

環境省  
請負業務

平成24年度化学物質複合影響評価手法検討調査業務  
報告書

平成 25 年 3 月

一般財団法人 化学物質評価研究機構



## 目次

1. はじめに .....	1
2. 海外及び国内の動向 .....	3
2.1. 海外の動向 .....	3
2.2. 国内の動向 .....	11
3. 本年度調査における具体的な検討内容 .....	25
4. 複合影響評価に関する概念及び用語の整理 .....	27
4.1. 複合影響評価に関する概念の整理 .....	27
4.2. 用語の整理 .....	28
5. 複合影響評価のための物質のグルーピングの試行 .....	29
5.1. グルーピングにおいて考慮すべき項目の検討 .....	29
5.2. グルーピングの試行 .....	30
5.3. まとめ .....	32
6. WHO/IPCS フレームワークに基づく段階的評価の予備的検討 .....	40
6.1. WHO/IPCS フレームワーク Tier0、Tier1 の試行 .....	40
6.2. まとめ .....	48
7. 魚類に対する同時ばく露試験の実施 .....	66
7.1. 方法の概要 .....	66
7.2. 対象物質の選定 .....	67
7.3. 材料及び方法 .....	67
7.4. 結果と考察 .....	71
7.5. 結果の評価と課題 .....	75
8. まとめと今後の課題 .....	83
8.1. 本年度の事業の成果 .....	83
8.2. 今後の課題 .....	83
9. 略語集 .....	86
10. 参考文献 .....	88

## 1. はじめに

化学物質については、化学物質排出把握管理促進法（PRTR 法）制度の導入や化学物質環境実態調査等により、個別の化学物質の環境中への排出状況や環境中の存在状況が明らかになってきている。また、個別の化学物質の環境中の生物等への影響については、種々の研究や行政による知見の収集・評価等により、多くのことが明らかになってきている。

しかし、こうした情報の多くは、単一の化学物質の影響について評価したものであり、一般環境中で想定される、複数の化学物質に同時にばく露された場合の影響（化学物質の複合影響）の評価手法については、我が国ではあまり検討が進んでいない。

こうした中、世界保健機構（WHO）による国際化学物質安全性計画（IPCS）プロジェクトの一環で、「複数物質への複合ばく露」を対象としたリスク評価枠組み（WHO/IPCS フレームワーク）が提唱される等、国際機関や欧米諸国において関連するガイダンス文書の作成、評価事例等の公表が行われており、複合影響評価は研究段階から活用段階に向け取り組みが進みつつある。

そこで本調査は、わが国の今後の環境行政における複合影響評価枠組みの構築に向けた検討を行うことを目的として、以下の検討を実施した。

- 化学物質の複合影響に関する国内外の動向調査  
米国、欧州及び国際機関等における取り組みに関する最新動向の収集・整理を行い、複合影響の行政施策上の位置づけと国内省庁の複合影響評価への取り組み状況を整理した。
- 複合影響評価の概念及び用語の整理  
複合影響評価に関する概念と用語について日本語での整理を行った。
- 複合影響評価のための物質のグルーピングの試行  
生態影響に関する複合影響評価対象物質の抽出手法の検討として、主として構造類似性に着目したグルーピング（カテゴリー化）を試行した。
- WHO/IPCS フレームワークに基づく段階的評価の試行  
評価対象物質グルーピングの結果得られた物質群について、国内でのばく露状況を反映し、生態影響に関する段階的評価を試行した。
- 魚類に対する同時ばく露試験  
行政上個別に評価されている 2 物質（*p-n*-オクチルフェノール、*p-n*-ノニルフェノール）について、急性影響（致死）をエンドポイントとした魚類への同時ばく露試験を実施し、複合影響の検討を行った。

なお、本事業における調査、検討においては、11 名の有識者を構成員とする「化学物質の複合影響研究班」（以下「研究班会議」という）を 3 回開催し、専門家による助言を得ながら実施した。表 1-1 に平成 24 年度化学物質の複合影響研究班会議委員を示す。

表 1-1 平成 24 年度化学物質の複合影響研究班会議委員

氏 名	所 属
青木 康展 (座長)	独立行政法人 国立環境研究所 環境リスク研究センター 副センター長
青山 博昭	一般財団法人 残留農薬研究所 毒性部長
井口 泰泉	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエ ンスセンター生命環境研究領域 生命環境 教授
大嶋 雄治	九州大学大学院農学研究院 資源生物科学部門 動物・海洋生物資源 学講座 水産生物環境学研究室 教授
楠井 隆史	富山県立大学工学部 環境工学科 教授
菅谷 芳雄	独立行政法人 国立環境研究所 環境リスク研究センター 環境リスク研究推進室 主任研究員
鑓迫 典久	独立行政法人 国立環境研究所 環境リスク研究センター 環境リスク研究推進室 主任研究員
塚原 伸治	埼玉大学理学部 生体制御学科 准教授
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター総合評価 研究室長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター変異遺伝 部 部長

## 2. 海外及び国内の動向

### 2.1. 海外の動向

複合影響評価に関する海外の主な動向として、米国、欧州、国際機関（WHO/IPCS、OECD等）における取り組みが挙げられる。以下に、各機関における検討状況の概要をまとめる。

#### 2.1.1. 米国

複合影響評価に関する取り組みは米国が最も早く、1980年の「包括的環境対策・補償・責任法（CERCLA）」を契機に開始され、米国科学アカデミー（NAS）における検討内容もふまえ、米国環境保護庁（U.S. EPA）を中心にさまざまな検討が進められている。

表 2-1 に米国における複合影響評価に関する取り組みの概要を示す。1980年の「包括的環境対策・補償・責任法（CERCLA）」に基づく評価ガイダンスにおいて、汚染サイトの特定において、様々な経路からの化学物質の複合影響を考慮した評価を行うことが記載され、米国における複合影響評価の検討が本格的な開始される契機となった。1996年の「食品品質保護法（FQPA）」では、同一の作用機序を有する農薬の累積リスク評価が要求され、5種の農薬について累積リスク評価（Cumulative Risk Assessment）が実施された。この他、水質清浄法（Clean Water Act）に基づく全国汚染物質排水削減制度（NPDES）において、1974年より「全排水毒性（WET）」手法による評価の試行プログラムが開始され、現在では多くの州でWET手法に基づく排水管理が行われている。

近年では、U.S. EPAに設置されたRisk Assessment Forumを通じ、複数の部局で横断的に複合影響評価に関する議論を行う取り組みが進められているところである。また、現在改正の議論が進められている有害物質規制法（TSCA）においても、これまでに提出された改正法案では、複合影響評価の概念をとりあげている。

