

経済産業省業務

令和5年度化学物質規制対策
(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6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. 有識者への意見聴取等の実施	2
1. 「(1) 化審法における WoE 等の導入に向けた検討」のための有識者への意見聴取.....	2
2. 「(2) 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討」のための有識者への意見聴取	3
III. 実施内容.....	4
1. 化審法における WoE 等の導入に向けた検討	4
1.1. 分解性評価への WoE 等の導入検討	4
1.1.1. テストケースの実施.....	5
1.1.2. 生分解性評価に用いる情報・データに応じた品質評価の方法及び判断基準の更なる明確化	9
1.1.3. 現状のマニュアル案では評価の対象外としている「評価対象物質の環境媒体への分布」等の評価について.....	24
1.1.4. 残留性の変化物の存在を推定できる予測モデル及びツールにつき、生分解性評価へ活用可能な範囲の整理について.....	28
1.2. 蓄積性評価への WoE 等の導入検討	35
1.2.1. 調査対象範囲.....	35
1.2.2. 調査結果	36
1.2.3. まとめ／今後の課題.....	43
2. 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討	44
2.1. 第 6 類高分子化合物に関する検討課題への対応	45
2.2. 第 7 類高分子化合物の試験結果の DB 化.....	48
2.3. 第 7 類高分子化合物に関する低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理及び評価の合理化に向けた検討.....	49
2.3.1. 解析方針	49
2.3.2. 第 7 類高分子化合物に関する低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理について	50
2.3.3. 第 7 類高分子化合物に関する評価の合理化に向けた検討	58

2.4. 合理化に関する他の着眼点や合理化できる他の要素について.....	60
2.5. まとめ及び今後の課題.....	61
2.5.1. まとめ	61
2.5.2. 今後の課題.....	61
IV. まとめ及び今後の課題	62
1. 化審法における WoE 等の導入に向けた検討に関するまとめ及び今後の課題	62
1.1. 分解性評価への WoE 等の導入検討.....	62
1.1.1. まとめ	62
1.1.2. 今後の課題.....	63
1.2. 蓄積性評価への WoE 等の導入検討.....	64
1.2.1. まとめ	64
1.2.2. 今後の課題.....	64
2. 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討	65
2.1. まとめ	65
2.2. 今後の課題	65
V. 参考資料.....	66

別添資料

- 別添資料 1.1-1 生分解性評価テストケース_CAS No.79-94-7
- 別添資料 1.1-2 令和 5 年度版 化審法における分解性評価のための Weight of Evidence の
実施マニュアル（案）＝生分解性について＝
- 別添資料 1.2 底生生物の蓄積性に関する情報・データが蓄積性評価に活用された海外
事例

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」（以下「化審法」という。）では、国内で新たに製造又は輸入される化学物質（以下「新規化学物質」という。）について、事業者から提出された法定試験法に基づく分解性、蓄積性及び毒性等の試験結果をもとに、国による審査を実施している。

一方で、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。このリスク評価では、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、齟齬が生じる場合がある。

さらに、新規化学物質や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のみ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等）に基づくデータの利用が進んでいない、といった課題もある。

こうした中で近年、様々な利用可能なデータや情報を組み合わせ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。この手法に基づき、単一の試験結果に依存することなく、多様なデータを活用して化学物質の評価を行うことにより、実環境での挙動を反映した評価・審査の精緻化や合理化及び科学的妥当性の向上、試験法の国際整合化等が期待できる。

本事業は、昨年度に引き続き、化審法への WoE 等の導入に係る取組の一環として、化審法における生分解性評価マニュアルの改定案とテストケースを用いた妥当性の確認、底質環境への影響や底生生物への蓄積が懸念される化学物質の傾向の把握を行うとともに、低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた基礎資料の取りまとめを行うことを目的とする。実施した項目を以下に示す。

- (1) 化審法における WoE 等の導入に向けた検討
 - ① 分解性評価への WoE 等の導入検討
 - ② 蓄積性評価への WoE 等の導入検討
- (2) 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討

II. 有識者への意見聴取等の実施

本業務のうち「(1) 化審法における WoE 等の導入に向けた検討」のうち、「分解性評価への WoE 等の導入検討」については、有識者及び事業者等に対する意見聴取を実施した。また、「(2) 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討」については、有識者への意見聴取を実施した。

なお、有識者等への謝金や旅費を支出する必要がある場合は、本事業の経費として支出した。

1. 「(1) 化審法における WoE 等の導入に向けた検討」のための有識者への意見聴取

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及び事業者等に対する意見聴取の機会（5名、2回）を設けた。第1回の意見聴取は5名同日に実施し、第2回の意見聴取は図表 II.1-1 に示す日程で3回に分けて実施した。なお、有識者等は経済産業省担当職員との協議により決定した。

有識者等に対する意見聴取の開催日及び内容等を図表 II.1-1 に示す。

図表 II.1-1 「(1) 化審法における WoE 等の導入に向けた検討」のための有識者等への意見聴取事項

実施日	意見聴取事項
第1回意見聴取 2023年12月4日 9:30-11:30	<ul style="list-style-type: none">・ 試験データの品質評価について・ 海外評価機関で評価済の詳細な情報が入手できないデータの品質評価について・ 構造類似物質による類推の評価項目及び判断基準について・ テストケースの結果に対するご意見・ マニュアル案に対するご意見
第2回意見聴取 ・ 2024年2月9日 14:30-16:30 ・ 2024年2月19日 9:30-10:45 ・ 2024年2月21日 14:00-15:15	<ul style="list-style-type: none">・ 試験データの関連性評価項目について・ 妥当性評価について・ 前回コメントに基づく修正反映に対するご意見・ OECD (Q)SAR Assessment Framework (QAF) の紹介・ (Q)SAR 予測結果の評価について・ 「自然的作用による化学的变化を生じにくい」に該当するかを評価する考え方について・ ケーススタディの結論の記載に対するご意見・ マニュアル案序文修正案に対するご意見

2. 「(2) 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討」のための有識者への意見聴取

高分子化合物の評価に精通する有識者に対する意見聴取の機会（3名、2回）を設けた。
なお、有識者は経済産業省担当職員との協議により決定した。

有識者に対する意見聴取の開催日及び内容等を図表Ⅱ.2-1に示す。

図表Ⅱ.2-1 「(2) 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討」のための有識者への意見聴取事項

実施日	意見聴取事項
第1回意見聴取 2023年12月6日 13:00-14:30	・ 昨年度検討に基づく合理化案について ・ 本年度の解析について
第2回意見聴取 2024年2月16日 13:00-15:00	・ 第6類高分子化合物に関する低懸念高分子評価合理化の検討について ・ 第7類高分子化合物に関するデータ解析と評価の合理化案の検討について

III. 実施内容

1. 化審法における WoE 等の導入に向けた検討

1.1. 分解性評価への WoE 等の導入検討

昨年度（令和4年度）の本事業では、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令和3年度における本事業で作成した生分解性評価の実施に関するマニュアル案に沿った評価を試行するテストケースを実施し、その上で、有識者の意見を伺いながら、マニュアル案の実効性等の検証、マニュアル案の改訂方針の検討、さらには今後検討すべき課題の抽出を行った。

本年度事業では、昨年度の検討に引き続き、マニュアル案の実効性向上を目指し、多様な情報・データが評価に活用でき、様々なケースにおいてより適切に評価が行えるようにするための課題とその対応策につき整理・検討を行い、マニュアル改訂案の取りまとめを行った。その際、独立行政法人製品評価技術基盤機構と協同して検討作業を進めた。昨年度までの検討に基づき、様々なケースにおいてより適切に評価を行うための課題と考えられた【2】～【4】以下の内容について検討した。

【1】テストケースの実施

【2】生分解性の評価に用いる情報・データの品質評価の方法及び基準のさらなる明確化

下記の品質評価には、関連性評価における重みづけの方法及び重みの適切な設定等を含む。

[1] 実測に基づく試験や実験データに関する品質評価：

- サマリー、二次情報（元となる文献情報が得られない場合）に基づく評価の方法及び判断基準
- OECD等のガイドラインやGLPに準拠していない又は準拠が不明なデータの評価の方法及び判断基準
- 易分解性試験以外の多様な試験データ（本質的分解性試験、シミュレーション試験）の評価項目及び判断基準

[2] 構造類似物質による類推に関する品質評価：

- 構造類似物質による類推に関する評価項目及び判断基準

[3] (Q)SARによる予測に関する品質評価：

- (Q)SARによる予測に関する評価項目及び判断基準

[4] (Q)SAR予測結果、類似構造物質による類推、実験データが相互に異なり、評価の判断が困難と考えられる場合の評価の方法

[5] 「自然的作用による化学的变化を生じにくい」への該当性を評価する考え方

【3】現状のマニュアル案では評価の対象外としている「評価対象物質の環境媒体への分布」等の評価

【4】残留性の変化物の存在を推定できる予測モデル及びツールにつき、生分解性評価へ活用可能な範囲の整理

1.1.1. テストケースの実施

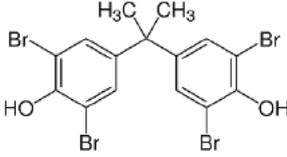
1.1.1-(1) テストケースにおける評価対象物質の選定

生分解性評価のためのマニュアル案の実効性の検証を目的に、マニュアル案に従った生分解性評価のテストケースを実施した。本年度は、昨年度の検討に引き続き、マニュアル案の実効性向上を目指し、令和4年度事業で実施しなかったパターン/物質のうち、シミュレーション試験の結果が多く得られるパターン/物質として、テトラブロモビスフェノール A (TBBPA) を選定した。

1.1.1-(2) テストケース試行結果に基づくマニュアル案の実効性の検討

テストケースの試行結果概要を図表 1.1-1 に、詳細を「別添資料 1.1-1」に示す。

図表 1.1-1 テトラブロモビスフェノール A (詳細：別添資料 1.1-1)

物質名	テトラブロモビスフェノール A (TBBPA)
METI 番号	4-205
CAS 番号	79-94-7
構造式	
マニュアル案に基づく結論	<p>■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？</p> <p>結論：評価対象物質は易生分解性ではなく、化審法において「難分解性」と判断される。</p> <p>主要な理由：評価対象物質について、国による既存化学物質の安全性点検において、OECD TG301C による易生分解性試験結果 1 件（評価対象物質濃度 100 mg/L における 14 日後 BOD 分解度 0.0%）が得られ、化審法における「難分解性」を示唆する結果であった。OECD TG307、308、309 試験によるシミュレーション試験結果は各 2 件得られ、無機化率は OECD TG307 試験で好気性条件下の土壌で 180 日後に得られた 17.2-21.4%の結果を除き、好気性又は嫌気性条件下の土壌、底質、水域のいずれにおいても 0～数%であった。一次分解度にはばらつきがあり、一次分解度に基づく分解半減期は好気性条件下で 5.3～84 日、嫌気性条件下で 24～30 日と算出された。分解生成物として、一部のシミュレーション試験において脱臭素化した分解生成物（トリ、ジ、モノプロモビスフェノール A 等）の生成が報告されているが定量的な情報は得られておらず、また嫌気性条件下でビスフェノール A の生成が複数報告されているが生成量は微量もしくは不明であり、いずれのシミュレーション試験においてもマスバランスは確認されていない。ビスフェノール A については、令和 4 年度の生分解性評価テスト</p>

ケースにおいて良分解性と結論されているが、今回の評価対象物質は易生分解性試験及びシミュレーション試験における無機化の程度が非常に低いこと、ビスフェノール A に至る中間体（脱臭素化した分解生成物）の生成速度・分解速度に関する情報が不足していることから、評価対象物質は「難分解性」であると結論した。

評価の不確実性：低い（一定の信頼性のある複数の分解性試験の結果を基に導き出した結論）

■ **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：評価対象物質、ビスフェノール A に至る分解中間体（トリ、ジ、モノブロモビスフェノール A 等の脱臭素化した化合物と推定）

主要な理由：複数のシミュレーション試験の結果において、評価対象物質の無機化率は 0～数%と非常に低い。また、一部のシミュレーション試験において、ビスフェノール A に至る分解中間体（トリ、ジ、モノブロモビスフェノール A 等の脱臭素化した化合物）の生成を示唆する証拠がある。令和 4 年度の生分解性評価テストケースの結果から、ビスフェノール A まで分解が進めば最終的に無機化すると考えられるが、評価対象物質の無機化の程度が非常に低いため、実環境中でビスフェノール A まで分解される速度は非常に遅いと考えられる。よって、自然的作用により環境中に一定期間以上残留するのは評価対象物質とビスフェノール A に至る分解中間体（トリ、ジ、モノブロモビスフェノール A 等の脱臭素化した化合物）と結論した。

評価の不確実性：低い（一定の信頼性のある複数の分解性試験の結果を基に導き出した結論）

このテストケースの試行結果を踏まえ、マニュアル案における評価の全体的な流れ及び個々の判断等について有識者への意見聴取を行った。意見聴取を行った項目を以下に示す。

- ① シミュレーション試験結果の取扱いについて
- ② 環境媒体分布と好気性/嫌気性分解の関係について
- ③ マニュアル案に基づくテストケースの結論について

① シミュレーション試験結果の取扱いについて

質問：化審法では、自然的作用により一定期間以上残留する物質は何であるかを特定し、環境残留性を評価するのが望ましいと考えられる。しかし、TBBPAのように、以下のようなシミュレーション試験結果がある場合が存在する。

- 無機化に基づく半減期ではなく、一次分解に基づく半減期（すなわち、親化合物の半減期）を算出している
- 分解生成物の同定・定量が行われていない
- マスバランスの確認が行われていない

上記のようなケースについてどのように評価すべきか？

有識者からの意見：

- 一次分解に基づく半減期のデータは、親物質の消失を見るという意味では良いが、最終的な分解性の確認、つまり、無機化の評価には使えないに等しい情報である。化審法では無機化までを考慮して評価しているため、無機化に基づく半減期を算出していない試験結果は使用が難しい。
- 「自然的作用により一定期間以上残留する物質は何であるか」について、TBBPAのようなデータによる直接の評価は難しく、他の試験の結果と併せて考える必要がある。その場合、専門家判断として、補足的に構造活性相関をみる、機序が似ている物質を参考にする等の対応が必要と考える。
- 分解生成物が毒性を持つ場合があるため、分解生成物の情報は分解経路を考える上で重要である。また、マスバランス情報も分解生成物の生成量の観点から重要である。そのため、TBBPAのようなケースの評価は難しいと考える。
- 相応の情報量がある場合には、専門家の判断が必須になると思われる。

② 環境媒体分布と好気性/嫌気性分解の関係について

質問：TBBPAはLevel III Fugacity Model (EPI Suite v.4.11)により、主に土壌、底質に分布すると予想される。このような場合、主に嫌気性分解を考慮すればよいのか？

有識者からの意見：

- データからは嫌気性分解に分布するように思えるが、TBBPAのように嫌気性と好気性で分解生成物が異なる場合、嫌気性分解だけでの評価は危険と考える。また、TBBPAでは親物質の水溶解度が低いことから分解生成物の濃度も低いと推察されるが、分解生成物の濃度が低いから問題が無い訳ではなく、その濃度で影響が無いかを考慮する必要がある。

- 自然環境では、底質が攪拌されると嫌气的条件から好气的条件に戻る等、好气的環境と嫌气的環境が混ざっていると考えられ、嫌気性分解しかない状況は考えにくい。環境中の条件を考慮すると、好気性/嫌気性分解の両方を考慮すべきである。

③ **マニュアル案に基づく TBBPA のテストケースの結論について**

- 結論について、難分解で一貫しており、不確実性が低いという判断は妥当である。
- 分解中間体が長期間残留することは考えられ、妥当である。
- 様々なデータを統合することにより、分解機序が分かりやすく示されている。
- 様々な情報を統合した上で、どのように結論を導くかという点に関してはケースバイケースで考えていく必要があるように思う。
- 今後は専門家判断の事例収集が必要である。

1.1.2. 生分解性評価に用いる情報・データに応じた品質評価の方法及び判断基準の更なる明確化

本検討を通じて作成した「化審法における分解性評価のための Weight of Evidence の実施マニュアル（案）=生分解性について=」を別添資料 1.1-2 に示した。

1.1.2-(1) 実測に基づく試験や実験データに関する品質評価

(1)-1) サマリー、二次情報（元となる文献情報が得られない場合）に基づく評価の方法及び判断基準について

元となる文献情報が得られない場面の想定として、海外評価機関の評価書からしか情報が得られない場面が考えられる。こうした場面では、データの詳細情報を実際には確認できないために、直接的な実測データの品質評価を行うことができない。そこで、以下を基本方針とする考え方について有識者への意見聴取を行った。

- ① 信頼性については Klimisch に基づく評価が行われているため、その結果を基本的に受け入れる。
- ② 関連性や妥当性については、詳細情報確認できていないため、海外評価機関の評価（例：High）を踏襲した上でプライムを付ける（例：High'）。
- ③ 詳細情報を確認できないため、最終的に妥当性評価ができれば、信頼性や関連性評価を不要とする。

有識者からの意見：

- 方針としては良いと思う（他、同意する意見複数）。
- 海外評価機関について、各評価機関における評価背景が異なるため想定している評価機関を明らかにすべきである。
- ③の内容について、妥当とは思いますが、妥当性評価の方法に関する詳細情報が無い中で実際に評価が可能なのかという点は気になる。
- ②の内容について、確認できる情報の度合いにもよるとは思うが、プライムの付いた評価間での違いを考慮して、「再度専門家の判断に供する」としてはどうか。専門家による再評価が必要なスクリーニングの目安とするのであればこの考えで良いと思う。
- （専門家判断を加える場合、）専門家による確認の結果、マニュアル案で設定している考え方とは異なる妥当性ランクが付与される場合をカバーできるような表現を加える方がよい。

上記コメントへの対応として、マニュアル案の妥当性評価の項目に下記の文言を追加することで合意を得た。

『試験データ、構造類似物質による類推及び(Q)SAR による予測のいずれのデータについても、最終的な妥当性ランクの付与は専門家による確認を行うものとする。特に、試験データの評価に関しては、その内容を評価できることが前提となるが、海外評価機関による評価が行われているデータ等は、入手できる情報が限定的である場合がある（例：特定の海外評価機関の評価書以外からの情報入手ができない）。そのため、このような場合には、国環境保護庁（US-EPA）、欧州化学品庁（ECHA）、欧州食品安全機関（EFSA）等の海外評価機関による評価によるデータ品質評価結果が利用可能な場合は、データ評価の作業段階においては海外評価機関が行ったデータの品質評価結果に対して「（プライム）」を付与し（例：High → High'）、専門家による再評価により、（別添資料 1.1-2 の）図表-18 に基づく妥当性ランクの付与を行うものとする。また、本マニュアル案における「信頼性」及び「関連性」に相当する評価がない場合でも、「妥当性」に相当する評価が行われていれば、その結果を用いる。なお、専門家による確認により、（別添資料 1.1-2 の）図表-18 とは異なる妥当性ランクが付与される場合にはその理由を明らかにするものとする。』

(1)-2) OECD 等のガイドラインや GLP に準拠していない又は準拠が不明なデータの評価の方法及び判断基準

マニュアル案では、OECD 等のガイドラインや GLP に準拠していない又は準拠が不明なデータの信頼性評価については、「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ている。しかし、関連性評価については検討する必要がある。当初、関連性評価を含む試験データの品質評価の方法として、米国 TSCA のリスク評価ガイダンスにおける定量的なデータ品質評価を軸とした考え方の適用を試行してきた。しかし、試験データに内在する試験条件や結果のバリエーション、さらには試験条件に関する情報の入手性は多岐にわたっており、現段階で画一的にスコア化することは困難と判断することで、有識者の合意が得られた。

そこで、当面は「Low」、「Mid」、「High」の半定量的評価による関連性評価を行うこととし、易生分解性試験、本質的分解性試験及びシミュレーション試験で共通する要素に基づき、図表 1.1-2 に示す案について有識者に意見聴取した。

図表 1.1-2 当初提案した関連性評価案

内容	関連性 ランク
■最低限の要件を満たさない場合	Not appropriate
■最低限の要件 <input type="checkbox"/> じゅん化されていない植種源を用いたデータである <u>及び</u> <input type="checkbox"/> 関心のある結果が報告されている	Low
■「Low」の要件を満たすが、「High」の要件を一部満たさない場合	Mid
■「High」の要件 <input type="checkbox"/> 被験物質の特性（微生物毒性、揮発性、吸着性等）による結果への影響がない 及び <input type="checkbox"/> 被験物質が評価対象物質の評価に有用な物質であること 及び <input type="checkbox"/> 試験方法の詳細さ（試験期間、被験物質濃度、対照群の設定、連数、試験温度、解析方法等）が本評価の目的において適切である 及び <input type="checkbox"/> 完全無機化を評価する場合、マスバランスが適切である	High

有識者からの意見：

- 概ね問題ない。他に追加すべき項目があれば今後議論していけばよい。
- 「被験物質の特性（微生物毒性、揮発性、吸着性等）による結果への影響がない」及び「試験方法の詳細さ（試験期間、被験物質濃度、対照群の設定、連数、試験温度、解析方法等）が本評価の目的において適切である」における「等」の内容を定義しておく必要がある。
- High の要件の「被験物質が評価対象物質の評価に有用な物質であること」について、実際に試験に用いた被験物質サンプルの妥当性の評価項目ではあると思うが、表現が分かりにくい。
- 試験方法の詳細さの「等」について、下記についても重要であるため、マニュアル内で適切に補足して欲しい。
 - 機器分析等の測定方法
 - 分解生成物
 - 試験容量（容器）
 - 汚泥の容量

上記の有識者の意見に従い修正した、図表 1.1-3 に示す項目で実験データによる関連性評価を行うことで合意された。

図表 1.1-3 合意された実験データに関する関連性評価項目

内容	関連性 ランク
■下記の「最低限の要件」を満たしていない	Not appropriate
■最低限の要件 <input type="checkbox"/> じゅん化されていない植種源を用いたデータである 及び <input type="checkbox"/> 関心のある結果（分解度、分解生成物の有無、同定された分解生成物、分解半減期、分解速度、環境中での残留性、分解経路あるいは微生物毒性）が報告されている	Low
■「最低限」の要件を満たすが、「High」の一部の要件を満たさない場合	Mid
■「High」の要件 <input type="checkbox"/> 被験物質の特性（微生物毒性、揮発性、吸着性）による結果への影響がない 及び <input type="checkbox"/> 被験物質が評価に有用な物質であること 及び <input type="checkbox"/> 試験方法の詳細さ（試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、対照群の設定、連数、試験温度、試験容量、解析方法、分解の測定指標、化学分析手法等）が本評価の目的において適切である 及び <input type="checkbox"/> 完全無機化を評価する場合、マスバランスが適切である	High

(1)-3) 易分解性試験以外の多様な試験データ（本質的分解性試験、シミュレーション試験）の評価項目及び判断基準について

本項目については、「III. 1.1.2. (1)-2) OECD等のガイドラインやGLPに準拠していない又は準拠が不明なデータの評価の方法及び判断基準」に示した図表 1.1-3を基本として評価する。一方、シミュレーション試験については、易生分解性や本質的分解性以上に試験に使用された被験物質濃度の重要性が増す。そこで、シミュレーション試験における試験濃度の適切さの判断について有識者への意見聴取を行った。結果を以下に示す。

有識者からの意見：

- シミュレーション試験において、被験物質濃度が高くなれば毒性が高くなるケースもあるため、濃度を考慮することは重要であるが、適切さの判断は難しい問題である。
- 試験濃度の適切さに関しては、物質の構造や類似物質の情報を考慮して、都度、専門家判断することになると考える。
- 最終的な目的は環境中で何が残るのかを評価することであり、環境中に存在し得る濃度と環境中に出ていく濃度を見ていく必要がある。シミュレーション試験における被験物質の濃度設定には、こうした要素が入っている必要があると考える。

これらの有識者コメントに基づき、別添資料 1.1-2のマニュアル案の「(2)シミュレーション試験に関する留意点」に以下の文言を加筆することで合意された。

『シミュレーション試験では濃度の設定が重要であることから、試験に用いられた濃度が評価に関連した濃度（すなわち、環境中で想定されうる濃度）を考慮できることが重要である。』

1.1.2-(2) 構造類似物質による類推に関する品質評価：構造類似物質による類推の評価項目及び判断基準について

構造類似物質による類推の評価項目及び判断基準について検討を実施したが、現行のマニュアル案の要件以外についてはケースバイケースの判断が必要と考えられた。そこで、過年度に実施したテストケースにおいて専門家判断により受け入れ可能と判断された構造類似物質による類推における考察の観点をマニュアル案に加筆することを有識者に提案し、合意されたことから、以下の内容をマニュアル案に追加した。

ただし、十分に考察され、専門家による確認が得られた場合には、上記に該当しない場合でも類推が可能な場合がある。...

類推の際に考察が必要な観点の例として以下がある。

- 置換基の種類による生分解性の可能性
- 微生物に対するバイオアベイラビリティ
- 基本骨格に含まれる部分構造の生分解性

1.1.2-(3) (Q)SAR による予測に関する品質評価：(Q)SAR 予測結果の評価項目及び判断基準について

OECD は、規制当局が(Q)SAR モデル、(Q)SAR 予測結果及び複数の(Q)SAR 予測の結果を評価するために、「(Q)SAR 評価の枠組み (QAF:(Q)SAR Assessment Framework)」を OECD ガイダンス文書 No. 386 として公開した。この文書では、2004 年にすでに確立していた OECD (Q)SAR モデル検証の原則（以下、OECD (Q)SAR モデルの原則）に基づき、(Q)SAR 予測及び複数の予測に基づく結果の評価に関する原則（以下、OECD (Q)SAR 予測の原則という）が新たに設定された。さらに、モデル及び予測の各原則を評価するために、原則毎に「評価要素」が設定され、これらの評価要素を評価するためのチェックリストが提示されている。この QAF によるチェックリストを用いて、モデルあるいは予測結果が「特定の目的において受け入れ可能であるか」を評価する。

QAF のマニュアル案への導入可否の検討に際して、令和 4 年度のマニュアル案で(Q)SAR による予測における品質評価で必要としている関連性及び信頼性評価項目と OECD QAF のチェックリストの内容との対応を確認した。その結果、令和 4 年度のマニュアル案に含まれる関連性及び信頼性評価項目は QAF に含まれる評価で包含可能と考えられた（図表 1.1-4）。そこで、(Q)SAR の予測結果については、QAF のチェックリストにより評価を行ったのちに、妥当性評価を行うことを提案した。また妥当性評価における妥当性ランクは「Mid」²⁾、「Low」及び「Not appropriate」の 3 段階として、QAF の評価に含まれる不確実性の評価内容を鑑み、専門家判断により付与することを提案した。なお、マニュアル案においては実験データあるいは類推が単一の(Q)SAR による予測結果よりも優先されるとの考えに基づき、(Q)SAR 予測による妥当性評価であることを明示するために「Mid」に「²⁾」を付与している。また、OECD QAF では複数の(Q)SAR 予測結果の評価に関するチェック

リストも提供しているが、本マニュアル案では品質評価段階では個別の予測結果として扱うこととしているため、複数の(Q)SAR 予測結果の評価に関するチェックリストは現段階では採用していない。

この内容について有識者に意見聴取した結果を以下に示す。

有識者からの意見：

- QAF を用いた評価の方針及び個々の評価方法、評価の流れについて賛成する。
- 関連性/信頼性評価について、提示された QAF にて実施可能であると理解した。
- 確認すべき項目が増加することについては仕方がなく、確認すべき項目が明確になる点が重要であり、良いと思う。
- QAF は QSAR 予測結果の評価に必要な情報を可視化し、最終判断のエビデンスを共有するためのツールであると理解した。このツールを用いれば判断に悩むポイントを理解できる点が優れており、評価の補助としてよいツールである。
- QSAR に限らず妥当性評価においても、専門家が妥当性を判断する際の実運用上の仕組みは今後の課題であると思う。
- QSAR の予測結果の評価についてどのように運用することになるか？
 - チェックリストに基づく評価になるが、その際、以下を中心に評価頂くことが想定される。また、OECD QAF のチェックリストには重み付けされた項目があるため、化審法で重視する項目を予め決定しておく形で運用することが想定される。
 - ✓ 評価対象物質がモデルの適用範囲内か否か
 - ✓ 実測結果 vs 予測結果の比較
 - ✓ 類似物質の確認（実測値データがある類似物質の実測及び予測結果を含む）
- 類似物質及びその結果が示されるのであれば、モデルの正確性を判断可能と考える。
- まずはこの方法で実施し、事例を蓄積すればよい。評価が円滑に進まない場合も想定されるが、実践例を蓄積し、適宜見直しすればよい。

以上、実際の利用に基づき運用方法を検討することで、QAF に基づくチェックリストの利用が合意された。

図表 1.1-4 マニュアル案用に一部改変した QAF のチェック項目と令和 4 年度マニュアル案における関連性及び信頼性評価項目との対応

チェック対象	原則	評価要素	チェック内容 (OECD QAF を改変した内容)	令和 4 年度マニュアルの記載
関連性評価に該当する項目として				
(Q)SAR モデル	原則 1 : エンドポイントの定義	1.1 明確な科学的かつ行政的目的	① 予測されるエンドポイントが明確に定義されているか?	A. 予測結果は評価に必要な知見を与えるか?
			② モデル構築に使用されたデータと予測されるエンドポイント一貫しているか?	B. (Q)SAR モデル構築に使用されたデータセットは生分解性の評価と関連のある方法で取得されたデータであるか? ・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。
		1.2 モデルの基礎となる実験データの透明性	以下の情報が利用可能か?	統計ベースのモデルに関して、左記の情報の必要性が記載されている。
			① トレーニングデータの物質名、CAS、SMILES、結果	—
			② データの一次情報源	—
			③ 試験結果に影響を与える実験条件 (ガイドラインの場合はガイドライン名。(試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、微生物の種類/由来、分解の測定指標、実験デザイン)	C. 試験法の詳細が分かるか?
1.3 モデルの基礎となる実験データの品質	④ モデル作成前にデータの前処理をしている場合、その方法	—		
	⑤ 単一物質について複数のデータがある場合の集計手法	—		
	⑥ データ採用の考え方及びデータの整理手順	—		
	① データ整理手順を通じて実験データを評価する - データ採用基準が明確かつモデル化に適切か? - データの採否に専門家の関与があるか? - 易生分解性の場合、無機化までの評価が行われているか? - 実験による測定値に基づき 2 値かあるいは多クラス分類されている場合、その評価の目的において基準が適切か? - 同一物質に複数のデータがある場合の当該物質のデータをモデル組込み時の扱いが適切か? ② 可能な場合は、個々のデータの品質を評価する	—		
(Q)SAR 予測結果	原則 4 : 行政目的に合致した予測結果であること	4.1 (行政上の) 追加要件の遵守	① (Q)SAR 予測結果のチェックリストに含まれている以外の (Q)SAR の使用に関する行政上の要求がある場合、それが満たされているか?	—
		4.2 予測される特性及び行政が要求する特性間の対応	① モデル化された特性が行政で要求される特性に対応しているか?	—
		4.3 (行政上の) 特定の枠組みにおける決定可能性	① 結果が行政上の閾値と比較可能な形式または単位で表現されているか? ② 予測値が閾値のある片側に存在するという十分な信頼度があるか? 例: TG301C の結果の場合、BOD 分解度については 60% が一つの基準となる。予測値が 15% 場合、決定可能性がある	—

チェック対象	原則	評価要素	チェック内容 (OECD QAF を改変した内容)	令和4年度マニュアルの記載
信頼性評価に該当する項目として				
-	-	-	-	(Q)SAR 検証原則に基づく検証が行われているか？ 検証が行われていない場合、以下の項目が明確か？ ・(Q)SAR モデルの構築に用いたアルゴリズム ・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) が提供されているか？
(Q)SAR モデル	原則 2：曖昧さのないアルゴリズム	2.1 アルゴリズム及び/あるいはソフトウェアに関する説明	①アルゴリズム及び/またはソフトウェアについて、予測がどのように行われたかに関する透明性のある記載があるか？ ・フラグメント/部分構造に基づくモデルの場合：予測に用いられる全ての部分構造のリスト (活性の有無等) が提供されているか？ ・式に基づくモデルの場合：式及び全てのデータ/記述子、記述子の算出方法及び記述子の選択方法が提供されているか？	●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
		2.2 入力情報、及び該当する場合入力したオプション情報	①モデルに入力する入力情報の準備方法が明確か？ ② (ある場合) 変更可能な選択肢/設定に関する情報があるか？	- -
		2.3 モデルへのアクセス性	①モデルの文書に記載されているモデルと同じバージョンのモデルが入手可能か？	-
(Q)SAR モデル	原則 3：適用範囲の定義	3.1 モデルの適用範囲及び限界に関する明確な定義	①適用範囲の定義が、予測する物質が適用範囲内であるか決定するのに十分な詳細を有しているか？	・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、(トレーニングデータセットの記述子及び構造範囲であるかに基づき) (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。
(Q)SAR モデル	原則 4：適合度、頑健性、予測性の適切な評価	4.1 適合度、頑健性	①モデルの内部検証/外部検証に使用した統計手法の詳細があるか？ ・連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合： r^2 や予測の標準誤差 (SE) のような基本的な統計値が利用可能か？ ・易生分解性などの分類を予測するモデルの場合：一致度、感度、特異度といった基本的な統計値が利用可能か？ 易生分解性のように、評価における基準値が設定されている場合は、その基準に基づくモデルの性能を確認する。	・統計モデルの場合：モデル性能が $r^2=0.7$, $q^2=0.5$, $s<0.3$ か？ (ECHA ガイダンスに基づく) ・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 (本質的な変動が大きいと r^2 が低くなるため)。 ・分類モデルの場合：Cooper 統計による適合度が得られるか？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 ・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？
			②交差検証またはリサンプリングが実施されているか？	-

チェック対象	原則	評価要素	チェック内容 (OECD QAF を改変した内容)	令和4年度マニュアルの記載
		4.2 予測性	<p>① モデルの交差検証及び/又は外部検証に使用した統計的手法の詳細が入手可能か?</p> <ul style="list-style-type: none"> 連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合: 外部データの予測を行った場合、r^2 や予測の標準誤差 (SE) のような基本的な統計値が利用可能か? 易生分解性などの分類を予測するモデルの場合: 外部データの予測を行った場合、一致度、感度、特異度といった基本的な統計値が利用可能か? <p>② 易生分解性のように、評価における基準値が設定されている場合は、その基準に基づくモデルの性能を確認する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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、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。
(Q)SARモデル	原則 5: メカニズムに関する解釈	5.1 メカニズムに関する説明の尤もらしさ	<p>※モデルのメカニズムに関する説明は、任意項目であり必須ではない。</p> <p>① 提案された作用機序の解釈の科学的妥当性を確認する (例: 科学文献の確認)。</p> <p>② 既知の作用機序に合致する記述子の十分な説明と解釈が提供されているか?</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。
(Q)SAR予測結果	原則 1: モデルへの入力が入力が入り正しこと	1.1 入力とモデル設定の明確かつ完全な説明	<p>① 入力に使用した情報が何 (例: SMILES、logPow) であり、その内容が明確か?</p> <p>② 変更可能な選択肢がある場合、デフォルト設定が適用されているか?</p> <p>③ デフォルトが適用されていない場合、その内容に正当性があるか? (例: モデル使用の説明における選択の範囲にあるか)</p>	—
		1.2 予測対象物質を代表する入力	<p>① 入力と評価対象物質の構造またはその他の識別子が一致するか?</p> <p>② 入力に (前) 処理が必要か? 処理が必要な場合、その処理が文書化され、推奨される実施方法と一致しているか?</p>	
		1.3 信頼できる入力 (パラメータ)	<p>① 構造以外の入力パラメータ (値・知見等) を使用した場合、そのパラメータが実験値の場合その書誌情報、予測値の場合予測に使用したソフトウェアの情報があるか?</p> <p>② 入力パラメータの信頼性について、パラメータの実験値 (入手可能な場合) に対する評価、あるいはパラメータを予測したモデルの適用領域を確認することで評価する。</p> <p>③ 入力パラメータに複数の実験値及び/または計算値が利用できる、そのうちの 1 つまたは平均値のみを使用する場合は、その選択の正当性を説明する。</p>	
(Q)SAR予測結果	原則 2: (予測対象が) 妥当性のあるモデルの適用範囲	2.1 適用領域内の物質	<p>① 適用範囲が自動的に計算されるモデルの場合: 評価対象の物質がその適用範囲内にあるか?</p> <p>② 適用範囲が自動的に計算されないモデルの場合: 開発者が指定した基準に照らして手動で適用範囲内にあるか評価する。</p>	<p>モデルの適用範囲内の予測か?</p> <p>モデルが適用範囲情報を提供しない場合、評価対象物質の記述子の範囲及び構造範囲がトレーニングデータセット内にあるか?</p>

チェック対象	原則	評価要素	チェック内容 (OECD QAF を改変した内容)	令和4年度マニュアルの記載
	囲内にある物質であること	2.2 モデルにおいて考慮された他の限界性	①モデルに指定がある場合、適用範囲には含まれていない、他の基準によりモデルを使用すべきか否かを確認する。	—
(Q)SAR 予測結果	原則 3：信頼できる予測であること	3.1 再現性	①予測結果において、モデル名とバージョンが特定されているか？ ②モデルの文書で、予測結果が示されている場合、文書と同様の入力、選択肢設定及びモデルを用いて予測を行い、同様の結果が得られるか？	—
		3.2 モデルの全体的な性能	①モデルの科学的妥当性が別途評価されている場合、その評価における関連する情報を含められる。 ②内部検証及び/又は外部検証における性能が頑健な方法で算出されているか？	—
		3.3 モデルのトレーニングセットの物理化学的、構造的、反応空間内での適合性	①予測対象物質がモデルの物理化学的、構造的及び応答空間内にあるか？ ※自動的に適用範囲を評価するモデルにおいて、この内容が含まれる場合には評価対象外とする。	・モデルが適用範囲情報を提供しない場合、評価対象物質の記述子の範囲及び構造範囲がトレーニングデータセット内にあるか？
		3.4 類似物質に対するモデルの性能	①評価対象物質との構造類似物質（構造類似物質であり、予測対象とするエンドポイントの信頼性の高い実験結果を有する物質）について、モデルがその物質の特性を適切に予測するか？	・トレーニング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における予測と実験の分類結果が一致するか？
		3.5 メカニズム及び/または代謝に関する考慮	①特性や評価対象物質に関連がある場合、メカニズムや代謝に関する考察が予測結果の内容を支持するか？	—
		3.6 情報の一貫性	①関連があり、且つ信頼できる追加的な情報が予測（測定または計算）を裏付けるか？ ②評価対象の特性を予測するために複数のモデルが利用可能な場合、モデル選択の正当性を示す。	—

—：該当なし

1.1.2-(4) (Q)SAR 予測結果、類似構造物質による類推、実験データが相互に異なり、評価の判断が困難と考えられる場合の評価の方法

まず、令和4年度マニュアル案における(Q)SAR 予測結果、類似構造物質による類推及び実験データが異なった場合の評価に関する考え方を以下に整理した。

- 妥当性が高い実測データは、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。
- 実測データであっても試験条件によって結果が異なる可能性があるため実測データ間の違いの要因について考察を要する。十分な報告がない、あるいは標準的な試験とは異なる試験データについては、データの利用可能性を向上させるために以下の観点について考察する。
 - 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
 - 直接分析の実施
 - 試験期間
- 利用可能な実験データのみで結論が導けるかを検討する。
- 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。一方、関連性のある信頼できる実測データと類推による予測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、類推による予測が決定的なものであってはならない。
- 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。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(Q)SAR 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。なお、(Q)SAR 予測の使用条件を満たす予測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。

上記のように、マニュアル案では(Q)SAR による予測よりも、妥当性ランクの高い構造類似物質による類推あるいは実験データの結果を優先し、類推と実験データは実験データの結果を優先して評価することとなっている。しかし、実験データの妥当性が低い場合には、(Q)SAR による予測あるいは構造類似物質による類推の結果との一貫性に基づき、相

互にその結果を支持することで結論を導くことになる。

一方、妥当性ランクが同程度かつ各データの結果の一貫性がない場合は、「(Q)SAR 予測結果、類似構造物質による類推、実験データが相互に異なり、評価の判断が困難と考えられる場合」に該当することになる。特に「評価の判断が困難と考えられる場合」として、結果が相互に異なる理由について科学的に妥当な考察が困難なことが考えられる。このような場合には以下の2種類の結論が想定された。

- 原則論的に実験データを優先した結論とするが、不確実性を「High」とした上で、新たな知見が得られた場合に再評価を行う。
- 十分な知見が得られず、結論を導くことができない。

1.1.2-(5) 「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考え方

現行のマニュアル案では生分解性のみを扱っているため、「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」としての「自然的作用による化学的変化が生じにくいか？」の評価の考え方について、令和4年度までの検討で図表 1.1-5 に示す考え方までが取りまとめられていた。

本年度の事業においては、図表 1.1-5 において「引き続きの検討が必要」とした部分について有識者への意見聴取を実施した。

図表 1.1-5 令和4年度までに検討した微生物による生分解性」としての「自然的作用による化学的変化が生じにくいか？」の評価の考え方

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	評価結果
≥60/70%	-	<30 日*1	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=30-60 日 or 土壌 or 底質=120-180 日	無し	引き続き検討が必要
-	20-70%		無し	
-	-	水域>60 日 or 土壌 or 底質>180 日 *2	-	「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: 「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「図表 I-27 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」において易生分解性と判断できる半減期に基づく

*2: POPs 条約における残留性基準の物質半減期に基づく

有識者への質問：一定期間内に分解しない分解生成物が生じず、「半減期が水域=30-60日
あるいは、土壌または底質=120-180日」の場合、『「化学的变化を生じにくい」に該当しない』としてよいか？

有識者からの意見：

- 無機化して変化物がなく、POPsの半減期基準相当と整合性がとれるため、『「化学的变化を生じにくい」に該当しない』としてよい（類似意見複数）。

有識者への質問：「本質的分解性」が「20-70%」の場合について、境界を細分化するとしたらどのような値で分けると良いか？

有識者からの意見：

- 数字を明確に述べるのは難しい。一定期間内に分解しない分解生成物が無いとの想定であるが、ある場合は分解性とマスバランスを勘案して数字を設定する必要があると考える。
- 本質的分解性試験はより分解されやすい条件で分解を見ており、70%の分解度に満たない場合は残留する懸念があり、「化学的变化を生じにくい」に該当する可能性がある。境界を設けるとすれば40-50%が一つの目安と考える。
- BODの結果を考慮する場合、分解性があるものとして扱っている40%という数字には意味があると考えられる。

有識者への質問：（上記の意見を踏まえ）本質的分解性の分解度40-70%、かつ一定期間内に分解しない分解生成物が「無し」の場合、「自然的作用による化学的变化を生じにくい」に該当しないとしてよいか？

有識者からの意見：

- 40%はある程度妥当と考えられるが、その根拠となる情報が不足している。
- 半減期が無い場合を想定しているのであれば、本質的分解性試験の結果を詳細に確認しない限り『「自然的作用による化学的变化を生じにくい」に該当しない』と判断できない。本質的分解性試験のパスレベルは試験によって異なることもあり、一律に40%と言い切ることは危険なのではないかと懸念している。
- 本質的生分解性試験は分解されやすい条件で実施していることを考慮すると、低い分解度においては『「自然的作用による化学的变化を生じにくい」に該当しない』とは言いにくい。また、40%という数値を用いて明確に区切れると断言することは難しく、境界付近のデータは実際に確認して判断することが重要である。

- 40%-70%に関しては、一定期間内に分解しない分解生成物が無いため本質的には分解していくことは理解できるが、「生じにくい」への該当、非該当の境界領域に近い。そのため、ケースバイケースで判断することにはどうか。

上記の有識者の意見を踏まえ、「自然的作用による化学的变化が生じにくいか？」の評価の考え方については、図表 1.1-6 に示す内容で合意された。

図表 1.1-6 「自然的作用による化学的变化が生じにくいか？」の評価の考え方

易生分解性	本質的分解性	無機化に基づく半減期	一定期間内に分解しない分解生成物の有無	評価結果
≥60/70%	-	<30日 *1	無し	「自然的作用による化学的变化が生じにくい」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=30-60日 or 土壌 or 底質=120-180日	無し	該当しない、と判断できる場合がある
-	40-70%	-	無し	
-	-	水域>60日 or 土壌 or 底質>180日 *2	-	「自然的作用による化学的变化が生じにくい」に該当
-	-	-	有り	

