は、主に収集および分析されたサンプルの総数によって定義される。（測定値の精度はサンプルの収集と分析に関連するコストとのバランスをとる必要がある）（サンプルのプールの活用）

【報告されるべき情報】
•サンプリングデザイン（サンプリング場所の選択、測定頻度など）、サンプリング方法の詳細、サンプルの取り扱い、サンプルの保管・配送条件と安定性、汚染を低減するために講じた措置、使用機器。
•分析方法の説明（フィールドブランクの使用、分析時の手続き上および機器上のブランク、実験室での前処理、標準物質などを含む）、品質管理手順の証拠。
•物質濃度の空間的・時間的勾配
•温度、塩分、水流の方向と速度、水／底質の深さ、物理化学的特性（粒子状有機炭素と溶存有機炭素のレベルなど）
•分析対象となる生物の詳細（種、性別、サイズ、重量、脂質含有量、生活史パターン（移動、食生活、食物網の構造など）
•粒子状物質への収着係数の大きさの評価を可能にする情報
•データ処理、統計分析、プレゼンテーションの詳細
•フィールドデータを理解・解釈する上で重要となるその他の詳細情報

【信頼性評価ポイント】
•品質保証が文書化されている研究から得られたデータのみを、データ解釈の決定に使用すべきであると提案されている。
•品質保証手順に関する情報が得られなくても、同じサンプルタイプに関する他の報告書と結果が一致している場合は、そのデータを用いて相対的な傾向を示すことができるが、品質保証の証拠がない場合や、データが他の研究と整合しない場合は、その結果をデータ解釈の決定に使用すべきではない。（AMAP プログラムより）（北極モニタリング・評価プログラム：Arctic Monitoring and Assessment Programme）
•TMF、BMF 値等は、脂質補正された濃度に基づいて計算されるべきである。
•魚類、海洋哺乳類、鳥類の移動性個体群の物質濃度が入手できる場合は利用するが、移動ルートとそれらのタイムラインに沿ったサンプリングがいつ行われたかを記録することが重要である。サンプリングされた個体群の移動歴が不明な場合は、複数の個体群またはサンプリング場所から得られた BAF 値を比較する際に、サンプリング場所での動物の予想期間（expected duration）について分かっていることを記録する。

【生物蓄積性評価におけるフィールドデータの不確実性への対処】
フィールドデータが利用可能な場合、次にあげる観点等で考察し、不確実性に対処する。

•食物網構造の徹底的な解明(摂食の観点での生態学や栄養段階について)
•検討した食物網で定常状態に達したことを示す証拠
•サンプリング場所とタイミング、濃度勾配等の影響
•変温動物と恒温動物の違い（北極の食物網の調査では両群での物質挙動が異なっていた）
•種の生理学的特性(典型的な脂質含量等)の影響
•消化率/飼料中エネルギー含量、生物サイズ（成長）、代謝能、性別、年齢等の影響
•食物網の各地点で採取された生物の数
•サンプルの種類（臓器、全身等）
•検出限界及び定量限界等の分析情報
•サンプリング、サンプル処理、保存および分析(ブランクおよびスパイクサンプルなど)の全期間にわたる品質保証

d) 不確実性解析

•BCF、BMF ともに実測データに基づいていることが理想的である。
•同一の物質、生物、ライフステージ、試験期間、条件の試験で複数の BCF データが得られる場合、結果に矛盾が生じる可能性がある。その原因には以下のような違いが考えられる。
・脂質含有量
・バイオマスの比率/水量
・バイオマスの比率/物質の濃度
・サンプリングのタイミング
・試験魚の給餌 etc.
•適切に文書化された最高品質の試験から得られた BCF データを優先的に使用する。
•脂質補正後、最も有効な値を評価の基礎として使用する。もしくは、同一の種やライフステージなどで、より信頼性の高い BCF 値が入手可能な場合は、（必要に応じて脂質補正後）幾何平均値をその種の代表的な BCF 値として使用することができる。（生物蓄積性評価、リスク評価、GHS 分類等）
•BCF の実測値が入手できない場合は、入力パラメータの不確実性を考慮した上で、多くの有機物質の QSAR 関係を用いて BCF を予測することができる。

5. 評価文書に記載する項目

5.1 CSR[8]テンプレート（CoRAP 評価はこのテンプレートが利用されている）
An Illustrative Example of a CSR (Part 2 - Complete example of a chemical safety report, June 2017)

[8] Chemical Safety Report

Part B

4. 環境中運命特性

4.3. 生物蓄積性 Bioaccumulation

4.3.1. 水生生物の生物蓄積性

4.3.2. 陸生生物の生物蓄積性

4.3.3. 生物蓄積性に関するディスカッション及び要約

5.2 付属書 XV 報告書（REACH 第 57 条に基づいて高懸念物質を特定するための提案）
Annex XV report PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN ON THE BASIS OF THE CRITERIA SET OUT IN REACH ARTICLE 57

3.4 生物蓄積性

3.4.1 水生生物（遠洋生物、底生生物）における生物蓄積性

3.4.2 陸上生物（土壌に生息する生物、脊椎動物）における生物蓄積性

3.4.3 フィールドデータ

3.4.4 生物蓄積性に関するまとめと考察

別添資料 2.1.2-1

PFOA [Pentadecafluorooctanoic Acid]の SVHC 評価における分解性評価事例

PFOA [Pentadecafluorooctanoic Acid]の SVHC[1]評価における分解性評価事例

[調査対象]

Annex XV dossier

PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE AS A CMR 1A OR 1B, PBT, vPvB OR A SUBSTANCE OF AN EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN (2013)

[PFOA の特徴]

遊離したペルフルオロオクタン酸（PFOA）は環境中や実験室内の水性媒体中で共役塩基である perfluorooctanoate（PFO）と平衡状態にある。動物実験でよく使われるアンモニウム塩（APFO）は、水に非常に溶けやすい性質を持っている。水溶液中ではアニオン PFO とアンモニウムカチオンとして存在する。溶解したアニオン PFO は、水性媒体中で対応する酸と平衡状態にある。以下では、PFOA は酸（PFOA）とその共役塩基である PFO を指す。

[物質の情報]

✓ 物性データ

データの種類	試験物質
20℃101.3kPa における性状	固体
融点	54.3℃ 44-56.5℃
沸点	188℃（1013.25 hPa） 189℃（984 hPa）
蒸気圧	4.2 Pa（25℃） 2.3 Pa（20℃） 128 Pa（59.3℃）
水溶解度	9.5 g/L（25℃） 4.14 g/L（22℃）
オクタノール/水分配係数（log）	2.69（pH7、25℃） 6.3
解離定数（pKa）	2.5 2.8（50%エタノール水） 1.5-2.8
pH	2.6（1 g/L、20℃）

[1] Substances of very high concern. REACH 規則において認可対象となる物質候補となる

✓ 製造輸入数量（欧州域内）

2010 年ごろの EU 域内における PFOA（及びアンモニウム塩）の供給量は産業用途のみで 50-100 トン/年と推定

✓ 用途情報

・主な用途は高性能プラスチック加工助剤

・写真産業や半導体産業にも利用

[分解性]

A) 加水分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ/推定データ 試験法：USEPA's OPPTS 835.2110 分析法：HPLC/MS	APFO	APFO 濃度 50℃での試験結果から 25℃での加水分解半減期を推定	推定半減期 >92 年	3M Co., 2001a	十分適切な手順で実施されている。

B) 光分解

B-1) 大気中光分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
推定データ 間接光分解 大気中（296K, 700Torr）での OH ラジカルと同族の一連のペルフルオロ酸（トリフルオロ酢酸からノナフルオロペンタン酸まで）との反応速度定数を決定し、半減期を推定。	ペルフルオロカルボン酸	大気中での半減期	半減期：130 日 C3～C5 の場合、鎖長は分子の反応性に目立った影響を与えなかった。速度定数（n=2,3,4）：$k(OH+F(CF_2)_nCOOH) = (1.69\pm0.22) \times 10^{-13}$ cm^3 $molecule^{-1}$ s^{-1} $F(CF_2)_nCOOH$ の OH ラジカルとの反応に関する大気中半減期：約 230 日(n=1)、約 130 日(n>1)と推定される(CH_3CCl_3(半減期 5.99 年、$k=1.0\times10^{-14}$ cm^3 $molecule^{-1}$ s^{-1})との比較	OECD, 2006; Hurley *et al.*, 2004	より短鎖のペルフルオロ酸からの予測（類推による結論） 著者らは、ペルフルオロカルボン酸の主な大気中の損失メカニズムは乾性及び湿性(粒子を媒介とした)沈着であり、その時間スケールはおそらく 10 日程度であると結論づけている。OH との反応は、ペルフル

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
			による計算)		オロカルボン酸の大気中での主ではない損失メカニズムである。

B-2）水中光分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ 直接光分解	APFO	試験物質の消失	光分解なし	OECD, 2006; 3M Co, 1979	Reliability=2
試験データ 直接及び間接(H_2O_2; 合成腐植水; Fe_2O_3)光分解 試験法：USEPA及びOECDガイダンスドキュメントに基づく※	APFO	試験物質の消失、予想分解生成物の検出	光分解なし	OECD, 2006; 3M Co, 2001b	Reliability=1
			間接光分解(Fe_2O_3)推定半減期>349 日		
試験データ 直接及び間接光分解 試験法：短波長(300nm 未満)での照射	PFOA	PFOA 濃度	直接光分解(酸素 0.48MPa)： 24 時間後の分解度：44.9%	Hori *et al.*, 2004	Reliability=2 照射に用いた波長が短い(300nm 未満)ため、本試験での光分解は水系環境との関連性は低い。
			間接光分解(H_2O_2、酸素 0.48MPa)： 24 時間後の分解度：35.5%		
			間接光分解（タングステン系ヘテロポリ酸光触媒、酸素 0.48MPa)： 24 時間後の分解度：100%		
試験データ 直接及び間接光分解 試験法：短波長	PFOA	PFOA 濃度	直接光分解(酸素 0.48MPa)： 4 時間後の分解度：16.8%	Hori *et al.*, 2005	Reliability=2 照射に用いた波長が短い(300nm 未満)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
(300nm 未満) での照射			間接光分解 ($S_2O_8^{2-}$、酸素 0.48MPa)： 4 時間後の分解度： 100%		ため、本試験での光分解は水系環境との関連性は低い。

※補足：The method is consistent with OPPTS: 835.5270 "Indirect Photolysis Screening Test" and OECD Draft Document "Phototransformation of Chemicals in Water - Direct and Indirect Phototysis", August 2000. (OECD, 2006)

C) 生分解 (スクリーニング試験)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ OECD TG 301C	PFOA	BOD	生分解性なし (28 日間で 5%分解)	MITI-List, 2002	Reliability=2
試験データ OECD TG 301C	APFO	BOD	生分解性なし (28 日間で 7%分解)	MITI-List, 2002	Reliability=2
試験データ OECD TG 301F	PFOA	BOD	生分解性なし (28 日間)	Stasinakis *et al.*, 2008	Reliability=2
試験データ Shake culture study (石鹸洗剤工業会の分解推定試験を参考にした試験)	APFO	分解生成物の検出(薄層及び液体クロマトグラフィー)	生分解性なし (2.5ヵ月間)	OECD, 2006; 3M Co., 1978a	Reliability=2
試験データ 活性汚泥	APFO (2.645 mg/L)	HPLC/MSD で分析	APFO：検出可能なレベルの分解なし	Pace Analytical, 2001（＊Reference に記載なし）	実験プロトコルの記述がない、又は実験誤差が大きいことから、結果の信頼性は低いと判断された。
試験データ	APFO		1977～1987 年に実施された他の幾つかの研究でも、APFO の生分解は観察されなかった。	Pace Analytical, 1987; 3M Co., 1985; 3M Co., 1980c; 3M Co., 1979	
試験データ	PFOA		生物学的又は非生物学的な分解はほとんど見られなかった。 (35 日間) PFOA ばく露濃度は時	Oakes *et al.*, 2004	

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
			間が経っても安定しており、初期濃度の84.5%～114.5%の範囲であった。		

D) 生分解 (シミュレーション試験)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ 実験室規模でのクローズドループシステム 好気的及び嫌気的 下水汚泥	PFOA (初期濃度 5 mg/L)	分解 無機化 吸着	除去されなかった (25 日間)	Meesters and Schroeder, 2004; Schröder, 2003	Reliability=3 本試験は、方法論的に重大な欠陥があるため、信頼性 3 と評価された。
試験データ 混合細菌培養物と活性汚泥での生分解	APFO	LC/ARC による分解生成物の分離・定量、四重極型質量分析による同定	28 日後に検出された $^{14}CO_2$ は 0.6%未満	Wang *et al.*, 2005	Reliability=4 報告書には、グラフやさらなるデータは含まれていない。8:2FTOH についてはよく記載されているが、APFO の詳細が不明なため、本試験の信頼性は 4。しかし、本結果は APFO が 28 日以内に生分解しないことを示している。
試験データ マイクロコズム試験 好気的条件	ペンタデカフルオロオクタン酸ナトリウム (設定濃度：0.3、1、30、100 mg/L)	35 日後の、水柱からの PFOA の消失	0.3 、 1 、 30 mg/L：水コンパートメントからの有意な消失なし 100 mg/L：水コンパートメントから32%消失 (他のコンパートメントへの分配)	Hanson *et al.*, 2005	Reliability=3 手順についての文書化が不十分のため、本試験は信頼性なしと判断した。
試験データ 嫌気的条件 2 段階の実験	PFOA/APFO	PFOA、APFO の消失、分解生成物の検出	110～259 日間で初期適用 PFOA の有意な	Liou *et al.*, 2010	Reliability=2

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
（予備スクリーニング、仮説の改良）で、PFOA を生理的電子受容体として使用することを検討。 1.予備スクリーニング PFOA は嫌気的条件下で電子受容体として働く（異なる植種源との組合わせ） 2.仮説の改良 ^{14}C APFO は嫌気性的条件下で電子受容体として働く			消失なし APFO の消失なし $^{14}CO_2$ の生成なし 放射性同位元素による分解生成物の検出なし		

E) 底質での生分解

シミュレーション試験の報告において、底質中の PFOA 及び APFO の嫌気的生分解が報告され、259 日間で初期適用の PFOA の有意な消失はなかった (Liou *et al.*, 2010)。

F) 土壌での生分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
モニタリングデータ 水成膜泡消火薬剤 (AFFF) の使用歴がある2つの消防訓練場の近くで、土壌表面から1～3メートルの地下水を採取し、サンプルを分析。	PFOA		PFOA は、これらの場所での使用が中止されてから何年も経った後、2 つの場所で最大濃度 116～6750 µg/L で検出された。 これらの結果は、PFOA が地下水に溶出する可能性を示唆している。	Moody and Field, 1999	
モニタリングデータ 土壌及び地下水	PFOA 及び関連物質		土壌中の PFOA は数十年にわたって残留し、地下水や地表水の長期的な汚染源	DuPont Co., 2003; 3M Co., 2005	

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
			となることが示されている。		
モニタリングデータ デュポンワシントン工場の、ペルフルオロケミカル廃棄物で汚染された土壌	PFOA		使用中止後 30 年経過しても ppm レベルの PFOA が含まれていることが確認されている。また、地下水にも ppm レベルの PFOA が含まれている。	DuPont Co., 1999a	
モニタリングデータ 3M 社がアラバマ州ディケーター工場で行った広範なフィールドモニタリングデータ	PFOA		アラバマ州ディケーターにある 3M 社の施設のかつてのスラッジ散布エリアから採取された土壌サンプルでは、散布終了から数十年後に土壌汚染と地下水の汚染が ppm レベルにまで達し、PFOA は土壌中に残留することが分かっている。	記載なし	

G) 分解性まとめ

非生物的分解

大気中の PFOA の非生物的分解は遅いと予想されている（大気中の半減期＝130 日、短鎖ペルフルオロ酸からの類推による結論）。PFOA の 25℃での加水分解半減期は 92 年超で、実際の環境条件では 235 年になる可能性が最も高いとされている。現実的な環境条件下で行われた試験では、PFOA の光分解は観察されていない。間接光分解の推定 DT50 は 349 日である。

生物学的分解

標準的なスクリーニング試験では、PFOA は生分解しないことが示されている。シミュレーション試験の結果とフィールドでのモニタリングデータから、水、土壌、底質中で生分解が起こらないことが裏付けられている。

結論

有機フッ素化合物の安定性については、Siegemund *et al.*, 2000 で詳細に説明されている。炭素鎖のすべての原子価がフッ素で満たされると、ジグザグ状の炭素骨格が平面からねじれてらせん状になる。この状態では、電気陰性のフッ素置換基が炭素骨格を完全に包み込み、化学的攻撃から保護することができる。炭素-フッ素結合の他のいくつかの特性は、高度にフッ素化されたアルカンが最も安定した有機化合物であることを示している。これらの特性には、分極性や高い結合エネルギーが含まれており、フッ素の置換度が高くなるにつれて増加する。フッ素の影響が最も大きいのは、高フッ素化合物とペルフルオロ化合物である。商業的に利用されているものの特性には、高い熱的および化学的安定性が含まれる(Siegemund *et al.*, 2000)。

以上のことから，PFOA は非常に難分解性であり，関連する環境条件下では非生物的または生物学的な分解を受けることはない。

[引用文献（Annex XV dossier より引用)]（蓄積性関連の文献を含む）

3M Co. 1978a. Biodegradation (ABS/LAS Shake Culture Test). St. Paul, MN. Project number 9970612613. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0489.

3M Co. 1979. Photolysis study using simulated sunlight. FC-143 Photolysis study using simulated sunlight U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0490.

3M Co. 1980c. Environmental Laboratory Acute Toxicity Testing: FC-12. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0504.

3M Co. 1985. Ready Biodegradation of FX-1001 (BOD/COD). Lab Request No. C1006. Environmental Laboratory. St. Paul, MN. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0494.

3M Co. 1995. Assessment of bioaccumulatve properties of ammonium perfluorooctanoic acid: Static fish. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0496.

3M Co. 2001a. Hydrolysis REactions of Perfluorooctanoic Acid (PFOA). 3M Lab Request Number E00-1851. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1030a090.

3M Co. 2001b. Screening study on the aqueous photolytic degradation of perfluoroctanoic acid [PFOA]. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1030a091.

3M Co. 2005. Analysis of PFBS, PFHS, PFOS and PFOA in Water Samples collected at 3M Guin. Amended Analytical Report E05-0662. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-3571.

Ahrens L. 2011 Jan. Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. J Environ Monit 13(1):20-31.

Borga K, Kidd KA, Muir DC, Berglund O, Conder JM, Gobas FA, Kucklick J, Malm O, Powell DE. 2011. Trophic magnification factors: Considerations of ecology, ecosystems and study design. Integr Environ Assess Manag Epub ahead of print.

Butt CM, Mabury SA, Kwan M, Wang X, Muir DC. 2008 Mar. Spatial trends of perfluoroalkyl compounds in ringed seals (Phoca hispida) from the Canadian Arctic. Environ Toxicol Chem 27(3):542-553.

Conder JM, Gobas FAPC, Borga K, Muir DCG, Powell DE. 2011. Use of trophic magnification factors and related measures to characterize bioaccumulation potential of chemicals. Integr Environ Assess Manag:n/a.

Czub G, McLachlan MS. 2004. Bioaccumulation potential of persistent organic chemicals in humans. Environmental Science and Technology 38(8):2406-2412.

Daikin. 2000. Bioaccumulation test of perfluoralkyl- carboxylic acid (C=7-13) in carp. Test No. 51519, p.26, Kurume Laboratory, Chemicals Evaluation and Research Institue, Japan.

DuPont Co. 1999a. RCRA Facility Investigation Report. DuPont Washington Works, West Virginia USEPA Permit Number WVD04-587-5291. Docket # OPPT-2003-0012-0184.

DuPont Co. 2003. Surface Water Monitoring Report for Washington Works Facility and Local, Letart and Dry Run Landfills. Washington, WV. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1508.

Environment Canada. 2012. Ecological Screening Assessment Report. Long-Chain (C9-C20) Perfluorocarboxylic Acids, their Salts and their Precursors.

Gobas FAPC, de Wolf W, Burkhard LP, Verbruggen E, Plotzke K. 2009. Revisiting Bioaccumulation Criteria for POPs and PBT Assessments. Integr Environ Assess Manag 5:624-637.

Hanson M, Small J, Sibley P, Boudreau T, Brain R, Mabury S, Solomon K. 2005 Oct. Microcosm Evaluation of the Fate, Toxicity, and Risk to Aquatic Macrophytes from Perfluorooctanoic Acid (PFOA). aect 49(3):307-316.

Higgins CP, McLeod PB, MacManus-Spencer LA, Luthy RG. 2007 Jul. Bioaccumulation of perfluorochemicals in sediments by the aquatic oligochaete Lumbriculus variegatus. Environ Sci Technol 41(13):4600-4606.

Holmström KE, Johansson AK, Bignert A, Lindberg P, Berger U. 2010 May. Temporal trends of perfluorinated surfactants in Swedish peregrine falcon eggs (Falco peregrinus), 1974-2007. Environ Sci Technol 44(11):4083-4088.

Hop H, Borga K, Wing G, Lars G, Janneche K, Skaare U. 2002. Food web magnification of persistent organic pollutants in poikilotherms and homeotherms from the Barents Sea. Environmental Science and Technology 36(12):2589-2597.

Hori H, Hayakawa E, Einaga H, Kutsuna S, Koike K, Ibusuki T, Kiatagawa H, Arakawa R. 2004 Nov. Decomposition of environmentally persistent perfluorooctanoic acid in water by photochemical approaches. Environ Sci Technol 38(22):6118-6124.

Hori H, Yamamoto A, Hayakawa E, Taniyasu S, Yamashita N, Kutsuna S, Kiatagawa H, Arakawa R. 2005 Apr. Efficient decomposition of environmentally persistent perfluorocarboxylic acids by use of persulfate as a photochemical oxidant. Environ Sci Technol 39(7):2383-2388.

Houde M, Bujas TA, Small J, Wells RS, Fair PA, Bossart GD, Solomon KR, Muir DC. 2006a. Biomagnification of perfluoroalkyl compounds in the bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) food web. Environ Sci Technol 40(13):4138-4144.

Ishibashi H, Iwata H, Kim EY, Tao L, Kannan K, Amano M, Miyazaki N, Tanabe S, Batoev VB, Petrov EA. 2008 Apr. Contamination and Effects of Perfluorochemicals in Baikal Seal (Pusa sibirica). 1. Residue Level, Tissue Distribution, and Temporal Trend. Environ Sci Technol 42(7):2295-2301.

Jardine TD, Kidd KA, Fisk AT. 2006. Applications, considerations, and sources of uncertainty when using stable isotope analysis in ecotoxicology. Environmental Science and Technology 40(24):7501-7511.

Kelly BC, Gobas FAPC. 2001. Bioaccumulation of persistent organic pollutants in lichen-caribouwolf food chains of Canada's Central and Western Arctic. Environmental

Science and Technology 35(2):325-334.

Kelly BC, Gobas FAPC. 2003 Jul. An arctic terrestrial food-chain bioaccumulation model for persistent organic pollutants 1. Environ Sci Technol 37(13):2966-2974.

Kelly BC, Gobas FAPC, McLachlan MS. 2004 Oct. Intestinal absorption and biomagnification of organic contaminants in fish, wildlife, and humans. Environ Toxicol Chem 23(10):2324-2336.

Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Morin AE, Gobas FAPC. 2007 Jul. Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. Science 317(5835):236-239.

Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Surridge B, Hoover D, Grace R, Gobas FAPC. 2009. Perfluoroalkyl Contaminants in an Arctic Marine Food Web: Trophic Magnification and Wildlife Exposure. Environ Sci Technol 43(11):4037-4043.

Kitano M. 2007. Discussion paper on bioaccumulation evaluation. UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8. Geneva (CH): UN Environment Programme. 17p.

Liou JS, Szostek B, Derito CM, Madsen EL. 2010 Apr. Investigating the biodegradability of perfluorooctanoic acid. Chemosphere 80(2):176-183.

Loi EI, Yeung LW, Taniyasu S, Lam PK, Kannan K, Yamashita N. 2011 Jul. Trophic magnification of poly- and perfluorinated compounds in a subtropical food web. Environ Sci Technol 45(13):5506-5513.

Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. 2003a Jana. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ Toxicol Chem 22(1):196-204.

Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. 2003b Janb. Dietary accumulation of perfluorinated acids in juvenile rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ Toxicol Chem 22(1):189-195.

Martin JW, Smithwick MM, Braune BM, Hoekstra PF, Muir DC, Mabury SA. 2004a Jana. Identification of long-chain perfluorinated acids in biota from the Canadian Arctic. Environ Sci Technol 38(2):373-380.

Martin JW, Whittle DM, Muir DC, Mabury SA. 2004b Octb. Perfluoroalkyl contaminants in a food web from Lake Ontario. Environ Sci Technol 38(20):5379-5385.

Meesters RJ, Schroeder HF. 2004. Perfluorooctane sulfonate - a quite mobile anionic anthropogenic surfactant, ubiquitously found in the environment. Water Sci Technol 50(5):235-242.

MITI-List. 2002. Biodegradation and Bioaccumulation of Existing Chemical Substances under the Chemical Substance Control Law. National Institute of Technology and Evaluation, Japan.

Moody CA, Field JA. 1999. Determination of perfluorocarboxylates in groundwater impacted by fire- fighting activity. Environmental Science and Technology 33(16):2800-2806.

Morikawa A, Kamei N, Harada K, Inoue K, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. 2005. The

bioconcentration factor of perfluorooctane sulfonate is significantly larger than that of perfluorooctanoate in wild turtles (Trachemys scripta elegans and Chinemys reevesii): an Ai river ecological study in Japan. Ecotoxicol Environ Saf 65(1):14-21.

Oakes KD, Sibley PK, Solomon KR, Mabury SA, Van der Kraak GJ. 2004 Aug. Impact of perfluorooctanoic acid on fathead minnow (Pimephales promelas) fatty acyl-CoA oxidase activity, circulating steroids, and reproduction in outdoor microcosms. Environ Toxicol Chem 23(8):1912-1919.

OECD. 2006. SIDS Initial Assessment Report after SIAM 22 - Ammonium Perfluorooctanoate & Perfluorooctanic Acid. 1-210.

Pace Analytical. 1987. Ready Biodegradation of FC-126 (BOD/COD). 3M Company Lab Request No. E1282. Minneapolis, MN. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0495.

Quinete N, Wu Q, Zhang T, Yun SH, Moreira I, Kannan K. 2009 Oct. Specific profiles of perfluorinated compounds in surface and drinking waters and accumulation in mussels, fish, and dolphins from southeastern Brazil. Chemosphere 77(6):863-869.

Rüdel H, Müller J, Jürling H, Bartel-Steinbach M, Koschorreck J. 2011 Apr. Survey of patterns, levels, and trends of perfluorinated compounds in aquatic organisms and bird eggs from representative German ecosystems. Environ Sci Pollut Res Int.

Schröder HF. 2003 Dec. Determination of fluorinated surfactants and their metabolites in sewage sludge samples by liquid chromatography with mass spectrometry and tandem mass spectrometry after pressurised liquid extraction and separation on fluorine-modified reversed-phase sorbents. Journal of Chromatography A 1020(1):131-151.

Stasinakis AS, Petalas AV, Mamais D, Thomaidis NS. 2008 Jun. Application of the OECD 301F respirometric test for the biodegradability assessment of various potential endocrine disrupting chemicals. Bioresour Technol 99(9):3458-3467.

Tomy GT, Budakowski W, Halldorson T, Helm PA, Stern GA, Friesen K, Pepper K, Tittlemier SA, Fisk AT. 2004 Dec. Fluorinated organic compounds in an eastern Arctic marine food web. Environ Sci Technol 38(24):6475-6481.

Tomy GT, Pleskach K, Ferguson SH, Hare J, Stern G, Macinnis G, Marvin CH, Loseto L. 2009. Trophodynamics of some PFCs and BFRs in a western Canadian Arctic marine food web. Environmental Science and Technology 43(11):4076-4081.

van den Heuvel-Greve M, Leonards P, Brasseur S, Kotterman M, Zabel A, Vethaak D. 2009. Bioaccumulation of perfluorinated compounds in a harbour seal food web in the Westerschelde, the Netherlands: a field study. In: Poster presentation at SETAC North America, New Orleans.

Wang N, Szostek B, Buck RC, Folsom PW, Sulecki LM, Capka V, Berti WR, Gannon JT. 2005 Oct. Fluorotelomer alcohol biodegradation-direct evidence that perfluorinated carbon chains breakdown. Environ Sci Technol 39(19):7516-7528.

Weisbrod AV, Woodburn KB, Koelmans AA, Parkerton TF, McElroy AE. 2009. Evaluation of Bioaccumulation Using In Vivo Laboratory and Field Studies. Integr Environ Assess Manag 5:598-623.

別添資料 2.1.2-2

BCPS [Bis(4-chlorophenyl) sulphone]の CoRAP における分解性評価事例

BCPS [Bis(4-chlorophenyl) sulphone]の CoRAP[1]における分解性評価事例

[調査対象]

SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Bis(4-chlorophenyl) sulphone (Austria, 2020)

物質名/ CAS RN/ EC No.	調査対象 CoRAP 又は SVHC 文書	CoRAP 又は SVHC 評価に 用いられている主なデータ* 及び評価の特徴等
Bis(4-chlorophenyl) sulphone/ 80-07-9/ 201-247-9	SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Bis(4-chlorophenyl) sulphone (2020) 7.7.1 Degradation 7.7.2. Bioaccumulation 7.10. PBT and vPvB assessment	【分解性】TG301C、TG308 【蓄積性】魚類以外の生物を含むフィールドデータ 【物質の特徴】難水溶性物質である

*下線は化審法の公定法以外のデータ

[物質の情報]

✓ 構造情報：



[1] ECHA と加盟国による登録物質の評価

✓ 物性情報

性質	値
性状（at 20°C and 101.3 kPa）	白色、無臭固体
融点	144-150℃
沸点	397℃, 沸点に近いところで分解する
密度	1.504 ± 0.001 g/cm³ (= 1504 kg/m³) at 20.2°C
蒸気圧	5.1x10-6 Pa（20°C）
水溶性	0.86mg/L (20℃)
n-オクタノール／水分配係数	Log Kow=3.9 (20℃)
引火性	不燃
爆発性	なし
酸化性	なし
粒度	粒子径<100μm：約 7.5%, <10μm：0%, <4μm：0% 粉体の発塵性は、粒度分布（D10=115μm、D50=240μm、D90=561μm）から「中」に分類される。
有機溶媒中での安定性	安定
解離定数	BCPS はイオン化可能な官能基を含んでいないため、解離性なしと予想される。

✓ 製造輸入数量（欧州域内）

10,000-50,000 トン

✓ 用途情報

登録者情報によると、BCPS は、ポリアリルエーテルスルホン（PAES）ポリマーの工業生産におけるモノマーとしてのみ使用されている。

✓ ばく露評価

本物質のばく露評価においては登録者の秘匿情報が含まれており、詳細な定量的ばく露評価結果及びリスク評価結果は公開されていない。

[分解性]

A) 加水分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ： OECD TG111	BCPS	加水分解率	加水分解率は10％以下であり、加水分解は観察されなかった。	未発表, 2007	加水分解的には安定

B) 光分解

B-1) 大気中光分解

データの種類	評価指標	結果	引用文献	備考
推定データ（実験データ：報告なし）	AOPWIN プログラム（v.1.92）	OH ラジカル濃度を 5×10^5 OH/cm^3 とした時の半減期は 27.3 日（24-hr day）と計算される。	AOPWIN	

B-2) 水中光分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ 光誘発毒性	Dapsone（CAS RN: 80-08-0）	（不明）	UV-B 照射下で細菌に対する光誘発毒性の増加が示された。	Kawabata *et al.* 2013	UV 照射により有毒な変化産物が生じて原因となった可能性あり

B-3) 土壌中光分解

報告なし

C) 生分解 (スクリーニング試験)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
MITI テスト（I）	BCPS	O2 消費量（28 日後）	分解度：1%	NITE, 1999	BCPS は容易に生分解されない

D) 生分解 (シミュレーション試験)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
OECD308（水/底質シミュレーションテスト）	BCPS	-	・BCPS は水層から、Day0 から試験終了時にかけて水層から減少した。 ・分解産物は検出されなかった。 ・CO2 の生成はいずれの系でもごくわずかであった。 ・底質では、BCPS の濃度は、Day0 から Day100 にかけて増加した。	未発表, 2014a	・信頼性高い ・水層で回収された放射能はほとんど BCPS であった ・水/底質系におけるピークは BCPS であった
		水層に回収された	Tilft（砂質）、		

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
		放射能の BCPS 投与放射能に対する割合（%AR）	Goose River（粘土質）の両方で水中回収放射能割合（%AR）は近似していた。		
		DT50 値（水中半減期（水中から底質への移行が主要因））	Tilft（砂質）：7.1 日 Goose River（粘土質）：6.2 日		
		DT50 値（試験系全体での分解半減期）	Tilft（砂質）：**1287.2 日** Goose River（粘土質）：**394.3 日**		

E)　底質での生分解

報告なし

F)　土壌での生分解

報告なし

■OECD TG308 シミュレーション試験の情報の詳細

➢ REACH 登録情報

✓ 試験条件

項目	内容
投与試験物質濃度	0.356 µg/g water 0.293 µg/g water
分解度推定のパラメータ	$^{14}CO_2$（放射能測定による）
物質純度	99.9%

✓ 試験結果

項目	結果
分解度	Thift 区 （100 日後）：4%（放射能測定） Goose River 区 （100 日後）：14.7%（放射能測定）
親化合物の半減期（DT50）	Thift 区 （水層、20℃）：7.1 日 Thift 区 （系全体、20℃）：1287.2 日 Goose River 区 （水層、20℃）：6.2 日 Goose River 区 （系全体、20℃）：394.3 日
分解生成物	既知及び未知の分解生成物はいずれの区でも発生しなかった。 （%AR が 3.4%以下であった。） ※TG308 では投与放射能の 10%以上の割合で検出された分解生成物が特定されることが記載されている。今回の結果では 10%以上の割合で検出された分解生成物はなく、特定されていない。

➢ CoRAP 記載情報

Table 9 Thift 区（水/底質システム）の%AR

（BCPS 投与放射能に対する**水層回収放射能の割合**）

	%AR						
	0 日目	7 日目	14 日目	30 日目	50 日目	75 日目	100 日目
底質							
抽出フラクション	10.3	53.9	64.5	70.8	71.5	81.0	82.4
非抽出フラクション	0.5	1.4	1.2	2.2	2.4	3.5	4.4
$^{14}CO_2$	N/A	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4
水中							
水中合計	91.9	45.6	34.8	27.0	22.4	16.3	12.7
マスバランス	102.7	101.0	100.5	100.2	96.5	101.1	99.9

Table 10 Goose River 区（水/底質システム）の%AR

（BCPS 投与放射能に対する**水層回収放射能の割合**）

	%AR						
	0 日目	7 日目	14 日目	30 日目	50 日目	75 日目	100 日目
底質							
抽出フラクション	12.8	52.4	68.1	81.0	72.7	77.9	81.1
非抽出フラクション	0.3	6.2	6.9	15.5	13.7	17.4	15.2
$^{14}CO_2$	N/A	0.0	0.0	0.1	0.2	0.3	0.5
水中							
水中合計	87.2	38.6	22.9	9.9	7.5	3.8	2.6
マスバランス	100.3	97.3	98.3	105.0	94.8	100.8	99.8

Table 11 BCPS の親化合物の分解

タイプ	層	BCPS 速度定数 1 (/day)	BCPS 速度定数 2 (/day)	BCPS DT50 (day)	R^2
Thift 区	水層	0.223	0.011	7.1	0.994
	系全体	0.001	N/A	1287.2	0.31
Goose River 区	水層	0.147	0.016	6.2	0.994
	系全体	0.002	N/A	394.3	0.64

- OECD 308 データに関する CoRAP 本文中の記述

BCPS の分解は水/底質では観察されなかったと結論付けられる。

各水層で検出された BCPS（放射能）の投与放射能に対する割合は、Day0 では Tilft（砂質）区で 88.8%、Goose River（粘土質）区で 85.1%であった。その後、BCPS は水層から減少し、試験終了時にはそれぞれ 12.4%、2.4%となった。分解生成物は検出されなかった。CO_2 の生成はいずれの系でもごくわずかであった（完全分解はごくわずか）。

底質層では、BCPS の濃度は、Day0 で 10.3%（Tilft 区）および 12.8%（Goose River 区）であったが、Day100 ではそれぞれ 82.4%、81.1%と増加した。底質中の抽出不可能画分の放射能の割合はいずれの底質において時間の経過とともに増加した（最大 15.2%）。連続した 2 つのサンプリング間隔で 5%以上の分解生成物は観察されなかった。

DT50 値は登録者により ModelMaker® 4.0 を用いて計算され、結果が報告されている。

G) 生分解のまとめ

DT50 値（水/底質での分解半減期）

Tilft（砂質）区：1287.2 日

Goose River（粘土質）区：394.3 日

BCPS は易生分解性ではなく、OECD TG308 試験結果に基づくと底質中の「究極的残留性（vP）」の基準を満たしている。

PBT 物質の Persistent（残留性）基準：淡水/汽水底質中半減期＞120 日、
vPvB 物質の vP（究極的残留性）基準：海水/淡水/汽水底質中半減期＞180 日

[引用文献（CoRAP 文書より引用)]

Kawabata K., Kazumi S., Seigo S., Shigeyeyuki K. (2013). Photodegradation of pharmaceuticals in the aquatic environment by sunlight and UV-A, -B and –C irradiation, The Journal of Toxicological Science Vol. 38,No2., 215-223

NITE National Institute of Technology and Evaluation (1999). Biodegradation and Bioconcentration of Existing Chemical Substances under the Chemical Substances Control Law - 4,4'-dichloro-1,1'-sulfonyldibenzene [Original title in Japanese]. Study summary published in the Official Bulletin of Economy, Trade and Industry (Former title: The Official Bulletin of the Ministry of International Trade and Industry, published before Jan 6, 2001). Testing laboratory: Chemicals Inspection & Testing Institute, Kurume research institute (Postcode 830-0023) 19-14, Chuomachi, Kurume-shi, Fukuoka-ken. Report no.: 21200. Owner company: Ministry of Economy, Trade and Industry (Postcode 100-8901) 1-3-1, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan. Report date: 1999-06-09.

Unpublished study report (2007). Hydrolysis of DCDPS as function of pH

Unpublished study report (2014a). Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems.