以下に、U.S. EPAより提案された累積リスク評価枠組みの概要、FQPAに基づく農薬の累積リスク評価の事例、TSCA改正法案における複合影響評価に関する記載を示す。

#### (1) 累積リスク評価(Cumulative Risk Assessment)枠組みの概要

U.S. EPAに設置されたRisk Assessment Forumは2003年、「Framework for Cumulative Risk Assessment」(U.S.EPA, 2003)を公表した。この資料は、U.S. EPAにおける将来的な累積リスク評価ガイドライン策定に向けた第一歩として位置付けられており、「累積リスク(Cumulative Risk)」を「複数の作用物質またはストレス因子の統合ばく露(aggregate exposure)による複合リスク」と定義し、U.S. EPAにおいて累積リスク評価を実施していく上でのシンプルかつフレキシブルな構造を以下の3段階で示したものとなっている。

- 1) 計画、範囲の設定及び問題の明確化 (Planning, scoping, and problem formulation)
- 2) 解析 (Analysis)

### 3) 解釈及びリスクの特性化 (Interpretation and risk characterization)

(図 2-1 参照)

さらに、2007 年には累積健康リスク評価の考え方について広くまとめた Resource Document がとりまとめられている。また、現在、U.S. EPA 内で広く参照すべきガイドラインの準備が進められているとの情報がある。

## (2) 農薬の累積リスク評価 (Cumulative Risk Assessment)

U.S. EPA Office of Pesticide Program (OPP) では、1996 年の食品品質保護法 (FQPA) において、共通の作用機序を有する複数の農薬について、食事及び食事以外の複数のばく露経路を考慮した健康リスクの可能性を考慮すべきことが示されたことを受け、「共通の毒性メカニズムを有する農薬の累積リスク評価に関するガイダンス」(Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity) (U.S. EPA, 2002a) (図 2-2 参照) を作成し、2002-2007 年にかけて、有機リン系、トリアジン系、塩化アセトアニリド系、メチルカーバメート系、ピレスリン/ピレスロイド系の 5 種の農薬について人健康影響を対象とした累積リスク評価 (Cumulative Risk Assessment) を実施した。

このうち、有機リン系農薬の累積リスク評価の概要を表 2-2、表 2-3 に示す(U.S. EPA, 2002b; U.S. EPA, 2006)。評価対象物質のグルーピングでは、共通の毒性機序を有すると考えられる有機リン系農薬のうちばく露経路 (pathways of exposure) 毎にばく露の可能性のある物質を検討し、30 物質を抽出している。有害性評価は、毒性データが最も充実したメタミドホスを指標化合物とした RPF (Relative Potency Factor)法を用いて実施された。ばく露評価では、食品、飲料水、住居及びその他の非職業施設の 3 つの経路 (pathways) を対象に、年代別ばく露量の推定、ばく露マージン(MOE)の算出が行われた。各ばく露シナリオの MOE、さらに 3 つの経路 (=食品+飲料水+住居) の総 MOE と、不確実係数から設定された目標 MOE (=100)の比較を行った結果、有機リン系農薬の累積ばく露による害はないと結論付けられている。

## (3) TSCA 改正法案における複合影響に関する記載

現在、有害物質規制法 (TSCA) の改正に向けた検討が進められている。上院では、改正草案である Safe Chemicals Act of 2011 が、下院では Toxic Chemicals Safety Act of 2010 が提案された。上院が提出した Safe Chemicals Act of 2011 は、上院で可決されたものの下院では審議がなされず、会期終了と共に廃案となった。また、下院が提出した Toxic Chemicals Safety Act of 2010 も最終的には廃案となった。上院、下院での改正草案には、複合暴露に関して同様の記載があり、“aggregate exposure”、“cumulative exposure”の定義がなされるとともに、当局による評価に用いる“安全基準 (Safety Standard)”を設定する際に“cumulative effect”も考慮することとされている。このことから、TSCA の改正において何らかの形で複合影響評価の概念が導入される可能性が高く、今後の動向に注意が必要である。

## 2.1.2. 欧州

欧州においては、混合物（調剤）の分類に関する CLP 規則において混合物の分類において用量相加アプローチに基づく分類方法が導入されているほか、一部の法令（バイオサイド<sup>1</sup>規制、植物保護剤規制、水枠組み指令（WFD）等）において、複合影響を考慮すべきであるとの問題提起がなされてきたものの、これまでのところ実質的な導入は行われてきていない。また、一般工業化学物質の登録等に関する REACH 規則においても、多成分物質や UVCB<sup>2</sup>等の一部の混合物について混合物自体の評価が行われているものの、いわゆる「複合影響」は現時点では考慮されておらず、課題とされている。

こうした状況を受け、2009 年の理事会決定で、2012 年初めまでに化学物質の複合影響に関する検討を行い理事会に報告することが求められた。これを受け欧州委員会では複合影響評価に関する現状や課題の解析を行い、2010 年に“State of the art report on mixture toxicity”（EC, 2010）を公表した。またこれに関連し、複合影響評価に関するいくつかの疑問点に対する報告として、2012 年に欧州委員会科学委員会より“Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures”（SCHER/SCCS/SCENIHR, 2012）が示された。そして 2012 年、欧州委員会は欧州議会への答申として、“Communication from the Council”を公表したところである（EC, 2012）。

これらの動きを受け、複合影響検討のためのアドホックグループが構築され、複合影響評価のためのガイドラインの作成が予定されるなど、EU 全体としての今後の対応方策が議論されている。また、欧州化学物質生態毒性および毒性センター（ECETOC）や欧州化学工業連盟（Cefic）においても、複合影響評価に関するワークショップの開催や評価スキームの開発に向けた検討が進められている。

### (1) 欧州委員会による複合影響評価に関する検討

#### a. “State of the art report on mixture toxicity”の公表

2010 年 2 月に公表された“State of the Art Report on Mixture Toxicity”（EC, 2010）の中で、以下の 4 つの Task について検討が行われた。

Task 1: 混合物の毒性に関する科学論文の解析

Task 2: 混合物の毒性評価に関連する EU リスク評価体制の解析

Task 3: EU における混合物の毒性評価の実施例、アプローチ及び方法論の解析

Task 4: 主な競合経済圏、国際機関における混合物の毒性評価アプローチの解析

これらを通じた検討に基づき、評価手法に関しては、現状の知見を解析した結果、デフォルトとして濃度相加（Concentration Addition）法を用いた段階的アプローチが望ましいとしている。

<sup>1</sup>殺生物剤（活性物質の作用により、害虫や細菌のような有害生物から人や動物、製品等を保護するために用いる化学品）

<sup>2</sup> Substance of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials（組成が可変の、複雑な反応生成物または生物学的物質）