*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.」における「図表 I-27 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」において易生分解性と判断できる半減期に基づく

*2: POPs 条約における残留性基準の物質半減期に基づく

1.1.2-(6) まとめ及び今後の課題

(6-1) まとめ

本年度は昨年度事業までに課題となっていたデータ品質評価の方法及び基準の明確化を中心とした検討を行い、実験データについては関連性評価及びその評価方法を明確にした。構造類似物質による類推については、有識者からケースバイケースの判断を要するとの意見を踏まえ、これまでのテストケースにおいて受け入れ可能と判断された類推の考え方をマニュアル案に示した。さらに、(Q)SAR による予測に関する品質評価については、2023年に公表された OECD (Q)SAR Assessment Framework (QAF) をベースとした評価を適用した。

これらの検討及びこれまでに実施したテストケースに基づき、既存化学物質の単一成分の生分解性を対象とした WoE のためのマニュアル案の目途が立った。

(6-2) 今後の課題

- 作成したマニュアルの実際の評価への適用を試行し、情報の品質評価や最終的に結論を導く際の専門家判断等の知見を収集するとともに、収集した知見等に基づき適宜マニュアルを改良する。
- マニュアルに実装した OECD QAF に基づく(Q)SAR による予測結果の評価については、その評価方法の適用経験を蓄積する必要がある。また、評価に際して、専門家が判断を行う上での実運用の方法を検討する必要がある。加えて、QAF による評価は 2023 年に OECD から公開されたばかりであり、今後、国内外における適用動向を収集し、必要に応じて(Q)SAR による予測結果の評価部分について見直しの要否を検討する必要がある。
- 化審法における「自然的作用による化学的变化」の評価の考え方の整理を通じて、「自然的作用による化学的变化が生じにくい」に該当しないと判断できるケースに半減期を利用することが有識者により合意された。実際の評価への利用に向け、これまでの化審法において主に易生分解性に基づき評価した結果と、シミュレーション試験等による半減期に基づき評価した結果について同一性、相違性を確認しておく必要がある。
- 化審法における「自然的作用による化学的变化」の評価の考え方の整理を通じて、「自然的作用による化学的变化が生じにくい」に該当しないと判断できるケースとして、化審法生分解性試験等の易生分解性試験、並びに本質的分解性試験において通常の試験期間（28 日間）を延長して得られる試験結果の受容性が示された。また、過年度の事業（令和 2 年度 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）において、上記と同様に判断できるケースとして、化審法生分解性試験における通常の試験濃度（100 mg/L）から得られる試験結果以外に、例えば任意に被験物質濃度 30 mg/L を追加して得られた試験結果の受容性について有識者からの合意が得られている。さらに、令和 2 年度事業において、化審法における新規化学物質審査に活用できる可能性のある試験方法及び当該試験を活用するための追加必要条件が提案され、有識者からの合意が得られている。WoE による評価の実装に向けて、化審法の生分解性評価において試験データから得られる利用可能な知見を広げることは重要であり、必須要件を満たした上で、評価への利用を想定した上述したような選択可能な条件を拡充する検討が必要である。

1.1.3. 現状のマニュアル案では評価の対象外としている「評価対象物質の環境媒体への分布」等の評価について

評価対象物質の環境媒体への分布の評価を行うにあたって、評価に利用可能な環境媒体への分布を推定するモデル・ツールについて調査した。

調査対象は、欧州化学品庁（ECHA）のPBT/vPvB評価のガイダンス文書 [1] に掲載されているモデル及び2023年に公表されたOECDガイダンス文書「Report from the Survey of Exposure Assessment Models Used in a Regulatory Context」 [2] において一般化学品を対象物質として複数の環境媒体を対象としているモデルとし、化審法のリスク評価に既に組み込まれているモデル（G-CIEMS）及び金属を対象としたモデルは調査対象外とした。その結果、10モデルが該当した。これら10モデルについて、その概要及びマニュアル案への適用可能性を図表1.1-7に整理した。

1.1.3-(1) まとめ及び今後の課題

8つのモデル・ツールについて調査したが、主にLevel IIIのFugacityモデルを採用したモデル・ツールであった。入力として物性に関わる情報の他に各媒体における半減期を必要とする。各媒体における半減期情報を得ることは通常容易ではないことから、各媒体における半減期予測モデルを実装しているEPI SuiteのFugacity modelが有用である。しかしEPI SuiteのFugacityモデルでは、設定している環境パラメータの変更ができない。このことは、物質を横並びに比較するとの観点からは有効である。一方、ケースバイケースでより適切な環境設定を行う必要がある場合には、EQCやChemCANのようなツールを用い、EPI Suiteに搭載されたモデルを用いた各媒体における半減期の予測値を使用することも考えられる。調査対象としたモデル・ツールのうち、Chaser、PetroRisk、SimpleBoxでは各媒体における環境中濃度の推定が可能であり、必要に応じて使い分けることが考えられる。なお、PetroRiskは炭化水素化合物に限定されるが、石油精製物質のような複雑な組成を持つ物質を対象としている。

今後マニュアル案に評価対象物質の環境媒体への分布の評価を盛り込む場合には、環境分布を含めどのように生分解性評価するか、どのような知見が必要であるかを検討し、目的に合致したモデル・ツールを選択する必要がある。

図表 1.1-7 ECHA の vPvB ガイダンス及び OECD のガイダンス文書 [2] に記載の評価対象物質の環境媒体への分布に関わる既存モデル

モデル名称/ アクセス	利用国ま たは機関	概要 [1, 2]	マニュアル案への利用可能性
<p>EQC/ https://www.trentu.ca/cemc/resources-and-models/eqc-equilibrium-criterion-model</p> <p>https://www.trentu.ca/cemc/sites/trentu.ca.cemc/files/documents/EQC_3.14.xls</p>	<p>ECHA[1], カナダ[2]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EQC (EQuilibrium Criterion)モデルは、化学的・物理的特性を用いて、評価環境における化学物質の挙動を定量化する。化学物質間の比較を容易にするため、評価環境は固定されている。 • EQC モデルでは、3 段階の複雑性が扱われる [3] <ul style="list-style-type: none"> - Level I: 流入、流出、媒体間輸送、分解反応を伴わない定常状態の閉じた評価環境において一定量 (デフォルトでは 100,000kg) の化学物質が平衡に達した際の媒体間の分布を推定する。 - Level II: 熱力学的平衡が達成されることを前提とし、指定した定常的な化学物質の各媒体への流入及び流出が含まれ、分解反応が含まれる点に特徴がある。また、全体的な対流時間または各媒体における半減期も推定する。 - Level III: 一定量の化学物質を投入した際の非平衡、定常状態を評価するが、投入先の媒体や量を変更できる。また、全体的な対流時間または各媒体における半減期の他に、媒体間の輸送過程の定量化などを行う。 • 化学物質としては以下 3 種のタイプが扱われるがこれらは入力される物性に応じて判断される。[3] <ul style="list-style-type: none"> タイプ 1; すべての媒体に分配する化学物質 タイプ 2; 不揮発性の化学物質 タイプ 3; 溶解度がゼロまたはゼロに近い化学物質 • https://www.trentu.ca/cemc/resources-and-models/eqc-equilibrium-criterion-model に Excel マクロが提供されている (最新は 2023 年 8 月版)。 • なお、EPA では高生産量物質を含む既存化学物質の環境分布の予測に EQC level III モデルを利用することを推奨している [4]。また、Level I について ECHA ガイダンス [1] では物質の揮発性のスクリーニングを予測し、揮発性物質のシミュレーション試験における適切な試験設計に利用可能とされている。 	<ul style="list-style-type: none"> • 環境放出された化学物質が分配しやすい媒体、主要な損失メカニズム、媒体間輸送の傾向等の把握に有効と考えられ、特に Level III では化学物質の放出が想定される媒体及びその量を設定できるため、様々な排出シナリオの検討が可能である。 • Level I について、シミュレーション試験データの妥当性を評価する際に物質の揮発性による影響の可能性を評価するために利用できる可能性がある。 • なお、入力情報として各媒体における半減期の情報があり、半減期情報の調査あるいは予測が必要になる。
<p>ChemCAN/ https://www.trentu.ca/cemc/resources-and-models/chemcan-model</p>	<p>Canada [2]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ChemCAN はカナダ 24 地域を対象とした Level III モデルであるが、少なくとも半径 300 km であれば、ユーザーが地域を定義できる。 • 大気、淡水の表層水、底質、土壌、魚類、植物及び沿岸海域への分布を予測する • 狭い地域の予測については、大気拡散が支配的であり、プルームモデル (plume model) がより適切である旨の記載がある。 	<ul style="list-style-type: none"> • Level III によるカナダの 24 地域のパラメータが入力されたモデルであるが、地域特性 (大気、水相、土壌及び底質の厚さ等) を変更することで地域特性に合わせた予測が可能になる。→適切な地域特性パラメータの入力が可能であれば利用できる可能性がある。 • ただし、入力情報として各媒体における半減期の情報があり、半減期情報の調査あるいは予測が必要になる。
<p>Chesar - CHEmical Safety Assessment and Reporting tool / https://chesar.echa.europa.eu/</p>	<p>ECHA [2]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Chesar は ECHA が開発したツールで、EUSESv2.1 が含まれており、EUSES を用いて環境暴露評価に関するガイダンス R16 [5] に記載された放出モジュールと組合せて利用できる。したがって環境媒体への分布も EUSES を用いて推定される。 • 大気、水域及び土壌への放出率に基づき、環境における分布濃度を推定できる [6]。 	<ul style="list-style-type: none"> • EQC に比べ、詳細な入力項目を要するが、環境中濃度として評価対象物質の環境媒体への分布を推定できる。

モデル名称/ アクセス	利用国 または機関	概要 [1, 2]	マニュアル案への利用可能性
EPI Suite の Fugacity model [1]/ https://www.epa.gov/tscathtp https://www.epa.gov/tscascreening-tools/epi-suite-estimation-program-interface	ECHA [1], Australia [2]	<ul style="list-style-type: none"> 有機化合物の環境分布を推定するモデルであり、Level-III では継続的な環境放出により定常状態となる各媒体（大気、表層水、底質及び土壌）における物質の相対量（%）による各媒体への分布を予測する。デフォルト条件では、大気、表層水、底質及び土壌に等量が放出されることが想定されている。 土壌 Koc 以外は前述の EQC モデルと同様の式を用いており、デフォルト値も EQC モデルと同じである [7]。 このモデルの結果は、環境媒体の相対的な大きさ、排出パターン、モデルに使用される分配および変換パラメータに依存するため、定性的あるいは半定量的なものとして取り扱う必要がある [1]。 Mackey Level-III モデルを実行する場合はより適切かつ現実的な放出パターンを想定できる場合は、設定を適切に変更してモデルを実行する必要がある。例えば、水域への放出のみが想定される物質では、水域への放出のみを想定してモデル実行をする。 	<ul style="list-style-type: none"> 環境分布を推定するために必要な各媒体における半減期を推定するツールが搭載されており、環境分布を把握するためのツールとして有用と考えられる。
OECD Pov and LRTP Screening Tool/ https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-povandlrtpscreeningtool.htm	ECHA [1], Canada [2]	<ul style="list-style-type: none"> 有機化合物の残留性（Pov と表記）及び長距離環境（LRTP と表記。主に大気）輸送の可能性に焦点を当てた、スクリーニングレベルでの利用が可能な、Excel ベースの多媒体モデルである。潜在的な POPs の特性を推定することを目的としている。 	環境分布そのものを推定するモデルはなかったため、分布媒体を推定するモデルとしては利用できない。
PetroRisk/ https://www.concawe.eu/react/p/etrorisk/	Concawe [2]	<ul style="list-style-type: none"> PetroRisk は欧州 REACH 規則で要求される、一般的な使用条件下での排出による石油物質による環境及びヒトへのばく露を評価する Excel ベースで利用できる評価ツールであり、同じく REACH 規則に対応したモデルとして作成された EUSES のフレームワークに沿って設計されている [8]（EUSES は現在 Chesar に搭載されている）。 他のツールが単一成分を対象としているのに対し、PetroRisk は炭化水素ブロック法（HBM: Hydrocarbon Block Method）を用いることで石油精製物質等の複雑組成の物質に対応できる。HBM 法は欧州委員会による技術ガイダンス [9] にも含まれていた方法である。 PetroRisk はユーザーが入力する物質の分析情報を HBM を通じて個々の炭化水素物質の濃度に外挿し、代表的な炭化水素物質について、土壌、大気、水域底質、下水処理場排水、飲料水及び食品中の予想環境濃度（PEC）を算出する。 	REACH 規則の評価の枠組みで使うことが想定されたツールであり、放出特性やサイトの運転条件等は REACH 規則に基づく特定の放出カテゴリ（SpERCs）に基づき定義されている。化審法における評価の枠組みで使うためにはこうしたパラメータの検討が必要になる。一方、石油精製物質のような複雑な組成を持つ物質の環境中分布を推定するために HBM のような方法の活用可能性が考えられる。
SimpleTreat v4.0/ https://www.rivm.nl/en/soil-and-water/simpletreat	ECHA [1]	<ul style="list-style-type: none"> 有機化合物及び有機イオン化合物について排水処理プラントからの化学物質の排出及び表層水へのばく露を推定するモデルで、定常状態における揮発、汚泥への吸着、分解等を考慮して予測を行う。 	排水処理プラントからの化学物質の排出を想定するシナリオがある場合に利用できる可能性があるが、一般的な用途ではないと想定される。
SimpleBox 4.0 / https://www.rivm.nl/en/soil-and-water/simplebox	ECHA [1]	<ul style="list-style-type: none"> SimpleBox は多媒体マスマルバランスモデルであり、オランダ RIVM により開発された、大気、水域及び土壌への放出が均等ではないと想定できる場合に利用できる Mackey 型の多媒体質量収支モデルである [1, 10] 地球規模、大陸及び地域レベルの空間で大気、水域、土壌及び底質の箱間の質量の流れとして化学物質の分布をシミュレートし [10, 11]、定常状態（Level III）と動的（Level IV）の両方の計算が実施でき、各媒体における評価対象物質の環境中のばく露濃度が出力される [10]。 ユーザーが入力する化学物質の放出速度に基づき、 	各媒体における分布について濃度情報を得たい場合に利用できる可能性がある。

モデル名称/ アクセス	利用国ま たは機関	概要 [1, 2]	マニュアル案への利用可能性
		<ul style="list-style-type: none"> • 1986 年に開発されて以降、何度か改良が行われ、2004 年に SimpleBox 3.0、2015 年に SimpleBox 4.0 が公開された[10]。SimpleBox 4.0 ではイオン化可能な化学物質（有機酸、有機塩基、金属）も扱える[10]。 • 欧州の Chesar に使用されている EUSES モデルに SIMPLEBOX が利用されている。 	

1.1.4. 残留性の変化物の存在を推定できる予測モデル及びツールにつき、生分解性評価へ活用可能な範囲の整理について

1.1.4-(1) 残留性の変化物予測モデル・ツールの調査方針

残留性のある変化物を推定する方法としては、以下の2段階の推定が含まれる。

【1】 変化物を推定

【2】 【1】 で推定した変化物の残留性を推定

本調査では、【1】及び【2】を実施する予測モデル・ツールについて調査し、生分解性評価へ活用可能な範囲について整理した。

(1)-1) 変化物を推定するモデル・ツール

本調査は「生分解性」の評価に対する活用可能性を調査することが目的であることから、生分解性により生ずる変化物の推定を含むモデル・ツールを対象とする。

別添資料 1.1-2 に示すマニュアル案には、分解生成物の予測あるいは分解経路の予測のために以下の a.~d. のモデル・ツールが含まれている。マニュアル案の作成開始以降に公開された下記の総説 [12, 13] には、a.~d. 以外に、以下の e.~g. のモデル・ツールとして以下が含まれていた。

- a. CATALOGIC [301C, Abiotic 301C] (有償 : Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC))
- b. EAWAG-BBD Pathway Prediction System / EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database [14] (無償 : EAWAG)
- c. OECD QSAR Toolbox [Microbial metabolism simulator] (無償 : OECD)
- d. KEGG PathPred (無償 : 京都大学・東京大学)
- e. Chemical Transformation Simulator (CTS) (無償 : 米国 EPA)
- f. BioTransformer (無償)
- g. EnviPath (無償)

本調査では上記 a.~g. の7モデル・ツールについて、モデル化に使用したデータ、推定可能な内容を整理したうえで生分解性評価への活用可能性の検討結果を示した(図表 1.1-8)。また、別添資料 1.1-2 のマニュアル案に含まれていない e.~g. のツールの概要を以下に示す。なお、Lhasa 社の Zeneth と呼ばれる有償の分解生成物予測システムがあるが、これは、加水分解、酸化、縮合及び付加、除去/フラグメント化、異性化/転移、光化学反応による強制分解による分解生成物の予測であり、生分解性は反応機構に含まれていなかった [15]。

① Chemical Transformation Simulator (CTS)

Chemical Transformation Simulator (CTS) は米国 EPA で開発されたウェブベースのツールであり、有機化合物の変化物ⁱの他に、化学種（pHによるイオン化、互換異性体の分布及び可能性のある光学異性体）ⁱⁱ及び物理化学的性状ⁱⁱⁱの予測を行う。単一物質あるいは複数物質の処理が可能となっている。

現段階では、好氣的生分解性及び嫌氣的生分解性に関する予測は開発段階とされているが、次項で説明する BioTransformer 及び EnviPath による予測も CTS に組み込まれている。

CTS による有機化合物の変化物の予測では、まず、CTS が有する「反応ライブラリ (Reaction library)」と評価対象物質内にある特定の構造フラグメントの一致に基づき、変化物生成に関連のあるパスウェイを特定する。その後、一致するフラグメントについて、反応スキームに基づく構造修飾により変化物の構造を生成している。さらに CTS では文的に報告のある変換率に基づき「反応ライブラリ」における反応スキームの整数値から、残存する可能性の高さを予測する。

② BioTransformer

BioTransformer は、Canadian Institutes of Health Research、Canada Foundation for Innovation 及びカナダ出資のメタボロミクス・イノベーション・センター (TMIC (非営利組織)) の支援を受けて開発され、<https://biotransformer.ca/new> にて公開されている Web ベースの予測ツールで、現在 Version は 3.1.0 である。BioTransformer に搭載された Metabolism Prediction Tool (BMPT) を通じて予測を行い、フィルター機能を用いて関心のある変化物・代謝物を特定できる。BMPT には、酵素委員会 (EC) による変換、第 I 相 (CYP450) による変換、第 II 相による変換、ヒトの腸内微生物による変換、環境微生物による変換及び無生物学的変換のモジュールが含まれている。ユーザーは使用したいモジュールを選択して予測する。

③ EnviPath [16、17]

EnviPath は、EnviPath はミネソタ大学の BBD Pathway Prediction System (BBD/PPS) のデータベースを基盤とした Eawag、Johannes Gutenberg University が運用している有機汚染物質の微生物による変化物のデータベースであり、予測システムである。そもそも BBD/PPS はミネソタ大学で開発され、その後 EAWAG に移管された。このシステムを完全に再設計、再実装し、解明されたものが EnviPath である。ただし、EAWAG の BBD/PPS は現在も利用可能である。

ⁱ <https://qed.epa.gov/cts/gentrans/input/>

ⁱⁱ <https://qed.epa.gov/cts/chemspec/input/>

ⁱⁱⁱ <https://qed.epa.gov/cts/pchemprop/input/> EPI Suite, ChemAxon, TEST 及び OPERA に基づく物理化学的性状の予測及び実測データがある場合その値が提供される。

データベースには、科学文献から収集した実験的に確認された生物学的変化のパスウェイの他、ユーザーが入力したパスウェイ及び予測パスウェイが含まれている。また EAWAG-BBD system からのパスウェイがデータベースのデフォルトである。掲載データはすべてレビューを実施したものである。EnviPath の予測システムでは、予測対象物質中の有機官能基を認識し、部分構造及びルールベースにより生物学的変化パスウェイを推定する。予測対象の構造を入力すると、既存のパスウェイ情報がある場合にはその結果が、既存情報がない場合にはパスウェイの予測結果が提供される。

(1)-2) 変化物の残留性を評価するモデル・ツール

本調査では、2023年に公表された OECD ガイダンス文書「Report from the Survey of Exposure Assessment Models Used in a Regulatory Context [2]」において残留性評価に使用されているとされた以下のモデル・ツールを取り上げた。

- ① Canadian POPs (CPOPs)
- ② EPI SUITE
- ③ OECD POV and LRTP Screening Tool v2.2
- ④ TaPL3 (<https://www.trentu.ca/cemc/resources-and-models/tapl3-model>)

上記の各モデル・ツールの概要を図表 1.1-9 に示す。残留性評価に行政利用されているとされる上記 4 種のモデル・ツールのうち、OECD POV and LRTP Screening Tool 及び TaPL3 はいずれも入力に評価対象とする物質の半減期情報が必要である。しかし、推定された変化物に半減期情報がない場合が多く想定され、半減期情報を得るためのツールが必要になる。一方、CPOPs あるいは EPI Suite はいずれもツール内に半減期を推定する機能が搭載されており（CPOPs では CATALOGIC、EPI Suite では BioWin あるいは Level III Fugacity Model）、実験に基づく半減期情報が得られない場合に使用するツールとして有用と考えられた。

なお、残留性がないこと判断する一つの方法として、易生分解性であるか否かの評価がある。これらの評価については、別添資料 1.1-2 に示すマニュアル案に掲載したモデル・ツールの利用が考えられる。

図表 1.1- 8 変化物を推定のための予測モデル・ツール

名称	使用されたデータ	対象としている機序 あるいは条件	出力内容			モデルタイプ	適用範囲	無償/ 有償	情報源	生分解性評価への 活用可能性	
			変化物	パスウェイ 予測	その他						
a	CATALOGIC [301C, Abiotic 301C]	METI I (OECD TG301C) 550 物質のデータに基づく	OECD TG301 条件下における好氣的生分解性	○：生分解性により生じる変化物及びその量（親化合物からの変化割合として）を出力	○：ツリー構造によるパスウェイ表示	- 完全生分解性の半減期 - 28 日目における BOD% の予測モデルを含む	ルールベース	代謝シミュレーションで予測できる範囲	有償	マニュアル案より	予測された変化物について、親化合物からの変化割合及び完全分解性の半減期情報が得られることから、残留可能性が高い構造の提示が可能と考えられる。
b	EAWAG-BBD Pathway Prediction System / EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database	手作業整理された 1500 以上の微生物による異化反応及び 220 以上の生物学的変換経路を含む	微生物による分解・異性化	○：ツリー構造によるパスウェイ表示とともに、想定される変化物が提供される。パスウェイ中の変化物が生じる可能性については Very likely, Likely, Possible reaction (Neutral), Unlikely reaction, Very unlikely reaction で表現	-	-	ルールベース 右記情報源に記載の URL から全ルールが閲覧可能	■適用できる物質： ・有機化合物 (H,C,N,O,F,P,S,Cl,Br,I,Na,K) ■適用すべきでない物質： ・無機物質 ・分子量>1000 の物質 ・組成がわからない物質 ・混合物 ・高フッ素化合物 詳細はマニュアル案参照	無償	マニュアル案 ルール閲覧： http://eawag-bbd.ethz.ch/servlets/pageservlet?type=allrules	潜在的に生成する可能性のある変化物が得られ、これらの物質について他のモデル・ツールを用いて易生分解性あるいは完全分解による半減期が残留性を示唆しない場合、残留性がないことを示せる可能性がある。
c	OECD QSAR Toolbox [Microbial metabolism simulator]	770 物質のデータに基づく	非生物学的及び酵素を介した代謝 CATABOL で使用されている微生物代謝シミュレータが使用されている	○：代謝物	—	-	ルールベース	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	無償	マニュアル案より	
d	KEGG PathPred	KEGG COMPOUND に含まれる 16,110 物質及び KEGG RPAIR に含まれる 12,032 の反応対	微生物による分解パスウェイ	○：ツリー構造によるパスウェイ表示とともに、想定される変化物が提供される。	-	-	構造類似物質に基づくルールベース	情報なし	無償	マニュアル案、Moriya <i>et al.</i> (2010)	
e	Chemical Transformation Simulator (CTS) ver 1.3.2.2	対象となる機序毎に異なるため https://qed.epa.gov/cts/about/reactionlibs/ を参照されたい	- 非生物学的加水分解 - 非生物学的還元反応 - 直接光分解 (unranked) - 直接光分解 (ranked) - 好氣的生分解 (開発中) - 嫌氣的生分解 (開発中) - ヒトの第 I 相代謝 - BioTransformer による哺乳類代謝 (選択肢：第 I 相 CYP450 変換) による生物学的変換 / 酵素委員会 (EC) に基づく変換 / 第 II 相による変換 / ヒト腸管内微生物による変換 - EnviPath による微生物の生物学的変換 上記の他、PFAS 特異的なものがある。	○：ツリー構造によるパスウェイ表示とともに、想定される変化物が提供される。予測を実施する際は何段階目までのパスウェイを表示するか選択する。	-	-	ルールベース	情報なし	無償	https://qed.epa.gov/cts/gentrans/input/	
f	BioTransformer		- 酵素委員会 (EC) による変換 - 第 I 相 (CYP450) による変換	○：変化物	-	- 生物学的変換反応	知識ベース	情報なし	無償		

	名称	使用されたデータ	対象としている機序 あるいは条件	出力内容			モデルタイプ	適用範囲	無償/ 有償	情報源	生分解性評価への 活用可能性
				変化物	パスウェイ 予測	その他					
			<ul style="list-style-type: none"> - 第II相による変換 - ヒトの腸内微生物による変換 - 環境微生物による変換 - 無生物学的変換 				第I及び第II相の変換はランダムフォレスト及びアンサンブル予測のセット				
g	EnviPath	EAWAG-BBD/PPSで 使用されたデータ	微生物による分解・異性化	○：ツリー構造によるパスウェイ表示とともに、想定される変化物が提供される。	- データベースに知見がある場合にはその内容	ルールベース	情報なし	無償	https://envipath.org/		

図表 1.1-9 残留性評価のためのモデル・ツール

モデル名称 (名称順) / アクセス	利用国または機関	概要 [1, 2]	入力に必要な情報	生分解性評価への活用可能性
CPOPs (Canadian Persistent Organic Pollutants) Profiler Model	カナダ	<ul style="list-style-type: none"> 分解生成物の残留性、生物蓄積性及び毒性 (PBT) を予測するツールである。 CPOPs の詳細が不明であるが、Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC) (Mekenyan G et al (2005) POPs: a QSAR system for creating PBT profiles of chemicals and their metabolites. SAR QSAR Environ Res. 16(1-2):103-133.)に基づく POPs をベースとしたモデルであり、Environment and Climate Change Canada と共同開発されたものである 残留性の評価には内蔵されている CATALOGIC が用いられる。残留性物質及びその変化物についてさらに生物蓄積性及び毒性を評価する。 	- 化学構造 [18]	CPOPs 自体の詳細は不明であった。しかし、残留性の評価には CATALOGIC が使用されており、CATALOGIC を用いることで変化物の残留性推定が実現できる可能性がある。
EPI Suite / https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface	カナダ、オーストラリア、米国 EPA	<ul style="list-style-type: none"> 大気分解性、生分解性の他、対水溶解度、logKow 等の物理化学的性状を予測する各種モデルが搭載されており、EPISuite 内で予測可能なこれらのパラメータを用いて Fugacity Level III による環境媒体への分配及び各媒体における半減期、並びに全体的な残留性 (半減期) 情報を提供する。 生分解性については BioWin3 及び 4 はそれぞれ一次分解及び一次/完全分解の半減期を、BioWin5 及び 6 は易生分解性を予測する。 計算に用いられるパラメータについて、ユーザーが入力することも可能である。 	- SMILES	入力は SMILES のみでよいことから、通常実験に基づく情報が得られにくい変化物の残留性評価に利用しやすいと考えられる。
OECD POV and LRTP Screening Tool v2.2 / https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-pov-and-lrtp-screening-tool.htm	カナダ	<ul style="list-style-type: none"> 有機化合物の残留性 (POV) 及び長期移動性 (LRTP) をスクリーニングレベルで推定する Excel ベースのツール 残留性及び長期より移動性指標に従い、潜在的な POPs となる物質を特定できる データベースに含まれる POPs となっている物質の結果と評価対象物質の結果を比較できる。 	- 物質名 - MW - logKow, logKaw - 大気、水域及び土壌における半減期(t)	変化物について各媒体における半減期情報が必要であるが、変化物について実験に基づく半減期情報が得られる可能性は低いことから他のツールによる半減期情報を用いる必要がある。
TaPL3 / https://www.trentu.ca/cemc/resources-and-models/tapl3-model	カナダ	<ul style="list-style-type: none"> TaPL3 では Level III の定常状態の環境における大気または水相での物質の残留性及び長距離移動性を評価するツールである。 絶対値ではなく、物質間での比較が想定されている。 大気 (気体及びエアロゾル)、水域 (液体、浮遊沈殿物、及び生物相)、土壌 (固体、大気、水域) 及び底質 (固体、間隙水) における 4 つ媒体における物質収支が計算される。 TaPL3 モデルは、大気、水、土壌、沈殿物、浮遊沈殿物、魚類、エアロゾルという均質な環境区画について、ユーザーが体積と密度を定義できる単純な評価環境を想定している。化学物質は、それぞれの移動媒体 (空気と水) に別々に、一定の割合で入るように設定され、環境からの移流除去は想定されていない。 	- 各媒体における半減期 - 物理化学的性状 (分配係数) - 環境特性 (土壌などにおける有機炭素含量、移動速度等)	モデルを適切に設定するために、環境特性のパラメータを設定する必要がある。また、変化物について各媒体における半減期情報が必要であるが、変化物について実験に基づく半減期情報が得られる可能性は低いことから他のツールによる半減期情報を用いる必要がある。

1.1.4-(2) まとめ及び今後の課題

環境中での変化物を予測するツール・ソフトについて、今回の調査対象となった7種のはいずれもルールベースを基本としており、主にはツリー構造によるパスウェイとともに潜在的に存在し得る変化物の情報の提供あるいは当該変化物が存在する可能性を半定量的に提供するものであった。ルールベースを基本としていることから、実際には生成しない変化物も推定される可能性が考えられる。ここで、7種のモデル・ツールのうち CATALOGIC のみが親物質から生成する当該変化物の量（親物質からの変化量）を示すことができ、定量的な情報に基づきさらなる評価の対象とすべき変化物を選定できる可能性がある。

変化物の残留性を評価するツール・ソフトとして、4種について調査を行った。TaPL3 及び OECD POV and LRTP Screening Tool v2.2 はいずれも、評価する物質の各媒体における半減期情報を必要とする。一方、EPI Suite は「1.1.3. 現状のマニュアル案では評価の対象外としている「評価対象物質の環境媒体への分布」等の評価について」でも述べたように、各媒体における半減期を予測するモデルを搭載していることから比較的容易にその残留性を評価できると言える。CPOPs は、公表されている情報が少なく、詳細は不明であるが、残留性評価に CATALOGIC を使用していた。

変化物の残留性の調査対象ツール・ソフトを選定する際、CATALOGIC が含まれなかったが、CATALOGIC は変化物の予測及び残留性の評価に使用できるツールである。中でも CATALOGIC 301C 及び CATALOGIC kinetic 301F は、OECD TG301C あるいは TG301F のデータに基づき構築されており、化審法における評価との関連性が高く、残留性を評価する指標として完全分解無機化による半減期だけでなく BOD の定量値に予測行う。さらに、予測した変化物に対して親化合物からの変化量という定量情報を与えるとともに、残留性の評価も可能である。これらのことから、化審法における評価に関連のある複数の CATALOGIC のモデルを組合わせて利用することが有用な可能性が考えられた。

今後、必要に応じて、複数の CATALOGIC モデルの組合せにより変化物の推定及びその残留性の評価の有用性をモデル構築に利用されていないデータを使って検証することが考えられる。

1.2. 蓄積性評価への WoE 等の導入検討

令和 4 年度事業では「化審法における WoE 等の導入に向けた検討」に向け、令和 2 年度及び令和 3 年度事業の有識者ヒアリングで課題として提示された魚類以外の生物を用いた試験データの収集及び整備、さらには整備したデータを評価の材料とする際の課題及び解決方法について、有識者の意見を伺いつつ、実施すべき事項についての具体的検討を行った。

これらを踏まえ、本年度は、令和 4 年度事業において蓄積性評価への WoE 等の導入に当たり有益であると示唆された底生生物の蓄積性とその評価に着目し、底質環境への影響や底生生物への蓄積が懸念される化学物質の構造及び物性又は用途や環境中への排出のされ方等の傾向を検討する際の知見その他の参考情報を得るため、以下について調査し、その結果を整理した。

- (1) 底生生物の蓄積性に関する情報・データが蓄積性評価に活用された海外事例
- (2) 化学物質による底質環境への影響を考慮することが必要と想定される、化学物質の使用方法、用途、時期、使用量、排出経路及びフガシティモデル等

1.2.1. 調査対象範囲

上記 (1) の海外事例の調査に当たっては、高い生物蓄積性を有することが既に判断・評価されているという観点から、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) の附属書 A に記載されている物質のうち、一意の構造を有する 5 物質群 (図表 1.2-1 調査対象物質群) を対象とし、ストックホルム条約残留性有機汚染物質検討委員会 (POPRC) の会合資料 (リスクプロファイル及びリスク管理評価書) に基づいて底生生物の蓄積性に関する情報並びに評価結果を収集した。さらに、これらの物質について、(2) の調査として、化学物質の構造、物理化学的性状 (logKow、LogKoc 及び対水溶解度)、使用方法、用途、時期、使用量、排出経路及びフガシティモデル等の情報についても収集した。

図表 1.2-1 調査対象物質群

化学物質名 [略称]	CAS RN	用途例*	POPRC における リスクプロファイル 採択年
ヘキサクロロブタジエン [HCBD]	87-68-3	溶媒	2012年 (POPRC8)
デカブロモジフェニルエーテル [DecaBDE]	1163-19-5	難燃剤	2014年 (POPRC10)
ジコホル	115-32-2	殺虫剤	2016年 (POPRC12)
デクロランプラス並びにその <i>syn</i> -異 性体及び <i>anti</i> -異性体 [DP]	13560-89-9 135821-03-3 135821-74-8	難燃剤	2021年 (POPRC17)
UV-328	25973-55-1	紫外線吸収剤	2021年 (POPRC17)

*：用途詳細は別添資料 1.2 参照

1.2.2. 調査結果

各物質の情報収集結果は別添資料 1.2 に示す。

1.2.2-(1) 底生生物の蓄積性に関する情報・データが蓄積性評価に活用された海外事例

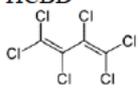
調査の結果、底生生物の蓄積性に関する情報のみに基づいて生物蓄積性が評価された物質はなかった。また、デクロランプラス並びにその *syn*-異性体及び *anti*-異性体 (DP) では、調査対象とした資料中に底生生物における蓄積性に関する記載がなかった。調査対象 5 物質のうち DP を除く 4 物質の生物蓄積性について、POPRC のリスクプロファイルにおける情報の統合結果を図表 1.2-2～図表 1.2-5 に示す。

(1)-1) ヘキサクロロブタジエン (HCDB)

ヘキサクロロブタジエン (HCDB) では、代謝の種間差や試験濃度の違いのためにばらつきがあるものの、魚類、甲殻類、貝類及び藻類の生物濃縮係数 (BCF) が 1 - 19,000 の範囲にあることが高蓄積性を有することの根拠の 1 つとされている (図表 1.2-2)。底生生物としては、カキ等の貝類や底生甲殻類に加え、カレイやカサゴといった底生魚の情報も収集されている (別添資料 1.2)。

図表 1.2-2 POPRC リスクプロファイル[19]における HCBDD の生物蓄積性に関する情報の

統合結果 (下線部: 底生生物に関する内容)

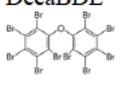
化学物質	情報の統合結果
HCBDD 	<ul style="list-style-type: none"> ・ HCBDD の log Kow は 4.78 である。 ・ 水生生物における生物濃縮性ポテンシャルは実験データによって示されている。<u>BCF の値は魚類、甲殻類、貝類、藻類で 1 - 19,000 の範囲にある。BCF の値の幅は、生物種による代謝の違いや暴露濃度の違いによって説明される。コイとファットヘッドミノーの BCF は 6,480 - 7,410 である。BAF は、甲殻類で 9,260 及び 250,000、魚類で 17,360 である。このように、報告された BCF 及び BAF は残留性有機汚染物質 (POPs) の生物蓄積性の基準の 1 つである 5,000 を超えている。BCF に基づき計算された BMF は 3 であり生物蓄積の可能性を示すが、この知見はフィールドデータからは裏付けられていない。</u> ・ この情報から、HCBDD は少なくとも複数の生物種において生物蓄積性ポテンシャルを有すると結論できる。

(1)-2) デカブロモジフェニルエーテル (decaBDE)

デカブロモジフェニルエーテル (decaBDE) は、魚類において BCF < 5,000 と推定されているものの、分子量が 959.17 であり、水溶解度が低く (< 0.0001 mg/L)、log Kow も 6 を超えることから、蓄積性評価の指標として BCF は適さないとされている (別添資料 1.2)。その一方で decaBDE は底質や土壌への吸着性が極めて高いことが指摘されており、decaBDE が吸着した粒子の取り込みによって底生生物や濾過摂食者に decaBDE が蓄積し、さらにそれを摂取することで高次栄養生物において生物濃縮が生じると考えられている (別添資料 1.2)。このことから、多くの水生及び陸生生物において報告されている BAF > 5,000、BMF > 1 及び TMF > 1 といった指標に基づき、decaBDE は高蓄積性と結論されている。

図表 1.2-3 POPRC リスクプロファイル[20]における DecaBDE の生物蓄積性に関する情

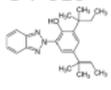
報の統合結果 (下線部: 底生生物に関する内容)

化学物質	情報の統合結果
DecaBDE 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 環境中に放出された BDE-209 (デカブロモジフェニルエーテル製剤の主成分) は生物学的に利用可能であり、ヒトを含む生物に取り込まれる。BDE-209 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蓄積量が示されている。 ・ 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、暴露状況の違い、並びに BDE-209 の測定における分析上の課題を反映している。BDE-209 の魚類における 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、水系からの明らかな取り込みは予測されない。しかし、<u>水生及び陸生の食物連鎖における BDE-209 の最も重要な暴露経路は餌を介したものであり、BDE-209 の生物蓄積の挙動を考慮する際、BCF の測定値よりも BAF、BMF 及び TMF の推定値あるいは実測値のほうが妥当な情報を与える。</u>一部の研究では BDE-209 の生物蓄積性は証明されておらず、栄養希釈 (trophic dilution) が見られている (TMF < 1) が、多くの水生及び陸生生物で生物蓄積性が示されている (BAFs > 5,000、BMFs > 1 及び TMFs > 1)。

(1)-3) UV-328

UV-328は、BCF > 5,000、BSAF > 1 及び TMF > 1 といった指標に加え、有明海で1998～2009年にかけて行われた小型のイルカ・スナメリのモニタリング結果に基づき、食物連鎖による生物濃縮が生じているとの情報も根拠として高蓄積性と結論されている（図表 1.2-4）。POPRC のリスクプロファイルでは、スナメリにおける生物濃縮の機序について、餌である小魚やエビ、頭足類がベンゾトリアゾール系化合物であるUV-328を吸着した浮遊物や堆積物の粒子を摂取している可能性が示されている（別添資料 1.2）。

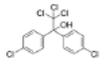
図表 1.2-4 POPRC リスクプロファイル[21]における UV-328 の生物蓄積性に関する情報の統合結果（下線部：底生物に関する内容）

化学物質	情報の統合結果
UV-328 	<ul style="list-style-type: none">UV-328 は log Kow > 5 であり、実測 BCF が 5000 L/kg ww を超えることから生物蓄積性である。BSAF の測定値及び TMF の推定値が 1 を超えることも報告されている。<u>スナメリとその餌（小魚、エビ、頭足類等の底生物）の実測 UV-328 濃度に基づき、UV-328 は上位捕食者に濃縮されるとの報告がある。</u>

(1)-4) ジコホル

ジコホルでは、底生生物に関して、ヨコエビを用いた初期生活段階（early life stage）試験で 28 日間 BCF = 10,000 ± 3,000 という情報のみが得られているが、BCF が定常状態に達しておらず、POPRC における情報の統合においても特段の言及はなかった。

図表 1.2-5 POPRC リスクプロファイル[22]におけるジコホルの生物蓄積性に関する情報の統合結果

化学物質	情報の統合結果
ジコホル 	<ul style="list-style-type: none"> ・ log Kow = 3.5 - 6.06, log K_{OA} = 8.9 - 10.02 から、ジコホルは水生生物と空気呼吸生物において、高い生物蓄積性ポテンシャルを有することが示唆される。 ・ ブルーギル又はコイを用いた濃縮度試験において、BCF は 6,100、8,200 及び 10,000（定常状態では 25,000）であった。ブルーギルでの代謝は僅かであり、排出半減期は 33 日であった。無脊椎動物を用いた 28 日間試験において高い BCF（10,000）が示された。魚類の試験結果から、ジコホルは高い生物蓄積性ポテンシャルを有する（BCF > 5,000）。 ・ モデル予測では、陸生生物における生物濃縮も示唆されているが、代謝変換は考慮されていない。最近のモニタリングデータでは、サギの卵中のジコホル濃度が被捕食者の濃度より高いことが示されたが、値の脂質補正が行われていないため、生物蓄積性（biomagnification）の結論は得られていない。 ・ ジコホルより高い残留性を有する主な分解物のうち、ジクロロベンゾフェノン（DCBP）、2,2-ジクロロ-1,1-ビス（4-クロロフェニル）エタノール（FW-152）及びジクロロベンズヒドロール（DCBH）は水/底質試験において蓄積性を示し、底質中で難分解性と分類される。代謝物の log Kow 計算値はスクリーニング基準値である 5 を下回るが、log K_{OA} が高いことから、陸生生物において高蓄積性となる可能性がある（ただし、代謝は考慮されていない）。代謝物 FW-152 の魚類における BCF は 5,000 超と推定された。

1.2.2-(2) 化学物質による底質環境への影響を考慮することが必要と想定される条件に関する検討

底質環境への影響を考慮することが必要な物質の条件を検討するため、今回情報調査の対象とした 5 物質について、化学構造、物理化学的性状（logKow、LogKoc、ヘンリー定数、対水溶解度及び蒸気圧）、用途/使用方法、時期、使用量、排出経路/排出量及び環境分布に関する情報を収集した（別添資料 1.2）。これらを整理した結果を図表 1.2-6 に示す。

図表 1.2-6 各物質の調査項目と調査結果概要

項目 (単位)	化学物質				
	HCDB	DecaBDE	DP	UV-328	ジコホル
分子量	260.76	959.17	653.72	351.49	370.49
logKow	4.78 (実測値)	6.27-12.11 (測定あるいは推定方法により大きなばらつきがある)	9.3 (計算値)	> 6.5 (23°C, pH 6.4)	4.18 (p,p'-体) 5.02 (p,p'-体) 3.5-6.06 (p,p'-及び o,p'-体) 4.40 (o,p'-体) (いずれも実測値の対数平均値)
logKoc	2.927 (MCI Method) 4.148 (Kow Method)	5.441 (MCI Method) 7.679 (Kow Method)	7.682 (MCI Method) 9.781 (Kow Method)	5.654 (MCI Method) 5.175 (Kow Method)	7.682 (MCI Method) 9.781 (Kow Method)
Henry 定数 (atm·m ³ /mole)	1.03E-02 (25 C、計算値)	1.19E-08 (25 C、計算値)	7.44E-06 (25 C、計算値)	6.52E-13 (25 C、計算値)	2.42E-07 (25 C、実測値)
対水溶解度 (mg/L)	3.2 (25 C、実測値)	<0.0001 (実測値)	<0.0001 (25 C、実測値)	0.01479 (25 C、計算値)	0.8 (25 C、実測値)
蒸気圧 (Pa)	2.93E+01 (25 C、実測値)	6.23E-10 (25 C、計算値)	9.41E-08 (25 C、計算値)	2.57E-08 (25 C、計算値)	5.31E-05 (25 C、実測値)
用途/使用方法 [使用目的]	化学、冶金工業用途や他の化学物質の副生成物	難燃剤として製品に添加	難燃剤として製品に添加	紫外線吸収剤として製品に添加	農業
使用時期	-	-	-	-	特定の時期のみに使用
年間生産量 (t)	10,000 (推定値, 1982年, 全世界) ※廃棄時に副生する量の方が多く、米国だけで14,000 t	1,100,000-1,250,000 (1970-2005年, c-decaBDEの総製造量)	450-4,500 (推定値, 1986年以降, 全世界)	≥1,000 (正確な生産量や使用量は非公表)	3,350 (使用量, 2000年, 全世界) 730 (使用量, 2012年, 全世界)
排出経路の例	生産、使用、廃棄、副生	生産、製品への使用、製品のリサイクル/廃棄物処理	生産、製品への使用、製品のリサイクル/廃棄物処理	生産、製品への使用、製品のリサイクル/廃棄物処理	生産、使用、廃棄
底質からの検出状況	工場周辺、河川、河口域、沿岸部で検出	工場周辺、埋立地、排水流出口周辺等で局所的に検出	工場周辺、河川、河口域で検出	工場周辺、河川、河口域、沿岸部で検出	生産・使用地域に接する沿岸域及び沖合域、河川、湖で検出
底質の汚染との関連が指摘されている要素	産業活動	生産・使用	河川流域の国内総生産、人口、下水排出量	地表水への放出後の粒子や有機物への移行、工業的排出	生産・使用
底生生物の蓄積性に関する情報	底生生物のBCF	底生生物のBAF、BSAF	なし	被捕食底生生物のBSAF、TMF、捕食生物のBAF	底生生物のBCF
POPRCの結論で底生が考慮されたか?	YES	YES	NO (データなし)	YES	NO (データ不十分)