別添資料 2.1.2-3

Isoheptane の CoRAP における分解性評価事例

Isoheptane の CoRAP[1]における分解性評価事例

[調査対象]

SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Isoheptane (Latvia, 2015)

[頭書き]

物質の組成は、いくつかの直鎖および環状の飽和アルカン（イソヘプタンの異性体）を含む C7 の炭素原子を持つ炭化水素として提示されている。

この物質は、組成が未知または不定の物質、複雑な反応生成物、または生体物質（UVCB）、つまり構成要素の数が多い、または組成がかなりの程度不明な物質である、または組成の変動が大きいもしくは予測できない物質と考えられる。これらのケースでは、化学組成によって物質を十分に識別できないため、直接的な識別は不可能である［Guidance in a Nutshell Identification and naming of substances under REACH and CLP, 2011, ECHA］。

物質名/ CAS RN/ EC No.	調査対象 CoRAP 又は SVHC 文書	CoRAP 又は SVHC 評価に 用いられている主なデータ* 及び評価の特徴等
Isoheptane/ 31394-54-4/ 250-610-8	SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Isoheptane (2015) 7.7.1 Degradation 7.11. PBT and vPvB assessment	【分解性】構造類似物質の拡張 TG301F のデータ 【評価の特徴】対象物質は複数の構造異性体が含まれる UVCB である。構造類似物質のデータを用いて評価されている。

*下線は化審法の公定法以外のデータ

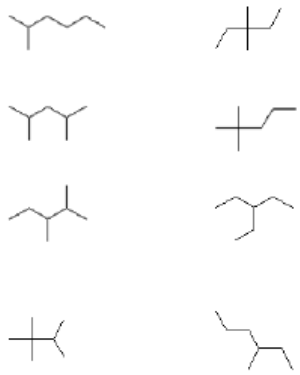
[1] ECHA と加盟国による登録物質の評価

[物質の情報]

✓ 構造情報：（CoRAP 評価書より引用）

Type of substance ☐ Mono-constituent ☐ Multi-constituent ☒ UVCB

Structural formula:



✓ 物性情報

性質	値
性状（at 20°C and 101.3 kPa）	液体
融点	報告なし（-20°C 未満の場合は試験を実施する必要がないため）
沸点	89.3 – 91.3 °C at 100 kPa
密度	0.69 g/cm3 at 15 °C
蒸気圧	8.9 kPa （20°C）
表面張力	20 mN/m （25°C）
水溶性	2.5 mg/L (20℃)
n-オクタノール／水分配係数	log Kow=3.7 (calculated)
引火点	< 0 °C at 1 atm (closed cup)
爆発性	報告なし（分子内に爆発性に関する記述無し）
酸化性	報告なし（分子内に酸素または窒素に化学的に結合したハロゲン原子無し）
有機溶媒中での安定性	報告なし（物質の安定性が critical であるとはみなされないため）
解離定数	報告なし（関連する官能基がなく解離しない）

✓ 製造輸入数量（欧州域内）

1,000-10,000 トン/年

✓ 用途情報

イソヘプタンは洗浄剤、コーティング等に使用されている。

✓ ばく露評価

暴露条件等に関して登録者から提出された情報に基づいて労働者へのばく露を評価されていると記載されているが、詳細な定量的ばく露評価結果は公開されていない。

[分解性]

A) 加水分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
推定データ（構造からの類推）	イソヘプタン		イソヘプタンをはじめとするC7-C9 脂肪族炭化水素系溶剤の構成化学物質は、炭素と水素で構成されており、その分子構造上、加水分解を受けないと考えられる。有機分子の加水分解は、分子(R-X)が水(H_2O)と反応して、炭素-X 結合が切断された後に新たな炭素-酸素結合が形成された場合にのみ起こるが、イソヘプタンの場合は起こらないからである。		

B) 光分解

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
推定データ 直接光分解 1 日 12 時間と仮定	イソヘプタン	推定半減期(DT_{50})	DT_{50}＝1.56 日	APOWIN, 2010	水や土壌での光分解に関するデータはない。

C) 生分解 (スクリーニング試験)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ OECD TG 301F 又はこれと同等の方法	C7-C9 イソアルカン	分解度	非順化活性汚泥区の半減期は 7 週間未満 非順化活性汚泥、順化活性汚泥 (BOD 分解度) 10.5% (15 日後)、26.83% (11 日後) 22.4% (28 日後)、51.3% (28	Ready Biodegradability, 1998	・イソヘプタンは C7-C9 イソアルカンに構造類似性があり、リードアクロスアプローチを用いるべきである。 ・CLP 基準によると、水生環境中で 28 日以内に 70%超(生物学的及び/又は非生物学的に) 分解される物質は、環境中で速やかに分解されるとみなされる。 ・このデータは、C7-C9 イソア

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
			日後) 49% (43 日後)、60.3% (42 日後) 60.2% (60 日後非順化のみ) 61.81% (70 日後)、64.06% (75 日後)		ルカンがそれほど容易に生分解されないが、試験期間の延長により高い生分解性を示すことを示している。このため、イソヘプタンが環境中に残留することはないと考えられる。

※波下線部は REACH 登録情報から本事業にて補足

■C7-C9 イソアルカンの TG301F のデータの詳細（C7-C9 イソアルカンの REACH 登録データより）

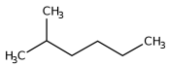
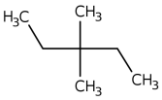
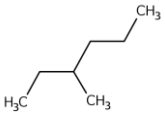
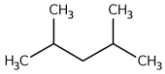
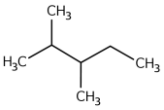
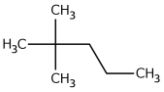
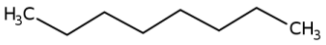
✓ 試験条件

項目	非順化活性汚泥	順化活性汚泥
菌種	米国ニュージャージー州生活排水処理プラントの活性汚泥を分取	
初期試験物質濃度	**（約）49-57 mg/L**	
試験装置	1L ガラス瓶、3 連	
温度	22±1℃	
試験期間	70 日	75 日

✓ 試験結果

項目	非順化活性汚泥	順化活性汚泥
11 日後 BOD 分解度	-	26.83%（SD: 8.59）
15 日後 BOD 分解度	10.5%（SD: 1.66）	-
28 日後 BOD 分解度	22.4%（21.8、23.5、21.8%）	51.3%（SD: 11.91）
42 日後 BOD 分解度	-	60.3%（SD: 9.59）
43 日後 BOD 分解度	49%（SD: 1.81）	-
60 日後 BOD 分解度	60.2%（SD: 0.82）	-
70 日後 BOD 分解度	61.81%（60.4、63.0、62.1%）	-
75 日後 BOD 分解度	-	64.06%（SD: 10.53）
結果の記述	生分解性半減期：7 週間未満	-
結果の解釈	本質的生分解性	本質的生分解性

■参考情報（イソヘプタンと C7-C9 イソアルカンのデータマトリクス）

性質	イソヘプタン（CoRAP より引用）	n-オクタン （REACH 登録情報より引用）
構造式※	 2－メチルヘキサン  3,3－ジメチルペンタン  3－メチルヘキサン  2,4－ジメチルペンタン  2,3－ジメチルペンタン  2,2－ジメチルペンタン ※その他 UVCB として数物質を含む	
分子式	C7H16 他	－
物理化学的性状		
性状（20°C/101.3 kPa）	液体	液体
融点	報告なし	報告なし
沸点	89.3 – 91.3 °C at 100 kPa	90 - 150 °C at 100 kPa
密度	0.69 g/cm3 (15 °C)	0.72 g/cm3 (15 °C)
水溶性	2.5 mg/L (20℃)	6.24 mg/L (calculated)
n-オクタノール／水分配係数	log Kow=3.7 (calculated)	log Kow=3.52 (calculated)
分解性		
加水分解	加水分解を受けないと推定	加水分解を受けないと推定
大気中光分解	DT50＝1.56 日	情報なし
水中光分解	情報なし	情報なし
土壌中光分解	情報なし	光分解は陸域環境の分解に寄与しない

生分解	試験データなし	非順化活性汚泥区の半減期は 7 週間未満 非順化活性汚泥、順化活性汚泥 (BOD 分解度) 10.5% (15 日後)、26.83% (11 日後) 22.4% (28 日後)、51.3% (28 日後) 49% (43 日後)、60.3% (42 日後) 60.2% (60 日後非順化のみ) 61.81% (70 日後)、64.06% (75 日後)

（イソヘプタンの各構造式は Chem ID plus より引用
https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp）

D) PBT/vPvB 評価

評価された情報および本文（7.7 項）に記載された考察に基づき、イソヘプタンは環境中に残留せず、生物蓄積性もないと考えられるため、PBT/vPvB 基準を満たさないと結論付けた。

[引用文献]

APOWIN (2010) EPI Suite™,2000.
Ready Biodegradability, 1998. ECHA Registered substances

別添資料 2.1.2-4

PFOA [Pentadecafluorooctanoic Acid]の SVHC 評価における蓄積性評価事例

PFOA [Pentadecafluorooctanoic Acid]の SVHC[1]評価における蓄積性評価事例

[調査対象]

Annex XV dossier

PROPOSAL FOR IDENTIFICATION OF A SUBSTANCE AS A CMR 1A OR 1B, PBT, vPvB OR A SUBSTANCE OF AN EQUIVALENT LEVEL OF CONCERN (2013)

[PFOA の特徴]

遊離したペルフルオロオクタン酸（PFOA）は環境中や実験室内の水性媒体中で共役塩基である perfluorooctanoate（PFO）と平衡状態にある。動物実験でよく使われるアンモニウム塩（APFO）は、水に非常に溶けやすい性質を持っている。水溶液中ではアニオン PFO とアンモニウムカチオンとして存在する。溶解したアニオン PFO は、水性媒体中で対応する酸と平衡状態にある。以下では、PFOA は酸（PFOA）とその共役塩基である PFO を指す。

[物質の情報]

✓ 物性データ

データの種類	試験物質
20℃101.3kPa における性状	固体
融点	54.3℃ 44-56.5℃
沸点	188℃（1013.25 hPa） 189℃（984 hPa）
蒸気圧	4.2 Pa（25℃） 2.3 Pa（20℃） 128 Pa（59.3℃）
水溶解度	9.5 g/L（25℃） 4.14 g/L（22℃）
オクタノール/水分配係数（log）	2.69（pH7、25℃） 6.3
解離定数（pKa）	2.5 2.8（50%エタノール水） 1.5-2.8
pH	2.6（1 g/L、20℃）

[1] Substances of very high concern. REACH 規則において認可対象となる物質候補となる

✓　製造輸入数量（欧州域内）

2010 年ごろの EU 域内における PFOA（及びアンモニウム塩）の供給量は産業用途のみで 50-100 トン/年と推定

✓　用途情報

・主な用途は高性能プラスチック加工助剤

・写真産業や半導体産業にも利用

[蓄積性]

A)　一般的な検討（Kow）

OECD SIDS (2006) において以下のように評価されている。

・PFOA は、脂肪組織に蓄積する親油性化合物のようには振る舞わない。（親油性物質の場合、脂肪組織に優先的に蓄積されると考えられるが PFOA はそうではない）

・ペルフルオロ化により、炭化水素鎖は親油性と疎水性を併せ持ち、ペルフルオロ化された鎖は親油性と疎水性を併せ持つ。

・ペルフルオロ化された鎖に結合した官能基は、分子の一部に親水性を付与することがある。

・ペルフルオロ物質は、電気陰性度が高い元素であるフッ素が極性を付与するため、本質的に極性のある化学物質である。

・このように、ペルフルオロ物質は、特定の分子の一部に対して、疎油性、疎水性、親水性の特性を併せ持っている。

・疎水性および親油性の相互作用が主な分配メカニズムであるという仮定は，PFOA には当てはまらないかもしれない。

B) BCF

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ ﾌｧｯﾄﾍｯﾄﾞﾐﾉｰ 止水式 13 日間ばく露後、15 日間の排泄期間	PFOA 25 mg/L	BCF	BCF=1.8	3M Co., 1995	Reliability=2
試験データ ニジマス 流水式 12 日間ばく露後、33 日間の排泄期間	PFOA 1.5 µg/L	組織分布	PFOA 濃度は、血液、腎臓、肝臓、胆嚢で最も高く、生殖腺、脂肪組織、筋肉組織では低かった。血液中では、血漿中に PFOA が 94～99%含まれており、細胞画分にはごくわずかしか検出されなかった。心臓および脾臓からの回収率は低かった（10%未満）。	Martin *et al.*, 2003a	Reliability=2
		BCF	BCF=4.0±0.6 (全体) BCF=27±9.7 (血液) BCF=8.0±0.59 (肝臓)		
試験データ OECD TG 305 コイ 28 日間ばく露	PFOA 5, 50 µg/L	BCF	5 µg/L 区： BCF=3.2 (定常状態) 50 µg/L 区： BCF=9.4 (16 日後) BCF=5.1 (28 日後) ばく露終了まで定常状態に至らず。	Daikin, 2000	Reliability=4

魚類などの水生生物を用いた試験では、PFOA の生物蓄積性は高くないことが示されているが、これらの結果を他の動物に外挿するべきではない。魚類のエラは、鳥類、陸生生物、海洋哺乳類にはない特殊な排泄・取り込み様式であろう (Kelly *et al.*, 2004)。

C) BAF

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ ニジマス 34 日間経餌ばく露後、41 日間の排泄期間	PFOA 0.42 mg /kg food	BAF (LC/MS で魚体及び肝臓中 PFOA 濃度を測定)	BAF=0.038 ・給餌量に対する吸収された PFOA の割合は 59%であり、餌から効率よく吸収された。	Martin *et al.*, 2003b	Reliability=2
フィールドデータ ブラジル、パライーバ・ド・スル川 タチウオ (Scabbardfish)	PFOA	BAF	BAF=2.2-11	Quinete *et al.*, 2009	Reliability=2
フィールドデータ ブラジル、パライーバ・ド・スル川 ニベ科の魚 (croaker)	PFOA	BAF	BAF=18-96		
フィールドデータ ブラジル、グアナバラ湾 タチウオ (Scabbardfish)	PFOA	BAF	BAF=1.8-4.4		
フィールドデータ ブラジル、グアナバラ湾 ニベ科の魚 (croaker)	PFOA	BAF	BAF=0.9-2.8		
フィールドデータ ブラジル、グアナバラ湾 ボラ (Mullet)	PFOA	BAF	BAF=8.1-14		
フィールドデータ ブラジル、グアナバラ湾 イガイ (Mussels)	PFOA	BAF	BAF=63.5-266		
フィールドデータ 日本、安威川	PFOA	BAF	BAF=0.9-2.9	Morikawa *et al.*, 2005	Reliability=2 野生のカメが

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
ミシシッピアカミミガメ、クサガメカメの血清中 PFOA 濃度と地表水濃度を比較					PFOA にばく露されたのは表層水だけではないと考えられ、森川らが報告した BCF は実際には BAF である可能性がある。
フィールドデータ 日本、大正川 ミシシッピアカミミガメ、クサガメカメの血清中 PFOA 濃度と地表水濃度を比較	PFOA	BAF	BAF=0.8-15.8		
フィールドデータ マイポー自然保護地区 植物プランクトン	PFOA	BAF	BAF=292	Loi *et al.*, 2011	Reliability=2

フィールド試験で BCF 値を記載している著者もいるが、試験対象の生物が餌を介して PFOA を摂取していないことを否定できないため、BAF の方が適切である。

D) BSAFs

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ 貧毛類 (*Lumbriculus variegatus*) カリフォルニア州の 2 つの下水処理場 (WWTP) の下流域の底質	PFOA	BSAF	底質 1 (定常状態：56 日) BSAF=0.74±0.12 BSAF (脂質補正)=95±20 底質 2 (定常状態：56 日) BSAF=0.52±0.07 BSAF (脂質補正)=94±14 推定される定常状態の値 BSAF=0.95±0.13 BSAF (脂質補正)=33±12	Higgins *et al.*, 2007	Reliability=2

E) BMF（水生生物フィールドデータ）

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ オンタリオ湖 レイクトラウト/エールワイフ	PFOA	BMF	BMF=0.63	Martin *et al.*, 2004b	Reliability=2 いずれの食物連鎖の例においても、段階的及び全体的な生物濃縮は示されなかった。 最も栄養レベルの低いマクロ無脊椎動物 (*Diporeia*) の PFOA 含有量は 90 ng/g と高く、この例外的な蓄積をもたらすメカニズムはまだ解明されていない。生
フィールドデータ オンタリオ湖 レイクトラウト/ワカサギ	PFOA	BMF	BMF=0.50		
フィールドデータ オンタリオ湖 レイクトラウト/タマハゼ	PFOA	BMF	BMF=0.02		

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ オンタリオ湖 レイクトラウト/獲物 (重量測定)	PFOA	BMF	BMF=0.41		物濃縮は示されていないが *Diporeia* の濃度が高いことから生物濃縮が疑われる。
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 シートラウト/ピンフィッシュ	PFOA	BMF	BMF=7.2	Houde *et al.*, 2006a	Reliability=2
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ (全頭、推定)/ボラ	PFOA	BMF	BMF=13		
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ (全頭、推定)/ピンフィッシュ	PFOA	BMF	BMF=13		
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ (全頭、推定)/レッドドラム	PFOA	BMF	BMF=2.7		
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ (全頭、推定)/大西洋産のニベ科の一種	PFOA	BMF	BMF=2.3		
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ (全頭、推定)/スポットフィッシュ	PFOA	BMF	BMF=6.4		
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州	PFOA	BMF	BMF=1.8		

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
イルカ (全頭、推定)/シートラウト					
フィールドデータ 東部北極圏 セイウチ (肝臓)/二枚貝	PFOA	BMF	BMF=1.8	Tomy *et al.*, 2004	Reliability=2 結果として得られた BMF は過大評価される可能性があり、1 を超える 3 つの BMF は注意が必要である。
フィールドデータ 東部北極圏 イッカク (肝臓)/ホッキョクダラ	PFOA	BMF	BMF=1.6		
フィールドデータ 東部北極圏 シロイルカ (肝臓)/ホッキョクダラ	PFOA	BMF	BMF=2.7		
フィールドデータ 東部北極圏 シロイルカ (肝臓)/赤魚	PFOA	BMF	BMF=0.8		
フィールドデータ 東部北極圏 ミツユビカモメ (肝臓)/ホッキョクダラ	PFOA	BMF	BMF=0.3		
フィールドデータ 東部北極圏 シロカモメ (肝臓)/ホッキョクダラ	PFOA	BMF	BMF=0.6		
フィールドデータ 東部北極圏 ホッキョクダラ/動物プランクトン	PFOA	BMF	BMF=0.04		
フィールドデータ カナダ北極圏 ホッキョクグマ (肝臓)/ワモンアザラ	PFOA	BMF	BMF=45-125	Butt *et al.*, 2008	Reliability=2 別の研究で得られたホッキョクグマの肝臓サンプルと、本研究で測定したワモンアザ

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
シ（肝臓）					ラシのデータをもとに、BMF を算出。 ワモンアザラシの個体群のサンプル採取年が 2002 年から 2005 年と異なるため、空間的な傾向の解釈が、アザラシの個体群内の PFC 濃度の時間的な変化によって混乱する可能性がある。
フィールドデータ カナダ西部北極圏 ワモンアザラシ（肝臓)/ホッキョクダラ（肝臓）	PFOA	BMF	BMF=0.1	Tomy *et al.*, 2009	Reliability=2 BMF 値が肝臓に限定されているものもあり、結果として BMF が過大評価されている可能性がある。
フィールドデータ カナダ西部北極圏 シロイルカ（肝臓)/ホッキョクダラ(肝臓）	PFOA	BMF	BMF=0.9		
フィールドデータ カナダ西部北極圏 シロイルカ（肝臓)/ニシン（肝臓）	PFOA	BMF	BMF=1.3		
フィールドデータ カナダ西部北極圏 シロイルカ（肝臓)/アークティックシスコ（肝臓）	PFOA	BMF	BMF=0.7		
フィールドデータ カナダ西部北極圏 ホッキョクダラ（肝臓)/海洋性北極カイアシ（全体）	PFOA	BMF	BMF=2.2		

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ カナダ西部北極圏 ホッキョクダラ (肝臓)/海洋性浮遊端脚類 (全体)	PFOA	BMF	BMF=0.8		
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ 動物プランクトン/ニシン	PFOA	BMF	BMF=1.6	Environment Canada, 2012; van den Heuvel-Greve *et al.*, 2009	Reliability=2
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ ニシン/スズキ	PFOA	BMF	BMF=0.6		
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ ニシン/ゼニガタアザラシ	PFOA	BMF	BMF=14		
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ スズキ/ゼニガタアザラシ (ゼニガタアザラシの底生生物の食物網)	PFOA	BMF	BMF=23		
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ 二枚貝 (Peppery furrow shell)/ヒラメの一種	PFOA	BMF	BMF=31		
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ ゴカイ/ヒラメの一種	PFOA	BMF	BMF=0.03		
フィールドデータ	PFOA	BMF	BMF=3.8		

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
ヒラメの一種/ゼニガタアザラシ（ゼニガタアザラシの遠洋食物網)					
フィールドデータ ブラジル、パライーバ・ド・スル川 ニベ科の一種（肝臓）又はタチウオ（肝臓)/コビトイルカ（肝臓）	PFOA	BMF	BMF=1.3-2.6	Quinete *et al.*, 2009	Reliability=2

F)　TMF（水生生物フィールドデータ）

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ オンタリオ湖 小型甲殻類(Diporeia)/カジカの一種	PFOA	TMF	TMF=0.37	Martin *et al.*, 2004b	Reliability=2
フィールドデータ オンタリオ湖 アミ/エールワイフ/レインボーワカサギ/レイクトラウト	PFOA	TMF	TMF=0.58		
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ血漿/ピンフィッシュ/スポットフィッシュ/スポッティドシートラウト	PFOA	TMF	TMF=13±22	Houde *et al.*, 2006a	Reliability=2
フィールドデータ 米国、サウスカロライナ州 イルカ全身	PFOA	TMF	TMF=6.3±6.7		

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ 北極 シロイルカ/イッカク　肝臓	PFOA	TMF	TMF=1.6±3	Houde *et al.*, 2006a	Reliability=3 著者らは、PFOA の TMF は、肝臓の測定値を用いた場合には 1 を超え、海洋哺乳類の全身を用いた場合には 1 未満であると結論づけている。さらに、著者らは、肝臓サンプルに基づくTMF は生物濃縮を過大評価すると結論づけている。しかし、計算された TMF は、推定によるものであり、北極圏では信頼できないため、注意して使用すべきである。
フィールドデータ 北極 シロイルカ/イッカク　全身	PFOA	TMF	TMF=0.3±0.3		
フィールドデータ カナダ北東部、ハドソン湾 底質/大型藻類/二枚貝/魚類/ウミガモ/シロイルカ	PFOA	TMF	TMF=3.28 (95%CI: 2.33-4.61) TMF=1.93 (95%CI: 1.4-2.64)（タンパク質補正)	Kelly *et al.*, 2009	Reliability=2 著者らは，PFOA が特に血液や肝臓などのタンパク質を多く含むコンパートメントに蓄積すること、PFOA などのペルフルオロ化合物の TMF がタンパク質と水、タンパク質と空気間の分配挙動と相関していることを示した。異なる食物網を比較すると、魚食性の食物網の場合、空気呼吸をする生物を除外すると TMF は 1 以下になるが、空気呼吸をする生物を考慮すると TMF は 1 より大きくなることが示された。
フィールドデータ カナダ北東部、ハドソン湾 底質/大型藻類/二枚貝/魚類	PFOA	TMF	TMF=0.3-0.53（タンパク質補正)		
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ スズキ/ゼニガタアザラシ（ゼニガタアザラシの底生生物の食物網)	PFOA	TMF	TMF=1.2	Environment Canada, 2012; van den Heuvel-	Reliability=2

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ オランダ、西スヘルデ ヒラメの一種/ゼニガタアザラシ（ゼニガタアザラシの遠洋食物網)	PFOA	TMF	TMF=1.2	Greve *et al.*, 2009	
フィールドデータ マイポー自然保護地区 植物プランクトン/動物プランクトン/腹足類/蠕虫/エビ/魚類/海鳥肝臓	PFOA	TMF	TMF=0.93-1.07	Loi *et al.*, 2011	Reliability=2

G) 陸生生物における蓄積性

G-1) モニタリングデータ

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ カナダ北極圏 ホッキョクグマ、他 4 種の陸生哺乳類、3 種の鳥類	PFOA	組織中の PFOA 濃度	ホッキョクグマ(肝臓)：3-13 ng/g 4 種の陸生哺乳類及び 3 種の鳥類：検出限界以下(<2 ng/g)	Martin *et al.*, 2004a	
フィールドデータ	PFOA	PFOA 濃度	捕食性鳥類の肝臓：PFOA 検出されず 魚食性哺乳類：8 種のうち 1 種(ミンク)にのみ PFOA が検出された	Kannan *et al.*, 2005（＊Reference に記載なし）	一般に、PFOA は高栄養レベルの鳥類捕食者からはまれにしか検出されないが、魚類捕食者の哺乳類からは頻繁に検出される。特に、高次の捕食性鳥類や哺乳類は、通常、地理的に広いホームレンジに生息しており、その柔軟な移動パターンのために、獲物と捕食者の共時性のあるサンプ

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
					ルを収集することができない。魚食性の哺乳類はより居住性の高い行動を示し、獲物に近い地域にいることで、サンプルのより現実的な栄養相関を提案することができる。
フィールドデータ 北海及びバルト海 ニシンカモメ、ウミウの卵	PFOA	PFOA 濃度	ニシンカモメの卵： 北海：6.5～118 ng/g ww バルト海：定量レベル以下～2.8 ng/g ww ウミウの卵： バルト海：0.9～1.8 ng/g ww	Rüdel *et al.*, 2011	陸地の生態系から採取した雄鳩と野生鳩の卵を分析した結果、ペル及びポリフルオロ化合物の濃度は海岸からのものに比べて非常に低かった。水生鳥と陸生鳥の間のペル及びポリフルオロ化合物のレベルの違いは、異なるばく露経路に起因するという仮説が立てられた。
フィールドデータ スウェーデン ハヤブサの卵	PFOA	PFOA 濃度	検出されなかった(検出限界以下)	Holmström *et al.*, 2010	
フィールドデータ ノルウェー モリフクロウの卵	PFOA	PFOA 濃度	サンプルの 8%から PFOA が検出された	Ahrens *et al.*, 2011	

G-2) フィールドデータ（BMF/TMF）

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 カリブー(筋肉)/地衣類	PFOA	BMF	BMF=0.9±0.4	Müller *et al.*, 2011	Reliability=2 カリブーは多くの北極圏のコミュニティにおいて、人間の主要な食料源となっている。こ

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 カリブー(肝臓)/地衣類	PFOA	BMF	BMF=11±1.2		の食物連鎖は、温帯地域の牧草と牛の食物連鎖に匹敵するものと考えられる。組織ベースの BMF はかなり異なるため、全身濃度に基づく BMF がより適切であると結論づけている。 なお、植物はカリブーの食生活において主要な役割を果たしていなかった可能性がある。
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 ユーコン準州北部のポーキュパイン(Porcupine)群と、ノースウェスト準州/ヌナブト北西部のバサースト(Bathurst)群の 2 つのカリブー群 オオカミ(筋肉)/カリブー(筋肉)	PFOA	BMF	BMF(ポーキュパイン群)=3.8±1.2 BMF(バサースト群)=2.6±0.8		
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 オオカミ(肝臓)/カリブー(肝臓)	PFOA	BMF	BMF=0.9±0.3		
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 カリブー(全身)/地衣類	PFOA	BMF	BMF=1.4±0.4 BMF=2.6±0.5		
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 カリブー(全身)/植物	PFOA	BMF	BMF=1.8±0.7 BMF=0.3±0.1		
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 オオカミ(全身)/カリブー(全身)	PFOA	BMF	BMF=2.4±0.6 BMF=2.1±0.5		
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 オオカミ(肝臓)/カリブー(肝臓)/地	PFOA	TMF	TMF=2.4±0.1 TMF=2.2±0.1	Müller *et al.*, 2011	Reliability=2

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
衣類					
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 オオカミ(全身)/カリブー(全身)/地衣類	PFOA	TMF	TMF=1.3±0.1 TMF=1.3±0.1		
フィールドデータ カナダの北方遠隔地 オオカミ(全身)/カリブー(全身)/植物	PFOA	TMF	TMF=1.1±0.1 TMF=1.3±0.1		

H) 蓄積性まとめ

分配係数 K_{OW} に基づく生物蓄積性の推定は PFOA には不適切であると考えられる。なぜなら、PFOA の強い表面活性のために K_{OW} の実験的な定量が妨げられ、QSAR による K_{OW} の計算は PFOA について完全には検証されていない物理化学的なパラメータに依存するからである。PFOA は、結合試験や水生動物における分布パターンの分析から、血液や肝臓のタンパク質に優先的に結合することが示されている(Ishibashi *et al.*, 2008) (Ahrens *et al.*, 2009b)。

魚類における PFOA の BCF は、ファットヘッドミノーの 1.8 からコイの 27 までの範囲で報告されている。また、BAF はニジマスの 0.038 からイガイの 266 までの範囲で示されている。いずれも水生生物での蓄積性を表す。

REACH 付属書 XIII で提案されている生物蓄積性物質としての数値基準は満たしていない。魚が実際に PFOA を取り込んでいるのか、あるいは PFOA の顕著な水溶性により、魚が高い水処理能力を生かして、鰓の透過によりこの物質を素早く排泄しているのかは不明である。しかし、このような排泄経路は空気呼吸をする動物には存在しない (Kelly *et al.*, 2004; Kelly *et al.*, 2007)。したがって、魚類における生物濃縮性の値は、考慮すべき最も適切な指標ではないだろう。したがって、REACH 規則附属書 XIII で定義されている生物濃縮（B）の数値基準は PFOA には適していない。

PFOA は、環境モニタリング研究において哺乳類や鳥類の体内で頻繁に検出される。PFOA は魚食性の哺乳類で発見されており、高栄養レベルの鳥類の捕食者で時折検出される（Kannan *et al.*, 2005)。例えば、セグロカモメの卵では PFOA 濃度は、6.5～118 ng/g(ww) の範囲で検出された（Rüdel *et al.*, 2011)。ホッキョクグマの肝臓では 3～13 ng/g であった（Martin *et al.*, 2004b)。これらの研究の焦点は、生物蓄積の可能性を測定することではなかったが、PFOA が陸生種、特に頂点の捕食者、さらには遠隔地に遍在しているという事実は大きな懸念事項である。

空気呼吸の生物（air-breathing organisms）は魚類などの水呼吸の生物よりも PFOA を生体内に蓄積しやすいことが示されている（Kelly *et al.*, 2009)。魚食性の哺乳類（ミンク，アザラシ，イルカ）では，主に血清や肝臓に多量の PFOA が蓄積されていた。また、PFOA の生物濃縮を示す 1 を超える TMF 又は BMF を報告した研究もある。

- セイウチ（肝臓）/二枚貝、イッカク（肝臓）/ホッキョクダラ、シロイルカ（肝臓）/ホッキョクダラの食物連鎖では、BMF がそれぞれ 1.8、1.6、2.7 であり生物濃縮が示された（Tomy *et al.*, 2009）。
- イルカの PFOA 全身蓄積量を再計算した結果、イルカと餌の関係にある 7 つの個体の BMF は 1.8～13 であった（Houde *et al.*, 2006）。
- Kelly *et al.* 2009 では、カナダ北極圏の海洋食物網（底質及び異なる生物（大型藻類、二枚貝、魚類、ウミガモ、海洋哺乳類））における PFOA を測定した。TMF は 3.28、タンパク質補正した値は 1.93 であった。
- カナダの遠隔地の環境に生息する地衣類、カリブー、オオカミの生物蓄積も調査された。測定された BMF は 0.9 から 11 の範囲にあり、生物蓄積性を示している。計算された TMF は 1.1 から 2.4 の範囲にあり、これも食物網での蓄積を示している（Müller *et al.*, 2011）。

文献では、BCF は TMF や BMF に比べて食餌性の蓄積についての定量化精度が低いと議論されている（Borga *et al.*, 2011; Gobas *et al.*, 2009; Weisbrod *et al.*, 2009）。Conder *et al.*（2011）によると、TMF は食物網における化学物質の生物蓄積の挙動を示す最も決定的な証拠の一つである（Conder *et al.*, 2011）。BCF は、水と生物の間の化学的平衡を反映している。さらに、BCF は実験室内の水生生物にのみ適用される。空気呼吸生物 （air-breathing organisms）の場合、BCF や K_{OW} が予測する BCF は生物蓄積性を評価するには不十分であることが示されている（Conder *et al.*, 2011; Czub and McLachlan, 2004; Kelly and Gobas, 2001; Kelly and Gobas, 2003; Kelly *et al.*, 2007; Kitano, 2007）。BMF は、捕食者と被食者の間の化学物質の濃縮を記述するため、単一の栄養段階の移行しか示さない。一方、TMF は、複数の食物網の相互作用を取り入れることで、食物網全体で発生する生物濃縮の平均的な度合いを特徴づけるものである（Borga *et al.*, 2011; Hop *et al.*, 2002; Jardine *et al.*, 2006）。

フィールド調査は複雑であるため、その信頼性を判断するのは難しい。ここで紹介した各フィールド調査には、採取時期が異なること、全身ではなく体組織や体液を採取していること、被捕食者の構成が不明であることなどの欠点があり PFOA の生物蓄積性を単独で証明するものとは考えられない。これらの研究を総合すると、PFOA は食物連鎖の中で生物濃縮される可能性があり、BMF や TMF が 1 より大きいことが示唆される。さらに、ホッキョクグマや近い将来に絶滅する可能性のある動物（イッカクやシロイルカ）などの絶滅危惧種で PFOA が生物濃縮することが特に懸念される。

示されたデータを証拠の重み付けの手法でまとめると、全体的に結論が出る。環境研究によると、PFOA は食物連鎖の中で生物濃縮する可能性がある。特に懸念されるのは、ホッキョクグマに見られるように絶滅危惧種や、近い将来絶滅する可能性のある動物（イッカクやシロイルカ）で PFOA が生物濃縮することである。

[引用文献（Annex XV dossier より引用)] （分解性関連の文献を含む）

3M Co. 1978a. Biodegradation (ABS/LAS Shake Culture Test). St. Paul, MN. Project number 9970612613. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0489.

3M Co. 1979. Photolysis study using simulated sunlight. FC-143 Photolysis study using simulated sunlight U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0490.

3M Co. 1980c. Environmental Laboratory Acute Toxicity Testing: FC-12. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0504.

3M Co. 1985. Ready Biodegradation of FX-1001 (BOD/COD). Lab Request No. C1006. Environmental Laboratory. St. Paul, MN. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0494.

3M Co. 1995. Assessment of bioaccumulatve properties of ammonium perfluorooctanoic acid: Static fish. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0496.

3M Co. 2001a. Hydrolysis REactions of Perfluorooctanoic Acid (PFOA). 3M Lab Request Number E00-1851. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1030a090.

3M Co. 2001b. Screening study on the aqueous photolytic degradation of perfluoroctanoic acid [PFOA]. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1030a091.

3M Co. 2005. Analysis of PFBS, PFHS, PFOS and PFOA in Water Samples collected at 3M Guin. Amended Analytical Report E05-0662. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-3571.

Ahrens L. 2011 Jan. Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. J Environ Monit 13(1):20-31.

Borga K, Kidd KA, Muir DC, Berglund O, Conder JM, Gobas FA, Kucklick J, Malm O, Powell DE. 2011. Trophic magnification factors: Considerations of ecology, ecosystems and study design. Integr Environ Assess Manag Epub ahead of print.

Butt CM, Mabury SA, Kwan M, Wang X, Muir DC. 2008 Mar. Spatial trends of perfluoroalkyl compounds in ringed seals (Phoca hispida) from the Canadian Arctic. Environ Toxicol Chem 27(3):542-553.

Conder JM, Gobas FAPC, Borga K, Muir DCG, Powell DE. 2011. Use of trophic magnification factors and related measures to characterize bioaccumulation potential of chemicals. Integr Environ Assess Manag:n/a.

Czub G, McLachlan MS. 2004. Bioaccumulation potential of persistent organic chemicals in humans. Environmental Science and Technology 38(8):2406-2412.

Daikin. 2000. Bioaccumulation test of perfluoralkyl- carboxylic acid (C=7-13) in carp. Test No. 51519, p.26, Kurume Laboratory, Chemicals Evaluation and Research Institue, Japan.

DuPont Co. 1999a. RCRA Facility Investigation Report. DuPont Washington Works, West Virginia USEPA Permit Number WVD04-587-5291. Docket # OPPT-2003-0012-0184.

DuPont Co. 2003. Surface Water Monitoring Report for Washington Works Facility and Local,

Letart and Dry Run Landfills. Washington, WV. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-1508.

Environment Canada. 2012. Ecological Screening Assessment Report. Long-Chain (C9-C20) Perfluorocarboxylic Acids, their Salts and their Precursors.

Gobas FAPC, de Wolf W, Burkhard LP, Verbruggen E, Plotzke K. 2009. Revisiting Bioaccumulation Criteria for POPs and PBT Assessments. Integr Environ Assess Manag 5:624-637.

Hanson M, Small J, Sibley P, Boudreau T, Brain R, Mabury S, Solomon K. 2005 Oct. Microcosm Evaluation of the Fate, Toxicity, and Risk to Aquatic Macrophytes from Perfluorooctanoic Acid (PFOA). aect 49(3):307-316.

Higgins CP, McLeod PB, MacManus-Spencer LA, Luthy RG. 2007 Jul. Bioaccumulation of perfluorochemicals in sediments by the aquatic oligochaete Lumbriculus variegatus. Environ Sci Technol 41(13):4600-4606.

Holmström KE, Johansson AK, Bignert A, Lindberg P, Berger U. 2010 May. Temporal trends of perfluorinated surfactants in Swedish peregrine falcon eggs (Falco peregrinus), 1974-2007. Environ Sci Technol 44(11):4083-4088.

Hop H, Borga K, Wing G, Lars G, Janneche K, Skaare U. 2002. Food web magnification of persistent organic pollutants in poikilotherms and homeotherms from the Barents Sea. Environmental Science and Technology 36(12):2589-2597.

Hori H, Hayakawa E, Einaga H, Kutsuna S, Koike K, Ibusuki T, Kiatagawa H, Arakawa R. 2004 Nov. Decomposition of environmentally persistent perfluorooctanoic acid in water by photochemical approaches. Environ Sci Technol 38(22):6118-6124.

Hori H, Yamamoto A, Hayakawa E, Taniyasu S, Yamashita N, Kutsuna S, Kiatagawa H, Arakawa R. 2005 Apr. Efficient decomposition of environmentally persistent perfluorocarboxylic acids by use of persulfate as a photochemical oxidant. Environ Sci Technol 39(7):2383-2388.

Houde M, Bujas TA, Small J, Wells RS, Fair PA, Bossart GD, Solomon KR, Muir DC. 2006a. Biomagnification of perfluoroalkyl compounds in the bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) food web. Environ Sci Technol 40(13):4138-4144.

Ishibashi H, Iwata H, Kim EY, Tao L, Kannan K, Amano M, Miyazaki N, Tanabe S, Batoev VB, Petrov EA. 2008 Apr. Contamination and Effects of Perfluorochemicals in Baikal Seal (Pusa sibirica). 1. Residue Level, Tissue Distribution, and Temporal Trend. Environ Sci Technol 42(7):2295-2301.

Jardine TD, Kidd KA, Fisk AT. 2006. Applications, considerations, and sources of uncertainty when using stable isotope analysis in ecotoxicology. Environmental Science and Technology 40(24):7501-7511.

Kelly BC, Gobas FAPC. 2001. Bioaccumulation of persistent organic pollutants in lichen-caribouwolf food chains of Canada's Central and Western Arctic. Environmental Science and Technology 35(2):325-334.

Kelly BC, Gobas FAPC. 2003 Jul. An arctic terrestrial food-chain bioaccumulation model for persistent organic pollutants 1. Environ Sci Technol 37(13):2966-2974.

Kelly BC, Gobas FAPC, McLachlan MS. 2004 Oct. Intestinal absorption and biomagnification of organic contaminants in fish, wildlife, and humans. Environ Toxicol Chem 23(10):2324-2336.

Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Morin AE, Gobas FAPC. 2007 Jul. Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. Science 317(5835):236-239.

Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Surridge B, Hoover D, Grace R, Gobas FAPC. 2009. Perfluoroalkyl Contaminants in an Arctic Marine Food Web: Trophic Magnification and Wildlife Exposure. Environ Sci Technol 43(11):4037-4043.

Kitano M. 2007. Discussion paper on bioaccumulation evaluation. UNEP/POPS/POPRC.3/INF/8. Geneva (CH): UN Environment Programme. 17p.

Liou JS, Szostek B, Derito CM, Madsen EL. 2010 Apr. Investigating the biodegradability of perfluorooctanoic acid. Chemosphere 80(2):176-183.

Loi EI, Yeung LW, Taniyasu S, Lam PK, Kannan K, Yamashita N. 2011 Jul. Trophic magnification of poly- and perfluorinated compounds in a subtropical food web. Environ Sci Technol 45(13):5506-5513.

Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. 2003a Jana. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ Toxicol Chem 22(1):196-204.

Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DC. 2003b Janb. Dietary accumulation of perfluorinated acids in juvenile rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ Toxicol Chem 22(1):189-195.

Martin JW, Smithwick MM, Braune BM, Hoekstra PF, Muir DC, Mabury SA. 2004a Jana. Identification of long-chain perfluorinated acids in biota from the Canadian Arctic. Environ Sci Technol 38(2):373-380.

Martin JW, Whittle DM, Muir DC, Mabury SA. 2004b Octb. Perfluoroalkyl contaminants in a food web from Lake Ontario. Environ Sci Technol 38(20):5379-5385.

Meesters RJ, Schroeder HF. 2004. Perfluorooctane sulfonate - a quite mobile anionic anthropogenic surfactant, ubiquitously found in the environment. Water Sci Technol 50(5):235-242.

MITI-List. 2002. Biodegradation and Bioaccumulation of Existing Chemical Substances under the Chemical Substance Control Law. National Institute of Technology and Evaluation, Japan.

Moody CA, Field JA. 1999. Determination of perfluorocarboxylates in groundwater impacted by fire- fighting activity. Environmental Science and Technology 33(16):2800-2806.

Morikawa A, Kamei N, Harada K, Inoue K, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. 2005. The bioconcentration factor of perfluorooctane sulfonate is significantly larger than that

of perfluorooctanoate in wild turtles (Trachemys scripta elegans and Chinemys reevesii): an Ai river ecological study in Japan. Ecotoxicol Environ Saf 65(1):14-21.

Oakes KD, Sibley PK, Solomon KR, Mabury SA, Van der Kraak GJ. 2004 Aug. Impact of perfluorooctanoic acid on fathead minnow (Pimephales promelas) fatty acyl-CoA oxidase activity, circulating steroids, and reproduction in outdoor microcosms. Environ Toxicol Chem 23(8):1912-1919.

OECD. 2006. SIDS Initial Assessment Report after SIAM 22 - Ammonium Perfluorooctanoate & Perfluorooctanic Acid. 1-210.

Pace Analytical. 1987. Ready Biodegradation of FC-126 (BOD/COD). 3M Company Lab Request No. E1282. Minneapolis, MN. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0495.

Quinete N, Wu Q, Zhang T, Yun SH, Moreira I, Kannan K. 2009 Oct. Specific profiles of perfluorinated compounds in surface and drinking waters and accumulation in mussels, fish, and dolphins from southeastern Brazil. Chemosphere 77(6):863-869.

Rüdel H, Müller J, Jürling H, Bartel-Steinbach M, Koschorreck J. 2011 Apr. Survey of patterns, levels, and trends of perfluorinated compounds in aquatic organisms and bird eggs from representative German ecosystems. Environ Sci Pollut Res Int.

Schröder HF. 2003 Dec. Determination of fluorinated surfactants and their metabolites in sewage sludge samples by liquid chromatography with mass spectrometry and tandem mass spectrometry after pressurised liquid extraction and separation on fluorine-modified reversed-phase sorbents. Journal of Chromatography A 1020(1):131-151.

Stasinakis AS, Petalas AV, Mamais D, Thomaidis NS. 2008 Jun. Application of the OECD 301F respirometric test for the biodegradability assessment of various potential endocrine disrupting chemicals. Bioresour Technol 99(9):3458-3467.

Tomy GT, Budakowski W, Halldorson T, Helm PA, Stern GA, Friesen K, Pepper K, Tittlemier SA, Fisk AT. 2004 Dec. Fluorinated organic compounds in an eastern Arctic marine food web. Environ Sci Technol 38(24):6475-6481.

Tomy GT, Pleskach K, Ferguson SH, Hare J, Stern G, Macinnis G, Marvin CH, Loseto L. 2009. Trophodynamics of some PFCs and BFRs in a western Canadian Arctic marine food web. Environmental Science and Technology 43(11):4076-4081.

van den Heuvel-Greve M, Leonards P, Brasseur S, Kotterman M, Zabel A, Vethaak D. 2009. Bioaccumulation of perfluorinated compounds in a harbour seal food web in the Westerschelde, the Netherlands: a field study. In: Poster presentation at SETAC North America, New Orleans.

Wang N, Szostek B, Buck RC, Folsom PW, Sulecki LM, Capka V, Berti WR, Gannon JT. 2005 Oct. Fluorotelomer alcohol biodegradation-direct evidence that perfluorinated carbon chains breakdown. Environ Sci Technol 39(19):7516-7528.

Weisbrod AV, Woodburn KB, Koelmans AA, Parkerton TF, McElroy AE. 2009. Evaluation of

Bioaccumulation Using In Vivo Laboratory and Field Studies. Integr Environ Assess Manag 5:598-623.