混合物評価の主な課題としては、定義（化合物の数、ばく露経路の数、時間軸等）、低用量影響の評価、環境生物に対する取組み、法規制の棲み分け等が挙げられている。更に、欧州の「混合物リスク評価ガイダンス」の開発の必要性が提起されている。

#### b. 欧州委員会科学委員会による報告の公表

a.の結果を踏まえ、欧州委員会は、欧州委員会科学委員会（消費者安全科学委員会（SCCS）、健康と環境リスクに関する科学委員会（SCHER）、新興・新規の健康リスクに関する科学委員会（SCHENIFR））に対し、複合影響評価に関するいくつかの疑問点についての助言を求めた。これを受けて上記科学委員会は、2012年に“*Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*”（SCCS/SCHER/SCHENIFR, 2012）を公表した。

この報告の結論を表 2-4 に示す。また、これらの結論に基づき、化学物質混合物のリスク評価の Decision Tree（図 2-3）が提案されている。

#### c. 欧州委員会による“*Communication from the Commission to the Council*”の公表

a.及び b.の結果を受け、2012年5月31日、欧州委員会は欧州議会に対する回答として“*Communication from the Commission to the Council: The combination effects of chemicals Chemical mixtures*”を公表した。この中で、欧州における法規制では包括的な複合影響評価を行っていないと結論付けるとともに、この分野における知識とデータの欠如が指摘され、今後化学物質の複合影響評価を改善していくため、以下を実施していくことが示された。

- ・ 欧州化学品庁、欧州食品安全機関、欧州環境庁、欧州医薬品庁から構成されるアドホックグループを設立し、人と環境へのばく露のリスクを考慮した上で、EUの法規制を横断して優先度の高い混合物について包括的な評価を促進させる。
- ・ 2014年6月までに、優先度の高い混合物の評価を行うための一貫性のあるアプローチを普及させるための技術ガイドラインを策定する。
- ・ 人や自然環境が実際にばく露される混合物を把握するため、関連機関と連携し、モニタリングデータの検討等を行う。
- ・ この他の知識ギャップ、特に(i)化学物質の作用機序（MOA）、(ii)カテゴリーあるいは評価グループへのグルーピング、(iii)相互作用の予測、(iv)混合物の毒性の主要な要因となる化学物質の特定について検討を行う。
- ・ 国際的な活動に参加し、グローバルなレベルで科学的アプローチに基づく混合物のリスク評価を促進する。
- ・ 2015年6月末までに、複合影響評価の検討の進捗に関するレポートを公表する。

これらの動向を受けた、欧州での今後の複合影響評価への取組みの概要を図 2-4 に示す。

## (2) バイオサイド規制における複合影響評価の動向

欧州において、バイオサイド (Biocidal Products) は従来、Biocidal Directive 98/8/EC により規制されていた。この Directive (指令) は、欧州レベルで統一した運用ができる Regulation (規則) に置き換えられることになっており、2013年9月より Biocidal Products Regulation 528/2012 が施行される予定である。

Biocidal Products Regulation 528/2012 では、条文上、複合影響評価が必要であることが明文化されている。さらに本規則の Annex VI には、バイオサイドの個々の成分のリスク評価において複合影響を考慮することが記載されている。このため、バイオサイド規則の規制当局である欧州化学品庁は、欧州委員会や加盟国等と協力して複合影響の定義及びその評価に関するガイダンスを作成することが要求されている。このガイダンスは、Biocidal Products Regulation 528/2012 が施行される 2013年9月の公開が予定されている。

## (3) 植物保護剤規制における複合影響評価の動向

欧州における植物保護剤 (Plant Protection Product) は従来、Plant Protection Products Directive 91/414/EEC で規制されていた。しかしながら、本 Directive は、EU レベルで統一した運用ができる Regulation に置き換えられ、2011年より Plant Protection Products Regulation 1107/2009 が施行されている。Plant Protection Products Regulation 1107/2009 では、条文上、複合影響評価が必要であることが述べられているものの、複合影響を評価するための当局により受け入れられた科学的手法が入手できる場合には (where the scientific methods accepted by the Authority to assess such effects are available) とされており、現時点では植物保護剤の評価において複合影響評価は明確には実施されていない。しかしながら、欧州食品安全機関では 2006年より複合影響評価のための検討を開始しており、Plant Protection Products Directive 及びこれと密接に関連する残留農薬基準に関する規制<sup>3</sup>における複合影響評価に関連するケーススタディが 2013年中に公表される見込みである。

## (4) その他

欧州におけるその他の動向として、欧州化学物質生態毒性および毒性センター (ECETOC) 及び欧州化学工業連盟 (Cefic) の取組みを以下に示す。

### a. ECETOC の取組み

ECETOC では、実用的、現実的な科学的知見に基づく化学物質混合物のリスク評価の枠組みの開発プログラムを実施中であり、このプログラムの活動として、ワークショップの開催や技術ガイダンスの開発を行っている。

---

<sup>3</sup> Regulation on Maximum Residue Levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin, 396/2005

## ➤ 複合影響評価に関するワークショップの開催

2011年7月に開催されたワークショップにおいて、複合影響評価に関する最新知見のレビュー及び現実的な評価アプローチの検討を実施している。このワークショップは、欧州委員会科学委員会による“*Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures*”のドラフト版の公表直後に開催されており、本報告案の内容、累積ばく露評価の必要性を判断するためのMaximum Cumulative Ratio (MCR) 法、低用量における相互作用等に関するテーマを含む講演が行われた後、複合影響評価に関する議論が行われた (ECETOC, 2011a)。

## ➤ 水生環境中における混合物の影響評価のためのガイダンスの開発

2011年10月に水生環境中における混合物の影響評価のためのガイダンスの開発に関する技術レポート“*Development of Guidance for assessing the impact of mixtures of chemicals in the aquatic environment*” (ECETOC Technical Report No. 111) (ECETOC, 2011b) が公表された。本レポートでは、環境中に存在する化学物質を予測することは多くの場合不可能であることから、現実的な手法として、環境中に存在する化学物質の影響の可能性を遡及的 (retrospective) に評価するための手法について検討し、このための評価枠組みを提案している。