BCF：生物濃縮係数、BAF：生物蓄積係数、BSAF：生物相-底質濃縮係数、TMF：栄養濃縮係数

今回の調査対象物質は、全て底質からの検出が報告されている。いずれも年間数百トン以上が製造・使用され、底質の汚染と生産や使用の関連が示唆されている。底生生物の蓄積性については、HCDB とジコホルでは底生生物の BCF、decaBDE では底生生物の BAF や底質 BSAF に関する情報が収集され、UV-328 では底生生物の BSAF や TMF、これを餌とする高次栄養生物の BAF に関する情報が収集されていた。DecaBDE や UV-328 で BCF 以外の蓄積性評価の指標が考慮されているのは、これらの物質の対水溶解度が低く、水よりも餌を介して生物に取り込まれる可能性が高いためである。特に decaBDE は、1.2.1 項で述べた通り、分子量や log Kow が大きいことも BCF が評価に適さない理由とされている。このような物質の目安として、OECD TG305 では、logKow > 5 かつ対水溶解度が ~0.01 - 0.1 mg/L 以下の物質について餌料投与法試験が推奨されている。

ジコホルの評価では底質のモニタリング時期に関する検討や評価は行われておらず、使用時期の底質環境への影響は評価の際に考慮されていない。但し、ジコホルの河川におけるモニタリングデータでは、時期によって検出/不検出の結果が異なった例が示されている（別添資料 1.2）。

また、EPI Suite ver.4.10 のデフォルト設定による Level III フガシティモデル計算の結果では、底質への質量分配比率が HBCD、decaBDE、ジコホル及びデクロランプラスでは 0.00236 - 7.9%であったのに対し、UV-328 では 42.5%であった（図表 1.2- 7）。UV-328 は POPRC において底生生物を含めた生物蓄積性の評価が行われており、Level III のフガシティモデル計算の結果は底質環境への影響を考慮する条件として必須要件ではないが、その活用が有効な場合があると言え、フガシティモデルにおける底質への質量分配比率が高いことは、底生環境への影響を考慮すべき必要条件の 1 つになり得る。

図表 1.2- 7 Level III フガシティモデルにおける各媒体への質量分配比率

媒体	計算に用いた 排出量 (kg/hr)	化学物質				
		HCDB	DecaBDE	DP	UV-328	ジコホル
大気	1000	3.84	0.114	0.0582	0.000153	0.0582
水域	1000	4.77	4.26	5.08	3.02	5.08
土壌	1000	83.5	95.6	91.5	54.4	91.5
底質	0	7.9	0.00236	3.38	42.5	3.38

以上より、化学物質による底質環境への影響を考慮することが必要と想定される条件について、以下が有用な可能性がある。

- ◆ 年間数百トン以上が製造・使用され、生産、使用及び廃棄の各段階で環境中への排出が懸念される場合
- ◆ (decaBDE や UV-328 の事例から) 浮遊物や堆積物の粒子に評価対象化学物質が吸着し、それらを底生生物が摂取している可能性がある場合
- ◆ 難水溶性であり、水系以外の経路での生物蓄積が懸念される場合 (例として、 $\log K_{ow} > 5$ や、対水溶解度が $\sim 0.01 - 0.1 \text{ mg/L}$ 以下の場合)
- ◆ 環境モニタリングデータがあり、底質への分布や底生生物、底生生物を餌とする高次栄養生物での検出がある場合

1.2.3. まとめ/今後の課題

1.2.3-(1) まとめ

底質環境への影響や底生生物への蓄積が懸念される化学物質の傾向を検討する際の知見や参考情報を得るために、高い生物蓄積性を有すると判断・評価されている POPs 条約で附属書 A に記載されている 5 物質を対象に底生生物の蓄積性に関する情報・データが蓄積性評価に活用された海外事例を調査し、これらの物質について、構造や物性、排出のされ方等に関する情報を収集・整理した。調査の結果、POPRC において底生生物の蓄積性のみに基づいて生物蓄積性が評価された物質はなく、5 物質中 3 物質の生物蓄積性評価においては、底生生物における蓄積性に関する情報や底生生物を捕食する生物における生物濃縮を示唆する情報が考慮されていた。底質環境への影響を考慮することが必要になる条件の候補としては、使用量が多く、製造・使用され、生産、使用及び廃棄の各段階で環境中への排出が懸念される場合、浮遊物や堆積物の粒子に評価対象物質が吸着しそれらを底生生物が摂取している可能性がある場合、水系以外の経路での生物蓄積が懸念される場合、環境モニタリングデータで底質への分布や底生生物、底生生物を餌とする高次栄養生物での検出がある場合が挙げられた。

1.2.3-(2) 今後の課題

POPRC の評価事例の整理により、適切な底生生物のデータがある場合、生物蓄積性評価の一部の役割を担っていることは明らかとなったが、底質環境や底生生物への影響についてはまだ不明点が多く、どのようなデータが評価においてより適切であるか等を明らかにしていく必要がある。そこで、まず、底生生物を用いたガイドライン試験データから得られる知見と、魚類における水ばく露法による濃縮度試験の結果あるいは POPRC 等における底生生物ではない生物における濃縮性あるいは蓄積性データとの違いについて整理し、底生生物によるデータの有用性を確認する。

2. 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討

現行の化審法では、高分子化合物を評価する試験法として高分子フロースキーム試験を採用している。諸外国と比較して、行政・事業者ともに審査や物質の同定等、化学物質管理に多くのコストを要しており、評価の効率化が課題となっている。令和4年度事業では、過去の判定に際して実施された高分子フロースキーム試験（平成22年から令和3年までに判定を受けた新規化学物質のうち第6類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物：858物質）を対象に試験結果をデータベース化し、低懸念と考えられる高分子化合物群を抽出して、評価の合理化案の方向性を検討した。

本年度は、令和4年度事業においてデータベース化を行っていない高分子フロースキーム試験（平成22年から令和4年までに判定を受けた第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物：709物質）を対象に、試験結果を令和4年度事業で作成したデータベース（DB）に追加した。また、経済産業省担当職員と協議の上、令和4年度事業（第6類高分子化合物の解析）における検討課題への対応については、本年度新たに解析を実施した第7類高分子化合物の解析とは分けて検討した。さらに、第7類高分子化合物については、第7類高分子化合物の試験結果で拡充したデータベースを基に、以下の観点から低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理を行い、評価の合理化に向けた検討に資する基礎資料をとりまとめた。

- 試験サンプルの数平均分子量、重量平均分子量
- 水、酸、アルカリ及び有機溶媒への溶解性
- 変化しなかった単量体の種類（官能基ごと）
- 変化した場合はその単量体の種類
- 生成した変化物の種類
- 含有するイオン性官能基
- 含有する開始剤及び連鎖移動剤
- 安定性試験の重量変化率が負の値となる物質の構造的特徴

なお、検討結果については、高分子化合物の試験法や評価手法に精通する有識者への意見聴取を行った。また、合理化に関する他の着眼点や合理化できる他の要素についても意見聴取を行った。

意見聴取内容を含む上記の内容について、以下の順で報告する。

- [1] 第6類高分子化合物に関する検討課題への対応
- [2] 第7類高分子化合物の試験結果のDB化

- [3] 第 7 類高分子化合物に関する低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理及び評価の合理化に向けた検討
- [4] 合理化に関する他の着眼点や合理化できる他の要素

2.1. 第 6 類高分子化合物に関する検討課題への対応

第 6 類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）は、主鎖が炭素-炭素結合であり、構造情報が比較的明確な二重結合を活性化させて連鎖重合を起こすことにより得られる高分子化合物である。第 6 類高分子化合物に関する検討課題への対応については、経済産業省担当官との協議により、独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）が実施し、その内容について有識者への意見聴取を実施した。

有識者への意見聴取は 2 回実施し、1 回目に以下の合理化案①について意見聴取を実施した。

<第 6 類高分子化合物に関する合理化案①>

■安定性試験に関する考え方について

二重結合を活性化させて連鎖重合を起こすことにより得られる高分子化合物については、安定性試験を免除することが可能である。

ただし、以下の物質については、生成が懸念される低分子化合物についての評価を行う。

- 水、酸、アルカリのいずれかに溶解し、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩、エステル、アルコキシシラン、アミド、アセタール、ウレタン、無水物）を有している高分子化合物
- 水、酸、アルカリに溶解せず、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩、エステル（特定の部分構造に該当するもののみ）、アルコキシシラン、アセタール、無水物）を有している高分子化合物

■高分子変化物の評価について

- 本検討の物質群のうち、低分子化合物の生成が懸念される場合には、仮に変化した場合の変化後の分子量 1,000 未満成分の含有率について、1%を越える恐れが無いかにについて検討が必要である。
- 実際に低分子変化物が見られ、かつ、化合物が高分子化していない 28 物質について、分子量の変化率を算出したところ、以下のとおりであった。

変化前：変化後＝100：51.3～97.1

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">● そのため、変化前の分子量 2,000 未満成分の含有率が 1%未満であれば、変化後の分子量 1,000 未満成分の含有率は 1%未満と考えられるものである。 |
|--|

有識者からの意見：

安定性試験に関する考え方について

- 懸念のある構造を 1 ユニットでも有する場合、変化が懸念される構造として扱われるとのことであれば、懸念のある構造の組成が低いものは合理化案の対象にできるとよい。

現在の案は、変化の懸念がある構造の組成比は考慮しない評価方法なので、今後、色々とデータが蓄積されて運用がしやすい方法になれば良い。

- 内容としては良いが、変化の懸念がある構造の組成を考慮せず、構造の有無のみで判断する点は疑問がある。

→ 上記 2 件の意見について、現段階では具体的な基準の作案が困難であったため、今回の対象には含めない。

- 分子量の判断に重量平均分子量ではなく、数平均分子量を使用している理由は何か？

→ 重量平均分子量は数平均分子量よりも分子量が大きい数値となる。これは、数平均分子量の方が低分子化合物の重量割合が影響しやすいためである。数平均分子量を使用する方がより安全サイドの評価となるため適切と考えている。

→ その考え方について適切と考える。

■高分子変化物の評価について

- 分子量 2000 未満成分の含有率が 1%という基準が厳し過ぎることはないか？合理化案の対象となる物質数が少ないと残念である。適用対象が狭くなりすぎないかどうか、合理化案に該当する物質数は確認しておいた方がよい。

上記の有識者の意見を参考に、分子量 2000 未満成分の含有率が 1%未満という基準に該当する第 6 類高分子化合物の割合が確認された。

この結果について、改めて有識者に意見聴取し、「分子量 2000 未満成分の含有率が 1%未満」の基準でよいことが確認された。

さらに、＜第6類高分子化合物に関する合理化案①＞の一部を変更した、下記の合理化案②について、有識者に意見聴取した。

＜第6類高分子化合物に関する合理化案②＞

二重結合を活性化させて連鎖重合を起こすことにより得られる高分子化合物については、安定性試験を免除することが可能である。

ただし、以下の物質に該当する場合は、生成が懸念される低分子化合物（以下、懸念変化物という）が無いかを確認する。懸念変化物がある場合は、懸念変化物全てに良分解性の知見があり、かつ、高分子化合物の分子量2,000未満成分の含有率が1%以下である場合のみ適用することとする。

- 水、酸、アルカリのいずれかに溶解し、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩（既知見イオンとの塩は除く）、エステル、アルコキシシラン、アミド（窒素に置換基が結合しているもののみ）、アセタール、ウレタン、無水物）を有している高分子化合物
- 水、酸、アルカリに溶解せず、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩（既知見イオンとの塩は除く）、エステル（特定の部分構造に該当するもののみ）、アルコキシシラン、アセタール、無水物）を有している高分子化合物

合理化案①からの変更点を太字下線で示す。

有識者からの意見：

- 今回の案に基本的に賛成である。
- 無水物は何を指すか？
→ 鎖状酸無水物である。鎖状酸無水物と記載する。
- 溶媒に不要な高分子化合物への適用について言及が必要である。

以上、第6類高分子化合物の合理化案の基本的な考え方が合意された。

2.2. 第7類高分子化合物の試験結果のDB化

第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）は、単量体から小さな分子が外れ、それらが連鎖的に重合を起こすことにより得られる高分子化合物である。令和4年度事業において ChemFinder（Perkin Elmer 製の化学構造検索が可能なデータベース管理ソフトウェア）を用いて作成したDBに、平成22年から令和4年までに判定を受けた第7類高分子化合物に該当する化合物（709物質）の情報を入力した。

本DBの入力・検索項目の概要を下記に示す。第7類高分子化合物は主鎖に炭素-炭素結合以外の構造を有するものがあるため、主鎖の構造を項目に追加した。主鎖の構造分類はそれぞれの該当数を考慮して設定し、図表 2.2-1 に示す6種とした。なお、複数の構造分類に該当する物質もある。DBの表示画面及び掲載した項目一覧（詳細）を別添資料 2.1 に示す。

<入力・検索項目>

- ・化学物質情報：構造式、純度、数平均分子量、重量平均分子量等
- ・モノマー情報
- ・主鎖の構造分類（第7類高分子化合物）：アミド結合、ウレタン結合、イミド結合を有する化合物等（図表 2.2-1 参照）
- ・安定性試験結果：重量変化率、IR スペクトル変化、分子量分布変化等
- ・溶解性試験結果：水、THF、DMF 等
- ・その他：分類、処理番号、官報公示番号等

図表 2.2-1 解析時の主鎖の構造分類

分類	代表構造	該当数*
アミド結合、ウレタン結合、イミド結合を有する化合物	-NHC(=O)-、-NHC(=O)O-、 -C(=O)NHC(=O)-	303
炭素-炭素結合のみ有する化合物	-C-C-、 	119
エステル結合を有する化合物	-C(=O)O-	179
エーテル結合を有する化合物	-O-	195
アルコキシシランを有する化合物	-Si-O-	71
スルフィド結合を有する化合物	-C-S-C-	8
その他（上記の分類に該当しない）化合物	-P(=O)-、-SO ₂	25

*：複数の構造分類に該当する物質もあるため、該当数の合計は解析対象とした709物質を超える。

2.3. 第7類高分子化合物に関する低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理及び評価の合理化に向けた検討

2.3.1. 解析方針

2.3.1-(1) 第7類高分子化合物に関する低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理及び評価

DBに収載された以下の項目①～⑨に着目して解析した。何らかの相関や関連性が見いだせた点については、より詳細な解析を行った。

- ① 試験サンプルの数平均分子量、重量平均分子量
- ② 水、酸、アルカリ及び有機溶媒への溶解性
- ③ 変化しなかった単量体の種類（官能基ごと）
- ④ 変化した場合はその単量体の種類
- ⑤ 生成した変化物の種類
- ⑥ 含有する金属イオン及びイオン性官能基
- ⑦ 含有する開始剤及び連鎖移動剤
- ⑧ 安定性試験の重量変化率が負の値となる物質の構造的特徴
- ⑨ 主鎖の構造

2.3.1-(2) 第7類高分子化合物に関する合理化案の検討

令和4年度事業成果に基づき「2.1. 第6類高分子化合物に関する検討課題への対応」にてNITEから提案された第6類高分子化合物対象の合理化案①（下記参照）について、第7類高分子化合物にも適用可能かを検討し、第6類高分子化合物で認められた傾向の確認を行った。

<第6類高分子化合物に関する合理化案①>

■安定性試験に関する考え方について

二重結合を活性化させて連鎖重合を起こすことにより得られる高分子化合物については、安定性試験を免除することが可能である。

ただし、以下の物質については、生成が懸念される低分子化合物についての評価を行う。

- ・水、酸、アルカリのいずれかに溶解し、数平均分子量が100,000未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩、エステル、アルコキシシラン、アミド、アセタール、ウレタン、無水物）を有している高分子化合物

- 水、酸、アルカリに溶解せず、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩、エステル（特定の部分構造に該当するもののみ）、アルコキシシラン、アセタール、無水物）を有している高分子化合物

■ 高分子変化物の評価について

- 本検討の物質群のうち、低分子化合物の生成が懸念される場合には、仮に変化した場合の変化後の分子量 1,000 未満成分の含有率について、1%を越える恐れが無いかについて検討が必要である。
- 実際に低分子変化物が見られ、かつ、化合物が高分子化していない 28 物質について、分子量の変化率を算出したところ、以下のとおりであった。
変化前：変化後＝100：51.3～97.1
- そのため、変化前の分子量 2,000 未満成分の含有率が 1%未満であれば、変化後の分子量 1,000 未満成分の含有率は 1%未満と考えられるものである。

2.3.2. 第 7 類高分子化合物に関する低懸念と考えられる高分子化合物の抽出・整理について

図表 2.3-1 に示す内容について解析した。

図表 2.3-1 解析内容

解析内容	参 照
主鎖の構造及び平均分子量と試験結果の相関性の調査	(2)-1)
変化が生じる水不溶性物質の構造的特徴の調査	(2)-2)

2.3.2-(1) 主鎖の構造及び平均分子量と試験結果の相関性の調査

変化の起こりやすさは、分子量や主鎖の構造により異なることが想定された。そこで、第 7 類高分子化合物に該当する新規高分子化合物（709 物質）について、図表 2.2-1 に示した主鎖の構造ごとに数平均分子量（Mn）と安定性試験結果における変化の有無（図表 2.3-2 参照）の相関を調査した。調査は、図表 2.3-2 に示した安定性試験結果及び数平均分子量（Mn）の情報がある化合物を対象とした。確認項目のいずれかで、基準超の有無及び変化の有無において「有」となったものを安定性試験において「変化あり」と判定された高分子化合物、確認項目が全て「無」となったものを安定性試験において「変化なし」と判定された高分子化合物とみなした。

図表 2.3-2 解析に用いた安定性試験結果

安定性試験結果		データベースの項目名	確認項目
溶解性 (重量変化)	pH4.0	安定性_pH4.0_重量変化率_基準超有無	基準超の有無
溶解性 (DOC)	pH9.0	安定性_pH9.0_DOC 変化_基準超有無	基準超の有無
IR スペクトル	pH4.0	安定性_pH4.0_IR スペクトル	変化の有無
	pH9.0	安定性_pH9.0_IR スペクトル	変化の有無
分子量分布	pH4.0	安定性_pH4.0_分子量分布	変化の有無
	pH9.0	安定性_pH9.0_分子量分布	変化の有無

(1)-1) 解析結果

主鎖の構造別に数平均分子量 (Mn) と安定性試験結果における変化の有無を図表 2.3- 3 ～図表 2.3-9 にまとめた。

図表 2.3- 3 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無 (アミド結合、ウレタン結合、イミド結合)

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～100,000	100,000～	合計
対象物質	70	125	1	196
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	45 (64%)	98 (78%)	1 (100%)	144 (73%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	25 (36%)	27 (22%)	0 (0%)	52 (27%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	18	23	0	41
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数 ^{*1}	6	4	0	10
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	1	0	0	1

*1 側鎖にアルコキシシランがある化合物は、安定性試験における変化の過程で低分子化合物であるアルコールも生じるが、ここでは高分子変化物が生成した物質として集計した。

図表 2.3- 4 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無（炭素-炭素結合のみ）

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～100,000	100,000～	合計
対象物質	23	78	4	105
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	13 (57%)	43 (55%)	3 (75%)	59 (56%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	10 (43%)	35 (45%)	1 (25%)	46 (44%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	8	28	1	37
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	2*2	7	0	9*2
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	1*2	0	0	1*2

*2 pHにより異なる変化（pH4では高分子変化物、pH9では低分子化合物が生成）が生じた物質は、「高分子変化物が生成した物質数」及び「低分子変化物が生成した物質数」それぞれにカウントした。

図表 2.3- 5 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無（エステル結合）

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～100,000	100,000～	合計
対象物質	41	92	2	135
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	31 (76%)	79 (86%)	1 (50%)	111 (82%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	10 (24%)	13 (14%)	1 (50%)	24 (18%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	8	10	0	18
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	2*3	2	1	5*3
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	1*3	1	0	2*3

*3 pHにより異なる変化（pH4では高分子変化物、pH9では低分子化合物が生成）が生じた物質は、「高分子変化物が生成した物質数」及び「低分子変化物が生成した物質数」それぞれにカウントした。

図表 2.3- 6 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無（エーテル結合）

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～ 100,000	100,000～	合計
対象物質	62	84	1	147
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	35 (56%)	65 (77%)	1 (100%)	101 (69%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	27 (44%)	19 (23%)	0 (0%)	46 (31%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	15	14	0	29
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	8	3	0	11
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	4	2	0	6

図表 2.3- 7 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無（アルコキシシラン）

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～ 100,000	100,000～	合計
対象物質	32	25	1	58
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	18 (56%)	19 (76%)	1 (100%)	38 (66%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	14 (44%)	6 (24%)	0 (0%)	20 (34%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	2	3	0	5
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	12	3	0	15
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	0	0	0	0

図表 2.3- 8 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無（スルフィド結合）

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～ 100,000	100,000～	合計
対象物質	2	4	0	6
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	1 (50%)	2 (50%)	0 (-)	3 (50%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	1 (50%)	2 (50%)	0 (-)	3 (50%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	1	1	0	2
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	0	1	0	1
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	0	0	0	0

図表 2.3- 9 数平均分子量と安定性試験結果における変化の有無（その他の化合物）

数平均分子量	1,000～10,000	10,000～ 100,000	100,000～	合計
対象物質	5	12	1	18
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	4 (80%)	7 (58%)	0 (0%)	11 (61%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	1 (20%)	5 (42%)	1 (100%)	7 (39%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	1	3	1	5
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	0	1	0	1
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	0	1	0	1

図表 2.3- 3～図表 2.3- 9 の解析結果より、主鎖の構造にかかわらず以下の傾向が認められた。

- ◆ 数平均分子量が大きくなるほど、安定性試験における変化が起きにくい傾向があった。
- ◆ 安定性試験で「変化あり」と判定された物質のうち、構造変化ではないと判断された物質は、イオン性構造（カルボン酸、アミン）や水溶性ポリマー等の特性を有するものが多かった。これらの物質は、高分子変化物又は低分子変化物の生成等の構造変化を伴う変化が生じていないため、安定性試験では安定と評価される。
- ◆ 高分子変化物の生成を伴う構造変化が生じたと判断された物質は、アルコキシシラン、イソシアナート等の変化の懸念がある構造を有していた。これらは、分子量が増加する変化のため、毒性面の懸念は低いと判断された。また、低分子変化物の生成を伴う構造変化が生じたと判断された物質は、化合物の側鎖の一部が加水分解し、良分解性の一般化学物質が生じていた。この場合、変化した高分子化合物（側鎖の加水分解に伴い生成した高分子化合物）について高分子フロースキーム試験を実施し、変化した高分子化合物が安定であることが確認されている。

(1)-2) 解析結果まとめ

構造の主鎖にアミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エーテル結合、エステル結合及びスルフィド結合を有する高分子化合物、並びに構造の主鎖が炭素-炭素結合のみで構成された高分子化合物のうち、安定性試験結果の判定基準を超えた物質の多くは、重合や加水分解の懸念がある構造（アルコキシシラン等）やイオン性の構造（アミノ基、カルボキシ基等）を有していた。安定性試験において「変化あり」と判定される傾向は、数平均分子量の大きさよりも、変化の懸念がある構造やイオン性の構造の有無に影響されることが示唆された。この傾向は、令和4年度事業において実施した第6類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物の解析結果と合致した。

このことから、第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物についても、変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験を実施せずに評価できる可能性がある。ただし、本解析に用いたデータは、高分子フロースキーム試験で安定と評価された化合物に限られているため、安定性試験において主鎖が切断されて変化した第7類高分子化合物は含まれていない。このため、加水分解等により主鎖の切断が懸念される構造（例：エステル結合）を有する高分子化合物については、高分子フロースキーム試験における安定性試験を実施し、酸・アルカリ条件における分子量分布の変化がない事を確認する必要があると考えられる。

2.3.2-(2) 変化が生じる水不溶性高分子化合物の構造的特徴の調査

安定性試験における物質の変化は、水又は酸・アルカリの存在下で起こるため、これらに不溶な化合物は変化が生じにくいと考えられる。そこで、以下の条件に該当する物質（574物質）を水不溶性物質と定義し、安定性試験における変化の有無（図表 2.3-10 参照）、また変化した場合はその構造的特徴について調査した。本調査は図表 2.2-1 に示した主鎖の構造ごとに行った。確認項目のいずれかで、基準超の有無及び変化の有無において「有」となったものを安定性試験において「変化あり」と判定された高分子化合物、確認項目が全て「無」となったものを安定性試験において「変化なし」と判定された高分子化合物とみなした。

<解析対象（水不溶性物質）>

- ・安定性_pH4.0_重量変化率_基準超有無： 無（-2～2%以内）
- ・安定性_pH9.0_DOC 変化_基準超有無： 無（1%以内）
- ・TOC 変化_MAX_%： 1%以内

図表 2.3- 10 解析に用いた安定性試験結果

安定性試験結果		データベースの項目名	確認項目
溶解性（重量変化）	pH4.0	安定性_pH4.0_重量変化率_基準超有無	基準超の有無
溶解性（DOC）	pH9.0	安定性_pH9.0_DOC変化_基準超有無	基準超の有無
IR スペクトル	pH4.0	安定性_pH4.0_IR スペクトル	変化の有無
	pH9.0	安定性_pH9.0_IR スペクトル	変化の有無
分子量分布	pH4.0	安定性_pH4.0_分子量分布	変化の有無
	pH9.0	安定性_pH9.0_分子量分布	変化の有無

(2)-1) 解析結果

図表 2.3- 11 及び図表 2.3- 12 に主鎖の構造分類ごとの安定性試験結果における変化の有無を示す。主鎖の構造にアミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エステル結合及びエーテル結合を有する物質並びに炭素-炭素結合のみを有する物質に関して、安定性試験で「変化なし」と判定された物質の割合は、いずれも 80%以上であった。安定性試験で 1 項目以上「変化あり」と判定された物質のうち、構造変化ではないと判断された物質の構造を解析したところ、カルボキシ基等のイオン性構造を有する物質があった。これらの物質が安定性試験において「変化あり」と判定された要因は緩衝液中塩とのイオン交換であり、本質的な構造変化ではないと判断されていた。イオン性構造以外の物質では、安定性試験で変化が生じた主な要因に、高分子の高次構造の変化がみられた。一方、側鎖にアルコキシシランを有する物質の中には、縮合又は加水分解が生じた物質があった。

主鎖の構造にアルコキシシラン有する物質において、安定性試験で「変化なし」と判定された物質の割合は 71%（35 物質／49 物質）であった。構造変化が生じた物質の多く（12 物質／14 物質）は、アルコキシシランに関連する縮合が生じていた。

主鎖の構造にスルフィド結合を有する物質で構造変化が起こった物質はなかったが、解析対象が少ないため、変化の傾向は確認できなかった。図表 2.3- 2 でその他の分類とした物質については、構造変化が起こった物質はなかった。

図表 2.3- 11 主鎖の構造と安定性試験結果における変化の有無（その 1）

主鎖の構造	アミド結合、 ウレタン結合、 イミド結合	炭素-炭素結 合のみ	エステル 結合	エーテル 結合
対象物質	259	74	158	149
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	235 (91%)	64 (86%)	145 (92%)	131 (88%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	24 (9%)	10 (14%)	13 (8%)	18 (12%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	16	5	9	10
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	7	5	4	7
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	1	0	0	1

図表 2.3- 12 主鎖の構造と安定性試験結果における変化の有無（その 2）

主鎖の構造	アルコキシシラン	スルフィド結合	その他
対象物質	49	4	18
安定性試験において「変化なし」と判定された物質数	35 (71%)	4 (100%)	15 (83%)
安定性試験において 1 項目以上「変化あり」と判定された物質数 (1)	14 (29%)	0 (0%)	3 (17%)
(1)のうち、構造変化ではないと判断された物質数	2	0	2
(1)のうち、高分子変化物が生成した物質数	12	0	1
(1)のうち、低分子変化物が生成した物質数	0	0	0

(2)-2) 解析結果まとめ

変化が生じにくいと考えられた水不溶性の高分子化合物であっても、変化が起きやすい構造（アルコキシシラン、イオン性構造、メチルエステル、マレイミド基、アクリロイル基、アジリジニル基）を有する場合は、安定性試験において「変化あり」と判定される場合があった。この傾向は、令和 4 年度事業において実施した第 6 類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物の解析結果と合致した。また、主鎖の構造がアミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エステル結合及びエーテル結合である場合、安定性試験において「変化あり」と判定されにくい傾向があった。一方、アルコキシシランの場合は変化しやすい傾向があった。

このことから、水に不溶な第 7 類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）に該当する

新規高分子化合物であっても、変化の懸念がある構造を有する場合は、安定性試験の実施が必要と考えられる。

2.3.3. 第7類高分子化合物に関する評価の合理化に向けた検討

構造の主鎖にアミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エーテル結合及びエステル結合を有する高分子化合物並びに構造の主鎖が炭素-炭素結合のみで構成された高分子化合物は、側鎖に変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験で「変化なし」と判定される（安定であること）が示唆された。この結果は、令和4年度事業において第6類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）の解析結果から得られた傾向と合致した。従って、第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）についても、主鎖及び側鎖に変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験を実施せずに、安定と評価できる可能性がある。しかし、本解析に使用したデータは、高分子フロースキーム試験で安定と評価された化合物のみであるため、高分子フロースキーム試験の安定性試験において主鎖が切断されて変化した化合物は含まれていない。そのため、加水分解等により主鎖の切断が懸念される構造（例：エステル結合）を有する化合物については安定性試験を実施し、酸・アルカリ条件における分子量分布の変化がない事を確認すべきと考えられる。分子量分布の変化がなければ、それ以外の安定性試験の確認項目（IRスペクトル、重量変化等、図表2.3-13の①～③参照）は削減可能と考えられる。

図表 2.3- 13 安定性試験の判断基準

確認項目	判定基準
① DOC 変化量	変化は1%を超えない
② 重量変化（DOCによる判断が適切でない場合）	重量変化は2%を超えない
③ IR スペクトル	試験前後でIRの変化がない
④ 分子量分布（Mn、Mw、Mw/Mn）	試験前後で分子量分布の変化がない

令和4年度事業の成果より検討された第6類高分子化合物対象の合理化案（「2.3.1-(2) 第7類高分子化合物に関する合理化案の検討」参照）と上記の結果から想定される合理化案は以下が考えられる。

＜第7類高分子化合物について想定される合理化案（波線は、第6類高分子化合物合理化案からの修正箇所）＞

変化する可能性が低い構造（炭素-炭素結合、フェニレン基、アミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エーテル結合）が主鎖である高分子化合物については、安定性試験を免除することが可能である。

変化する可能性がある構造（エステル結合）を主鎖に含む高分子化合物で、安定性試験における分子量分布の変化がない場合、分子量分布測定以外の安定性試験の測定項目を免除することが可能である。

ただし、以下の物質については、生成が懸念される低分子化合物についての評価を行う。

- ◆ 水、酸、アルカリのいずれかに溶解し、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩、エステル、アルコキシシラン、アミド、アセタール、ウレタン、無水物）を有している高分子化合物
- ◆ 水、酸、アルカリに溶解せず、数平均分子量が 100,000 未満であり、かつ、低分子変化物を生成する変化が懸念される構造（塩、エステル（特定の部分構造に該当するもののみ）、アルコキシシラン、アセタール、無水物）を有している高分子化合物

変化が生じにくいと考えられた水不溶性高分子化合物の場合であっても、安定性試験における変化の有無は、変化が起きやすい構造（アルコキシシランやイオン性構造等）を有するか否かに依存する傾向がある。この傾向は、令和4年度事業において実施した第6類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物の解析結果の傾向と合致した。また、高分子化合物の主鎖に関しては、アルコキシシラン等の変化しやすい構造の有無が、安定性試験において「変化あり」と判定されやすさに影響することが考えられた。

以上より、水不溶性の第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）に該当する新規高分子化合物であっても、変化の懸念がある構造を有する場合は、安定性試験の実施が必要と考えられる。

第7類高分子化合物に関する評価の合理化案について、有識者への意見聴取を行った結果を以下に示す。

有識者からの意見：

- 縮合系の高分子化合物（第 7 類高分子化合物）と重合系の高分子化合物（第 6 類高分子化合物）について、その合理化案を同様に取り扱うことは無理がある。
- （第 6 類高分子化合物と同様）1 ユニットでも主鎖の切断が懸念される構造を有する場合、合理化案を適用できないと考えることは、取り掛かりとしていいが、違和感を覚える。しかし、解析結果から一次構造で安定性を評価できている結果があるのであれば、評価してもよいと考えられる。
- （今回の解析対象である）高分子フロースキームに申請される物質は、基本的に安定な物質が多く、主鎖だけで判断してもいいものか疑問である。
 - 現段階では主鎖の構造についてのみ解析しており、今後変化した化合物について側鎖の構造的特徴と、生じた変化物の解析も必要と考えている。
- 高分子フロースキーム試験を適用できなかった高分子化合物についての調査が必要ではないか。
- 合理化案では、主鎖の切断の懸念がある構造としてエステル結合を挙げているが、主鎖にエステル結合が含まれれば加水分解による切断が生じるとの根拠がないため、実際に変化する化合物の例や技術的な知見があると良い。

2.4. 合理化に関する他の着眼点や合理化できる他の要素について

2.1 項～2.3 項に示した以外の着眼点や合理化できる他の要素について有識者からの意見聴取を行った。

有識者からの意見：

- 事業者が持つデータの間口を広げるため、新しい分析法によるデータを申請に認めることが考えられる（例：分子量分布情報について MALDI-MS で取得したデータでの申請を認める）。
- 環境中では pH9 のようなアルカリ性条件はあまり存在しないことを考慮し、pH9 下での安定性試験の省略は検討できるのではないかと。

2.5. まとめ及び今後の課題

2.5.1. まとめ

第6類高分子化合物及び第7類高分子化合物に該当する高分子化合物それぞれについて、評価の合理化案を検討した。

2.5.1-(1) 第6類高分子化合物の合理化について

主鎖が炭素-炭素結合であり、構造情報が比較的明確な二重結合を活性化させて連鎖重合を起こすことにより得られる第6類高分子化合物に分類される高分子化合物について、令和4年度事業における検討課題に対応し、安定性試験の免除が可能となる合理化案について有識者による合意が得られた。

2.5.1-(2) 第7類高分子化合物の合理化について

第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）は、構造の主鎖にアミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エーテル結合及びエステル結合を有する高分子化合物並びに構造の主鎖が炭素-炭素結合のみで構成された高分子化合物は、変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験で「変化なし」と判定される（安定であること）が示唆された。この結果は、令和4年度事業において第6類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）の解析結果から得られた傾向と合致した。このことから、第7類高分子化合物についても、変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験を実施せずに、安定と評価できる可能性がある。しかしながら、本事業で解析に使用したデータは、高分子フロースキーム試験で安定と評価された化合物のみであるため、第7類高分子化合物に関する合理化案を策定するためには、高分子フロースキーム試験の基準を満たさなかった化合物についても調査する必要がある。

2.5.2. 今後の課題

- 第7類高分子化合物で変化した化合物について、側鎖の構造的特徴と、生じた変化物の解析が必要である。
- 本事業の解析対象とはならなかった主鎖の変化が生じる第7類高分子化合物の知見の収集が必要である。

IV. まとめ及び今後の課題

1. 化審法における WoE 等の導入に向けた検討に関するまとめ及び今後の課題

1.1. 分解性評価への WoE 等の導入検討

1.1.1. まとめ

既存化学物質の単一成分の生分解性を対象とした WoE のためのマニュアル案について、昨年度事業までに課題となっていたデータ品質評価の方法及び基準の明確化を中心とした検討を行い、実験データについては関連性評価及びその評価方法を明確にした。構造類似物質による類推については、有識者からケースバイケースの判断を要するとの意見を踏まえ、これまでのテストケースにおいて受け入れ可能と判断された類推の考え方をマニュアル案に示した。さらに、(Q)SAR による予測に関する品質評価については、2023 年に公表された OECD (Q)SAR Assessment Framework (QAF) をベースとした評価を適用した。

以上、これらの検討及びこれまでに実施したテストケースに基づき、既存化学物質の単一成分の生分解性を対象とした WoE のためのマニュアル案の目途が立った。

現段階でマニュアル案の対象とはしていない「評価対象物質の環境媒体への分布」の評価に利用できるモデル・ソフトについて調査した結果、その多くが Level III の Fugacity モデルを採用したモデル・ツールであり、通常、入力として物性に関わる情報の他に各媒体における半減期を必要とする。評価の初期段階において、各媒体における半減期情報を得ることは通常容易ではないことから、各媒体における半減期予測モデルを実装している EPI Suite の Fugacity model はスクリーニングレベルの用途として有用である可能性がある。一方、ケースバイケースでより適切な環境設定を行う必要がある場合には、環境設定パラメータを変更できる EQC や ChemCAN のようなツールを用いて、EPI Suite に搭載されたモデルを用いた各媒体における半減期の予測値を使用することも考えられる。調査対象としたモデル・ツールのうち、Chaser、PetroRisk、SimpleBox では各媒体における環境中濃度の推定が可能であり、必要に応じて使い分けることが考えられる。

残留性の変化物の存在を推定できる予測モデル及びツールについて調査した。変化物の予測及び残留性の評価のいずれにおいても機能として優れていたのは CATALOGIC であった。中でも CATALOGIC 301C 及び CATALOGIC kinetic 301F は、OECD TG301C あるいは TG301F のデータに基づき構築されており、化審法における評価との関連性が高く、残留性を評価する指標として完全分解無機化による半減期だけでなく BOD の定量値に予測を行う。さらに、予測した変化物に対して親化合物からの変化量という定量情報を与えるとともに、残留性の評価も可能である。これらのことから、化審法における評価に関連のある

複数の CATALOGIC のモデルを組み合わせて利用することが有用な可能性が考えられた。

1.1.2. 今後の課題

- 作成したマニュアルの実際の評価への適用を試行し、情報の品質評価や最終的に結論を導く際の専門家判断等の知見を収集するとともに、収集した知見等に基づき適宜マニュアルを改良する。
- マニュアルに実装した OECD QAF に基づく(Q)SAR による予測結果の評価については、その評価方法の適用経験を蓄積する必要がある。また、評価に際して、専門家が判断を行う上での実運用の方法を検討する必要がある。加えて、QAF による評価は 2023 年に OECD から公開されたばかりであり、今後、国内外における適用動向を収集し、必要に応じて(Q)SAR による予測結果の評価部分について見直しの要否を検討する必要がある。
- 化審法における「自然的作用による化学的変化」の評価の考え方の整理を通じて、「自然的作用による化学的変化が生じにくい」に該当しないと判断できるケースに半減期を利用することが有識者により合意された。実際の評価への利用に向け、これまでの化審法において主に易生分解性に基づき評価した結果と、シミュレーション試験等による半減期に基づき評価した結果について同一性、相違性を確認しておく必要がある。
- 化審法における「自然的作用による化学的変化」の評価の考え方の整理を通じて、「自然的作用による化学的変化が生じにくい」に該当しないと判断できるケースとして、化審法生分解性試験等の易生分解性試験、並びに本質的分解性試験において通常の試験期間（28 日間）を延長して得られる試験結果の受容性が示された。また、過年度の事業（令和 2 年度 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）において、上記と同様に判断できるケースとして、化審法生分解性試験における通常の試験濃度（100 mg/L）から得られる試験結果以外に、例えば任意に被験物質濃度 30 mg/L を追加して得られた試験結果の受容性について有識者からの合意が得られている。さらに、令和 2 年度事業において、化審法における新規化学物質審査に活用できる可能性のある試験方法及び当該試験を活用するための追加必要条件が提案され、有識者からの合意が得られている。WoE による評価の実装に向けて、化審法の生分解性評価において試験データから得られる利用可能な知見を広げることは重要であり、必須要件を満たした上で、評価への利用を想定した上述したような選択可能な条件を拡充する検討が必要である。

<マニュアル案の対象となっていない内容について>

- 今後マニュアル案に評価対象物質の環境媒体への分布の評価を盛り込む場合には、何に使用することを目的として、どのような知見が必要であるかを検討し、目的合致したモデル・ツールを選択する必要がある。
- 変化物の残留性評価ツールが必要な場合、有用と考えられた複数の CATALOGIC モデルについて、その組合せにより変化物の推定及びその残留性の評価の有用性をモデル構築に利用されていないデータを使って検証することが考えられる。

1.2. 蓄積性評価への WoE 等の導入検討

1.2.1. まとめ

底質環境への影響や底生生物への蓄積が懸念される化学物質の傾向を検討する際の知見や参考情報を得るために、高い生物蓄積性を有すると判断・評価されている POPs 条約で附属書 A に記載されている 5 物質を対象に底生生物の蓄積性に関する情報・データが蓄積性評価に活用された海外事例を調査し、これらの物質について、構造や物性、排出のされ方等に関する情報を収集・整理した。調査の結果、POPRC において底生生物の蓄積性のみに基づいて生物蓄積性が評価された物質はなく、5 物質中 3 物質の生物蓄積性評価においては、底生生物における蓄積性に関する情報や底生生物を捕食する生物における生物濃縮を示唆する情報が考慮されていた。底質環境への影響を考慮することが必要になる条件の候補としては、使用量が多く、製造・使用され、生産、使用及び廃棄の各段階で環境中への排出が懸念される場合、浮遊物や堆積物の粒子に評価対象物質が吸着しそれらを底生生物が摂取している可能性がある場合、水系以外の経路での生物蓄積が懸念される場合、環境モニタリングデータで底質への分布や底生生物、底生生物を餌とする高次栄養生物での検出がある場合が挙げられた。

1.2.2. 今後の課題

POPRC の評価事例の整理により、適切な底生生物のデータがある場合、生物蓄積性評価の一部の役割を担っていることは明らかとなったが、底質環境や底生生物への影響についてはまだ不明点が多く、どのようなデータが評価においてより適切であるか等を明らかにしていく必要がある。そこで、まず、底生生物を用いたガイドライン試験データから得られる知見と、魚類における水ばく露法による濃縮度試験の結果あるいは POPRC 等における底生生物ではない生物における濃縮性あるいは蓄積性データとの違いについて整理し、底生生物によるデータの有用性を確認する。

2. 低懸念高分子化合物の評価の合理化に向けた検討

2.1. まとめ

第6類高分子化合物及び第7類高分子化合物に該当する高分子化合物それぞれについて、評価の合理化案を検討した。

<第6類高分子化合物の合理化について>

主鎖が炭素-炭素結合であり、構造情報が比較的明確な二重結合を活性化させて連鎖重合を起こすことにより得られる第6類高分子化合物に分類される高分子化合物について、令和4年度事業における検討課題に対応し、安定性試験の免除が可能となる合理化案について有識者による合意が得られた。

<第7類高分子化合物の合理化について>

第7類高分子化合物（有機縮合系高分子化合物）は、構造の主鎖にアミド結合、ウレタン結合、イミド結合、エーテル結合及びエステル結合を有する高分子化合物並びに構造の主鎖が炭素-炭素結合のみで構成された高分子化合物は、変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験で「変化なし」と判定される（安定であること）が示唆された。この結果は、令和4年度事業において第6類高分子化合物（有機重合系高分子化合物）の解析結果から得られた傾向と合致した。このことから、第7類高分子化合物についても、変化の懸念がある構造を有さなければ、安定性試験を実施せずに、安定と評価できる可能性がある。しかしながら、本事業で解析に使用したデータは、高分子フロースキーム試験で安定と評価された化合物のみであるため、第7類高分子化合物に関する合理化案を策定するためには、高分子フロースキーム試験の基準を満たさなかった化合物についても調査する必要がある。

2.2. 今後の課題

- 第7類高分子化合物で変化した化合物について、側鎖の構造的特徴と、生じた変化物の解析が必要である。
- 本事業の解析対象とはならなかった主鎖の変化が生じる第7類高分子化合物の知見の収集が必要である。

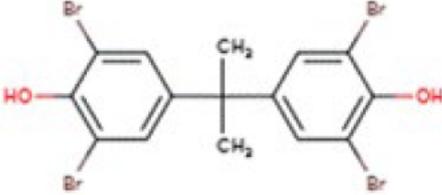
V. 參考資料

- [1] ECHA (2017) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.11: PBT/vPvB assessment.
- [2] OECD (2023) Report from the Survey of Exposure Assessment Models Used in a Regulatory Context. Series on Testing and Assessment No. 389.
- [3] Hughes L et al. (2012) An updated state of the science EQC model for evaluating chemical fate in the environment: application to D5 (decamethylcyclopentasiloxane). *Chemosphere*. 87(2):118-124. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.11.072.
- [4] Recommendations for Estimating Transport Between Environmental Compartment (Fugacity) for Existing chemicals, including HPV chemicals | US EPA
- [5] ECHA (2016) Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment.
- [6] ECHA (2021) Chesar 3 User manual.
- [7] Fugacity Help in EPI Suite 4.11.
- [8] Redman AD et al. (2014) PETRORISK: A Risk Assessment Framework for Petroleum Substances. *Integr Environ Assess Manag*.10(3):437-448. doi: 10.1002/ieam.1536.
- [9] European Commission. 2003. Technical guidance document in support of Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation. Report 1488/94
- [10] Hollander A, et al. (2016) SimpleBox 4.0: Improving the model while keeping it simple. *Chemosphere*. 148:99-107. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.01.006
- [11] www.rivm.nl/en/Topics/S/Soil_and_water/SimpleBox
- [12] Tam J. Y. C. et al. (2021) Holistic evaluation of biodegradation pathway prediction: assessing multi-step reactions and intermediate products. *J Cheminform*. 13(1):63. doi: 10.1186/s13321-021-00543-x.
- [13] Zheng Z. et al. (2021) Combining In Silico Tools with Multicriteria Analysis for Alternatives Assessment of Hazardous Chemicals: Accounting for the Transformation Products of decaBDE and Its Alternatives. *Environ Sci Technol.*; 55(2):1088-1098. doi: 10.1021/acs.est.0c02593.
- [14] 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.