別添資料 2.1.2-5

BCPS [Bis(4-chlorophenyl) sulphone]の CoRAP における蓄積性評価事例

BCPS [Bis(4-chlorophenyl) sulphone]の CoRAP[1]における蓄積性評価事例

[調査対象]

SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Bis(4-chlorophenyl) sulphone (Austria, 2020)

物質名/ CAS RN/ EC No.	調査対象 CoRAP 又は SVHC 文書	CoRAP 又は SVHC 評価に 用いられている主なデータ* 及び評価の特徴等
Bis(4-chlorophenyl) sulphone/ 80-07-9/ 201-247-9	SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Bis(4-chlorophenyl) sulphone (2020) 7.7.1 Degradation 7.7.2. Bioaccumulation 7.10. PBT and vPvB assessment	【分解性】TG301C、TG308 【蓄積性】魚類以外の生物を含むフィールドデータ 【物質の特徴】難水溶性物質である

*下線は化審法の公定法以外のデータ

[物質の情報]

✓ 構造情報：



[1] ECHA と加盟国による登録物質の評価

✓ 物性情報

性質	値
性状（at 20°C and 101.3 kPa）	白色、無臭固体
融点	144-150℃
沸点	397℃, 沸点に近いところで分解する
密度	1.504 ± 0.001 g/cm³ (= 1504 kg/m³) at 20.2°C
蒸気圧	5.1x10-6 Pa（20°C）
水溶性	0.86mg/L (20℃)
n-オクタノール／水分配係数	Log Kow=3.9 (20℃)
引火性	不燃
爆発性	なし
酸化性	なし
粒度	粒子径<100μm：約 7.5%, <10μm：0%, <4μm：0% 粉体の発塵性は、粒度分布（D10=115μm、D50=240μm、D90=561μm）から「中」に分類される。
有機溶媒中での安定性	安定
解離定数	BCPS はイオン化可能な官能基を含んでいないため、解離性なしと予想される。

✓ 製造輸入数量（欧州域内）

10,000-50,000 トン

✓ 用途情報

登録者情報によると、BCPS は、ポリアリルエーテルスルホン（PAES）ポリマーの工業生産におけるモノマーとしてのみ使用されている。

✓ ばく露評価

本物質のばく露評価においては登録者の秘匿情報が含まれており、詳細な定量的ばく露評価結果及びリスク評価結果は公開されていない。

[生物蓄積性]

A) スクリーニングデータ（log K_{OW}）

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
推定データ KOWWIN v1.68	BCPS	log K_{OW}	log K_{OW} =3.9	EPI Suite, EPI Web 4.1	使用したモデルは BCPS に適用可能であり、予測値は妥当と考えられる。
試験データ フラスコ振とう法 OECD TG 107	BCPS	log K_{OW}	log K_{OW} =3.9 (20℃)	Unpublished study report, 2006a	
推定データ KOAWIN v.1.10	BCPS	log K_{OA}	log K_{OA} =9.2		使用したモデルは BCPS に適用可能であり、予測値は妥当と考えられる。

B) BCF/BAF

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
推定データ BCFBAF v3.01 推定 log K_{OW} =3.9 (KOWWIN v.1.68) を使用	BCPS Smiles: ClC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C1=CC=C(Cl)C=C1	BCF	BCF (回帰法)＝172.8 BCF (Arnot-Gobas Method ; upper trophic)＝675 BAF (Arnot-Gobas Method)＝692.3	US EPA EPI Suite v4.11	使用したモデルは BCPS にも適用可能であり, 予測値は妥当と考えられる。
推定データ BCFBAF v3.01 推定 log K_{OW} =3.9 (KOWWIN v.1.68) を使用	BCPS	BCF BAF	BCF (Arnot-Gobas, 5%Lipid normalized)＝309. 8 BAF BCF (Arnot-Gobas, 5%Lipid normalized)＝318	Vertellus, 2018, personal communication	
推定データ CATALOGIC BCF LMC	BCPS	BCF	BCF (定常状態)＝269 L/kg wet weight		
試験データ	BCPS (非放射性	BCF	BCF＝75 L/kg (魚体重) (5μg/L	NITE, 2001	Reliability=2 (登録者判断)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
コイ(*Cyprinus carpio*) 体長：6.9-8.1 cm 流水 ばく露期間：35 日間 排泄期間：0 日間 分散剤：HCO-40 濃度区：5μg/L, 50μg/L	標識)		区)[2] BCF＝82 L/kg (魚体重) (50μg/L 区) 5%脂質含量補正： BCF＝187.5 L/kg (5μg/L 区) BCF＝205 L/kg (50μg/L 区)		暴露期間は 35 日間で、28 日間では定常状態に達しなかったため、延長されている。 21 日、28 日、35 日における BCF の変動は 20%以内であり、定常状態に達したと判断された。 魚体中の BCPS 濃度などのオリジナルデータが欠落しており、完全な報告書は利用できなかった。 ・排泄期間の実施がない ・脂質補正した BCFss が得られていない ・被験物質の放射標識がされていない 以上から、結果は完全には評価できない。 なお、OECD TG 305 では、"取込み期間での物質の取込みが重要でない場合を除き、常に排泄期間が必要である"とされている。

C) トキシコキネティクスデータ

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ ラット 10 mg/kg を静脈内投与	BCPS	半減期	24 時間後までに脂肪組織に BCPS が蓄積され、その後ゆっくりと消失。 ラット脂肪組織における推定半減期：12 日	Mathews JM, Black SL and Matthews HB (1996)	BCPS は高等動物の組織及び環境中に蓄積される可能性があると結論している。

[2] https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/template.action?ano=16716&mno=3-0061&cno=80-07-9&request_locale=ja

D) モニタリングデータ

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ ラトビア（Daugava） パーチ 1997～2008 年	BCPS	BCPS 濃度	38～48 ng/g l.w. [3]	K. Norström et al., 2010; Valters et al., 1999	
フィールドデータ スウェーデン、ポーランド、リトアニアの異なる場所で採取されたニシン	BCPS	BCPS 濃度	約 30 ng/g l.w. (10 年間にわたってほぼ同じ安定した濃度が観察された。)	Norström et al., 2004 and 2010	
フィールドデータ 魚類サンプル（黒海の 5 つ、ウクライナの１つ、グルジアの４つ）から検出	BCPS	BCPS 濃度	0.9～2.2 ng/g wet weight (ww) 脂肪含量は測定されていないが、脂肪含量を約 5%と仮定すると、BCPS 濃度は 18～44 ng/g l.w.	Black Sea: project JBSS, 2017	
フィールドデータ 淡水魚（オーストリアのドナウ川）	BCPS	BCPS 濃度	最大値：9.1 ng/g 脂肪	Hornek-Gausterer et al., 2020	
フィールドデータ オジロワシの卵 1971~1991 年	BCPS	BCPS 濃度	不検出～610 ng/g 1971～76 年：不検出～16 ng/g 1987～91 年：すべての卵から BCPS が検出され、平均濃度は 170 及び 110 ng/g	Helander et al., 2002	
フィールドデータ ウミバト(Guillemot)の卵 スウェーデン Störa Karlsö 島 1971～2003 年	BCPS	BCPS 濃度	760 ～ 2600 ng/g l.w.（平均 1136 ng/g l.w.)	Jörundsdóttir et al., 2006 and Jörundsdóttir	

[3] l.w.の説明は本文中にはない

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
				et al., 2008	
フィールドデータ オーストリア 鵜 (Cormorant) 11 羽 2001-2005 年：5 羽 (胸筋) 2019 年：6 羽 (胸筋及び肝臓)	BCPS	BCPS 濃度	胸筋：8.9 ng/g (2001-2005 年)、16 ng/g (2019 年) 肝臓：平均 53.5 ng/g 脂肪	Hornek-Gausterer et al., 2020	・サンプル数が少ないが、胸筋の濃度は 2001-2005 年から 2019 年まで増加傾向を示した。 ・個体の移動ルートは不明だが、仮にこれらの鵜が魚中の BCPS 濃度が約 30ng/g l.w.であることが示されていたバルト海地域の魚を摂取していたとしても、肝臓中の BCPS 濃度(平均 53.5ng/g 脂肪)は魚中の BCPS 濃度の平均値よりも高い。 ・胸筋の BCPS 濃度は加齢とともに増加し、生涯にわたって蓄積される。 ・サンプル数が少なく、統計的に有意な結果が得られないため、最終的な結論は出ていない。
フィールドデータ ノルウェー (Tromsø 周辺都市部) カモメの卵 2017 年	BCPS	BCPS 濃度	0.20 ng/g ww	Screening programm 2017 (2018)	検出頻度：20% (n=5)
フィールドデータ スウェーデン、北バルト海 ハイイロアザラシ 脂肪、肺、肝臓 2000-2001 年	BCPS	BCPS 濃度	脂肪：中央値 60 ng/g l.w. (範囲 41～240 ng/g l.w.) 肝臓：中央値 200 ng/g l.w. (範囲 55～700 ng/g l.w.)	Larson et al., 2004	BCPS 濃度が最も高かったのは肝臓
フィールドデータ 北極圏 ミンク (肝臓) 2017 年	BCPS	BCPS 濃度	0.53 ng/g ww	Screening programm 2017 (2018)	検出頻度：20% (n=5)

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ オランダ カワウソ（肝臓）	BCPS	BCPS 濃度	5.2 ng/g ww (Overjissel) 1.1 ng/g ww (Groningen) 7.2 ng/g ww (Harich, Friesland province)	LIFE APEX project[4]	
フィールドデータ ドイツ カワウソ（肝臓）	BCPS	BCPS 濃度	1.2 ng/g ww (Plön) 5.3 ng/g ww (Bösdorf)	LIFE APEX project	
ヒトバイオモニタリングデータ ヒトの肝臓及び肺のサンプル 6 個（男性 3 個、女性 3 個） 分析：GC/MS	BCPS	BCPS 濃度	BCPS はすべての肝臓サンプルで検出され、肺サンプルでは検出されなかった。定量は実施されていない。	Ellerichmann T et al. (1998)	筆者らは、両ラボともにかなりのバックグラウンドレベルの BCPS が含まれていたことを指摘している。そのため、BCPS（ブランク、標準化合物）の含有量の確認には特別な注意が払われている。

E)　BMF

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
フィールドデータ ウミバト (Guillemot)/ニシン バルト海地域 ニシン（筋肉）：約 30 ng/g l.w. ウミバト（胸筋）：1600 ng/g 及び 1900 ng/g	BCPS	BMF	BMF=53～63	Norström et al., 2004; 2010	各種モニタリングデータから、捕食者の濃度を獲物の濃度で割って BMF 値を算出。
フィールドデータ	BCPS	BMF	BMF=2.96	ECHA, 2017	BMF とは、捕食者の濃度を被食者の濃度で割っ

[4] https://lifeapex.eu/

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
魚食性の鳥(鵜)/魚 魚食性の鳥（胸筋)：平均 16.3 ng/g 脂肪 魚：平均 4.9 ng/g 脂肪					た比率のこと。 1 よりも大きいため高い生物蓄積性を示すと考えられる。
フィールドデータ 鵜/魚 鵜（胸筋)：23 ng/g 脂肪 魚：5.5 ng/g 脂肪	BCPS	BMF	BMF＝4.2		
フィールドデータ ハイイロアザラシ/ニシン バルト海地域 ニシン：約 30 ng/g l.w. ハイイロアザラシ（肝臓)：200 ng/g ハイイロアザラシ（脂肪)：60 ng/g	BCPS	BMF	BMF (アザラシ肝臓/ニシン)＝6 BMF (アザラシ脂肪/ニシン)＝2	Norström et al., 2004; 2010	各種モニタリングデータから、捕食者の濃度を獲物の濃度で割って BMF 値を算出。

F)　蓄積性まとめ

水生生物における生物蓄積性

- 水生生物に対する生物蓄積性のスクリーニング基準（log K_{OW}>4.5）は、測定値と予測値において満たされていない。
- 計算された BCF 値＜2000（US EPA EPI Suite (ver. 4.1), BCFBAF v3.01）は、水生生物蓄積性の可能性が低いことを示している。測定された脂質補正後の BCF 値は 205 である（NITE, 2001）が、この研究ではいくつかの制限が存在する。

生物濃縮性

- フィールドデータからの BMF (魚、鳥) >1

  BMF 値が 1 よりも著しく大きい場合は、生物蓄積性が非常に高いことを示していると考えられる。
- フィールドデータからの BMF (ニシン、アザラシ) >1

  BMF 値が 1 よりも著しく高い場合は、生物蓄積性が非常に高いことを示していると考えられる。

フィールドデータ

BCPS の濃度を測定したいくつかのフィールド調査が 1971 年から 2019 年にかけて行われている。BCPS は、上位の魚食生物であるハイイロアザラシや魚類を食べる鳥類を含む、水生食物連鎖に含まれるさまざまな野生生物種（海産および淡水魚、ハイイロアザラシ、鳥類、ミンク、カワウソ）に取り込まれ、検出限界（LOD）を超えて検出されたという証拠がある。データは主にバルト海地域のものであるが、遠隔地（北極）や北米、オーストリア、黒海、ドナウデルタのデータも含まれる。

- 過去 30 年間で最も高い BCPS 濃度が検出されたのは魚を食べる鳥の卵（高次栄養レベル）だった。
- アザラシにおける BCPS レベルが高い。
- 魚（パーチ、ニシン）に含まれる BCPS の量が少なくとも 10 年以上にわたって一定である。
- 最近のデータ（Hornek-Gausterer et al., 2020）でも、上位の魚類及び鵜のサンプルから BCPS が検出された。

魚類や鳥類で BCPS 濃度の増加傾向がみられる

魚類の BCPS 値が最も高いのは、世界で最も汚染された水域の一つであるバルト海である。バルト海のサケと貧栄養湖の北極イワナで BCPS の増加傾向がみられた。鵜の筋肉中の BCPS の増加傾向がみられた。

陸生生物における生物蓄積性

- 陸生生物における生物蓄積性に関するスクリーニング基準を満たしている。

測定された log K_{OW} が 3.9、推定 log K_{OA} が 9.2 であることから、陸生生物に対する生物蓄積性があると考えられる。

- BCPS はラットでの半減期が非常に長く、脂肪組織に高い親和性を有する。
- BCPS はヒトの肝臓から検出されている。
- 鳥類と哺乳類の代謝の違い

鳥類と哺乳類では、生体異物の代謝が大きく異なる。このような違いの一つとして、バルト海地域では、同じ食物摂取量にもかかわらず、ハイイロアザラシに比べてウミバトの BCPS 濃度が高いことが示されている。Jörundsdóttir et al.

2006 は、鳥類はパラハロゲン置換フェニル環の代謝能力が低いことを指摘している。また、鳥類の種によって CYP のアイソフォームの数が異なる可能性もある。

G) PBT/vPvB 評価

<u>生物蓄積性</u>

- log K_{OW} に基づく水生生物蓄積性のスクリーニング基準は、測定値及び予測値において満たされていない。
- 計算された BCF 値＜2000（US EPA EPI Suite (ver. 4.1)、BCFBAF v3.01）は、水生生物蓄積性の可能性が低いことを示している。測定された脂質補正後の BCF 値は 205 であるが（NITE, 2001)、この研究はいくつかの制限が存在する。
- フィールドデータからの BMF 値（魚類、鳥類）が 1 を超えている。
- フィールドデータからの BMF 値（ニシン、アザラシ）が 1 を超えている。
- 魚を食べる鳥の卵（高次栄養レベル）から、30 年以上に渡って常に高レベルの BCPS が検出された。
- アザラシから高濃度の BCPS が検出された。
- 魚類（パーチ、ニシン）から少なくとも 10 年間にわたって一定レベルの BCPS が検出された。
- 魚類や鳥類で BCPS の増加傾向が見られる。
- 陸生生物の生物蓄積性に関するスクリーニング基準は満たされている。
- BCPS はラットで非常に長い半減期を示し、脂肪組織に高い親和性を有する。
- BCPS はヒトの肝臓で検出された。

以上から、利用可能なデータの証拠の重み付け評価を用いて、BCPS は REACH の付属書 XIII の vB 基準を満たしている。

[引用文献（CoRAP 文書より引用)]

ECHA (2017). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.11: PBT/ vPvB assessment, Version 3.0, ISBN: 978-92-9495-839-6, DOI: 10.2823/128621.

Ellerichmann, T., Bergman, Å., Franke, S., Hühnerfuss, H., Jakobsson, E., König, W.A., Larsson, C. (1998). Gas chromatographic enantiomer separations of chiral PCB methyl sulfons and identification of selectively retained enantiomers in human liver. Fresenius Environ. Bull. 7:244-257. Helander, B., Olsson, A., Bignert, A., Asplund, L. and Litzén, K. (2002). "The role of DDE, PCB, coplanar PCB and eggshell parameters for reproduction on the white-tailed sea eagle (Haliaeetus albicilla), Ambio 31,386-403. DOI: 10.1579/0044-7447-31.5.386.

Hornek-Gausterer R., Parz-Gollner, R., Moche W., Sitka A., Hözl C., Kinzl M., and Scharf S. (2020): Bis(4-chlorophenyl) sulfone (BCPS) concentrations found in Austrian freshwater fish and cormorants (Phalacrocorax carbo sinensis) indicating trophic transport and biomagnification . a screening pilot-study, Chemosphere, available online 12.08.2020, https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127902

Jörundsdóttir H., Norström K., Olsson M., Pham-Tuan H., Hühnerfuss H., Bignert A.and Bergman A. (2006a): "Temporal trend of bis(4-chlorophenyl)sulfone, methylsulfonyl-DDE and -PCBs in Baltic guillemot (Uria aalge) egg 1971– 2001 – A comparison to 4,4'-DDE and PCB trends" Environmental pollution 141, pp. 226- 237, Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, SE-106 91 Stockholm, Sweden.

Jörundsdóttir, H., Mattiasson, K., Svavarsson, J., Tomy, G., Weihe P., Nygard, T. Bignert A., Bergman A. (2008): Concentrations of organohalogen in the West-Nordic compared tot he Baltic Region, TemaNord 2008:550, ISBN 978-92-893-1720-7.

Larsson, C., Norström, K., Athanansiadis, I., Bignert, A., König, W. A. and Bergman, Å. (2004). Enantiomeric specificity of methylsulfonyl-PCBs and distribution of bis (4-chlorophenyl) sulfone, PCB and DDE methyl sulfones in grey seal tissues, Environ. Sci. Technol., 38, 4950 – 4955.

Mathews JM, Black SL & Matthews HB (1996). p, p'-Dichlorodiphenyl sulfone metabolism and disposition in rats. Drug Metab Dispos 24(5), 579-87

NITE National Institute of Technology and Evaluation (2001). The enrichment examination in the carp of 4,4'-dichloro diphenylsulfone (examined substance number K-1200). Published Chemical Name: 4,4'-dichloro-1,1'-sulfonyldibenzene [Class-Reference No.: 3-61, 3-2160] Official Bulletin of Economy, Trade and Industry, Japan, Published Date 2002-03-26. Testing laboratory: Chemicals Evaluation and Research Institute Kurumeplace of business (Postcode830-0023) 19-14, Chuomachi, Kurume-shi, Fukuoka-ken, Japan. Report no.: 51200.Owner company: Ministry of Economy, Trade and Industry (Postcode100-8901) 1-3-1, Kasumigaseki, Chiyodaku,Tokyo, Japan. Report date: 2001-02-23.

Norström K., Olsson A., Olsson M. and Bergman A. (2004): “Bis(4-chlorophenyl) sulfone (BCPS) in Swedish marine and fresh water wildlife.a screening study”, Department of Environmental Chemistry, Stock holm University, Sweden, Environment International 30, pp. 667. 674.

Norström, K., Remberger, M., Lennart, K., Wiklund, P., Brorström-Lundén (2010). Results from Sewdish National Screening Programm 2019, Subreport 1: Bis(4-chlorophenyl) sulfone (BCPS), IVL Report B1956.

Screening Programm 2017: AMAP Assessment compounds, M-1080

Unpublished study report (2006a). Determination of the n-octanol / water partition coefficient of DCDPS using the shake-flask method.

Valters, K., Olsson, A., Vitinsh, M., and Bergman, Å. (1999). Contamination sources in Latvia: Levels of organochlorines in perch (Perca fluviatilis) from rivers Daugava and Lielupe, Ambio 28, 335-340.

別添資料 2.1.2-6

Isoheptane の CoRAP における蓄積性評価事例

Isoheptane の CoRAP[1]における蓄積性評価事例

[調査対象]

SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Isoheptane (Latvia, 2015)

[頭書き]

物質の組成は、いくつかの直鎖および環状の飽和アルカン（イソヘプタンの異性体）を含む C7 の炭素原子を持つ炭化水素として提示されている。

この物質は、組成が未知または不定の物質、複雑な反応生成物、または生体物質（UVCB）、つまり構成要素の数が多い、または組成がかなりの程度不明な物質である、または組成の変動が大きいもしくは予測できない物質と考えられる。これらのケースでは、化学組成によって物質を十分に識別できないため、直接的な識別は不可能である［Guidance in a Nutshell Identification and naming of substances under REACH and CLP, 2011, ECHA］。

物質名/ CAS RN/ EC No.	調査対象 CoRAP 又は SVHC 文書	CoRAP 又は SVHC 評価に用いられている主なデータ*及び評価の特徴等
Isoheptane/ 31394-54-4/ 250-610-8	SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for Isoheptane (2015) 7.7.4. Bioaccumulation 7.7.4.1 Bioaccumulation in aquatic organisms (pelagic and sediment organisms) 7.7.4.5 Bioaccumulation in terrestrial organisms 7.7.5. Summary and discussion of bioaccumulation 7.11. PBT and vPvB assessment	【蓄積性】BCF 計算値、構造類似物質の TG305（BCF）のデータ 【評価の特徴】対象物質は複数の構造異性体が含まれる UVCB である。計算値及び構造類似物質のデータを用いて評価されている。

*下線は化審法の公定法以外のデータ

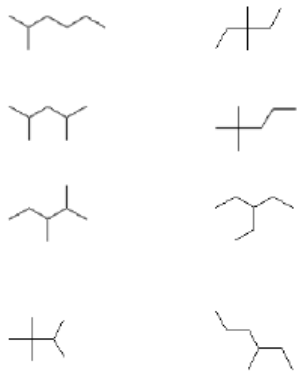
[1] ECHA と加盟国による登録物質の評価

[物質の情報]

✓ 構造情報：（CoRAP 評価書より引用）

Type of substance ☐ Mono-constituent ☐ Multi-constituent ☒ UVCB

Structural formula:



✓ 物性情報

性質	値
性状（at 20°C and 101.3 kPa）	液体
融点	報告なし（-20°C 未満の場合は試験を実施する必要がないため）
沸点	89.3 – 91.3 °C at 100 kPa
密度	0.69 g/cm3 at 15 °C
蒸気圧	8.9 kPa （20°C）
表面張力	20 mN/m （25°C）
水溶性	2.5 mg/L (20℃)
n-オクタノール／水分配係数	log Kow=3.7 (calculated)
引火点	< 0 °C at 1 atm (closed cup)
爆発性	報告なし（分子内に爆発性に関する記述無し）
酸化性	報告なし（分子内に酸素または窒素に化学的に結合したハロゲン原子無し）
有機溶媒中での安定性	報告なし（物質の安定性が critical であるとはみなされないため）
解離定数	報告なし（関連する官能基がなく解離しない）

✓ 製造輸入数量（欧州域内）

1,000-10,000 トン/年

✓ 用途情報

イソヘプタンは洗浄剤、コーティング等に使用されている。

✓ ばく露評価

暴露条件等に関して登録者から提出された情報に基づいて労働者へのばく露を評価されていると記載されているが、詳細な定量的ばく露評価結果は公開されていない。

[生物蓄積性]

A) BCF

データの種類	試験物質	評価指標	結果	引用文献	備考
試験データ ヨーロッパイガイ(二枚貝；Mytilus edulis)	n-オクタン	BCF	BCF=199 (log BCF=2.3)	Donkin *et al.*, 1989	イソヘプタンに関する実験データはない。この場合、分子構造の類似性を考慮して、C7-C9 脂肪族炭化水素グループの他のメンバーからのリードアクロスアプローチを適用できる。
推定データ BCFBAF version 3.00	イソヘプタン	BCF	BCF=129 (log BCF=2.11)	BCFBAF, 2010	

■n-オクタンの二枚貝（ヨーロッパイガイ）のデータの詳細（n-オクタンの REACH 登録データより）

✓ 試験条件

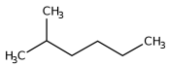
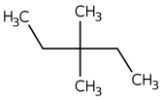
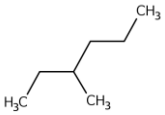
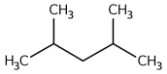
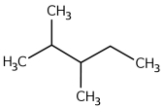
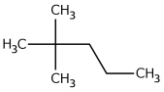
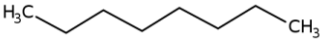
試験生物	Mytilus edulis（ヨーロッパイガイ）
試験開始時の生物長	40-50 mm
試験液	天然海水（ろ過）
溶剤	アセトン
試験容器	2L ビーカー（海水：2L）
容器当たりの生物数	1
濃度区ごとの N 数	14
濃度区の数	4
試験液サンプリング	20 分間隔で 5 回
温度	15℃
ばく露時間	105 分
給餌	1 回（珪藻）
BCF の計算方法	生物内の物質濃度とばく露終了時の水中物質濃度の比較による

✓ 試験結果

項目	結果	備考
BCF	198.7	生物中濃度がプラトーあるいは定常状態に達した時間が決定できる設計になっていない

当該データは n-オクタンの REACH 登録情報では信頼性 2 に評価されている。

■参考情報（イソヘプタンと n-オクタンのデータマトリクス）

性質	イソヘプタン（CoRAP より引用）	n-オクタン （REACH 登録情報より引用）
構造式※	 2－メチルヘキサン  3,3－ジメチルペンタン  3－メチルヘキサン  2,4－ジメチルペンタン  2,3－ジメチルペンタン  2,2－ジメチルペンタン ※その他 UVCB として数物質を含む	
分子式	C7H16	C8H18
性状（20°C/101.3 kPa）	液体	液体（pertoleum product）
融点	報告なし	報告なし
沸点	89.3 – 91.3 °C at 100 kPa	124 to 126.6 °C at 1 atm
密度	0.69 g/cm3 (15 °C)	0.71 g/cm3 (15 °C)
蒸気圧	8.9 kPa （20°C）	1.86 kPa (25 °C)
表面張力	20 mN/m （25°C）	21.14 mN/m (25 °C)
水溶性	2.5 mg/L (20℃)	0.7 mg/L (25℃)
n-オクタノール／水分配係数	log Kow=3.7 (calculated)	log Kow=5.15
BCF	実験データなし 129 (計算値; BCFBAF ver.3.0)	199 (海水：二枚貝（ヨーロッパイガイ）)

（イソヘプタンの各構造式は Chem ID plus より引用
https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidlite.jsp）

B) BAF/BMF/TMF 等

報告なし

C) 陸生生物に対する生物蓄積性

報告なし

D) 蓄積性まとめ

REACH 付属書 XIII の基準によれば、BCF が 2000 以上で生物蓄積性の基準を満たす。イソヘプタンは、構造類似物質である n-オクタンからのリードアクロスアプローチに基づき、生物蓄積性物質とはみなされない。

E) PBT/vPvB 評価

評価された情報および本文（7.7 項）に記載された考察に基づき、イソヘプタンは環境中に残留せず、生物蓄積性もないと考えられるため、PBT/vPvB 基準を満たさないと結論付けた。

[引用文献]

BCFBAF (2010) BCFBAF version 3.00, EPI Suite™,2000.

Donkin, P. *et al.* (1989) Quantitative structure-activity relationships for the effect of hydrophobic organic chemicals on rate of feeding by mussels (Mytilus edulis). Aquatic Toxicology 14(3): 277-293.

別添資料 2.2.2-1

生物蓄積性に関するガイドライン等文書における用語の定義

生物蓄積性に関するガイドライン等文書における用語の定義

生物蓄積性に関する用語について、OECD 試験法ガイドライン 305[1]、REACH ガイダンス（R7c[2]）、第 1 回 POPRC 報告書[3]における定義を表 1 に示す。

表 1　各文書における生物蓄積性に関する用語の定義

	OECD TG305	REACH ガイダンス	POPRC
Accumulation 蓄積（性）	−	生物における物質の吸収（取り込み）、分布、代謝および排泄（ADME）の最終結果の一般的な用語である。	−
Bioconcentration 生物濃縮（性）	生物（またはその特定組織）における被験物質の濃度が、周囲の媒体中の被験物質濃度と比較して増加することである。	水中に溶解した物質が水生生物に蓄積されることをいう。	水中で化学物質に暴露された結果、化学物質が水生生物に入り込む過程、及び／又は吸着される過程であり、食餌での取り込みは含まれない。通常、化学物質が水中から直接取り込まれる実験室条件下で達成される状態を指す。

[1] https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-305-bioaccumulation-in-fish-aqueous-and-dietary-exposure_9789264185296-en

[2] https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment

[3] http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/ReportsandDecisions/tabid/3309/Default.aspx

	OECD TG305	REACH ガイダンス	POPRC
Bioaccumulation 生物蓄積（性）	生物体内の化学物質濃度が、呼吸媒体（魚類では水、哺乳類では空気など）、食餌、あるいはその両方を超えるレベルに達するプロセスを指す。	水、食物および底質を含むすべての環境源から（物質が生物に）取り込まれることを指す。	化学物質があらゆる暴露経路（例えば、食事による吸収、経皮吸収、呼吸による取り込み）を経て、水生又は陸生生物に取り込まれる過程である。生物蓄積は、通常、野外環境または複雑な実験条件下で測定される。
Biomagnification 経口生物濃縮（性）	食品中の被験物質濃度に対する生物（またはその特定組織）中の被験物質濃度の増加のことである	食物連鎖を介した蓄積のことである。食物連鎖の次の栄養段階の生物における物質の内部濃度（脂肪調整済み）の増加として定義されることがある。	食物連鎖の栄養段階が上がるにつれて化学物質濃度が上昇するプロセスである。生物濃縮は、化学物質が餌を通じて低次の栄養段階から高次の栄養段階に移行することによって生じる。
Trophic dilution 栄養希釈	－	捕食者の物質濃度がその餌のそれよりも低い場合に起こる（より大きな代謝能力、より高い栄養レベルの種の区画化の増加などのため）。	－
BCF： bioconcentration factor 生物濃縮係数	魚類またはその特定組織における被験物質濃度（Cf、 mg/kg） を周辺媒体の化学物質濃度（Cw、 mg/L）で除した値である。	－（TG305 参照を推奨）	BCF = CB/Cw CB：水生生物全体における物質の濃度（全身湿重量） Cw：水中の物質濃度
BAF： bioaccumulation factor 生物蓄積係数	－	生物中の物質濃度と周囲の媒体（例えば、自然生態系の水）中の濃度との定常状態（平衡）比率として表現することができる値のことである。	BAF = CB/Cw CB：全身新鮮重量値として表される生物中物質濃度 Cw：定常状態における水中濃度

	OECD TG305	REACH ガイダンス	POPRC
BMF : biomagnification factor 経口生物濃縮係数	定常状態における捕食者の獲物（又は餌）中の濃度に対する捕食者中の物質の濃度である。	捕食者中の濃度と餌生物中の濃度の比である。	BMF の算出方法には大きなばらつきがあるため、生物蓄積（Bioaccumulation）の基準の評価には BMF ではなく、生物濃縮の可能性（potential for bioaccumulation）を用いるべきである。
TMF: trophic magnification factor 栄養濃縮係数	−	栄養段階が 1 つ上がることによる生物体内濃度の増加である。	−
BSAF: biota-sediment accumulation factor 生物相-底質蓄積係数	−	生物と底質中の濃度の比。	−

別添資料 2.2.3-1

デクロランプラスの POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

デクロランプラスの POPRC リスクプロファイルにおける
蓄積性評価の概要

a) 調査対象
・デクロランプラス（DP）のリスクプロファイル[a]（POPRC, 2021a）
・サポート文書[b]（POPRC, 2021b）
・POPRC16 における各国からの事前コメント及び対応文書[c]（POPRC, 2021c）

b) リスクプロファイル概要
49[d]） DP の log Kow は 9.3 であると報告されている。高い log Kow と非常に低い水溶性（<1.67 ng/L (20−25℃)、0.044−249μg/L（insoluble））、比較的高い対数堆積物-水分配係数（log Kp＝6.65）は、DP が非常に疎水性で、有機物に分配されることを示している。これらの特性により、安定した曝露レベルを維持することが困難であるため、水系での実験室研究が困難である。したがって，水系での暴露は生物濃縮の可能性という点ではあまり重要ではないと予想される。しかし、多くの野外研究において、魚類への有意な取り込みが確認されている。

50） 水暴露を用いた魚類の生物濃縮試験では、ストックホルム条約で定められた生物濃縮基準（BCF 5000）を超える生物濃縮係数（BCF）値が報告されている。平衡に達して，筋肉中の湿重量濃度と取り込み定数および排泄定数の比から算出された BCF 値は syn-と anti-DP でそれぞれ 5700 と 9300 L/kg、浄化半減期は syn-と anti-DP でそれぞれ 6.3 と 7.2 日だった。1974 年にコイに DP の水濃度を 2.7g/L と 0.27g/L で 8 週間暴露させた記述が不十分な生物濃縮試験で BCF=87-121 を示している。魚類で観察されるレベルの情報は提供されていない

51） 浄化半減期は生物濃縮の重要な指標である。英国環境庁（EA）（2012）の解析によると、脂質正規化および成長補正された BCF が 5 000 L/kg を超えるのは、約 8-10 日の浄化半減期であることを示している。

53） DP を 90 日間経口投与したラットでは、DP は筋肉よりもむしろ肝臓に優先的に蓄積された。

54） いくつかのフィールド研究では，様々な食物網における DP の生体拡大係数（BMF）および栄養拡大係数（TMF）が報告されている。TMF の算出には，温度，サンプリング時期，繁殖状況，移動，年齢，組織対全身の計算などの要因が影響することがある。DP は、淡水と海水の両方から、BMF および TMF が 1 より大きくなると報告され、種々の食物網で生物濃縮(biomagnify)される。

55） 環境サンプル中の DP の異性体組成は，生物相の異性体選択的な取り込みまたは排除，生物濃縮，立体特異的な光分解により，技術製品と異なる場合がある。**栄養レベル、曝露濃度、ライフサイクルステージ、野生生物や**

[a] UNEP/POPS/POPRC.16/2
[b] UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14
[c] UNEP/POPS/POPRC.16/INF/4
[d] UNEP/POPS/POPRC.16/2 文書内の項目番号

組織の種類、立体選択的排泄が、生物における DP の立体選択的生物濃縮の主因であると考えられる

56) 鳥類の研究により、DP とその異性体の取り込み、分布、排泄の動態は複雑であることが示されている。

57) DP の生体内変換に関するいくつかの研究がある。DP は生物相で容易に代謝されないことが示されており、魚類における DP の酵素による代謝が起こるとしても低い可能性が示唆されている。

58) DP は，1980 年から 2000 年にサンプリングされたエリー湖のアーカイブ魚（セイウチ）から初めて検出され，**DP が魚に取り込まれた**ことが示唆された。利用可能なモニタリング研究は、**DP が環境中に広く分散している**ことを示している。DP の取り込みが、人体だけでなく、水生および地上の食物網などの様々な生物相試料で起こり得る世界的な証拠が示されている。フィールドモニタリングデータは、DP が生物学的に利用可能であり、体内負荷量が高いことを示唆している。

59) BCF が 5,000 L/kg を超えることを示す**長い浄化半減期**が報告されている。また，**DP の log Kow は 5 以上**であり，DP の異性体については魚類実験で **5,000 L/kg を超える BCF** が報告されている．さらに、いくつかの生物と食物網で **BMF と TMF>1** が報告されている。多くの**モニタリング研究で野生生物やヒトで DP が検出**されている。フィールドモニタリングデータによって、**DP が生物学的に利用可能**であり、**体内負荷量が高い**ことが示唆されている。これらの一連の証拠は、DP が生物蓄積性であるという結論を支持している。さらに、EU で最近、DP が非常に生物蓄積性の高い（vB）物質として特定された。

c) 評価指標ごとの情報整理

UNEP/POPS/POPRC.16/2（POPRC，2021a）の内容に基づき、収集されたデータを評価指標ごとに整理して表 1 に示した。

表 1　DP の生物蓄積性に関する評価指標ごとのデータ概要整理

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	備考
log K_{OW}	−	−	log K_{OW}＝9.3 (計算値)
BCF	コイ/水経由暴露 BCF=5,700 L/kg (syn-DP) BCF=9,300 L/kg (anti-DP) 〈Wang *et al*., 2019〉	−	英国からのコメントあり(POPRC16 事前コメント (POPRC, 2021c) 参照)。おそらくコメントに従って以下の文章が追記されている。「syn-/anti-異性体の魚体中 (筋肉中) の最大濃度は 32 日目に観測され、それぞれ 440±28 ng/g wet weight (ww) と 830±44 ng/g ww であった。
排泄半減期	コイ/水経由暴露 6.3 日 (syn-DP) 7.2 日 (anti-DP) 〈Wang *et al*., 2019〉 ニジマス/餌料投与 全身から肝臓を差し引いて算出 どちらの異性体も、49 日間の暴露では定常状態に達しなかった。 50-70 日 (syn-DP) 30-40 日 (anti-DP) 〈Tomy *et al*., 2008〉 コイを用いた実験室での研究では、組織特異的な変動が認められた。 〈Tang *et al*., 2018〉	ラット/強制経口投与 Syn-DP 肝臓：179 日 筋肉：44 日 血清：24 日 Anti-DP 筋肉：54 日 血清：25 日 〈Li *et al*., 2013b〉	排泄半減期は、生物蓄積性の重要な指標である。英国環境庁 (EA, 2012) の分析によると、排泄半減期約 8～10 日が、脂質補正及び成長補正した BCF＞5,000 L/kg を示す。
BMF	<0.1-12 ・魚類/動物プランクトン ・魚類/diporeia (エビ様生物) ・魚類/カニ ・食物網 (魚類、タコ、カニ) ・ニジマス ・コイ 〈Tomy *et al*., 2007; Wu *et*	0.06-12 ・カエル/昆虫 ・フクロウ/スズメ ・フクロウ/ラット ・フクロウ/チョウゲンボウ ・ラット/チョウゲンボウ ・カタツムリ/イネ 〈 Yu *et al*., 2013;	

	al., 2018; Sun *et al*., 2015, Sun *et al*., 2017〉	She *et al*., 2013; Wu *et al*., 2018〉	
TMF	1.1-21.5 ・魚類/動物プランクトン ・魚類/甲殻類 ・魚類/甲殻類 (7 種) ・魚類/カニ ・アザラシ/藻類 (計 9 種) ・Skua(鳥類)/ペンギン 〈Sun *et al*., 2015; Kurt-Karakus *et al*., 2019; Na *et al*., 2017〉	–	

d) 生物蓄積性評価概要

DP に関する生物蓄積性評価の概要について UNEP/POPS/POPRC.16/2 (POPRC, 2021a) の Table 3 のまとめを表 2 に示した。

表 2 生物蓄積性のエビデンス概要（UNEP/POPS/POPRC.16/2 Table3 より引用）

基準	基準への適否（Yes/No）	備考
生物蓄積性	Yes	• Log Kow=9.3（OxyChem、2007）は、生物蓄積の可能性が高いことを示している • BCF> 5000（Wang *et al*., 2019）及び BCF>5000 に相当する排泄半減期（Tomy *et al*., 2008; Tang *et al*., 2018; Li *et al*., 2013b） • BMF/TMF>1 は、いくつかの種と食物網について報告されている（Tomy *et al*., 2007; Wu *et al*., 2018; Sun *et al*., 2015, Sun *et al*., 2017; Kurt-Karakus *et al*., 2019; Na *et al*., 2017）

e) 影響指標ごとのデータ整理

UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14 (POPRC, 2021b) の Table 5 に基づいて影響指標ごとのデータを次に整理した。特に生物蓄積性評価に用いられている（表 2 のエビデンス概要に載っている）フィールドデータを中心に原著文献を入手し、分析方法やサンプリングに関する情報を確認した。別添資料 2.2.3-2 にて詳細確認の対象としたデータは各表の参考文献欄に丸数字を付与し、f) 項にその内容を示す。

e-1) 排泄半減期

表 3 DP の排泄半減期に関するデータ

生物種	暴露経路等	排泄半減期		参考文献
		syn-DP	anti-DP	
コイ	水経由暴露	6.3 日	7.2 日	Wang *et al*., 2019
ニジマス	餌料投与 全身から肝臓を差し引いて算出 どちらの異性体も、49 日間の暴露では定常状態に達しなかった。	50-70 日	30-40 日	Tomy *et al*., 2008
コイ	実験室での研究	組織特異的な変動が認められた		Tang *et al*., 2018
ラット	90 日間強制経口投与	肝臓：179 日 筋肉：44 日 血清：24 日	筋肉：54 日 血清：25 日	Li *et al*., 2013b

e-2) BMF

表 4 DP の水生生物の BMF

生物種	組織	BMF			参考文献※1
		syn-DP	anti-DP	tot-DP	
魚類/動物プランクトン	個体全体	<0.1-0.6	0.8-11		Tomy *et al*., 2007 ①
魚 類 /diporeia (エビ様生物)	個体全体	0.1-12	0.1-11		
魚類/カニ	種々の組織			1.3-11.8	Sun *et al*., 2015②
食物網 (魚類、タコ、カニ)	筋肉			2.3-7.1	Sun *et al*., 2017③
ニジマス 餌料投与試験	全身－肝臓	5.2	1.9		Tomy *et al*., 2008
コイ 餌料投与試験	血清	1.06	1.23		Tang *et al*., 2018

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-2 における「参考文献」の丸数字に対応

表 5 DP の陸生生物の BMF

生物種	組織	BMF			参考文献※1
		syn-DP	anti-DP	tot-DP	
カエル/昆虫	筋肉/個体全体	2.7	1.8	2.1	Wu *et al*., 2018④
フクロウ/スズメ	筋肉	12	6.8	10	Yu *et al*., 2013
フクロウ/ラット	筋肉	2.4	1.9	2	
フクロウ/チョウゲンボウ	筋肉	0.31	0.35	0.32	
ラット/チョウゲンボウ	筋肉	0.06	0.10	0.06	
カタツムリ/イネ		3.1	2.3		She *et al*., 2013※2

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-2 における「参考文献」の丸数字に対応

※2：UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14 の引用文献リストに記載なし

e-3) TMF

表 6 DP の水生生物の TMF

生物種	組織	TMF			参考文献※1
		syn-DP	anti-DP	tot-DP	
魚類/動物プランクトン	個体全体	1.3	1.1		Kurt-Karakus *et al*., 2019⑤
魚類/甲殻類	種々の組織	11.3	6.5	10.2	Wu *et al*., 2010
魚類/甲殻類（7種)	個体全体	3.1	1.9	2.2	Wang *et al*., 2015
魚類/カニ	種々の組織			2.3 (有意差なし)	Sun *et al*., 2015②
アザラシ/藻類（計9種)	種々の組織	2.9	3.3	3.0	Na *et al*., 2017⑥
Skua(鳥類)/ペンギン	筋肉（胸筋)	18.9	21.5		Kim *et al*., 2015

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-2 における「参考文献」の丸数字に対応

e-4) ヒトサンプルにおける検出状況

表 7 DP のヒトサンプルにおける検出濃度

分析対象	サンプリング対象（地域、時期、数）	中央値濃度 (ng/g lipid)			参考文献※1
		syn-DP	anti-DP	tot-DP	
母乳サンプル（2 つの年に居住する母親)	・カナダ ・2004, 2009 年 ・n=87	0.27	0.71	0.98	Siddique *et al*., 2012
ヒト血清（都市ごみ焼却施設付近住民)	・フランス ・2003-05 年 ・n=48	0.22	0.89	1.20	Brasseur *et al*., 2014
ヒト血清（電子廃棄物リサイクル業労働者と中国南部都市部住人)	・中国 ・2011 年 ・労働者：n=70、住人：n=13	(労働者) 52.7 (住人) nd	(労働者) 103.6 (住人) 4.63	(労働者) 153 (住人) 4.63	Yan *et al*., 2012
ヒト血清(電子廃棄物解体作業者、漁業地域住民)	・中国 ・2005 年 ・労働者：n=20、住民：n=20	(労働者) 17.1 (住民) 5.1	(労働者) 21.2 (住民) 8.6	(労働者) 42.6 (住民) 13.7	Ren *et al*., 2009; 2011
ヒト血清、毛髪(電子廃棄物リサイクル業労働者)	・中国 ・(記載なし) ・労働者：n=34	(血清) 77 (毛髪、ng/g) 23	(血清) 120 (毛髪、ng/g) 24	(血清) 190 (毛髪、ng/g) 46	Chen *et al*., 2015
ヒト臍帯血血清、胎盤組織(電子廃棄物リサイクル業地域居住者)	・中国 ・2010-2011 年 ・リサイクル地域 20 年以上居住者 (R20) ：n=48、リサイクル地域居住歴 3 年未満の者 (R3)：n=24	臍帯血 (R20) 0.959 (R3) 0.672 胎盤組織 (R20) 0.728 (R3) 0.32	臍帯血 (R20) 1.89 (R3) 1.33 胎盤組織 (R20) 2.75 (R3) 0.9	臍帯血 (R20) 2.82 (R3) 2.03 胎盤組織 (R20) 3.21 (R3) 1.09	Ben *et al*., 2014
ヒト血液(DP 製造工場作業者、周辺住民)	・中国 ・2011 年 ・DP 製造作業従事者：n=23、非従事	(従事者) 386 (非従事者) 143 (住民) 106	(従事者) 471 (非従事者) 207 (住民) 207	(従事者) 857 (非従事者) 350 (住民) 243	Zhang *et al*., 2013

分析対象	サンプリング対象（地域、時期、数）	中央値濃度（ng/g lipid）			参考文献※1
		syn-DP	anti-DP	tot-DP	
	者：n=12、周辺住民：n=12				

f) 原著文献の情報整理

e) 項において収集した情報で魚類以外の生物を用いたフィールドデータのうち、表 2 のエビデンス概要において引用されているデータの原著文献を入手し、

・分析方法の記載があるか

・サンプリングに関する記載があるか

を確認した。これらの事項は有識者等によって、データの信頼性確認の際に確認すべきである指摘されたものである。確認した結果を表 8 に示す。また、確認された情報の詳細については、別添資料 2.2.3-2 に示す。

いずれのデータにおいても前処理方法や抽出方法、分析機器、標準物質の使用に関する分析方法の記載は確認されていた。サンプリングについては獲物の収穫（サンプリング）方法が報告されていないものがあったが、サンプリングされた生物種及びその数は報告されており、ほとんどの事例において n=3 以上が確保されていた。

以上から、信頼性を確認する際のポイントなる点の情報は報告されていることが明らかになり、リスクプロファイルにおいても評価されているものと推察される。

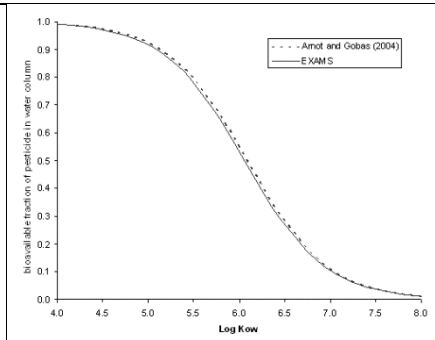
表 8 DP のフィールドデータおける分析方法、サンプリングに関する記載の有無

文献	生物種	影響指標	分析方法の記載 前処理（抽出等）、分析機器、標準物質の使用について ○：記載あり △：記載不十分	サンプリングに関する記載 サンプリング生物種、サンプリング数、サンプリング方法について ○：記載あり △：記載不十分
①Tomy *et al*., 2007	魚類/動物プランクトン 魚類/diporeia (エビ様生物)	BMF	○	△：サンプリング方法不明
②Sun *et al*., 2015	魚類/カニ	BMF/TMF	○	△：サンプリング方法不明
③Sun *et al*., 2017	食物網（魚類、タコ、カニ)	BMF	○	○
④Wu *et al*., 2018	カエル(筋肉)/昆虫	BMF	○	○
⑤Kurt-Karakus *et al*., 2019	魚類/動物プランクトン	TMF	○	○
⑥Na *et al*., 2017	アザラシ/藻類（計 9 種)	TMF	○	○

g) デクロランプラス（DP）の POPRC 16 の質疑応答文書（蓄積性評価）の概要

デクロランプラス及びその Z 異性体・E 異性体（DP）のリスクプロファイルの草案に関する質疑応答文書に示された各国のコメントと回答（対応）のうち、蓄積性評価に関連する項目を抜粋して日本語訳を付与した。各コメント原文（英語）の上行に日本語訳を示した。

コメント国	Para	デクロランプラス及びそのZ異性体・E異性体の第3次リスクプロファイル案に関するコメント	対応
カナダ	55	パラグラフ 35 に示された情報をより正確に反映させるために、この文章を編集すること、及び生物蓄積性に関する附属書 D の基準の一部であるため、log Kow が 5 より大きい点を含めることを提案する。 DP の log Kow は 5 より大きく、魚類の試験で DP の異性体の BCF が 5000L/kg を超えると報告されている。さらに、いくつかの生物や食物網で BMF や TMF＞1 が報告されている。	いくつかのコメントを受けて文章を修正した。
		Edits to this sentence are proposed to more accurately reflect the information presented in paragraph 35, and to include the log Kow greater than 5 since this is part of the Annex D criteria for bioaccumulation. The log K_{ow} for DP is greater than 5 and BCFs above 5000 L/kg have been reported for DP isomers in a fish study. In addition, BMFs and TMFs > 1 have been reported for several organisms and food webs which further…	Sentence was amended due to several comments.
日本	47	日本で実施された生物蓄積性試験の結果（BCF=87-121，高蓄積性ではない）を、日本政府が実施した既存化学物質調査プログラムの結果に基づく化学物質安全性情報が記載されている以下の URL（英文の J-CHECK）で提供している： https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/template.action?ano=28771&mno=4-0296&cno=13560-89-9&request_locale=en “一方、日本で実施された生物蓄積性試験では、BCF=87-121 であり、生物蓄積性は高くない（日本 J-CHECKb）”と追記してほしい。	一部修正して情報を追加した。
		Japan provides the results of the Bioaccumulation test (BCF=87-121, not highly bioaccumulative) conducted in Japan with the following URL (J-CHECK in English text) where safety information on chemicals from the results of the existing chemicals survey program conducted by the Japanese Government is described: https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/template.action?ano=28771&mno=4-0296&cno=13560-89-9&request_locale=en	Information added with some revisions.