本レポートで提案された評価枠組みを図 2-5 に示す。

## b. Cefic による Decision Tree の開発

Cefic は、欧州委員会科学委員会の報告で提案された Decision Tree (図 2-3) 及び後述の WHO/IPCS により開発された評価枠組み (WHO/IPCS フレームワーク) を参考に、2012年、複合影響評価のための段階的アプローチを示す Decision Tree を公表した (Cefic, 2012)。本 Decision Tree は、WHO/IPCS フレームワークと欧州委員会科学委員会による報告の中で提案された Decision Tree をもとに、さらに複合影響が1つの化学物質の影響によるものか、あるいは複数の化学物質によるものかといった複合ばく露パターンを示す指標である最大累積比 (Maximum Cumulative Ratio; MCR) を組み合わせたものとなっており、複合影響を優先的に検討すべき化学物質群の評価に焦点を当てることを目的としたものである。

Cefic の Decision Tree の概要を図 2-6 に示す。

### 2.1.3. 国際機関

国際機関の取組みとして、WHO/IPCS による混合物による複合ばく露のリスク評価の枠組みの開発が挙げられる。WHO/IPCS の取組みを受け、OECD/WHO/ILSI/HESI 主催の複合影響評価に関するワークショップも開催されている (WHO OECD ILSI/HESI, 2011)。また、WHO/UNEP では、残留性有機汚染物質 (POPs) 条約の追加候補物質の評価において、複合影響をどのように考慮すべきかについて検討が行われている。

## (1) WHO/IPCS による混合物による複合ばく露のリスク評価枠組みの開発

WHO では、化学物質のリスク評価手法の調和に関する IPCS プロジェクトの一環として、複数物質による複合ばく露に関するリスク評価枠組みの開発を行っており、2009 年に“Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: A WHO/IPCS Framework” (WHO, 2009) として評価枠組み (WHO/IPCS フレームワーク) を公表した。

この評価枠組み (WHO/IPCS フレームワーク) の概要を図 2-7 に示す。本フレームワークでは、複数物質の単一経路によるばく露、及び複数物質の複数経路によるばく露を含む“Combined exposure to multiple chemicals”を対象とし、ばく露評価、有害性評価ともに最小の時間と労力によるスクリーニングを行い更なる評価が必要でない物質 (群) またはリスクの懸念が少ないばく露経路をふるい落としとしていく段階的評価を採用している。

## (2) OECD の取組み

OECD では近年、高生産量化学物質 (HPV) 点検プログラム (現在は Cooperative Chemicals Assessment Programme) において、構造的な類似性から物理化学的及び毒性学的性質が類似する、あるいは規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループに関するカテゴリー評価が進められている。複合影響評価に関して、OECD としての主体的な取組みはないものの、WHO/IPCS フレームワークの開発を受けたワークショップが開催されたほか、主にカテゴリー評価への利用を目的とした QSAR Toolbox の開発において、混合物の評価のための利用も視野に入れた開発が予定されている。

### a. OECD/WHO/ILSI/HESI ワークショップ

WHO/IPCS フレームワークの開発を受け、OECD においてもその成果を共有する目的で、2011 年 2 月に WHO OECD ILSI/HESI International Workshop on Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals) が開催された。

本ワークショップにおいて、WHO/IPCS フレームワークの紹介、各国・機関における取り組み事例の紹介が行われたほか、複合影響評価の国際的な枠組み作成のための課題・優先順位の検討が行われている。

### b. QSAR Toolbox の開発

OECD/WHO/ILSI/HESI ワークショップ開催後、OECD においては複合影響評価に関する主体的な活動は行われていないが、複合影響評価に関連する動きとして、QSAR Toolbox の開発が挙げられる。QSAR Toolbox はこれまで、主に化学物質のカテゴリー評価へ利用されてきたが、2012 年にリリースされたバージョン 3.0 には、“定量的な混合物の予測”に関する機能が追加されており、今後、混合物の評価のための利用も視野に入れた開発が進められると予想される。

### (3) POPs 条約における複合影響評価に関する検討

#### a. リスクプロファイル作成者向けのガイダンスの作成

POPs 条約における条約対象物質の選定過程において条約附属書 E に従って作成されるリスクプロファイルにおいて、“toxicological interactions involving multiple chemicals (複合物質を含む毒性学的相互作用)”を考慮した評価を行うことが条文に明記されているが、具体的な方法については明確となっていなかった。このため、POPs 検討専門家会合 (POPRC) において“toxicological interactions”を POPs 候補物質の評価においてどのように考慮すべきかが検討されてきた。

この結果、2012 年 10 月に開催された第 8 回専門家会合 (POPRC8) において、リスクプロファイル作成者向けのガイダンス<sup>4</sup>が策定された (UNEP, 2012)。この中で、生体内や環境中で同時に存在する化学物質については、入手可能な情報に基づき、複合影響について考慮を行うという指針が示された。

#### b. 複合影響評価のケーススタディの実施

(3) a. の検討と関連し、POPRC の作業グループにおいて、以下の 2 つのケーススタディが実施された。

- ・ 短鎖塩素化パラフィン (SCCP)、中鎖塩素化パラフィン (MCCP) 及び長鎖塩素化パラフィン (LCCP) の複合影響評価に関するケーススタディ (UNEP, 2011a)
- ・ 極域における複数の POPs の複合影響評価に関するケーススタディ (UNEP, 2011b)

これらのケーススタディでは、評価対象物質について作用機序 (MOA) が類似するとの仮定に基づき、用量相加アプローチによる複合影響評価が実施されている。ケーススタディの内容に関して、POPRC の場では作用機序 (MOA) が類似性等について更なる検討が必要との意見が出されたが、ケーススタディの妥当性について POPRC の場では詳細なレビューは行われていない。

#### 2.1.4. 現在の状況

米国環境保護庁では、複数の作用物質またはストレス因子の統合ばく露 (aggregate exposure) による複合リスクとして定義される累積リスク (cumulative risk) の評価の枠組みの議論は 1990 年代からあり、米国科学アカデミー (NAS) における検討内容もふまえ、同庁研究開発局で引き続き検討が進められてきている。さらに、現在は横断的なガイドラインの準備が進められているという情報がある。こうした総論的な議論を基礎として、一部の規制では実際にこうした評価の考え方が適用されており、具体的には共通の毒性メカニズムを有する農薬の健康リスクについて累積リスク評価を行うことが求められ、評価結果

---

<sup>4</sup> Guidance for drafters of risk profiles on consideration of toxicological interactions when evaluating chemicals proposed for listing -Qualitative literature-based approach to assessing mixture toxicity under Annex E

も公開されている。さらに、現在議論されている有害物質規制法（TSCA）改正案においても、複合影響評価の概念がとりあげられている。

欧州では、欧州委員会が中心となって混合物（mixture）の同時ばく露の評価の必要性を指摘してきており、2012年に公開された委員会報告では、共通の作用機序を有する化学物質がともに作用することによる複合影響に着目すべきことを示唆している。これを受けた欧州委員会の文書では今後の検討課題をとりまとめており、各種規制を横断する技術ガイドラインの策定が2014年夏に向けて準備されている。並行して規制側でも検討が開始されており、農薬等では混合物の評価が既に規制の中に位置付けられている。