- [15] Parenty AD et al. (2013) An expert system to predict the forced degradation of organic molecules. *Mol Pharm*:10(8):2962-2974. doi: 10.1021/mp400083h
- [16] <https://envipath.org/>
- [17] Jörg W. et al. (2015) enviPath – The environmental contaminant biotransformation pathway resource. *Nucleic Acids Research*, 44(D1): D502–D508, doi: 10.1093/nar/gkv1229.
- [18] Mekenyan OG et al. (2005) POPs: a QSAR system for developing categories for persistent, bioaccumulative and toxic chemicals and their metabolites. *SAR QSAR Environ Res*.16(1-2):103-133. doi: 10.1080/10629360412331319907.
- [19] UN (2012) Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its eighth meeting. Addendum: Risk profile on hexachlorobutadiene. (UNEP/POPS/POPRC.8/16/Add.2)
- [20] UN (2014) 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)
- [21] UN (2022) Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its seventeenth meeting. Addendum: Risk profile for UV-328. (UNEP/POPS/POPRC.17/13/Add.3)
- [22] UN (2016) Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its twelfth meeting. Addendum: Risk profile on dicofol. (UNEP/POPS/POPRC.12/11/Add.1)

生分解性評価 テストケース

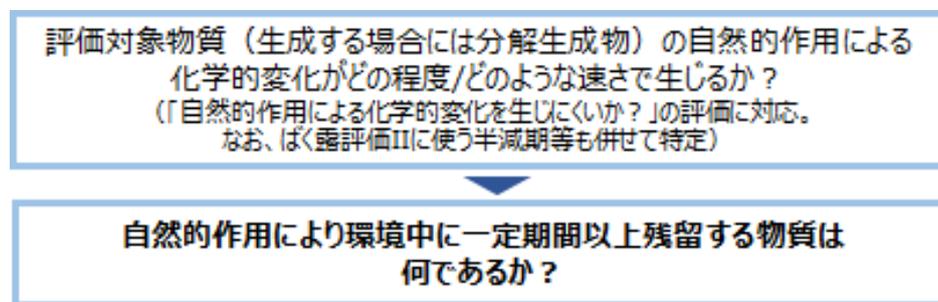
対象物質：

物質名	テトラブロモビスフェノール A
METI 番号	4-205
CAS 番号	79-94-7
構造式	

2024 年 2 月

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-1 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¹⁾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-1 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；

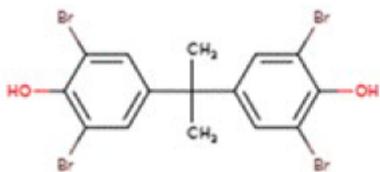
- ・各評価目的に対する評価の結論
- ・不確実性のある要素

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

1) 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.物質の基本情報

	情報	出典
物質名	テトラブロモビスフェノール A	化学物質の環境リスク初期評価 ¹⁾
METI 番号	4-205	NITE-CHRIP ²⁾
CAS 番号	79-94-7	化学物質の環境リスク初期評価
分子量	543.9	化学物質の環境リスク初期評価
構造式		NITE-CHRIP
融点	180～184℃	化学物質の環境リスク初期評価 (Chemfinder)
沸点	316℃	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC MPBPWIN v1.40)
ヘンリー定数	<0.1 Pa m ³ /mole (20-25℃)	ECHA, EURAR ³⁾
蒸気圧	2.18×10 ⁻⁶ mmHg (25℃)(計算値)	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC MPBPWIN v1.40)
対水溶解度	0.001002 mg/L (25℃)(計算値)	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC WSKOWWIN v1.40)
logPow	7.20 (計算値)	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC KOWWIN v1.66)
Koc	49726 ⁴⁾	ECHA, EURAR
水中安定性	2つのフェノール性水酸基を有する。 pKa ₁ =7.5、pKa ₂ =8.5	ECHA, EURAR
用途情報	本物質の主な用途は難燃剤であり、プラスチック等に添加される。	化学物質の環境リスク初期評価 (化学工業日報社 (2001) 13901の化学商品)
国内取扱量	本物質について OECD に報告している生産量は 1,000～10,000 t である。	化学物質の環境リスク初期評価

※物性情報は化審法スクリーニング等で収集したデータに基づく。化審法スクリーニング等を実施していない場合、CORAP 文書等に基づく

1) 環境省 (2002) 化学物質の環境リスク初期評価第 1 巻。

2) https://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop

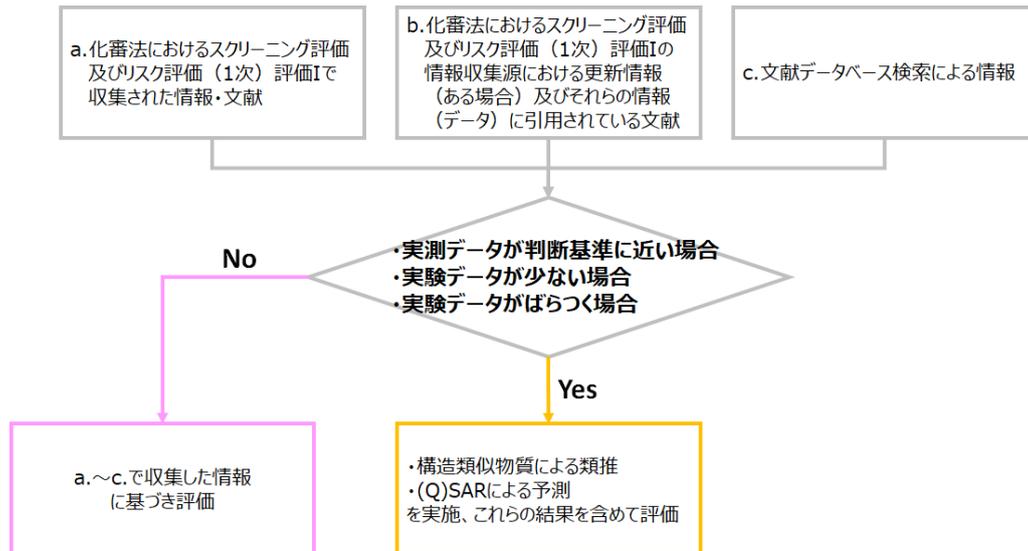
3) ECHA (2008) RISK ASSESSMENT OF 2,2',6,6'-TETRABROMO-4,4'-ISOPROPYLIDENE DIPHENOL (TETRABROMOBISPHENOL-A), Final Environmental Rar of February 2008.

4) log Koc=4.7。EU RAR では、この Koc の値について、この物質の環境モデリングを容易にするためにのみ使用されるとの注釈が付されている。この値は、EUSES モデルにおける Kpsed = 7,368 に相当する。EU RAR では、この物質の吸着は固相の有機炭素含有量のみ依存するものではないことが示唆されており、この方法を用いて導出した分配係数には不確実性があるとされている。

III. 生分解性に関わる情報収集

1. 生分解性評価に関連して収集した情報

生分解性評価に関わる情報は図表-2 に示す方法で収集した。



図表-2 生分解性評価に関わる情報収集の考え方

2. a. ~c. による情報方法収集

本テストケースにおいては検討の対象外であるとして、文献による情報収集は実施していない。

3. 類推あるいは予測による情報収集

3.1. 構造類似物質のデータによる類推

以下に該当する場合に、構造類似物質のデータによる類推が可能となっている。

- 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

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">分子構造による要因</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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 </td> </tr> </tbody> </table>	分子構造による要因	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	×	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">物理科学的性状による要因</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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） </td> </tr> </tbody> </table>	物理科学的性状による要因	<ul style="list-style-type: none"> ・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）
分子構造による要因						
<ul style="list-style-type: none"> ・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 						
物理科学的性状による要因						
<ul style="list-style-type: none"> ・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） 						

類似物質検索を実施した結果、分解性情報を有し、ピフェニルメタン骨格を有する物質が 8 物質ヒットした。テトラブロモビスフェノール A の既報の情報に基づくと、分解中間体として易生分解性のビスフェノール A が生成することが分かっているが、その前段階としてテトラブロモビスフェノール A からの脱臭素化が必要となる。そこで、類似物質としてピフェニルメタン骨格を有し、この骨格の芳香環の 3-、5-、3'-あるいは 5'-が臭素化されている物質であり、その他の部位に臭素を含まない物質を選定した結果、CAS 4162-45-2 のテトラブロモビスフェノール A ビス(2-ヒドロキシエチル)エーテルのみがヒットした。しかし、この物質が有する実測データは OECD TG301C の試験データのみであり、テトラブロモビスフェノール A については OECD TG301C の実測データがあることから、類推によるテトラブロモビスフェノール A に関するさらなる評価は困難と判断した。

3.2. 定量的構造活性相関 ((Q)SAR) による予測

図表-4に使用した(Q)SARモデルを示す。また、得られた予測結果を別紙4に示す。

図表-3 用途別に使用した(Q)SAR モデル

予測エンドポイント	(Q)SAR の例	
易生分解性（分解度）の予測	<input type="checkbox"/> CATALOGIC 301C (BOD) <input type="checkbox"/> CATALOGIC kinetic 301F (BOD) <input type="checkbox"/> CATALOGIC kinetic 301B (ThOD2) <input type="checkbox"/> CAGALOGIC Abiotic 301C (親化合物量)	有償
易生分解性（定性）の予測	<input type="checkbox"/> Danish QSAR Database (OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく) <input type="checkbox"/> BIOWIN 5 (OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく) <input type="checkbox"/> BIOWIN 6 (OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく) <input type="checkbox"/> VEGA [Ready Biodegradability Model] (OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく)	無償
生分解速度/半減期	<input type="checkbox"/> BIOWIN 3 (一時代謝物生成までのタイムスケール) <input type="checkbox"/> BIOWIN 4 (一時代謝物生成までのタイムスケール) <input type="checkbox"/> BIOHCWIN (石油系炭化水素が対象) <input type="checkbox"/> VEGA [Persistence in sediment Model] <input type="checkbox"/> VEGA [Persistence in soil Model] <input type="checkbox"/> VEGA [Persistence in water Model]	無償
嫌氣的生分解性	<input type="checkbox"/> BIOWIN 7	無償
代謝物の予測	<input type="checkbox"/> EAWAG-BBD Pathway Prediction System	無償

IV. 個別情報の品質評価及び情報の統合

「III 生分解性に関わる情報収集」にて収集した個別情報の品質評価結果及び不確実性評価を含む情報の統合結果を図表-5 に示す。ここでは、「易生分解」「本質的分解性」「シミュレーション」「その他」の各項目について、「QSAR」「類推」「実験データ」の分類別に情報を統合した。この結果に基づき、さらに情報を統合した結果を図表-6 に示す。

図表-4 個別情報の品質評価及び情報の統合の結果

■ 易生分解性				個別情報の品質評価			情報の統合					
分類	ツール名 or 書誌情報等	結果(試験法・GLP・微生物濃度/被験物質濃度)	備考(分解生成物等)	信頼性ランク	関連性ランク	妥当性ランク	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性			
QSAR (分解度)	CATALOGIC 301C (Catalogic v5.13.1)	BOD: 9 % 親物質残留率: 53.6 %	代謝マップに複数 (40 種類) の分解物あり	2C	Mid	Mid"	易生分解性について「易生分解性ではない」で一貫性がある。一部の親物質が代謝を受けて変化物を生じる可能性を示唆する、一貫した予測が得られている。	(Q)SAR による複数の一貫した証拠がある (Moderate')	(Q)SAR による予測結果であり、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			
	CATALOGIC kinetic 301F (Catalogic v5.13.1)	BOD: 14 % 親物質残留率: 0.000001454 %	代謝マップに複数 (13 種類) の分解物あり	2C	Mid	Mid"						
	CATALOGIC kinetic 301B (Catalogic v5.13.1)	BOD: 2.55 % 親物質残留率: 0.000001454 %	代謝マップに複数 (14 種類) の分解物あり	2C	Mid	Mid"						
	CATALOGIC Abiotic 301C (Catalogic v5.13.1)	親物質残留率: 100 %	分解生成物に関する情報は無し	2C	Mid	Mid"						
QSAR (定性)	BIOWIN5 (BIOWIN v4.10)	Not Readily Biodegradability 0.0218	分解生成物に関する情報は無し	2C	Mid	Mid"						
	BIOWIN6 (BIOWIN v4.10)	Not Readily Biodegradability 0.0039	分解生成物に関する情報は無し	2C	Mid	Mid"						
類推												
実験データ	化審法既存点検結果 ECHA	301C: BOD 0%, GC: 0.7%	-	1A OECD TG で実施された GLP 準拠のデータ	High	High	易生分解性について、単一のデータのみがある	単一のデータのみであり、現在のマニュアル案では証拠の重み付けができない	試験条件 (培養期間、試験濃度等) について実環境を反映しない可能性がある			
■ 本質的分解性				個別情報の品質評価			情報の統合					
分類	ツール名 or 書誌情報等	結果(試験法・GLP・微生物濃度/被験物質濃度)	備考(分解生成物等)	信頼性ランク	関連性ランク	妥当性ランク	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性			
QSAR												
類推												
実験データ												
■ 特定の環境中の分解速度 (シミュレーション)				個別情報の品質評価			情報の統合					
分類	ツール名 or 書誌情報等	結果(試験法・GLP・微生物濃度/被験物質濃度)	備考(分解生成物等)	信頼性ランク	関連性ランク	妥当性ランク	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性			
QSAR												
類推												
実験データ	ECHA, EURAR (土壌) (好気性)	OECD Guideline 307 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Soil) EPA OPPTS 835.4100 (Aerobic Soil Metabolism) 無機化率: 0.32-0.77% (2.53 mg/kg soil d.w., 12°C, 180 日目)	一次分解度は測定されていない。試験期間中、被験物質濃度が一定であったとして、分解半減期は設定されていない。 分解生成物として O,O'-シメチルテトラプロモビスフェノール-A 及び O,O'-シエチルテトラプロモビスフェノール-A が 0~1.3%、その他未知物質 3 種が報告されている。	1B OECD TG で実施されたデータ	Low	Mid	淡水、底質、土壌、消化層汚泥を用いたガイドライン準拠試験のデータが得られているが、好気性・嫌気性のいずれの条件においても無機化率が低いことで一貫性がある。一方で、一次分解に基づく分解半減期は数日~数十日の範囲でばらつきがある。	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	分解半減期が無機化ではなく一次分解に基づき算出されている。分解生成物が同定・定量されていない。マスバランスが確認されていない。一部は学術論文に掲載された情報であり、標準			
		ECHA, EURAR	分解生成物 (未同定) が生成。	1B						Low	Mid	

(土壌4種) (好気性)	OECD Guideline 307 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Soil) 一次分解度：約 90-95% (50 ug/L dry soil, 17-25°C, 180 日目) 分解半減期：5.3-7.7 日 (いずれも親化合物) 無機化率：17.2-21.4% (180 日目)		OECD TG で実施されたデータ					試験法に従っていない可能性がある。
ECHA, EURAR (湖水) (好気性)	OECD Guideline 309 (Aerobic Mineralisation in Surface Water - Simulation Biodegradation Test) 一次分解度：63.7% (湖水、被験物質濃度 15 µg/L, 12°C, 90 日目) 分解半減期：29.2 日 (親化合物) 無機化率：7.73% (90 日目)	-	1B OECD TG で実施されたデータ	Low	Mid			
ECHA, EURAR (湖水) (好気性)	OECD Guideline 309 (Aerobic Mineralisation in Surface Water - Simulation Biodegradation Test) 一次分解度：76.3% (被験物質濃度 75 µg/L, 20°C, 56 日目) 分解半減期：11.1 日 (親化合物) 無機化率：0%	¹⁴ C ガス発生量が不十分であったため無機化率を算出できなかったと報告されている。 分解生成物として M1 (C ₁₄ H ₁₄ Br ₂ O ₄)及び M1 が酸化した M2 (C ₁₄ H ₁₄ Br ₂ O ₅) が生成。	1B OECD TG で実施されたデータ	Low	Mid			
ECHA, EURAR (河川水) (好気性)	Proposed TSCA Guidelines 一次分解度：≥35.8 - ≤55.3% (被験物質濃度 10, 100, 1000 µg/L, 25±2°C, 56 日目) 分解半減期：48 日 (10 µg/L), 69 日 (100 µg/L), 84 日 (1000 µg/L) (いずれも親化合物) 無機化率：1.6% (10ug/L), 0.5% (100 ug/L), 2.1% (1000 ug/L) (いずれも 56 日目)	-	2A Proposed TSCA Guideline に従って実施されたデータ	Low	Low			
ECHA, EURAR (下水処理場の消化層汚泥) (嫌気性)	OECD Guideline 308 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems) 一次分解度：87% (56 日目), 98% (120 日目) (微生物濃度 43.867 g/L, 被験物質濃度 50 µg/L, 35°C) 分解半減期：19 日 (親化合物) 無機化率：1.10% (120 日目)	BPA 及び未同定の分解生成物 3 種が生成。 BPA は総放射能の 48.4%を占めたとの記載があるが、分解生成物全体の定量結果は示されておらず、マスバランスは確認できない。	1B OECD TG で実施されたデータ	Low	Mid			
ECHA, EURAR (水/底質; 2 河川) (嫌気性)	OECD Guideline 308 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems) 一次分解度：92.9 - 95.7% (被験物質濃度 50 µg/kg sediment dw, 18.6-20.2°C, 102 日目) 分解半減期：24 または 28 日 (親化合物) 無機化率：0.8 または 4.0% (102 日目)	バックグラウンドノイズ等により分解生成物の同定不可。分解生成物の定量はされておらず、マスバランスは確認されていない。	1B OECD TG で実施されたデータ	Low	Mid			
ECHA, EURAR	no guideline followed		2A	Low	Low			

	(土壌 3 種) (嫌気性)	一次分解度：9.41-56.3% (被験物質濃度 10 mg/kg soil d.w., 21.4°C, 64 日目) 無機化率：0.03-0.35% (64 日目)	TLC 分析において TBBPA より極性が高い未同定物質 2 種及び TBBPA より極性が低い未同定物質 1 種が得られた。 O,O'-シメチルテトラプロモビスフェノール-A 及び O,O'-ジエチル-テトラプロモビスフェノール-A の検出量は微量であった。	テストガイドラインに従って実施されていないが、EU のリスク評価で考慮されたデータ					
	ECHA, EURAR (土壌 3 種) (嫌気性)	no guideline followed 一次分解度：18.1-64.1% (被験物質濃度 100 µL, 21.5±1°C, 64 日目) 無機化率：0.03-0.35% (64 日目)	分解生成物として、ビスフェノール A に加え、TLC で 3 つのスポットが得られたがこれらは同定できなかった。シメチル-及びジエチル-TBBPA の可能性は除外された。	2A テストガイドラインに従って実施されていないが、EU のリスク評価で考慮されたデータ	Low	Low			
	ECHA, EURAR (底質) (嫌気性)	no guideline followed 一次分解度：～85% (被験物質濃度 100 mg/L, 30°C, 10 日目)	トリプロモビスフェノール A 及びジプロモビスフェノール A が生成 (GC-MS で暫定的に同定)。	2A テストガイドラインに従って実施されていないが、EU のリスク評価で考慮されたデータ	Low	Low			
	ECHA, EURAR (スラリー) (嫌気性)	no guideline followed 一次分解度：ほぼ完全に分解 (被験物質濃度 200-260 µM (109-140 mg/L), 55 日間) 分解半減期：25-30 日 (親化合物)	ビスフェノール A が生成。	2A テストガイドラインに従って実施されていないが、EU のリスク評価で考慮されたデータ	Low	Low			
■その他				個別情報の品質評価			情報の統合		
分類	ツール名 or 書誌情報等	結果	備考 (分解生成物等)	信頼性 ランク	関連性 ランク	妥当性 ランク	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性
QSAR									
類推									
実験データ (分解生成物)	ECHA, EURAR (土壌 4 種) (好気性→嫌気性)	OECD Guideline 307 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Soil) 約 20°C の好気的条件下で 30 日培養した後、嫌気的条件下で 5 か月培養した後に分解生成物として不明成分 5 物質 (TBBPA より極性が低いものが 2 物質、TBBPA と BPA の中間の極性を持つものが 3 物質) が検出されたことが報告されている。 分解生成物の定量はされておらず、マスバランスは確認されていない。		1B OECD TG で実施されたデータ	Low	Low	嫌気的生分解について、ビスフェノール A が生成したとの報告が複数ある。	情報の一部に欠落があるが、複数の一貫した証拠がある (Moderate)	分解生成物が定量されていない。 マスバランスも報告されていない。
	ECHA, EURAR (底質) (嫌気性)	被験物質濃度 50、100、200、400mg/L、温度・試験期間不明の条件で、中間生成物としてトリプロモビスフェノール A、2,2'-ジプロモビスフェノール A、モノプロモビスフェノール A が検出され、最終生成物はビスフェノール A であったと報告されている。		2A テストガイドラインに従って実施されていないが、EU のリスク評価で考慮されたデータ	Low	Low			
	ECHA, EURAR (底質) (嫌気性)	被験物質濃度 90 µM (~49 mg/L)、30°C、10 日間の試験条件で、ビスフェノール A が 70-80 µM 生成したと報告されている。		2A テストガイドラインに従って実施されていないが、EU のリスク評価で考慮されたデータ	Low	Low			

評価対象外、あるいは評価に用いないデータは灰色網掛けを行う。

図表-5 さらなる情報の統合結果

項目	分類毎の情報の統合 (図表-5 参照)				全ての分類の情報の統合			全ての情報の統合		
	分類	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性	情報の一貫性	証拠の強さ	不確実性
■ 易生分解性	QSAR (分解度)	易生分解性について「易生分解性ではない」で一貫性がある。一部の親物質が代謝を受けて変化物を生じる可能性を示唆する、一貫した予測が得られている。	(Q)SAR による複数の一貫した証拠がある (Moderate)	(Q)SAR による予測結果であり、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	易生分解性について「易生分解性ではない」という点で一貫性がある	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	分解生成物の情報がないほか、期間、被験物質濃度について実環境を反映しない可能性がある	易生分解性について「易生分解性ではない」という点で一貫性あり。	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	分解生成物の情報がないほか、易分解性については期間、被験物質濃度について実環境を反映しない可能性がある。シミュレーション試験ではマスバランスが確認されていない。
	類推									
	実験データ	易生分解性について、単一のデータのみがある	単一のデータのみであり、現在のマニュアル案では証拠の重み付けができない	試験条件 (培養期間、試験濃度等) について実環境を反映しない可能性がある						
■ シミュレーション	QSAR				好気性・嫌気性のいずれの条件においても無機化率が低いことで一貫性がある。一方で、一次分解に基づく分解半減期は数日～数十日の範囲でばらつきがある。	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	分解半減期が無機化ではなく一次分解に基づき算出されている。分解生成物が同定・定量されていない。マスバランスが確認されていない。一部は学術論文に掲載された情報であり、標準試験法に従っていない可能性がある。			
	類推									
	実験データ	淡水、底質、土壌、消化層汚泥を用いたガイドライン準拠試験のデータが得られているが、好気性・嫌気性のいずれの条件においても無機化率が低いことで一貫性がある。一方で、一次分解に基づく分解半減期は数日～数十日の範囲でばらつきがある。	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	分解半減期が無機化ではなく一次分解に基づき算出されている。分解生成物が同定・定量されていない。マスバランスが確認されていない。一部は学術論文に掲載された情報であり、標準試験法に従っていない可能性がある。						
■ その他 (分解生成物)	QSAR				嫌気性条件下で同定された分解生成物については一貫性がある。	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	好気性条件下の情報がない。分解生成物が定量されていない。マスバランスも報告されていない。			
	類推									
	実験データ	嫌気的生分解について、ビスフェノール A が生成したとの報告が複数ある。	情報の一部に欠落があるが複数の一貫した証拠がある (Moderate)	好気性条件下の情報がない。分解生成物が定量されていない。マスバランスも報告されていない。						

V.結論

■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：評価対象物質は易生分解性ではなく、化審法において「難分解性」と判断される。

主要な理由：評価対象物質について、国による既存化学物質の安全性点検において、OECD TG301C による易生分解性試験結果 1 件（評価対象物質濃度 100 mg/L における 14 日後 BOD 分解度 0.0%）が得られ、化審法における「難分解性」を示唆する結果であった。OECD TG307、308、309 試験によるシミュレーション試験結果は各 2 件得られ、無機化率は OECD TG307 試験で好気性条件下の土壌で 180 日後に得られた 17.2-21.4%の結果を除き、好気性又は嫌気性条件下の土壌、底質、水域のいずれにおいても 0～数%であった。一次分解度にはばらつきがあり、一次分解度に基づく分解半減期は好気性条件下で 5.3～84 日、嫌気性条件下で 24～30 日と算出された。分解生成物として、一部のシミュレーション試験において脱臭素化した分解生成物（トリ、ジ、モノプロモビスフェノール A 等）の生成が報告されているが定量的な情報は得られておらず、また嫌気性条件下でビスフェノール A の生成が複数報告されているが生成量は微量もしくは不明であり、いずれのシミュレーション試験においてもマスバランスは確認されていない。ビスフェノール A については、令和 4 年度の生分解性評価テストケースにおいて良分解性と結論されているが、今回の評価対象物質は易生分解性試験及びシミュレーション試験における無機化の程度が非常に低いこと、ビスフェノール A に至る中間体（脱臭素化した分解生成物）の生成速度・分解速度に関する情報が不足していることから、評価対象物質は「難分解性」とであると結論した。

評価の不確実性：低い

（一定の信頼性のある複数の分解性試験の結果を基に導き出した結論）

■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：評価対象物質、ビスフェノール A に至る分解中間体（トリ、ジ、モノプロモビスフェノール A 等の脱臭素化した化合物と推定）

主要な理由：複数のシミュレーション試験の結果において、評価対象物質の無機化率は0～数%と非常に低い。また、一部のシミュレーション試験において、ビスフェノール A に至る分解中間体（トリ、ジ、モノプロモビスフェノール A 等の脱臭素化した化合物）の生成を示唆する証拠がある。令和 4 年度の生分解性評価テストケースの結果から、ビスフェノール A まで分解が進めば最終的に無機化すると考えられるが、評価対象物質の無機化の程度が非常に低いため、実環境中でビスフェノール A まで分解される速度は非常に遅いと考えられる。よって、自然的作用により環境中に一定期間以上残留するのは評価対象物質とビスフェノール A に至る分解中間体（トリ、ジ、モノプロモビスフェノール A 等の脱臭素化した化合物）と結論した。

評価の不確実性：低い

（一定の信頼性のある複数の分解性試験の結果を基に導き出した結論）

	情報	出典
物質名	テトラブロモビスフェノール A	化学物質の環境リスク初期評価
METI番号	4-205	NITE-CHRIP
CAS番号	79-94-7	化学物質の環境リスク初期評価
分子量	543.9	化学物質の環境リスク初期評価
構造式	<chem>CC(C)(C1=CC(Br)=C(C(Br)=C1)O)C2=CC(Br)=C(C(Br)=C2)O</chem>	NITE-CHRIP
融点	180~184℃	化学物質の環境リスク初期評価 (Chemfinder)
沸点	316℃	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC MPBPWIN v1.40)
ハンリー定数	<0.1 Pa m ³ /mole (20-25℃)	EU RAR
蒸気圧	2.18×10 ⁻⁶ mmHg (25℃)(計算値)	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC MPBPWIN v1.40)
対水溶解度	0.001002 mg/L (25℃)(計算値)	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC WSKOWWIN v1.40)
logPow	7.20 (計算値)	化学物質の環境リスク初期評価 (SRC KOWWIN v1.66)
Koc	49726*	EU RAR
水中安定性	2つのフェノール性水酸基を有する。 pKa1=7.5、pKa2=8.5	EU RAR
用途情報	本物質の主な用途は難燃剤であり、プラスチック等に添加される。	化学物質の環境リスク初期評価 (化学工業日報社 (2001) 13901 の化学商品)
国内取扱量	本物質についてOECD に報告している生産量は1,000~10,000 t である。	化学物質の環境リスク初期評価

*log Koc=4.7。EU RARでは、このKocの値について、この物質の環境モデリングを容易にするためにのみ使用されるとの注釈が付されている。この値は、EUSESモデルにおけるKpsed = 7,368に相当する。EU RARでは、この物質の吸着は固相の有機炭素含有量のみ依存するものではないことが示唆されており、この方法を用いて導出した分配係数には不確実性があるとされている。

		試験条件																																
Aタグ	Bタグ	情報番号あるいは書誌情報	Data Source	Year	試験法名	Endpoint	GLP有無	Reliability	微生物由来	微生物濃度	微生物毒性	酸素の有無 (好気性/嫌気性)	試験温度	試験期間	被験物質濃度	被験物質純度	Reference Substance	回収率 (パラメータ)	回収率 (値)	一次分解度 (パラメータ)	一次分解度 (画分)	一次分解度 (画分)	Sampling time(何日目の一次分解度データか)	分解生成物	分解速度 (定数)	分解半減期	分解半減期 (タイプ)	分解機序	無機化率 (パラメータ)	無機化率 (値)	Sampling time(何日目の無機化データか)			
1	分解半減期	ガイドライン試験	Registration Dossier	001 Key/Expertimental result	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14760/5_3/3	study report	2019	OECD Guideline 309 (Aerobic Mineralisation in Surface Water - Simulation Biodegradation Test)	biodegradation in water: simulation testing on ultimate degradation in surface water	yes	1 (reliable without restriction)	natural water: freshwater (collected from: Tuckahoe Lake, Queen Anne MD)	Not reported	-	aerobic	12 ° C	90 d	15 µg/L	benzoic acid, sodium salt	Total recovery is for applied radioactivity *1	93.1%	radiochem. meas., parent	water	63.7%	90 d	not measured	-	29.2 d, parent	(pseudo-)first order (= half-life)	not be proposed	14C gas production	7.73% *2	90 d	
2	分解半減期	非ガイドライン試験	Registration Dossier	002 Key/Expertimental result	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14760/5_3/3?documentId=61803916-a690-4707-a89f-92a57af8acd8	study report	1989	Proposed TSCA Guidelines	biodegradation in water: sediment simulation testing	yes	2 (reliable with restrictions)	river water (collected from local spring-fed brook (Strows Folly Brook))	Not reported	-	aerobic	25 ± 2° C	56 d	10, 100, 1000 µg/L	96.00%	not specified	material (mass) balance	0.4% (water) 38.1% (sediment)	radiochem. meas., parent	entire system	>= 35.8 - <= 55.3	56 d	not measured	-	48 d (10 µg/L), parent 69 d (100 µg/L), parent 84 d (1000 µg/L), parent	% of applied radioactivity present as CO2	1.6% (10µg/L) 0.5% (100 µg/L) 2.1% (1000 µg/L)	56 d		
3	分解半減期	ガイドライン試験	Registration Dossier	003 Key/Expertimental result	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14760/5_3/3?documentId=61803916-a690-4707-a89f-92a57af8acd8	study report	2006	OECD Guideline 308 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems)	biodegradation in water: sediment simulation testing	yes	1 (reliable without restriction)	digested sludge (Municipal Wastewater Treatment Plant)	43.867g/L	-	anaerobic	35° C	>= 7 - <= 120 d	50 µg/L	99.60%	-	-	-	radiochem. meas., parent	The amount of 14C-TBBPA	87% (56 d) 98% (120 d)	56 d 120 d	TBBPA was transformed in the biotic sludge systems to four major products. Attempts to definitively identify the unknowns using the criteria of retention times and selected ion ratios were unsuccessful.	-	19 d, parent	-	Cumulative total from d7 - d120 of 14C-CO2 and 14C-CH3	1.10%	120 d	
4	分解半減期	ガイドライン試験	Registration Dossier	004 Key/Expertimental result	https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14760/5_3/3?documentId=61803916-a690-4707-a89f-92a57af8acd8	study report	2006	OECD Guideline 308 (Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems)	biodegradation in water: sediment simulation testing	yes	1 (reliable without restriction)	natural water / sediment (collected from the Turkey Creek (Talbot County, Maryland) or the Choptank River (Caroline County, Maryland))	[Turkey Creek] 100g sediment + 280mL water (small system) 650g sediment + 1750 mL water (large system) [Choptank River] 150g sediment + 280 mL water (small system) 540g sediment + 1100L water (large system)	-	-	anaerobic	18.6 to 20.2 ° C	102 d	50 µg/kg sediment dw	99.60%	-	material (mass) balance	2% (water) 62% (sediment)	radiochem. meas., parent	-	92.9 - 95.7%*	102 d	Background noise and an extremely low level of analytes precluded definitive identification of any of the unknowns, especially in sediment extracts.	-	28 d (Turkey Creek), parent 24 d (Choptank River), parent	-	Traps were sampled on days 14, 28, 42, 56, 77, 98, and 102. Total 14C-gasses were calculated as the sums of the "CO2" and "VOC" traps, and cumulative totals were also calculated. In both test systems, the "CO2" and "VOC" traps provided nearly equal contributions to the total 14C-gasses.	4.0% (Turkey Creek) 0.8% (Choptank River)	-

試験結果																																			
Aタグ	Bタグ	情報番号	Registration Dossier	Key/Experimental result	Interpretation of results	その他 (つづき)																													
1	分解半減期	ガイドライン試験	Registration Dossier	001 Key/Experimental result	Parent MME-TBBPA disappeared steadily from the Tuckahoe Lake water test system in this study.	<p>DT90 >90 days.</p> <p>*1 Extraction with water recovered 5.0% of available radioactivity, equivalent to 0.8% AR. Extraction with dimethylformamide recovered 18.7% of available radioactivity, or 3.0 %AR, and hexane recovered 1.4% of available radioactivity, or 0.2% AR. Although each solvent recovered additional fractions of radioactivity, the majority of the content (~75%) was still retained on the solids and filter, and none of the solvents recovered sufficient radioactivity for additional profiling of the test substance or metabolites. No further analyses were performed. The amount of non-extractable residue (NER) remaining on the filter media after filtration was typically <10% AR.</p> <p>*2 14C gas production (mineralization) was <10% applied radioactivity (7.73% day 90) and was not sufficient for determination of a mineralization rate.</p>																													
2	分解半減期	非ガイドライン試験	Registration Dossier	002 Key/Experimental result	TBBPA is susceptible to biodegradation in a sediment/water system under aerobic conditions using the procedures and methods employed in this study.	<p>VOLATILIZATION - % of the applied radioactivity present as volatile organics at end of study: <0.1%</p> <p>STERILE TREATMENTS (if used) - Transformation of the parent compound: 50.7% - Formation of transformation products: Not stated - Formation of extractable and non-extractable residues: Not stated - Volatilization: <0.1%</p> <p>RESULTS OF SUPPLEMENTARY EXPERIMENT (if any): (Tetrabromobisphenol A (TBBPA) determination of the effect on microorganisms in a natural sediment/water system following OECD Guideline 209 Tetrabromobisphenol A (TBBPA) showed no additional inhibitory effect on the activated natural sediment microflora after three hours of contact time, at concentrations of 10, 30 and 90, 270 and 810 ppb.</p> <p>Table: Results of Analyses of Different Phases Based on Total DPMs Applied to Each Set of Three Replicates</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Media</th> <th colspan="4">Percent of initial TBBPA dose at day 56</th> </tr> <tr> <th>10µg/L</th> <th>100µg/L</th> <th>1000µg/L</th> <th>Sterile control</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KOH traps</td> <td>1.6</td> <td>0.5</td> <td>2.1</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>Amberlite traps</td> <td>< 0.01</td> <td>< 0.01</td> <td>< 0.01</td> <td>< 0.01</td> </tr> <tr> <td>Aqueous</td> <td>< DL</td> <td>0.4</td> <td>0.4</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Sediment</td> <td>51.7</td> <td>26.3</td> <td>36.4</td> <td>49.3</td> </tr> </tbody> </table>	Media	Percent of initial TBBPA dose at day 56				10µg/L	100µg/L	1000µg/L	Sterile control	KOH traps	1.6	0.5	2.1	0.7	Amberlite traps	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	Aqueous	< DL	0.4	0.4	0.2	Sediment	51.7	26.3	36.4	49.3
Media	Percent of initial TBBPA dose at day 56																																		
	10µg/L	100µg/L	1000µg/L	Sterile control																															
KOH traps	1.6	0.5	2.1	0.7																															
Amberlite traps	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01																															
Aqueous	< DL	0.4	0.4	0.2																															
Sediment	51.7	26.3	36.4	49.3																															
3	分解半減期	ガイドライン試験	Registration Dossier	003 Key/Experimental result	TBBPA was immediately adsorbed to solids in both biotic and abiotic sludge systems. The DT50 and DT90 of TBBPA in biotic digester sludge systems were 19 and 68 days, respectively.	DT90 = 68 days																													
4	分解半減期	ガイドライン試験	Registration Dossier	004 Key/Experimental result	TBBPA was readily adsorbed to the 2 sediments in the first 14-day interval for both test systems.	<p>*Only 4.3 to 7.1% TBBPA remained in the total system at d 102.</p> <p>TRANSFORMATION RESULTS Transformation test chambers were sampled on days 0, 14, 28, 42, 56 and 102. Each processed test chamber yielded many samples and extracts. At the start of the test, 90% or more of the applied 14C was found in the water layers, and less than 5% in the sediment layers. By day 14, less than 50% of the 14C was found in the Turkey Creek water layer, approximately 39% was extracted from the sediment layer, and less than 3% remained in the sediment solids. Less than 40% of the 14C was found in the Choptank River water layer, approximately 34% was extracted from the sediment layer, and 11% remained in the sediment solids. Thereafter, the amount of 14C found in the water layers decreased slightly during the test, while the amount extracted from the sediments increased. The amount of "bound" 14C found in the sediment solids increased for Turkey Creek systems, but results were variable in the Choptank River systems. Distributions of 14C in mineralization test chambers at the end of the test were similar to the transformation chambers.</p> <p>CHARACTERIZATION OF THE DCM EXTRACTS FROM WATER LAYERS The DCM extracts were further analyzed using HPLC/UV/β-RAM to determine the relative distribution of radioactivity within each sample. The distribution of radioactivity in each sample was divided among various regions based on retention times. The percent radioactivity found in any region was multiplied by the percent of dosed radioactivity in each DCM extract. DCM extracts from water layers collected immediately after dosing showed TBBPA peak area percentages similar to the results from the TBBPA dosing solution. Very little transformation of TBBPA was observed at this interval. The DCM extracts from later intervals showed transformation of TBBPA. In Turkey Creek systems, the amount of 14C-TBBPA decreased from approximately 84% on day 0 to 37% by day 14 and 1% by day 102. In Choptank River systems, the amount of 14C-TBBPA decreased from approximately 91% on day 0 to 20% by day 14 and 1% by day 102.</p>																													
						<p>CHARACTERIZATION OF THE ACN EXTRACTS FROM SEDIMENTS The acetonitrile extracts were further analyzed using either HPLC or TLC to determine the relative distribution of radioactivity within each sample. The distribution of radioactivity in each sample was divided among the same regions used for the DCM extracts. The percent radioactivity found in any region was multiplied by the percent of dosed radioactivity in each ACN extract. ACN extracts from samples collected immediately after dosing were not analyzed, because they accounted for less than 5% of the dosed radioactivity. In Turkey Creek systems, the amount of 14C-TBBPA decreased from approximately 23% on day 14 to 6% by day 102. In Choptank River systems, the amount of 14C-TBBPA decreased from approximately 29% on day 14 to 4% by day 102.</p> <p>DISAPPEARANCE OF TBBPA The disappearance of TBBPA in the total test systems was calculated based on analyses of DCM extracts from the water layers and ACN extracts from the sediments. The amount of 14C remaining in the water layers and sediment solids (bound) were not considered in the totals. Regression analysis of the pattern of disappearance of TBBPA was performed using Microsoft Excel software. The data were modelled using a first-order decay equation (Y = A exp -kt) where A is the initial concentration, Y is the percent of dose at time t, and k1 is the first-order rate constant (time-1). Disappearance time at 50% (DT50) of TBBPA was calculated using the equation DT50 = ln 2/k1.</p>																													
						<p>Parent MME-TBBPA disappeared steadily from the Tuckahoe Lake water test system in this study. The DT50 was calculated to be 29.2 days and the DT90 is reported as >90 days, the duration of the study. Extractability (the amount of radioactivity recovered in the EtOAc extracts) decreased with incubation time over the course of the study. This was most likely attributable to the formation of polar metabolites that were retained in the aqueous phase from the extraction procedure. The amount of non-extractable residue (NER) remaining on the filter media after filtration was typically <10% AR. A single transformation product was observed at >10% AR in chromatographic analyses of live vessel study samples, and was observed eluting in chromatographic region-of-interest (ROI) 3, a polar region prior to the test substance. This product was present at 17.1% AR on Day 90, showed no pattern of decline, and the DT50 and DT90 are both reported as >90 days, the duration of the study. Due to insufficient concentration of this material in the analytical samples and resultant lack of instrumental response, a degradation pathway could not be proposed. 14C gas production was insufficient to determine a rate of mineralization, and the T50 for ultimate degradation is reported as >90 days, the duration of the study. Data from sterile vessels indicated that in the absence of biological activity, recovery of parent material was quantifiable, and that the degradation observed in the live vessels was due to biological processes. This study was performed at 12 °C as requested by ECHA in the DECISION ON SUBSTANCE EVALUATION' letter. In the study a single transformation product was observed at >10% AR in chromatographic analyses of live vessel. Nevertheless, due to insufficient concentration of this material in the analytical samples and resultant lack of instrumental response, identification and a degradation pathway could not be proposed. Thus, additional study was performed at higher concentration (75 µg/L) and higher temperature (20 °C). Performance of the additional study is in line with the DECISION ON SUBSTANCE EVALUATION' letter: "In order to increase the analytical capabilities to identify/characterise and quantify the major transformation products it is acceptable if higher concentrations of test substance are used in the degradation pathway study in accordance with OECD TG paragraph 5. This part of the study may be performed at 20° C." (pp. 29-30)</p>																													