コメント国	Para	デクロランプラス及びそのZ異性体･E異性体の第3次リスクプロファイル案に関するコメント	対応
		Please add:" On the other hand, bioaccumulation test conducted in Japan shows BCF=87-121, not highly bioaccumulative (Japan J-CHECKb)."	
オランダ	6	「DP は高い親油性（log K_{OW} ~9）など、他の POPs に典型的な物理化学的特性を有することを示している」へのコメント。 これは一般的すぎる。Wegman *et al* 2007 では、多数の既知の POPs の LogKow は 3.8-6.2 である。これは DP の LogKow とはかなり違う。 LogKow の値が非常に大きいと、蓄積性に大きな影響を与える可能性がある。 https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/kabam-version-10-users-guide-and-technical-7 参照[e]  Figure A1 Fraction of bioavailable pesticide in water column estimated using approaches of Arnot and Gobas (2004) and EXAMS. Values for OC_{SS}, X_{SS}, X_{DOC} and X_{biota} are consistent with OPP standard pond scenario used in EXAMS.	コメントを受けて文章を修正した。
The Netherlands	6	Comment to: " indicate that DP has physical-chemical characteristics typical of other POPs, including high lipophilicity (log K_{OW} ~9)," *This is too generic. LogKow of a number of known POPs in Wegman et al 2007 is 3.8-6.2. That is quite different from the LogKow of DP.* *The much higher LogKow may have a considerable influence on the accumulation characteristics. See for instance* : https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/kabam-version-10-users-guide-and-technical-7	Text has been amended in response to comment.

[e] KABAM(Kow (based) Aquatic BioAccumulation Model) : USEPA の疎水性有機農薬の水生生物への蓄積等を推定するモデル

コメント国	Para	デクロランプラス及びそのZ異性体・E異性体の第3次リスクプロファイル案に関するコメント	対応
オランダ	34	(Guo *et al*., 2017; Malak *et al*., 2018) へのコメント。 Guo *et al* 2017はDPだけでなく、他のデクロランも扱っている。Guo *et al* (2017)の結論はデクロランに関するもので、他のものに比べて相対的に濃度が低いDPに関するものではない！！ Malak *et al* 2018：Silurus spp. (ナマズ属) における全Dechlorane 関連物質の中央値は、最大値が数十～数百 pg/g ww.に達するアジアでの報告結果と比較して、非常に低い濃度（pg/g ww の範囲）であることが確認された。DPの検出頻度は低く、Syn-およびAntiの濃度はDec-602およびDec-603に比べて2-5倍低かった。	コメントを確認した。本文の変更はない。他のデクロランは、いくつかのフィールド調査で DP よりも高濃度で観察されており、DP よりも生物蓄積の可能性が高いことを示している。 両方の研究で観察された魚中の DP 濃度の範囲は、かなりの取り込みを示している。
		Comment to (Guo *et al*., 2017; Malak *et al*., 2018) Guo *et al* 2017 deals not only with DP, but also with other dechloranes. The conclusion in Guo *et al* (2017) is on dechlorane, not on DP which has relatively low concentrations compared to the other ones!! Malak *et al* 2018 The median concentration of Sum Dechlorane Related Compounds in Silurus spp. was observed quite low (in the pg.g_1 ww range) compared to reported results from Asia where maximum values reach a few dozen or hundred pg.g_1 ww. DP had a low detection frequency and concentrations for syn- and anti were a factor 2-5 lower than for Dec-602 and Dec-603	Comment noted. No change made to the text. Other dechloranes has in several field studies been observed in higher concentrations than DP indicating a higher potential for bioaccumulation than DP. Range of DP concentration in fish observed in both studies indicate significant uptake.
オランダ	36	Tomy *et al*., 2008 年へのコメント - この結果は、被験物質入りの餌を用いた混餌試験によるものである。魚は 1 日あたり体重の 1%を摂取した。問題は、物質の溶解度を考慮して BCF が 5000 に達するかどうかである。	コメント承知した。どちらの異性体も実験中に定常状態に達しなかった。情報を追加した。 経口曝露は、環境暴露の現実的なシナリオである。
		Comment to Tomy *et al*., 2008 -The results have been realised by a feeding study with spiked food. The fish got 1% of their weight per day. The question is whether a BCF of 5000 could be reached taking the solubility of the substance into account.	Comment noted. Neither of the isomers reached steady state during the experiment. Information was added. Oral exposure is a realistic

コメント国	Para	デクロランプラス及びそのZ異性体･E異性体の第3次リスクプロファイル案に関するコメント	対応
			scenario for environmental exposure.
オランダ	表 5	BCF> 5000 へのコメント - パラグラフ 34 では次のように結論している：したがって、生物蓄積性の観点からは、水系の暴露はあまり重要ではないと考えられる。 そうであれば、なぜここで BCF を示しているのか？	コメントは承知した。パラグラフ46の文章は、超疎水性を持つ物質についての可能性に触れたものである。5000を超えるBCFが観測されない可能性を意味するものではない。 表は変更しない。
		Comment to BCF> 5000 *- In paragraph 34 you conclude: Therefore, aqueous exposure is expected to be of limited importance in terms of bioaccumulation potential.* *If that is the case, why are BCFs provided here?*	Comment noted. The sentence in paragraph ~~34~~ 46 refer to the expectations to a substance that are superhydrophobic. It does not mean that BCFs >5000 may not be observed. No change made to the table.
オランダ	表 5	Na *et al*, 2017 生物蓄積性へのコメント - Carlsson *et al* 2018, syn-および anti-DP は BDE-47 および-99 よりも大きな分子ですが、本研究では高い log BAF を示した；それぞれ 8.9 および 9.1 と報告されている。この他に北極圏におけるこれらの化合物の研究は数件あり、生物相での濃度の検出/非検出に関して異なる結果が出ており、バイオアベイラビリティ、生物蓄積性、生物濃縮性について結論を出すことは困難であると他で結論付けられている(AMAP, 2017; Vorkamp *et al*., 2015)。DDC-CO の生物蓄積性について結論を出す前に、取り込みと変換プロセスに関する知識のギャップをさらに調査する必要がある。 ここで導き出された結論に関連して、Carlsson らの結果をどのように解釈すればよいか。	表5は、入手可能なすべてのデータを包括的にまとめたものではなく、DPがPOPであることを示すデータをまとめたものである。これを反映させるために見出しを変更した。
		Comment to bioaccumulation Na *et al*., 2017 *- Carlsson et al 2018, Although syn- and anti-DDC-CO are larger molecules than BDE-47 and -99, they showed high log BAFs in the present study; 8.9 and* *9.1, respectively. There are a few studies of these compounds in the Arctic with*	Table 5 is not a comprehensive overview of all available data rather it is a compilation of data that can indicate that DP is a POP, and the heading has been

コメント国	Para	デクロランプラス及びそのZ異性体･E異性体の第3次リスクプロファイル案に関するコメント	対応
		different results regarding detected/non-detected concentrations in biota and it is difficult to draw any conclusions on the bioavailability, bioaccumulation and biomagnification, as concluded elsewhere (AMAP, 2017; Vorkamp et al., 2015) The knowledge gaps on uptake and transformation processes need to be further investigated before we can conclude on the bioaccumulation potential of DDC-COs. *How to interpret the results of Carlsson et al in relation to the conclusion drawn here?*	changed to better reflect this.
英国	47	Wang *et al* (2019). 物質の蓄積レベルに関する有用な追加情報を提供することになるので、取込み終了時に測定された魚体中濃度（体内負荷）の詳細を含めることを検討してほしい。	情報を追記した。
		Wang *et al* (2019). Please consider including details of the fish concentrations (body burden) measured at the end of uptake as this would provide useful additional information about the levels of accumulation of the substance.	Information was added.
英国	47	Wang の研究における動態は Tomy らの魚類を用いた研究とは異なるようである。Tomy の研究では半減期が非常に長かったが、Wang *et al* (2019)の論文ではこの点について何か言及されているか？曝露方法や魚種が異なることは理解できるが、これはコメントに値すると思う。BCF 値について、成長や脂質の補正は行われたのか？	入手した情報によれば、異なる魚種と実験手順であった。この情報は次の段落に含まれている。
		The kinetics in the Wang study appear different to the Tomy *et al* fish study as depuration half-lives in the Tomy study were a lot longer – is there any discussion of this in the Wang *et al* (2019) paper? We appreciate that the method of exposure and fish species were different but think this deserves a comment. Was correction for growth or lipid performed on the BCF values?	Information given was different fish species and experimental setup. This information was included in the next paragraph.

[引用文献[f]]

Ben Y-J, Li X-H, Yang Y-L, Li L, Zheng M-Y, Wang W-Y, Xu X-B (2014) Placental Transfer of Dechlorane Plus in Mother−Infant Pairs in an E-Waste Recycling Area (Wenling, China.) Environ. Sci. Technol. 48, 5187−5193.

Brasseur C, Pirard C, Scholl G, De Pauw E, Viel JF, Shen L, Reiner EJ, Focant JF (2014) Levels of dechloranes and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in human serum from France. Environ. Int. 65, 33–40.

Chen K, Zheng J, Yan X, Yu L, Luo X, Peng X, Yu Y, Yang Z, Mai B (2015) Dechlorane Plus in paired hair and serum samples from e-waste workers: correlation and differences. Chemosphere 123, 43–47.

Guo J, Venier M, Salamova A, Hites RA (2017) Bioaccumulation of Dechloranes, organophosphate esters, and other flame retardants in Great Lakes fish. Sci Total Environ. 583:1-9.

Kim JT, Son MH, Kang JH, Kim JH, Jung JW, Chang YS (2015). Occurrence of Legacy and New Persistent Organic Pollutants in Avian Tissues from King George Island, Antarctica. Environ Sci Technol. 17;49(22):13628-38. doi: 10.1021/acs.est.5b03181.

Kurt-Karakus PB, Muir DC, de Jourdan B, Teixeira C, Martindale JE, Embers H, Wang X, Keir M, Backus S (2019). Bioaccumulation of selected halogenated organic flame retardants in Lake Ontario. Environmental Toxicology and Chemistry—Volume 38, Number 6—pp. 1198–1210.

Li Y, Yu L, Wang J, Wu J, Mai B, Dai J (2013b). Accumulation pattern of Dechlorane Plus and associated biological effects on rats after 90 d of exposure. Chemosphere. 90(7):2149-56.

Malak IA, Cariou R, Vénisseau A, Dervilly-Pinel G, Jaber F, Babut M, Le Bizec B (2018) Occurrence of Dechlorane Plus and related compounds in catfish (Silurus spp.) from rivers in France. Chemosphere. 207:413-420.

Na G, Yao Y, Gao H, Li R, Ge L, Titaley IA, Santiago-Delgado L, Massey Simonich SL (2017). Trophic magnification of Dechlorane Plus in the marine food webs of Fildes Peninsula in Antarctica. Mar Pollut Bull. 117(1-2):456-461.

OxyChem® Dechlorane Plus® Manual. 2007. Ver. 07-27-2007. Available from: https://www.oxy.com/OurBusinesses/Chemicals/Products/Documents/dechloraneplus/dechlorane_plus.pdf

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2021a) Draft risk profile: Dechlorane Plus and its syn-isomer and anti-isomer. (UNEP/POPS/POPRC.16/2)

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2021b) Additional information on the draft risk

[f] UNEP/POPS/POPRC.16/2 (2021 年) 及び UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14 (2021 年) より引用

profile for Dechlorane Plus and its syn-isomer and anti-isomer. (UNEP/POPS/POPRC.16/INF/14)

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2021c) Comments and responses relating to the draft risk profile on Dechlorane Plus and its syn-isomer and anti-isomer. (UNEP/POPS/POPRC.16/INF/4)

Ren GF, Yu ZQ, Ma ST, Li HR, Peng PG, Sheng GY, Fu JM (2009) Determination of Dechlorane Plus in serum from electronics dismantling workers in South China. Environ Sci Technol 43 (24), 9453–9457.

Siddique S, Xian QM, Abdelouahab N, Takser L, Phillips SP, Feng YL, Wang B, Zhu JP (2012) Levels of dechlorane plus and polybrominated diphenylethers in human milk in two Canadian cities. Environ. Int. 39 (1), 50–55.

Sun YX, Hu YX, Zhang ZW, Xu XR, Li HX, Zuo LZ, Zhong Y, Sun H, Mai BX (2017). Halogenated organic pollutants in marine biota from the Xuande Atoll, South China Sea: Levels, biomagnification and dietary exposure. Mar Pollut Bull. 118(1-2):413-419.

Sun YX, Zhang ZW, Xu XR, Hu YX, Luo XJ, Cai MG, Mai BX (2015). Bioaccumulation and biomagnification of halogenated organic pollutants in mangrove biota from the Pearl River Estuary, South China. Mar Pollut Bull. 15;99(1-2):150-6.

Tang B, Luo XJ, Huang CC, Sun RX, Wang T, Zeng YH, Mai BX (2018). Stereoselective bioaccumulation of syn- and anti-Dechlorane plus isomers in different tissues of common carp (Cyprinus carpio). Sci Total Environ. 616-617:1339-1346.

Tomy GT, Thomas CR, Zidane TM, Murison KE, Pleskach K, Hare J, Arsenault G, Marvin CH, Sverko E (2008). Examination of isomer specific bioaccumulation parameters and potential in vivo hepatic metabolites of syn- and anti-Dechlorane Plus isomers in juvenile rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ Sci Technol. 42(15):5562-7.

Tomy GT, Pleskach K, Ismail N, Whittle DM, Helm PA, Sverko E, Zaruk D, Marvin CH (2007). Isomers of dechlorane plus in Lake Winnipeg and Lake Ontario food webs. Environ Sci Technol. 1;41(7):2249-54.

Vorkamp K, Bossi R, Rigét FF, Skov H, Sonne C, Dietz R. (2015) Novel brominated flame retardants and dechlorane plus in Greenland air and biota. Environmental Pollution. 196:284-291.

Wang D, Jia H, Hong WJ, Xue X, Sun Y, Li YF, Guo W (2019). Uptake, depuration, bioaccumulation, and selective enrichment of dechlorane plus in common carp (Cyprinus carpio). Environ Sci Pollut Res Int. doi:10.1007/s11356-019-07239-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31865567.

Wang DG, Guo MX, Pei W, Byer JD, Wang Z (2015). Trophic magnification of chlorinated flame retardants and their dechlorinated analogues in a fresh water food web. Chemosphere. 118:293-300.

Wu JP, Chen XY, Si-Kang W, Sun Y, Feng WL, Tao L, Luo XJ, Mai BX (2018). Dechlorane Plus

flame retardant in a contaminated frog species: Biomagnification and isomer-specific transfer from females to their eggs. Chemosphere. 211:218-225.

Wu JP, Zhang Y, Luo XJ, Wang J, Chen SJ, Guan YT, Mai BX (2010). Isomer-specific bioaccumulation and trophic transfer of Dechlorane Plus in the freshwater food web from a highly contaminated site, South China. Environ Sci Technol. 15;44(2):606-11

Yan X, Zheng J, Chen KH, Yang J, Luo XJ, Yu LH, Chen SJ, Mai BX, Yang ZY (2012) Dechlorane Plus in serum from e-waste recycling workers: influence of gender and potential isomer-specific metabolism. Environ. Int. 49, 31–37.

Yu L, Luo X, Zheng X, Zeng Y, Chen D, Wu J, Mai B (2013). Occurrence and biomagnification of organohalogen pollutants in two terrestrial predatory food chains. Chemosphere. 93(3):506-11.

Zhang H, Wang P, Li Y, Shang H, Wang Y, Wang T, Zhang Q, Jiang G (2013) Assessment on the Occupational Exposure of Manufacturing Workers to Dechlorane Plus through Blood and Hair Analysis. Environ. Sci. Technol. 47, 10567−10573.

別添資料 2.2.3-2

デクロランプラスのフィールドデータおける
分析方法及びサンプリングに関する情報整理結果

参考文献	生物種	組織	影響指標	値			サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
				syn-DP	anti-DP	tot-DP						
①Tomy et al., 2007	魚類/動物プランクトン	個体全体	BMF	<0.1-0.6	0.8-11		ウィニペグ湖	2000～2003年	walleye (n　5) burbot (n　5) emerald shiner (n　5) whitefish (n　5) white sucker (n　5) goldeye (n　5) 16.1 zooplankton (n　5)		[抽出] 全ての生物サンプルは、Freshwater Institute（FWI）研究所で処理された。生物試料は、ドライアイスでホモジナイズした後、回収内部標準物質を添加し、加速溶媒抽出（ASE）、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）による脂質の除去、さらにFlorisilによるクリーンアップを行った。 堆積物サンプルはまず凍結乾燥し、GPCを除いて生物サンプルと同じ方法で抽出した。 [分析] ・Agilent 5973 GC-mass selective detectors ・10 m DB-5キャピラリーカラム（膜厚0 25μm、内径0.25mm） ・ウィニペグ湖とオンタリオ湖の抽出液は、それぞれFWIとECで分析。 ・初期温度は90℃に設定、20℃/分で310℃まで昇温し5分間保持。 ・MS分析は、メタンをバッファガスとして用いた電子捕獲式負イオンモードで実施。2つの異性体の分子イオンクラスターの中で支配的なピーク（m/z 651.8，スペクトルは同一）を定量に、2番目に多いピーク（m/z 653.8）を確認に使用。syn-、anti-異性体の保持時間は，それぞれ11.17分と11.42分であった。	・本研究は、ウィニペグ湖とオンタリオ湖の食物網における一部の臭素系難燃剤（BFR）について報告した以前の研究（Law et al.,2006およびTomy et al.,2004）に基づく。 ・詳細なサンプル情報はLaw et al.,2006およびTomy et al.,2004に記載されている。
	ウォールアイ/ホワイトフィッシュ		BMF	0 3	11							
	ウォールアイ/北米産サッカー科の魚(white sucker)		BMF	0 6								
	ウォールアイ/ゴールドアイ		BMF	0.4	0.8							
	ゴールドアイ/動物プランクトン		BMF	<0.1								
	魚類/diporeia (エビ様生物)	個体全体	BMF	0.1-12	0.1-11		オンタリオ湖中央流域の堆積物サンプル	1998年	カナダ環境省（EC）が収集 trout (n　4) smelt (n　4) sculpin (n　4) diporeia (n　3)			
	マス/エールワイフ		BMF	1 0	0.9							
	マス/ワカサギ(smelt)		BMF	12	11							
	マス/タマハゼ(sculpin)		BMF	0.1	0.1							
	タマハゼ(sculpin)/穿孔性端脚類(diporeia)		BMF	0 3	0.2							
②Sun et al., 2015	魚類/カニ	種々の組織	BMF			1 3-11.8	中国南部の珠江デルタ(PRE)にある珠海市の淇澳島(Qi'ao Island)マングローブ自然保護区	2012年11月	・マングローブに生息する生物のうち、ノコギリガザミ（Scylla serrata, MC、n　5）、Chinese black sleepers（Bostrichthys sinensis, CBS、n　6）、ウナギの一種（Odontamblyopus rubicundus, RE、n　6）、ハモ（Muraenesox cinereus, DPC、n　5）を漁網で捕獲。 ・各種の食性についての詳細な情報は、Table S1（Supplementary material）に示した。 ・すべてのサンプルは-20℃の冷蔵庫で保管し、直ちに実験室に移した。生物相サンプルは脱イオン水で洗浄した。筋組織は各種から摘出し、化学分析を行うまで-20℃で保存した。	筋組織等	[抽出] ・Sun et al. (2014a)の手順に従った。 ・筋肉組織を凍結乾燥し、微粉末にして無水硫酸ナトリウムと混合、サロゲート標準物質を添加後、200mLのアセトン/ヘキサン（v/v　1:1）で48時間ソックスレー抽出。 ・抽出液の一部は、脂質含有量の重量測定に使用。別の抽出液は、40gのSX-3 Bio-Beadsを充填したゲル浸透クロマトグラフィーカラムで精製し、さらに、無水硫酸ナトリウム、酸性化シリカ、中性シリカを充填した多層カラムで洗浄した。 ・抽出液を30mLのヘキサン/ジクロロメタン（v/v　1:1）で溶出し、溶出液を穏やかな窒素気流下で乾燥に近い状態まで濃縮し、100μLのイソオクタンで再調製した。 ・内部標準物質（PCB 24, 82, 198, 13C12-PCB 208, 4-Fluoro-BDE 67, 3-Fluoro-BDE 153, BDE 118, 128）を機器分析の前に添加した。 [分析] ・詳細は、Luo et al., 2009記載されている。 ・GC-MS、SIMモードのECNIを用い，DB-XLBキャピラリーカラムで分離して分析。	
	ハモ(*Muraenesox cinereus*)/アミメコギリガザミ(*Scylla serrata*)		BMF			11.8						
	ハモ(*Muraenesox cinereus*)/Chinese black sleepers (*Bostrichthys sinensis*)		BMF			2.92						
	ハモ(*Muraenesox cinereus*)/ウナギの一種(*Odontamblyopus rubicundus*)		BMF			1.27						
	魚類/カニ	種々の組織	TMF			2.31 (有意差なし, p 0.07)						
③Sun et al., 2017	食物網 (魚類、タコ、カニ)	筋肉	BMF			2.3-7.1	南シナ海の宣徳環礁周辺	2014年5月	・海洋生物相として、オウギガニ科の一種（XC, *Etisus dentatus*, n　4）、whiparmオクトパス（WO, *Octopus variabilis*, n　5）、sea snailの一種（SC, *Conus striatus*, n　6）、ブダイの一種（BP, *Chlorurus bowersi*, n　5）、メアジ（BS, *Selar crumenophthalmus*, n　5）、ハモ（PC, *Muraenesox talabonoides*, n　4）を採集。 ・すべての生物相サンプルは、玄徳環礁のサンゴ礁域で地元の漁師が捕獲した。 ・生物相サンプルは、直接低温保存容器に氷を入れて、直ちに実験室に輸送。 ・筋組織は各生物から摘出し、化学分析を行うまで-20℃で保存した。	筋組織等	[抽出] ・抽出方法は、Sun et al., 2016と同様。 ・筋組織を凍結乾燥して微粉末にし、無水硫酸ナトリウムと混合後、サロゲート標準物質を添加し、アセトン/ヘキサン（v/v　1：1）で48時間ソックスレー抽出。 ・抽出液1mLを用いて脂質の重量測定を行った。別の抽出液は、40gのBio-beads SX-3を充填したゲル浸透クロマトグラフィーカラムで精製後、中性シリカ、酸性シリカ、無水硫酸ナトリウムを充填した多層カラムを用いて精製した。抽出液を30mLのヘキサン/ジクロロメタン（v/v　1：1）で溶出し、溶出液を穏やかな窒素気流下で乾燥に近い状態まで濃縮し、100μLのイソオクタンで再調製した。 ・内部標準物質（PCB 24, 82, 198, 4-Fluoro-BDE 67, 3-Fluoro-BDE 153, BDE 118, 128）を機器分析の前に添加した。 [分析] ・詳細は、Luo et al., 2009参照。 ・GC-MS、SIMモードのECNIを用い，DB-XLBカラムで分離して分析。	
	ハモ(*Muraenesox talabonoides*)/whiparmオクトパス(*Octopus variabilis*)		BMF			2.25						
	ハモ(*Muraenesox talabonoides*)/sea snailの一種(*Conus striatus*)		BMF			7.08						
	ハモ(*Muraenesox talabonoides*)/ブダイの一種(*Chlorurus bowersi*)		BMF			5.90						
	ハモ(*Muraenesox talabonoides*)/メアジ(Selar crumenophthalmus)		BMF			4.56						
			BMF			6.47						
④Wu et al., 2018	カエル(筋肉)/昆虫 ヌマガエル (*Rana limnocharis*) 昆虫：ヌマガエルの食餌組成と一致する昆虫 * *サンプリング地域のヌマガエルは、ハチ目 (Hymenoptera)、甲虫目 (Coleoptera)、チョウ目 (Lepidoptera)、ハエ目 (Diptera)、ヨコバイ亜目 (Homoptera) に属する昆虫を主に食べており、その割合は全体の80%超 (Su, 1985)。	筋肉/個体全体	BMF	2.7	1.8	2.1	ヌマガエル (雄32匹、雌22匹)、昆虫：中国南部の電子廃棄物リサイクルサイトの水田 対照サンプルのカエル (雄10匹)：廃棄物リサイクルサイトから北東に約20km離れた場所	2006年	・カエルと昆虫のサンプリングの詳細は、Wu et al. (2009)に記載されている。 ・昆虫は、昆虫アミや昆虫ライトトラップを用いて採取 ・カエルの後脚の筋肉、肝臓、卵を直ちに凍結し、化学分析まで-20℃で保存した。対照のカエルは肝臓のみを使用した。	カエル：筋肉、肝臓、卵	[抽出] ・本研究で使用した抽出液は、PBDEに関する研究で以前使用したものである（Wu et al., 2009）。サンプルの抽出と洗浄に関する詳細な情報はWu et al., 2009に記載されている。 ・昆虫とカエルの組織試料に、2,20,4,40-トリクロロジフェニルエーテル（CDE 99）、13C-PCB 141、13C-BDE 209の内部標準物質を添加し、無水硫酸ナトリウムで粉砕した後、ヘキサンとアセトンの1:1混合溶媒で48時間かけてソックスレー抽出した。 ・残りの抽出液を約2mLに濃縮した後、ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）を用いて脂質を除去した。さらに、多層シリカゲルカラムを用いて、サンプルのクリーンアップと分画を行った。 ・最終的に抽出液を200mLに濃縮し、機器分析の前に内部標準物質としてBDE 118と128を40ngずつ添加した。 [分析] ・DPの同定と定量は、以前の論文（Wu et al., 2013）で報告された方法に若干の変更を加えて実施した。 ・ガスクロマトグラフィー電子捕獲負イオン化質量分析装置（GC-ECNI-MS）（Agilent 7890A GC/5975B MSD）を用いて測定。DB-XLBキャピラリーカラム（長さ30m、直径0 25mm、膜厚0.25mm）を使用。 ・GCオーブンの温度プログラムは、初期温度110～180℃（1分間保持）、8℃/分、240℃（5分間保持）、2℃/分、280℃（15分間保持）、10℃/分に設定。	・本研究では、雌カエルから卵へのDPの移行も調査。母体から卵への移行が確認された。
⑤Kurt-Karakus et al., 2019	魚類/動物プランクトン	個体全体	TMF	1 3	1.1		オンタリオ湖の4つの観測地点（過去の研究（Tomy et al 2004; Houde et al 2008）と同じ場所）	2006年と2008年の7月、および2007年と2008年の9月～10月	・過去の研究（Tomy et al.2004; Houde et al.2008）と同じ方法 ・ネットプランクトン（主に110μm以上の動物プランクトン）：垂直引き網（直径1m）で採集。 ・節足動物アミ類（Mysis relicta）：ネットプランクトンと同じ地点で夜間に垂直に網を曳いて採集。 ・Diaporeia hoyi：Coburg (カナダオンタリオ州) 地点で表皮性のそりを用いて採集。 ・獲物魚（レインボーワカサギ（*Osmerus mordax*）、カジカ（*Cottus cognatus*）、エールワイフ（*Alosa pseudoharengus*）、ハゼ科の一種（*Neogobius melanostomus*）、レイクトラウト（*Salvelinus namaycush*，3-15齢））：オンタリオ湖中央部のナイアガラ・オン・ザ・レイクまたはポートホープ・コーバーグ地区から入手可能なものを使用。 ・魚のホモジネートはそれぞれの魚種ごとに調製した。レイク・トラウトの分析は、個別の魚と、5～30個体の獲物魚のプール・サンプルを用いて行った。動物プランクトン、Diaporeia、アミのサンプルは各サンプリングサイトと採取日ごとに調製されプールされたコンポジットである。		すべての汚染物質の分析は、カナダ環境・気候変動省のカナダ内陸水センターのクリーンルーム（高効率の微粒子阻止フィルター付き空気で陽圧）で行われた。 [抽出] ・生物相のサブサンプルはHydro-Matrixと混合し、ジクロロメタン（DCM）を用いた加圧流体抽出（ASE）で抽出した。さらに、シクロヘキサン：DCM（1：1）でゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)を用いてクリーンアップを行った。 ・GPC抽出液をロータリーエバポレーションで濃縮し、ヘキサンに交換後、8gのシリカゲルを用いてシリカゲルカラムクリーンアップを行った。 ・HOC(halogenated organic compounds)は、ヘキサンおよびヘキサン：DCM（1：1）の2つのフラクションで溶出された。溶出液をイソオクタンに交換し、ガスクロマトグラフィー-電子捕獲マイナスイオン化質量分析法（GC-ECNI-MS）による分析を行った。 ・試料中の脂質の割合は、GPCカラムから得られた脂質画分を乾燥させ、重量を測定することで求めた。 [分析] ・GC-ECNI-MS、HP-5ms（Agilent）またはRtx-1614（Restek）キャピラリーカラム ・GCのオーブン温度とMSの条件はSupplemental Data参照。	・全ての生物を含む構成と比較して、TMFの推定値に最も影響を与えた種は、エールワイフ > プランクトン > ワカサギ > カジカ > アミ > Diaporeia > トラウトの順であった。 ・レイク・トラウトを計算から外すと、いくつかの化学物質のTMF推定値が大きく変化した。 ・獲物生物種の中では、ハゼの除去は他のグループの除去よりも大きくTMF値をシフトさせた。これは、この種のδ13CシグネチャーがPCBsが異なるため、ハゼが他の種とは異なる食物源であることを示唆していると考えられる。

参考文献	生物種	組織	影響指標	値			サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
				syn-DP	anti-DP	tot-DP						
⑥Na et al., 2017	アザラシ/藻類 (計9種) 南極の食物網：アザラシ (Hydrurga leptonx)、トウゾクカモメ (Stercorarius maccormicki)、ペンギン (Sphenisicdae)、タラ (Disssostichuselegineoides)、ヨコエビ (Gammarid)、ヒトデ (Protoreaster nodosus)、カサガイ (Mutulus)、オキアミ (Euhausia superba)、紅藻 (*Palmaria decipien*)	種々の組織	TMF	2.9	3.3	3 0	南極の南西に位置するキングジョージ島にあるフィルデス半島 (フィルデス半島にはいくつかの科学ステーションがあり、海洋生態系は人間活動の影響をわずかに受けていることが示されている (Martins et al.2010; Dauner et al.2015))。	2013年	紅藻 (n　6)：水面下30cm以上で採取。 カサガイ (n　7)、ヒトデ (n　5)、ヨコエビ (n　6)、オキアミ (n　6)、タラ (n　3)：数回のクルーズで、底引き網と中層引き網で採取。 ペンギン（固定化(immobilized)，n　3)、アザラシ (n　3)、トウゾクカモメ (負傷)：2013年1月入手。 すべてのサンプルはアルミホイルで包み、清潔なビニール袋に入れて凍結乾燥させ，分析するまでホモジナイズした。		[抽出] ・試料中の脂質含量は、既報（Wang et al., 1993）のクロロホルム-メタノール抽出法を用いて測定。 ・生物試料を、n-ヘキサンとアセトン（1：1 v/v）50mLを用いて、120℃、10.3 MPaで3サイクル行う加速溶媒抽出法（Dionex ASE 350, USA）で抽出。 ・抽出液を合わせ、ターボエバポレーターを用いて5mLまで濃縮。濃縮液中の脂質を除去するために酸性シリカを使用し、溶媒としてn-ヘキサン20mLとn-ヘキサン/ジクロロメタン（7:3）70mLを使用した多層シリカ/アルミナカラム（活性化シリカゲル2.0g，中性アルミナ4 0g，無水Na2SO4 1cm）を用いて抽出液を洗浄。 ・溶出溶媒は乾燥に近い状態まで蒸発させ、200μLのn-ヘキサンで再調製した。 [分析] ・GC-MS：Agilent 6890 Nガスクロマトグラフィー（GC）、Agilent 5973Imass-selected（MS）、電子捕獲負イオン化モードを用いて分析。DB-5HTキャピラリーカラム（15m× 0 25mm内径，0.1μmフィルム）使用。 ・最初のGCオーブンは80℃に設定、次に20℃/minの速度で180℃に昇温し、5℃/minで250℃に昇温して2分間保持し、最後に30℃/minで310℃に昇温して5分間保持した。	・論文中ではTMFではなく、FWMFs (food web magnification factors) と記載されている。 ・オランダからのコメント（POPRC専門家コメント参照）：「北極圏での種々の結果があり、生物蓄積性について結論を出す前に、取り込みと変換プロセスに関する知識のギャップをさらに調査する必要がある」

別添資料 2.2.3-3

ペルフルオロオクタン酸の POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

ペルフルオロオクタン酸（PFOA）の POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

a) 調査対象

・ペルフルオロオクタン酸（PFOA）のリスクプロファイル[a]（POPRC, 2016a）

・サポート文書[b]（POPRC, 2016b）

・POPRC12 における各国からの事前コメント及び対応文書[c]（POPRC, 2016c）

b) リスクプロファイル概要

64[d]） PFOA は界面活性能力が高く，オクタノール/水において多層を形成するため，log Kow を直接分析することはできない。log Kow 推定値は 5 を上回ったり下回ったりと様々である．しかし，PFOA の物性から，脂質分配ではなくタンパク質による生物蓄積メカニズムが知られており、通常の BCF/BAF 分析では意味がない。このため、log Kow，BCF，BAF は PFOA の生物蓄積性の指標として不適切であることが示されている。

65） PFOA が生体内蓄積基準を満たしているかどうかを評価するために、付属書 D のパラグラフ c）ii および iii に焦点が当てられており、生物濃縮が自然環境で発生することを実証するために、生物濃縮係数（BMF）と栄養倍率係数（TMF）を利用するアプローチが含まれる。 BMF と TMF のアプローチは、それぞれ捕食者と被食者の関係と食物連鎖全体を評価して、物質の流れを評価し、栄養段階を超えて生物拡大が起こるかどうかを実証する。北極圏、カナダ、米国、オランダ、ブラジルにまたがる生態系内の BMF と TMF の両方を評価した多くの研究が、報告値> 1（臨界値）であり、PFOA の生体内蓄積が栄養段階全体で起こっていることを示唆している。

66） PFOA の BMF および TMF を報告した文献をレビューしたところ，BMF（min=0.04; max=125）および TMF（min=0.58; max=13）の範囲が広く，生物濃縮性の指標としての信頼性に懸念があることが示された．これは，**定常状態に達しないこと，摂餌生態の不確実性，前駆体化合物の代謝の影響**など，いくつかの要因の結果であると思われる。BMF と TMF は、厳密に制御された条件下で実施される食餌試験で、測定された排泄物量を考慮して決定することが示唆される。

67） PFOA は界面活性作用と溶解性が高く、魚は鰓を通して PFOA を排泄し、取り込みと生体内蓄積を減少させる可能性がある。これにより、魚を使用した BMF/BAF 試験にみられる低い値が説明される。同様に、食物連鎖内のより高い捕食者が魚種である BMF/TMF 分析の場合、臨界値が 1 を下回る。水生環境内の BCF 値は低くなる傾向がある。水呼吸する動物に基づく研究は、水生環境における生物蓄積基準が満たされていない。

68） 空気呼吸する水生生物の研究は見当たらないが、海洋哺乳類への生体内蓄積の可能性が確認されている。

---

[a] UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2

[b] UNEP/POPS/POPRC.12/INF/5

[c] UNEP/POPS/POPRC.12/INF/6

[d] UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2 文書内の項目番号

捕食者と被食者の関係では BMF が 1.3～125 の範囲であり、食物連鎖では TMF が 1.1～13 の範囲であるため、PFOA が空気呼吸する哺乳類で生物拡大する。魚類以外の種、特に空気呼吸する陸生および鳥類の種では、生物蓄積が起こることが示されている。

70) クマの肝臓からは PFOA が検出され、地衣類、カリブー、オオカミに検出限界値を超える PFOA が存在することが明らかになった。オオカミ/カリブー/地衣類（または植生）の栄養拡大係数は，1.1 から 2.4 の範囲であった。これらの研究において，PFOA が陸上生物種内で生物濃縮する可能性が確認された。

72) PFOA の生体内蓄積の評価は、その物理的特性によって複雑であり、log Kow 、BCF、および BAF アプローチの評価は困難である。魚類は鰓を通じて PFOA を排泄しており、PFOA は水呼吸する動物には蓄積しない。

73) PFOA は、空気呼吸する哺乳類で食物連鎖によって生物濃縮(biomagnify)する。 PFOA は、空気呼吸する水生種の組織でも検出されている。陸生種では、多くの研究で BMF および TMF スコアが 1 より大きいことが示されている。PFOA が空気呼吸哺乳類およびヒトを含む他の陸生種に生物蓄積する証拠がある。

c) 評価指標ごとの情報整理

UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2 (POPRC, 2016a) 及び UNEP/POPS/POPRC.12/INF/5 (POPRC, 2016b) の内容に基づき、収集されたデータを評価指標ごとに整理して表 1 に示した。

表 1　PFOA の生物蓄積性に関する評価指標ごとのデータ概要整理

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	備考
BCF	〈Ulhaq *et al.* 2015〉20-30 〈REACH 制限[e]〉1.8-8.0 〈カナダ評価書[f]〉0.04-27：魚類 〈OECD SIDS〉8：ニジマス 9.4：コイ	–	PFOA はその物理的特性から脂質分配ではなくタンパク質による生物蓄積メカニズムを経ることが知られており、そのため標準的な BCF/BAF を評価する意義は低いとされている。このため、log Kow、BCF、BAF は PFOA の生物蓄積性の指標としては不適切であることが示されている。
BAF	〈REACH 制限〉0.9-266	–	
BMF	[上位捕食者が空気呼吸の種 (air breathing species) の例] 1.8：セイウチ(肝臓)/二枚貝 1.6：イッカク(肝臓)/ホッキョクダラ 2.7：シロイルカ(肝臓)/ホッキョクダラ 1.3：シロイルカ(肝臓)/ニシン(肝臓) 2.2：ホッキョクダラ(肝臓)/海藻 〈REACH 制限〉0.02-7.2 〈Houde *et al.*, 2006〉 >1：バンドウイルカ(肝臓) <1：バンドウイルカ(全頭) 1.3-125：空気呼吸哺乳類 (air-		BMF 及び TMF の範囲が広く、これらの値が生物蓄積性の指標として信頼できるかどうか懸念された。これは、定常状態に達していないこと、被捕食動物の生態が不明であること、前駆物質の代謝の影響など、いくつかの要因によるものと考えられる。

[e] REACH 制限提案文書（ECHA, 2015a）中のデータ
[f] Environment Canada and Health Canada (2012)

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	備考
	breathing mammals) 1.8-13：全被捕食者/バンドウイルカ(全頭) 〈Butt *et al.*, 2008〉 45-125：ワモンアザラシ/ホッキョクグマ 〈Martine van den Heuvel-Greve *et al.*, 2009〉 3.8：ゼニガタアザラシを頂点とする底生生物食物網 23：ゼニガタアザラシを頂点とする海洋生物食物網 0.03-31：オランダ河口域の他の種		
TMF	〈REACH 制限〉0.3-0.58：水生魚介類の食物網 〈Houde *et al*, 2006〉1.1-13：空気呼吸哺乳類 (air-breathing mammals) 〈Kelly *et al.*, 2009〉3.28：海洋食物網（大型藻類、二枚貝、魚類、ウミガモ、シロイルカ)	〈Martin *et al.*, 2004; Müller *et al.*, 2011〉 1.1-2.4：オオカミ/カリブー/地衣類	BMF 及び TMF の範囲が広く、これらの値が生物蓄積性の指標として信頼できるかどうか懸念された。これは、定常状態に達していないこと、被捕食動物の生態が不明であること、前駆物質の代謝の影響など、いくつかの要因によるものと考えられる。
その他	−	推定排泄半減期：236 日 (肥育豚) [検出事例] 6.5-118 ng/g (セグロカモメの卵) 3-13 ng/g (カナダのクマの肝臓)	

d) 生物蓄積性評価概要

PFOA に関する生物蓄積性評価の概要について UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2（POPRC, 2016a）よりまとめの記述を次に示した。

- PFOA の生物蓄積性の評価は、その物理的特性によって複雑であり、log K_{OW}、BCF 及び BAF アプローチの評価を困難にしている。ストックホルム条約の基準に従えば、PFOA は水呼吸の生物には蓄積しない。これは、魚類がエラを通して PFOA を処理及び排泄することで説明できる。
- PFOA は空気呼吸の哺乳類で生物濃縮（biomagnify）する。PFOA は空気呼吸の水生生物の体組織内で検出されている。陸生種では PFOA の存在が容易に検出され、多くの研究で BMF と TMF が 1 以上であることが示されている。PFOA は空気呼吸の哺乳類やヒトを含むその他の陸生種で生物蓄積するという証拠がある（ヒトへのばく露については 2.3.2 項を参照）。

e) 影響指標ごとのデータ整理

UNEP/POPS/POPRC.12/INF/5（POPRC, 2016b）及び f）において調査した元文献の情報に基づいて影響指標ごとのデータを次に整理した。特に生物蓄積性評価に用いられている（リスクプロファイルのとりまとめに載っている）フィールドデータを中心に原著文献を入手し、分析方法やサンプリングに関する情報を確認した。別添資料 2.2.3-4 にて詳細確認の対象としたデータは各表の参考文献欄に丸数字を付与し、f）項にその内容を示す。

e-1) BMF

表 2 PFOA の水生生物の BMF

生物種	組織	BMF	参考文献※1
セイウチ/二枚貝	肝臓/－	1.8	Tomy *et al.*, 2004①, 2009②
イッカク/ホッキョクダラ	肝臓/－	1.6	
シロイルカ/ホッキョクダラ	肝臓/－	2.7	
シロイルカ/ニシン	肝臓/肝臓	1.3	
ホッキョクダラ/海洋性カイアシ類	肝臓/－	2.2	
バンドウイルカ	肝臓	>1	Houde *et al.*, 2006③
バンドウイルカ	全頭	<1	
空気呼吸哺乳類（air-breathing mammals）		1.3-125	
バンドウイルカ/被捕食者	全頭/個体全体	1.8-13	
ワモンアザラシ/ホッキョクグマ		45-125	Butt *et al.*, 2008④
ゼニガタアザラシを頂点とする底生生物食物網		3.8	Martine van den Heuvel-Greve *et al.*, 2009⑤
ゼニガタアザラシを頂点とす		23	