このほか、世界保健機関（WHO）等の国際的な検討の場においても、複合影響評価が取り上げられてきている。WHOが公表した段階的評価の枠組みは、欧米で受け入れられつつあるように見えるが、ここでは具体的かつ詳細な評価内容は示されておらず、またこれを踏まえた評価例も現時点では一部のケーススタディにとどまっている。POPs条約の下でのPOPs候補物質の評価においては、複合影響に関する考慮について言及したガイダンスが策定されている一方、具体的なケースの詳細なレビューは行われていない。

このように、欧米とも、いわゆる複合影響評価の必要性を指摘する文書を公開しており、「ガイドライン」の策定が準備されつつある。規制への導入は現時点では限られているが、これらを受けて規制の場面における複合影響評価が進むことになると思われる。また、これまでの検討は主として健康影響評価の側からのものが多いと思われ、生態影響評価の側から行われたものについての情報は、現時点では入手できていない。

## 2.2. 国内の動向

わが国の化学物質管理に関連する規制等において複合影響評価手法が導入又は導入が検討されているものは、ダイオキシン類対策における毒性等価係数（TEF）及び毒性等量（TEQ）を用いた環境基準の設定（環境省）、VOC対策におけるTVOC（総揮発性有機化合物）暫定目標値の設定方法の検討（厚生労働省）、水道法第4条に基づく水質基準（厚生労働省）やWET手法を活用した排水規制手法の検討（環境省）などに限られている。

これらのうち、基準値、目標値等が既に設定されているものの概要を以下に示す。

### 2.2.1 ダイオキシン類対策特別措置法に基づく環境基準等の設定

平成11年に公布されたダイオキシン類対策特別措置法では、2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン（2,3,7,8-TCDD）の量に換算した毒性等価係数（TEF; Toxic Equivalency Factor）に基づき耐容一日摂取量（TDI）（4 pg-TEQ/体重 kg/日）を設定し、このTDIに基づき環境基準（大気、水質、底質、土壌）、排出基準（排ガス、排水）などが定められている。ダイオキシンの毒性評価のために、毒性等価係数（TEF）及び毒性等量（TEQ; Toxic Equivalency Quantity）が用いられている<sup>5</sup>。

ここで、毒性等価係数（TEF）及び毒性等量（TEQ）は以下を示す。

<sup>5</sup> 環境省 ダイオキシン類対策 主な取組 <http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/outline.html>

- ・ 毒性等価係数 (TEF) : ダイオキシン類の個々の同族体の毒性の強さを、最も毒性の強い 2,3,7,8-TCDD を 1 として表した係数。
- ・ 毒性等量 (TEQ) : 多数の同族体の混合物として存在するダイオキシンの毒性の強さを、各同族体の量にそれぞれの TEF を乗じた値を総和して表した値。

ダイオキシン類対策特別措置法に基づく環境基準は、現在のところ、国内法規制の基準値等のうち複合影響を考慮して設定された唯一の基準と言える。

### 2.2.2 VOC 対策における TVOC (総揮発性有機化合物) 暫定目標値の設定方法の検討

現在の室内空気質の TVOC (総揮発性有機化合物) の暫定目標値は  $400\mu\text{g}/\text{m}^3$  である。この数値は、2000 年に国内家屋の室内 VOC 実態調査の結果からある仮定に基づいて合理的に達成可能な限り低い範囲で決定した値であり<sup>6</sup>、毒性学的知見から決定したものではない。このため、今後、暫定目標値の妥当性の追跡とリスク評価に基づいた指針の策定が必要であるとされている。

平成 24 年 9 月 28 日に開催された第 11 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会において、室内濃度指針値の見直しの仕方についての案<sup>7</sup>が出され、個別の VOC 指針値と合わせて、「TVOC の暫定目標値の設定の方法」として以下の検討を行うとしている。

- (1) 総量規制 (健康影響を加味) としての TVOC の値の導入の是非
  - (2) 室内空気の規格値 (健康影響を加味しない) としての TVOC の導入の是非
  - (3) TVOC の値の設定の見直しのあり方
- (1) 及び (2) の議論を踏まえ、実効性を伴う TVOC の設定方法、試験方法を検討する。

### 2.2.3 水道法第 4 条に基づく水質基準の見直し等について

平成 14 年 7 月 24 日に厚生科学審議会に水質基準の見直し等について諮問がなされ、平成 15 年 4 月 28 日に答申がなされた<sup>8</sup>。本報告の中で検討された主要課題のうち、複合ばく露評価に特に関連が深いのは「化学物質に係る基準」である。この中で、農薬については、濃度相加法が新たに採用されている。

具体的には、水道水中の農薬については、次の通り取扱うこととされている。

- ① 水質基準への分類要件に適合する農薬については、個別に水質基準を設定する。
- ② 上記①に該当しない農薬については、下記の式で与えられる検出指標値が 1 を超えないこととする総農薬方式により、水質管理目標設定項目に位置づける。

<sup>6</sup> シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会中間報告書—第 4 回～第 5 回のまとめについて 別添 3 [http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1222-1\\_13.html#bessi3](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1222-1_13.html#bessi3)

<sup>7</sup> 第 11 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 配布資料 資料 3 指針値の見直しの仕方について (案)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002kunj-att/2r9852000002kusn.pdf>

<sup>8</sup> 厚生科学審議会 水質基準の見直し等について (答申)

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0428-7.html>

$$DI = \sum_i \frac{DVi}{GVi}$$

DI：検出指標値

DVi：農薬*i*の検出値

GVi：農薬*i*の目標値

測定を行う農薬については、各水道事業者等がその地域の状況を勘案して適切に選定することを基本としているが、厚生労働省により、検出状況、使用量などを勘案し、水道水中で検出される可能性の高い農薬（101項目）のリストアップが行われている。

#### 2.2.4 現在の状況

わが国の化学物質管理に関連する法規制等において複合影響が考慮されたもののうち、毒性メカニズム等に関する検討に基づいたものは、ダイオキシン類対策特別措置法に基づく環境基準等の設定に限られていた。また、「複合影響評価」の視点で、広く参照できる形で基本的な概念整理が行われている例は見当たらなかった。

国内の研究関連の情報としては、農薬、重金属、ダイオキシンなど、特定の物質群を対象とした研究が多くみられた。

(2章 関連情報)