Aタグ	Bタグ	情報番号	Executive summary (評価書等に記載された要約)	Executive summary (評価書等に記載された要約) (つづき)
1	分解半減期 ガイドライン試験	Registration Dossier 001 Key/Experimental result	Parent MME-TBBPA disappeared steadily from the Tuckahoe Lake water test system in this study. The DT50 was calculated to be 29.2 days and the DT90 is reported as >90 days, the duration of the study. Due to insufficient concentration of this material in the analytical samples and resultant lack of instrumental response, identification of degradation products and a degradation pathway could not be proposed.	
2	分解半減期 非ガイドライン試験	Registration Dossier 002 Key/Experimental result	The biodegradability of 14C-tetrabromobisphenol A (TBBPA) was tested under aerobic conditions in a sediment/water microbial test system using natural river sediment and water. The test conditions were pH 5.5, field moisture capacity 15.9%, temperature 24 -25 degrees C, and a composition of the soil (6.8% Carbon) was 92% sand, 6% silt and 2% clay. Results from a 56 day aerobic test regime showed biodegradation of TBBPA occurred in all tested concentrations, 10 ug/L, 100 ug/L, and 1000 ug/L, as determined by high performance liquid chromatography (HPLC) employing radiometric detection. Half-lives calculated for TBBPA in the sediment/water microbial test systems ranged between 48 at the concentration of 10 ug/L and 84 days at a concentration of 1000 ug/L. The half life in sterile system was extrapolated to be 1300 days, indicating that the degradation observed in the biotic test systems was due to microbial degradation rather than physical processes. However, only a limited amount (up to 2.6% after 56 days) was recovered in the CO2 traps, indicating partial biodegradation to CO2. Filtered water contained less than 5% of the applied radioactivity. TBBPA and its biodegradation products were recovered from the sediment and particulate phase of the test system. The amounts of radioactivity observed to be remaining in the sediment at test termination were 44.7%, 64.2%, and 60.8% in the 10, 100, and 1000 ug/L treatments, respectively.	
3	分解半減期 ガイドライン試験	Registration Dossier 003 Key/Experimental result	<p>Anaerobic digester sludge was collected from a municipal wastewater treatment plant. The digester sludge was used to prepare various test vessels containing both biotic and abiotic systems. Each test vessel contained 100 milliliters (mL) of either live or sterile digester sludge, plus 100 mL of a mineral salts solution. The test vessels were dosed at a nominal concentration of 50 µg of 14C-TBBPA per liter, and incubated at approximately 35° C for up to 120 days. The study was originally planned for 56 d but was extended to 120 d. Sludge is typically retained in sewage treatment plants' anaerobic digestors for 28 - 40 d.</p> <p>Parallel sets of the dosed systems were established for separate evaluations of mineralization and transformation of 14C-TBBPA. The mineralization system monitored the production of 14-CO2 and 14-CH4 (including volatilized radiolabelled material). Four test vessels were prepared to evaluate mineralization - 2 using live (biotic) anaerobic digester sludge and 2 using sterile (abiotic) anaerobic digester sludge. The vessels were connected to the mineralization trapping apparatus to monitor for formation of 14C-gasses. Traps were analyzed at 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112 and 120 d. At the end of the test (120 d), the mineralization vessels were analyzed along with the transformation vessels.</p> <p>Twenty-eight test vessels were prepared to evaluate the transformation of 14C-TBBPA at various intervals during the study. Fourteen test vessels were prepared using live (biotic) anaerobic digester sludge, and fourteen were prepared using sterile (abiotic) anaerobic digester sludge. Two test vessels from each system, biotic and abiotic, were analyzed at intervals of 0, 7, 14, 28, 42 and 56 days and two biotic test vessels were analyzed on day 120.</p> <p>TBBPA was immediately adsorbed to solids in both biotic and abiotic sludge systems. The adsorbed TBBPA and its transformation products were extractable using acetonitrile, and <10% of the total 14-C-applied was bound to the solids throughout the study period. Less than 2% of the total 14C-applied was recovered in the mineralization traps.</p>	<p>The radioactive mass balance (% 14 C-dose) for the biotic sludge systems on d120 follows:</p> <p>Transformation Chambers Water layer 13.2%; Sludge Extract 78.2%; Sludge Solids 2%; Total Gasses 1.1%; Material Balance 96.6%</p> <p>Mineralization Chambers Water layer 19.1%; Sludge Extract 85.0%; Sludge Solids 5.6%; Total Gasses 1.1%; Material Balance 110.8%</p> <p>The radioactive mass balance (% 14 C-dose) for the abiotic sludge systems on d120 follows:</p> <p>Transformation Chambers Water layer 3.8%; Sludge Extract 9.2%; Sludge Solids 9%; Total Gasses 0.2%; Material Balance 103.1%</p> <p>Mineralization Chambers Water layer 9.9%; Sludge Extract 85.8%; Sludge Solids 7.2%; Total Gasses 0.9%; Material Balance 103.7%</p> <p>TBBPA was transformed in the biotic sludge systems to four major products. Attempts to definitively identify the unknowns using the criteria of retention times and selected ion ratios were unsuccessful. Authentic reference standards used in this attempt were bisphenol A (BPA), monobromobisphenol A (mBPA), dibromobisphenol A (dBPA), tribromobisphenol A (TBPA), tetrabromobisphenol A (TBBPA), monomethyl-TBBPA, and dimethyl-TBBPA. Digester sludge extracts contained unknown products with 14 C-activity that did not approximate any of the reference standards in terms of retention time and ion ratio. Some of the extracts contained products with retention times of close similarity to one or more of the reference standards. A couple of the extracts contained at least one peak whose retention time and ion ratio were of close similarity to one or more of the reference standards. Background noise and the extremely low level of analyte precluded definitive identification of any of the unknowns (table below). TBBPA was not transformed in the abiotic sludge; approximately 16% of the dose 14 C-activity was associated with one transformation product at 120 d.</p>
4	分解半減期 ガイドライン試験	Registration Dossier 004 Key/Experimental result	<p>The objective of the study was to assess the anaerobic transformation of (14C)tetrabromobisphenol-A in freshwater aquatic-sediment systems. Anaerobic sediments and waters were collected from two freshwater sources, Turkey Creek and Choptank River, and used to prepare various test chambers. Each test chamber was filled with a sediment layer to a depth of approximately 2.5 cm, and an overlying water layer of approximately 9 cm. The test chambers were dosed at a nominal concentration of 50 µg of 14CTBBPA per kg of dry sediment, and incubated at approximately 20° C. Test chambers were collected on days 0, 14, 28, 42, 56 and 102. Analysis was performed via HPLC/UV detector/Beta-RAM radiometric detector. Untreated sediments contained no detectable TBBPA at the start of the study. TBBPA was readily adsorbed to the sediments in the first 14-day interval for both test systems. For example, at the start of the test 90% or more of the applied 14C was found in the water layers, and < 5% in the sediment. By day 14, <50% of the 14C was found in the Turkey Creek water layer, approximately 39% was extracted from the sediment and <3% remained in the solids.</p> <p>The DT50 values for the Turkey Creek and Choptank River water layers were 16 and 14 days, respectively. While 24%-28% of the 14C remained in the water layers at the end of the test, only about 1% 14C-TBBPA remained, and the rest was divided among at least 6 distinct chromatographic regions. The DT50 values for the Turkey Creek and Choptank River sediment layers were 42 and 28 days, respectively. The sediment layers contained 42%-45% of the 14C on day 14, and 23%-29% was 14C-TBBPA. The sediment layers contained 69%-60% of the 14C at the end of the test however, only 6%-4% was 14C-TBBPA, and the rest was divided among at least 3 distinct chromatographic regions.</p> <p>The DT50 values for TBBPA in the whole test systems for Turkey Creek and Choptank River were 28 and 24 days, respectively. Very little mineralization was observed in either test system.</p>	<p>As an addendum to the degradation study, further analyses of sample extracts were performed using HPLC/MS and HPLC/MS/MS in an attempt to definitively identify degradants. Two criteria were used: a) retention time of the unknown matching that of the reference standard, and b) selected ion ratio in the retention-time-matched peak of the unknown corresponds to that of reference standard. Retention times and ion ratios of the unknown metabolites did not match that of the reference standards for tribromobisphenol A, dibromobisphenol A, monobromobisphenol A, or bisphenol A. The low starting concentration (50 µg/kg sediment dw) made positive identification of degradants challenging. The complex nature of the sediment and water soluble components further complicated identification efforts. The baseline noise in the concentrated extracts was orders of magnitude higher than the noise in the standard chromatogram and in some instances higher than the maximum response of the components in the composite standard. The small amount of extract did not allow development of a cleanup procedure or to evaluate recovery. Background noise and extremely low level of analytes precluded definitive identification of any of the unknowns, especially in sediment extracts.</p>

区分	評価対象物質 既存	類似物質1 既存	信頼性評価項目	信頼性	信頼性ランク	関連性評価項目	関連性	関連性ランク
化学物質名	2,6-dibromo-4-[2-[3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl]propan-2-yl]phenol	2-[2,6-dibromo-4-[2-[3,5-dibromo-4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]propan-2-yl]phenoxy]ethanol						
化審法関連番号	4-205	4-218						
CAS RN® (参考)	79-94-7	4162-45-2						
	301C: BOD: 0 % (14日) GC: 0.7 % (14日)	301C: BOD: 3 % (28日) HPLC: 0 % (28日)	①要件を満たすか? ②内挿か? ③過去に化審法で審議済みの他の類似物質で同様の傾向が得られているか? ④妥当性のあるQSAR(Catalogic or biowin)において類似の結果か?	構造類似性があると判断され、参照物質のデータが「2A」以上の結果に基づく類推結果	2B	類推できるエンドポイントは評価において適切か?	類推できるエンドポイントは評価において適切 ※情報の一部に欠落がある(水中安定性等)	Mid
QSAR: 易生分解性(分解度)	CATALOGIC 301C (Catalogic v6.13.1)	BOD: 9 % 親物質残留率: 53.6 %	BOD: 21 % 親物質残留率: 0.00000001 %		2C			Mid
	CATALOGIC kinetic 301F (Catalogic v6.13.1)	BOD: 14 % 親物質残留率: 0.000001454 %	BOD: 32 % 親物質残留率: 0 %		2C			Mid
	CATALOGIC kinetic 301B (Catalogic v6.13.1)	BOD: 2.55 % 親物質残留率: 0.000001454 %	BOD: 20.1 % 親物質残留率: 0 %		2C			Mid
	CATALOGIC Abiotic 301C (Catalogic v6.13.1)	親物質残留率: 100 %	親物質残留率: 59.94 %		2C			Mid
QSAR: 易生分解性(定性)	Danish QSAR Database	Not Ready Biodegradability POS=Not Ready			2C			Mid
	BIOWIN5 (BIOWIN v4.10)	難分解性 0.0218	難分解性 0.3421		2C			Mid
	BIOWIN6 (BIOWIN v4.10)	難分解性 0.0039	難分解性 0.0145		2C			Mid
	VEGA [Ready Biodegradability Mode]	NON Readily Biodegradable No. alerts for non RB: 2 No. alerts for possible non RB: 3 No. alerts for RB: 0 No. alerts for possible RB: 0 Structural Alerts: Non RB alert no. 12: ((1-phenylethyl)benzene); Non RB alert no. 30: (bromobenzene); Possible non RB alert no. 1: (benzylbenzene); Possible non RB alert no. 4: (bromine); Possible non RB alert no. 11: (halogenated ring structure)		①OECD原則に基づくモデル検証が行われているか? 行われていない場合、アルゴリズム、パラメータが適切か? ②統計モデルの場合、r2>=0.7、q2>=0.5あるいはs<0.3か? 分類モデルの場合、Cooper統計による適合度が得られるか? ③モデルの適用範囲内の予測か? ④トレーニングデータセットあるいは検証データセット内にある構造類似物質における予測値と実測値の結果が一致するか?		2C	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?	
QSAR: 生分解速度/半減期	BIOWIN3 (BIOWIN v4.10)	1.3539 Recalcitrant	1.2501 Recalcitrant		2C			Mid
	BIOWIN4 (BIOWIN v4.10)	2.3750 Weeks-Months	2.5816 Weeks-Months		2C			Mid
	BIOHWIN (BIOWIN v4.10)	予測不可 (C,H,S以外の原子を含むため)	予測不可 (C,H,S以外の原子を含むため)		-			-
	VEGA [Persistence in sediment Mode]	49 days (Predicted value)			2C			Mid
	VEGA [Persistence in soil Mode]	6 days (Experimental value) 5 days (Predicted value; LOW reliability)			2C			Mid
	VEGA [Persistence in water Mode]	4 days (Predicted value)			2C			Mid
QSAR: 難分解性	BIOWIN7 (BIOWIN v4.10)	難分解性 0.1224	易分解性 0.6865		2C			Mid

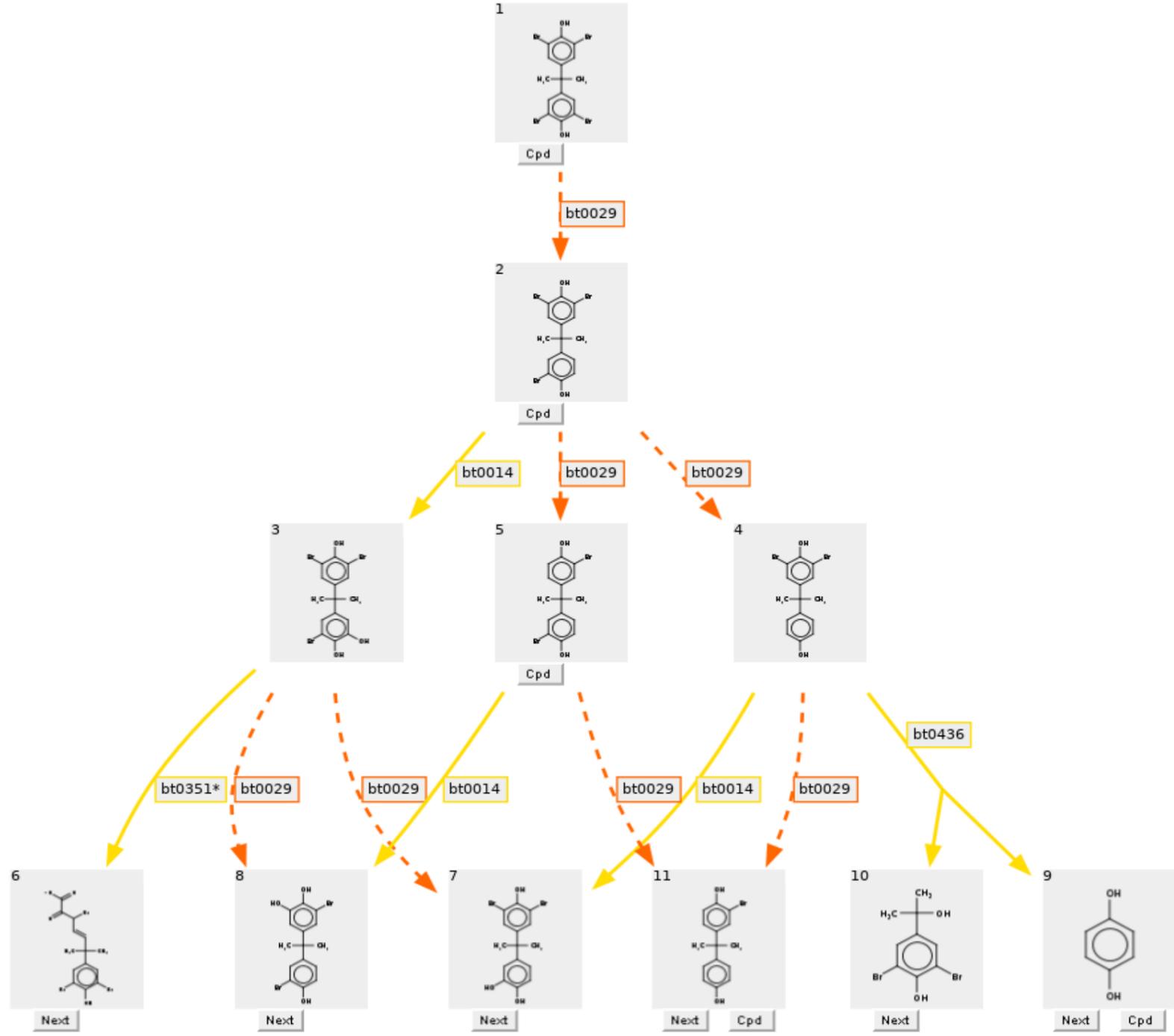
EAWAG-BBD Pathway Prediction System

モデル	EAWAG-BBD Pathway Prediction System	
検索条件	Show Biotransformations:	Aerobic
	Show Levels:	6
	Show Products in a Level:	10
	Show Products containing "C":	3+

代謝経路
代謝生成物

評価対象物質

Very likely Likely Neutral



* Predicted products not shown at level 4 (12 products). No more than 10 products are allowed to continue the prediction.

令和 5 年度版

**化審法における分解性評価のための
Weight of Evidence の実施マニュアル
(案)**

=生分解性について=

目次

I. はじめに	6
1. 本マニュアル（案）の位置付け	6
1.1. 序文	6
1.2. 本マニュアル（案）の対象	7
2. 本マニュアルにおける評価の流れ	8
II. 化審法における分解性評価の目的	9
III. 情報収集	10
1. 分解性評価に関連して収集する情報	10
2. 評価に利用できる情報の種類	11
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	13
3.1. キーワード検索	14
4. 類推あるいは予測による情報収集	16
4.1. 構造類似物質のデータによる類推	16
4.2. (Q)SAR やデータベースに基づく予測	19
IV. 個別情報の品質評価について	21
1. 情報の品質評価項目	21
1.1. 信頼性評価	23
1.2. 関連性評価	24
1.3. 妥当性評価	25
2. 個別情報の品質評価における留意点	27
2.1. 実測データの品質評価における留意点	27
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	32
2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点	33
V. 情報の統合と不確実性解析	35
1. 複数の証拠の組合せによる評価の概要	35
1.1. 情報の統合	35
1.2. 情報の統合の際の留意点	38
1.3. 不確実性評価	41

2. 評価の結論について.....	42
2.1. 評価目的に対する結論	42
2.2. 評価結果の要約について	52
2.3. 結論を得るために必要な情報がない場合	52
添付資料	54
添付資料 1：用語集	54
添付資料 2：生分解性に関わる主なガイドライン試験の概要	56
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	58
添付資料 4：(Q)SAR による予測の評価用チェックリスト	62
参考資料	63

初版マニュアル案からの改定箇所

項目	◆ 内容	Status
I. 1.1 序文	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 新規追加 ◆ 専門家コメントに基づき、分解性評価におけるスタンスを示すための文書を追加 	令和 5 年度修正
I. 1.2 本マニュアル(案)の対象	◆ 序文修正に伴う変更	令和 5 年度修正
図表-2	◆ (Q)SAR による予測の品質評価部分の修正	令和 5 年度修正
図表-6	◆ 情報源重複に伴う情報源の修正等	令和 4 及び 5 年度修正
III. 3.1 (2) 検索条件	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Synonym 検索を行う情報源の変更 ◆ (ECHA 登録情報、PubChem 及び J-CHECK に変更) 	令和 4 年度修正
III. 4.1. 構造類似物質のデータによる類推	◆ 従来の要件以外にも類推が可能な場合がある旨の加筆	令和 5 年度修正
図表-11	◆ (Q)SAR モデルの科学的妥当性が「3」となったモデルの削除	令和 4 年度修正
IV. 1. 情報の品質評価項目	◆ (Q)SAR の予測結果の評価に QAF を用いることになったことに伴う修正	令和 5 年度修正
図表-13	◆ 信頼性及び関連性の違いの明確化	令和 4 年度修正
図表-14	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 作業性向上のため、品質評価の流れ図の追加 ◆ (Q)SAR の予測結果の評価に QAF を用いることになったことに伴う修正 	令和 4 年度修正 令和 5 年度修正
IV.1.1 信頼性評価	◆ 海外評価機関による品質評価結果がある場合の対応の加筆	令和 4 年度修正
図表-15	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 類推を行う要件が満たせず評価しない場合を追加 ◆ (Q)SAR の予測結果の評価に QAF を用いることになったことに伴い、(Q)SAR に関する信頼性ランクを削除 	令和 4 年度修正 令和 5 年度修正

IV.1.2 関連性評価 (図表-1a 及び図表-2b を含む)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 実験データについての関連性評価に関わる項目の変更 ◆ 構造類似物質による類推データの関連性ランクの付与方法の加筆 	令和 5 年度修正 令和 5 年度修正
IV.1.3 妥当性評価	<ul style="list-style-type: none"> ◆ (Q)SAR の予測結果の評価に QAF を用いることになったことに伴う修正 ◆ 専門家による妥当性ランク確認の加筆 ◆ 海外評価機関による品質評価結果がある場合の対応の加筆 	令和 5 年度修正 令和 5 年度修正 令和 5 年度修正
図表-17	◆ (Q)SAR の予測結果の評価に QAF を用いることになったことに伴う修正	令和 5 年度修正
IV. 2.1. 実測データの品質評価における留意点	◆ TG306 に関する誤記修正	令和 5 年度修正
本質的分解性試験	◆ TG302C による現行評価の考え方を加筆	令和 5 年度修正
IV. 2.1.(2)シミュレーション試験移管する留意点	◆ 濃度設定の重要性に関する加筆	令和 5 年度修正
IV. 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	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 「評価できない」の追加 ◆ ケースバイケースで条件に合致しない場合の類推の受け入れに関する加筆 	令和 4 年度修正 令和 5 年度修正
IV. 2.3 (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点	<ul style="list-style-type: none"> ◆ (Q)SAR の予測結果の評価に QAF を用いることに伴い、以下を修正 <ul style="list-style-type: none"> - 構成 - 信頼性評価、関連性評価部分の記載の修正 - 留意点に関わる記載の修正 	令和 5 年度修正
図表-23	◆ 情報統合段階の図を追加	令和 4 年度修正
図表-24	◆ ・妥当性ランク Mid”の追加	令和 5 年度修正
図表-25	◆ 「自然的作用による化学的变化を生じにくい」への該当性に関する図表の追加	令和 5 年度修正

I. はじめに

1. 本マニュアル（案）の位置付け

1.1. 序文

化審法においては、「自然的作用による化学的変化」、つまり一般に、「分解性」と言われる性状を評価する必要があり、これは自然環境における化学物質の分解の可能性（逐条解説より）を評価することを意味する[1]。

従来の化審法における分解性評価では、環境中で完全に分解される物質をスクリーニングする易生分解性試験（OECD テストガイドライン 301C、301F 相当）が主に採用され、その試験成績に基づき良分解性／難分解性の判定がなされている。しかし、化審法の易生分解性試験における試験濃度（通常 100 mg/L）では微生物毒性の影響を受けやすく、難水溶性物質の場合は試験液に溶解しないため生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）が低下するなど、自然環境における化学物質の分解性（残留性）を精緻に評価する場面においては適さない可能性がある。

本マニュアル案は、既存化学物質の評価への適用を想定し、自然的作用により環境中に一定期間以上残留する（自然環境中において容易に分解しない）性状をより精緻に評価する場面において、化審法で主に採用されている試験法に加えて、分解性に関する多様な情報（類似物質に関する知見、(Q)SAR による予測結果、他の生分解性試験データ等）を用いて総合的に評価することを目的とする。

1.2. 本マニュアル（案）の対象

化学物質の環境中における分解は、非生物学的分解と微生物による生物学的分解（以下、生分解とする）とに分けられる。さらに非生物学的分解は光分解、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 [2]。

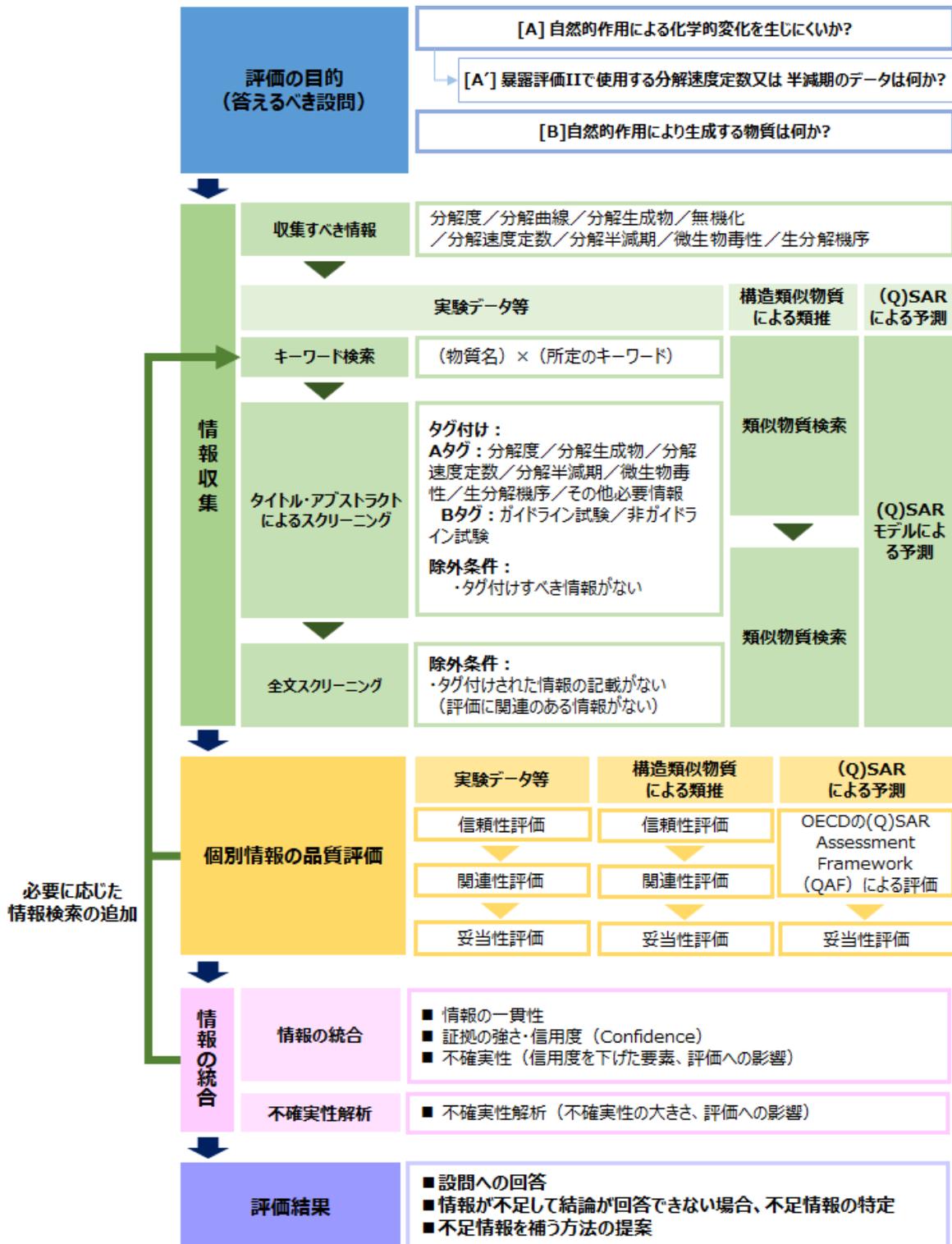
図表-1 分解性の評価項目及び本マニュアルの対象

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とする。
- ・我が国の自然環境は多様であり、日本の現実の環境全てを反映して評価することは現実的ではなく、ある程度評価対象とする環境を想定する必要がある。具体的には、水域（河川、湖沼、海域）、土壌、底質、大気を想定する。ただし、現段階では、評価のための確立された試験法がないこと等から大気中での分解性は本マニュアル（案）のスコープ外とする。
- ・本マニュアル（案）は、図表-1における生分解性の評価を中心とし、非生物学的分解性は対象外とする。また、現段階では、単一成分の有機化合物を評価対象とする（単一成分以外の反応生成物やUVCB物質等は対象外）。
- ・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。

2. 本マニュアルにおける評価の流れ

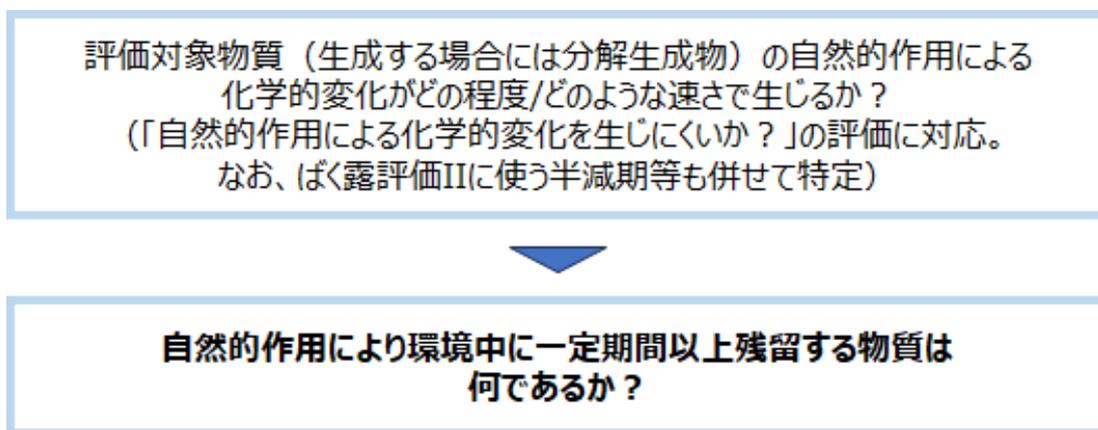
本マニュアルにおける評価の流れを図表-2 に示す。



図表-2 本マニュアルにおける評価の流れ

II.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「自然的作用による化学的变化を生じにくいⁱ⁾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

i) 化審法の逐条解説によると「化学的变化を生じにくい」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。「化学的变化を生じにくい」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。

III.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[3、4]。

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 ⁱⁱ 等の計算 - QSAR 等への入力	#1
用途情報	一般	○	- 暴露量の推定[4]	#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 [4]	○(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	#1
光分解性/光変換	UV スペクトル	—	- 分解速度	
	OH ラジカルとの反応性		- 分解半減期	
	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	
本質的分解性	—	—	- 分解生成物	
シミュレーション試験	—	—	- 分解速度	
野外実験データ	—	—	- 分解半減期	

ⁱⁱ ThOD : 理論的酸素要求量 (Theoretical Oxygen 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	
その他の試験	嫌氣的分解性	—	—	
	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[4]	
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

評価に利用できる情報の種類		情報源の種類
(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）	① 化審法におけるデータ ⁱⁱⁱ	・実験データ ・フィールドデータ ・モニタリングデータ
	② 上記①以外のガイドライン試験によるデータ	
	③ ガイドライン以外のデータ	
(2) 評価対象物質の予測データ	① 構造類似物質による類推	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
	② (Q)SARによる予測予測	

図表-5 に示す情報源の種類「b.」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[5]」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 [2]」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。

ⁱⁱⁱ 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 [5]。

**図表-6「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 [5]」
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 [2]」における分解性情報を得るための情報源の例***

＜国内の情報源＞

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. Japan チャレンジプログラム
3. 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）
4. （独）製品評価技術基盤機構：「化学物質の初期リスク評価書」
5. （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」
6. 環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価」

＜海外の情報源＞（アルファベット順）

7. ATSDR（米国毒性物質疾病登録局）：「Toxicological Profile」
8. Biocatalysis/ Biodegradation Database（無償）<http://eawag-bbd.ethz.ch/> [4]
9. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 90th, CRC-Press, 2009
10. EU ECHA (European Chemicals Agency): Information on Registered Substances
11. Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15th, John Wiley & Sons, 2007
12. NIST Chemistry WebBook
13. Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals
14. Handbook of Environmental Fate and Exposure
15. Handbook of Environmental Degradation Rates
16. Illustrated Handbooks of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic
259 Chemicals, CRC-Press, 1997
17. Lange's Handbook of Chemistry, McGraw-Hill, 2005
18. The Merck Index, 14th Ed, Merck & Co, 2006
19. OECD QSAR Application Toolbox
20. OECD : SIDS Initial Assessment Report
21. PubChem (Hazardous Substances Data Bank (HSDB)が包含されている)
22. Sigma-Aldrich 試薬カタログ
23. SRC PhysProp Database, Syracuse Research Corporation, 2009
24. US/HPV チャレンジプログラム
25. WHO/IPCS : 「環境保健クライテリア(EHC)」
26. WHO/IPCS : 「国際簡潔評価文書(CICAD)」

*:「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】（2014）」には調査対象とする情報源に IUCLID が含まれているが、現在、IUCLID の情報は ECHA から取得できるため、IUCLID を情報源から除外した。

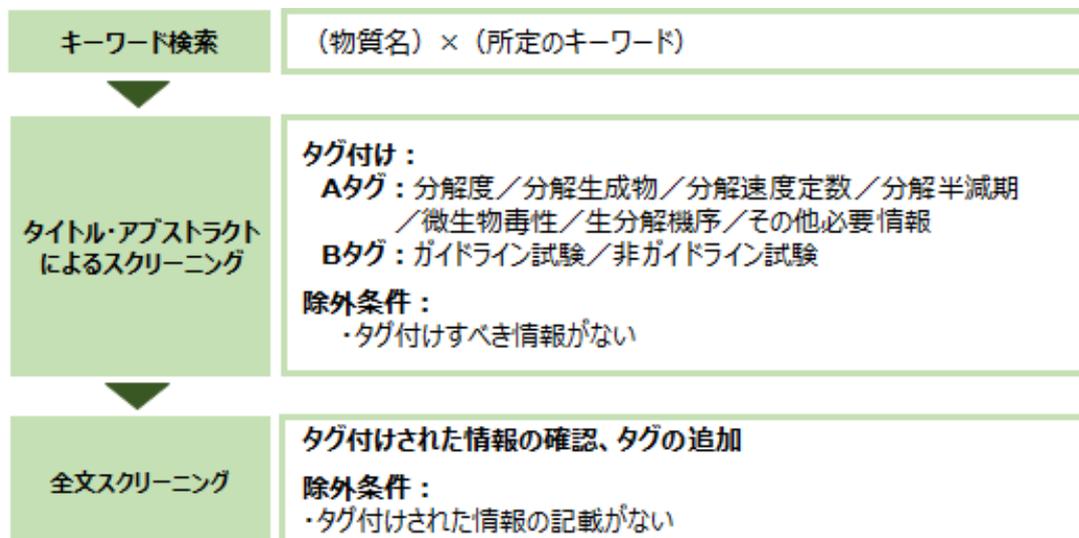
3. 実験データ等に関する文献データベースによる情報収集

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（3.1(2)参照）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収集対象となる情報にタグ付けを行う〔6〕。タグ付けは、情報の内容に関する A タグ（分解度、分解生成物、分解速度定数、分解半減期、微生物毒性、生分解機序あるいはその他の必要情報）及びガイドライン試験か否かに関する B タグを付与する。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、収集対象となる追加の情報が見出された場合、必要に応じてタグ付けを行う。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

3.1. 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	含まれる内容	使用が明記されているガイド等
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	[7]
Current Contents Connect (https://clarivate.com/ja/solutions/current-contents-connect/)	学術情報源の速報ツール	[7]
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	[7]
PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)		[7]
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	[7]
Web of Science Core Collection ^{iv}		[7]
農業抄録及び評価書等 (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業の農業抄録及び評価書	—

(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。

図表-9 文献データベースの検索条件

物質名に関する語句[7]	<ul style="list-style-type: none"> ● 評価対象物質の CAS No.を用いて、ECHA 登録情報、PubChem 及び J-CHECK による 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[7]	例：“biodegradability” OR “biodegradation” OR “bioisomerization” OR “biotransformation” OR “dechlorination” OR “degradation” OR “dehalogenation” OR “fate” OR “persistence” OR “sediment” OR “sludge” OR

^{iv} 含まれている情報：<https://clarivate.com/ja/solutions/web-of-science/>

	<p>“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 “removed” OR “removes”)</p>
検索期間	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。

(3) 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 [8]。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 モデルの構築に使用された物質群^Y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) 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思われるデータベース/ツールの例を図表-10 に示す。

図表-10 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 テストガイドライン（TG）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し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、これらのツールによる検索において実験データを有する構造類似物質が得られない場合に利用するものとする。

^Y 予測に用いた(Q)SAR 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。

図表-10 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 ^{vi} (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-iri.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

(2) 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、構造類似物質の情報収集を行う。また、必要に応じて「3. 実験データ

^{vi} <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>

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。

(3) 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-11 データマトリクスを作成する。

図表-11 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) 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 [9]。

- 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	×	物理化学的性状による要因
<ul style="list-style-type: none"> ・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 		<ul style="list-style-type: none"> ・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）

ただし、十分に考察され、専門家による了解が得られた場合には、上記に該当しない場合でも類推が可能な場合がある（「IV.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」参照）。

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 [9]。

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-12 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-12 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[10]。

図表-12 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	<ul style="list-style-type: none"> ● CATALOGIC 301C (BOD) ● CATALOGIC kinetic 301F (BOD) 	有償
易生分解性の予測	<ul style="list-style-type: none"> ● BIOWIN 5 (OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく) ● BIOWIN 6 (OECD TG301C Modified MITI (I)に基づく) 	無償
分解生成物の予測	<ul style="list-style-type: none"> ● CATALOGIC 301C ● CATALOGIC Abiotic 301C 	有償
	<ul style="list-style-type: none"> ● EAWAG-BBD Pathway Prediction System ● OECD QSAR Toolbox [Microbial metabolism simulator] 	無償
分解経路の予測	<ul style="list-style-type: none"> ● CATALOGIC 301C 	有償
	<ul style="list-style-type: none"> ● EAWAG-Pathway Prediction System ● EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database [11] ● OECD QSAR Application Toolbox ● KEGG PathPred 	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 [11]。

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) [12] 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 [13]。

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との報告がある [14]。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[15, 16]、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。

IV. 個別情報の品質評価について

1. 情報の品質評価項目

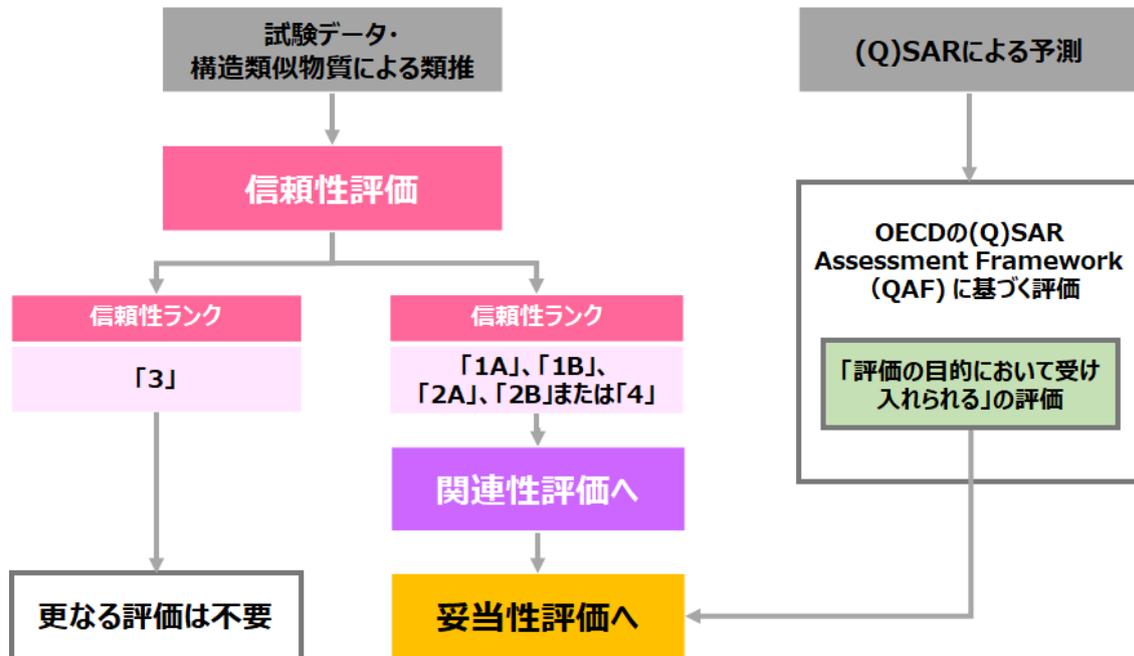
Klimisch (1997) らは、系統的なデータ品質の評価のために、「信頼性」、「関連性」及び「妥当性」の3つの要素を提案した[17]。本マニュアルにおけるこれらの要素の評価内容を図表-13に示す。

情報の品質評価に関して、試験データ及び構造類似物質による類推については、「信頼性」及び「関連性」の評価結果に基づき、「妥当性」の評価を実施するものとする。(Q)SARによる予測の品質評価については、後述する「2.3. (Q)SARモデルによる予測の品質評価における留意点」に示す方法を利用することで「信頼性」及び「関連性」の評価が可能であることから、個別の「信頼性」及び「関連性」の評価は行わず、「妥当性」の評価のみを実施する。

図表-13 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进行评估する [2]。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とし[2]、ハザード特定やリスクキャラクタリゼーションにどの程度適切かを評価する。 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	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。 <div data-bbox="670 1545 1037 1769" style="text-align: center;"> <p>信頼性 Reliability 妥当性 Adequacy 関連性 Relevance</p> </div> 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。

図表-14 に個別情報の品質評価の流れを示す。图中的信頼性ランク及び関連性ランクについては、それぞれ「IV.1.1. 信頼性評価」及び「IV.1.2. 関連性評価」を参照されたい。



図表-14 個別情報の品質評価の流れ

1.1. 信頼性評価

信頼性ランク及び信頼性の考え方を図表-15 に示す。

試験データに関する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】[5]」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。ただし、海外評価機関等による評価において、当該試験データの品質評価が行われ、ランクが付与されている場合、その結果も考慮する。

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」についての評価の詳細は「IV.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」を参照されたい。

図表-15 信頼性ランク及び信頼性の考え方

信頼性ランク		適用するデータの種類		信頼性の考え方
		試験データ	類推	
信頼性あり	1A	○		<ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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	○		<ul style="list-style-type: none"> 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	○		<ul style="list-style-type: none"> 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		○	<ul style="list-style-type: none"> 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（詳細は「IV.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）
信頼性なし (使用不可)	3*	○	○	<ul style="list-style-type: none"> 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	4	○	○	<ul style="list-style-type: none"> 試験条件及び情報源等が不明な測定データ 構造類似物質による類推を行うための知見が得られない場合（化審法においては特定の要件を満たした場合にのみ評価を行うこととしているため）、専門家により構造類似物質による類推を行うための知見が得られないと判断された場合

*信頼性ランクが「3（信頼性なし）」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

関連性評価では、実験データ及び構造類似物質による類推のそれぞれについて図表-16 a 及び図表-16 b に示す項目に基づき、関連性ランクを付与する。なお、構造類似物質による類推に関する関連性ランクは専門家判断に基づき付与する。

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-16a 実験データについての関連性評価に関わる項目*

内容	関連性ランク
■ 下記の「最低限の要件」を満たしていない	Not appropriate
■ 最低限の要件 <ul style="list-style-type: none"> □ じゅん化されていない植種源を用いたデータである 及び □ 関心のある結果(分解度、分解生成物の有無、同定された分解生成物、分解半減期、分解速度、環境中での残留性、分解経路あるいは微生物毒性)が報告されている 	Low
■ 「最低限」の要件を満たすが、「High」の一部の要件を満たさない場合	Mid
■ 「High」の要件 <ul style="list-style-type: none"> □ 被験物質の特性（微生物毒性、揮発性、吸着性）による結果への影響がない 及び □ 被験物質が評価に有用な物質であること 及び □ 試験方法の詳細さ（試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、対照群の設定、連数、試験温度、試験容量、解析方法、分解の測定指標、化学分析手法等）が本評価の目的において適切である 及び □ 完全無機化を評価する場合、マスバランスが適切である 	High

図表-16 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	関連性ランク
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？)	High/Mid/Low #

: 専門家判断に基づく

1.3. 妥当性評価

試験データ及び構造類似物質による類推に関する妥当性は、信頼性ランク及び関連性ランクの組合せに基づき、図表-17を用いて High、Mid、Low 及び not appropriate（不適切）の4段階で評価する。