生物種	組織	BMF	参考文献※1
る海洋生物食物網			
オランダ河口域の他の種		0.03-31	

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-4 における「参考文献」の丸数字に対応

e-2) TMF

表 2 PFOA の水生生物の TMF

生物種	組織	TMF	参考文献※1
空気呼吸哺乳類 (air-breathing mammals)		1.1-13	Houde *et al*., 2006③
海洋食物網 (大型藻類、二枚貝、魚類、ウミガモ、シロイルカ)		3.28	Kelly *et al.*, 2009⑥

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-4 における「参考文献」の丸数字に対応

表 3 PFOA の陸生生物の TMF

生物種	組織	TMF	参考文献※1
オオカミ/カリブー/地衣類		1.1-2.4	Martin *et al.*, 2004⑦; Müller *et al.*, 2011⑧

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-4 における「参考文献」の丸数字に対応

e-3) その他の指標

表 4 PFOA の蓄積性に関するモニタリングデータ等

生物種	組織	指標	参考文献※1
肥育豚	血漿、脂肪、筋肉組織、肝臓、腎臓	推定排泄半減期：236 日	Numata *et al.*, 2014⑨
セグロカモメ	卵	PFOA 濃度：6.5-118 ng/g	Rüdel *et al.*, 2011⑩
カナダのクマ	肝臓	PFOA 濃度：3-13 ng/g	Martin *et al.*, 2004⑪

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-4 における「参考文献」の丸数字に対応

f) 原著文献の情報整理

e) 項において収集した情報で魚類以外の生物を用いたフィールドデータの原著文献を入手し、

・分析方法の記載があるか

・サンプリングに関する記載があるか

を確認した。これらの事項は有識者等によって、データの信頼性確認の際に確認すべきである指摘されたものである。確認した結果を表 5 に示す。また、確認された情報の詳細については、別添資料 2.2.3-4 に示す。

原著文献が学会要旨であった例やリスクプロファイルにて引用されている文献に当該データが記載されていない例を除き、いずれのデータにおいても前処理方法や抽出方法、分析機器、標準物質の使用に関する分析方法の記載は確認されていた。一部に生物のサンプリング方法が報告されていない例があったが、サンプリングされた生物種及びその数は報告されており、ほとんどの事例において n=3 以上が確保されていた。

以上から、信頼性を確認する際のポイントなる点の情報は報告されていることが明らかになり、リスクプロファイルにおいても評価されているものと推察される。

表 7 PFOA のフィールドデータおける分析方法、サンプリングに関する記載の有無

文献	生物種	影響指標	分析方法の記載 前処理（抽出等）、分析機器、標準物質の使用について ○：記載あり △：記載不十分	サンプリングに関する記載 サンプリング生物種、サンプリング数、サンプリング方法について ○：記載あり △：記載不十分
①Tomy *et al.*, 2004	セイウチ/二枚貝 イッカク/ホッキョクダラ シロイルカ/ホッキョクダラ	BMF	○	○
②Tomy *et al.*, 2009	シロイルカ/ニシン ホッキョクダラ/海洋性カイアシ類	BMF	○	△：一部のサンプリング方法不明
③Houde *et al.*, 2006	バンドウイルカ 空気呼吸哺乳類（air-breathing mammals) バンドウイルカ/被捕食者（魚類、動物プランクトン)	BMF/TMF	○	○
④Butt *et al.*, 2008	ホッキョクグマ/ワモンアザラシ	BMF	○	○
⑤Martine van den Heuvel-Greve *et al.*, 2009	ゼニガタアザラシを頂点とする底生生物食物網 ゼニガタアザラシを頂点とする海洋生物食物網 オランダ河口域の他の種	BMF	×（引用原著は学会要旨のため）	×（引用原著は学会要旨のため）
⑥Kelly *et al.*, 2009	カナダ北極圏海洋食物網（大型藻類、二枚	TMF	○	○

文献	生物種	影響指標	分析方法の記載 前処理（抽出等）、分析機器、標準物質の使用について ○：記載あり △：記載不十分	サンプリングに関する記載 サンプリング生物種、サンプリング数、サンプリング方法について ○：記載あり △：記載不十分
	貝、魚類、ウミガモ、海洋哺乳類（シロイルカ、ワモンアザラシ))			
⑦Martin *et al.*, 2004	オオカミ/カリブー/地衣類	TMF	- (TMF のデータ記載なし)※	- (TMF のデータ記載なし)
⑧Müller *et al.*, 2011	オオカミ/カリブー/地衣類 (or 植物)	TMF	○	○
⑨Numata *et al.*, 2014	肥育豚	推定排泄半減期	○	○
⑩Rüdel *et al.*, 2011	セグロカモメ	PFOA濃度	○	○
⑪Martin *et al.*, 2004	カナダのクマ（ホッキョクグマ）	PFOA濃度	○	○

※表 3 から Müller *et al.*, 2011 にて報告されている情報と推察される。

g）ペンタデカフルオロオクタン酸（PFOA）、その塩および PFOA 関連化合物の POPRC 12 の質疑応答文書 （蓄積性評価）の概要

ペンタデカフルオロオクタン酸（PFOA）、その塩及び PFOA 関連化合物のリスクプロファイルの草案に関する質疑応答文書に示された各国のコメントと回答（対応）のうち、蓄積性評価に関連する項目を抜粋して日本語訳を付与した。各コメント原文（英語）の上行に日本語訳を示した。

コメント国等	**パラグラフ**	**ペンタデカフルオロオクタン酸（PFOA）、その塩およびPFOA関連化合物に関するリスクプロファイルへのコメント**	**対応**
フルオロカウンシル	63	関連する文章: “(Vestergren and Cousins 2009; Fromme *et al.*, 2009; Christensen *et al.*, 2016; Health Canada 2013; Gao *et al.* 2015).” コメント: 1999 年に開始され、現在も継続している米国の米国疾病予防管理センター（CDC）による大規模なモニタリングプログラムへの言及を検討してほしい。2015 年 2 月発表のデータは、レポートにまとめられている。: http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf	修正した。その他の情報は、INF 文書にも記載されている。
		Relevant text: “(Vestergren and Cousins 2009; Fromme *et al.*, 2009; Christensen *et al.*, 2016; Health Canada 2013; Gao *et al.* 2015).” Comments: Please consider including a reference to the large scale monitoring program by the U.S. Center for Disease Control and Prevention (CDC) in the USA that started in 1999 and is still ongoing. February 2015 released data are summarized in a report: http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf	Edited. Additional information can also be found in the INF-document.
フルオロカウンシル FluoroCouncil		関連する文章: “(Health Canada, 2013)” コメント: カナダの First Nation Biomonitoring Progam からの情報を含めることを検討してほしい。: Stuart Wuttke, Elsa LaCorte, Diego Garcia, and Maria Ooi. First Nations Biomonitoring Initiative: National Results (2011). Assembly of First Nations, 2013 http://www.afn.ca/uploads/files/afn_fnbi_en.pdf	修正した。その他の情報は、INF 文書にも記載されている。

コメント国等	パラグラフ	ペンタデカフルオロオクタン酸（PFOA）、その塩およびPFOA関連化合物に関するリスクプロファイルへのコメント	対応
		Relevant text: "(Health Canada, 2013)" Comments: Please consider including information from a First Nation Biomonitoring Progam in Canada: Stuart Wuttke, Elsa LaCorte, Diego Garcia, and Maria Ooi. First Nations Biomonitoring Initiative: National Results (2011). Assembly of First Nations, 2013 http://www.afn.ca/uploads/files/afn_fnbi_en.pdf	Edited. Additional information can also be found in the INF-document.
イヌイット周極評議会 Inuit Circumpolar Council	63	「Quebec, Canada」（6 行目）の後に「and in people throughout the circumpolar Arctic」を追加し、(AMAP, 2016) を (AMAP, 2015) に変更することを提案する。 コメント: AMAP Human Health Assessment (2015) の 22 ページの記述、「パーフルオロオクタン酸(PFOA)とパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS) は北極全域で検出され、他の POPs と比較してこれらのレベルは上昇していた」を反映させてほしい。	修正した。意見は本パラグラフに反映されている。
		Proposal to add "and in people throughout the circumpolar Arctic" after "Quebec, Canada" (Line 6) and change (AMAP, 2016) to (AMAP, 2015). Comment: Please reflect the statement of the AMAP Human Health Assessment (2015) from page 22: "Levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) were found throughout the Arctic and were elevated compared to other POPs."	Edited. Statement is now reflected in this para.
POPRC メンバー	59	関連する文章: PFOA は界面活性剤としての性能高く、溶解性が高いため、魚はエラから PFOA を排泄することが可能であり、取り込みや生物蓄積が減少すると考えられる。（Because of the high surfactant capacity and solubility of PFOA, it is possible for fish to excrete PFOA through the gills leading to reduced uptake and bioaccumulation.） コメント: この記述に適切な参考文献を追加してください。エラに関する唯一の科学的情報は、ECHA 2013 の文書で、「生物蓄積性物質に関する REACH 付属書 XIII で提案されている数値基準は、PFOA では満たされていない。水溶性が高いため、PFOA はエラの透過によって速やかに排泄される可能	文章を修正した。

コメント国等	パラグラフ	ペンタデカフルオロオクタン酸（PFOA）、その塩およびPFOA関連化合物に関するリスクプロファイルへのコメント	対応
		性がある」とされている。Vierke 2012 では、「生物濃縮データの評価において、PFOA の高い水溶性が、魚類の高い水処理能力で促進されるエラの透過による PFOA の効果的な排泄の理由であると考えられる」としている。 おそらく Martin 2003a が参考にされると思うが、本文献では PFOA のエラからの排泄は Discussion でのみ扱われている。「魚類では，エラのラメラ状の血液－水界面が、非代謝性の水性異性物質の主要なクリアランス（および取り込み）経路である[34]。言い換えれば、魚のエラは、鳥類、陸生生物、海洋哺乳類が持っていない PFA の付加的な排泄機構を提供している。」 Martin 2003b:「ペルフルオロ酸はエラでも検出された。これは、界面活性剤[15]を含む他の異生物[13]で判明しているように、ここが取り込み、脱着、あるいはその両方の場所であることを示唆している。」 したがって、「可能性がある（it is possible）」という表現ではなく「魚がPFOを排泄する可能性がある（fish possibly excrete PFOA through the gills）」という表現を用いることを提案する。	
		Relevant text: Because of the high surfactant capacity and solubility of PFOA, it is possible for fish to excrete PFOA through the gills leading to reduced uptake and bioaccumulation. Comment: Please add proper reference for this statement.The only scientific information I could find on the gills is the ECHA 2013 document which states “The numeric criterion as suggested in REACH Annex XIII for a bioaccumulative substance is not fulfilled for PFOA. Due to its notable water solubility, PFOA might quickly be excreted via gill permeation.” And Vierke 2012, which state “For assessing the bioconcentration data the high water solubility of PFOA could be the reason for the effective excretion of PFOA by fish via gill permeation, facilitated by high water throughput.” Probably Martin 2003a will be used as reference, but this publication handles PFOA excretion through the gills only in the discussion: “For fish, the lamellar blood–water interface of the gills is the	The sentence has been revised.

コメント国等	パラグラフ	ペンタデカフルオロオクタン酸（PFOA）、その塩およびPFOA関連化合物に関するリスクプロファイルへのコメント	対応
		major route of clearance (and uptake) of nonmetabolizing waterborne xenobiotics [34]. In other words, fish gills provide an additional mode of elimination for PFAs that birds, terrestrial organisms, and marine mammals do not possess." Martin 2003b: "Perfluorinated acids also were detectable in the gills, suggesting that this was the site of uptake, depuration, or both, as has been determined for other xenobiotics [13], including surfactants [15]. I would thus propose not to use the words "it is possible.." but to use: "fish possibly excrete PFOA through the gills…."	
POPRC メンバー POPRC member	陸生生物における生物濃縮性試験（ヒトを含む） Bioconcentration studies in terrestrial organisms (including humans)	陸生生物では、bioconcentrate ではなく、bioaccumulate される。	タイトルを"Bioconcentration studies…" から "Bioaccumulation studies…"に変更した。
		Terrestrial do not bioconcentrate, they bioaccumulate.	The title has been revised from "Bioconcentration studies…" to "Bioaccumulation studies…"

[引用文献[g]]

Butt *et al.*, 2008. Spatial trends of perfluoroalkyl compounds in ringed seals (Phoca hispida) from the Canadian Arctic. Environ Toxicol Chem 27:542–53.

Houde *et al.*, 2006. Biomagnification of perfluoroalkyl compounds in the bottlenose dolphin (Tursiops truncatus) food web. Environ Sci Technol 40:4138-44.

Kelly *et al.*, 2009. Perfluoroalkyl contaminants in an Arctic marine food web: trophic magnification and wildlife exposure. Environ Sci Technol 43:4037–43.

Martin *et al.*, 2004. Identification of long-chain perfluorinated acids in biota from the Canadian Arctic. Environ Sci Technol 38:373–80.

Müller *et al.*, 2011. Biomagnification of perfluorinated compounds in a remote terrestrial food chain: Lichen-Caribou-wolf. Environ Sci Technol 45:8665-73.

Numata *et al.*, 2014. Toxicokinetics of seven perfluoroalkyl sulfonic and carboxylic acids in pigs fed a contaminated diet. J Agric Food Chem 62:6861-70.

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2016a) Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its twelfth meeting. Addendum. Risk profile on pentadecafluorooctanoic acid (CAS No: 335-67-1, PFOA, perfluorooctanoic acid), its salts and PFOA-related compounds. (UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2)

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2016b) Additional information related to the draft risk profile on pentadecafluorooctanoic acid (CAS No: 335-67-1, PFOA, perfluorooctanoic acid), its salts and PFOA-related compounds. (UNEP/POPS/POPRC.12/INF/5)

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2016c) Comments and responses relating to the draft risk profile on pentadecafluorooctanoic acid (CAS No: 335-67-1, PFOA, perfluorooctanoic acid), its salts and PFOA-related compounds. (UNEP/POPS/POPRC.12/INF/6)

Rüdel *et al.*, 2011. Survey of patterns, levels, and trends of perfluorinated compounds in aquatic organisms and bird eggs from representative German ecosystems. Environ Sci Pollut Res Int 18:1457-70.

Tomy *et al.*, 2004. Fluorinated organic compounds in an eastern Arctic marine food web. Environ Sci Technol 38:6475–81.

Tomy *et al.*, 2009. Trophodynamics of some PFCs and BFRs in a western Canadian Arctic marine food web. Environ Sci Technol 43:4076-81.

Ulhaq *et al*. (2015) Tissue uptake, distribution and elimination of 14C-PFOA in zebrafish (Danio rerio). Aquat. Toxicol. 163:148-57.

Van den Heuvel-Greve *et al.*, 2009. Bioaccumulation of perfluorinated compounds in a harbour

[g] UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.2 (2016 年) より引用

seal food web of the Westerschelde, the Netherlands: a field study. Présentation d’affiche lors de la SETAC North America. 30th Annual Meeting, Nouvelle-Orléans (LA). Long-chain perfluorinated compounds (PFOS/PFDA/PFOA) in juvenile chickens.

別添資料 2.2.3-4

PFOA のフィールドデータおける
分析方法及びサンプリングに関する情報整理結果

参考文献	生物種	組織	影響指標	値	サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
①Tomy et al., 2004	セイウチ/二枚貝	肝臓/個体全体	BMF	1.8	セイウチ：ケープドーセット (Cape Dorset) 二枚貝：フロビッシャー湾	セイウチ：1998年 二枚貝：2002年	セイウチ：水産海洋省の採集プログラムで自給自足のための狩猟の一環として入手(n 5) 二枚貝：ダイバーが採取 (n 5)	セイウチ：肝組織 二枚貝：個体全体ホモジネート	[抽出] Hansen et al.(2001) の方法に若干修正を加えた方法。抽出の前に、サンプルとブランクに500pg（100pg/μL溶液を5 μL）の回収内部標準（RIS）であるPFBSを加え、回収効率をモニターした。PFOA濃度はPFBS回収率で補正。 [分析] ・LC/MS/MS、グラジエント分析 (移動相A：水、移動相B：メタノール)、Supelcosil C8 分析カラム、トリプル四重極型質量分析計 ・2種類のブランク（装置ブランク、抽出ブランク）使用 ・平均回収率：104±6% ・検出限界 (MDL)：0.2 ng/g (MDL以下の場合、平均濃度の計算では、MDL/2の濃度とした。)	
	イッカク/ホッキョクダラ	肝臓/個体全体	BMF	1.6	イッカク：グリスフィヨルド (Grise Fiord) ホッキョクダラ：デービス海峡	イッカク：2000年 ホッキョクダラ：2000年	イッカク：水産海洋省の採集プログラムで自給自足のための狩猟の一環として入手(n 5) ホッキョクダラ：網漁 (trawling)(n 6)	イッカク：肝組織 ホッキョクダラ：個体全体ホモジネート		
	シロイルカ/ホッキョクダラ	肝臓/個体全体	BMF	2.7	シロイルカ：イカルイト近郊のフロビッシャー湾 (Frobisher Bay near Iqaluit) ホッキョクダラ：デービス海峡	シロイルカ：1996年 ホッキョクダラ：2000年	シロイルカ：水産海洋省の採集プログラムで自給自足のための狩猟の一環として入手(n 5) ホッキョクダラ：網漁 (trawling)(n 6)	シロイルカ：肝組織 ホッキョクダラ：個体全体ホモジネート		
②Tomy et al., 2009	シロイルカ/ニシン	肝臓/肝臓	BMF	1.3	シロイルカ：ヘンドリクソン島 (Hendrickson Island) ニシン：マッケンジー棚 (Mackenzie Shelf)	シロイルカ：2007年 ニシン：2004年、2005年	カナダの水産海洋省に保管されているサンプル。 シロイルカ：野外で採取された組織サンプルは、別々のWhirlPakバッグに入れられ、氷上で研究所に運ばれ、-30℃の冷凍庫に移された。(n 10) ニシン：記載なし (n 10)	シロイルカ：肝臓 ニシン：肝臓	[抽出とクリーンアップ] 海産哺乳類のサンプル（～1g）をポリプロピレン製試験管（15mL）に入れ，Polytronハンドブレンダーを用いて抽出。抽出溶媒は、ヘキサン：DCM：アセトン（45：45：10）の3次溶媒系を使用。組織はまず、回収内部標準と同位体内部標準として$^{13}C_{12}$-BDE-209をスパイクし、溶媒（5mL）中で2分間ブレンドした。サンプルをボルテックス（5分間）、自動シェーカーを用いて振とう（10分間）した後、5,000gで10分間遠心分離し、上澄み液を除去して残った組織をさらに2回抽出。合わせた抽出液（15mL）を窒素の穏やかな流れ（UHP）で減容し、脂質をまず重量測定し、次にゲルパーミエーションクロマトグラフィーで除去。さらにFlorisilを固定相とした吸着クロマトグラフィーでクリーンアップを行った。残りの生物相サンプルは、まずブレンダーでドライアイスホモジナイズした後、CO2の昇華のために-20ºCの冷凍庫で一晩保存。解凍した組織を秤量し、ペレット状の珪藻土と混合し、Tomyら（2008）に記載されている促進溶媒抽出法を用いて抽出。Florisilの後、サンプルには既知量の機器性能内部標準物質をスパイクした。 [分析] ・HPLC/MS/MS ・Discovery C18分析カラム（5.0 cm × 2.1 mm i.d., 5 μm particle size; Supelco, Oakville, ON, Canada）を用いたHPLCで分離。すべての分析はAgilent 1100シリーズHPLCシステムを使用。移動相システムは、水とメタノールで構成され、移動相の流速は300 μL/min、サンプル注入量は2 μL。グラジエントは、20%のメタノールから開始し、9.5分で95%まで上昇、2分間保持した。その後、5分で移動相組成を開始条件に戻した。ランとランの間に5分間、カラムを平衡化させた。 ・検出は、Sciex API 2000トリプル四重極型質量分析計を用いて、多重反応モニタリングを用いた負イオンESモードで実施。	
	ホッキョクダラ/海洋性カイアシ類	肝臓/個体全体	BMF	2.2	ホッキョクダラ：アムンゼン湾 (Amundsen Gulf) 海洋性カイアシ類：ボフォート海東部 (eastern Beaufort Sea)、アムンゼン湾 (Amundsen Gulf)	ホッキョクダラ：2004年、2005年 海洋性カイアシ類：2004年	カナダの水産海洋省に保管されているサンプル。 ホッキョクダラ：記載なし (n 10) 海洋性カイアシ類：記載なし(n 2)	ホッキョクダラ：肝臓 海洋性カイアシ類：個体全体		
③Houde et al., 2006	バンドウイルカ	肝臓	BMF	>1						原著に該当データが見当たらない。
	バンドウイルカ	全頭	BMF	<1						
	空気呼吸哺乳類 (air-breathing mammals)		BMF	1.3-152						
	バンドウイルカ/被捕食者(魚類、動物プランクトン)	全頭(推定濃度)/個体全体	BMF	1.8-13	チャールストン港 (サウスカロライナ州) とその支流、ストノ川河口付近：海水(n 18)、表層堆積物(surface sediment)(n 17)、アトランティッククローク(Micropogonias undulatus)(n 8)、ピンフィッシュ(Lagodon rhomboides)(n 4)、レッドドラム(Sciaenops ocellatus)(n 8)、スポットフィッシュ(Leiostomus xan- thurus)(n 10)、スポテッドシートラウト(Cynoscion nebulosus)(n 11)、ボラ(Mugil cephalus)、バンドウイルカ(n 24) サラソタ湾 (フロリダ州)：海水(n 10)、表面堆積物(surface sediment)(n 8)、動物プランクトン(n 3)、シープヘッド(Archo sargus probatocephalus)(n 3)、ピッグフィッシュ(Orthopristis chrysoptera)(n 10)、ピンフィッシュ(n 8)、ボラ、スポテッドシートラウト(n 8)、バンドウイルカ(n 12)	海水：2004年 表層堆積物：2004年 動物プランクトン：2004年 魚類(チャールストン)：2002年~2003年 魚類(サラソタ湾):2004年 バンドウイルカ：2004年	海水：4Lのポリプロピレン(PP)ボトルを用いて採取。ボトルは0.2-0.5mの水に浸し、キャップを外して水を入れた後、水中で再びキャップをした。海水サンプルは分析するまで4℃で保管。 表層堆積物：サラソタではPonarグラブサンプラー、チャールストンではYoung (modified vanVeen)グラブサンプラーを用いて堆積物サンプルを採取。サンプルはPPボトルに移し、4℃で保存。 廃水処理場の排水(WWTP)：チャールストン地域の4つの異なる施設で、24時間コンポジット(1時間毎に採取したサンプルをプールしたもの)をPPボトルに採取。 動物プランクトン：100μmメッシュサイズの網を用いた網漁(trawling)で採取し、50mLのPPチューブに移して-20℃で保管。サンプルの凍結により、動物プランクトンの種の同定はできなかった。 魚類：チャールストンでは、トランメルネットで捕獲。サラソタ湾では、まき網で捕獲。魚の重さ、体長を測定し、均質化し、分析までPP容器に入れて-20°Cで保管。 バンドウイルカ：イルカの血漿、皮膚、歯は、2004年の夏に行われた捕獲解放イベント(capture-release events)中に採取。サラソタ湾のイルカの血漿中のPFC濃度は、以前報告されている（18）。サラソタ湾とチャールストンで最近死亡したバンドウイルカの剖検時に、イルカの組織サンプル（肝臓、腎臓、筋肉、肺、心臓、甲状腺、胸腺など）をPPバッグやバイアルに入れて採取。サラソタ湾では、座礁したバンドウイルカから採取した肝臓と腎臓のサンプルを追加で入手。イルカの組織サンプルは分析するまで-20℃で保存。	魚類：個体全体ホモジネート 動物プランクトン：個体全体ホモジネート イルカ：血漿、肝臓、腎臓、筋肉、肺、心臓、甲状腺、胸腺	[海水の抽出] Oasis HLB カートリッジ（容量 20 mL、1 g）を使用。10 mLのメタノールと10 mLのMilliQ水でコンディショニングした後、質量ラベル付きのPFOAを添加。海水サンプル（300 mL）を1 mL/分でカートリッジに通し、5 mLのMilliQ水に溶かした40%メタノールで洗浄した後、乾燥するまでポンプで通した。分析物は10 mLのメタノールで溶出した。得られた抽出物をN2気流下で蒸発させて乾燥させ、1 mLのメタノールで再構成し、0.2 μmフィルターでろ過し、分析用のPPバイアルに移した。 [堆積物、動物プランクトン、魚類、イルカのサンプル抽出] 堆積物（10g）、動物プランクトン（1g）、魚類のホモジネート（1g）、イルカの組織ホモジネート（1～1.5g）、イルカの血漿（1～1.5g）から、イオンペア法（15）を用いて化学物質を抽出。試料には、質量ラベル付き内部標準物質（$^{13}C_8$PFOA：分析時に入手可能な唯一の質量ラベル付き標準物質）、Na2CO3，およびイオンペアリング剤を加えた。サンプルはMTBEで抽出し、乾燥させた後、100%メタノールで希釈してボルテックスし、0.2μmのナイロンフィルターでろ過し、分析用のPPバイアルに入れた。また、試料採取、輸送、保管時の汚染の可能性を監視するためにきれいな脱イオン水を現場の沈殿物および血漿採取装置で処理し、フィールドブランクとして分析した。実験室では、分析した各バッチのサンプルについて脱イオン水で2つのメソッドブランクを作成した。 [分析] ・HPLC/MS/MS ・魚類とイルカの血漿：負イオンターボエレクトロスプレーAPI2000（Applied biosystems-MDS Sciex）を使用。 ・水、堆積物、動物プランクトン：PFCAの検出限界を向上させるため、テフロン部品を取り除いたAgilent社製ポンプを用いて、負イオンターボエレクトロスプレーAPI4000を使用。 ・データ取得は、親イオンと娘イオンを最適化するためのMRM（Multiple Reaction Moni-Toring）法を用いたタンデム質量分析法で行った。 ・肺、筋肉、胸腺、甲状腺、心臓の平均13C2PFOA回収率は、それぞれ85%、97%、72%、88%、46%。	・本文献で算出されているBMFは、獲物全体のホモジネートとイルカの全身負荷(whole body burden)推定濃度を用いて算出したBMF ・組織や血漿で検出された濃度を全身に外挿するには、動物の全体重、臓器重量、血液・血漿量がわかれば可能である。これらのデータに基づいて、全臓器及び全血漿量（計算方法は下記）の濃度を推定した。すべての臓器におけるPFCの合計を算出し（ng）、動物の体格に合わせて調整した（ng/g）。 ・全血漿量の計算は、文献にあるバンドウイルカの血漿量の情報（約40mL/kgと推定）(30)と、各地点で測定したPFC血漿濃度の平均値に基づいて行った。
	空気呼吸哺乳類 (air-breathing mammals)	イルカの血漿及び全身	TMF	1.1-13						・TMFは、チャールストンのバンドウイルカ（血漿ベースと全身ベース）について算出したものと、イッカク及びシロイルカの全身負荷推定濃度を用いて北極の食物網におけるTMFを算出したものとある。RPではこれらが区別されていない。
④Butt et al., 2008	ホッキョクグマ/ワモンアザラシ	ワモンアザラシ/肝臓 ホッキョクグマ/肝臓	BMF	45-125	ワモンアザラシ：カナダ北極圏の11地点 (Inukjuak、Pangnirtung、Grise Fjord、Gjoa Haven、Pond Inlet、Arctic Bay、Sachs Harbor、Qikiqtarjuaq、Nain、Arviat、Resolute Bay) ホッキョクグマ：平均濃度は、Smithwick5[15]から引用。Smithwick5[15]によって定義された以下のホッキョクグマのサンプリング場所は、ワモンアザラシの個体群と関連していた。ノースウェストテリトリーのホッキョクグマとSachs Harborのワモンアザラシ（ボーフォート海南東部）、サウスハドソン湾のホッキョクグマとArviatのワモンアザラシ（ハドソン湾）、サウスバフィン島のホッキョクグマとPangnirtung、Qikiqtarjuaq、Nainのワモンアザラシ（サウスバフィン島とラブラドール）、高緯度のホッキョクグマとResolute Bay、Arctic Bay、Pond Inlet、Grise Fjordのワモンアザラシ。	ワモンアザラシ：Inukjuak (2002)、Pangnirtung (2002)、Grise Fjord (2003)、Gjoa Haven (2004)、Pond Inlet (2004)、Arctic Bay (2004)、Sachs Harbor (2005)、Qikiqtarjuaq (2005)、Nain (2005)、Arviat (2005)、Resolute Bay (2005)	ワモンアザラシ：地元の自給自足の狩猟者と捕獲者が、カナダ北極圏の11カ所で毎年行われる狩猟の際に採取したもの。すべての個体は、毎年4月から6月にかけて行われる春の狩猟で採取。各地点で肝臓サンプル10個。	ワモンアザラシ：肝臓	[抽出] Hansen5[27]のイオンペア法と同様の方法で抽出したが、別の文献[13,28]に記載されているようにフルオロリルベントによるクリーンアップ工程を追加した。つまり、メチルtert-ブチルエーテル抽出液を窒素ガスで約0.5 mlまで減容した後、同量のヘキサフルオロプロパノールを加え、析出した成分をろ過して除去。メチルtert-ブチルエーテルとヘキサフルオロプロパノールの混合液を蒸発させて乾燥させ、500μLのメタノールで再構成した。^{13}C質量ラベル付き内部標準物質を機器分析の直前に添加した。 [分析] ・LC/MS/MS ・分析物は、API 4000 Q Trapを用いて検出し、Agilent 1100オートサンプラー（注入量10μL，流速300μL/min）を用いてサンプルを注入。クロマトグラフィーは、ACE C18カラムにC18ガードカートリッジを先行させ、カラムオーブン温度を30℃に設定して行った。	・地域ベースのホッキョクグマ/アザラシのBMFは、肝臓ベースのPFC濃度を用いて、類似した位置にあるサンプル採取地点から算出。 ・GjoaHavenとInukjuakのワモンアザラシは、いくつかのPFCの濃度が異常に高かったため、BMFと地域のPFCレベルの計算から除外された。 ・Smithwick5[15]が定義したように、ワモンアザラシの個体群を、対応する類似の位置にあるホッキョクグマの個体群とグループ化することで、地域ベースのBMFを算出。
⑤Martine van den Heuvel-Greve et al., 2009	ゼニガタアザラシを頂点とする底生生物食物網		BMF	3.8	オランダ 西スヘルデ	2008年				原著は学会アブストラクト
	ゼニガタアザラシを頂点とする海洋生物食物網		BMF	23	オランダ 西スヘルデ	2008年				
	オランダ河口域の他の種		BMF	0.03-31	オランダ 西スヘルデ河口域	2008年				

参考文献	生物種	組織	影響指標	値	サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
⑥Kelly et al., 2009	カナダ北極圏海洋食物網（大型藻類、二枚貝、魚類、ウミガモ、海洋哺乳類（シロイルカ、ワモンアザラシ))		TMF	3.28	カナダ北東部ハドソン湾の東部海岸線	1999年～2003年の5月～9月	海底堆積物(n　9)：水深25～80メートルの場所で、petit ponar grabを用いて採取 海洋生物（地衣類、大型藻類(n　6)、二枚貝、魚類(ホッキョクダラ(n　3)、カラフトシシャモ(n　5)、カジカ)、ウミガモ(ケワタガモ(n　4))、海洋哺乳類（シロイルカ(n 2-13)、ワモンアザラシ)）：胃内容物、肝臓、筋肉、脂身、乳など、ウミガモと海洋哺乳類の組織サンプルは、ケベック州北部のイヌイット狩りの一環として採取された。シロイルカのサンプルは、ハドソン湾東部のシロイルカの夏の生息地であるナスポカ川の河口とイヌイットの村ウミウシャクの近くで、夏の狩りの際に採取された。ワモンアザラシとウミガモのサンプルは、ハドソン海峡から採取した。サンプルは、アルミホイルを敷いたキャップ付きの50mLのガラス瓶に採取され、化学分析の前に-30℃で保存された。魚類とシロイルカの組織サンプルは、溶媒で洗浄した使い捨ての外科用刃物で切除した。アザラシの脂皮とウミガモの肝臓及び脂肪組織サンプルは，それぞれD.C.G. Muir (Environment Canada's, National Water Research Institute, NWRI, Burlington, ON) とM. Kwan (Nunavik Research Centre, NvRC, Kuujuaq, Quebec)から提供された。	胃内容物、肝臓、筋肉、脂身、乳、血液など	[抽出及び洗浄] 堆積物試料（湿重量約10 g）を50mLのポリプロピレン製遠心分離管に加え、内部のサロゲートスパイク溶液（$^{13}C_2$ PFOA 360 ng、$^{13}C_2$ PFDA 120 ng、$^{13}C_2$ PFDoA 120 ng、^{13}C PFOS 120 ng）を添加した。抽出液1mLをHPLC用水で100mLに希釈後，固相抽出(SPE)で精製。生物試料（約10gの大型藻類，2gの筋肉組織，2gの肝臓組織，10gの全血，2gの乳，1gの脂皮）をホモジナイズし、スパイク標準物質を添加後、10mLのMeOH中0.01M KOHで16時間シェーカーテーブル上で抽出。SPEカートリッジは、MeOHで3回洗浄後、0.1Mギ酸3mLでコンディショニングした。サンプルロード後、SPEカラムを3mLの50% MeOH 50% 0.1Mギ酸で洗浄。その後、SPEカートリッジを2 mLのMeOHで溶出。抽出液を<1mLに濃縮し、分析前に回収標準物質（^{13}C -PFOA）を添加。 [分析] ・LC/MS/MS ・対象成分の分離には、Waters 2795 Alliance HPLCを用い、Xtera C18 3.5 µm, 2.1 mm×100 mm分析カラムとガードカラム（C18 1 mm opti-guardカラム）を使用。移動相には、0.1%酢酸アンモニウム/0.1%酢酸をHPLCグレードの水に溶解したもの（溶媒A）と90%アセトニトリル（溶媒B）を使用した。グラジエント溶出は、0～0 5分、40～70%B、0.5～6.5分、70～100%Bで行い、1分間のホールドタイムの後、4分間の再平衡を経て開始条件に戻した。注入量は15 µL。試料の分析には、Micromass Quattro Ultimaタンデム四重極型質量分析計を用い、負イオン多重反応モニタリング（MRM）モードで動作するZ-sprayエレクトロスプレー（ESI）イオン源を搭載した。脱溶媒とコーンガス（窒素）の流量はそれぞれ450L/hと80L/hに設定した。イオン源の温度は120℃で、脱溶媒の温度は400℃。	
⑦Martin et al., 2004	オオカミ/カリブー/地衣類		TMF	1.1-2.4						本文献には、RPに引用されているオオカミ/カリブー/地衣類のTMF 1.1-2.4の記載なし。
⑧Müller et al., 2011	オオカミ/カリブー/地衣類 (or 植物)		TMF	1.1-2.4	ユーコン準州北部のポーキュパイン群と、ノースウェスト準州／ヌナブト北西部のバサースト群の2つのカリブー群から、肝臓、筋肉、腎臓のサンプルを採取。 オオカミ、地衣類（cladonia mitis/rangiferinaとflavocetraria nivalis/cucullata）、植物のサンプルはカリブーと同じ地域で採取。植物サンプルには、ワタスゲ（eriophorum vaginatum）、水生スゲ（carex aquatilis）、ヤナギ（salix pulchra）、コケ（rythidium rugosum）、キノコ（種不明）などが含まれていた。ユーコンでは地衣類、ワタスゲ、水生スゲ、ヤナギの葉のサンプル（2008年夏）、ノースウェストテリトリーでは地衣類、ワタスゲ、ヤナギの葉、コケ、キノコのサンプル（2009年夏）を異なる場所で採取。 サンプリングされたオオカミからは、肝臓と筋肉のサンプルが採取された。	カリブー(n　6)：2007年10月～12月 オオカミ(n　7)：2007年2月～3月(バサースト)、2010年2月～3月(ユーコン) 植物(n　11)：2008年夏、2009年夏	カリブーとオオカミのサンプリングは、伝統的な狩猟の一環として地元のハンターやトラッパーによって行われた。ほとんどの個体は肝臓と筋肉の両方が採取された。カリブーとオオカミの筋肉、肝臓、腎臓のサンプルは、清潔なビニール袋に入れて保存し、サブサンプリング後はポリプロピレン製のボトルに入れて-20℃で保存した。 植生サンプルは、凍結乾燥するまで-20℃で密閉したビニール袋に入れて保存。乾燥後、ヤナギと地衣類のサンプルを密閉した袋の中で粉砕し、抽出の準備をした。なお、ヤナギの枝は分析には含めなかった。草のサンプルはハサミで小さく切った。サンプルの準備は、汚染を避けるためにクリーンルームで実施。土壌が混入しないように注意した。	カリブー、オオカミ：筋肉、肝臓、腎臓 植物：個体全体（枝除く）	[抽出とクリーンアップ] 植物試料は、Powleyらの方法に準じた方法で分析した。植物をメタノールで3回抽出し、合わせた抽出液を濃縮した後、カーボン固相抽出（SPE）カートリッジを用いてさらにクリーンアップした。肝臓、腎臓、筋肉のサンプルは、Powleyらの方法を修正して分析。ホモジナイズした組織をメタノールまたはアセトニトリルで2回抽出し、合わせた抽出液を濃縮して乾燥させた。その後、再構成した抽出液（メタノール）をカーボンカートリッジで洗浄した。 [分析] すべてのサンプルは、PFHxAからPFTeAまでのPFCAと、ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）、およびPFOSのPFSAについて分析した。分析は，液体クロマトグラフィーと陰性エレクトロスプレー・タンデム質量分析装置（LC-MS/MS）を用いて行った。分析物は、Agilent 1100 LC（注入量　40 µL，流速　300 µL/min）によるクロマトグラフィー分離後、API 4000 Q Trapを用いて検出した。クロマトグラフィーは、ACE C18カラム（50 mm×2.1 mm, 3 µm粒子径, Aberdeen, U.K ）の前にC18ガードカラム（4.0×2.0 mm, Phenomenex, Torrance, CA）を配置し、カラムオーブンを30℃に設定して行った。サンプルは、6点検量線と同位体希釈法により定量した。	
⑨Numata et al., 2014	肥育豚	血漿、脂肪、筋肉組織、肝臓、腎臓	推定排泄半減期	平均236日	[動物] 商業繁殖農場（Agrargenossenschaft Groß Machnow, Germany）から雌豚10頭、去勢雄豚10頭、去勢していない思春期前の雄豚10頭からなる肥育豚（ドイツランドレース種）の3グループを購入し、連邦リスクアセスメント研究所（BfR）の実験ステーションに輸送した。動物実験は、ベルリンのLandesamt für Gesundheit and Sozialesの承認G0043/10を得て、ドイツ動物福祉法（Tierschutzgesetz）に準拠し、BfR機関の動物福祉担当者が監督した。 初期体重83±12kgの肥育豚を、8匹の実験動物と2匹の対照動物別々に収容し、水への自由なアクセスと制限的な給餌（2kg／日・動物）を行った。室温は21℃、湿度は給餌試験の全期間を通じて約68%で一定に保たれた。肥育豚の健康状態は毎日チェックした。各動物の体重は週に1回記録。到着後、すべての肥育豚に14日間、市販の穀物ベースの非ペレット飼料を与え、最初の7日間は、乾草を約17%含むペレット状の対照飼料に徐々に交換した（順応期間）。適応期間終了後，肥育豚にPFAA汚染飼料（実験動物3×8匹）またはPFAA非含有飼料（対照動物3×2匹）を21日間給餌した。	[汚染飼料の準備] PFAAに汚染された干し草と大麦を、ドイツのニーダーザクセン州にあるPFAAに汚染された地域で栽培・収穫した。この農地は、リサイクル会社が提供した土壌改良剤に高濃度のPFASを含む産業廃棄物が混入されていたために汚染されていた。土壌中の汚染物質の分布が不均一になるのを防ぐため、最終的に飼料を均質化した。 PFAA飼料に使用したPFAA汚染大麦と干し草は，栄養価の点でPFAA非含有品種の大麦と干し草と実質的に同等であると判断した。コントロール飼料およびPFAA飼料は、Society of Nutrition Physiology（GfE）の肥育豚の栄養およびエネルギー必要量の推奨値を満たしていた。	飼料中のPFAAを分析するために、各週（適応期2週間，実験給餌期3週間）ごとに代表的な5つの飼料サンプルを採取してプールした。各実験動物の血漿サンプルは、順応期間の終わり（4日目）、PFAA給餌中の週2回（4日目，8日目，11日目，15日目，18日目）、および屠殺日（22日目）に採取した。対照動物の血液は、順応期間の終了時と屠殺日に採取した。血液は、遠心分離して血漿を得た後、PFAAフリーのポリプロピレン製容器に分析するまで冷凍保存（-20℃）した。尿は、給餌、体重測定、または採血の際に、規則性を変えて採取した。21日間の給餌期間後、豚は平均体重が103±11kgとなり、20時間絶食させた後屠殺した。対照動物と実験動物の間の交差汚染を防ぐために、対照動物を最初に屠殺した。肝臓と腎臓は摘出後重量を測定し、PFAAフリーの袋に入れて-20℃で個別に凍結した。膀胱を摘出し、含まれていた尿をポリプロピレン製の容器に排出した。背筋組織、腹斜筋、腹横筋、背筋組織を覆う脂肪組織のサンプルを-20℃で凍結した。	肝臓、腎臓、筋肉、脂身、乳、血漿	[抽出] 血漿と尿は、半濃縮ギ酸で処理した。飼料サンプルはメタノールで抽出後、水で希釈した（VDLUFA-Method）。肝臓、腎臓、筋肉組織の試料は、ペプシンで加水分解した。試料溶液は、OasisWAXカラムを用いた固相抽出で精製・濃縮した（60mg/3mL）。 [分析] ・HPLC/MS/MS ・MS/MSの検出は、負イオンモードで動作するエレクトロスプレーインターフェース（ESI）を備えたAgilent 6460トリプル四重極型質量分析計を用いて行った。 [トキシコキネティクスモデル] 豚の2コンパートメント1次トキシコキネティックモデルを著者らが提案。血漿はモデルの中心となるコンパートメント1を表す。食用組織を合わせると、コンパートメント2となる（Fig.1）。 [排泄半減期] フィットしたモデル定数から、排泄半減期を算出。 式(11)は、2コンパートメントモデルで、コンパートメント間の平衡が速い場合に有効。したがって、この排泄半減期は、血漿と食用組織の両方のコンパートメントで有効である。	
⑩Rüdel et al. (2011)	セグロカモメ	卵(n　3)	PFOA濃度	6.5-118 ng/g	サンプリング地点については、別の文献に記載されている（Rüdel et al.2003; Wenzel et al.2004）。		Environmental Specimen Banks(ESBs)に保管されたサンプルを使用した。 ESBのサンプル処理のすべてのステップは、ESBの標準作業手順に従って行われる。 生物相の材料は、サンプリング後に直接-150℃以下の温度に冷却されるか（ムール貝や魚の肝臓など）、凍結前にさらなるサンプル処理（卵、卵の中身と殻の分離）を行うために5±3℃で冷蔵して実験室に輸送された。個々の卵は、液体窒素冷却下で乳棒付きの磁器製乳鉢で手動で粉砕した。		[抽出] 各生物相サンプルの約0 5～1 0gに、内部標準溶液、Na2CO3/NaHCO3緩衝液（pH9～10）、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩、メチルtert-ブチルエーテルを加えて強化した。混合して遠心分離した後、上澄み液を蒸発させて乾燥させた。溶解した残渣を分析に供した。鳥の卵からのPFCの抽出は若干異なるプロトコルで行った（Müller and Jürling 2008）。脂肪を除去するためにアルカリ性のサンプル懸濁液を最初にn-ヘキサンで抽出した。その後、水相を酸性化し、さらに上述の方法で処理した。 [分析] ・HPLC/MS-MS ・PFCを液体クロマトグラフィーで分離し、Waters Micromass Quattro Ultima Pt質量分析計（大気圧イオン化法、負イオンエレクトロスプレーモード）を用いて分析。	環境試料中の難分解性化合物や生物蓄積性化合物の濃度傾向を評価するために、環境試料バンク（ESB）の利用が増えている。ドイツでは、詳細なコンセプトに基づき、1985年からESBが運営されている（BMU 2008）。ESBでは、標準化されたプロトコルに基づいて、人の検体と特定の生態系からの環境試料が毎年採取される。すべてのサンプルはUmweltprobenbank（ドイツのESB, www umweltprobenbank.de）のアーカイブに保管され、遡及的なモニタリング研究に利用することができる。
⑪Martin et al. (2004)	カナダのクマ（ホッキョクグマ）	肝臓	PFOA濃度	3-13 ng/g	ハドソン湾東部、サニキルアック付近 (n　7)	2002年2月	イヌイットのハンターによって採取。肝臓の一部または全部のサンプルは、採取時に直ちに動物から取り出され、ヘキサンで洗浄したアルミホイルを敷いた清潔なガラス容器、または直接アルミホイル包装に入れて保存された。サンプルは冷凍状態で出荷され、分析時まで-20℃で冷凍保存された。	肝臓	[抽出] 肝臓全体または部分肝臓から少量の組織（0.5g）を取り出して分析。15mLプラスチック（ポリプロピレン共重合体）製の遠心分離管に、3mLのNa_2CO_3（0.25M）、1mLの水、1mLのイオンペアリング剤TBAS（0.5Mでp H10に調整）、100 µL（25ng）の内部標準物質PFHpAを入れ、肝臓組織をホモジナイズした。得られたホモジネートを5mLのMTBEで10分間激しく振って抽出後、遠心分離して有機相を分離した。MTBEの上澄み液を別のプラスチックチューブに回収し、上澄み液を合わせてこの抽出プロセスをもう一度繰り返した。MTBEを高純度窒素ガスで吹き飛ばして乾燥させ、分析対象成分を1mLの50:50の水/メタノールに30秒間ボルテックスして取り込んだ。濃縮液を0.2 µmのナイロンフィルターでろ過し、ポリプロピレン製のバイアルに入れて分析した。 [分析] ・LC/MS/MS ・初期の移動相条件は、80:20の水/メタノールで、その後すぐに0:100まで8分間のランプを行い、2分間のホールドを経て、10分後に初期条件に戻した。 ・検出器には，Micromass Ultimaのトリプル四重極型質量分析計を使用し、負イオンモードのエレクトロスプレー源を装備した。データは、各化合物の1～3回の質量遷移（親イオン，娘イオン）をモニターするMRM（Multiple Reaction Monitoring）法を用いてタンデム質量分析法で取得	