表 2-1 米国における複合影響評価に関する取り組みの概要

法規制の動向	ガイダンス等の公表	評価事例
<p>1980 CERCLA 制定</p> <p>1996 FQPA で農薬の累積リスク評価を要求</p> <p>1996 安全飲料水法(SDWA)の改正により飲料水中の複数の化学物質(殺菌剤)の評価を要求</p>	<p>1983 米国科学アカデミーによる報告書 (Pesticides in the Diets of Infants and Children) 公表</p> <p>1989 CERCLA に基づくリスク評価ガイダンス (Risk Assessment Guidance for Superfund)公表</p> <p>2000 混合物の健康リスク評価に関するガイダンス (Guidance for Assessing Health Risks of Chemical Mixtures)公表</p> <p>2002 農薬の累積リスク評価に関するガイダンス (Guidance on Cumulative Risk of Pesticides)公表</p> <p>2003 累積リスク評価枠組み (Framework for Cumulative Risk Assessment)公表</p> <p>2007 累積リスク評価に関する関連資料 (Concepts, Methods and Data Sources for Cumulative Health Risk Assessment of Multiple Chemicals, Exposures and Effects: A Resource Document)公表</p> <p>2009 米国科学アカデミーによる報告書 (Science and Decisions) 公表</p>	<p>2002-2011 FQPA に基づく5種の農薬の累積リスク評価</p>

表 2-2 米国における有機リン系農薬の累積リスク評価の概要

ステップ	概要	備考
評価対象物質のグルーピング	共通の毒性機序を有する農薬として有機リン系農薬を特定し、さらにばく露経路 (pathways of exposure) 毎にばく露の可能性のある物質を検討した結果、30 物質を特定	対象物質とばく露経路を表 2-3 に示す
有害性評価	<p>&lt;評価手法&gt;</p> <p><b>RPF (Relative Potency Factor)法</b>            指標化合物：メタミドホス</p> <p>&lt;エンドポイントの選択&gt;</p> <p>共通の毒性メカニズム (中枢神経及び末梢神経におけるアセチルコリンエステラーゼのリン酸化による神経毒性) に着目し、脳中コリンエステラーゼ阻害を評価エンドポイントとして選択</p> <p>&lt;RPF の算出&gt;</p> <p>毒性試験データより脳中コリンエステラーゼ活性を算出し、経口経路については 10%の阻害を引き起こすベンチマーク用量(BMD<sub>10</sub>)、経皮、吸入経路については最大 15%の阻害を引き起こす相対影響レベル (CELS) に基づき RPF (Relative Potency Factor)を算出</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oral RPF chemical x = BMD<sub>10</sub> <i>メタミドホス</i> / BMD<sub>10</sub> 化合物 x</li> <li>- dermal RPF chemical x = CEL <i>メタミドホス</i> / CEL 化合物 x</li> <li>- inhalation RPF chemical x = CEL <i>メタミドホス</i> / CEL 化合物 x</li> </ul> <p>&lt;RPF の補正&gt;</p> <p>FQPA で設定された子供への影響を考慮した係数 (デフォルト ; ×10) 、及び毒性が高いオキソソン代謝物への変換を考慮した係数 (×10 - 100) により RPF を補正</p>	<p>RPF 法            指標化合物の毒性効力に対する化合物 X の毒性効力の比 (RPF) を求めた上で、評価対象物質のばく露を指標化合物のばく露等量に変換し、指標化合物の用量反応曲線から求めた出発点 (POD ; Point of Departure、BMD、NOAEL 等) に基づき複合影響評価を行う</p> $Cm = \sum_{k=1}^n Ck * RPFk$ <p>Cm; 指標化合物に換算した混合物の濃度            Ck; 混合物中の化合物 k の濃度            RPFk; 化合物 k の指標化合物に対する相対毒性効力</p> <p>Calendex™            FQPA に基づく評価のために開発されたばく露評価モデル</p>
ばく露評価	<p>&lt;ばく露シナリオ&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食品、飲料水、住居及びその他の非職業施設の 3 つの経路 (pathways) を対象とし、年代別に Calendex™ を用いたばく露量の推定、ばく露マージン(MOE)算出を実施</li> <li>・ ばく露期間; 食品については 1 日平均及び 21 日経過平均、飲料水、住宅、複数経路については 21 日経過平均を検討</li> <li>➢ 食品; 国レベルで共通とし、食品中残渣モニタリングデータ、食品消費量データ等から年代別にばく露量及び MOE を算出</li> <li>➢ 飲料水;           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 米国を 7 地区に分け、有機リン系農薬の使用量、水源の脆弱性から各地区でばく露が高い場所を評価対象とし、表層水、地下水について評価</li> </ul> </li> <li>➢ 住居及びその他の非職業施設;           <ul style="list-style-type: none"> <li>- 米国を 7 地区に分け、以下のシナリオの複合ばく露を評価</li> <li>- 芝の手入れ、家庭の庭、公衆衛生 (殺虫スプレー等)、ペットの手入れ、農薬含浸剤 (クローゼット及び食器棚)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Calendex™            FQPA に基づく評価のために開発されたばく露評価モデル</p>
リスクの特性化	<p>&lt;ばく露シナリオの MOE&gt;</p> <p>各ばく露シナリオの MOE と目標 MOE (=100)を比較</p> <p>&lt;3 つの経路 (=食品+飲料水+住居) の総 MOE 算出&gt;</p> <p>Calendex™ により 21 日平均値に基づく 99.9 パーセントイルの MOE を算出し、目標 MOE (=100)を比較</p>	<p>目標 MOE :            種差及び個人差外挿に関する不確実係数=10×10</p>
結論	<p>地区 A (フロリダ州) でサトウキビへの使用から生じた残留ホレートのピーク濃度推定値が 1~2 歳の子供について短期間 (16 日) 、99.9 パーセントイルの MOE が 80 近くになったが、残留ホレート (ホレートスルホキンドとスルホンを含む) の半減期は比較的短いこと等から、16 日間の飲料水消費から起こるリスクの懸念は低いと考えられる。その他の全ての母集団に対する MOE は約 100 かそれ以上であり、有機リン系農薬の累積ばく露による害はないと結論。</p>	