(Q)SAR による予測については、「IV.2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点」に示す評価に基づき、Mid^o、Low 及び not appropriate（不適切）の3段階で妥当性ランクを付与する。いずれの種類^oのデータに対しても、妥当性ランクが not appropriate（不適切）となった場合は、以降の評価には利用しない。

試験データ、構造類似物質による類推及び(Q)SAR による予測のいずれのデータに対しても、最終的な妥当性ランクの付与は専門家による確認を行うものとする。特に、試験データの評価に関しては、その内容を評価できることが前提となるが、海外評価機関による評価が行われているデータ等は、入手できる情報が限定的である場合がある（例：特定の海外評価機関の評価書以外からの情報入手ができない）。そのため、このような場合には、国環境保護庁（US-EPA）、欧州化学品庁（ECHA）、欧州食品安全機関（EFSA）等の海外評価機関による評価によるデータ品質評価結果が利用可能な場合は、データ評価の作業段階においては海外評価機関が行ったデータの品質評価結果に対して「（プライム）」を付与し（例：High → High^o）、専門家による再評価により、図表-17に基づく妥当性ランクの付与を行うものとする。また、本マニュアル案における「信頼性」及び「関連性」に相当する評価がない場合でも、「妥当性」に相当する評価が行われていれば、その結果を用いる。なお、専門家の確認により、図表-17とは異なる妥当性ランクが付与される場合にはその理由を明らかにするものとする。

図表-17 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		
(Q)SAR による予測の評価結果に基づく		Mid ^o	(Q)SAR の予測結果による妥当性ランクであり、評価の際は妥当性ランクが Mid あるいは High の情報が優先される。また、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 ^o 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。
4	High	Low	
4	Mid		

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	Low		この情報は、結論を導く主要な論拠には使用できず、 使用する場合には、サポート情報となる
1B	Low		
2A	Low		
2B	Low		
4	Low		
(Q)SAR による予測の評価結果に基づく			
1A	Not Appropriate (不適切)	Not appropriate (不適切)	さらなる評価には利用しない
1B			
2A			
2B			
4			
(Q)SAR による予測の評価結果に基づく			

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 [18]。

- 易生分解性に関する試験（化審法生分解性試験, OECD TG301 series, OECD TG310 and enhanced ready test)
- 本質的生分解性に関する試験（OECD TG302 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 [18]。

易生分解性試験：

化審法生分解性試験（OECD TG301C, OECD TG301F に相当）の他、OECD TG301 シリーズ（301A～301F）及び TG310 がある。分解は溶存有機炭素量（DOC）、CO₂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（ThCO₂）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[18]。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[18]、化審法生分解性試験ではこれらの化学分析が必須となっている [19]。

本質的生分解性試験：

本質的生分解性に関する試験（OECD TG302A～C）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 [18]。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 [18]。

なお、化審法の分解性評価においては、TG301C 相当あるいは TG301F 相当の易生分解性試験で BOD 曲線等から試験終了後も引き続き生分解していることが示唆される場合（上昇傾向等）には、TG302C による試験成績に基づいて良分解性の判定を行うことができるとされている[20]。

(1) 易生分解性試験/本質的生分解性試験に関する留意点

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 2：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 [21]。

これら进行评估するためには、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 [4]。また、無機物の場合、易生分解性試験は適用せず [4]、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 [4]。

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、持化審査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 [18]。

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 [22]、この内容は他の生分解性試験にも同様に適用できる [4]。

- 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。
- OECD TG301 の付属文書 III によると、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 [22]、とされる。
- 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。なお、化審査における TG301F 相当の試験において、試験液中における被験物質と微生物の接触を改善する目的で補助物質（溶媒、乳化剤又は担体）を使用した場合の追加の容器設定が認められており、妥当性（補助物質に生分解性や微生物への阻害性がないこと等）を示すこと、とされる [23]。

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-18 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-18 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%	[2] の図表 I-43 より
	301B	CO ₂ 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%	
本質的分解性試験	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	[2] の図表 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に関する留意点

- 原則として、評価対象物質の半減期を得るには、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。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[18]。また、シミュレーション試験では濃度の設定が重要であることから、試験に用いられた濃度が評価に関連した濃度（すなわち、環境中で想定される濃度）を考慮できることが重要である。
- 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[18]。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 (DegT50) または dissipation 半減期 (DT50) がある。また、マスバランスの知見も得られる[18]。

- 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。シミュレーション試験の結果として、無機化（例えば ^{14}C -CO₂）あるいは被験物質の直接分析により、各媒体での分解速度（あるいは分解半減期）の報告が必要である。オプションとして、系全体の無機化速度を測定できる[18]。
- 無機化以外の分解生成物が環境に残留する可能性があるため、分解経路あるいは分解生成物の調査が必要となる。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[18]。

(3) フィールド試験に関する留意点

- 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。

(4) 機序情報に関する留意点

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-11 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		物理化学的性状による要因
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	×	<ul style="list-style-type: none"> ・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？

ただし、十分に考察され、専門家による了解が得られた場合には、上記に該当しない場合でも類推が可能な場合がある。この場合も信頼性ランク「2B」を付与する。

上記に該当しない場合で、類推の際に考察が必要な観点の例として以下がある。

- 置換基の種類による生分解性の可能性
- 微生物に対するバイオアベイラビリティ
- 基本骨格に含まれる部分構造の生分解性

2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点

OECD は、規制当局が(Q)SAR モデル、(Q)SAR 予測結果及び複数の(Q)SAR 予測の結果を評価するために、「(Q)SAR 評価の枠組み (QAF : (Q)SAR Assessment Framework) 」を OECD ガイダンス文書 No. 386 として公開した [24]。この文書では 2004 年に設定した行政利用を目的とした(Q)SAR モデルの検証の原則（以下、OECD (Q)SAR モデルの原則）に加え[25]、(Q)SAR 予測及び複数の予測に基づく結果の評価に関する原則（以下、OECD (Q)SAR 予測の原則という）を新たに定めている（図表-19）。さらに OECD はモデル及び予測の各原則を評価するために、原則毎に「評価要素」を設定し、この評価要素を評価するために(Q)SAR モデル評価用のチェックリスト及び(Q)SAR 予測結果用のチェックリストが提示されており [24]、信頼性評価及び関連性評価に相当する内容が含まれている。

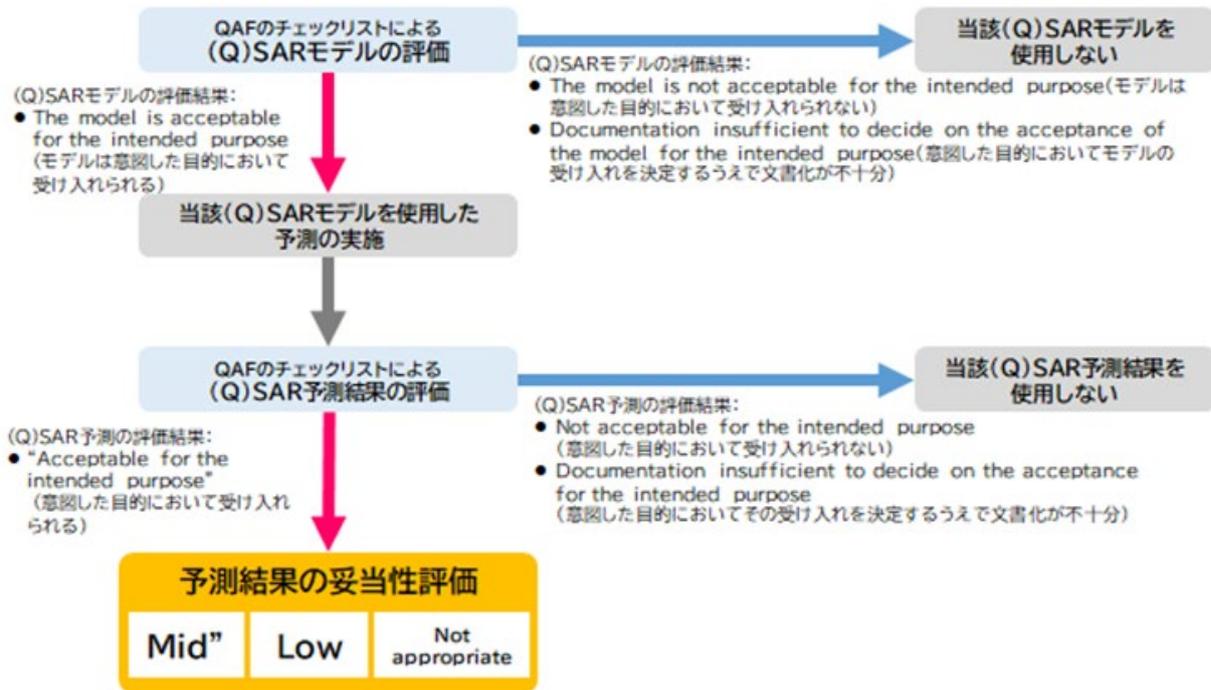
本マニュアルでは、これらのチェックリストに基づき作成した(Q)SAR モデル用及び(Q)SAR 予測結果用のチェックリスト（添付資料 4）に基づき、(Q)SAR モデルによる予測の品質評価を行ったのち、妥当性評価を行う。具体的な評価の流れを図表-21 に示す。妥当性評価における妥当性ランクは「Mid」、「Low」及び「Not appropriate」の 3 段階として、QAF の評価に含まれる不確実性の評価内容を鑑み、専門家判断により付与を行う。

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。

なお、(Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点は、添付資料 4 のチェックリストに示している。

図表-20 OECD (Q)SAR モデルの原則及び OECD (Q)SAR 予測の原則

OECD (Q)SAR モデルの原則	OECD (Q)SAR 予測の原則
原則 1 : エンドポイントの定義	原則 1 : モデルへの入力为正しこと
原則 2 : 曖昧さのないアルゴリズム	原則 2 : 評価対象の物質がモデルの適用範囲内にあること
原則 3 : 適用範囲の定義	原則 3 : 予測結果が信頼できること
原則 4 : 適合度、頑健性、予測性の適切な評価	原則 4 : 出力内容が行政目的に適合していること
原則 5 : 可能ならば、メカニズムに関する解釈	



図表-21 (Q)SAR 予測結果の品質評価の流れ

V.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

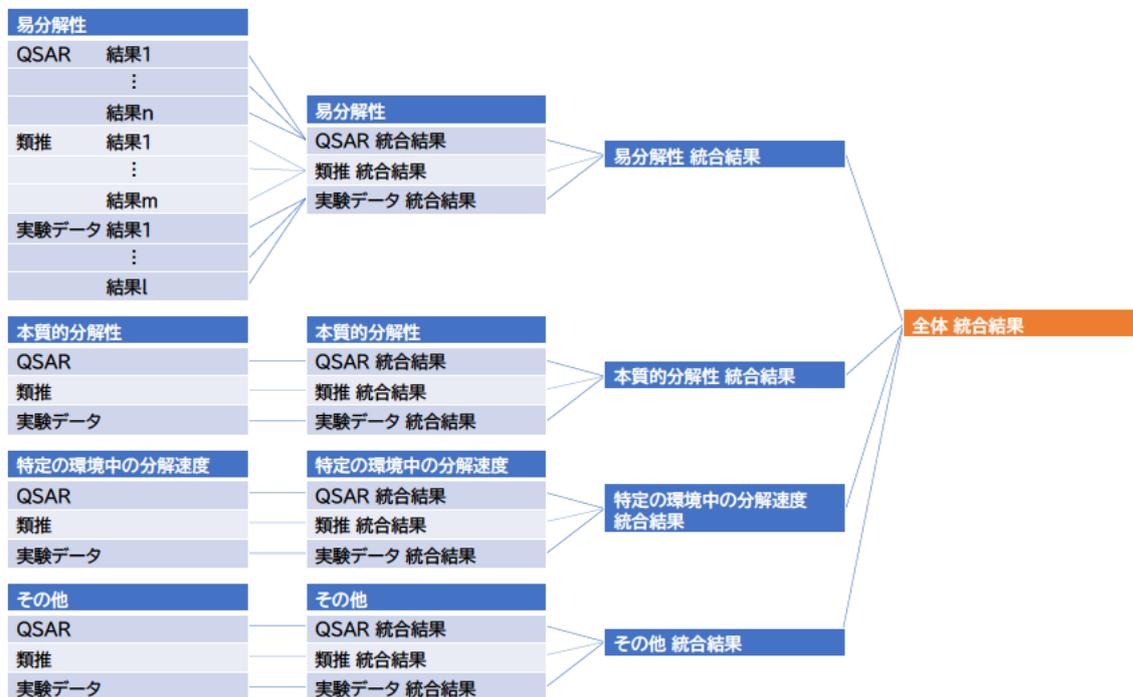
情報の統合と不確実解析の概要を図表-22 に示す。

情報の統合	情報の統合	<ul style="list-style-type: none"> ■ 情報の一貫性 ■ 証拠の強さ・信用度 (Confidence) ■ 不確実性 (信用度を下げた要素)
	不確実性解析	<ul style="list-style-type: none"> ■ 不確実性解析 (不確実性の大きさ、評価への影響)

図表-22 情報の統合と不確実解析の概要

1.1. 情報の統合

情報の統合は図表-23 に示す段階毎に実施する。ただし、情報が無い段階については省略できる。



図表-23 情報の統合ステップ

情報を統合する際に考え方は「V.1.2. 情報の統合の際の留意点」に示す。

妥当性が High、Mid、Mid”あるいは 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-24 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-24 情報の統合による証拠の強さの考え方 [26]

個々の妥当性 ランクの範囲	証拠の強さ（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-High	中程度-強い （Moderate-Strong）		
Mid"-High	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	
Low-Mid	中程度（Moderate）		
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

現段階では単独の結果しか得られていない場合の重みづけを定めていない。

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, 4]。

(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[3]。
- 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[4]。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[4]；
 - 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 [4]。
- 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 [4]。
- 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 [18]。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 [4]。

3)シミュレーション試験

- EHCA のガイドスでは、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）の結果の活用には、さらなる議論が必要とされている [4]。また、TG314 シリーズは、環境中(自然の地表水、底質、土壤中)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 [4]。

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, 4]。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）。

嫌氣的生分解性試験

- 嫌氣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、嫌氣的環境（底質等）に分布する可能性がある場合には嫌氣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 [18]。

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） [4]。
- 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 [4]。

- 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 [4]。
- なお、TG306 については結果のばらつきを起しやすく、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 [27]、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[4]。

(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[10,8]
- 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(Q)SAR 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 [10]。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 [10]。
- 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 [10]。
- (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 [10]。

- 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 [10]。
- 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 [10]。

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[8]。

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变化を生じにくい？」

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变化」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？」の評価は、図表-25 に示す考えに従い実施する。

図表-25 「自然的作用による化学的变化を生じにくい」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	無機化に基づく 半減期	一定期間内に分解しない 分解生成物の有無	評価結果
≥60/70%	-	<30日 *1	無し	「自然的作用による 化学的变化を生じに 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=30-60日 or 土壌 or 底質 = 120-180日	無し	該当しない、と判断 できる場合がある
-	40-70%		無し	
-	-	水域>60日 or 土壌 or 底質>180日 *2	-	「自然的作用による 化学的变化を生じに くいに該当
-	-	-	有り	

*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.」における「図表 I-27 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」において易生分解性と判断できる半減期に基づく

*2: POPs 条約における残留性基準の物質半減期に基づく

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 [4]。
- (イ) 評価したい環境と試験条件の類似性が最も重要 [3]。
- (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 [4]。

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

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^{vii}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-26 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

^{vii} 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 [2]

図表-26 環境媒体別の分解に関わる情報（[2]の図表 I-24 より）

環境媒体	収集する情報	備考
大気	<ul style="list-style-type: none"> ・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。
水域	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・総括分解 ・生分解（好氣的） ・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については調査範囲外。
底質	<ul style="list-style-type: none"> ・総括分解 ・生分解（好氣的及び嫌氣的） ・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 [2]」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 [4]。
- (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20-25℃に近いデータが望ましく、必要に応じて、温度補正を行う。
- (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くと仮定する。)
- (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。

$$\text{総括分解の分解速度定数 } k_{\text{total}} \text{ [1/時間]} = f_1 \Sigma(k_1 + \dots) + f_2 \Sigma(k_2 + \dots)$$

… 式 I-1

$$\text{分解速度定数 [1/時間]} = \ln 2 / \text{半減期 [時間]} \approx 0.693 / \text{半減期 [時間]}$$

… 式 I-2

①水域 (表層水) [2]

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、表層水における好氣的生分解及び非生物的分解 (加水分解や酸化)^{viii}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 ($\geq 100 \text{ Pa} \cdot \text{m}^3/\text{mol}$)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

^{viii} 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。

で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。

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-27に従って、表層水における好氣的生分解による半減期を設定する^{ix}。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

^{ix} 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

図表-27 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
（[2]の図表 I-27 より抜粋）

分解性		半減期 [日] ※2
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	
<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。

- 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、表層水における好氣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^x。

図表- 28 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
（[2]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。

^x 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。

- 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^{xi}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 [2]

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、土壌における好氣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」、
 - 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、その好氣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

^{xi} “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

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、土壌における好氣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。
- 土壌における好氣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。
- 土壌における好氣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^{xii}。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 [28]。
- 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 [2]

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、底質における好氣的又は嫌氣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氣的な表層と無酸素状態の嫌氣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、試験が底質での好氣的条件下又は嫌氣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 ($k_{\text{deg sed}}$) を以下の式^{xiii}で補正する必要がある。

^{xii} 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 [2]

^{xiii} 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

$$kdeg_{sed} = Faer_{sed} \cdot kbio - aer_{sed} + (1 - Faer_{sed}) \cdot kbio - anaer_{sed} + kabio_{sed}$$

記号	説明	単位	デフォルト値
$kdeg_{sed}$	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
$kbio - aer_{sed}$	底質での好氣的生分解速度定数	d^{-1}	
$kbio - anaer_{sed}$	底質での嫌氣的生分解速度定数	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氣的条件下又は嫌氣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 ($kdeg_{sed}$) を式 I-6 で補正する必要がある。

sediment」の式(113)

- ② 情報源等を調査して、底質における好氣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 [28]。
- ・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-29 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-29 報告様式

<p>■ 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？</p> <p>結論：</p> <p>主要な理由：</p> <p>評価の不確実性：</p> <p>■ 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？</p> <p>結論：</p> <p>主要な理由：</p> <p>評価の不確実性：</p>

なお、要約の際には下記に留意すること。

- 主要な理由として、その結論に至った考え方及びデータを明記する。
- 試験において結果が異なっている場合にはその理由及び考察を記載する。
- 採用しないデータがあった場合、その棄却理由を記載する
- 好氣的分解及び嫌氣的分解の結果がある場合、その結果は分けて記載する。なお、結果については好氣的の結果が優先される。

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 [2]。

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 [2]。

(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^{xiv}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）[2]。

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 [4]。
- 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。

^{xiv} 情報が得られても信頼性等が不十分な場合も含む [2]。

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。
好氣的究極生分解性 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。
嫌氣的究極生分解性 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 ₂ S、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、好氣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氣的条件下で接種し、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、本質的生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氣的及び嫌氣的試験。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、 $t_{1/2}$ 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、 $t_{1/2} = -\ln 2/k$ 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。 好氣的最終分解、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 : 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CO ₂ (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
	CO ₂ 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	表層水中の好氣的無機化作用 - シミュレーション生分解試験	309	-	835.3190 : 表層水中の好氣的生分解	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・m ³ /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・m ³ /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	CO ₂ (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	$^{14}\text{CO}_2$	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	$^{14}\text{CO}_2$ 、 $^{14}\text{CH}_4$	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	$^{14}\text{CO}_2$	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	$^{14}\text{CO}_2$	20-25℃	可	可	-	-
嫌気的生分解	土壌中の好氣的及び嫌氣的形質転換	307	C23	835.4100 : 土壌中好氣的代謝物 835.4200 : 土壌中嫌氣的代謝物	・試験物質又は分解生成物のいずれかを定量 ・ $^{14}\text{CO}_2$ (無機化率)	20±2℃ (北国では例えば 10±2℃の低温)	-	不可	-	-
その他	水系底質における好氣的及び嫌氣的形態変化	308	C24	835.4300 : 水系好氣的代謝物 835.4400 : 水系嫌氣的代謝物	・試験物質及び変化物の同定と定量 ・ $^{14}\text{CO}_2$ (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
	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	$^{14}\text{CO}_2$ 、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 (コーズポトル法)	-	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 -	- -

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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) 	<ul style="list-style-type: none"> 代謝シミュレーター : ルールベース BOD 予想モデル 	Dimitrov <i>et al.</i> , 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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) 	<ul style="list-style-type: none"> 代謝シミュレーター : ルールベース BOD 予想モデル 	Dimitrov <i>et al.</i> , 2011a; 2011b	-	有機物質
EAWAG-BBD Pathway Prediction System	EAWAG-BBD Pathway Prediction System	released on January 18, 2016	<p>About the Pathway Prediction System</p> <p>http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/aboutPPS.html</p>	University of Minnesota BioTechnology Institute	変化物の生成	科学文献に基づく	<p>第 1 段階 : 変化物が生成しうるか ?</p> <p>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)</p>	<p>ルールベース</p> <p>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</p>	公開 : 下記 URL からすべてのルールが閲覧可能 http://eawag-bbd.ethz.ch/services/pageservlet?type=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。	<ul style="list-style-type: none"> ■適用できる物質 : <ul style="list-style-type: none"> 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 : <ul style="list-style-type: none"> 無機物質 分子量 > 1000 の物質 組成がわからない物質 混合物 高フッ素化合物 ■予測対象としない反応 <ul style="list-style-type: none"> 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
EPI Suite	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(Q)SAR 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
KEGG PathPred	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(Q)SAR モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	PathPred: Pathway Prediction server	Ver. 1.13	http://www.genome.jp/tools/pathpred/ Moriya <i>et al.</i> (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。	Moriya <i>et al.</i> 2010	SIMCOMP による類似性、ローカル RDM パターン	記載なし
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 <i>et al.</i> , 2002; Dimitrov <i>et al.</i> , 2004	—	—

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 <i>et al.</i> , 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		R ² =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 <i>et al.</i> , 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		R ² = 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
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/]	—
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 ¹⁵	—	—	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

¹⁵ <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	
KEGG PathPred	PathPred: Pathway Prediction server	記載なし	KEGG COMPOUND に含まれる 16,110 物質及び KEGG RPAIR に含まれる 12,032 の反応対	—	—	—	—	—	—	・REACH registration guidance	不可	無償	—
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%	—	Toolbox 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

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, 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.
- 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.
- 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.

添付資料 4 : (Q)SAR による予測の評価用チェックリスト

Excel ファイルとして提供

参考資料

- [1] 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律【逐条解説】（平成 29 年改正版）
- [2] 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
- [3] 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
- [4] ECHA (2017) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.
- [5] 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】
- [6] US EPA (2018) APPLICATION OF SYSTEMATIC REVIEW IN TSCA RISK EVALUATIONS.
- [7] 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.
- [8] ECHA (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. Guidance for the implementation of REACH.
- [9] 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>
- [10] ECHA (2016) Practical guide How to use and report (Q)SARs.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Geerts R, Kuijter 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.

- [14] Aronson D, Boethling R, Howard P, Stiteler W. (2006) Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening Chemosphere. 63(11): 1953-1960.
- [15] 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.
- [16] Putra RID, Maulana AL, Saputro AG (2019) Study on building machine learning model to predict biodegradable-ready materials. AIP Conference Proceedings 2088, 060003.
- [17] 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/rtp.1996.1076.
- [18] ECHA (2017) Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0
- [19] 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)
- [20] 厚生労働省、経済産業省、環境省 (2018) 新規化学物質の判定及び監視化学物質への該当性の判定等に係る試験方法及び判定基準 (平成30年4月13日)
- [21] OECD (2006) OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS
REVISED INTRODUCTION TO THE OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS, SECTION 3.
- [22] OECD (1992) Test No. 301: Ready Biodegradability, OECD Publishing, Paris.
- [23] 新規化学物質等に係る試験の方法について (最終改定 令和2年11月5日 薬生発1105第2号、20201015製局第1号、環保企発第2011055号)
- [24] OECD (2023) (Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the regulatory assessment of (Quantitative) Structure – Activity Relationship models, predictions, and results based on multiple predictions.
- [25] OECD (2007) Guidance document on the validation of (Quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] Models

- [26] ECHA (2017) Weight of Evidence/Uncertainty in Hazard Assessment. Background Document & Examples.
- [27] 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.
- [28] 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.

(Q)SARモデル用チェックリスト

モデル名称及びバージョン：	
ソフトウェア名及びバージョン（該当する場合）：	
予測される特性：	
モデル使用の目的	
QMRFの入手性（可能な場合Web情報を含む）：	
評価者名	評価日：

- 注
- (Q)SAR結果を評価する際、(Q)SARモデル用チェックリストのコンパイルは厳密な要求でなくてもよいかもしれないが、(Q)SAR QAF文書で説明されているように有用である。
 - 異なるモデルによる複数の予測が最終結果に寄与し、モデルチェックリストの作成が必要な場合は、各モデルについて1つのチェックリストを作成する。

Model X			
複数のモデルを考慮する必要がある場合、モデルを特定するコメントを入力する			
原則	評価要素	結果	コメント
エンドポイントの定義			
	1.1 明確な科学的かつ行政的目的		
	1.2 モデルの基礎となる実験データの透明性		
	1.3 モデルの基礎となる実験データの品質		
曖昧さのないアルゴリズム			
	2.1 アルゴリズム及び/あるいはソフトウェアに関する説明		
	2.2 入力情報、及び該当する場合入力したオプション情報		
	2.3 モデルへのアクセス性		
適用範囲の定義			
	3.1 モデルの適用範囲及び限界に関する明確な定義		
適合性、頑健性及び予測性の適切な評価			
	4.1 適合性、頑健性		
	4.2 予測性		
メカニズムに関する説明			
	5.1 メカニズムに関する説明の尤もらしさ		
(Q)SARモデル評価に関する結論*			
コメント			

*: 結論は、個々の当局が決定した評価要素の結果に基づく。

(Q)SARモデルの評価用チェックリスト 評価要素の詳細

<評価前の確認事項> QMRfの入手	・モデル開発者によって作成された(Q)MRFがある場合はその(Q)MRFを用いる。
-----------------------	---

原則	評価要素	目的	青文字 OECD QAFにはない記載	OECD QAFに記載のない内容	青文字 OECD QAFにはない記載	可能な範囲で生分解性評価に関連する内容に変更	最も関連性のあるQMRfにおける項目のマッピング
			何をどのようにチェックするのか(案)	評価における留意点	OECD QAFによる実践的アドバイス	例	
エンドポイントの定義							
1.1	明確な科学的かつ行政的目的	科学的及び/又は行政目的に関連する予測されるエンドポイントを明確に定義する。	①予測されるエンドポイントが明確に定義されているか？ ・科学的目的の観点 測定可能かつモデル化可能なエンドポイントであるか？ ・行政目的の観点 行政要求のあるエンドポイント又は試験法/ガイドラインによるエンドポイントであるか？ ・予測により得られるエンドポイントの指標（ある場合には単位）（例 BOD(%)、half-life (h)）が明確か？ ②モデル構築に使用されたデータと予測されるエンドポイント一貫しているか？	—	予測されるエンドポイント記載は、考慮すべき全ての要素（例 測定単位、測定指標等）を含め、可能な限り詳細にすべきである。	① 明確な科学的（及び規制上の）目的 ・OECD TG301またはTG301F相当の化学法試験による分解度（BOD%等） 明確な規制目的 ・化学法審査結果に基づく分解性判定（良分解性/難分解性） ② モデル構築時に化学法におけるTG301 C相当の試験におけるBOD(%)が使用され、予測結果においてもBOD(%)が出力される。	3.2 Endpoint 3.3 Comment on endpoint 3.5. Dependent variable 3.6. Experimental protocol
1.2	モデルの基礎となる実験データの透明性	次の評価項目（1.3）を個別に評価する文書化が十分であることを確認する。	下記の情報がどの程度利用可能か確認する ・実験された物質の特定に関する情報の有無（物質名、構造、SMILES、CAS等） ・（一次）参考文献 ・予測に影響を与える可能性のある関連する実験条件の記述（試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、微生物の種類/由来、分解の測定指標、実験デザイン（対照群の設定、濃度、試験温度、試験容量、解析方法、化学分析法）； ・モデル化前に元データを処理している場合は、データ処理の方法（定量値を2値分類あるいは多クラス分類に変換する方法・基準を含む） ・同一物質に複数のデータがある場合、当該物質のデータをモデルに組み込む際の取り扱い ・データ採用の考え方及び整理手順	—	一般にモデル構築に使用された各データポイントの完全かつ詳細な情報が得られることはあまりないが、データの選択及び整理手順に関する一般的な説明は得られると考えられる。	・当該モデルのQMRfあるいはモデルに付属する文書にトレーニングデータセットの物質リスト（あるいはリストへのアクセス情報）があり、物質名などの物質を特定できる情報、モデル構築時に使用される実験に基づく特性（例 BOD値、易生分解性か否か）、データセットのものの情報源が含まれている場合、この評価要素を「満たす」となる。 ・予想されるエンドポイントが「易分解性か否か」であっても、トレーニングに使用されたデータが「易生分解性試験」とのみ記載されている場合、化学法が受容する試験（301あるいは301F相当）であるか等が不明なため、この評価要素は「満たさない」となる。	3.1 Species 3.4 Endpoints units 3.5 Dependent variable 3.6 Experimental protocol 6.2 Available information for the training set 6.3 Data for each descriptor variable for the training set 6.4 Data for the dependent variable for the training set 6.5 Other information about the training set
1.3	モデルの基礎となる実験データの品質	受け入れ可能な予測結果が得られ、十分な品質のデータに基づくモデルであることを確実にする。	・実験データの整理手順を評価する - データ採否の基準が明確であり、採用されたデータが必要とする予測特性のトレーニングデータとして適切か？ - データの採否に専門家が関与しているか？ - 易生分解性の場合、無機化までの評価が行われているか？ - 実験による測定値に基づき、2値分類あるいは多クラス分類されている場合、その基準が評価の目的において適切か？ - 同一物質に複数のデータがある場合の当該物質のデータをモデル組み込み時の扱いが適切か？ ・可能な場合、個々のデータポイントの品質を評価する	・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。	理想的には、データポイントは個別に評価されるべきであるが、特に大規模なトレーニングセットでは、これが困難な場合がある。このような場合、評価者は、モデル構築のためのデータ選択時に、実験結果に影響を与える可能性のある実験条件（例 温度、暴露期間、プロトコル）がどのように考慮されたかを検証できる。 大規模なトレーニングセットによるモデルは、いくつかのデータポイントについて無作為抽出により確認する方法もある。 場合によっては、データの質が低くても、同じ傾向に適合する多数のデータポイントによって補うことができる。	モデルの文書では、予測エンドポイントは易生分解性である。 しかしモデル構築に使用されたデータではどのような試験による易生分解性の結果であるかの情報がなく、異なる易生分解性試験の結果が利用されている可能性がある。 TG301C相当の試験におけるBOD(%)の予測を行うモデルとして適切ではなく、「満たさない」となる。	3.7 Endpoint data quality and variability 6.6 Pre-processing of data before modelling
曖昧さのないアルゴリズム							
2.1	アルゴリズム及び/あるいはソフトウェアに関する説明	予測がどのように得られたかを明確にし、それを他の人が再現できることを確実にする。	・アルゴリズム及び/またはソフトウェアについて、予測がどのように行われたかに関する透明性のある記載があるか？ - フラグメント/部分構造に基づくモデルの場合 ->予測に用いられる全ての部分構造のリスト（活性の有無等）が提供されているか？ ->部分構造がどのように選定されたかの情報が提供されているか？ - 式に基づくモデルの場合 式及び全てのデータ/記述子、記述子の算出方法及び記述子の選択方法が提供されているか？	—	商用モデルでは、アルゴリズムの正確な記述が公開されていない場合がある。この場合、利用可能な関連情報を評価する。 評価者がアクセス可能なコンピュータプログラムにモデルが実装されている場合、アルゴリズムの記述が完全に公開されていない場合でも、結果の再現は可能であり、評価者は、規制上の用途によっては再現性に基づき受け入れ可能と判断できる。	ユーザーマニュアル、出版物、ヘルプファイル（EPI Suiteヘルプファイル等	4.1 Type of model 4.2 Explicit algorithm 4.3 Descriptors in the model 4.4 Descriptor selection 4.5 Algorithm and descriptor generation 4.6 Software name and version for descriptor generation 4.7 Chemicals/Descriptors ratio 6.1 Availability of the training set
2.2	入力情報、及び該当する場合入力したオプション情報	許容された入力様式、入力構造の前処理工程及び編集可能なオプション/設定を説明する、	・モデルに入力する入力情報の準備方法が明確か？ ・（ある場合）変更可能な選択肢/設定に関する情報があるか？	—	この評価項目の説明の程度は、コンピュータプログラムの複雑さに依存する。変更可能なオプションのないシンプルなプログラムでは、アルゴリズムの設定を編集できるプログラムよりも説明が少なくよい。	入力情報の準備について指示には、塩や互変異性体の前処理方法の指示が含まれる場合がある。	1.3 Software coding the model 2.8 Availability of information about the model 6.6 Pre-processing of data before modelling
2.3	モデルへのアクセス性	モデルまたはコンピュータプログラムが評価者に利用可能かどうかを評価する。	・モデルの文書に記載されているモデルと同じバージョンのモデルが入手可能か？	—	評価者がモデルの別のバージョンを利用できる場合は、それらの結果の比較を検討する。	https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface#download からダウンロードできる、EPI Suite TM v.411に実装されているBioWin 5を用いて予測した。	1.3 Software coding the model 2.5 Model developer(s) and contact details 2.6 Date of model development and/or publication 2.7 Reference(s) to main scientific papers and/or software package 2.8 Availability of information about the model
適用領域の定義							
3.1	モデルの適用範囲及び限界に関する明確な定義	ある入力物質がモデルの適用範囲にどのように関係するかを評価できる（例 物質がモデルの適用範囲内にあるか？）、適用範囲の定義が十分に詳細であることを確実にする。	・適用範囲の定義が、予測する物質が適用範囲内であるか決定するのに十分な詳細を有しているか？	・(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ため、これらを実践することが重要である。ただし、メカニズムや代謝範囲に関する情報は得られない場合もある。メカニズムや代謝範囲が分かることは、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。 ・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、(Q)SAR予測チェックリストの2.1、3.3及び可能な場合は3.5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。 ・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。しかし、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（例 エステル）、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）等に対応していない可能性がある。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ことを確認する必要がある。	最新のモデルの多くは、物質がその適用範囲に含まれるかどうかを自動的に評価する。 モデルによっては、適用領域のグローバル定義とローカル定義を含むものもある。ローカル定義に関連する内容については特定の結果を評価する際に予測チェックリストでも評価されることから、この段階の評価はグローバルの定義に限定される場合がある。	どのように評価するかの説明し、入力物質へのモデルの適用性に関する予測報告情報が含まれるモデルの場合、この評価要素を満たす。	5.1 Description of the applicability domain of the model 5.2 Method used to assess the applicability domain 5.3 Software name and version for applicability domain assessment 5.4 Limits of applicability
適合度、頑健性、予測性の適切な評価							

原則	評価要素	目的	青文字 OECD QAFにはない記載	OECD QAFに記載のない内容	青文字 OECD QAFにはない記載	可能な範囲で生分解性評価に関連がある内容に変更	最も関連性のあるQMRfにおける項目のマッピング
4.1	適合性、頑健性	適合性及び頑健性に関する性能指標が提供され、適切であると考えられる。	<p>何をどのようにチェックするのか (案)</p> <ul style="list-style-type: none"> モデルの内部検証に用いた統計的手法の詳細が入手可能か? <u>連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合</u> r^2や予測の標準誤差(SE)のような基本的な統計値が利用可能か? <u>異生分解性などの分類を予測するモデルの場合</u> -->一致度、感度、特異度といった基本的な統計値が利用可能か? -->例えば、BOD60%のように評価における判断基準が設定されている場合は、その基準に基づくモデルの性能を確認する。 交差検証またはリサンプリングが実施されているか? 	<p>評価における留意点</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合</u> 適合性 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。 頑健性 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り、q^2 (交差検証による説明分数) が1に近い程よい。その他に、ブートストラップ法、Y-スクランプリング法等がある。頑健性評価の方法についても確認する必要がある (例 Leave-one-out交差検証)。 (Q)SARモデルがオーバーフィットしていないかの評価については、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-スクランプリング法等による検証結果に基づき評価する。 <u>分類を予測するモデルの場合</u> 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。 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 	<p>OECD QAFによる実践的アドバイス</p> <p>適合性及び頑健性の尺度は、そのモデルの一般的な性能を推定する。個々の結果を評価する場合、予測チェックリスト内で評価される局所的な性能がより重要である。</p>	<p>例</p> <p>定性的なエンドポイントを予測するモデルの場合、トレーニングデータセットにおける一致度、感度、特異度に関する情報が提供されていれば、行政における使用目的では十分であると考えられる。</p>	<p>最も関連性のあるQMRfにおける項目のマッピング</p> <ul style="list-style-type: none"> 6.1 Availability of the training set 6.7. Statistics for goodness-of-fit 6.8. Robustness - Statistics obtained by leave-one-out cross-validation 6.9. Robustness - Statistics obtained by leave-many-out cross-validation 6.10. Robustness - Statistics obtained by Y-scrambling 6.11. Robustness - Statistics obtained by bootstrap 6.12. Robustness - Statistics obtained by other methods
4.2	予測性	予測性の性能指標が提供されており、適切であると考えられる。	<ul style="list-style-type: none"> モデルの交差検証及び/又は外部検証に使用した統計的手法の詳細が入手可能か? <u>連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合</u> 外部データの予測を行った場合、r^2や予測の標準誤差(s)のような基本的な統計値が利用可能か? <u>異生分解性などの分類を予測するモデルの場合</u> --> 外部データの予測を行った場合、一致度、感度、特異度といった基本的な統計値が利用可能か? -->例えば、BOD60%のように評価における判断基準が設定されている場合は、その基準に基づくモデルの性能を確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 性能評価に使用した統計手法についても確認する。 <u>連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合</u> 頑健性の評価がさ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あることが望ましい。一方、外部検証による予測性評価が行われていない場合には、内部検証による頑健性の評価が必要である。 	<p>予測性の尺度は、モデルの一般的な性能を推定する。個々の結果を評価する場合、予測チェックリスト内で評価される局所的な性能がより重要である。</p> <p>場合によっては、予測性の尺度 (すなわち外部検証) がないモデルもある。評価当局側が、そのことが評価用とにおいて受容できるか判断する。</p> <p>トレーニングデータセットとは異なる基準 (例えば、異なる時期や異なる著者) で選択されたデータを用いて外部検証が実施されている場合は、これらのデータの質を評価する。</p>	<p>定性的なエンドポイントを予測するモデルの場合、外部データセットにおける一致度、感度、特異度に関する情報が提供されていれば、行政における使用目的では十分であると考えられる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 7.1. Availability of the external validation set 7.2. Available information for the external validation set 7.3. Data for each descriptor variable for the external validation Data for the dependent variable for the external validation set 7.5. Other information about the external validation set 7.6 Experimental design of test set 7.7 Predictivity - Statistics obtained by external validation 7.8 Predictivity - Assessment of the external validation set 7.9 Comments on the external validation of the model
メカニズムに関する説明							
5.1	メカニズムに関する説明の尤もらしさ	提供されたメカニズムに関する説明が科学的に正当である。	<p>※モデルのメカニズムに関する説明は、任意項目であり必須ではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 提案された作用機序の解釈の科学的妥当性を確認する (例 科学文献の確認)。 既知の作用機序に合致する記述子の十分な説明と解釈が提供されているか? 	<ul style="list-style-type: none"> 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の説明、解釈に科学的妥当性がある場合、予測の信頼性の信頼度が増す。 	<p>メカニズム既知のエンドポイントについては、メカニズムに関する解釈が可能であることが、行政の受入れを容易にする。</p> <p>仮説の裏付けとして (推定される) メカニズム的根拠を支持する文献を利用できる。</p> <p>モデルのメカニズム的な根拠が事前に決定されたものなのか (すなわち、モデル化前に、最初の学習用構造及び/又は記述子が事前に定義された作用メカニズムに適合するよう選択されたことを確認すること) 、事後決定されたものなのか (すなわち、モデル化後の最終的な学習用構造及び/又は記述子の解釈) を示すことも有用である。</p>	<p>生分解性ではないエンドポイントの例</p> <p>警告構造による皮膚感受性予測モデルにおいて、警告構造が皮膚感受性の原因となるタンパク質とどのように結合するのかについての説明が含まれる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 8.1 Mechanistic basis of the model 8.2 A priori or a posteriori mechanistic interpretation 8.3 Other information about the mechanistic interpretation

(Q)SAR予測結果用チェックリスト

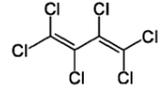
予測対象物質：	Chem-X		
予測される特性			
予測結果の使用目的：			
予測を実施者：		予測実施日：	
評価者名		評価日：	

(モデル名) による Chem-Xの予測結果					
原則	評価要素	重み (下記はOECD QAFのデ フォルト)	結果	不確実性*	コメント
モデルへの入力正しいこと					
1.1	入力とモデル設定の明確かつ完全な説明	High			
1.2	予測対象物質を代表する入力	High			
1.3	信頼できる入力 (パラメータ)	Medium			
(予測対象が) 妥当性のあるモデルの適用範囲内にある物質であること					
2.1	適用領域内の物質	High			
2.2	モデルにおいて考慮された他の限界性	High			
信頼できる予測であること					
3.1	再現性	High			
3.2	モデルの全体的な性能	Medium			
3.3	モデルのトレーニングセットの物理化学的、構造的、反応空間内での適合性	Medium			
3.4	類似物質に対するモデルの性能	High			
3.5	メカニズム及び/または代謝に関する考慮	High			
3.6	情報の一貫性	High			
行政目的に合致した予測結果であること					
4.1	追加要件の遵守	High			
4.2	予測される特性及び行政が要求する特性間の対応	High			
4.3	特定の枠組みにおける決定可能性	High			
* : ・「満たす」となった評価要素については、次のシートの説明を参照のこと ・「満たさない」あるいは「文書化されていない」となった評価要素については、妥当性のある説明が提供されない限り不確実性はHighとなる。 ・「適用できない/評価できない」となった評価要素については、不確実性は空欄のままとする					
個別予想の結論					
不確実性					
評価結果 (個別予測)					
コメント					