別添資料 2.2.3-5

デカブロモジフェニルエーテルの

POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

デカブロモジフェニルエーテルの POPRC リスクプロファイルにおける蓄積性評価の概要

a) 調査対象

・デカブロモジフェニルエーテル（decaBDE）のリスクプロファイル[a]（POPRC, 2014a）

・サポート文書[b]（POPRC, 2014b）

・POPRC16 における各国からの事前コメント及び対応文書[c]（POPRC, 2014c）

b) リスクプロファイル概要

59[d]） DecaBDE[e]は分子量が大きく、きわめて疎水性が高い上に生物学的利用可能性が低いため、生物相での蓄積性は低いと考えられていた。しかし、生物蓄積性の低さは、摂取量の少なさや decaBDE を代謝・排泄する能力の高さ（decaBDE の排泄・脱臭素化）からも説明できることであり、さらに、 decaBDE の分析が容易でないことや PBDE 類の低臭素化も生物蓄積性の測定結果が変動する要因となっている。

そこで、decaBDE については生物蓄積性を総合的に評価するために、物質自体とその代謝物の双方の生物蓄積性を考慮する必要がある。

また、ばく露評価として環境中濃度とその傾向が調査されており、decaBDE は都市部、農村部、遠隔地の大気及び降水中、特に電子廃棄物を取り扱う中国のリサイクル工場や廃棄物処分場、工業地帯等の汚染地域を中心とした土壌、底質から広く検出されている。一部の国の下水汚泥からも decaBDE は検出されており、こうした汚泥を土壌に施用すると、decaBDE が生物相に持ち込まれる。さらに、decaBDE は世界中のさまざまな陸生・水生生物種からも検出されており、一部では濃度の経時的傾向も報告されており、環境濃度の上昇が観測されている。

これらの環境モニタリングのデータに基づくと、decaBDE はヒトを含む世界中の生物種の体内に存在しており、その生物蓄積性は明らかである。

60） （水生）生物濃縮係数（**BCF**）は、水生生物が呼吸器及び皮膚を介して周辺の水生環境から化学物質を吸収するプロセスを示すものであり、decaBDE のようにきわめて疎水性が高い物質の**生物蓄積性を予測する指標としては適切でない**。生物蓄積性に関する改訂 OECD テストガイドライン（OECD 305, 2012）によると、水中ばく露試験は物質の疎水性が高くなるほど困難になるため、**きわめて疎水性が高い物質**（log Kow >5 及び水溶解＜0.01-0.1mg/L）については**経口試験が推奨されている**。

---

[a] UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2

[b] UNEP/POPS/POPRC.10/INF/5

[c] UNEP/POPS/POPRC.10/INF/6

[d] UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2 文書内の項目番号

[e] リスクプロファイル文書では他のポリブロモジフェニルエーテルとの混合物である商業用製品と区別するために純物質を BDE-209 と表記されているが本文書では decaBDE と表記する。

61）陸生生態系では、decaBDE はその**高いオクタノール/大気分配係数（KOA）**により、大気中粒子（エアロゾル等）に強く**吸着**し、乾湿の沈着によって**陸生植物や土壌に蓄積**する。そのため、食物源として土壌や植物を摂取する陸生生物のばく露経路となる。したがって、decaBDE の生物蓄積性の挙動を調べる場合、BCF の計算値または測定値よりも、生物蓄積係数（**BAF**）の計算値または測定値、あるいは経口生物濃縮係数（**BMFs**）と栄養段階濃縮係数（**TMFs**）を**参照することが適切である**。

62） BAF は、食餌及び周辺環境からのばく露を含め、すべてのばく露経路を考慮した化学物質の生物蓄積性を示すものである。これまで、decaBDE の濃度は多くの研究によって測定されているものの、これらを**環境濃度と比較した例はないため、decaBDE について BAF を推定するためのデータは限られている**。

decaBDE に生物蓄積性については過去の評価から確実な証拠が得られており、さらに、脂質重量ベースの log BAF 値は水生無脊椎動物で 6 以上であったとの研究が報告されている。log BAFs > 3.7 は BAF > 5,000 に相当することが知られており（He *et al*., 2012)、これは**付属書 D の生物蓄積性基準（BAF>5,000）を満たしている**。当該研究では、水生生物による decaBDE の摂取量が測定され、水中濃度との比較に基づいて log BAF が推定されていた。

63）野外のデータをもとにした BMF と TMF によると、decaBDE は一部の水生/陸生生物及び食物網で生物濃縮されると報告されている。decaBDE の鳥類、両生類、昆虫類等の陸生生物の食物網における BMF は、1-7 の範囲にある。複数の栄養段階を対象とした研究では BMF は 1.4-4.7 の範囲であった。水生生物の BMF は 0.02 から 34 であった。アザラシの脂質及び血中の BMF はそれぞれ 0.03-0.06、8.3-20.8 であった。また、その他の研究によると、ゴマフアザラシの BMF は 0.2-2.2、海洋生物の BMF は 1.5、ニジマスの BMF は 1.28 であった。水生の食物網については、TMF の値は 3.6、 0.26、0.78、0.3 と報告されている。

64）TMF < 1 となり、栄養希釈が確認されている報告でも、**decaBDE の体内変化物について TMF > 1 と報告されており**、食物網において decaBDE が生体内変化したことが原因と考えられる。さらに、既知の体内変化物（BDE-202 等、商業用 PBDE 製剤には存在しない化合物）の BMF も報告されており、**一部の研究では decaBDE 自体よりもその分解生成物（BDE-202 等）の生物蓄積が認められている**。 decaBDE について報告されている BMF と TMF の大半は筋肉（魚類、哺乳類、鳥類）、全身（二枚貝、動物プランクトン、魚類）あるいは脂肪組織（魚類、哺乳類）を基に計算されている。報告されている **BMF と TMF との相違は種間差である**可能性があり、**生物の全体的な状態をはじめ、餌、分析対象のばく露及び組織、代謝、性別、食物網の構造の影響を受ける**と考えられている。

65）生体、底質の濃縮係数（BSAF）は、汚染物質の生物、底質間の定常状態における濃度比を示す。多くの研究結果において decaBDE の底質 BSAF の計算値は BSAF<1 であり、生物濃縮ポテンシャルが低いことが示唆される。貝類の BSAFs の報告として、1 点を除くほとんどのサンプルで decaBDE 濃度は低いか（BSAF≤1.48）または定量限界を下回っていたとされている。なお、decaBDE の代謝は生物種によって大きく異なること、底質で汚れていない底質生物のサンプルを入手するのは困難であること等から、**decaBDE の BSAF 値を解釈することは容易でない**。

66） 一部の研究により、水生生物よりも陸生生物において生物濃縮性または生物蓄積性が大きいことが観察されている（Christensen *et al*., 2005, Chen and Hale, 2010b, Jaspers *et al*., 2006, Kelly *et al*., 2007, Voorspoels *et al*., 2006a）。DecaBDE の BMF は海洋哺乳類（BMF=3）よりも陸生肉食動物とヒト（BMF=8）において大きく、陸生草食動物と水生生物において最も小さかった（BMF=1）。この研究によると、decaBDE のようにきわめて疎水性が高い化合物の BMF は水中呼吸動物よりも空気呼吸動物において大きい。これは、decaBDE の Koa が大きいために呼吸による排出が遅れ、Kow も大きいために尿による排泄が遅れることによる。一方、他の研究では、硬骨魚では decaBDE の吸収速度が遅く、陸生生物種と比較し、decaBDE の生物蓄積性は低くなり、代謝（あるいは脱臭素化）及び排泄量は多くなることを示す研究が報告されている（Mörck *et al*., 2003; Stapleton *et al*., 2004; Kierkegaard *et al*., 1999）。以上をふまえ、**decaBDE は物性（分子量の大きさ等）から底質や土壌に強力に吸着することから、これらの環境が高度に汚染される状況では、この経路で食物網に侵入し、生物相で定常状態に達している可能性があると考察されている**。

67） 報告された生物相中の BDE-209 濃度の多くは、脂質補正された値で示されており、これは生物蓄積性物質の濃度を報告する際の一般的な手法であるが、BDE-209 のように脂質に分配されない物質にとって、この手法は最適ではない可能性がある。魚類および哺乳類において BDE-209 の生体内濃縮がないことを示す研究は、筋肉または脂肪組織で検出された濃度に基づいており、かつ/または脂質補正したものである。BDE-209 は肝臓、腸、筋肉、エラなど血液の豊富な組織に優先的に取り込まれるため、これまでの研究では BDE-209 の生物濃縮及び生体凝集の可能性を過小評価していた可能性がある（Stapleton *et al*., 2004, Voorspoels *et al*., 2006a, Wan *et al*.,2013）。

68）decaBDE は生体内に取り込まれた後、生物蓄積性が高く、一部は POPs に指定されている**低臭素化 PBDE 類（毒性作用がある）に脱臭素化される**との報告が得られている（Garcia-Reyero *et al*., 2014、Noyes and Hinton, 2011; Noyes *et al*., 2013; Kuo and Sepulveda, 2010）。モニタリング調査において低臭素化 PBDE 類が検出されているのは、decaBDE の脱臭素化と c-penta-BDE（商業製品のペンタブロモジフェニルエーテル）または c-octa-BDE（商業製品のオクタブロモジフェニルエーテル）からの直接ばく露が原因と考えられている。

133-135）環境中に放出された decaBDE は生物学的に利用可能であり、ヒトを含む生物により摂取される。decaBDE はグローバルな環境中に広く分布し、一部の生物種で高い体内量が示されている。入手可能な生物蓄積性データの曖昧さは取り込み、代謝及び排泄の種間差、ばく露状況の違い、及び decaBDE の測定における分析的な課題を大きく反映している。魚類における decaBDE の BCF は< 5,000 と推定されており、分子サイズが大きく水溶解度が低い(< 0.1 µg/L at 24°C)ことから明らかな水系からの取り込みは予測されない。しかしながら、水生及び陸生の食物連鎖における decaBDE の最も重要なばく露経路は餌を通したものであり、decaBDE の生物蓄積の挙動を考慮する際、推定あるいは実測の BAFs、BMFs 及び TMFs が BCFs の測定値よりも妥当な情報を与える。一部の研究では decaBDE の生物蓄積性が示されず、栄養段階での希釈が見られている (TMF < 1)が、いくつかの水生生物での生物蓄積性 (BAFs > 5,000)、及び多くの水生及び陸生生物で生物蓄積性 (BMFs > 1 及び TMF > 1)が示されている。以上、水生生物において BAF > 5,000 及び BMFs > 1、陸生生物において BMFs > 1、北極の水生生物において TMFs > 1 であり、食物網だけでなく、魚、鳥、哺乳類のいくつかの種で生物蓄積及び経口生物濃縮がみられている。これらの結果は、POPs 条約付属書 D の情報要件とスクリーニング基準を満たし、decaBDE に生物蓄積性があることが結論されている。

c) 評価指標ごとの情報整理

UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2 (POPRC, 2014a) の内容に基づき、収集されたデータを評価指標ごとに整理して表 1 に示した。

表 1　decaBDE の生物蓄積性に関する評価指標ごとのデータ概要整理

評価指標	水生生物のデータ	陸生生物のデータ	備考
BCF	−	−	疎水性が高い物質の生物蓄積性を予測する指標としては適切でない
BAF	logBAFs > 3.7（BAFs > 5,000 に相当）（水生無脊椎動物）	[実験室データ] 0.04-0.37（リンゴガイ） （Koch *et al*., 2014）	
BMF	1.2-5.1；鳥類/魚類（カワセミ/カダヤシ等） 0.02-34；魚類/魚類（ウォールアイ/エメラルドシャイナー等）、魚類/動物プランクトン（エメラルドシャイナー/動物プランクトン等） ＜海洋生物＞ 1.5；甲殻類/貝類（フジツボの一種/ロコガイ） ＜アザラシ＞ 0.03-0.06；アザラシ/魚類（ニシン）、脂質 8.3-20.8；アザラシ/魚類（ニシン）、血中 0.2-2.2；ゴマフアザラシ/魚類（アメリカンプレイス） ＜海洋生物＞ 1.5；甲殻類/貝類（フジツボの一種/ロコガイ） ＜実験的給餌＞ 1.28（ニジマス）	1-7；鳥類/鳥類（チョウゲンボウ/スズメ等）、鳥類/昆虫類（チョウゲンボウ/バッタ等）、鳥類/哺乳類（フクロウ/ラット等）、両生類/昆虫類（カエル/昆虫類等）	海洋哺乳類、陸生肉食動物と人、陸生草食動物と水生生物の BMF 計算値も報告されている。
TMF	0.26-3.6（淡水食物連鎖網）	−	
BSAF	< 1（タイワンシジミ（底生二枚貝）、底生巻貝、ミミズ類、ゴカイ類、底生エビ類、）（La Guradia *et al*., 2012; Sellstrom *et al*., 2005; Tian and Zhu, 2011; Xiang *et al*., 2007） > 3（ムラサキイガイ、ヨーロッパイガイ（底生二枚貝））（De Bruyn *et al*., 2009; Wang *et al*., 2009）	−	

d) 生物蓄積性評価概要

デカブロモジフェニルエーテルに関する生物蓄積性評価の概要について UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2 (POPRC, 2014a) の Table 3 のまとめを表 2 に示した。

表 2 生物蓄積性のエビデンス概要（POPRC, 2014a Table 3.を一部加工）

基準	基準の合致 (Yes/No)	注記
生物蓄積性	Yes	・最上位の捕食者で濃度上昇がみられる ・Log Kow は 6.27 から 12.11 ・水生生物の BAF > 5,000 (Frouin *et al*., 2013) ・水生生物の BMFs > 1 (Baron 2013, Law 2006, Jenssen 2007, Mo 2012, Shaw 2009, Tomy 2009) ・陸生生物の BMFs > 1 (Yu 2011, 2013, She 2013, Wu 2009a) ・水生生物の TMFs > 1、北極圏の食物連鎖の一部における TMFs> 1 (Law 2006) ・PBT/vPvB 及び POP 性状を有し、生物蓄積性が知られている臭素数が低い PBDEs への脱臭素化 ・鳥類、魚類及びカエルで、低濃度/あるいは環境中で関連のある濃度で毒性影響がみられる

e) 影響指標ごとのデータ整理

以下に UNEP-POPS-POPRC.10-INF-5 (POPRC, 2014b) の Table 3.5 に基づいて各データを影響指標ごとに整理した。特に生物蓄積性評価に用いられている（表 2 のエビデンス概要に載っている）フィールドデータを中心に原著文献を入手し、分析方法やサンプリングに関する情報を確認した。別添資料 2.2.3-6 にて詳細確認の対象としたデータは各表の参考文献欄に丸数字を付与し、f) 項にその内容を示す。

e-1) BAF

表 3 水生生物の BAF データ

生物種	組織	Log BAF	参考文献※1
動物プランクトン	個体全体	> 3.7	Frouin *et al*., 2013①

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-6 における「参考文献」の丸数字に対応

e-2) BMF

表 4 水生生物の BMF データ

生物種	組織	BMF	参考文献※1
フジツボ/ ロコガイ	個体全体	1.5	Baron *et al*., 2013②
ウォールアイ/エメラルドシャイナー	筋組織	0.6	Law *et al*., 2006③
ウォールアイ/ホワイトサッカー	筋組織	2.0	
ウォールアイ/ホワイトフィッシュ	筋組織	6.8	
ウォールアイ/ゴールドアイ	筋組織	0.6	
エメラルドシャイナー/動物プランクトン	筋組織	33	
ホワイトサッカー/動物プランクトン	筋組織	9.9	
ホワイトサッカー/イガイ	筋組織	0.2	
カワメンタイ/エメラルドシャイナー	筋組織	2.4	
カワメンタイ/イガイ	筋組織	1.9	
ホワイトフィッシュ/動物プランクトン	筋組織	2.9	
ホワイトフィッシュ/エメラルドシャイナー	筋組織	0.1	
ゴールドアイ/動物プランクトン	筋組織	34	
ゴールドアイ/イガイ	筋組織	0.8	
魚類	筋組織	0.02-1.3	Burreau *et al*., 2004 (as reported in ECA, 2010)
魚類	個体全体	1.71-5.0	
タイセイヨウダラ/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	0.2	Jenssen *et al*., 2007④

生物種	組織	BMF	参考文献※1
ホッキョクタラ/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	2.2	
カワセミ/チョウコウハス	筋組織	4.7	Mo *et al*., 2012⑤
カワセミ/カダヤシ	筋組織	5.1	
カワセミ/パラダイスフィッシュ	筋組織	1.2	
アメリカンプレイス/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	0.67	Shaw *et al*., 2009⑥
タラの一種/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	1.3	
タイセイヨウサバ/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	0.75	
無脊椎動物/魚類	肝臓及び個体全体	4.8-12.7	Tomy *et al*., 2009⑦
ハイイロアザラシ（餌；ニシン）	血液	8.3–20.8	Thomas *et al*., 2005 (as reported in ECA 2010)
ハイイロアザラシ（餌；ニシン）	脂質	0.025–0.063	

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-6 における「参考文献」の丸数字に対応

表 5　陸生生物の BMF データ

生物種	組織	BMF	参考文献※1
スズメ/チョウゲンボウ	筋組織	1.4	Yu *et al*., 2011⑧
ラット/チョウゲンボウ	筋組織	2.1	
バッタ/チョウゲンボウ	個体全体/筋組織	2.4	
トンボ/チョウゲンボウ	個体全体/筋組織	4.7	
スズメ/フクロウ	筋組織	1.5	Yu *et al*., 2013⑨
ラット/フクロウ	筋組織	2.3	
カエル/昆虫	肝臓	7 (F) 4.2 (M)	Wu *et al*., 2009a⑩
植物/リンゴガイ	生物全体	1.2-6.3	She *et al*., 2013⑪

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-6 における「参考文献」の丸数字に対応

e-3) TMF

表 6 水生生物の TMF データ

対象	組織	TMF	参考文献※1
淡水食物網（中国）	個体全体の破砕	0.78	Yu *et al*., 2012
淡水食物網（中国）	個体全体の破砕	0.26	Wu *et al*., 2009b
淡水食物網（カナダ）	個体全体の破砕	Corrected 3.6 (10.4)	Law *et al*., 2006, 2007 ⑫ (erraturm)
海洋食物網（カナダ）	-	0.3	Tomy *et al*., 2008⑬

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-6 における「参考文献」の丸数字に対応

e-4) BSAF

表 7 陸生生物の BSAF データ

種	組織	BSAF	参考文献※1
ミミズ	生物全体	0.07	Gaylor *et al*., 2014⑭
ヤスデ	生物全体	10.5	
コガネムシ	生物全体	5.8	
コオロギ	生物全体	0.4	
オサムシ	生物全体	0.9	
コモリグモ	生物全体	0.2	

※1：丸数字のデータは f)において原著確認対象としたもので、別添資料 2.2.3-6 における「参考文献」の丸数字に対応

f) 原著文献の情報整理

e) 項において収集した情報で魚類以外の生物を用いたフィールドデータのうち、表 2 のエビデンス概要において引用されているデータを中心に原著文献を入手し、

・分析方法の記載があるか

・サンプリングに関する記載があるか

を確認した。これらの事項は有識者等によって、データの信頼性確認の際に確認すべきである指摘されたものである。確認した結果を表 8 に示す。また、確認された情報の詳細については、別添資料 2.2.3-6 に示す。

いずれのデータにおいても前処理方法や抽出方法、分析機器、標準物質の使用に関する分析方法の記載は確認されていた。サンプリングについては分析対象となる生物のサンプリング（分析）部位に関する情報が一部不明確なものが含まれていたが、その他の情報は報告されていた。

以上から、信頼性を確認する際のポイントなる点の情報は報告されていることが明らかになり、リスクプロファイルにおいても評価されているものと推察される。

表 8 デカブロモジフェニルエーテルのフィールドデータおける分析方法、サンプリングに関する記載の有無

文献	生物種	影響指標	分析方法の記載 前処理（抽出等）、分析機器、標準物質の使用について ○：記載あり △：記載不十分	サンプリングに関する記載 サンプリング生物種、サンプリング数、サンプリング方法について ○：記載あり △：記載不十分
①Frouin *et al*., 2013	動物プランクトン	log BAF	○	○
②Baron *et al*., 2013	フジツボ/ ロコガイ	BMF	○	△：分析対象の生物の部位の詳細は記載されていない
③Law *et al*., 2006	魚類/魚類、魚類/動物プランクトン、魚類/貝類等	BMF	○	○
⑬Law *et al*., 2007	淡水食物網（カナダ）	TMF		
④Jenssen *et al*., 2007	魚類/アザラシ	BMF	○	○
⑤Mo *et al*., 2012	魚類/魚類	BMF	○	○
⑥Shaw *et al*., 2009	魚類/アザラシ	BMF	○	○
⑦Tomy *et al*., 2009	無脊椎動物/魚類	BMF	○	○
⑧Yu *et al*., 2011	鳥類/鳥類、哺乳類/鳥類、昆虫/鳥類	BMF	○	○
⑨Yu *et al*., 2013	鳥類/鳥類、哺乳類/鳥類	BMF	○	○
⑩Wu *et al*., 2009a	カエル/昆虫（混合餌）	BMF	○	○
⑪She *et al*., 2013	植物/リンゴガイ	BMF	○	○（分析部位の明確な記載はなく部位別のデータが示されていないサンプルが含まれる）
⑬Tomy *et al*., 2008	海洋食物網（カナダ）	TMF	○	○
⑭Gaylor *et al*., 2014	昆虫等	BSAF		○

g）デカブロモジフェニルエーテル（deca-BDE）の POPRC10 の質疑応答文書（蓄積性評価）の概要

デカブロモジフェニルエーテル（deca-BDE）のリスクプロファイルの草案に関する質疑応答文書に示された各国のコメントと回答（対応）のうち、最終草案の蓄積性評価に関連する項目を抜粋して日本語訳を付与した。各コメント原文（英語）の上行に日本語訳を示した。

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
オーストリア	72	チョウザメにおける BDE-209[f]の分布に関する著者の説明を挿入してほしい。「この生物は揚子江の移動期間中にほとんど摂食を停止するので、チョウザメは浄化期間にあったと推測することができる。」	受け入れられた。文が追加された。
		Please insert a explanation by the authors concerning the distribution of BDE-209 in Chinese sturgeon. “Since this organism stops almost feeding during the migration period in the Yangtze River it can be assumed that the sturgeon was in a depuration period.”	Accepted, sentence added.
UK	80	周囲の非生物的媒体（この場合は水）の濃度と比較した生物の濃度の比率として表されることがある。水溶性が非常に低いため、この方法で高い BAF が予測される。ただし、暴露が主にまたは排他的に経餌によるものである場合、これは非常に誤解を招く手段である。	コメントが記載された。
		True, but it is often expressed as the ratio of the concentration in the organism compared to the concentration in the surrounding abiotic medium (i.e. water in this case). As the water solubility is so low, high BAFs will be predicted this way. However, if exposure is predominantly or exclusively via diet, this is a very misleading measure.	Comment noted.

[f] decaBDE 別名

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
UK	81	検出濃度が検出限界に近い、ブランクが汚染されている、サンプル数が少ない、摂食関係が不確実等の場合、フィールド調査の解釈は困難である。 Yu *et al*（2011）の研究は、スズメとチョウゲンボウの摂食関係における生物拡大を示したようである。ただし、この文脈では実際の蓄積レベルを考慮する必要がある場合がある（つまり、頂点捕食者のレベルがまだ低い場合、これは必ずしも懸念を意味するわけではない。たとえば、報告された陸生の頂点捕食者の decaBDE レベルは、ペンタブロモジフェニルエーテルやヘキサブロモシクロドデカンなどの非常に生体内蓄積性の物質で通常見られるレベルよりも低くなっている。） 私は Wu *et al* の研究をチェックしていないが、ECHA レポートのために要約したとき、decaBDE については言及せず、臭素数が低い PBDE の一部についてのみ言及した。	コメントが記載された。 理想的にΔδN において、食物連鎖の各 TL 間の N は 3 である必要がある。少なくともこれは、さまざまな TL を確立するための事前の知識がない食物網に推奨される。ただし、BMF を報告する場合、特に捕食者と獲物の関係がわかっている場合は、安定同位体測定は絶対的な要件ではない。現在の研究ではΔδN <3 であり、これは都会の環境における摂取（食事）源の多様性が原因である可能性がある。この研究では、TMF は評価されなかった。詳細については、Borgåetal2012 および Weisbrod*et al*2009 を参照のこと。 BDE-209 の割合は、soli/grass よりもチョウゲンボウで減少した。この減少は、高栄養種における BDE-209 の脱臭素化が原因である可能性がある。実際、BDE-202 は BDE-209 の脱臭生成物であることが知られており、市販の PBDE 製品には存在しない。ラット/チョウゲンボウの食物網で BMF が 20、スズメ/チョウゲンボウの食物網で BMF が 4.7 である。 Wu *et al* 2009a は、 ECHA レポートに要約されていない。
		Interpretation of field studies is fraught with difficulties, especially when concentrations are close to the limit of detection, blanks are contaminated, sample numbers are small and feeding relationships uncertain. It does appear that the Yu *et al* (2011) study indicated biomagnification in the Tree Sparrow – Kestrel feeding relationship. However, the actual levels of accumulation may need to be considered in this context (i.e. if levels were still low in the top predator, this does not necessarily imply a concern; for example, the reported decaBDE levels in terrestrial top predators are lower than	Comment noted. Ideally the ΔδN should be 3 between each TL in a food chain. At least this is recommended for construction food webs without a prior knowledge to establish the different TLs. However, when reporting BMFs stable isotope measurements is not an absolute requirement especially when the predator/pray relationship is known. In the present study ΔδN<3 and this might be due to the greater diversity of dietary sources in the urbane environment. In this study a TMF was not assessed. For further information see Borgå *et al* 2012 and Weisbrod

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
		those typically found for very bioaccumulative substances such as pentabromodiphenyl ether and hexabromocyclododecane). I have not checked the Wu *et al* study but when we summarized it for the ECHA report, we didn't mention decaBDE, just some of the lower PBDEs.	*et al* 2009. The proportion of BDE-209 decreased from soli/grass to common kestrel. This decrease could be due to debromination of BDE-209 in the higher trophic species. In fact BDE.202 – which is known to be a debromination product of BDE-209 and not present in any commercial PBDE product, has a BMF of 20 in rat/common kestrel food web and 4.7 in the sparrow/common kestrel food web. Wu *et al* 2009a is not summarized in ECHA report.
UK	81	Kelly *et al* 2007らの報告は推定値であるが信頼できるのか？	Kelly *et al* 2007 の論文は、よく引用され、認められた出版物である。この調査では、フィールドデータを用いて 3 つの食物網を比較している。
		How reliable is this? Estimates from Kelly *et al* 2007	The paper of Kelly *et al* 2007 is a highly sited and recognized publication. In addition the study compares three food webs using field data.
UK	81	これは意味がない。 BMF は通常、特定の組織ではなく、生物全体の濃度に基づいている。	理想的には生物全体の濃度を使用する必要があるが、それが利用できない場合（アザラシの場合）は組織濃度を利用する。このセクションで参照されている生体内蓄積研究の詳細については、UNEP / POPS / POPRC.10 / INFxx の表 3.1 を参照のこと。
		This does not make sense. The BMF is typically based on whole organism concentrations, not particular tissues.	Ideally whole organism concentrations should be used but in the case where that is not available (i.e. seals) tissue concentrations are used. Table 3.1 in UNEP/POPS/POPRC.10/INFxx for details on the bioaccumulation studies referenced in this section.
		この研究に対する広範な批評は、英国が作成した 2007 年の ESR 補	Law *et al* 2006 は、公開された時点で参照される。ストックホルム条

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
UK	81	遺報告書に記載されており、調査結果の信頼性に疑問が投げかけられている。たとえば、生物全体ではなく、魚の筋肉のみがサンプリングされている。これらの研究は、引用された値が信頼できることを保証するために批判的に見直されるべきである。	約のリスクプロファイルのページ制限により、この文書ではすべての論文を批評的にレビューすることはできない。
		An extensive critique of this study is provided in the 2007 ESR addendum report produced by the UK, which calls into question the reliability of the findings. For example, only fish muscle was sampled, rather than the whole organism. These studies should be critically reviewed to ensure the cited values are reliable.	Law *et al* 2006 is referred to as it is published. Due to the page limitation of the Stockholm Convention risk profiles, a critical review of every single paper is not possible in this document.
UK	81	2007 年の ESR 補遺報告書には、「Bureau *et al*. 2006 は栄養状態との濃度に有意差はないと結論付けた」！	理想的に$\Delta\delta$N は、食物連鎖の各 TL 間で 3 であるべきである。少なくともこれは、さまざまな TL を確立するための事前の知識がない建設用食物網に推奨されます。ただし、BMF を報告する場合、特に捕食者と獲物の関係がわかっている場合は、安定同位体測定は絶対的な要件ではない。現在の研究では$\Delta\delta$N <3 であり、これは都会の環境における食事源の多様性が原因である可能性がある。この研究では、TMF は評価されなかった。
		The 2007 ESR addendum report says “Bureau *et al*. (2006) concluded no significant difference in the concentration with trophic position”!	Ideally the $\Delta\delta$N should be 3 between each TL in a food chain. At least this is recommended for construction food webs without a prior knowledge to establish the different TLs. However, when reporting BMFs stable isotope measurements is not an absolute requirement especially when the predator/pray relationship is known. In the present study $\Delta\delta$N<3 and this might be due to the greater diversity of dietary sources in the urbane environment. In this study a TMF was not assessed.
		TMF の 4 つの研究のうち 1 つだけが 1 を超えており、この研究には問題	1 つの研究のみが TMF > 1 を示しているが、いくつかの研究は BMF

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
UK	81	がある。これは、この書類で行われている蓄積の主張に疑問を投げかけている。	> 1 を示している。BDE-209 の場合、BDE-209 の脱臭素化を考慮する必要があり、これはより高い栄養段階の生物蓄積性に影響を与える可能性がある。食物網においてより位置の高い種は、より低い栄養レベルの種よりも BDE-209 を生体内変化させる能力が高いことが示されている。 Yu *et al* 2011 で前述したように、BDE-202 は BDE-209 の脱臭素化製品であることが知られており、市販の PBDE 製品には存在しない。ラット/チョウゲンボウの食物網の BMF は 20、スズメ/チョウゲンボウの食物網の BMF は 4.7 である。
		So, only one of four studies has a TMF above 1, and as noted above, there are problems with this study. This calls into question the claims of accumulation being made in this dossier.	Only one study show tropic magnification (TMF)>1 but several studies show BMF>1. In the case of BDE-209 you'll have to take into account debromination of BDE-209 and that this might affect bioaccumulation at higher tropic levels. It has been indicated that species higher up in the food web has an increased ability to biotransform BDE-209 than species at lower tropic levels. As mentioned earlier in Yu *et al* 2011 BDE.202 – which is known to be a debromination product of BDE-209 and not present in any commercial PBDE product, has a BMF of 20 in rat/common kestrel food web and 4.7 in the sparrow/common kestrel food web.
UK	81	これは必ずしも生体内蓄積の適切な尺度を与えるわけではない。パラグラフ82は、decaBDEが脂質にそれほどは分配されない可能性があることを指摘しているため、脂質補正は誤解を招く可能性がある。	BDE-209 は、従来の生物蓄積性物質のようには脂質に分配されないため、脂質中の BDE-209 濃度を BMF / TMF の計算に使用すると、他の組織で BDE-209 の量が多くなり、蓄積量が過小評価される可能性がある。可能であれば、生物全体の濃度を使用する必要があるが、これは小動物でしか実行できない。報告されている生物相中の BDE-209 の濃度の多くは、脂質補正したものである。これは生物蓄積性物

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
			質の濃度を報告する際の一般的な手法だが、BDE-209 のようにあまり脂質に分配されない物質の分析アプローチとしては最適ではない可能性がある（OECD2012）。 これを反映し、パラグラフを修正した。
		This does not necessarily give an appropriate measure of bioaccumulation. Paragraph 82 points out that decaBDE might not partition significantly to adipose, so lipid normalization could be misleading.	BDE-209 does not partition into fat like the more classic bioaccumulating substances hence if BDE-209 concentration in fat is used for calculating BMF/TMF you might get an underestimation of accumulation due to BDE-209 amounts being higher in other tissue. If possible whole organism concentrations should be used but this is only feasible for smaller animals. Many of the reported concentrations of BDE-209 in biota are given on a lipid-normalised basis. Although this is common practice when reporting the levels of bioaccumulative substances, in retrospect this might not be the best analytical approach for those substances that do not partition significantly to lipid (OECD 2012), as is possibly the case for BDE-209 The para has been edited to reflect this.
UK	82	この研究は関連性についてレビューする必要がある。底質濃度は、生物が実際にばく露される濃度を表しているか？	生物相-底質蓄積係数（BSAF）–底質中の化学物質量（暴露量）に対する、あらゆる発生源からの化学物質の取り込みと蓄積を記述する。De Bruyn をより正確に反映させるため、文章を編集した。
		This study should be reviewed for relevance – does the sediment concentration represent the concentration that the organisms are actually exposed to?	Biota-sediment accumulation Factor (BSAF; point) – describes uptake and accumulation of chemical from all sources relative to amount of chemical (exposure) in

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
			sediment. Text is edited to reflect De Bruyn more accurately.
UK	83	この計算の根拠は何？それは信頼できるか？	Kelly *et al* 2007 の論文は、よく引用され、認められている出版物である。さらに、この調査では、フィールドデータを使用して 3 つの食物網を比較している。
		What is the basis for this calculation, and is it reliable?	The paper of Kelly *et al* 2007 is a highly cited and recognized publication. In addition the study compares three food webs using field data.
UK	85	生物拡大（biomagnification）を示唆した研究も同じではないか？研究に対する批判は公平でなければならない。信頼区間はこの文書では報告されていない。引用された値があるならばこの情報に含めると非常に有用である。	我々はこれらの研究が間違った組織を対象としており、脂質補正によって、蓄積が実際に報告されているよりも高くなり、BDE-209 の生物蓄積性及び生物拡大の可能性を過小評価している可能性があると想定している。ただし、リスクプロファイルには 20 ページのページ制限があり、これをさらに反映することは不可能である。
		Isn’t the same true of studies that have implied biomagnifications? Criticism of studies must be even-handed. Confidence intervals are not reported in this document, and it would be very helpful to include this information alongside the cited values, where available.	We would still assume that these studies may have targeted the wrong tissue and underestimated the bioaccumulation and biomagnification potential of BDE-209 such that any accumulation is actually higher than reported – if lipid normalized. However the risk profile has a page limit of 20 pages and it is impossible to reflect further over this
UK	85	これは肝臓であり、魚全体ではない。よって、これが「生物拡大」であると主張できるかどうかは疑わしい。この場合、濃度が非常に近いため、実験誤差の範囲内で事実上同じである可能性がある。これに関する情報は提供されていない。	この値は、ECA 2010 レポートに示されているように、肝臓について報告されている。
		This is the liver, not the whole fish. It is therefore questionable whether this can be claimed to be	The value is reported for liver as it is presented in ECA 2010 report.

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
		"biomagnification". In this case, the levels are very close, so could be effectively the same within the bounds of experimental error. No information is provided about this.	
USA	81	これは 2 つの文と想定される。 「特に、魚類や水生無脊椎動物の log BAF 値は、最近発表されたデータでは、3.3 から 7.2 の範囲にある。BAF>5000 に対応する log BAF>3.7（Frouin *et al*. 2013, He *et al*. 2012, Mizukawa *et al*. 2009）を有することは、生物蓄積性（He *et al* 2012, Environment Canada, 2010）を示し、付属書 D の生物蓄積性に関する基準（BAF>5000）を満たしている。」 ここは表現があまりよくない。	文章は、「特に魚類と水生無脊椎動物の logBAF 値は 3.3～7.2（Frouin 2013, Mizukawa 2009）であり、logBAFs>3.7 は BAF>5000（He 2012, ECA 2010）で、Annex D（BAF>5000）基準を満たすことが最近発表された。」と修正された。
		Is this supposed to be two sentences and say something like – "In particular, log BAF values for aquatic fish and invertebrates range between 3.3 and 7.2 based on data published recently. Having log BAFs > 3.7 (Frouin *et al*. 2013, He *et al*. 2012, Mizukawa *et al*. 2009) corresponding to a BAF>5000 are indicative of being bio accumulative (He *et al* 2012, Environment Canada, 2010) and fulfill the criteria on bioaccumulation in Annex D (BAF > 5000)." Regardless, something seems poorly worded here.	Sentence has been rewritten to "In particular logBAF values for aquatic fish and invertebrates range between 3.3 and 7.2 based on data published recently having logBAFs>3.7 (Frouin 2013, Mizukawa 2009) corresponding to a BAF>5000 (He 2012, ECA 2010) and fulfilling the criteria on bioaccumulation in Annex D (BAF>5000)."
ICC	80	最後の文は次の変更が提案される。 「特に、~~log BAF が 3.7 を超える~~最近公開されたデータに基づくと、魚類と水生無脊椎動物の log BAF 値は 3.3 から 7.2 の範囲で（Frouin	EC 2010 は生物蓄積性に関する結論について曖昧であったため、受け入れられない。

コメント国	パラグラフ	Deca-BDEに関する第二次リスクプロファイル案へのコメント	Response
		etal。2013、He etal。2012、 Mizukawa etal。2009）、BAF> 5000 に対応している。したがって、付属書 D の生物蓄積性の基準 ~~（BAF > 5000~~）を満たしていることを示しており、BDE-209 は生物蓄積性を示す（He *et al* 2012、Environment Canada、2010）との証拠がある。」 文の最後の部分は結論に移すと良い。	
		In the last sentence the following changes are proposed: "In particular, log BAF values for aquatic fish and invertebrates range between 3.3 and 7.2 based on data published recently ~~having log BAFs > 3.7~~ (Frouin *et al*. 2013, He *et al*. 2012, Mizukawa *et al*. 2009), corresponding to a BAF>5000. The evidence therefore shows that ~~and indicative of being~~ BDE-209 is bioaccumulative (He *et al* 2012, Environment Canada, 2010) and fulfills the criteria on bioaccumulation in Annex D ~~(BAF > 5000)~~.". The last part of the sentence could be moved down to the conclusions?	Not accepted since EC 2010 was equivocal on the conclusion on bioaccumulation.

[引用文献[g]]

Baron E, Rudolph I, Chiang G, Barra R, Eljarrat E, Barcelo D (2013). Occurrence and behavior of natural and anthropogenic (emerging and historical) halogenated compounds in marine biota from the Coast of Concepcion (Chile). Sci Total Environ 461:258-264.

Burreau S, Zebühr Y, Broman D, Ishaq R. (2004). Biomagnification of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) studied in pike (Esox lucius), perch (perca fluviatilis) and roach (Rutilus rutilus) from the Baltic Sea. Chemosphere 55:1043-1052.

Chen, D. and Hale, R. C. (2010) A global review of polybrominated diphenyl ether flame retardant contamination in birds. Environment International, 36, 800–811.

De Bruyn AMH, Meloche LM, Lowe CJ (2009) Patterns of Bioaccumulation of Polybrominated Diphenyl Ether and Polychlorinated Biphenyl Congeners in Marine Mussels. Environmental Science & Technology 43(10):3700-3704.

Frouin H, Dangerfield N, Macdonald RW, Galbraith M, Crewe N, Shaw P (2013) Partitioning and bioaccumulation of PCBs and PBDEs in marine plankton from the Strait of Georgia, British Columbia, Canada. Prog Oceanogr 115(SI):65-75.

Garcia-Reyero N, Escalon BL, Prats E, Stanley JK, Thienpont B, Melby NL, Barón E, Eljarrat E, Barceló D, Jordi Mestres e, Patrick J. Babin, Perkins E J, Raldúa D (2014) "Effects of BDE-209 contaminated sediments on zebrafish development and potential implications to human health." Environ Int 5: 216-223.

Gaylor MO, Mears GL, Harvey E, La Guardia MJ, Hale RC (2014). Polybrominated diphenyl ether accumulation in an agricultural soil ecosystem receiving wastewater sludge amendments. Environ Sci Technol. 48(12):7034-43.

He MJ, Luo XJ, Chen MY, Sun YX, Chen SJ, Mai BX. (2012). Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and decabromodiphenyl ethane in fish from a river system in a highly industrialized area, South China. Sci Total Environ 419: 109-115.

Jaspers VLB, Covaci A, Voorspoels S, Dauwe T, Eens M, Schepens P (2006) Brominated flame retardants and organochlorine pollutants in aquatic and terrestrial predatory birds of Belgium. Levels, patterns, tissue distribution and condition factors. Environ Pollut. 139:340–52.

Jenssen BM, Sørmo E, Bæk K, Bytingsvik J, Gaustad H, Ruus A, Skaare JU (2007). Brominated flame retardants in north-east Atlantic marine ecosystems. Environmental Health

[g] UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2（2012 年）及び UNEP/POPS/POPRC.10/INF/5（2012 年）より引用

Perspectives vol 115, Sup 1.

Kelly BC, Ikonomou MG, Blair JD, Morin AE, Gobas F. (2007). Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. Science 317(5835):236-239. DOI: 10.1126/science.1138275.

Kierkegaard A, Balk L, Tjarnlund U, De Wit CA, Jansson, B. (1999) Dietary uptake and biological effects of decabromodiphenyl ether in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Environ. Sci. Technol. 1999, 33 (10), 1612−1617.