表 2-3 有機リン系農薬の累積リスク評価の対象物質とばく露経路

化学物質	食品	水	住居
Acephate	○	○	○
Azinphos- methyl (AZM)	○	○	
Bensulide		○	○
Cadusafos			
Chlorethoxyphos	○	○	
Chlorfenvinphos			
Chlorpyrifos	○	○	
Chlorpyrifos-methyl	○		
Chlorthiophos			
Coumaphos			
DDVP	○	○	○
Dialifor			
Diazinon	○	○	
Dicrotophos		○	
Dimethoate	○	○	
Dioxathion			
Disulfoton	○	○	○
Ethion			
Ethoprop	○	○	
Ethyl Parathion			
Fenamiphos			
Fenitrothion			
Fenthion			
Fonofos			
Fosthiazate	○		
Isazophos			
Isofenphos			
Malathion	○	○	○
Methamidophos	○	○	
Methidathion	○	○	
Methyl Parathion	○	○	
Mevinphos	○		
Monocrotophos			
Naled		○	○
Oxydemeton-methyl (ODM)	○	○	
Phorate	○	○	
Phosalone	○		
Phosmet	○	○	
Phosphamidon			
Phostebupirim		○	
Pirimiphos-methyl	○		
Profenofos	○	○	
Propetamphos			
Sulfotepp			
Sulprofos			
Temephos			
Terbufos	○	○	
Tetrachlorvinphos	○		○
Tribufos (def)	○	○	
Trichlorfon			○

表 2-4 “Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures”  
(SCCS/SCHER/SCHENIFR, 2012)の結論

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

これらの結論に基づき、化学物質混合物のリスクを評価するためのディシジョンツリーが提案された。

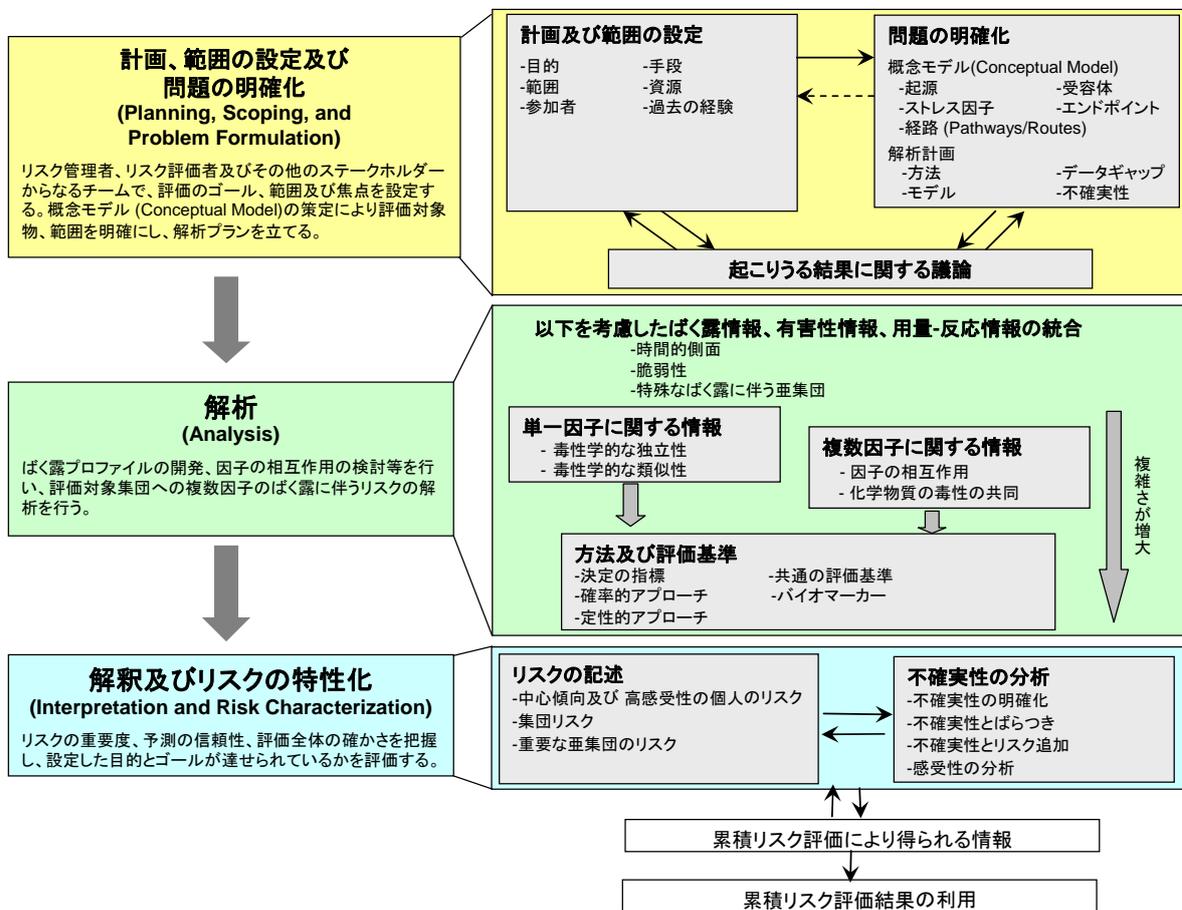


図 2-1 "Framework for Cumulative Risk Assessment" (U.S.EPA, 2003)の概要

**【Step 1】 共通機序グループの特定**

共通の毒性機序により共通の毒性影響を引き起こす共通の作用機序（MOA）を有する化学物質のグループ（CMG; Common Mechanism Group）を特定する。

**【Step 2】 ばく露の可能性の特定**

各 CMG メンバーについて、提案または登録されている用途及び用途パターンからばく露経路（exposure pathways）（例；食品、飲料水、住居等）及びばく露ルート（exposure routes）（経口、吸入、経皮）を特定する。

**【Step 3】 共通機序のエンドポイントの特性化と選択**

各 CMG メンバーについて、ばく露について関心のある全てのルート及び期間を通じた共通の毒性機序により生じる共通の影響を評価し、共通の毒性の発現に係る時間枠を決定し、用量-反応データの質を評価する。相対効力（relative potency）を決定する統一的な基礎となるエンドポイント／生物種／性別を提案する。

**【Step 4】 包括的な累積リスク評価の必要性の決定**

入手可能な残留値に関連する可能性のあるばく露シナリオの数とタイプを検討する。共通の影響について収集した NOAEL 及び LOAEL の毒性情報を評価する。この評価により、CMG のスクリーニング評価で当該グループのリスクの懸念がなく更なる詳細評価は不要であることが示される可能性がある。また、現状では累積リスク評価は不適切であることが示される可能性がある。

**【Step 5】 累積評価グループ（Cumulative Assessment Group: CAG）候補の決定**

ばく露と有害性の可能性がある CMG から、累積評価により定量的な累積リスクの推定を行うべき農薬、用途、ルート及び経路を選択する。

**【Step 6】 用量-反応分析と相対効力及び出発点の決定**

共通機序による影響の評価に適した用量-反応手法を選択・適用し、ばく露ルート及び期間毎に CAG の相対毒性効力（relative toxic potencies）を決定する。CAG のリスクを外挿する出発点（POD; point of departure(s)）を決定する。