個々の(Q)SAR予測に関する行政評価のためのチェックリスト

原則	評価要素	目的	適用性	評価の例外	総合評価における重み	何をどのようにチェックするか	OECD QAFに記載のない内容	可能な範囲で生分解性評価に関連する内容に変更	可能な範囲で生分解性評価に関連する内容に変更	OPRF v1.2の最も関連性の高いフィールドへのマッピング		
							評価における留意点	OECD QAFによる実践的アドバイス	例		不確実性：不確実性レベルの説明	例
モデルへの入力												
1.1	入力とモデル設定の明確かつ完全な説明	すべての情報（入力構造及び/またはパラメータ、モデル設定）が評価者に利用可能であり、それ故、予測が再現できることを確認する	常に必要	例外なし	High	・入力に使用した情報が何（例：SMILES、logPow）であり、その内容が明確か？ ・変更可能な選択肢がある場合、デフォルト設定が適用されているか？ ・デフォルトが適用されていない場合、その内容に正当性があるか？（例：モデル使用の説明における選択の範囲にあるか）	・(Q)SARモデルに入力した情報（例：SMILES）が、(Q)SARモデルが求める正しい入力であることに加え（例：塩の場合、プロトン化体にする等）、(Q)SARモデルに変更可能な設定がある場合、その条件が適切であることを確認することが重要である。	入力不完全でも評価者が予測を再現できる場合は、総合評価におけるこの評価要素の重みは低くなる。	例1：モデルがSMILES形式の構造を入力として受入れる場合、物質名及び/又はその数値識別子（CAS番号やEC番号など）を入力して示すだけでは不十分である。名称と数値識別子は、入力として使用されたSMILESを明確に特定できない可能性がある。入力として使用された正確なSMILESを指定する必要がある。 例2：モデルが三次元構造を入力として受入れる場合、構造のSMILESを入力として示すだけでは不十分である。molファイルまたは同等のものなど、立体構造に関する情報が必要である。	Low：入力構造とモデル設定が完全に記述されている。 Medium：入力構造とモデル設定のいくつかの重要な側面について明確には記述されていない。 High：入力構造とモデル設定のいくつかの重要な側面について明確に記述されていない。	生分解性ではないエンドポイントの例： 魚類急性毒性のモデルは予測を行うために、入力としてSMILESとオプションでlogKowを必要とする場合： 低：SMILESとlogKowが予測時に提供された中：予測時にSMILESは提供されたが、logKowは提供されなかった。 高：予測時にCAS番号のみが提供されたが、CAS/SMILESの関連は曖昧であった。 注：logKowの信頼性は 評価要素 1.3 で評価される。	5 Input (all fields)
1.2	予測対象物質を代表する入力	予測に使用した構造が行政による評価対象物質を代表しているか確認する。	常に必要	例外なし	High	・入力と評価対象物質の構造またはその他の識別子が一致しているか？ ・入力に（前）処理が必要か？ 処理が必要な場合、その処理が文書化され、推奨される実施方法と一致しているか？	・入力と評価対象物質はホルムアルデヒドで、入力としてSMILES "C=O"が使用される。利用可能な情報源を使用して、名称とSMILESの対応が検証される。 例2：評価対象物質は無機陽イオンと有機陰イオンによって形成される塩である。モデルは両方のイオンを含むSMILESを受入れない。モデルの文書によるモデルの文書に、入力構造の前処理方法（場合によっては互変異性基の表現方法を含む）が示されている場合は、その指示に従うべきである。あるいは、ユーザーは（可能であれば）、目的の特性の測定に対応する実験を実施した場合に優勢になるであろう互変異性体の構造を入力として使用すべきである。もう一つの選択肢としては、異なる構造を予測し、最終的に様々な構造の存在量に従って重付けされた、妥当なウェストケースまたは平均のいずれかを計算する。	専門家判断、または一般に公開されている情報や、構造と名前やその他の識別子と関連付けるツールを用いて行える。モデルが異なる互変異性体を区別し、異なる予測値を生成する場合、互変異性体を入力として使用したかを示し、その選択を正当化することが重要である。異なる互変異性体が調査され、同じ予測値を生成する場合、そのことも示すべきである。モデルの文書に、入力構造の前処理方法（場合によっては互変異性基の表現方法を含む）が示されている場合は、その指示に従うべきである。あるいは、ユーザーは（可能であれば）、目的の特性の測定に対応する実験を実施した場合に優勢になるであろう互変異性体の構造を入力として使用すべきである。もう一つの選択肢としては、異なる構造を予測し、最終的に様々な構造の存在量に従って重付けされた、妥当なウェストケースまたは平均のいずれかを計算する。	Low：評価対象物質の組成は、入力構造によって十分にカバーされている。 Medium：評価対象物質の組成は、入力構造でほぼカバーされている。 High：評価対象物質の一部の成分が入力構造でカバーされていない。	この予測は、成分に3つの成分（1つの主成分、1つの副成分、1つの不純物）を含む物質を指す場合： Low：3成分すべての予測が提供されている。 Medium：2つの成分の予測が提供され、不純物は考慮されていない。 High：主要成分の予測のみが提供されている。	5 Input (all fields) 2 Substance (all fields)	
1.3	信頼できる入力（パラメータ）	手動で入力された化学構造以外のパラメータが信頼できるか確認する。	化学構造以外の入力を必要とするモデルの場合	パラメータが手動で入力された場合のみ評価する	Medium	・構造以外の入力パラメータ（値・知見等）を使用した場合、そのパラメータが実験値の場合その書誌情報、予測値の場合予測に使用したソフトウェアの情報があるか？ ・入力パラメータの信頼性について、パラメータの実験値（入手可能な場合）に対する評価、あるいはパラメータを予測したモデルの適用領域を確認することによる評価。 ・入力パラメータに複数の実験値及び/または計算値が利用でき、そのうちの1つまたは平均値のみを使用する場合は、その選択の正当性を説明する。	・構造以外の入力パラメータ（値・知見等）を使用した場合、そのパラメータが実験値の場合その書誌情報、予測値の場合予測に使用したソフトウェアの情報があるか？ ・入力パラメータの信頼性について、パラメータの実験値（入手可能な場合）に対する評価、あるいはパラメータを予測したモデルの適用領域を確認することによる評価。 ・入力パラメータに複数の実験値及び/または計算値が利用でき、そのうちの1つまたは平均値のみを使用する場合は、その選択の正当性を説明する。	モデルやソフトウェアによって自動的に計算されるパラメータは、この段階で評価する必要はない。	生態毒性で事例： 魚類の急性毒性(96h-LC50)がlogKowに基づくモデルから得られる。予測値は、ユーザが定義したlogKowを入力として生成される。ユーザが定義したlogKowの信頼性を検証する必要がある。	Low：追加の入力パラメータの値は、低不確実性に関連する。 Medium：追加の入力パラメータの値は、中程度の不確実性に関連する。 High：追加の入力パラメータの値は、高い不確実性と関連している。	logKowの手動入力を必要とするモデルが、予測を行うために使用される場合： Low：入力として使用されたlogKowは、信頼できる実験結果である。 Medium：入力として使用されたlogKowは、(Q)SARモデルによって予測されたものである。その信頼性を評価するための詳細は示されていない。 High：入力として用いたlogKowは(Q)SARモデルによって予測されたものである。その予測は信頼性に欠けるが、利用可能な唯一の推定値である。	5.2 Descriptors
(予測対象) 妥当性のあるモデルの適用範囲にある物質であること												
2.1	適用領域内の物質	物質がモデル開発者が指定した適用範囲要件を満たしているか確認する。	常に必要	例外なし	High (3.1~3.5が評価されなかった場合) Medium (3.1~3.5を評価した場合)	・適用範囲が自動的に計算されるモデルの場合：評価対象の物質がその適用範囲内にあるか？ ・適用範囲が自動的に計算されないモデルの場合：開発者が指定した基準に照らして手動で適用範囲内にあるか評価する。	(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、(Q)SARモデルによる予測結果の信頼性評価の要素として非常に重要である。	多くの最新のソフトウェアやプログラムは、適用範囲の自動での評価を提供している。	例：適用範囲の自動評価は提供されない。適用範囲はモデル開発者によって、トレーニングデータセット中の物質の分子重とlogKowの範囲として定義される。評価対象物質の分子重とlogKowが適用範囲内にあることを確認する必要がある。	Low：その物質は明らかにモデルの適用範囲に含まれる。 Medium：その物質はモデルの適用範囲内であることをモデルが自動的に示すが、独立した検証はできない。 High：（モデルが自動的に示した内容では）予測が適用範囲の境界線以上にある。	適用領域を自動的に評価するモデルが使用された場合： Low：その物質が100%適用範囲内であることをモデルが示しており、明確な説明がその主張を裏付けている。 Medium：モデルは物質が100%適用範囲内であることを示しているが、その計算方法が不明確である。 High：モデルは、物質がほぼ適用範囲内であることを示しているが、物質の一部のフラグメントはモデルにとって未知なため、物質が完全に適用範囲内であると見なせない。	6.1 a AD Assessment 6.1 b AD Assessment description
2.2	モデルにおいて考慮された他の限界性	物質が、モデルを使用すべきでない基準のいずれにも該当しないか確認する。	適用範囲に追加した追加的が文書化されているモデルの場合、常に必要	追加的な制約が文書化されている場合のみ評価する	High (3.1~3.5が評価されなかった場合) Medium (3.1~3.5を評価した場合)	・モデルに指定がある場合、適用範囲には含まれていない、他の基準によりモデルを使用すべきか否かを確認する。	モデルの文書によっては、適用範囲の定義とは別に、既知の制限事項や推奨される使用方法が記載されている。この評価要素は、こうした追加情報を考慮することを目的としている。	適用範囲の定義に加え、使用されるモデルの文書には、モデルが脂肪族アルコールのみ適用可能であることが示されている。物質が脂肪族アルコールであることと、（ソフトウェアが自動的に行わない場合は）手動で確認する必要がある。	Low：その物質は明らかにモデル制限の定義を満たさない。 Medium：その物質はモデル制限の定義を満たさないと考えられるが、これを一般的に立証することはできない（例：限界が一般的に記述されていない）。 High：物質がモデル制限の定義を満たすかどうか不明確である。	モデル文書によると、このモデルは 関連するpH値で水中で解離する物質には適用できないとされる場合： Low：入力物質は解離せず、解離基を持たない。 Medium：入力物質は適切なpHで5~15%解離する。この解離の程度を「適用可能」と考えられるかは不明。 High：物質の構造には解離する可能性のある基が含まれるが、物質の解離の程度は不明。	6.1 c Any other limitations	
信頼できる予測であること												
3.1	再現性	予測が、同じ入力及びモデルのバージョンを使って再現できることを確認する。	予測実行に使用したモデルと同じモデルへのアクセスが必要	評価者が予測実行に使用したモデルと同一モデルにアクセスできる場合のみ、評価が可能	High	・予測結果において、モデル名とバージョンが特定されているか？ ・モデルの文書で、予測結果が示されている場合、文書と同様の入力、選択肢設定及びモデルを用いて予測を行い、同様の結果が得られるか？	同じバージョンのモデルが利用できない場合、異なるバージョンで予測を作成し、結果が少なくとも同等であるか、または違いが説明できるかどうかを確認する。	評価者がモデルにアクセスできない場合の例として、評価者がライセンスを持っていない版のソフトウェアや、もう入手できない古いバージョンのモデルが使用されている場合がある。	Low：予測を再現すると、全く同じ値が得られる。 Medium：予測を再現すると、得られた予測に近い値が得られ、この違いは説明できる。 High：予測を再現すると、得られた予測に近い値が得られるが、その差は説明できない。	BOD(%)が25%と予測されている場合： Low：予測を繰り返しても、BOD(%)=25%が得られる。 Medium：最初に使用したバージョンのモデルはもう利用できないため、新しいバージョンのモデルを使用し、予測をすると、BOD(%)=28%が得られる。 High：予測を繰り返すと、BOD(%)=28%が得られる。この違いを説明する理由は見つからない。	7.1 Reproducibility	
3.2	モデルの全体的な性能	そのモデルは、目的とする行政用途において受入可能と考えられる全体としての性能を有しているか確認する。	性能に関する文書が必要	例外なし	High (3.4が評価されなかった場合) Medium (3.4を評価した場合)	・モデルの科学的妥当性が別途評価されている場合、その評価における関連する情報を含められる。 ・内部検証及び/又は外部検証における性能が積極的な方法で算出されているか？	連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合： ・ $r^2 < 0.7$, $q^2 < 0.5$ 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（本質的な変動が大きいと r^2 が低くなるため）。 ・分類を予測するモデルの場合： ・予測に警告構造が用いられている場合、順序に資する知見が得られることがあるため、分類モデルについて特定の性能基準を設けない。	そのモデルが、評価対象物質と類似した物質の予測によりどの程度の性能を発揮するかを評価できるのであれば、全体としての性能に関する情報の重みは低くなる。	モデルが特性を定量的に予測する場合、決定係数 (r^2) や検証作業で得られた平均誤差のような統計パラメータがモデルの全体的な性能を評価に利用できる。 例1： r^2 が0.3のモデル。この評価要素は「満たされない」。 例2：モデルの r^2 が0.8であり、外部検証でも同様の性能である。この評価要素は「満たされる」。	Low：そのモデルは、内部および外部検証で受入可能な性能を有する。 Medium：モデルの内部検証での性能は受入可能である、外部検証での性能は入手できない。 High：モデルの内部検証での性能は十分ではなく、外部検証での性能は入手できない。	Low：モデルの一致度は、内部検証で80%（または $r^2 = 0.80$ ）、外部検証で70%（または $r^2_{ext} = 0.70$ ）である。 中：モデルの一致度は内部検証で80%（または $r^2 = 0.80$ ）、外部検証は実施されていない。 高：モデルの一致度は内部検証で30%（または $r^2 = 0.30$ ）であり、外部検証は実施されなかった。	7.2 Overall performance of the model
3.3	モデルのトレーニングデータセットの物理化学的、構造的、反応空間内での適合性	予測は物理化学的、構造的、反応空間内における内挿に基づく結果であることを確認する。	トレーニングデータセットの情報が必要	評価が自動化されていない場合や多数の物質をスクリーニングする場合、この要素はカバーされないことが想定される。さらに、評価が複雑すぎる場合、または文書が不足している場合、この評価要素を考慮しないことと決定する可能性がある。	High (3.4が評価されなかった場合) Medium (3.4を評価した場合)	・予測対象物質がモデルの物理化学的、構造的（官能基あるいは意味のある評価フラグメント）及び応答空間内にあるか？ ・自動的適用範囲を評価するモデルにおいて、この内容が含まれる場合には評価対象外とする。	・モデルが自動的に適用範囲内の予測であるか出力しない場合、重要な評価である。このケースでは、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の評価も必要となる。なお、記述子は重なり合っていることが想定されるが、記述子の分布が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。 ・構造的な空間の評価では、評価対象物質にトレーニングデータセットに含まれない部分構造または構造フラグメントがあるかも確認する。また、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についても確認する。	明確な場合（例えばYES/NO）に加えて、実際の多くの場合は境界線（トレーニングデータセットの空間の境界線に近い、または密度が低い領域）である可能性がある。このような場合では、他の評価要素を用いて予測の受入可否を決定する。 この評価要素が適用範囲で既に考慮されている場合は、評価を繰り返す必要はない。	生態毒性で事例： 例1：logKowに基づく水生毒性モデルは、logKowが0~6の物質で開発された。評価対象物質のlogKowが0から6の間であれば、それは物理化学的空間内にあると決定する。 例2：フラグメント/アラートベースのモデルが、評価対象物質について警告構造がないため毒性無しと予測した。評価対象物質がモデルの構造空間内にあるかどうか、すなわち評価対象物質の構造フラグメントがモデル構築に使用された物質群の構造内に存在するかどうかを確認する必要がある。	Low：その物質は、モデルのトレーニングデータセットがカバーする空間内にあることが明らかである。 Medium：その物質はモデルのトレーニングデータセットでカバーされる空間内にあると考えられるが、これを明確に立証することはできない。 High：その物質は、モデルのトレーニングデータセットでカバーされる空間の境界に近く、その適用範囲とみなせるかは不明である	モデルが、評価対象物質に存在するフラグメントがそのトレーニングデータセットとテストセットに存在することを自動的に評価する場合： Low：モデルが、予測した物質のすべてのフラグメントがモデルのトレーニングデータセットで十分に表現されていることを示し、また、トレーニングデータセットで出現するフラグメントのリストが利用可能である。 Medium：モデルが、予測した物質のすべてのフラグメントがモデルのトレーニングデータセットで利用可能であることを示すが、トレーニングデータセットには予測した物質のフラグメントを持つ物質が少ないか、予測した物質のフラグメントと同じ組み合わせを持つ物質がない。 High：予測した物質のフラグメントの80%がモデルのトレーニングデータセットで利用可能であり、残りの20%がモデルにとって未知である。	7.3 Additional reliability aspects based on the training set 7.3.a Descriptor space 7.3.b Structural space 7.3.c Response space
3.4	類似物質に対するモデルの性能	モデルが評価対象と類似する物質について正しい結果を予測するか確認する。	類似物質に関する信頼できる実験データが必要	評価が自動化されていない場合や多数の物質をスクリーニングする場合、この要素はカバーされないことが想定される。さらに、評価が複雑すぎる場合、または文書が不足している場合、この評価要素を考慮しないことと決定する可能性がある。	High	・評価対象物質と構造類似物質（構造類似物質であり、予測対象とするエンドポイントの信頼性の高い実験結果を有する物質）について、モデルがその物質の特性を適切に予測するか？	・類似物質の実測データと当該(Q)SARモデルの結果が一致しているか確認することが(Q)SARモデルの予測結果の信頼性を評価するうえで非常に重要である。 ・類似物質の検索に関しては、類似性検索や部分構造検索等が利用できる。なお、類似物質の実測データの品質の評価も重要となる。	データのある類似物質は、公開されている情報やOECD QSAR Toolboxのようなツールを用いて特定できる。類似物質がモデルのトレーニングデータセットの一部である場合、評価対象物質がモデルの適用範囲に含まれる可能性がある。しかし、トレーニングデータセットに含まれる物質の予測精度は、モデル開発に使用されなかった物質を予測した場合の精度よりも優れて見える可能性がある。 類似物質が特定できない場合は、他の評価要素を用いて予測の受入可否を決定する。	EPISuiteのモデルを用いて予測が実施された。次にQSAR Toolboxを用いて、官能基エンドポイントに特化したプロファイラーを使用する等して、実験データを有する評価対象物質に類似した物質を検索する。検索が成功した場合、類似物質の予測におけるEPISuiteモデルの正確さが、評価対象物質に対するEPISuite予測の正確さに関する情報を提供する。	Low：信頼できる実験データを有する複数の類似物質が入手可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 Medium：信頼できる実験データを有する中程度に類似する物質（または1つの類似物質）のみが利用可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 High：信頼できる実験データを有する類似物質または中程度に類似する物質が入手可能で、モデルがそれらを様々な精度で予測する。	予測した物質がC8の直鎖飽和脂肪族の第二級アミンである場合： Low：他のC6-C10直鎖飽和脂肪族第2級アミンのデータが利用可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 中：他のC3-C6直鎖飽和脂肪族第2級アミンのデータが利用可能で、モデルがそれらを良好に予測する（1つの物質はモデルによって誤分類された）。 高：他のC6-C10直鎖飽和脂肪族第2級アミンのデータが入手可能で、モデルがそれらを様々な精度で予測する（1つの物質はモデルによって誤分類された）。	7.4 Analogues

原則	評価要素	目的	適用性	評価の例外	総合評価における重み	何をどのようにチェックするか	評価における留意点	OECD QAFによる実践的アドバイス	例	不確実性：不確実性*レベルの説明	例	OPRF v1.2の最も関連性の高いフィールドへのマッピング
モデルへの入力が入力正しいこと												
3.5	メカニズム及び/または代謝に関する考慮	メカニズム的及び代謝的な考察が、予測結果を裏付けるかを確認する。	予測する特性に関連がある場合のみ	予測される特性に関連する場合のみ評価する。 多数の物質をスクリーニングする場合、この要素はカバーされないことが想定される。 さらに、評価が複雑すぎる場合、または文書が不足している場合、この評価要素を考慮しないと決定する場合がある。	High	・特性や評価対象物質に関連がある場合、メカニズムや代謝に関する考察が予測結果の内容を支持するか？	—	特定の作用メカニズムを持つ構造が知られている、あるいは予測されている場合、あるいは特定の代謝物や変化物の生成が予測される場合、予測結果とそれらの関係や、モデルがそれらをどのように考慮したか、という内容がこの評価要素では想定される。	例1：皮膚感受性予測モデルの場合：モデルは「皮膚感受性なし」の予測を提供する。評価対象物質はタンパク質と結合することが知られているか、予測されている。陰性の予測の信頼性を支持するために、追加的な説明が必要である。 例2：評価対象物質が変換され、残留性のある変化物が形成されることが知られている場合、易生分解性であると予測には、モデルの予測が変換経路や変化物をどのように考慮しているかを考察する追加的な正当化が必要である。 *例3（複数の予測について）：異なるモデルからの予測が提供され、そのうちのいくつかは代謝/メカニズムを正しく考慮している場合、すべての予測が代謝/メカニズムを考慮していなくても、総合的な評価要素は満たされているものとみなせる。	Low：メカニズムおよび/または代謝に関する考察が、予測を強く支持する。 Medium：メカニズムおよび/または代謝に関する考察が予測を中程度に支持する High：メカニズムおよび/または代謝に関する考察が、予測を弱く支持している。	モデルが 変化物を予測し、その物質の残留性を予測する場合 ： Low：変化物の構造が予測とともに示される。 変化物 の生成に至る経路が信頼できると考えられる。 変化物の残留性を確認する実験データ がある。 Medium：変化物の構造が予測とともに示される。 変化物 の生成に至る経路が信頼できると考えられる。 警告構造等による残留性を示す裏付け がある。 High：変化物の構造が予測とともに示される。 変化物 が生成する経路が複雑なため、予測された化学物質から 変化物 の生成に関する信頼性には疑問がある。	7.3 Additional reliability aspects based on the training set 7.3.d Mechanistic considerations 7.3.e Metabolic considerations
3.6	情報の一貫性	関連性があり、信頼できる追加情報が予測を裏付けるかを確認する。	関連性があり、信頼できる追加情報が入手可能な場合のみ	予測される特性に関連する場合のみ評価する。 多数の物質をスクリーニングする場合、この要素はカバーされないことが想定される。	High	・関連性があり、且つ信頼できる追加的な情報が予測（測定または計算）を裏付けるか？ ・評価対象の特性を予測するために複数のモデルが利用可能な場合、モデル選択の正当性を示す。	—	OECD QSAR Toolboxのような一般に利用可能なツールを用いて、関連性及び信頼性の高い情報を検索または生成できる。	評価対象物質について長い期間の残留性がモデルにより予想された。評価対象物質のTG301F相当の試験結果において、易生分解性がないことが示された。易生分解性がない場合、残留性がある可能性があり、易生分解性の結果は残留性があると予測結果を支持する。	Low：他の信頼できる独立した情報が入手可能で、予測と一致している。 Medium：信頼性が低いあるいは不明な他の独立した情報が入手可能で、予測と一致している。 High：他の情報の存在は調査していない	低：他の信頼できる独立したモデルからの予測が利用可能で、その結果と予測結果が一致する。 中：モデルにとって未知で、文書化も不十分で信頼性も不明な実験データが入手可能で、その結果と予測結果が一致する。	7.5 Other reliable information on the property
行政目的に合致した予測結果であること												
4.1	追加要件の遵守	予測結果の使用に関する行政評価の要件を満たしている	以前の評価要素で含まれていない予測結果の使用に関する要件が行政における評価要件に含まれている場合	該当する場合のみ評価	High	・(QSAR)予測結果のチェックリストに含まれていない以外(Q)SARの使用に関する行政上の要求がある場合、それが満たされているか？	—	該当する場合がある場合には、関連する法律条文及び公式なガイダンス文書を参照し、追加要件を確認する。	ICH M7ガイドラインの例： 医薬品のDNA反応性不純物における変異原性の評価にルールベース及び統計ベースのモデルを使用する必要がある。	内容に依存する	—	8.1 Regulatory purpose
4.2	予測される特性及び行政が要求する特性間の対応	モデル化された特性が行政が要求する特性に対応しているか確認する。	必要な特性が規定されている場合	該当する場合のみ評価	High	・モデル化された特性が行政で要求される特性に対応しているか？ ・(QSAR)による予測結果が、本マニュアル案における行政目的に資する情報（易生分解性試験における分解度あるいは易生分解性、分解生成物等）を提供するかを確認することが重要である。	—	モデル化された特性は、規則が要求する特性との対応を評価するために十分な詳細レベルで記述される必要がある。	OECD TG301C相当あるいは301F相当試験によるBODを予測が要求事項であるが、モデルが予測する特性が他のTG301シリーズのデータも含む易生分解性に基づき予測される場合、対応していないことになる。	Low：予測された特性が行政が必要とする特性と明確に対応する。 Medium：予測された特性が行政が必要とする特性と対応するようであるが、予測された特性の詳細さにおいて、完全な対応とするには一部不足がある。 High：予測された特性が行政が必要とする特性と対応するようであるが、予測された特性の詳細さにおいて、完全な対応とするには重大な不足がある。	化学法におけるOECD TG301C相当のBOD(%)が必要な場合： Low：化学法におけるOECD TG301C相当の試験に基づくBOD(%)を予測する Medium：OECD 301Cの試験に基づくBOD(%)を予測するが、完全無機化の評価が行われているかの詳細が不明 High：易生分解性の有無を予測するが、どの試験法に基づくものかの詳細が不明	QMR3.2 Endpoint QMR3.3 Comment on endpoint
4.3	特定の枠組みにおける決定可能性	行政上の枠組みにおける決定に、結果が利用できるか確認する。	評価対象の特性に適用できる行政上の閾値が含まれる場合	該当する場合のみ評価	High	・結果が行政上の閾値と比較可能な形式または単位で表現されているか？ ・予測値が閾値のある片側に存在するという十分な信頼度があるか？	—	予測の信頼度を理解することは、行政評価の閾値に近い結果の場合に特に重要である。	TG301Cの結果の場合、BOD分解度60%以上が易生分解性の一つの基準となっている。 例えば予測BOD分解度が90%以上である場合、閾値から十分に離れているため、易生分解性に対する決定可能性があると考える。	Low：予測された値が関連する閾値から遠く、他の評価要素の不確実性が低い。 Medium：予測された値が関連する閾値とやや近く、他の評価要素の不確実性が低い。 High：予測された値が関連する閾値と非常に近く、他の評価要素の不確実性が高い。	易生分解性の物質であるかの判断のひとつの指標としてBOD(%)が必要な場合： Low：予測されたBOD(%)が5%であり、他の評価要素における不確実性が低い。 Medium：予測されたBOD(%)が25%であり、他の評価要素における不確実性が低い。 High：予測されたBOD(%)が50%であり、他の評価要素における不確実性が高い	8.2 Approach for regulatory interpretation of the prediction or result derived from multiple predictions 8.3 Outcome 8.4 Uncertainty 8.5 Conclusion

化学物質名	ヘキサクロロブタジエン (HCBD)							
CAS RN	87-68-3							
分子式	C ₄ Cl ₆							
構造								
分子量	260.76							
物理化学的性状	log Kow	4.78 (実測値)					EPI Su te v.4.10	
	log Koc	2.927 (MCI Method)					EPI Su te v.4.10	
		4.148 (Kow Method)					EPI Su te v.4.10	
	Henry定数	1.03E-002 atm-m ³ /mole (25° C, 実測値)					EPI Su te v.4.10	
	水溶解度	3.2 mg/L (25° C, 実測値)					EPI Su te v.4.10	
蒸気圧	2.93E+001 Pa (25° C, 実測値)					EPI Su te v.4.10		
その他	-							
使用に関する情報	用途・使用方法	<ul style="list-style-type: none"> ・溶剤(ゴム及びポリマー用)、塩素含有ガスの回収あるいはガスからの揮発性有機成分を除去するための"スクラパー"、油圧液、熱伝導性液体、変圧器用流体、ジャイロスコープ ・アルミニウム及びグラファイト棒の製造 ・殺虫剤、薫燻剤、殺菌剤 ・有機合成において副生または非意図的に生成するほか、化学、冶金工業における中間体、断熱剤、絶縁体、油圧液、農業等 						
	使用時期	<ul style="list-style-type: none"> ・EUでの意図的な製造は1970年代に終了している ・モニタリングデータから、中国及び台湾では少なくとも最近まで製造(あるいは副生)されていたことが示唆される 						
	使用量	-						
	排出経路	<ul style="list-style-type: none"> ・半導体製造でのアルミニウムプラズマエッチングがHCBDの排出源の1つと考えられる ・塩素溶剤の製造時にHCBDが非意図的に放出されている可能性がある ・HCBD廃棄処理場 ・ある種の塩素化炭化水素、特にトリクロロエチレン、テトラクロロエチレン及び四塩化炭素の製造 						
排出量	<ul style="list-style-type: none"> ・1975年に米国で生産されたHCBDのうち454トンが環境中に放出されたとの報告がある。1987年には1,600 kgのHCBDが大気中に放出され、さらに86 kgが水中に、32 kgが廃棄物処理として地下圧入されたとの報告がある。 ・1996年までの米国での放出量は1,100/120/430 kg (大気/水/地下圧入)であった。 ・地域レベルでは、1985年のカナダのセントクレア川への年間流入量が240 kgと推定されている。 ・1980年代のHCBDの大気負荷は、北半球で320万 kg/年、南半球で130万 kg/年と推定されていた。 ・HCBDの非意図的な発生源の1つとして、廃棄物埋立地からの浸出が挙げられている。 ・EUでは、廃棄物からの排出量は工業からの排出量と同程度であり、通常は工業からの排出量よりも多いと報告されている(2007-2009年の年間合計に基づく)。反対に、米国では、廃棄物処理場からの大気排出量は廃棄物処理量(すべて埋立地)のほぼ6倍とのデータがある。 							
環境分布に関する情報	フガシティモデル (Level III Fugacity Model)	媒体	計算に用いた排出量 (kg/hr)	質量 (%)	半減期 (hr)	残留時間 (hr)	備考	
		大気	1000	3.84	8.53 × 10 ³	1.95 × 10 ³	EPI Su te v.4.10	
		水域	1000	4.77	4.32 × 10 ³			
		土壌	1000	83.5	8.64 × 10 ³			
	底質	0	7.9	3.89 × 10 ⁴				
	大気	<ul style="list-style-type: none"> ・2002~2009年にカナダ高緯度北極圏(ヌナブト)で年間約52サンプルの連続大量サンプリングによりHCBDを測定した結果、検出下限(0.025~0.37 pg/m³)未満の試料は全体の0~20%、検出下限の3倍以上の試料は全体の59~93%であった ・スウェーデンの2つのバックグラウンドステーションにおける大気中濃度は0.16 ng/m³(中央値)と報告されている 						
水域	<ul style="list-style-type: none"> ・1995-96年に行われたハンバー川(英国)流域の調査では、飲料水280検体中1検体が検出限界の0.4 ng/Lを超え、オンタリオ州(カナダ)では143地点の飲料水2994検体中5検体で検出可能な微量のHCBDが検出され、最高濃度は6 ng/Lであった ・WHOは、HCBDはライン川のような環境水から頻繁に検出され(0.1-5 µg/L、平均レベルは通常0.1 µg/L未満)、飲料水からは2-3 ng/Lが検出されたと報告している ・2006年のパーゼル(スイス)の飲料水供給用井戸のHCBD濃度は検出限界の50 ng/L以下であった ・英国では、廃棄物処理場から放出されたHCBDが地下水(および室内空気)を汚染した例がある ・1994~97年に欧州6カ国の河川を調査した結果、90%分位値は12 ng/Lであった 							
土壌	<ul style="list-style-type: none"> ・土壌のHCBD汚染に関するデータは少ない ・カナダの農業用地30カ所では、HCBDは検出限界以下であった 							
底質	<ul style="list-style-type: none"> ・米国とカナダの国境にあるセント・クレア川流域のHCBD汚染のホットスポットでは、1994年の底質における最高濃度は310 mg/kg乾燥重量(dw)であり、工業地帯では、セントクレア川の底質の最上部5 cmに18.7 µg/kg dw(90%分位値)のHCBDが含有されていた ・欧州のホットスポットでは、産業活動に関連し、底質における最大濃度は300 µg/kg dwと報告されている ・欧州全体では、1994~1997年における500の河川と河口域の底質サンプルの90%分位値が4 µg/kgと報告されているが、2011年のエストニアでの値は1 µg/kg未満であった ・汚染サイトでの底質濃度の例としては、1996年に高雄沿岸(台湾)で42.8 µg/kg(4プロット10区間の最大値、区間の平均値はn.d.~22.6)との報告があり、左営区の流出口パイプ及び/または後勁溪(河川)が主要な汚染源であることが示唆されている 							
生物相	<ul style="list-style-type: none"> ・発生源に近い場所での生体中濃度の例として、セントクレア川の3つの工業地帯の近くで3週間暴露されたイガイにおいて36 µg/kg wwとの報告がある ・工業汚染に起因するライン川流域(オランダ)のヨーロッパウナギにおけるHCBD濃度は、1977年から2002年の間に少なくとも5分の1に減少しているとの報告があるが、1995年と2000年にライン川沿いの多くの流域で採取されたウナギ試料を比較すると、HCBD負荷のピークは上流に移動していることが示唆されている ・ノルウェーのスヴァールバルで採取されたホッキョクグマの血漿と脂肪サンプルからは、1.2~8.9 ng/g ww(平均3.7 ng/g ww)のHCBDが検出された 							
底質生物に関する蓄積性の情報	個体の生物蓄積性に関する情報	生物種	生息環境等	蓄積性	備考	結論	原著	情報の統合(底生生物以外の情報も含む)
		藻類、甲殻類、貝及び魚類	淡水及び海水	BCF = 71-17,000 L/kg	流水式試験	-	IPCS, 1994	<ul style="list-style-type: none"> ・HCBDのlog Kowは4.78である。 ・水生生物における生物濃縮係数は実験データによって示されている。生物濃縮係数(BCF)の値は魚類、甲殻類、貝類、藻類で1~19,000の範囲にある。BCFの値の幅は、生物種による代謝の違いや暴露濃度の違いによって説明される。コイとファットヘッドミノーのBCFは6,480~7,410である。生物蓄積係数(BAF)は、甲殻類で9,260及び250,000、魚類で17,360である。このように、報告されたBCF及びBAFは残留性有機汚染物質(POPs)の生物蓄積性の基準の1つである5,000を超えている。BCFに基づき計算されたBMFは3であり生物蓄積の可能性を示すが、この知見はフィールドデータからは裏付けられていない。 ・この情報から、HCBDは少なくとも複数の生物種において生物蓄積性ポテンシャルを有すると結論できる。
		<i>Mytilus edulis</i> (ムラサキイガイ)	-	BCF = 2,000 L/kg	Gobas et al. (2009)はこの結果から、HCBDの生物蓄積性の可能性を示唆している。	-	Environment Canada, 1999	
		<i>Mytilus edulis</i> (ムラサキイガイ)	-	BCF = 900-2,000 L/kg	暴露期間: 38-50日 暴露濃度: 1.3-1.6 µg/L	-	Pearson and McConnell, 1975	
		貧毛類(ミミズ)	オンタリオ湖の底質	BCF = 29,000 L/kg-乾燥重量	・脂質含量8% ・暴露濃度: 32 ng/L	-	Oliver, 1987	
		<i>Limanda limanda</i> (カレイ類)	-	BCF = 700 L/kg(筋肉) BCF = 10,000 L/kg(肝臓)	暴露期間: 27-39日 暴露濃度: 1.6 µg/L	-	Pearson and McConnell, 1975	
		<i>Pleuronectes platessa</i> (ツノガレイ)	-	500(筋肉) 7,000(肝臓)	暴露期間: 21-106日 暴露濃度: 1.7 µg/L	-	Pearson and McConnell, 1975	
		<i>Procambarus clarki</i> (アメリカザリガニ)	-	BCF = 9.2-300 L/kg	暴露期間: 10-17日 暴露濃度: 2.97-4.3 µg/L	-	Laseter et al., 1976	
		<i>Mysis relicta</i> (アミ目の甲殻類)	-	BCF = 9260 L/kg	-	-	Oliver et. al, 1988	
		<i>Pontoporeia affinis</i> (底生端脚類)	-	BCF = 250000 L/kg	-	-	Oliver et. al, 1988	
<i>Cottus cognatus</i> (カサゴ)	-	BCF = 17,360 L/kg	-	-	Oliver et. al, 1988			

引用元の記載がない情報はUNEP/POPS/POPRC.8/16/Add.2より引用した。

Environment Canada (1999) Priority Substance List Assessment Report, Hexachlorobutadiene, ISBN 0-662-29297-9.
http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/hexachlorobutadiene/index-eng.php

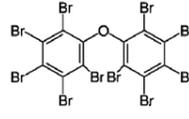
IPCS (1994) INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY, ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 156, HEXACHLOROBUTADIENE, WHO
http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc156.htm, 2012-02-01

Laseter J.L., Bartell, C.K., Laska, A.L., Holmquist, D.G., Condie, D.B., Brown, J.W., Evans, R.L. (1976) An Ecological Study of Hexachlorobutadiene (HCBD); New Orleans, Louisiana, University of New Orleans, Department of Biological Sciences (prepared for the US EPA, Office of Toxic Substances, Washington DC, (EPA 560/6-76-010; PB252671).

Oliver BG (1987) Biouptake of Chlorinated Hydrocarbons from Laboratory Spiked and Field Sediments by Oligochaete Worms. Environ. Sci. Technol., 21, 85-790.

Oliver BG, Niimi AJ. (1988) Trophodynamic analysis of polychlorinated biphenyl congeners and other chlorinated hydrocarbons in the Lake Ontario ecosystem. Environ Sci Technol 22: 388-397.

Pearson, C. R. and McConnell, G. (1975) Chlorinated C1 and C2 Hydrocarbons in the Marine Environment. Proc. R. Soc. London Ser. B., 189, 305-332.

化学物質名		デカブロモジフェニルエーテル (DecaBDE)						
CAS RN		1163-19-5						
分子式		C ₁₂ Br ₁₀ O						
構造								
分子量		959.17						
物理化学的性状	log Kow	6.27-12.11 (測定あるいは推定方法により大きなばらつきがある)				-		
	log Koc	5.441 (MCI Method) 7.679 (Kow Method)				EPI Suite v.4.10		
	Henry定数	1.19E-008 atm-m ³ /mole (25° C, 計算値)				EPI Suite v.4.10		
	水溶解度	<0.0001 mg/L (実測値)				EPI Suite v.4.10		
	蒸気圧	6.23E-010 Pa (25° C, 計算値)				EPI Suite v.4.10		
その他								
使用に関する情報	用途・使用方法	<ul style="list-style-type: none"> 汎用の難燃添加剤 プラスチック/ポリマー/コンポジット、繊維製品、接着剤、封止剤、塗料、インクなどに適用 						
	使用時期	<ul style="list-style-type: none"> 工業用c-decaBDEの使用は2000年代初頭にピーク 2015年時点でも世界中で幅広く使用されていた 						
	使用量	-						
	排出経路	<ul style="list-style-type: none"> 全てのライフサイクルステージ（製造段階、調合及び工業・職業現場におけるその他の一次、二次用途、及び成形品の使用期間、廃棄段階、リサイクル段階）で起こる可能性がある 汎用難燃剤であるc-decaBDEは、多くの工業・職業現場で使用され、周辺環境に放出される c-decaBDEの製造所や二次使用者、リサイクル施設、製鉄所やその他の冶金設備 						
排出量	<ul style="list-style-type: none"> 工業点源から周辺環境への放出はかなりの量になる可能性があり、米国では2003年にc-decaBDEの製造により、大気だけでも31トンのc-decaBDEが放出された 主要な排出源は埋め立てと廃棄物燃焼からのもので、排水への放出と使用期間中の成形品からの大気への放出がこれに続く。成形品中と廃棄物に含まれるポリマー及び繊維製品が主な排出源であった PBDEは廃水処理では除去されず、使用・排出されるc-decaBDEの相当量は、汚染された屋内塵埃からの洗浄水、埋立処分されたPBDE含有製品からの浸出水、PBDE含有材料を処理する工業施設からの排水、そして最終的にはバイオソリッドの処分を通じて、廃水処理施設 (WWTP) に到達する 汚泥も、農業用肥料として施用された場合、土壌へのBDE-209排出の重要な経路となる BDE-209の予測環境排出量には、すべての環境区画、特に大気について大きなばらつき (3桁のオーダー) があり、これには、生産、使用、廃棄物処理における国ごとの違いや、排出量推計の不確実性や相違が反映されている可能性が高い 							
環境分布に関する情報	フガシティモデル (Level III Fugacity Model)	媒体	計算に用いた排出量 (kg/hr)	質量 (%)	半減期 (hr)	残留時間 (hr)	備考	
		大気	1000	0.114	7.62 × 10 ³	7.26 × 10 ³	-	
		水域	1000	4.26	4.32 × 10 ³			
		土壌	1000	95.6	8.64 × 10 ³			
	底質	0	0.00236	3.89 × 10 ⁴				
	全般	BDE-209 は、都市部、農村部、遠隔地の大気中、及び降水中に検出される						
大気	<ul style="list-style-type: none"> 都市部や農村部での検出濃度は4.1~60 pg/m³である一方、北極圏の大気中濃度は不検出~41 pg/m³である (北極圏外のバックグラウンドにおける濃度は検出不能~29 pg/m³) 大西洋熱帯大気中の粒子結合型BDE-209濃度と気相BDE-209濃度について、それぞれ43.89 pg/m³、260 pg/m³という高値の報告があり、これに基づくと大気から大西洋へのBDE-209の総沈着量は年間約27.5トン、気相と粒子相でそれぞれ20トンと7.5トンと算出された 北極、熱帯のいずれにおいても、BDE-209の大気輸送は季節的な気象現象の影響を受ける 環境中BDE-209濃度の時間的変化に関するデータは限られるが、カナダ北極圏の大気中のBDE-209濃度は、2002~2005年にかけて増加している (倍化時間: 3.5~6.2年) 一方、2007~2009年では増加はみられなかった 大気や降水に関するほとんどの研究では、明確な時間的・空間的傾向は報告されていない BDE-209は大気粒子と結合することで安定化するが、時間的傾向が見られないのは、BDE-209が光分解/脱臭素化されて低臭素化PBDEになるためである可能性がある ほとんどの研究が単発的なモニタリングデータの報告であるため、大気モニタリングデータの地理的な比較による傾向把握は困難 							
水域	-							
土壌	<ul style="list-style-type: none"> 土壌中のBDE-209濃度データのほとんどは汚染地域からのものであり、濃度は不検出~8600 pg/g dw soilまでであるが、さらに高い可能性もある DE-209はカナダ北極圏の埋立地の土壌から検出されたが、埋立地以外のPBDE土壌レベルは、北極圏の他の場所のバックグラウンド値と同程度であった 遠隔地に比べて、都市部や農村部のBDE濃度は著しく高く、特に、中国のリサイクル工場、投棄場、工業用地などの電子廃棄物サイトの土壌中BDE-209濃度は非常に高い 複数の国の下水汚泥にBDE-209が含まれており、汚泥を用いた土壌改良によってBDE-209が土壌や生物相に移行するとの報告がある 下水汚泥を施肥した場所のBDE-209濃度は基準地と比較して100~1000倍高く、ミミズでは土壌よりも高濃度であったと報告されている しばしば陸上環境でBDE-209が高濃度で検出されるが、これはBDE-209の揮発性が低く、粉塵や土壌中の有機物との親和性が高いことを反映していると考えられる 							
底質	<ul style="list-style-type: none"> 世界中の報告から、底質中のBDE-209濃度は不検出~16,000 ng/g dwの範囲と土壌中よりもわずかに高く、通常、工業用地の周辺で高濃度を示す BDE-209濃度は遠隔地の土壌や底質中では低い、埋立地や廃水流出口周辺など、局所的な汚染の影響を受けているいくつかの場所で高濃度を示し、これらの底質中のBDE-209の倍加時間は5.3~8.4年であった スイスの遠隔地にある湖の底質コアでは、BDE-209濃度は1990年代~2001年にかけて上昇し、倍化時間は約9年であった 都市/汚染地域の底質コアでは、BDE-209の倍加時間は5.3~8.4年であった 中国南部の底質中でBDE-209が増加し始めた時期は、北米やヨーロッパよりも10~20年遅く、これはBDE-209の生産と使用の歴史的パターンの違いを反映している可能性がある 							
生物相	<ul style="list-style-type: none"> 1986~2003年に採取されたグリーンランド南西部のハヤブサの卵におけるBDE-209濃度は有意な経時的増加傾向を示し、測定されたBDE-209濃度は3.8~250 ng/g lw (中央値11 ng/g lw) であった 1974~2007年に採取されたスウェーデンのハヤブサの卵でもBDE-209の増加が観察され、4ng/g lw未満から190ng/g lwに増加した イギリスで採取されたハヤブサの卵のBDE-209濃度は1975~1995年まで増加し、その後2001年まで減少した BDE-209濃度の増加傾向は、北米のローレンシア五大湖のセグロカモメの卵でも報告されており、1982~2006年のBDE-209の倍加時間は2.1年から3年であった ドイツの沿岸におけるセグロカモメの卵ではBDE-209濃度が定常状態であることが報告されており、同研究では、ハイタカの筋肉組織中BDE-209濃度について、1973~2001年の間に有意な経時的傾向は観察されなかったが、それ以降の年には高濃度のサンプルがいくつか見られた ノルウェーでは、コケ中のBDE-209濃度は、南から北への横断線に従って減少していることが観察されており、これは、ノルウェー南部の発生源地域に由来するBDE-209が大気プロセスを通じて北極圏に輸送され、その途中で沈着した結果、地理的な勾配が減少していることを示している ノルウェーのミズゴケ中のBDE-209レベルも、大気レベルの同様の変化を反映して、経時的に増加しているようである 							
底質生物の蓄積性に関する情報	個体の生物蓄積性に関する情報	生物種	生息環境等	蓄積性	備考	結論	原著	情報の統合 (底生生物以外の情報も含む)
		魚類及び水生無脊椎動物	-	log BAF = 3.3-7.2 log BAFs > 3.7	算出された log BAFは BAF > 5000に相当 (He 2012, ECA 2010)	-	Frouin 2013, Mizukawa 2009	・環境中に放出されたBDE-209 (デカブロモジフェニルエーテル製剤の主成分) は生物学的に利用可能であり、ヒトを含む生物に取り込まれる。
		Mgilogobius abei (アベハゼ)	東京湾	生物中濃度: 8.00 ng/g-lipid	・海水中の検出濃度: 13.4 ng/g-lipid (n=1)、 定量限界未満 (n=2) 底質中の検出濃度: 11900 pg/g-dry	-	Mizukawa 2009	BDE-209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蓄積量を示されている。 ・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、暴露状況の違い、並びにBDE-209の測定における分析上の課題を反映している。BDE-209の魚類における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、水系からの明らかな取り込みは予測されない。しかし、水生及び陸生の食物連鎖におけるBDE-209の最も重要な暴露経路は餌を介したものであり、BDE-209の生物蓄積の挙動を考慮する際、生物濃縮係数 (BCF) の測定値よりも生物蓄積係数 (BAF)、Biomagnification Factor
		Chiromantes dehaani (クロペンケイガイ)	東京湾	生物中濃度: 1.75 ng/g-lipid	・海水中の検出濃度: 13.4 ng/g-lipid (n=1)、 定量限界未満 (n=2)	-		
		Hemigrapsus penicillatus (ケフサイソガニ)	東京湾	生物中濃度: 定量限界未満	底質中の検出濃度: 11900 pg/g-dry	-		
		Crassostrea gigas (マガキ)	東京湾	生物中濃度: 4.21 ng/g-lipid	・著者らは、二枚貝の胃腸管を分離できなかったため、胃腸管内の底質が結果に影響を与えたと考	-	Mizukawa 2009	
Perna viridis (ミドリイガイ)	東京湾	生物中濃度: 14.9 ng/g-lipid		-				

	<i>Mytilopsis sallei</i> (イガイダマシ)	東京湾	生物中濃度: 58.3 ng/g-lipid	えられ、生物濃縮性及び生物蓄積性に関する検討対象外としている	-		(BMF) 及び栄養濃縮係数 (TMF) の推定値あるいは実測値のほうが妥当な情報を与える。一部の研究ではBDE-209の生物蓄積性は証明されておらず、栄養希釈 (trophic dilution) が見られている (TMF < 1) が、多くの水生及び陸生生物で生物蓄積性が示されている (BAFs > 5,000, BMFs > 1及びTMF > 1)。
	底質生物	-	BDE-209の底質BSAFの計算値は、多くの試験において生物濃縮ポテンシャルが低いことを示唆する (BSAF<1)	-	-	Klosterhaus and Baker 2010, La Guardia 2012, Sellström 2005, Tian and Zhu 2011, 2012, Xiang 2007, reviewed in ECA 2010	
	貝類	-	底質BSAF > 3	-	高いBSAFであり、生物濃縮性が示唆される	deBruyn 2009, Wang 2009	
	<i>Modiolus modiolus</i> (エゾヒバリガイ)	-	1箇所で底質BSAF = 3.53 ほとんどのサンプルでBSAF ≤ 1.48 または decaBDE濃度が定量限界を下回った。	-	-	deBruyn 2009	
	土壌無脊椎動物	-	BSAF = 0.07-10.5	汚泥埋め立て後の食物連鎖に関する研究	著者らは、汚泥埋立地に生息する土壌中無脊椎動物でのPBDEの蓄積性の測定では、栄養段階よりも土壌との接触が重要であると結論	Gaylor 2014	
その他	-	-	BCFはBDE-209のように極めて疎水性が高い物質の生物蓄積性の予測には適切な指標ではないとされている。	-	-	-	-
	-	-	BDE-209のBSAF値の解釈はBDE-209の代謝が生物種によって大きく異なること、一部の野外試験で特に底質で高いレベルにあること、清浄な底質フリーの底質生物サンプルの入手が難しいことから、複雑である。	-	-	ECHA 2012, La Guardia 2012	
	-	-	陸上生物では、log K _{OA} ≥ 6及びlog K _{ow} > 2の化学物質についてlog K _{ow} やBCFは生物濃縮のよい予測因子ではなく、陸上の食物連鎖では、log K _{ow} < 5やBCF < 5000 の化学物質であっても生物濃縮することが示されている。水生及び陸生食物網におけるBDE-209の最も重要な暴露経路は食餌である。底生生物や濾過摂食者 (イガイ、動物プランクトン、甲殻類、ヒラメ・カレイ、底生無脊椎動物、水生ミミズ) におけるBDE-209の蓄積レベルは、BDE-209が吸着した粒子の取り込みの結果であり、生物蓄積の証拠ではないと解釈されてきたが、粒子の取り込みは、水生食物網の高次栄養段階への暴露経路であると考えられている。陸上生態系では、BDE-209はその高いオクタノール-空気分配係数 (K _{OA}) により、大気中の微粒子 (エアロゾル) に強く吸着し、湿性及び乾性沈着により陸上の植生や土壌に沈着し、これは、食物源として土壌や植物を摂取する陸上生物の暴露経路となる。したがって、BDE-209の生物蓄積性挙動を考慮する場合、BAF、生物拡大係数 (BMF)、栄養拡大係数 (TMF) は、BCFよりも適切な情報を与えると考えられる。	-	-	Kelly 2007, 2009, Shaw 2009, Christensen 2005, ECA 2010, Mizukawa 2013, Yu 2011, Powell 2013	

引用元の記載がない情報はUNEP/POPS/POPRC.10/3より引用した。

Christensen JR, Macduffee M, Macdonald RW, Whitticar M, Ross PS (2005). Persistent organic pollutants in British Columbia grizzly bears: Consequence of divergent diets. Environ Sci Technol 39(18):6952-6960.