Koch E & J C Altamirano & A Covaci & N B Lana & N F Ciocco (2014) Should apple snail Pomacea canaliculata (Caenogastropoda, Ampullariidae) be used as bioindicator for BDE-209? Environ Sci Pollut Res 21:761–765.

Kuo YM, Sepulveda MS (2010) Bioaccumulation and biotransformation of decabromodiphenyl ether and effects on daily growth in juvenile lake whitefish (Coregonus clupeaformis). Ecotoxicology 19(4). 751-760.

La Guardia MJ, Hale RC, Harvey E, Mainor TM, Ciparis S. (2012) In Situ Accumulation of HBCD, PBDEs, and Several Alternative Flame-Retardants in the Bivalve (Corbicula fluminea) and Gastropod (Elimia proxima). Environ Sci Technol 46(11):5798-5805.

Law K, Halldorson T, Danell R, Stern G, Gewurtz S, Alaee M, (2006). Bioaccumulation and trophic transfer of some brominated flame retardants in a Lake Winnipeg (Canada) food web. Environ Toxicol Chem 25(8):2177-2186.

Law K, Halldorson T, Danell R, Stern G, Gewurtz S, Alaee M, *et al*. (2007 Erratum) Environmental Toxicology and Chemistry, Vol.26, No. 1, p. 190.

Mo L, Wu JP, Luo XJ, Zou FS, Mai BX. (2012). Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers, decabromodiphenyl ethane, and 1,2-bis(2,4,6-tribromophenoxy) ethane flame retardants in ingfishers (Alcedo atthis) from an electronic waste-recycling site in South China. Environ Toxicol Chem. 31(9).2153-8.

Mörck, A., H. Hakk, U. Örn, E. K. Wehler, A. Morck, U. Orn and E. Klasson Wehler (2003) "Decabromodiphenyl Ether In The Rat : Absorption , Distribution , Metabolism , And Excretion." Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 31:7: 900-907.

Noyes PD, Hinton DE (2011) Accumulation and debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209) in juvenile fathead minnows (Pimepha promelas) induces thyroid disruption and liver alterations. Toxicol Sci 122(2). 265-274.

Noyes PD, Lema SC, Macaulay LJ, Douglas NK, Stapleton HM. (2013) Low Level Exposure to

the Flame Retardant BDE-209 Reduces Thyroid Hormone Levels and Disrupts Thyroid Signaling in Fathead Minnows. Environ Sci Technol 47(17):10012-10021.

Poma G., Pietro Volta, Claudio Roscioli. (2014) Novel brominated flameand fish from LakeBettinetti c, Licia GuzzellaConcentrations and trophic interactions ofretardants, HBCD, and PBDEs in zooplanktMaggiore (Northern Italy). Science of the Total Environment, 481, 401-408.

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2014a) Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its tenth meeting. Addendum. Risk profile on decabromodiphenyl ether (commercial mixture, c-decaBDE). (UNEP/POPS/POPRC.10/10/Add.2)

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2014b) Supporting information related to the draft risk profile on decabromodiphenyl ether. (UNEP/POPS/POPRC.10/INF/5)

POPRC, Persistent Organic Review Comittee (2014c) Comments and responses relating to the draft risk profile on decabromodiphenyl ether. (UNEP/POPS/POPRC.10/INF/6)

Sellstrom U, C. De Wit, N. Lundgren, and M. Tysklind (2005) Effect of Sewage-Sludge Application on Concentrations of Higher-Brominated Diphenyl Ethers in Soils and Earthworms. Environ. Sci. Technol., 39: 9064-9070.

Shaw SD, Berger ML, (2009). Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in the northwest Atlantic marine food web. Sci Total Environ 407(10). 3323-3329.

She Y-Z, Wu J-P, Zhang Y, Peng Y, Mo L, Luo X-J (2013) Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers and several alternative halogenated flame retardants in a small herbivorous food chain. Environ Pollut 174(0):164-170.

Stapleton HM, Alaee M, Letcher RJ, Baker JE. (2004) Debromination of the flame retardant decabromodiphenyl ether by juvenile carp (Cyprinus carpio) following dietary exposure. Environ Sci Technol 38(1):112-119.

Stapleton HM, Brazil B, Holbrook RD, Mitchelmore CL, Benedict R, Konstantinov A, Potter D. (2006). In vivo and in vitro debromination of decabromodiphenyl ether (BDE 209) by juvenile rainbow trout and common carp. Environ Sci Technol 40:4653-4658.

Tian SY, Zhu LY. (2011) Bioaccumulation kinetics of sediment-associated DE-83 in benthic invertebrates (Nereis succinea, polychaete). Chemosphere 84(1):160-165.

Thomas, G. O., Moss, S. E. W., Asplund, L. and Hall, A. J., (2005). Absorption of decabromodiphenyl ether and other organohalogen chemicals by grey seals

(Halichoerus grypus). Environmental Pollution, 133, 581-586.

Tomy GT, Pleskach K, Ferguson SH, Hare J, Stern G, MacInnis G, Marvin CH, Loseto L. (2009). Trophodynamics of some PFCs and BFRs in a western Canadian Arctic marine food web. Environ Sci Technol 43:4076-4081.

Tomy GT, Pleskach K, Oswald T, Halldorson T, Helm PA, MacInnis G, *et al* (2008b). Enantioselective bioaccumulation of hexabromocyclododecane and congener specific accumulation of brominated diphenyl ethers in an eastern Canadian Arctic marine food web. Environ Sci Technol 42:3634–9.

Voorspoels S, Covaci A, Lepom P, Escutenaire S, Schepens P. (2006) Remarkable findings conc erning PBDEs in the terrestrial top-predator red fox (Vulpes vulpes). Environ Sci Technol 40(9):2937-2943.

Wan Y, Zhang K, Dong ZM, Hu JY. (2013) Distribution is a Major Factor Affecting Bioaccumulation of Decabrominated Diphenyl Ether: Chinese Sturgeon (Acipenser sinensis) as an Example. Environ Sci Technol 47(5): 2279-2286.

Wang Z, Ma X, Lin Z, Na G, Yao Z. (2009) Congener specific distributions of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in sediment and mussel (Mytilus edulis) of the Bo Sea, China. Chemosphere 74(7):896-901.

Wu J, Luo X, Zhang Y, Chen S, Mai B. Guan Y, Yang, Z (2009a) Residues of polybrominated diphenyl ethers in Frogs (Rana limnocharis) from a contaminated site, South China. Tissue distribution, biomagnification, and maternal transfer. Environ. Sci. Technol. 2009, 43, 5212–5217.

Wu JP, Luo XJ, (2009b). Biomagnification of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls in a highly contaminated freshwater food web from South China. Environmental Pollution 157(3). 904-909.

Xiang CH, Luo XJ, Chen SJ, Yu M, Mai BX, Zeng EY. (2007) Polybrominated diphenyl ethers in biota and sediments of the Pearl River Estuary, South China. Environmental Toxicology and Chemistry 26(4):616-62.

Yu L-H, Luo X-J, Wu J-P, Liu L-Y, Song J, Sun Q-H, (2011). Biomagnification of Higher Brominated PBDE Congeners in an Urban Terrestrial Food Web in North China Based on Field Observation of Prey Deliveries. Environ Sci Technol 45(12): 5125-5131.

Yu L, Luo X, Zheng X, Zeng Y, Chen D, Wu J, (2013). Occurrence and biomagnification of organohalogen pollutants in two terrestrial predatory food chains. Chemosphere 93(3):506-511.

Yu Y, Zhang S, Huang N, Li J, Pang Y, Zhang X, Yu Z, Xu Z. (2012). Polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls in freshwater fish from Taihu Lake, China. Their levels and the factors that influence biomahnification. Environ Tox Chem, 31(3):542-.

別添資料 2.2.3-6

DecaBDE のフィールドデータおける
分析方法及びサンプリングに関する情報整理結果

参考文献	生物種	組織	影響指標	値	サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
①Frouin et al., 2013	動物プランクトン	個体全体	log BAF	>6	カナダ・ブリティッシュコロンビア（BC）州パウンダリーパッセージ：48°43N、123°15W 米国ワシントン州のロサリオ海峡：48°35N、122°46W	水試料 パウンダリーパッセージ、ロサリオ海峡（4回のクルーズで2種の深さごとに季節的に採取） ①2005年6月11-12日 ②2005年9月17-18日 ③2005年11月23-26日 ④2006年4月21-23日 カナダBC州ジョンストン海峡：50°27N, 126°01W 2005年9月9-10日（秋1回） プランクトン試料 パウンダリー海峡：4回のクルーズで季節的に採取（水試料と同じ） ロサリオ海峡： 2005年11月、2006年4月の2回 （ジョンストン海峡では、プランクトン試料は採取されなかった。）	プランクトン：プランクトンネットを使用、水底から10mの水柱を垂直に引き揚げ、採取 ・複数の曳航からプールし、湿重量100グラム程度を取得 ・サンプルの約10%は、種の同定のために緩衝ホルマリンに移動 ・プランクトンネットを通過する総流量は流量計を用いて記録してサンプル量を算出 水試料：Infiltrex 100 ポンプを使用 ・各ステーションの深度ごとに188L以上の海水がカラムに通された ・展開時間は約12時間 ・サンプラー上部に流速計を取り付けて潮流を確認 ・フィルターは溶剤で洗浄後、-20℃で凍結、実験室で切り取り、粒子状有機炭素（POC）分析 ・樹脂カラムはキャップをして5℃で保管後、PBDE分析（溶存画分）のために抽出	・プランクトン：全体 ・水試料	[測定] ・3地点のサンプルは、同一の抽出、洗浄、定量が実施された（カナダBC州シドニーの海洋科学研究所（Fisheries and Oceans Canada）の水生化学分析専門機関（LEACA）で分析） ・PBDEは、高分解能ガスクロマトグラフ/高分解能質量分析計（HRGC/HRMS）で測定 ・対象分析物の抽出、クリーンアップ、定量の詳細な方法論については、Ikonomou et al., 2001にて報告 ・粒子状有機炭素（POC）は密閉容器内でHClを使用して24時間酸発煙により炭酸塩を除去した後、CE 440元素分析装置を使用して測定 ・安定同位体のうち、窒素同位体比はプランクトンの乾燥均質化サブサンプルを使用して測定、炭素同位体比は脂質抽出後に測定し、安定同位体比の値は、計算式を実行 [プランクトンの分類] ・収集プランクトンのサブサンプルは2つのサイズクラス（5mm以上、5mm未満）に分けて処理 ・5mm以上画分は、種、ステージ、発生等の進行に応じて2つのカテゴリー（5mm以上10mm未満、10mm以上）に分類（100個体程度） ・5 mm未満は約400個体のサブサンプルに分割され、属、種、性、発育段階に整理 ・1平方メートルあたりの豊度は、サブサンプルの割合（各主要分類群内のカウンターの数がほぼ均一になるように調整）、濾過量、曳航深度を用いて生計数から算出	・log BAFとlog Kowの関係の傾きが1未満であることから、物理的な分配や代謝などの排泄要因以外の要因が考えられる。 ・プランクトンの成長希釈により、高濃度の臭素化PBDEの生物蓄積係数が低くなる可能性がある。 ・動物プランクトンの日中の鉛直移動により，深さ方向の曝露量が異なることもある。 ・溶存有機物を考慮していないため、溶存 PBDE 濃度が過大評価され、BAF が過小評価された可能性を排除できない。 ・さらに、脂質の抽出方法は、脂質クラスによって効率が異なるため、脂質で正規化した BAF に影響を与える可能性がある。
②Baron et al 2013	フジツボ/ ロコガイ	個体全体	BMF	1.5	・Lenga 汽水域エリア ・Chome及び Peroneエリア （⇒大規模な石油化学複合施設の一部で2007年に重油漏れがあり環境破壊があり、2010年には地震の震源地付近であった地域） 合計55のサンプル（生物数記載あり） 一次生産者：フジツボ（n 7）、キーホールカサガイ（n 3）、ホヤ（n 6）、アサリ（n 7）、カサガイ（n 6） 二次消費者：カニの仲間2種（n 4, 1）、魚類タイの仲間2種（n 2, 4） 最終消費者：バーチ（n 4）、ロコガイ（n 13）	2010年2月	BROMACUAプロジェクトでのサンプリング	記載なし	[サンプル前処理方法] 既報のとおり（De La Cal et al. 2003; Labandeira et al. 2007） [サンプル保存] サンプルを凍結乾燥、粉砕してホモジナイズ、分析まで-20℃で密閉容器に保存 [抽出等] スパイクサンプルへの標準追加、加圧液体（ヘキサン：ジクロロメタン（1：1））抽出 脂質含有量を重量測定で測定 得られた抽出物をヘキサンに再溶解 [機器分析] ・質量分析計（Agilent7890C）及びガスクロマトグラフで分析	
③Law et al. 2006	ウォールアイ/エメラルドシャイナー	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	0.6	全てのサンプルはカナダ沿岸警備隊ナマオのウィニペグ湖南流域のギムリの町の沖合で採取 ウォールアイ（Stizostedion vitreum, n 5）、ホワイトフィッシュ（Coregonus clupeaformis, n 5）、エメラルドシャイナー（Notropis atherinoides, n 5）、バーボット（Lota lota, n 5）、ホワイトサッカー（Catostomus commersoni）、二枚貝（Lampsilis radiata、n 5）、海底底質グラブサンプル（n 4）、水試料	ウォールアイ、ホワイトフィッシュ、エメラルドシャイナー、バーボット、ホワイトスキャッカー：2000年から2002年 マッセル：2002年 海底底質グラブサンプル：2003年 水試料：2004年	ウォールアイ、ホワイトフィッシュ、エメラルドシャイナー、バーボット、ホワイトスキャッカー：７５cmのストレッチメッシュの刺し網を使用して収集 マッセル：ダイバーによって収集 ムール貝： ネットプランクトンサンプル：地下深さ1mで水平に曳航された160μmのメッシュネットで収集 海底底質グラブサンプル：船のサンプラーで収集 水試料：テフロン® カラムにXAD-2吸着剤50 gを充填して水を採取	魚類：筋肉組織 ムール貝：筋肉組織	[サンプル採取] 魚類：筋肉組織サンプルを取り出して-20CでWhirlPak®バッグに保管 ムール貝：筋肉組織を取り出して分析に使用 [生物相分析] ・サンプルをドライアイスで均質化して秤量後にASE 300で抽出→ベレット状珪藻土（600℃で6時間焼成）をサンプルと混合してオタワ砂（600℃で6時間焼成）を添加→標識化合物でスパイク→無水硫酸ナトリウム（600℃で6時間焼成）を加えて水をすべて除去→抽出物の容量を減らしてろ過して抽出物のアリコートを重量分析に使用→自動ゲル浸透クロマトグラフィーを使用して、共抽出した脂質を除去→抽出物をさらに洗浄→ヘキサンとDCMを用いて溶出→アルドリンを機器性能内部標準としてスパイク ・動物プランクトンサンプルは凍結乾燥→生物相サンプルと同じ方法で抽出（サンプルを銅で処理して硫黄を除去した点が異なる） ・GC / MSで分析された[15-17]。 [水質分析] ・XAD-2カラムをメタノール、DCMを使用して抽出→NaCl飽和水をスパイク→ヘキサンで3回抽出、有機層を収集→フラクションの容量を減らし機器性能の内部標準またはラベル付きの機器とマトリックスの内部標準をスパイク [底質分析] 底質サンプルをサブサンプリングし、凍結乾燥後、ASE 200で抽出→硫酸ナトリウムと混合し（600℃で6時間焼成）→標識化合物等を添加→抽出物を生物相サンプルと同じ方法でクリーンアップ（画分1は銅で処理） [GC/MS分析] ・Agilent 5973 GC-mass-selective detector (DB-5 キャピラリーカラム) で実施 ・キャリアガス：超高純度ヘリウム（流速：2 ml/min） ・オーブン温度：初期は保持時間なしで90℃→20℃/分で310℃まで上昇→5分間保持 ・MS分析はメタンをバッファガスとして、電子捕獲式ネガティブイオン化モードで実施	
	ウォールアイ/ホワイトサッカー	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	2						
	ウォールアイ/ホワイトフィッシュ	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	6.8						
	ウォールアイ/ゴールドアイ	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	0.6						
	エメラルドシャイナー/動物プランクトン	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	33						
	ホワイトサッカー/動物プランクトン	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	9.9						
	ホワイトサッカー/イガイ	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	0.2						
	カワメンタイ/エメラルドシャイナー	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	2.4						
	カワメンタイ/イガイ	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	1.9						
	ホワイトフィッシュ/動物プランクトン	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	2.9						
	ホワイトフィッシュ/エメラルドシャイナー	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	0.1						
	ゴールドアイ/動物プランクトン	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	34						
	ゴールドアイ/イガイ	筋組織（魚類/二枚貝）	BMF	0.8						
⑬Law et al. 2006, 2007 (erraturm)	淡水食物網（カナダ）	個体全体の破砕	TMF	Corrected 3.6 (10.4)						

参考文献	生物種	組織	影響指標	値	サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
④Jenssen et al 2007	タイセイヨウダラ/ゴマフアザラシ（フロー諸島）	個体全体/脂質	BMF	0.2	オスロフィヨルド南部（Hvaler：北緯59度、東経11度）、ノルウェー西海岸のノルウェー海のフロー諸島（北緯64度、東経9度）、バレンツ海のベア島（北緯74度27分、東経19度）、スピッツベルゲン（北緯78度以北、東経10-15度） 【各動物のサンプリング場所別匹数】 タイセイヨウダラ（オスロフィヨルド、フロー諸島：n　20）、ホッキョクダラ（ベア島：n　6、スピッツベルゲン：n　7）、ゴマフアザラシ（オスロフィヨルド：n　5、フロー諸島：n　9、スピッツベルゲン：n　5）、アジサシ（鳥類）の卵（Hvaler：n　10、フロー諸島：n　10、スピッツベルゲン：n　10）、カラヌス目（動物プランクトン）	2003年（オスロフィヨルドのゴマフアザラシのみ1998年）	ホッキョクダラ、タイセイヨウダラ：トロール又は釣竿 健康なオス成体ゴマフアザラシ：射殺 カラヌス目（動物プランクトン）：トロール ※可能な限り動物の生体情報を取得 動物プランクトン標本：アルミホイルで包み50mLのポリエチレン容器に保管 アザラシ、タラ（脂肪組織）標本：アルミホイルで包みビニール袋に保管 すべてのサンプルは−20℃で凍結保存 （その他詳細はRuus et al. 2002; Sørmo et al. 2006参照）	ゴマフアザラシ：脂皮 その他：個体全体	・GC-MS分析（四重極：106℃、イオン源：250℃、インターフェース：300℃に設定） ・各サンプルをホモジネート後遠心分離し、13C-BDE-209の内部標準添加 ・抽出手順の詳細は（Sørmo et al. 2006）参照 ・13C-BDE-209 は m/z 495及び497 、電子エネルギー 86.6 eVでモニタリング ・統計解析は SPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を使用	
	ホッキョクタラ/ゴマフアザラシ（スピッツベルゲン）	個体全体/脂質	BMF	2.2						
⑤Mo et al. 2012	カワセミ/チョウコウハス	筋組織	BMF	4.7	中国南部（23°36′N, 113°04′E）の電子機器廃棄物リサイクル場（詳細は[24]Luo et al., 2009参照とのこと）	2010年3月から7月	カワセミ：プラスチック製の防鳥ネットで捕獲、窒素ガスで屠殺し、胸筋を切り出し 魚類：伸縮式メッシュタイプ底部固定の刺網で採集 ともに分析まで-208℃で保管	カワセミ：胸筋 魚類：個体全体	・組織サンプルにサロゲート標準（13C-BDE 209）を添加し、ソックスレー抽出（48時間） ・抽出液のアリコート：重量法による脂質定量に使用 ・抽出液の別のアリコート：ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）に供して脂質除去 ・脂質のない溶出液：シリカ充填多層カラムによりさらに精製 ・抽出液を窒素雰囲気下で濃縮、200 mlのイソオクタンに溶解 ・機器分析：GC-MS（島津製作所QP2010）(ECNI, SIMモード、DB-5HTカラム)(機器分析の条件等は既報[26, 27]のとおり)	
	カワセミ/カダヤシ	筋組織	BMF	5.1						
	カワセミ/パラダイスフィッシュ	筋組織	BMF	1.2						
⑥Shaw et al. 2009	アメリカンプレイス/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	BMF	0 67	・魚類：メイン州沿岸で採取（35 cm未満、87匹）（タイセイヨウサバ以外） ・タイセイヨウサバ：同じ海域 （ただし、回遊性が高く、大西洋西部（カナダのニューファンドランドからサウスカロライナまで）の広い範囲で餌を食べる種である）	2006年5月～6月	・魚類：メイン湾商業地魚資源トロール調査でメイン州海洋資源局のスタッフが採取（35 cm未満、87匹）（タイセイヨウサバ以外） ・タイセイヨウサバ：釣りで捕獲 ・捕獲後に実験室で体長・体重を測定、-40℃冷凍保存	魚類：個体全体	・魚体中のPBDE濃度の分析方法は、（Päpkeetal., 2004）にて説明された ・魚全身個体のサンプルをプールし、分析前に17の複合材料にホモジナイズ ・魚の複合サンプルをホモジナイズし、HRGC / HRMSを使用して35のPBDE同族体（mono-からdeca-BDE）について分析 ・魚サンプル（5～100 gの範囲）を均質化し、硫酸ナトリウムと混合して粉末化 ・内部PBDE標準を追加後、シクロヘキサンとジクロロメタンの混合物を適用してPBDEを抽出 ・抽出物を水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒蒸発後、重量分析脂質測定 ・酸処理および活性化シリカゲルと三酸化アルミニウムカラムで脂質除去 ・HRGC / HRMS（高分解能ガスクロマトグラフ質量分析装置）で分析 ・GCによる分離には、DB 5カラムを使用 ・HRMSはEI条件（R　10,000）で動作	検体のサンプル量は限られており、適切なLOD（検出限界）に到達する必要があるため個体全身試料をプールし、17の複合材料に均質化
	タラの一種/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	BMF	1.3						
	タイセイヨウサバ/ゴマフアザラシ	個体全体/脂質	BMF	0.75						
⑦Tomy et al. 2009	無脊椎動物/魚類	肝臓及び個体全体	BMF	4.8-12.7	ベルーガ（n　10、雄）：Hendricks on Island (69度32分, 133度36分) アザラシ（n　10、雄）：Holman Island (70度38分, 117度43分) <3 種の魚類> ホッキョクタラ（n　10、平均サイズ：15cm）：アムンゼン湾 タイヘイヨウニシン（n　10、平均サイズ：21cm）：マッケンジー棚 ホッキョクシスコ（溯河性）（n　9、平均サイズ：25cm）：マッケンジー河口 <2種の動物プランクトン> 海洋端脚類（Themistolibella）（n　2）、海洋カイアシ類（Calanus hyperboreus）（n　5）：ボーフォート海東部、アムンゼン湾	ベルーガ：2007年 アザラシ：2004年 3 種の魚類：2004年、2005年 2 種の動物プランクトン：2004年	・カナダ漁業海洋省にアーカイブされたサンプルリボジトリから入手 ・組織サンプルは野外で採取され、別々のバッグに入れ、研究所で-30℃保管 ・ほとんどの個体について、サンプル齢、体長、性別、脂皮厚、体重などの情報を入手	アザラシ：脂皮と肝臓 ベルーガ：脂皮 魚類：肝臓を除いた生物全体 動物プランクトン：複合体	サンプル処理等詳細：Tomy et al. 2004; 2005; 2008を参照のこと 機器分析：高分解度ガスクロマトグラフィー電子捕獲負イオン化質量分析 統計分析：SigmaStat（バージョン9.01、Systat Software Inc.） 種間濃度差検定：分散分析 (ANOVA) 、両側 t 検定	
⑧Yu et al., 2011	スズメ/チョウゲンボウ	筋組織（胸筋）	BMF	1.4	チョウゲンボウ (Falco tinnunculus)：北京猛禽類レスキューセンターからから入手（N　23） スズメ、ラット、バッタ、トンボ：チョウゲンボウが生息している場所で採集 スズメ：9地点、40羽 ラット：3地点、8匹 バッタ：スズメ生息地域、数百匹 トンボ：スズメ生息地域、約80匹 植物試料：生物相と同じ地域、6点 土壌試料：生物相と同じ地域、8点	チョウゲンボウ (Falco tinnunculus)：2005年1月から2007年7月	チョウゲンボウ：死亡例、リハビリ中の死亡例、重傷のためBRRCで安楽死させられた例のいずれか（胸筋（乾燥重量で各約1 5g）は分析のために切除） その他：詳細情報なし（数はサンプリング場所を参照）	チョウゲンボウ：胸筋	[食性観察] ・チョウゲンボウの食性は、ビデオ撮影、餌の搬入の直接観察、巣の中の餌の残骸の検査の3つの方法で観察された。 [PBDE分析] ・凍結乾燥した生物相試料を粉砕→アセトン/ヘキサン (1:1, v/v) で 48 時間ソックスレー抽出→抽出液アリコートを脂質の定量に使用、残りはゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) に供す→ジクロロメタン/ヘキサン (1:1, v/v) で溶出して脂質を除去→クリーンアップするために濃縮→6.5 mLのヘキサン/ジクロロメタン (60:40, v/v) で溶出し、200 µLのイソオクタンに再溶解してPBDEs含有画分を入手 ・植物（草地）：13C-BDE-209 を標準物質として添加した後，50%アセトン/ヘキサン (v/v) で 48 時間ソックスレー抽出→液液抽出 (LLE)3回、一晩静置→LLE1回→濃縮後、クリーンアップ→ヘキサン/ジクロロメタン（1:1, v/v）で溶出、蒸発 ・土壌試料：約30 gの凍結乾燥試料をふるい分け、-20 °Cで保存後にソックスレー抽出→活性銅粒子添加（元素状硫黄除去）→濃縮抽出物を多層シリカカラムで精製→ヘキサン / ジクロロメタン (1:1, v/v) で溶出し、窒素乾燥後、イソオクタンに再溶解して目的画分を入手 [安定同位体測定] ・窒素および炭素同位体分析用のサブサンプルを凍結乾燥して粉末化→元素分析装置と同位体比質量分析計を併用して分析	・スズメはチョウゲンボウの主要な食料品である
	ラット/チョウゲンボウ	筋組織（胸筋）	BMF	1.6						
	バッタ/チョウゲンボウ	個体全体/筋組織（胸筋）	BMF	2.7						
	トンボ/チョウゲンボウ	個体全体/筋組織（胸筋）	BMF	1.3						

参考文献	生物種	組織	影響指標	値	サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
⑨Yu et al., 2013	スズメ/フクロウ	筋組織	BMF	2.2	コキンメフクロウ（n　14）、ワシフクロウ（n　10）、チョウゲンボウ（n　23）、スズメ2種（n　40）、ラット（n　8） スズメ2種は北京地域のチョウゲンボウの餌（獲物）総量の83%、50%。ラットはフクロウの餌の90%以上を占めている。	2007年7月	北京ラプターレスキューセンターから死亡個体を入手（リハビリ中死亡例、重傷のために安楽死させられた例） サンプリング情報は（Yu et al. 2011）を参照のこと。	（Yu et al. 2011）を参照のこと。	サンプルの前処理及び分析は（Yu et al. 2011）を参照のこと。 ・検出限界は、ブランク（n　10）の平均値に標準偏差の3倍を加えた値とした。（ブランクで検出できない化合物は，シグナ ルノイズ比 10 を検出限界とした。） ・すべての濃度データは、脂質重量（lw）基準で表示。	
	ラット/フクロウ	筋組織	BMF	>1						
⑩Wu et al. 2009a	カエル/昆虫（混合餌）	肝臓	BMF	7 (F) 4.2 (M)	[汚染サンプル] カエル（Rana limnocharis）：Qingyuan County（中国南部で2番目に大きい電子廃棄物リサイクル地域：23 6021ºN、113.0785ºE）（32匹/M、22匹/F） 昆虫サンプル（約160個体）：カエルの生息地 [参照サンプル] カエル：汚染された場所の北東約20kmの場所（10匹/M）	カエル：2006年の産卵期（4月から5月） 昆虫：カエルと同時期	昆虫：処理するまで-20℃で保管 カエル：麻酔後、鼻孔長、体重、性別を記録後に解剖（後肢筋肉、肝臓、卵は-20℃凍結） カエル（参照サンプル）：肝臓のみ	カエル：後肢筋肉、肝臓、卵 カエル（参照サンプル）：肝臓のみ 昆虫：サンプル全体	・昆虫サンプルとカエルの組織のサンプルに13C-BDE 209を添加→無水硫酸ナトリウムで粉砕してn-ヘキサン/アセトン（1/1、v / v）48時間抽出→脂質測定（重量分析）後、ゲル浸透クロマトグラフィーによりサンプルの脂質を除去→多層シリカカラムでの分画で除去→サンプル濃縮、既知量の内部標準（BDE 118および128）添加→機器分析 ・機器分析の条件等は既報[19, 20]のとおり	・生物拡大係数（BMF）は、昆虫の平均脂質正規化濃度に対する個々のカエルサンプルの肝臓の脂質正規化濃度の比率によって計算された ・今回のカエルのBMFが既報[38、39]の哺乳類や陸上動物のBMFよりも小さいのは、カエルがこれらの哺乳類等よりも低い栄養段階位置にあり、カエルでは水中と陸上の両方の環境が影響するためと思われる。
⑪She et al. 2013	植物/リンゴガイ	生物全体	BMF	1.2-6.3	中国南部（北緯23°36′度、東経113°04′）の電子廃棄物リサイクル場内の同じサンプリング場所 水田土壌（n　12） イネ（O. sativa）の葉（n　30） リンゴガイ（P. canaliculata）（n　98）	・2010年 ・3種類同時にサンプリング	・リンゴガイ：手作業で採取 ・イネの葉、土壌（深さ0～5 cm）：それぞれステンレス製のハサミとシャベルを用いて採取 ・実験室でイネを蒸留水で3回洗浄、ティッシュペーパーで水分を拭き取り ・リンゴガイから軟組織を剥離 ・すべての試料を凍結乾燥、メノウ乳鉢で粉砕し、分析まで<0℃保存	（明確な記載はないがイネの部位別のデータは示されていない）	・凍結乾燥したサンプルにサロゲート標準（BDE77及びBDE181）を添加し、ソックスレー抽出（48時間） ・イネ抽出液のアリコート：ヘキサン画分に調製 ・リンゴガイ抽出液のアリコート：ゲル浸透クロマトグラフィー（GPC）に供して脂質除去 ・全ての溶出液：シリカ充填多層カラムにより精製 ・機器分析前に内部標準物質（BDE118および128）を添加 ・機器分析：GC-ECNI-MS（島津製作所QP2010）（SIMモード、DB-5HTカラム)(機器分析の条件等は既報[Tian et al., 2012; Wu et al., 2010a]のとおり)	植物とリンゴガイのBMFが計算されているが、本データ内では植物のどこを食してどこにどの程度のPBDEが蓄積されていたのかの考察は見当たらない。
⑫Wu et al. 2009b	淡水食物網（中国）	個体全体の破砕	TMF	0 26	いくつかの電子廃棄物リサイクル工場に囲まれた貯水池	2006年	上位捕食者2種（ミズヘビ（Enhydris chinensis）、スネークヘッド（Channa argus））、餌生物（ケンヒー（Cirrhinus molitorella）、コイ（Cyprins carpio）、フナ（Carrassius auratus）、エビ（Macrobrachium nipponense））：DC電気パルスで採集 チャイニーズ・ミステリスネイル（Cipango-paludina chinensi）（コイの餌）：貯水池周辺の浅瀬から手摘みで採集	個体全体	・一部の生物（チャイニーズ・ミステリー・ネール、クルマエビ、マガキなど）は、個々での分析には小さすぎるため、プールして使用 ・サンプルは秤量後、同程度の大きさのプールサンプルにグループ化→-20Cで保存→解凍して個体全体を均質化後、各検体から2つのサブサンプルを準備（PBDE分析用、同位体分析用） ・サンプルは灰化した無水硫酸ナトリウムで粉砕→13C12-BDE 209標準物質を添加後、ヘキサン/アセトン (1/1, v/v) で 48 時間抽出し、アリコートを脂質の測定に使用 (gravimetrical method)→その他のものは脂質を取り除くためにゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) にかけ、さらに洗浄→分析前に既知量の内部標準物質を添加→PBDEは電子捕獲負イオン化（ECNI）モードでGC-MSにより分析（選択イオンモニタリング（SIM）モードで動作）	
⑭Tomy et al. 2008	海洋食物網（カナダ）	-	TMF	0.3	いずれも北極海東側 シロイルカ (Delphinapterus leucas, n　5、3.5～10.5歳、雄)：イカルイト近郊のフロビシャー湾 イッカク (Monodon monoceros, n　5、雄)：ブロートン島 セイウチ (Odobenus rosmarus, n　5、雌雄)：ケープドーセット 北極タラ（Boreogadus saida, n　8、1～2歳）、深海アカウオ（Sebastes mentella, n　5、4～7歳）、エビ（Pandalus borealis、Hymenodora glacialis, n　5）：デービス海峡 アサリ（Mya truncata、Serripes groenlandica, n　5）、動物プランクトン試料：フロビシャー湾	シロイルカ：1996年 セイウチ：1998年 イッカク：2000年 北極タラ、深海アカウオ、エビ：2000年と2001年の10月 アサリ、動物プランクトン試料：2002年5月	北極タラ（1～2歳）、深海アカウオ（4～7歳）、エビ：グリーンランド天然資源研究所調査船にてトロールで採集 アサリ：ダイバーによる採集 動物プランクトン試料：350および500μmメッシュのネットで収集（混合種）	シロイルカ、イッカク、セイウチ　：脂肪組織 北極タラ、エビ、アサリ、深海魚、混合動物プランクトン：全ホモジネート	[抽出] ・哺乳類の脂肪組織：無水硫酸ナトリウム（600Cで6時間焼成）と1：1ヘキサン：ジクロロメタン（DCM）を含むボールミルシェーカーを使用して抽出→各セルに回収内部標準（RIS：13C12-HBCDおよびCDE同族体）を添加、15分間振とう、2～4時間静置してから遠心分離、丸底フラスコにデカント→デカンテーションされた抽出物を組み合わせて、抽出を２回繰り返し ・魚、エビ、アサリの組織：実験用ブレンダーでホモジナイズし、-20℃の冷凍庫で一晩保存→解凍後、ペレット状の珪藻土（600Cで6時間焼成）と混合、加速溶媒抽出器（ASE 300）で抽出 ・動物プランクトンサンプル：秤量して凍結し、Hydromatrixと直接混合してホモジナイズ→オタワ砂（600℃で6時間焼成）充填→抽出後、無水硫酸ナトリウムをボトルに加えて水を除去→抽出物の量を減らし、1 μm PTFEシリンジフィルターでろ過→脂質含有量は抽出物のアリコートで重量分析により決定→脂質はゲル浸透クロマトグラフィーによって抽出物の残りから除去→機器性能の内部標準追加 [機器分析] ・GC-ECNIMSによって分析（BDE-209を含む外部標準溶液を使用、選択イオンモニタリング（SIM）モードで検出） [計算方法] ・栄養段階（TL）、栄養濃縮係数（TMF）、経口生物濃縮係数（BMF）は、Tomy et al.に記載されている式を使用して計算	
⑮Gaylor et al. 2014	ミミズ	生物全体	BSAF	0 07	米国中部大西洋岸地域チェサピーク湾に隣接する畑（～60 000 m2）、さらに南160 kmにあるフィールド（～6000 m2） 土壌とミミズのペアのサンプル： 節足動物 コモリグモ（コモリグモ科：コモリグモ科：ホグナ属、シゾコサ属、ラビドサ属） ヤスデ（オビヤスデ目：Paradoxosomatidae） ワラジムシ（等脚目：ワラジムシ科） バッタ（直翅目：アクリディダエ） フィールドコオロギ（直翅目：コオロギ科）	–	土壌とミミズのペアのサンプル：土壌上部15 cmを掘削、ランダムに選択された四角形からミミズと土壌を収集、手作業で選別。ミミズ（～10 g）（4種類混合）と土壌（～1 kg）をプールして、対として複合サンプルを作成 ミミズ：脱イオン水洗浄、湿らせたキムワイプで24時間浄化、再び脱イオン水洗浄 土壌：2000μm未満メッシュのふるいにかけ、-10℃保存、すべてのサンプルは、分析前に凍結乾燥 節足動物：手作業で土壌表面またはその近くで収集、腸内容物を24時間洗浄、-10℃保存、コモリグモは体重サイズ別に分類	BSAFの計算にはwhole bodyの値を使用	・凍結乾燥試料にサロゲート標準物質 (PCB 204) を添加、分析物回収率を確認 ・溶媒抽出、サイズ排除とシリカゲル精製 ・抽出液の10%を一定重量まで蒸発させてサンプル脂質推定 ・定量用標準物質添加後、15 m DB-5 カラムおよび Varian 8200 CX オートサンプラーを備えたガスクロマトグラフ上 でベンタ-およびオクタ-BDE 成分を分離 ・GCキャリアガス：ヘリウム ・GC注入：スプリットレスモード ・PBDEの検出：選択イオンモニタリングによる質量分析 (MS) (Varian 4D GC-MS/MS)	
	ヤスデ	生物全体	BSAF	10.5						
	コガネムシ	生物全体	BSAF	5.8						
	コオロギ	生物全体	BSAF	0.4						

参考文献	生物種	組織	影響指標	値	サンプリング場所	サンプリングの時期	サンプリング方法	分析部位	分析方法	備考
	オサムシ	生物全体	BSAF	0.9	オサムシ（甲虫類：オサムシ科） ホタルの幼虫（鞘翅目：ホタル科） ジューンカブトムシの幼虫と成虫（甲虫類：コガネムシ科）				・GCカラム温度：75℃で2分間保持、次に4℃/分で320℃に設定され、15分間保持	
	コモリグモ	生物全体	BSAF	0.2						

別添資料 3-1

基準物質 o-テルフェニルに関する課題整理

統計解析に用いた試験データ

表 A　試験条件 1（給餌量 2.5%、飼料 B、基準物質設定濃度 500 μg/g、5 試験）

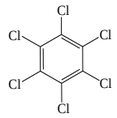
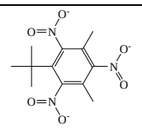
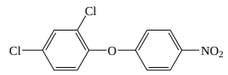
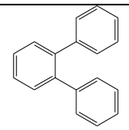
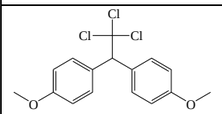
処理番号	取込期間（日）	基準物質の設定濃度（μg/g）	試験魚の脂質含量（%）			BMF		BMF_L	
			取込期間開始時	取込期間終了時（試験区）	取込期間終了時（対照区）	基準物質（試験区）	基準物質（対照区）	基準物質（試験区）	基準物質（対照区）
14	14	500	6.93	6.80	6.65	0.041	0.042	0.030	0.032
15	14	500	5.99	7.77	6.94	0.042	0.043	0.027	0.031
16	14	500	4.89	5.40	5.36	0.037	0.033	0.034	0.031
17	10	500	4.04	7.51	6.10	0.027	0.036	0.018	0.030
18	11	500	5.85	6.35	6.10	0.040	0.035	0.031	0.029

表 B　試験条件 2（給餌量 2.5%、飼料 B、基準物質設定濃度 100 μg/g、10 試験）

処理番号	取込期間（日）	基準物質の設定濃度（μg/g）	試験魚の脂質含量（%）			BMF		BMF_L	
			取込期間開始時	取込期間終了時（試験区）	取込期間終了時（対照区）	基準物質（試験区）	基準物質（対照区）	基準物質（試験区）	基準物質（対照区）
19	14	100	5.46	6.66	6.28	0.017	0.017	0.013	0.014
20	10	100	6.26	5.70	5.71	0.011	0.018	0.010	0.016
21	14	100	6.11	6.22	5.85	0.013	0.011	0.010	0.0094
22	14	100	7.01	7.08	7.28	0.022	0.015	0.016	0.010
23	14	100	4.74	5.81	6.62	0.013	0.013	0.011	0.010
24	14	100	6.39	6.17	6.95	0.019	0.016	0.015	0.012
25	14	100	5.89	5.49	6.23	0.021	0.018	0.019	0.014
26	14	100	5.47	5.71	6.44	0.013	0.013	0.011	0.010
27	14	100	4.53	6.31	5.16	0.0081	0.011	0.0064	0.011
28	11	100	4.53	5.15	4.07	0.011	0.010	0.011	0.012

別添資料 3-2

基準物質候補の調査
解析対象とした 5 物質の
生物濃縮係数及び物理化学的性状

被験物質	構造式	BCF_L[*1]	BMF_L[*1]	BMF_{KgL}[*1]	log Pow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）	BCF 計算値（A）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	予測 BCF の比 A/B
ヘキサクロロベンゼン（HCB, K-11D）		27,000	0.156	1.39	5.73（実測値）	6.2×10^{-3}（実測値 22℃）	8.92×10^{-4}	3.219×10^{-2}	15,890	18,730	0.848
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene, K- 391）		6,900	0.076	0.377	4.45（計算値）	8.214×10^{-1}（計算値）	1.04×10^{-9}	4.434	65.6	2,744	0.0239
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP, K-1177）		4,900	0.048	0.179	4.64（実測値）	1×10^{0}（実測値 22℃）	2.55×10^{-7}	1.015×10^{-1}	1,686	4,046	0.417
o-テルフェニル（TP, K-2019）		1,200	0.025	0.0912	5.52（計算値）	1.24×10^{0}（実測値 25℃）	3.18×10^{-5}	1.076×10^{-1}	2,453	15,890	0.154
メトキシクロル（MXC, K-2018）		810	0.009	0.0340	5.08（実測値）	1×10^{-1}（実測値 25℃）	9.75×10^{-8}	3.776×10^{-2}	4,134	8,987	0.460

BCF_L：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した生物濃縮係数

BMF_L：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した経口生物濃縮係数 [排泄 0 日後の魚体中濃度（μg/g）／餌料中濃度（μg/g）]

BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数

k_M：生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1 Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp, *Cyprinus carpio* L., Inoue *et al*. (2012) https://doi.org/10.1007/s00244-012-9761-8

*2 Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

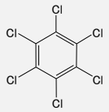
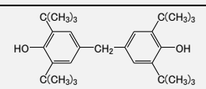
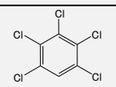
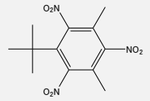
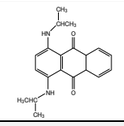
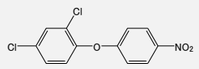
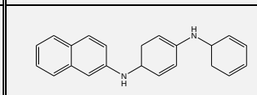
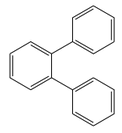
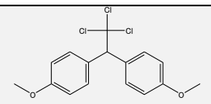
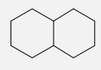
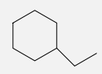
*3 Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

*4 Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。

*5 BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

別添資料 3-3

基準物質候補の調査
BCF 及び BMF が既知である 11 物質の
生物濃縮係数及び物理化学的性状

被験物質	構造式	BCF_L[*1]	BMF_L[*1]	BMF_{KgL}[*1]	logPow[*4]	水溶解度[*5]（mg/L）	ヘンリー定数[*6]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*7]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*7] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*7] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{pre\ BCF}$/B	$A_{exp\ BCF}$/B[*8]
ヘキサクロロベンゼン		27,000	0.156	1.39	5.73（実測値）	6.2×10^{-3}（実測値 25℃）	8.92×10^{-4}	**3.219×10^{-2}**	15,890	18,730	**0.848**	**1.44**
4,4'-メチレンビス(2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール)		8,100	0.089	1.43	8.99（計算値）	1.707×10^{-4}（計算値）	2.31×10^{-10}	**7.067×10^{-2}**	20.12	728.5	0.0276	**11.1**
ペンタクロロベンゼン		7,400	0.108	0.410	5.17（実測値）	8.31×10^{-1}（実測値 25℃）	1.20×10^{-3}	**5.047×10^{-2}**	7,745	10,320	**0.750**	**0.717**
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン		6,900	0.076	0.377	4.45（計算値）	8.214×10^{-1}（計算値）	1.04×10^{-9}	4.434	65.6	2,744	0.0239	**2.51**
1,4-ビス（イソプロピルアミノ）アントラキノン		5,300	0.076	0.316	6.07（計算値）	4.586×10^{-3}（計算値）	5.94×10^{-15}	1.721	137.4	21,000	0.00654	0.252
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル		4,900	0.048	0.179	4.64（実測値）	1×10^{0}（実測値 22℃）	2.55×10^{-7}	1.015×10^{-1}	1,686	4,046	**0.417**	**1.21**
N,N'-ジ-2-ナフチル-*p*-フェニレンジアミン		1,500	0.021	0.0802	6.39（計算値）	1.446×10^{-3}（計算値）	1.95×10^{-12}	**9.911×10^{-3}**	9,827	19,740	**0.498**	0.0760
o-テルフェニル		1,200	0.025	0.0912	5.52（計算値）	1.24×10^{0}（実測値 25℃）	3.18×10^{-5}	1.076×10^{-1}	2,453	15,890	0.154	0.0755
メトキシクロル		810	0.009	0.0340	5.08（実測値）	1×10^{-1}（実測値 25℃）	9.75×10^{-8}	**3.776×10^{-2}**	4,134	8,987	**0.460**	0.0901
デカヒドロナフタレン		1,800 (*cis*)[*2] 1,900 (*trans*)[*2]	0.073 (*cis*)[*3] 0.089 (*trans*)[*3]	0.30 (*cis*)[*3] 0.37 (*trans*)[*3]	4.20（計算値）	8.89×10^{-1}（実測値 25℃）	3.49×10^{-1}	**9.996×10^{-2}**	1,425	1,594	**0.894**	**1.13 (cis)** **1.19 (trans)**
エチルシクロヘキサン		2,100[*2]	0.015[*3]	0.051[*3]	4.56（実測値）	6.3×10^{0}（実測値 20℃）	4.50×10^{-1}	3.17×10^{-1}	730.7	3,443	0.212	**0.610**

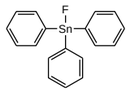
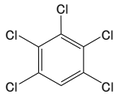
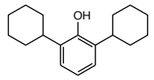
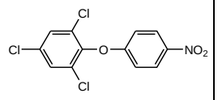
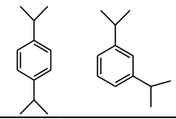
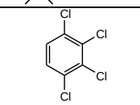
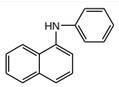
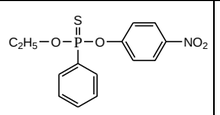
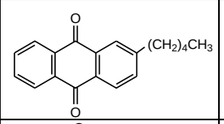
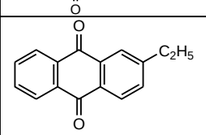
太字：k_M <0.1、$A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4、$A_{_exp\ BCF}/B$ >0.4

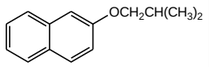
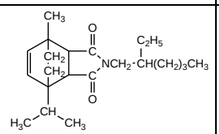
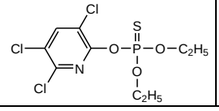
BCF_L：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した生物濃縮係数
BMF_L：脂質含量を 5%で補正した脂質含量標準化した経口生物濃縮係数 ［排泄 0 日後の魚体中濃度（μg/g）／餌料中濃度（μg/g）］
BMF_{KgL}：脂質含量及び成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数
k_M：生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1 Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp, *Cyprinus carpio* L., Inoue *et al*. (2012) https://doi.org/10.1007/s00244-012-9761-8
*2 NITE 化審法データベース（J-CHECK）より抜粋。脂質含量に関するデータがなかったため BCF（最終日の第 2 濃度区の平均値）を用いた。
*3 平成 23 年度経済産業省委託研究 化学物質安全確保・国際規制対策推進等 化学部室の試験方法開発等報告書より抜粋。
*4 Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。
*5 Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。
*6 Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。
*7 BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。
*8 実測 BCF［表中の BCF_L、デカヒドロナフタレン及びエチルシクロヘキサンについては BCF（最終日の第 2 濃度区の平均値）］より算出した。

別添資料 3-4

基準物質候補の調査
中～高濃縮の既存物質の
生物濃縮係数及び物理化学的性状

被験物質	構造式	BCF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
トリフェニルスズフルオライド		4,495	3.62（計算値）	1.2（実測値 20℃）	-	1.08	167	438.3	0.381	**10.3**
ペンタクロロベンゼン		4,035	5.17（実測値）	8.31×10^{-1}（実測値 25℃）	1.20×10^{-3}	**5.047×10^{-2}**	7,745	10,320	**0.750**	0.391
2,6-ジシクロヘキシルフェノール		1,795	6.30（計算値）	3.387×10^{-1}（計算値）	2.26×10^{-6}	6.515×10^{-1}	461.7	20,440	0.0226	0.0878
2,4,6-トリクロロフェニル（4’-ニトロフェニル）エーテル		1,600	4.97（実測値）	7.64×10^{-1}（実測値 22℃）	1.89×10^{-7}	**7.622×10^{-2}**	1,797	7,489	0.240	0.214
ジイソプロピルベンゼン		1,584（*p*-） 1,837（*m*-）	4.90（計算値）	4.325（計算値）	2.04×10^{-2}	1.73×10^{-1}	1,341（*p*-） 1,234（*m*-）	6,684（*p*-） 6,684（*m*-）	0.201（*p*-） 0.185（*m*-）	0.237（*p*-） 0.275（*m*-）
1,2,3,4-テトラクロロベンゼン		1,269	4.60（実測値）	5.92（実測値 25℃）	1.62×10^{-3}	**7.968×10^{-2}**	1,336	3,734	0.358	0.340
N-フェニル-1-ナフチルアミン		1,003	4.20（実測値）	6.0×10^{1}（実測値 25℃）	1.03×10^{-7}	3.137×10^{-1}	592.5	1,607	0.369	**0.624**
O-エチル-*O*-*p*-ニトロフェニル-フェニルチオノホスホネート		905	4.78（実測値）	3.11（実測値 23℃）	2.86×10^{-8}	3.561×10^{-1}	405.2	5,311	0.0763	0.170
2-アルキルアンスラキノン（C=5）		585	5.86（計算値）	1.268×10^{-2}（計算値）	1.09×10^{-8}	5.62×10^{-1}	573	19,970	0.0287	0.0293
2-アルキルアンスラキノン（C=2）		580	4.37（実測値）	4.049×10^{-1}（計算値）	4.66×10^{-9}	1.604	170.7	2,317	0.0737	0.250

被験物質	構造式	BCF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（A）Including biotransformation rate estimates[*5]	BCF 計算値（B）Assuming biotransformation rate of zero[*5]	$A_{_pre\ BCF}/B$	$A_{_exp\ BCF}/B$
2-ナフチルイソブチルエーテル		551	4.65（計算値）	1.23（実測値）	7.28×10^{-5}	1.169×10^{-1}	613.9	4,124	0.149	0.134
N-（2-エチルヘキシル）-1-イソプロピル-4-メチルビシクロ［2.2.2］オクト-5-エン-2,3-ジカルボキシイミド		402	5.96（実測値）	5.36×10^{-2}（計算値）	1.18×10^{-6}	**9.287×10^{-2}**	700.3	20,650	0.0339	0.0195
O,O'-ジエチル-*O*-（3,5,6-トリクロロ-2-ピリジル）ホスホロチオエート		137	4.96（実測値）	1.12（実測値 24℃）	2.52×10^{-6}	3.298×10^{-1}	1,859	7,361	0.253	0.0186

太字：k_M <0.1、$A_{_pre\ BCF}/B$ >0.4、$A_{_exp\ BCF}/B$ >0.4

k_M：生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1　NITE 化審法データベース（J-CHECK）より抜粋。最終日の第 2 濃度区の平均値。2,6-ジシクロヘキシルフェノールについては、第 1 濃度区の平均値。

*2　Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

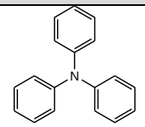
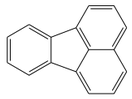
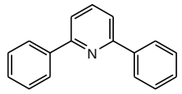
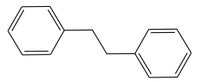
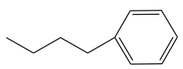
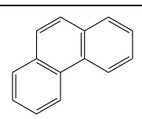
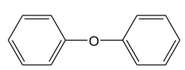
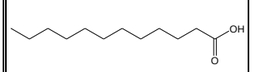
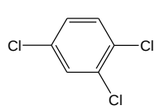
*3　Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

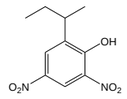
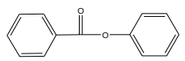
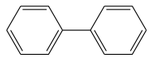
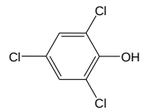
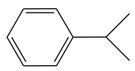
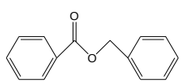
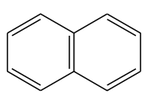
*4　Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。

*5　BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

別添資料 3-5

基準物質候補の調査
分配係数のための標準物質から選定した物質の
物理化学的性状

被験物質	構造式	logPow[*1]	水溶解度[*2]（mg/L）	ヘンリー定数[*3]（atm-m³/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*4]（/day）計算値	BCF 計算値（A）Including biotransformation rate estimates[*4]	BCF 計算値（B）Assuming biotransformation rate of zero[*4]	$A_{_pre\ BCF}$/B	備考
トリフェニルアミン		5.7	3.146×10^{-1}（実測値 25℃）	5.41×10^{-6}	1.327	198.7	18,840	0.0105	OECD TG117 標準物質 No.59
フルオランテン		5.1	2.6×10^{-1}（実測値 25℃）	8.30×10^{-6}	2.702×10^{-1}	385.6	10,170	0.0379	OECD TG117 標準物質 No.58
2,6-ジフェニルピリジン		4.9	2.291（計算値）	4.16×10^{-8}	4.647×10^{-1}	567.3	5,725	0.0991	OECD TG117 標準物質 No.57
ジベンジル		4.8	4.3（実測値 25℃）	6.37×10^{-4}	1.225	229.5	5,412	0.0424	OECD TG117 標準物質 No.56
n-ブチルベンゼン		4.6	1.18×10^{1}（実測値 25℃）	1.39×10^{-2}	8.05×10^{-1}	317.2	2,367	0.134	OECD TG117 標準物質 No.55
フェナントレン		4.5	1.15（実測値 25℃）	5.13×10^{-5}	2.715×10^{-1}	1,203	2,801	**0.429**	OECD TG117 標準物質 No.54
ジフェニルエーテル		4.2	1.8×10（実測値 25℃）	1.18×10^{-4}	9.726×10^{-1}	286.2	1,642	0.174	OECD TG117 標準物質 No.53
ドデカン酸		4.2	4.81（実測値 25℃）	9.31×10^{-6}	3.771×10^{-1}	644.8	3,734	0.173	OECD TG117 標準物質 No.52
1,2,4-トリクロロベンゼン		4.2	4.9×10（実測値 25℃）	2.19×10^{-3}	1.267×10^{-1}	931.6	1,081	**0.862**	OECD TG117 標準物質 No.51

被験物質	構造式	logPow[*1]	水溶解度[*2]（mg/L）	ヘンリー定数[*3]（atm-m³/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*4]（/day）計算値	BCF 計算値（A）Including biotransformation rate estimates[*4]	BCF 計算値（B）Assuming biotransformation rate of zero[*4]	$A_{_pre\ BCF}$/B	備考
2,4-ジニトロ-6-*sec*-ブチルフェノール		4.1	5.2×10（実測値 25℃）	7.13×10^{-8}	1.206×10	23.4	384.4	0.0609	OECD TG117 標準物質 No.50
安息香酸フェニル		4.0	6.4329×10（計算値）	1.28×10^{-5}	8.739	31.5	411.4	0.0766	OECD TG117 標準物質 No.49
ビフェニル		4.0	6.94（実測値 25℃）	4.14×10^{-4}	4.125×10^{-1}	425.8	1,057	**0.403**	OECD TG117 標準物質 No.48
2,4,6-トリクロロフェノール		3.7	8.00×10^{2}（実測値 25℃）	2.28×10^{-7}	9.645×10^{-1}	93.59	515.9	0.181	OECD TG117 標準物質 No.47
イソプロピルベンゼン		3.7	6.13×10（実測値 25℃）	1.05×10^{-2}	1.135	167.8	482.1	0.348	OECD TG117 標準物質 No.46
安息香酸ベンジル		3.6	2.0002×10（計算値）	2.80×10^{-6}	1.574×10	19.15	967.4	0.0198	OECD TG117 標準物質 No.45
ナフタレン		3.6	3.1×10（実測値 25℃）	5.26×10^{-4}	1.53×10^{-1}	117.2	212.8	**0.551**	OECD TG117 標準物質 No.44

太字：k_M <0.1、A/B >0.4

k_M：生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1　OECD TG117 に記載されている推定値

*2　Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

*3　Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。

*4　BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

別添資料 3-6

生物特有のばらつきに関する調査
解析に用いた試験データ

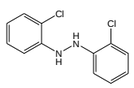
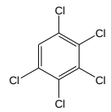
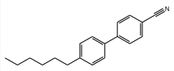
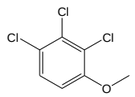
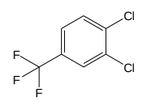
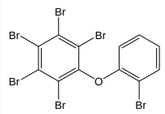
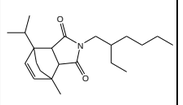
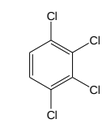
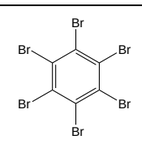
表 A　試験魚中の基準物質濃度

（給餌量 2.5%、飼料 B、基準物質設定濃度 100 μg/g、10 試験）

処理番号	濃度区	取込終了時における魚体中の基準物質濃度（μg/g）					平均（μg/g）	標準偏差（μg/g）	変動係数（%）
		n=1	n=2	n=3	n=4	n=5			
19	試験区	1.85	1.52	1.13	1.89	2.27	1.71	0.424	25
	対照区	1.73	2.14	0 905	1.89	1.82			
20	試験区	0.751	1.17	0.730	1.39	0.822	1.24	0.515	42
	対照区	0 916	1.41	1.79	2.34	1.05			
21	試験区	1.01	0.773	1.02	1.78	0.946	1.01	0.368	36
	対照区	1.11	0.728	1.42	0.486	0.829			
22	試験区	2.06	1.58	2.48	1.71	2.28	1.71	0.516	30
	対照区	1.62	1.76	1.56	1.39	0.613			
23	試験区	0.848	0 978	1.52	1.35	1.17	1.18	0.450	38
	対照区	0 534	1.78	1.63	0.506	1.49			
24	試験区	0 976	1.68	1.92	1.61	2.24	1.53	0.545	36
	対照区	1.02	1.08	2.39	0.839	1.54			
25	試験区	2.46	1.46	2.12	2.45	1.46	1.83	0.425	23
	対照区	1.86	1.38	1.47	2.11	1.56			
26	試験区	1.48	1.63	1.06	1.11	1.19	1.20	0.360	30
	対照区	0 926	0.483	1.00	1.52	1.58			
27	試験区	1.29	0 333	0 944	0.603	0.775	0.953	0.486	51
	対照区	1.51	0.487	1.04	0.665	1.88			
28	試験区	0 950	0.736	1.03	1.60	1.05	1.02	0.389	38
	対照区	0.429	1.46	1.36	0.490	1.06			

別添資料 3-7

Neus Rodriguez-Sanchez ら（2014）より
選定した 9 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状

被験物質	構造式	log BCF[*1]（BCF）	生体内変換半減期（day）[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	log BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
2,2-ジクロロヒドラゾベンゼン		3.64（4,322）	15.2	4.34（計算値）	3.8383×10（計算値）	2.41×10^{-9}	**4.575×10^{-2}**	1,638	2,197	**0.746**	1.34
ペンタクロロベンゼン		3.55（3,580）	13.7	4.45（計算値）	8.31×10^{-1}（実測値 25℃）	1.20×10^{-3}	**5.047×10^{-2}**	7,745	10,320	**0.750**	0.347
4-シアノ-4'-ヘキシルビフェニル		3.55（3,575）	49.7	6.31（計算値）	3.0992×10^{-3}（計算値）	1.82×10^{-5}	**1.394×10^{-2}**	1,917	20,370	0.094	0.176
1,2,3-トリクロロ-4-メトキシベンゼン		3.25（1,778）	18.5	3.74（実測値）	1.08×10（実測値 25℃）	1.30×10^{-4}	**3.747×10^{-2}**	547.4	577.6	**0.948**	**3.08**
3,4-ジクロロベンゾトリフルオリド		3.18（1,514）	9.61	4.24（計算値）	8.669（計算値）	2.57×10^{-2}	**7.211×10^{-2}**	1,574	1,772	**0.888**	**0.854**
ヘキサブロモジフェニルエーテル		3.15（1,397）	40.3	8.55（計算値）	2.07×10^{-3}（計算値）	4.71×10^{-7}	**7.617×10^{-3}**	384.7	1,607	0.239	**0.869**
シネピリン 500		3.06（1,141）	7.46	5.96（実測値）	5.36×10^{-2}（計算値）	1.18×10^{-6}	**9.287×10^{-2}**	700.3	20,650	0.0339	0.0556
1,2,3,4-テトラクロロベンゼン		3.03（1,065）	8.70	4.60（実測値）	5.92（実測値 25℃）	1.62×10^{-3}	**7.968×10^{-2}**	1,336	3,734	0.358	0.285
ヘキサブロモベンゼン		3.02（1,047）	7.32	6.07（実測値）	1.6×10^{-4}（実測値 25℃）	2.15×10^{-5}	**9.465×10^{-2}**	833.9	20,990	0.0397	0.0500

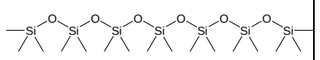
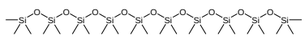
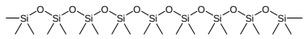
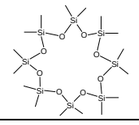
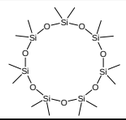
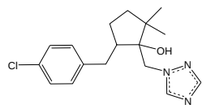
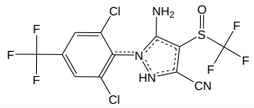
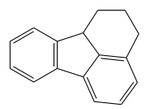
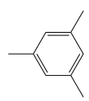
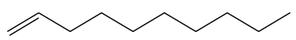
太字：k_M <0.1、$A_{_pre\ BCF}$/B >0.4、$A_{_exp\ BCF}$/B >0.4

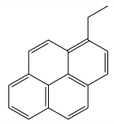
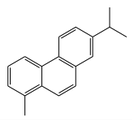
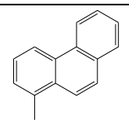
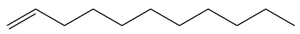
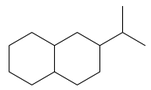
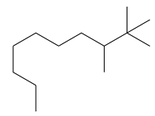
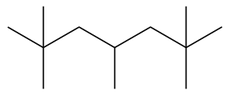
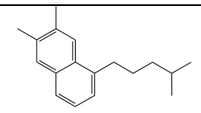
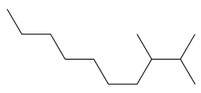
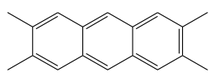
k_M : 生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

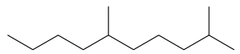
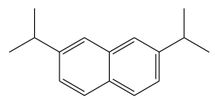
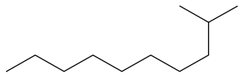
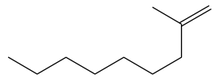
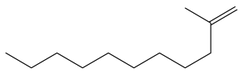
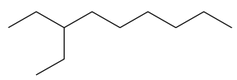
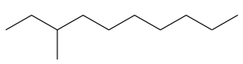
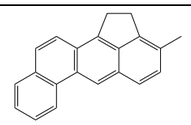
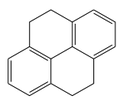
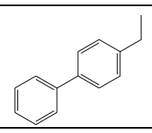
*1 Development of list of reference chemicals for evaluating alternative methods to in vivo fish bioaccumulation tests., Neus Rodriguez-Sanchez *et al.* (2014)
*2 Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。
*3 Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。
*4 Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。
*5 BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

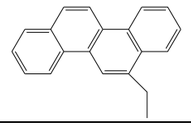
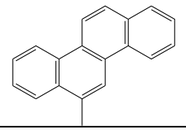
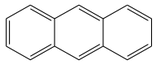
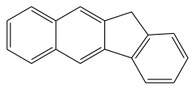
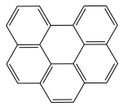
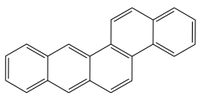
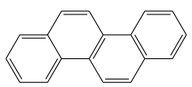
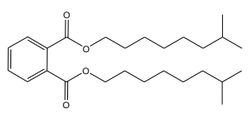
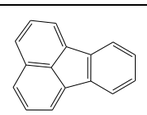
別添資料 3-8

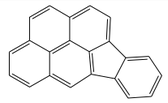
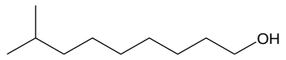
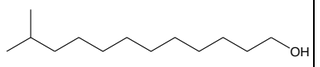
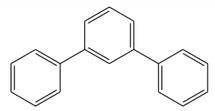
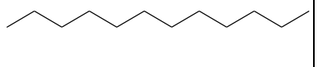
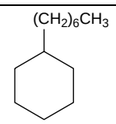
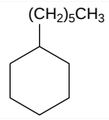
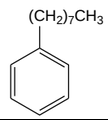
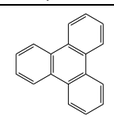
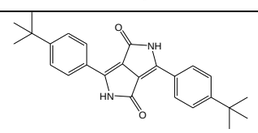
Arnot ら（2015）より選定した 53 物質の
生物濃縮係数及び物理化学的性状

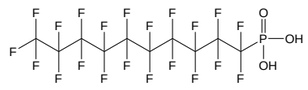
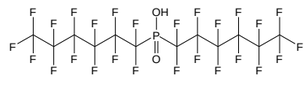
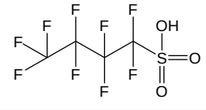
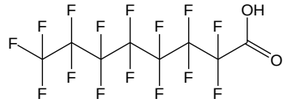
被験物質	構造式	BMF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
ヘキサデカメチルヘプタシロキサン		4.00×10^{-2}	12.52（計算値）	5.3316×10^{-7}（計算値）	1.49	**9.428×10^{-6}**	1.146	1.148	**0.998**	-
ドコサメチルデカシロキサン		3.00×10^{-2}	16.89（計算値）	7.5562×10^{-7}（計算値）	3.86	**5.404×10^{-8}**	0.893	0.893	**1.00**	-
エイコサメチルノナシロキサン		4.00×10^{-2}	15.43（計算値）	6.8147×10^{-7}（計算値）	2.81	**3.02×10^{-7}**	0.8933	0.8933	**1.00**	-
ヘキサデカメチルシクロオクタシロキサン		3.00×10^{-2}	11.37（計算値）	2.2239×10^{-5}（実測値 22℃）	3.11×10^{-1}	**3.045×10^{-5}**	4.468	4.535	**0.985**	-
テトラデカメチルシクロヘプタシロキサン		3.00×10^{-2}	10.22（計算値）	2.171×10^{-4}（計算値）	2.26×10^{-1}	**1.366×10^{-4}**	4.256	51.22	0.0831	-
メトコナゾール		1.90×10^{-2}	3.85（実測値）	1.5×10（実測値 20℃）	3.03×10^{-10}	1.839×10^{-1}	207.6	1,034	0.201	-
フィプロニル		2.00×10^{-2}	4.00（実測値）	1.9（実測値 20℃）	3.17×10^{-18}	1.512×10^{-1}	364.9	739.8	**0.493**	-
1,2,3,10b-テトラヒドロフルオランテン		2.30×10^{-2}	4.39（計算値）	9.8141×10^{-2}（計算値）	1.43×10^{-4}	9.208×10^{-1}	283	2,426	0.117	-
1,3,5-トリメチルベンゼン		2.50×10^{-2}	3.42（実測値）	4.82×10（実測値 25℃）	7.24×10^{-3}	9.793×10^{-1}	220.1	279.7	**0.787**	-
1-デセン		4.30×10^{-2}	5.70（実測値）	5.7×10^{-1}（実測値 25℃）	1.11	1.74×10^{-1}	1,582	18,370	0.0861	-

被験物質	構造式	BMF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
1-エチルピレン		2.00×10^{-2}	5.97（計算値）	8.9288×10^{-3}（計算値）	1.22×10^{-5}	1.027	603.4	20,710	0.0291	-
1-メチル-7-(1-メチルエチル)-フェナントレン		2.80×10^{-2}	6.35（計算値）	1.5853×10^{-2}（計算値）	1.10×10^{-4}	2.158×10^{-1}	889.1	20,090	0.0443	-
1-メチルフェナントレン		1.90×10^{-2}	5.08（実測値）	2.69×10^{-1}（実測値 25℃）	5.67×10^{-5}	3.588×10^{-1}	1,488	8,987	0.166	-
1-ウンデセン		3.90×10^{-2}	5.61（計算値）	1.3312×10^{-1}（計算値）	1.48	1.91×10^{-1}	473	17,150	0.0276	-
2-イソプロピルデカリン		2.00×10^{-2}	5.52（計算値）	8.5415×10^{-2}（計算値）	8.17×10^{-1}	**3.053×10^{-2}**	2,681	15,910	0.169	-
2,2,3-トリメチルデカン		3.80×10^{-2}	6.54（計算値）	1.2002×10^{-2}（計算値）	1.24×10	**8.418×10^{-2}**	2,057	18,190	0.113	-
2,2,4,6,6-ペンタメチルヘプタン		2.20×10^{-2}	5.94（計算値）	9.3991×10^{-2}（計算値）	9.35	1.031×10^{-1}	1,745	20,540	0.0850	-
2,3-ジメチル-5(4-メチルペンチル)ナフタレン		4.00×10^{-2}	7.19（計算値）	6.7048×10^{-3}（計算値）	2.91×10^{-3}	**6.38×10^{-2}**	111.5	9,459	0.0118	-
2,3-ジメチルデカン		2.20×10^{-2} 3.00×10^{-2}	6.09（計算値）	2.6002×10^{-2}（計算値）	9.35	1.467×10^{-1}	1,401	21,010	0.0667	-
2,3,6,7-テトラメチルアントラセン		1.75×10^{-2}	6.53（計算値）	9.981×10^{-3}（計算値）	7.62×10^{-5}	5.525×10^{-1}	914.4	18,270	0.0500	-

被験物質	構造式	BMF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
2,6-ジメチルデカン		2.30×10^{-2}	6.09（計算値）	2.6002×10^{-2}（計算値）	9.35	1.467×10^{-1}	679.7	21,010	0.0324	-
2,7-ジイソプロピルナフタレン		3.00×10^{-2} 4.30×10^{-2}	6.08（計算値）	1.1458×10^{-1}（計算値）	1.99×10^{-3}	**5.865×10^{-2}**	697.1	21,000	0.0332	-
2-メチルデカン		3.60×10^{-2}	5.67（計算値）	4.9029×10^{-2}（計算値）	7.04	1.944×10^{-1}	478.5	18,000	0.0266	-
2-メチル-1-ノネン		4.30×10^{-2}	5.17（計算値）	6.8488×10^{-1}（計算値）	1.31	1.909×10^{-1}	350.5	10,350	0.0339	-
2-メチル-1-ウンデセン		3.50×10^{-2}	6.15（計算値）	6.9604×10^{-2}（計算値）	2.32	1.006×10^{-1}	475.5	20,980	0.0227	-
3-エチルノナン		3.60×10^{-2}	5.67（計算値）	4.9029×10^{-2}（計算値）	7.04	1.944×10^{-1}	1,288	18,000	0.0716	-
3-メチルデカン		2.00×10^{-2}	5.67（計算値）	4.9029×10^{-2}（計算値）	7.04	1.944×10^{-1}	1,955	18,000	0.109	-
3-メチルコランスレン		3.00×10^{-2}	6.42（実測値）	2.9×10^{-3}（実測値 25℃）	2.97×10^{-6}	1.924	98.91	19,480	0.00508	-
4,5,9,10-テトラヒドロピレン		2.80×10^{-2}	5.04（計算値）	9.6705×10^{-2}（計算値）	1.19×10^{-4}	1.156×10	25.88	8,385	0.00309	-
4-エチル-1,1'-ビフェニル		3.10×10^{-2}	4.80（計算値）	1.0209（計算値）	6.06×10^{-4}	1.053×10^{-1}	449.4	5,468	0.0822	-

被験物質	構造式	BMF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
6-エチルクリセイン		3.20×10^{-2}	6.56（計算値）	2.1163×10^{-3}（計算値）	7.34×10^{-6}	2.318×10^{-1}	692.5	17,970	0.0385	-
6-メチルクリセイン		4.00×10^{-2}	6.07（計算値）	6.5×10^{-2}（実測値 27℃）	5.53×10^{-6}	2.991×10^{-1}	764.6	20,990	0.0364	-
アントラセン		2.70×10^{-2}	4.45（実測値）	4.34×10^{-2}（実測値 24℃）	5.13×10^{-5}	2.734×10^{-1}	1,121	2,743	**0.409**	-
ベンゾ(*b*)フルオレン		2.40×10^{-2} 4.10×10^{-2}	5.77（実測値）	4×10^{-3}（実測値 25℃）	1.63×10^{-5}	7.947×10^{-1}	154.8	19,170	0.00808	-
ベンゾ(*ghi*)ペリレン		3.20×10^{-2}	6.63（実測値）	2.6×10^{-4}（実測値 25℃）	1.31×10^{-7}	2.348	66.56	17,080	0.00390	-
ベンゾ[*b*]クリセイン		1.80×10^{-2}	6.54（実測値）	1.03×10^{-3}（実測値 25℃）	4.89×10^{-7}	1.963×10^{-1}	889.7	18,200	0.0489	-
クリセイン		1.60×10^{-2} 4.20×10^{-2}	5.81（実測値）	3.45×10^{-3}（実測値 25℃）	5.01×10^{-6}	2.207×10^{-1}	1,364	19,570	0.0697	-
ジイソノニル フタレート		2.00×10^{-2}	9.37（計算値）	2×10^{-1}（実測値 20℃）	2.08×10^{-5}	3.676×10^{-1}	2.469	334	0.00739	-
フルオランテン		3.20×10^{-2} 4.60×10^{-2}	5.16（実測値）	2.6×10^{-1}（実測値 25℃）	9.0524×10^{-2}	2.702×10^{-1}	385.6	10,170	0.0379	-

被験物質	構造式	BMF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
インデノ 1,2,3-cd ピレン		2.90×10^{-2}	6.70（計算値）	1.9×10^{-4}（実測値 25℃）	1.31×10^{-7}	5.918×10^{-1}	239.5	16,170	0.0148	-
イソデカノール		1.60×10^{-2}	3.71（計算値）	1.3174×10^{2}（計算値）	5.47×10^{-5}	1.72	129.8	544.8	0.238	-
トリイソデカノール		1.60×10^{-2}	5.19（計算値）	4.0835（計算値）	1.28×10^{-4}	6.578×10^{-1}	419.9	10,590	0.0397	-
m-テルフェニル		4.50×10^{-2}	5.52（計算値）	1.51×10^{-7}（実測値 25℃）	3.18×10^{-5}	1.076×10^{-1}	2,215	15,890	0.139	-
n-ドデカン		4.10×10^{-2}	6.10（実測値）	3.7×10^{-3}（実測値 25℃）	9.35	1.379×10^{-1}	597.8	21,020	0.0284	-
n-ヘプチルシクロヘキサン		2.00×10^{-2}	6.54（計算値）	1.9176×10^{-2}（計算値）	1.85	**8.267×10^{-2}**	357.4	18,210	0.0196	-
n-ヘキシルシクロヘキサン		4.20×10^{-2}	6.05（計算値）	6.0955×10^{-2}（計算値）	1.40	1.139×10^{-1}	1,602	20,960	0.0764	-
n-オクチルベンゼン		3.40×10^{-2}	6.30（実測値）	6.6×10^{-2}（実測値 25℃）	4.32×10^{-2}	2.306×10^{-1}	487.2	20,420	0.0239	-
トリフェニレン		1.80×10^{-2} 2.60×10^{-2}	5.49（実測値）	4.11×10^{-2}（実測値 25℃）	5.01×10^{-6}	2.767×10^{-1}	328.3	15,410	0.0213	-
3,6-ビス-(4-*tert*-ブチル-フェニル		3.86×10^{-2}	4.73（計算値）	1.7805（実測値 20℃）	3.50×10^{-14}	2.213×10^{-1}	1,038	4,815	0.216	-

被験物質	構造式	BMF[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
C10 パーフルオロデシルリン酸		1.80×10^{-2}	5.74（計算値）	1.588×10^{-6}（計算値）	2.93×10^{-4}	**1.715×10^{-2}**	8,492	18,810	**0.451**	-
C6/C6 ビス(パーフルオロヘキシル)リン酸		4.10×10^{-2}	6.96（計算値）	7.0207×10^{-7}（計算値）	1.95×10	**1.686×10^{-3}**	10,280	12,440	**0.826**	-
パーフルオロブタンスルホン酸		2.00×10^{-2}	1.82（計算値）	8.8598×10^{3}（計算値）	1.44×10^{-5}	1.547	7.321	7.915	**0.925**	-
パーフルオロオクタンスルホン酸		4.00×10^{-2}	4.81（計算値）	2.0683×10^{-3}（計算値）	9.08×10^{-2}	**2.634×10^{-2}**	3,749	5,662	**0.662**	-

太字：k_M <0.1、$A_{_pre\ BCF}$/B >0.4

-：算出不可

k_M：生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1 Development and evaluation of a database of dietary bioaccumulation test data for organic chemicals in fish., Arnot *et al.* (2015)

*2 Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

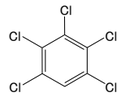
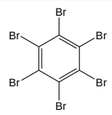
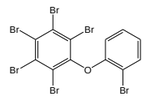
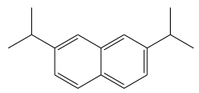
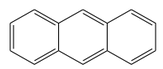
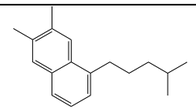
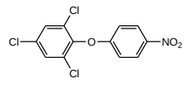
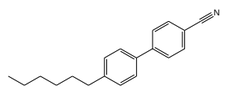
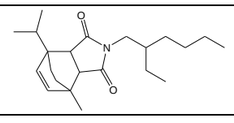
*3 Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

*4 Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。

*5 BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

別添資料 3-9

候補物質である 9 物質の
生物濃縮係数及び物理化学的性状

	被験物質	構造式	BCF[*1]	BMF	logPow[*4]	水溶解度[*5]（mg/L）	ヘンリー定数[*6]（atm-m^3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*7]（/day）計算値	BCF 計算値（$A_{pre\text{-}BCF}$）[*7] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*7] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
第1候補物質	ペンタクロロベンゼン		5,100	-	5.17（実測値）	8.31×10^{-1}（実測値 25℃）	1.20×10^{-3}	**5.047×10^{-2}**	7,745	10,320	**0.750**	0.391
	ヘキサブロモベンゼン		＜3[*8]	-	6.07（実測値）	1.6×10^{-4}（実測値 25℃）	2.15×10^{-5}	**9.465×10^{-2}**	833.9	20,990	0.0397	0.0500
	ヘキサブロモジフェニルエーテル		651[*8]	-	8.55（計算値）	2.07×10^{-3}（計算値）	4.71×10^{-7}	**7.617×10^{-3}**	384.7	1,607	0.239	**0.869**
第2候補物質	2,7-ジイソプロピルナフタレン		-	3.00×10^{-2} [*3] 4.30×10^{-2} [*3]	6.08（計算値）	1.1458×10^{-1}（計算値）	1.99×10^{-3}	**5.865×10^{-2}**	697.1	21,000	0.0332	-
	アントラセン		1,790	2.70×10^{-2} [*3]	4.45（実測値）	4.34×10^{-2}（実測値 24℃）	5.13×10^{-5}	2.734×10^{-1}	1,121	2,743	**0.409**	-
	2,3-ジメチル-5(4-メチルペンチル)ナフタレン		-	4.00×10^{-2} [*3]	7.19（計算値）	6.7048×10^{-3}（計算値）	2.91×10^{-3}	**6.38×10^{-2}**	111.5	9,459	0.0118	-
第3候補物質	2,4,6-トリクロロフェニル（4'-ニトロフェニル）エーテル		1,600	-	4.97（実測値）	7.64×10^{-1}（実測値 22℃）	1.89×10^{-7}	**7.622×10^{-2}**	1,797	7,489	0.240	0.214
	4-シアノ-4'-ヘキシルビフェニル		2,610[*8]	-	6.31（計算値）	3.0992×10^{-3}（計算値）	1.82×10^{-5}	**1.394×10^{-2}**	1,917	20,370	0.094	0.176
	シネピリン 500		402	-	5.96（実測値）	5.36×10^{-2}（計算値）	1.18×10^{-6}	**9.287×10^{-2}**	700.3	20,650	0.0339	0.0556 0.0195

太字：k_M <0.1、$A_{_pre\ BCF}$/B >0.4、$A_{_exp\ BCF}$/B >0.4

k_M：生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1　コイで実施した BCF データ［NITE 化審法データベース（J-CHECK）または Inoue Y, Hashizume N, Yoshida T, Murakami H, Suzuki Y, Koga Y, Takeshige R, Kikushima E, Yakata N, Otsuka M. 2012. Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp (Cyprinus carpio L.). Arch Environ Contam Toxicol 63:241–248.］

*2　Development of list of reference chemicals for evaluating alternative methods to in vivo fish bioaccumulation tests., Neus Rodriguez-Sanchez *et al.* (2014)

*3　Development and evaluation of a database of dietary bioaccumulation test data for organic chemicals in fish., Arnot *et al*. (2015)

*4　Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

*5　Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

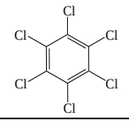
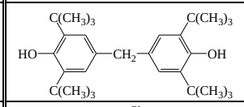
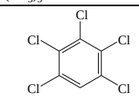
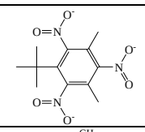
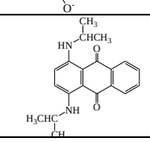
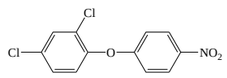
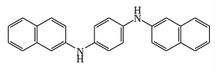
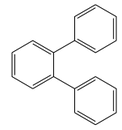
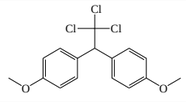
*6　Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。

*7　BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

*8　水溶解度以上または水溶解度付近で実施

別添資料 3-10

回帰式（Method 3）に用いられている
9 物質の生物濃縮係数及び物理化学的性状

被験物質	構造式	BCF_L[*1]	BMF_L[*1]	BMF_{KgL}[*1]	logPow[*2]	水溶解度[*3]（mg/L）	ヘンリー定数[*4]（atm-m3/mol）	生体内変換速度定数 k_M[*5]（/day）	BCF 計算値（A）[*5] Including biotransformation rate estimates	BCF 計算値（B）[*5] Assuming biotransformation rate of zero	$A_{_pre\ BCF}$/B	$A_{_exp\ BCF}$/B
ヘキサクロロベンゼン（HCB, K-11D）		27,000	0.156	1.39	5.73（実測値）	6.2×10^{-3}（実測値 22℃）	8.92×10^{-4}	**3.219×10^{-2}**	15,890	18,730	**0.848**	**1.44**
4,4'-メチレンビス(2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノール)（Binox M, K-351）		8,100	0.089	1.43	8.99（計算値）	1.707×10^{-4}（計算値）	2.31×10^{-10}	**7.067×10^{-2}**	20.12	728.5	0.0276	**11.1**
ペンタクロロベンゼン（PC, K-11C）		7,400	0.108	0.410	5.17（実測値）	8.31×10^{-1}（実測値 22℃）	1.20×10^{-3}	**5.047×10^{-2}**	7,745	10,320	**0.750**	**0.717**
1-*tert*-ブチル-3,5-ジメチル-2,4,6-トリニトロベンゼン（Musk-xylene, K- 391）		6,900	0.076	0.377	4.45（計算値）	8.214×10^{-1}（計算値）	1.04×10^{-9}	4.434	65.6	2,744	0.0239	**2.51**
1,4-ビス（イソプロピルアミノ）アントラキノン（Solvent blue, K-1763）		5,300	0.076	0.316	6.07（計算値）	4.586×10^{-3}（計算値）	5.94×10^{-15}	1.721	137.4	21,000	0.00654	0.252
2,4-ジクロロフェニル-4′-ニトロフェニルエーテル（NIP, K-1177）		4,900	0.048	0.179	4.64（実測値）	1×10^{0}（実測値 22℃）	2.55×10^{-7}	1.015×10^{-1}	1,686	4,046	**0.417**	**1.21**
N,*N*′-ジ-2-ナフチル-*p*-フェニレンジアミン（DNPD, K-1761）		1,500	0.021	0.0806	6.39（計算値）	1.446×10^{-3}（計算値）	1.95×10^{-12}	**9.911×10^{-3}**	9,827	19,740	**0.498**	0.0760
o-テルフェニル（TP, K-2019）		1,200	0.025	0.0912	5.52（計算値）	1.24×10^{0}（実測値 25℃）	3.18×10^{-5}	1.076×10^{-1}	2,453	15,890	0.154	0.0755
メトキシクロル（MXC, K-2018）		810	0.009	0.0340	5.08（実測値）	1×10^{-1}（実測値 25℃）	9.75×10^{-8}	**3.776×10^{-2}**	4,134	8,987	**0.460**	0.0901

太字：k_M <0.1、$A_{_pre\ BCF}$/B >0.4、$A_{_exp\ BCF}$/B >0.4

BCF_L : 5%脂質補正した BCF

BMF_L : 5%脂質補正した BMF [排泄 0 日後の魚体中濃度（μg/g）／餌料中濃度（μg/g）]

BMF_{KgL} : 脂質含量及び成長補正した速度法による BMF

k_M : 生体内変換速度定数。BCFBAF v. 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) において、構造式、log Pow 及び分子量から算出される。

*1 Inoue Y, Hashizume N, Yoshida T, Murakami H, Suzuki Y, Koga Y, Takeshige R, Kikushima E, Yakata N, Otsuka M. 2012. Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp (Cyprinus carpio L.). Arch Environ Contam Toxicol 63:241–248.

*2 Kowwin v. 1.68 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

*3 Wskowwin v. 1.42 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。文献値がある場合は文献値を、文献値がない場合は推定値を示す。

*4 Henrywin v. 3.20 (US Environmental Protection Agency, USA)より算出した。

*5 BCFBAF v 3.01 (US Environmental Protection Agency, USA) 、Arnot-Gobas BCF BMF method より算出した。

（様式２）

二次利用未承諾リスト

報告書の題名　令和３年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）　報告書

委託事業名　令和３年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）

受注事業者名
一般財団法人化学物質評価研究機構

頁	図表番号	タイトル
26	図1－1	(Q)SARにおける科学的妥当性、適用性、関連性、信頼性及び妥当性の関係（ECHA 2008；2016を改変）
47	図2.1-2	ガイダンス文書にそったPFOAのP/vP評価の流れ
48	図2.1-3	ガイダンス文書にそったBCPSのP/vP評価の流れ
55	図2.1-4	ガイダンス文書にそったPFOAのB/vB評価の流れ
56	図2.1-5	ガイダンス文書にそったBCPSのB/vB評価の流れ
別添資料1 P.1-26	図表-18	(Q)SARにおける科学的妥当性、適用性、関連性、信頼性及び妥当性の関係［20，21を改変］
別添資料1 P.1-43	図表-29	生分解性の試験データからの生分解性半減期（表層水・土壌・底質）への変換（[1]の図表I-27より抜粋）
別添資料1 P.1-44	図表-30	BIOWIN3の結果に基づく水相における生分解半減期（表層水・土壌・底質）への変換（[1]の図表I-28より抜粋）
別添資料2.1.1-1 P.2.1.1-1－3	図1	残留性評価のための統合的な評価及び試験戦略（ECHA（2017）のFigure R.11-3:を一部改変）
別添資料2.1.1-2 P.2.1.1-2－3	図1	生物蓄積性評価のための統合的な評価及び試験戦略（ECHA（2017）のFigure R.11-4を一部改変）
別添資料2.2.3-1 P.2.2.3-1－10	表中のグラフ	デクロランプラス（DP）のPOPRC 16の質疑応答文書（蓄積性評価）の概要