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.

ECA, Environment Canada (2010). Ecological State of the Science Report on Decabromodiphenyl Ether (decaBDE). Bioaccumulation and Transformation. Available at: http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/documents/substances/decabde/ess_report_decabde-eng.pdf

ECHA, European Chemicals Agency (2012). Annex XV dossier. Proposal for Identification of a PBT/vPvB Substance. Bis(pentabromophenyl)ether (decabromodiphenyl ether; decaBDE). July 2012 final. Submitted by the United Kingdom, August 2012. http://echa.europa.eu/documents/10162/13638/SVHC_AXVREP_pub_EC_214_604_9_decabromodiphenylether_en.pdf

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.

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.

Kelly BC, Ikononou MG, Blair JD, Morin AE, Gobas F. (2007). Food web-specific biomagnification of persistent organic pollutants. Science 317(5835):236-239.

Kelly, B. C., M. G. Ikononou, (2009). Perfluoroalkyl contaminants in an Arctic marine food web: trophic magnification and wildlife exposure. Environ Sci Technol 43(11): 4037-4043.

Klosterhaus, S. L. and J. E. Baker (2010). Bioavailability of decabromodiphenyl ether to the marine polychaete Nereis virens. Environ Toxicol Chem 29(4): 860-868.

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.

Mizukawa K, Takada H, Takeuchi I, Ikemoto T, Omori K, Tsuchiya K. (2009). Bioconcentration and biomagnification of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) through lower-trophic-level coastal marine food web. Marine Pollution Bulletin 58(8):1217-1224.

Mizukawa H, Nomiya K, Nakatsu S, Yachimori S, Hayashi T, Tashiro Y, (2013). Species-specific differences in the accumulation features of organohalogen contaminants and their metabolites in the blood of Japanese terrestrial mammals. Environ Pollut 174(28-37).

Powell DE, Sesten RM, Woodburn KE, Gerhards R. (2013). Trophic magnification factors (TMF). Interrelationship with other measures used to interpret bioaccumulation in aquatic environments. Scientific advancements in bioaccumulation assessment. Helsinki Workshop, 11 mars 2013.

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.

Tian SY, Zhu LY. (2011). Bioaccumulation kinetics of sediment-associated DE-83 in benthic invertebrates (*Nereis succinea*, polychaete). Chemosphere 84(1):160-165.

Tian SY, Zhu LY, Bian JN, Fang SH. (2012). Bioaccumulation and Metabolism of Polybrominated Diphenyl Ethers in Carp (*Cyprinus carpio*) in a Water/Sediment Microcosm: Important Role of Particulate Matter Exposure. Environ Sci Technol 46(5):2951-2958.

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.

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.

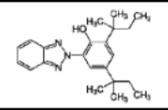
化学物質名	デクロランプラス並びにそのsyn-異性体及びanti-異性体							
CAS RN	13560-89-9, 135821-03-3, 135821-74-8							
分子式	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₁₂							
構造								
分子量	653.72							
物理化学的性状	log Kow	9.3 (計算値)				-		
	log Koc	7.682 (MCI Method) 9.781 (Kow Method)				EPI Suite v.4.10		
	Henry定数	7.44E-006 atm-m ³ /mole (25° C, 計算値)				EPI Suite v.4.10		
	水溶解度	4.4E-008 mg/L (25° C, 実測値)				EPI Suite v.4.10		
	蒸気圧	9.41E-008 Pa (25° C, 計算値)				EPI Suite v.4.10		
	その他	底質-水分分配係数 (log Kp) = 6.65				OxyChem, 2004b		
使用に関する情報	用途・使用方法	<ul style="list-style-type: none"> c-decaBDEの代替品/代用品、難燃剤 (FR) として使用されるマイレックスの代用品 電子配線及びケーブル、自動車、プラスチック屋根材、テレビやコンピューターモニターの硬質プラスチックコネクタ、ワイヤーコーティング及び家具の難燃剤 難燃剤としては航空宇宙産業及びその他のアプリケーションでも広く使用されている 様々な配合の添加剤としてよく使用され、キャビン内部パネル、ダクト、エンジン及びその他の部品など、多くの航空機部品に用いられている 壁紙 (不織布、PVC、紙)、ラテックス塗料、ボード (ラミネートフロア、ファイバーボード、無垢材など)、接着剤、シーラント、PVCラインパイプ及びフォーム (吸音フォーム及び発泡スチロールパネルなど) 自動車製造における難燃剤 自動車における、パワートレイン、冷却装置、シャシー (車の足回り機構) 及び車体整備・修理部品 ナイロン、ポリエステル、アクリロニトリルブタジエンスチレン (ABS)、天然ゴム、ポリブチレンテレフタレート (PBT)、ポリプロピレン及びスチレンブタジエンゴム (SBR) ブロック共重合体 エポキシ及びポリエステル樹脂、ポリウレタンフォーム、ポリエチレン、エチレンプロピレンジエンモノマーゴム、ポリウレタンゴム、シリコンゴム、ネオプレンなどの熱硬化性樹脂 1) 接着剤、シーラント、2) ポリマー製剤及び配合物、及び3) 半導体 1) 調剤の製剤化 (混合) 及び/又は再包装 (合金を除く)、2) 配合及び交換を含むプラスチック製品の製造、3) コンピューター、電子・光学製品、電気機器の製造 PyroVex® SG 						
	使用時期							
	使用量	<ul style="list-style-type: none"> 1986年以降の年間生産量は450~4500トンと推定された 中国での製造量は、2003年以降年間300~1000トン EUは年間100~1000トンの製造及び/又は輸入量のトン数帯 世界の年間生産量は約5000トンである (Ren et al., 2008) カナダでは、2011年及び2016年にCEPAのセクション71の下で実施された調査に基づくと、1000~10000 kgのDP (一部は製品に含まれたDP) が、いくつかの企業によって輸入された 						
	排出経路	<ul style="list-style-type: none"> 電子廃棄物のリサイクル 生産、使用、リサイクル、廃棄物処理、埋立地浸出液、流出及び廃水処理などの多くの活動がDPの環境排出につながる可能性がある 						
環境分布に関する情報	フガシティーモデル (Level III Fugacity Model)	媒体	計算に用いた排出量 (kg/hr)	質量 (%)	半減期 (hr)	残留時間 (hr)	備考	
		大気	1000	0.0582	11.2	5.7 × 10 ³	EPI Suite v.4.10	
		水域	1000	5.08	4.32 × 10 ³			
		土壌	1000	91.5	8.64 × 10 ³			
	底質	0	3.38	3.89 × 10 ⁴				
	全般	<ul style="list-style-type: none"> 世界中に分布し、多くの異なる環境マトリックスや生物相、また生産現場やリサイクル施設から都市部、農村部、遠隔地に至るまで様々な種類の場所で検出されている DP濃度の上昇は発生地域で報告されており、農村部や農業地帯、遠隔地と比較して都市中心部で高く、都市部における中央値はバックグラウンド、農村部及び農業地域の約10倍であったとの報告もある 遠隔地や海洋の水中・大気中のDP濃度は、生産地や都市中心部に近い供給地域で報告された濃度よりも一般的に低いが、遠隔地でも高い濃度が観測された例もあり、データが限られているため、DPの時間的・空間的傾向は不明確である。 中国の電子廃棄物リサイクル場では、土壌だけでなく底質、道路粉塵、PM2.5粒子からもDPが検出された。 遠隔地におけるDPの空間的傾向は、北極圏に関する複数の独立した研究で報告されているおり、緯度の上昇に伴い大気中のDP濃度は減少するが、水中のDP濃度は減少しないことが報告されている。 DPの時間的傾向データは不明確である。 オンタリオ湖の浮遊沈殿物、沈殿物コア、レイクトラウト試料では、1980年代をピークにDPの減少が観察され、五大湖地域の気候、降水、堆積物、魚類において異なる時間的傾向がみられている。その理由は明らかではないが、調査対象 (及び調査地点) のマトリックスの違いが、異なる排出源を反映している可能性がある。 DP濃度の重回帰モデルに基づき、五大湖の降水、気体、粒子相大気サンプル中のDP濃度がサンプリング日の関数として変化していることが示されている。 						
	大気	<ul style="list-style-type: none"> 中国のDP生産工場付近の大気中DP濃度は、7737~26,734 pg/m³と高濃度であった。 オスロ (ノルウェー) において雨水の微粒子画分からsyn-及びanti-DPが検出されたとの報告がある。 DPはDP生産地に近いカナダのスタージョンポイントの大気及び降水中から検出され、報告されている大気中の最高濃度は490 pg/m³、降水中濃度は323 pg/m³及び890 pg/m³であった。 パキスタンの電子廃棄物処理地域では大気中DP濃度の上昇が報告されており、これは中国のDP製造現場に近い大気中で検出された報告値よりも高濃度であった。 中国の都市部と農村部97カ所で大気中のDPを測定したところ、都市中心部の濃度は、農村部で測定された濃度の約5倍であった。 北米の研究では、大気中のDP濃度 (気相と粒子相) は2005~2013年にかけて増加し、米国五大湖地域の3地点 (シカゴ、スリーピング・ベア・デューンズ、イーグルハーバー) では4~6年で倍増した。一方で、DPの既知の生産地に最も近いクリーブランドとスタージョン・ポイントの2カ所では、同時期の濃度は安定しており、変化はなかった。 カナダの五大湖地域の3地点で、大気中のanti-DP濃度の経時的な減少が観察され、半減期は3.4~13年と報告されている。減少は2010年以降横ばいになった。3地点のうちバートン島ではsyn-DP濃度が経時的に上昇し、半減期は7.6年であったが、ポイント・ベトルでは半減期が6.6年であった。 五大湖地域の別の研究では、五大湖周辺の4地点において、大気中 (蒸気相+粒子相) 及び降水中のsyn-, anti-, または総DP濃度が2005~2015年の期間に変化していないことが報告されている。 2005~2009年に米国の五大湖地域におけるDPの時間的傾向を評価した結果では、anti-DPについては、全体 (気相、粒子相、降水相の合計) で9.5年の倍化時間が観測され、syn-DPと総DPについては有意な傾向は見られなかった。 						
	水域	<ul style="list-style-type: none"> DPはナイアガラ川の浮遊沈殿物サンプル、米国のDP製造施設近くの五大湖水源でも検出されている。 						
	土壌	<ul style="list-style-type: none"> DPは、廃水処理施設 (WWTP) の汚泥やバイオソリッドから検出されており、DPで汚染されたWWTPの汚泥は、土壌改良や肥料の目的で使用される可能性がある。 既知の生産現場や電子廃棄物リサイクル現場の近くでは、~数 ng/m³の濃度が報告されている。 中国のDP生産施設付近のDPの土壌濃度は0.83~1200 ng/g dwであったが、7.5 km以内で一桁減少した。他の研究では、この場所の平均土壌濃度は1490 ng/gと35.6 ng/gと報告されている。 中国・清遠の電子廃棄物リサイクル場の土壌で検出されたDP濃度はDP製造施設の近傍で採取された土壌よりもはるかに高濃度であった。 南極の土壌、地衣類、コケのサンプルにおいて、DPは全サンプルで検出されたが、南極土壌中のDP濃度は、中国南部の工業地域や電子廃棄物リサイクル地域の表層土壌サンプルで報告された濃度よりも1桁~数桁低かった。 						
	底質	<ul style="list-style-type: none"> 大気及び降水中からDPが検出されているカナダのスタージョンポイントで1980~2006年に採取された底質では、DPの濃度低下傾向が見られた。DPの濃度低下傾向は、ナイアガラ川の浮遊堆積物についても報告されており、これはナイアガラ川の砂の河口付近で採取された底質コアやナイアガラ流域の開放湖沼の堆積物コアでみられた濃度低下と一致している。ナイアガラ川の浮遊底質サンプルにおけるDPの減少が、DP製造施設での生産量の変化を表しているのか、それとも同施設で過去20年間に採用された排出規制を反映しているのかは不明。 発生地域での表層底質は、環境中のDPの重要な貯蔵庫であると考えられ、モニタリングデータから、これらの地域の生物相への取り込みや水生種のレベル上昇の証拠も得られている。 DPは、様々な人為的活動の影響を受けている中国南部の14の河口の底質からも検出され、報告されたDP濃度の合計は、0.025~1.63 ng/g dwであった。最も濃度が高かった珠江は中国で最も開発された都市化された地域の一つとなっており、産業廃棄物、都市下水、上流流出水、電子廃棄物のリサイクル活動から排出される人工汚染物質の貯水池となっている。空間的には、底質中のDP濃度は、珠江デルタの各都市の国内総生産、人口、下水排出量と有意かつ正の相関が認められたが、工業生産高とは有意な相関が認められなかった。 						
生物相	<ul style="list-style-type: none"> 電子廃棄物施設付近の生物相 (ミズベヘビ、ケンヒー、カマルチー、ヨーロッパナ、カワセミ等) で高濃度のDPが報告されている。 カナダのセントローレンスの下流、セントローレンス川の工業地帯にあるデスローリー島で繁殖している都市食性のクワカモメから高濃度のDPが検出されているほか、韓国でも鳥類での蓄積が報告されている。 1986~2014年の南グリーンランド産のハヤブサの卵におけるDP濃度は0.984~37.9ng/g lwであり、有意ではない増加傾向がみられた。 セントローレンス河口のペルーガでは、DPは1997~2000年頃まで増加し、その後減少し、おそらく2010年頃に2回目のピークを迎えた。 スペインのドニャーナ自然空間で1999年、2003年、2011年、2013年に採集されたシロコウツバメの卵では、DP濃度に有意な変化は見られなかった。 南シナ海のインドパシフィックウスイロイルカでは2003~2011年に、スナメリでは2003~2012年に、DP/BDE-209比に正の時間的傾向が見出された。報告者らは、この原因について、PBDE商業混合物の生産と使用が制限された後、中国南部地域でPBDE代替物の使用が増加したためであるとしている。 ドイツでは2005~2015/2016年にかけて木の葉や木の芽、セグロカモメの卵でDP濃度の減少傾向がみられた一方、ブリーム (コイ科の魚類) やムラサキガイでは増加傾向がみられた。セグロカモメは海洋環境でムラサキガイ等を餌としている一方、陸上でも餌をとる可能性があることから、一見対照的な時間的傾向は、陸上環境と水中環境のDP放出と沈着の違いを反映している可能性が指摘されている。 							
底質生物の蓄積性に関する情報	個体の生物蓄積性に関する情報	生物種	生息環境等	蓄積性	備考	結論	原著	情報の統合 (底生生物以外の情報も含む)
	その他	1980~2000年にエリー湖 (北米の五大湖の1つ) でサンプリングされたウォールアイから検出された。						Hoh et al., 2006
		<p>デクロランプラスは非常に疎水性が高く、安定したばく露レベルを維持することが困難であるため、実験室での水ばく露試験の実施が難しい。そのため、水へのばく露は、生物蓄積性の観点からは重要性が限られていると予測される。しかし、多くの野外研究で魚に有意な取り込みが起ることが示されている。</p>						

引用元の記載がない情報はUNEP/POPS/POPRC.17/3より引用した。

Guo J, Ven er M, Salamova A, Hites RA (2017). B oaccumulat on of Dechloranes, organophosphate esters, and other flame retardants in Great Lakes fish. Sci Total Environ. 583:1-9.

Kurt-Karakus PB, Muir DC, de Jourdan B, Teixeira C, Martindale JE, Embers H, Wang X, Keir M, Backus S (2019). B oaccumulation of selected halogenated organ c flame retardants in Lake Ontario. Environmental Tox cology and Chemistry—Volume 38, Number 6—pp. 1198-1210

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.

化学物質名	UV-328							
CAS RN	25973-55-1							
分子式	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O							
構造								
分子量	351.49							
物理化学的性状	log Kow	> 6.5 (23°C, pH 6.4)					-	
	log Koc	5.654 (MCI Method) 5.175 (Kow Method)					EPI Suite v.4.10	
	Henry定数	6.52E-013 atm-m ³ /mole (25°C, 計算値)					EPI Suite v.4.10	
	水溶性	0.01479 mg/L (25°C, 計算値)					EPI Suite v.4.10	
	蒸気圧	2.57E-008 Pa (25°C, 計算値)					EPI Suite v.4.10	
	その他							
使用に関する情報	用途・使用方法	<ul style="list-style-type: none"> フェノール系ベンゾトリアゾールであり、塗料、コーティング剤、シーリング剤、接着剤、印刷インキ、消費者用香料、不活性殺虫剤、繊維、ゴム、プラスチックなどの幅広い工業用途や消費者製品に紫外線吸収剤として使用されている。 主な用途は、自動車用塗料とコーティング剤、および食品包装に使用されるポリマー、印刷インキ、接着剤を含むプラスチックの添加剤である。 自動車分野では、UV-328は塗料、コーティング剤、シーラント、自動車に搭載される液晶パネルやメーター、自動車の内外装部品の樹脂などに使用されている。 						
	使用時期	-						
	使用量	<ul style="list-style-type: none"> UV-328は世界的に大量に生産されているが(年間1000トン以上)、どれだけの量が生産され、どのような用途に使用されているかについては公表されていない。 工業生産及び製品への使用中、またUV-328を含む製品の使用済み管理の結果、環境に放出される。その結果、世界各地の大気、水、土壌、堆積物、生物相、ヒトを含む様々な環境区画で検出されている 						
	排出経路	<ul style="list-style-type: none"> UV-328は物質と化学的に結合していないため、蒸発、溶出、揮発などのプロセスによって製品から環境にUV-328が放出される可能性があり、廃水処理場、埋立地、雨水がUV-328の環境への放出源であるとされている 外洋に出たプラスチック破片は、各海洋湾内に蓄積することが知られており、湾の集積域にあるUV-328を含むプラスチック破片がUV-328の放出源として機能する可能性がある UV-328が使用された繊維製品の洗濯も環境や廃水処理場へのUV-328の放出源となる可能性がある 						
排出量	<ul style="list-style-type: none"> UV-328の主な用途はプラスチックの添加剤だが、UV-328の消費者向けプラスチック製品からの放出量を定量化したデータはない 毎年、かなりの量のプラスチックが海洋に放出され(18.6~26.1 Mt)、これらは陸上と海洋の両方に由来することが知られている 							
環境分布に関する情報	フガシティモデル (Level III Fugacity Model)	媒体	計算に用いた排出量 (kg/hr)	質量 (%)	半減期 (hr)	残留時間 (hr)	備考	EPI Suite v.4.10
		大気	1000	0.000153	16.3	4.83 × 10 ³	-	
		水域	1000	3.02	1.44 × 10 ³			
		土壌	1000	54.4	2.88 × 10 ³			
		底質	0	42.5	1.3 × 10 ⁴			
	全般	-						
	大気	<ul style="list-style-type: none"> 米国のシカゴで、UV-328が都市大気中のエアロゾル粒子 (n=20) から中央値1.60 pg/m³で検出され、検出頻度は95%であった スペインでは、プラスチック製造業者を含む2つの工業団地付近の大気中の粒子状物質 (PM10) 中から、それぞれ平均濃度20 pg/m³及び14 pg/m³のUV-328が検出された。 						
	水域	<ul style="list-style-type: none"> スウェーデンで実施されたモニタリングでは、UV-328は都市部およびバックグラウンドの両方の場所の地表水で0.001~0.01 µg/Lの濃度で検出され、雨水でも最大0.001 µg/Lの濃度で検出された 沖縄では、UV-328が海岸、岩礁、河川の海水と淡水から0.003~0.29 µg/Lの範囲で検出された 埼玉県では、UV-328が河川と小川の表層水から検出され、河川 (n = 18, DF = 67%) における検出濃度範囲は0.03~4.8 µg/Lであった カナダのトロントでは、UV-328が2つの都市河川でそれぞれ平均0.02 µg/gと0.24 µg/g (懸濁物質) で検出され、この研究では、UV-328はプラスチックごみ/がれきまたは工業的放出に由来する可能性が高いことが示唆された カナダのモントリオール市近郊で採取された地表水では、最高濃度0.003 µg/LのUV-328が検出された 1970~1985年に近隣の施設でUV-328が生産されていた米国ナラガンセット湾付近で採取された河川水において、7~85 µg/LのUV-328が検出された 一部のモニタリング結果はUV-328の水溶性を超えており、UV-328が吸着した浮遊微粒子が分析対象物質に含まれている可能性がある UV-328は、世界各地の下水処理場 (WWTP) の流入水、排水、汚泥から頻りに検出されているほか、また、埋立地の浸出水からも検出されている 						
	土壌	<ul style="list-style-type: none"> UV-328は、廃水汚泥の施用及びUV-328を含む廃棄物の分解の結果、土壌に入る可能性がある スウェーデンの都市部で採取された4つの土壌サンプルのうち1つで0.74 µg/g dwの濃度で検出され、ノルウェーのオスロで実施されたモニタリング調査では、プールされた土壌試料から9 × 10⁻⁴ µg/g dwの濃度で検出された 						
	底質	<ul style="list-style-type: none"> カナダのUV-328の評価では、地表水への放出後、UV-328は粒子や有機物に移行し、底質に到達する可能性が高いとされている 米国ロードアイランド州ナラガンセット湾で実施されたモニタリング調査では、UV-328が近隣の製造施設で製造されていた1970~1985年に対応する底質コアにおいて、高濃度のUV-328が検出され、UV-328の発生源として工業的放出が示唆された 日本では、1930~1999年の海底底質コアでUV-328の経時的増加傾向が示され、1970年以降濃度が上昇した 1970~1985年にUV-328を生産した施設の近くにある米国ナラガンセット湾の底質コアでは、UV-328濃度は1976年が最も高かったが (74 µg/g dw)、施設がUV-328の生産を停止してから数十年後も依然として高かった (3~6 µg/g dw) ほか、施設付近の河川堆積物からは、300 µg/g dwのUV-328が検出された 中国の珠江デルタでは、下水処理場の下流の底質において、定量下限未満のUV-328が検出されたほか、萊州湾の表層底質 (4 × 10⁻⁵ µg/g dw) 及び渤海と黄海の沿岸及び海底の底質 (渤海: 4 × 10⁻⁵ µg/g dw、黄海 6 × 10⁻⁵ µg/g dw) でUV-328が検出された UV-328はスウェーデンの都市部及びバックグラウンドの底質中で0.65~1.3 µg/g dw、ノルウェーのオスロフィヨルドの底質中で0.003~0.025 µg/g dwの濃度範囲で検出された (ノルウェーの堆積物からは頻りに検出されている) UV-328は北海とバルト海の底質でも検出され、濃度は不検出~9 × 10⁻⁵ µg/g dwの範囲であった UV-328はライン川とエルベ川の底質中で中央値0.0046 µg/g dwの濃度で検出され、浮遊粒子状物質中にも同様の濃度で検出された 						
生物相	<ul style="list-style-type: none"> 遠隔地 (北極圏) において、鳥の卵、ミンクの肝臓、ホッキョクグマの血漿からUV-328が検出されたとの報告が複数ある 							
底質生物の蓄積性に関する情報	底質生物の蓄積性に関する情報	生物種	生息環境等	蓄積性	備考	結論	原著	情報の統合 (底生生物以外の情報も含む)
		腹足類	有明海の干潟	最大460 ng/g lwのUV-328を検出	干潟の生物や魚類や甲殻類などの高次栄養種 (全身、肝臓) でも高濃度で検出。 干潟生物におけるUV-328の濃度は、浅海生物よりも高かった。	-	Nakata, H. et al., 2009	<ul style="list-style-type: none"> UV-328はlog Kow > 5であり、実測BCFが5000 L/kg wwを超えることから生物蓄積性である。 生物相-底質濃縮係数 (BSAF) の測定値及び栄養濃縮係数 (TMF) の推定値が1を超えることも報告されている。 スナメリとその餌 (小魚、エビ、頭足類等の底生生物) の実測UV-328濃度に基づき、UV-328は上位捕食者に濃縮されるとの報告がある。
		イガイ	韓国、日本	最大830 ng/g lwのUV-328を検出	-	-	Nakata, H. et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> UV-328はlog Kow > 5であり、実測BCFが5000 L/kg wwを超えることから生物蓄積性である。 生物相-底質濃縮係数 (BSAF) の測定値及び栄養濃縮係数 (TMF) の推定値が1を超えることも報告されている。 スナメリとその餌 (小魚、エビ、頭足類等の底生生物) の実測UV-328濃度に基づき、UV-328は上位捕食者に濃縮されるとの報告がある。
		イガイ	香港、韓国	約 0.8 µg/g lwのUV-328を検出	-	-	Nakata, H. et al., 2011	
		イガイ	米国	約 0.3 µg/g lwのUV-328を検出	-	-	Nakata, H. et al., 2011	
		イガイ	フィリピンのマニラ湾	サンプルの88%から最大34.2 ng/gのUV-328を検出	-	-	Kim, J.-W. et al., 2011; Kim, J.-W., Ramaswamy, B. R., Chang, K.-H., Isobe, T. & Tanabe, S., 2011	
		底生生物	中国の珠江デルタ	底質BSAF = 1.36 ± 1.96 TMF = 1.2 ± 0.1	UV-328の検出値が低いことから、これらの値は慎重に扱うべきとされている。	-	Peng et al., 2020	
		スナメリ	日本の有明海	平均29 ng/g ww (脂質含量補正した場合38 ng/g lw相当) のUV-328を検出 推定BAF* = 7.0 × 10 ⁴ L/kg ww 5%の脂質含有量で脂質補正したBAF* = 1.6 × 10 ⁴ L/kg lw	*UV-327の環境基準値をUV-328に使用して算出。 スナメリは小魚、エビ、頭足類等の底生生物を餌としている。	-	Nakata, H., Shinohara, R., Murata, S. & Watanabe, M., 2010	
		その他	底生動物は、浮遊物をろ過して摂取したり、堆積物の粒子を摂取したりしており、そこでベンゾトリアゾールが強く吸着される可能性がある。このシナリオは、小魚、エビ、頭足類等の底生生物を餌とするスナメリで予想される栄養蓄積に適合している。			ECHA, 2014		
			UV-328は水溶性が低く、水よりも餌を介して生物に取り込まれる可能性が高いため、餌を通して取り込まれる可能性を考慮すべきとされている。					

引用元の記載がない情報はUNEP/POPS/POPRC.17/4より引用した。

Nakata, H. et al. Occurrence and Concentrations of Persistent Personal Care Products, Organic UV Filters, in the Marine Environment. Interdiscip. Stud. Environ. Chem. — Environ. Res. Asia 239–246 (2009).

Nakata, H. et al. Asia-Pacific mussel watch for emerging pollutants: Distribution of synthetic musks and benzotriazole UV stabilizers in Asian and US coastal waters. Mar. Pollut. Bull. 64, 2211–2218 (2012).

Nakata, H. Benzotriazole UV Stabilizer (BUVS) in Human and Wildlife - Is it a POPs? in 4th International Conference on Environmental Health Science - 2011 (2011).

Nakata, H. et al. Benzotriazole UV Stabilizers in the Environment: Is it a POPs? in 32nd SETAC North America (2011).

Kim, J.-W. et al. Contamination and bioaccumulation of benzotriazole ultraviolet stabilizers in fish from Manila Bay, the Philippines using an ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Chemosphere 85, 751–758 (2011).

Kim, J.-W., Ramaswamy, B. R., Chang, K.-H., Isobe, T. & Tanabe, S. Multiresidue analytical method for the determination of antimicrobials, preservatives, benzotriazole UV stabilizers, flame retardants and plasticizers in fish using ultra high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. A 1218, 3511–3520 (2011).

Peng, X., Zhu, Z., Xiong, S., Fan, Y., Chen, G., & Tang, C. (2020). Tissue Distribution, Growth Dilution, and Species-Specific Bioaccumulation of Organic Ultraviolet Absorbents in Wildlife Freshwater Fish in the Pearl River Catchment, China. Environmental Toxicology and Chemistry, 39(2), 343–351. <https://doi.org/10.1002/etc.4616>

Nakata, H., Shinohara, R. I., Murata, S., & Watanabe, M. (2010). Detection of benzotriazole UV stabilizers in the blubber of marine mammals by gas chromatography-high resolution mass spectrometry (GC-HRMS). Journal of Environmental Monitoring, 12(11), 2088–2092. <https://doi.org/10.1039/c0em00170h>

化学物質名		1,1-ビス (p-クロロフェニル) -2,2,2-トリクロロエタノール (ジコホル)					
CAS RN		115-32-2					
分子式		C ₁₄ H ₉ Cl ₅ O					
構造							
分子量		370.49					
物理化学的性状	log Kow	4.18 (p,p'-体の実測値4.08-4.28の対数平均値) 5.02 (p,p'-体の計算値) 3.5-6.06 (p,p'-及びo,p'-異性体) 4.40 (o,p'-異性体の実測値4.32-4.34の対数平均値)					-
	log Koc	7.682 (MCI Method) 9.781 (Kow Method)					EPI Suite v.4.10
	Henry定数	2.42E-007 atm-m ³ /mole (25° C, 実測値)					EPI Suite v.4.10
	水溶解度	0.8 mg/L (25° C, 実測値)					EPI Suite v.4.10
	蒸気圧	5.31E-005 Pa (25° C, 実測値)					EPI Suite v.4.10
	その他						
使用に関する情報	用途・使用方法	・殺ダニ剤もしくはダニ駆除剤					
	使用時期	・病害虫の防除を目的とした農業であり、特定の時期のみに使用する					
	使用量	<ul style="list-style-type: none"> 生産量は1999年～2004年で、160t/年と推定される (米国) 約1500t/年を生産し、使用量は2000年時点で100～150tであると報告されている (スペイン) 200kg/日の生産能力で製造されていたが、2004年に製造が終了した。2010年には約90トン製造生産していたが、徐々に減少し2013年に18トンとなり、2014年に製造は終了した。ストックパイルは2015年までに使用又は破壊されることになっている (ブラジル) 2005年2月2日に生産と使用が3,000-4,000tと過達している。全世界のDDT製造量の85%超を占めるが、1998年～2002年で約97,000 t 製造されたDDTの半量以上(約54,000 t)が約40,000 tのジコホルの製造に利用された (中国) 2006年10月27日に、生産量と使用量は、150tであると過達されている。約50tの年間平均生産量は継続されている (Li et al. 2015) (インド) 全世界での年間使用量は、2000年の3,350 tから2012年の730 tへ減少している。この期間に使用されたジコホルの全世界での総量は28,200 tである。 欧州では、ジコホルの使用量は2000年～2009年の間で、317tから32tに減少。 					
排出経路	<ul style="list-style-type: none"> ・主要な環境への排出は製造過程、作業や消費者の使用、廃棄からと考えられる。 ・全世界のジコホル分布を推定したところ、2000年～2012年の間で使用量は28,200 tであり、731 tが環境に残留するとの結果であった 						
環境分布に関する情報	フガシィモデル (Level III Fugacity Model)	媒体	計算に用いた排出量 (kg/hr)	質量 (%)	半減期 (hr)	残留時間 (hr)	備考
		大気	1000	0.0582	11.2	5.7 × 10 ³	EPI Suite v.4.10
		水域	1000	5.08	4.32 × 10 ³		
		土壌	1000	91.5	8.64 × 10 ³		
		底質	0	3.38	3.89 × 10 ⁴		
	全般	<ul style="list-style-type: none"> ・ジコホルは各環境画分や様々な生物相から検出されているが、その検出には分析上の課題があり、それが十分に解決されていない可能性があるため、結果は慎重に評価し利用する必要がある。 ・東アジアから高緯度北極海にかけての大規模調査では、ジコホルの大気濃度は平均14 ± 29 pg/m³、海水中濃度は平均9 ± 23 pg/Lであり、濃度は、北緯35° の地点では～25 pg/m³、87 pg/Lであったのに対し、北緯66～80° の地点では大気中0.9～2.5 pg/m³、海水中0.2～2 pg/L未満に減少した。 ・上記データを用いて各サンプリング地点における空気-水フガシィ比を計算し、化学物質の正味の移動方向に関する情報を得たところ、大気による輸送が支配的であり、元の発生源から運ばれる過程で全ての地点で表層水に沈着することが示唆されたが、沈着率は潜在的な発生源地域の近くで最も高かった。 					
	大気	<ul style="list-style-type: none"> ・中国の渤海と黄海の大気と海水では、ジコホルが頻りに検出され、気相大気中濃度は平均3.8 ± 2.3 pg/m³であったが、微粒子濃度は平均0.68 pg/m³と低かった。 ・インドの大気モニタリングでは、ジコホルの大気中濃度は農村部で1～2 ng/m³、都市部で2 ng/m³、自然のバックグラウンド濃度と予想される地域で0.4 ng/m³であった。 ・スペインの都市大気中から、最大53.2 pg/m³のジコホルが検出された。 					
	水域	<ul style="list-style-type: none"> ・中国の渤海と黄海の大気と海水では、ジコホルが頻りに検出され、海水中濃度は平均63 ± 65 pg/L、最高濃度は約240 pg/Lであった。 ・ギリシャ北東部の越境地下水では、37の井戸のうち1つで153 μg/Lのジコホルが検出されたほか、1999年9月～2001年2月にかけて採取したギリシャの主な栽培地域にある6つの河川と10の湖沼の水試料416検体を調査した結果、地表水域のジコホルの年平均濃度は0.01 μg/Lと算出された。 ・インドの西ベンガル州Doars地域の茶園の水域では、4月 (年は不明) に、平均3.6 μg/L (0.9～5.8 μg/L) のジコホルが検出された。 ・1988～1993年に27地点の地表水から定期的に採取された試料を対象とした南フロリダ水管理地区の調査では、いずれの試料からもジコホルは検出されなかった (検出限界値は一般に2～180 μg/L)。 ・カリフォルニア州の河川とその支流から採取した水試料を分析した結果、1993年3月～6月に採取された試料はすべて検出限界以下であったが、6月～9月には33の試料で検出限界 (0.05 μg/L) を超え、最大濃度は2.5 μg/Lであったとの報告がある。 ・カリフォルニア農業規制局 (CDPR) のデータベースによると、1990～2006年に地表水から618検体のジコホルが分析され、このうち11検体 (1.8%) からジコホルが検出され、最高濃度は0.27 μg/Lであった。 ・カリフォルニア州を含む複数の州の限られたサンプリング (1979～1991年にサンプリングされた1634の井戸) の情報ではあるが、地下水中の農業に関するデータベースでは、ジコホルは検出されなかった。 					
土壌	<ul style="list-style-type: none"> ・パキスタンの工業用地の周辺表層土壌では、36検体のうち69%でジコホルが検出され、その平均レベルは10.75 ng/gであった。 ・オーストラリアのナモイ渓谷の表層土壌からジコホルが検出された (分析された1検体のジコホル濃度は18 μg/kg)。 						
底質	<ul style="list-style-type: none"> ・中国の渤海と黄海の沿岸域と沖合域 (この海域は農業の消費と生産が盛んな地域に接しており、複数の河川からの大量の流入と底質負荷にさらされている) から採取した72の表層底質サンプル中のジコホルを分析した結果、ジコホルはサンプルの60%から検出され、報告された濃度の90%が0.1 ng/g dw以上、平均濃度は1.3 ± 2.5 ng/g dw、最高濃度は18 ng/g dwであった。河口に近いほど高い値を示していることから、生産地からの流入を含む河川水源が継続していることが示された。 ・カリフォルニア州セントラルバレーの底質では、検査した28サンプルのうち75%で、最大250 ng/g dwのジコホルが検出された。同地域の以前の調査では底質12検体中5検体からジコホルが検出され、その濃度は36 ± 207 ng/g dwと報告されている。 ・長江下流域では、底質から0.46 ± 1.38 ng/g dwのジコホルが検出されたが、表流水中のジコホル濃度は検出限界以下 (<0.28ng/L) であった。 ・フランスの全国調査では、154地点の底質サンプリング地点のいずれからもジコホルは検出されなかった。この観察結果は、フランス北東部の養魚池の淡水魚と底質からジコホルが検出されなかったとの報告と一致している。 ・フランスのブドウ園流域で湖底質中のジコホルの長期濃度を復元した結果、ジコホル濃度は1970年、1992年、2000年にピークを示し、それぞれ約4.5、8.0、6.0 ng/cm²/yであった。 						
生物相	<ul style="list-style-type: none"> ・農地の生物相におけるジコホル濃度は、小型哺乳類 (最大1.4 mg/kg)、陸生無脊椎動物 (最大3.9 mg/kg)、爬虫類・両生類 (最大3.8 mg/kg) で報告されている。 ・非農地では、ジコホルはミミズ (最大2 mg/kg)、魚類 (0.26 mg/kg)、鳥類 (0.9 mg/kg)、卵 (年平均0.03～0.46 mg/kg) から検出されている。 						
底質生物の蓄積性に関する情報	個体の生物蓄積性に関する情報	生物種	生息環境等	蓄積性	備考	結論	原著
		<i>Hyaletta azteca</i> (ヨコエビ)	-	28日間BCF = 10,000 ± 3,000	・初期生活段階 (early life stage) 試験のデータ ・試験期間は定常状態に達するには不十分であり、それを考慮するとBCFはより高くなること予想される	-	US EPA, 2009
<p>情報の統合 (底生生物以外の情報も含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・log Kow = 3.5 - 6.06, log KOA = 8.9 - 10.02から、ジコホルは水生生物と空気呼吸生物において、高い生物蓄積性ポテンシャルを有することが示唆される。 ・ブルーギル又はコイを用いた濃縮試験において、BCFは6,100、8,200及び10,000 (定常状態では25,000) であった。ブルーギルでの代謝は僅かであり、排出半減期は33日であった。無脊椎動物を用いた28日間試験において高いBCF (10,000) が示された。魚類の試験結果から、ジコホルは高い生物蓄積性ポテンシャルを有する (BCF > 5,000)。 ・モデル予測では、陸生生物における生物濃縮も示唆されているが、代謝変換は考慮されていない。最近のモニタリングデータでは、サギの卵中のジコホル濃度が被捕食者の濃度より高いことが示されたが、値の脂質補正が行われていないため、生物蓄積性 (biomagnification) の結論は得られていない。 ・ジコホルより高い残留性を有する主な分解物のうち、ジクロロベンゾフェノン (DCBP)、2,2-ジクロロ-1,1-ビス (4-クロロフェニル) エタノール (FW-152) 及びジクロロベンズヒドロール (DCBH) は水/底質試験において蓄積性を示し、底質中で難分解性と分類される。代謝物のlog Kow計算値はスクリーニング基準値である5を下回るが、log KOAが高いことから、陸生生物において高蓄積性となる可能性がある (ただし、代謝は考慮されていない)。代謝物FW-152の魚類におけるBCFは5,000超と推定された。 							

引用元の記載がない情報はUNEP/POPS/POPRC.12/2より引用した。

US EPA (2009): Risks of Dicofof Use to Federally Threatened California Red-legged Frog (*Rana aurora draytonii*), Pest cide Effects Determination Environmental Fate and Effects Divis on Off ce of Pesticide Programs Washington, D.C. 20460, June 15, 2009 [http://www.epa.gov/essp/1/tstatus/effects/redleg-frog/dicofof/analysis.pdf, 2012-04-16]