**【Step 7】 全てのばく露ルート及び期間についての詳細ばく露シナリオの作成**

CAG 中の各農薬の全ての用途について、ばく露の可能性の大きさを確立する上でそれぞれの役割を決定する。シナリオの相対的な重要性和、定量的評価に含める必要性の有無を決定する。評価対象となる集団と場所を特定する。ばく露シナリオが同時に起こるものか否かを決定する。

**【Step 8】 ばく露の入力パラメータの確立**

全ての関連するばく露経路／ルートの組合せについて、大きさ、頻度及び期間を決定する。用途／用法に関する適切な情報源、全ての適切な媒体中の残留、及び評価に含めるべき修正ファクターを特定する。必要に応じて、他の化学物質のデータ、公表文献、一般的なデータからの代用データを特定する。必要なばく露パラメータを設定する。

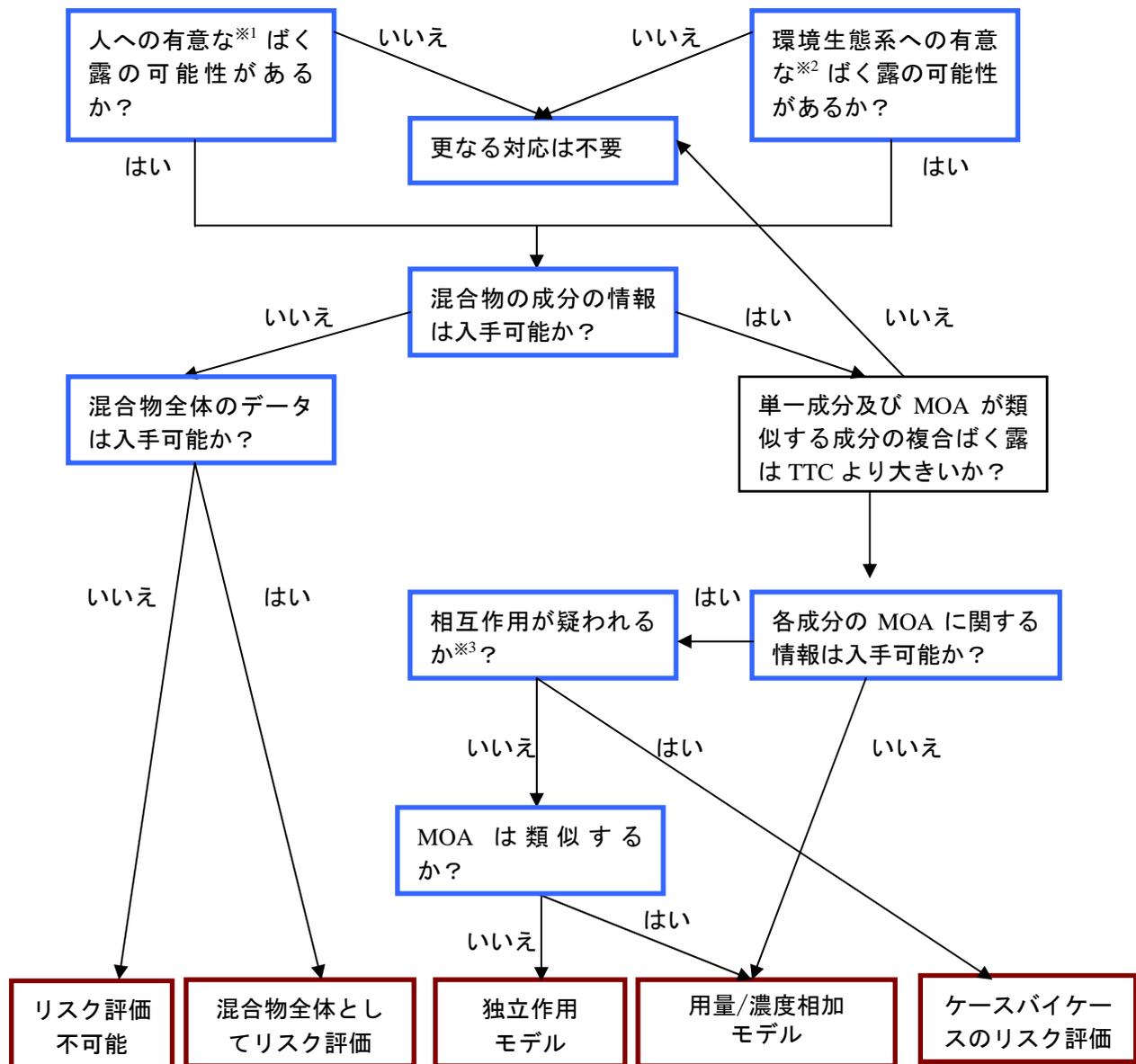
**【Step 9】 最終的な累積リスク評価の実施**

ルート／期間を特定したリスク基準を割り当てる。試行的に実行し、結果を評価する。感度分析を行う。懸念のあるサブ集団を評価し、グループの不確実性（group uncertainty）と食品品保護法の安全係数（FQPA safety factors）を決定する。

**【Step 10】 累積リスクの特性化**

毒性やばく露の情報源及びモデルへの入力における相対的な信頼性を含め、累積リスクの分析結果及び結論を記載する。不確実性の主な領域、偏りの大きさと方向、最終的な評価に及ぼす影響について検討する。各経路及びルートからのリスクへの寄与について、個別及び組合せで評価する。農薬、経路、発生源、時期、影響を受けるサブ集団（特に子供に注意）の観点からリスクへの寄与を特定する。リスクに影響を及ぼすファクターを決定するために感度分析を行う。不確実係数や安全係数が必要かどうかを決定する。

図 2-2 共通の毒性メカニズムを有する農薬の累積リスク評価に関するガイダンス  
(U.S. EPA, 2002a)における評価プロセス



※1 「有意な」ばく露とは、頻度、期間及びばく露の規模で決定される。

※2 環境に関して、少なくとも予備的なリスクの特性化無しに、ばく露を前提としたアセスメントは、TTC モデルと同様に容認されない。そのため、自然のバックグラウンド状態を変更しうる排出によって起きる全てのばく露は、「明らか」とみなされるべきである。

※3 相互作用の証拠は意思決定樹の様々な段階で見られる（例えば製品情報と化合物ベースの評価とを比較する等）。

図 2-3 “Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures”  
(SCCS/SCHER/SCHENIFR, 2012)で提案された Decision Tree



図 2-4 欧州における複合影響評価に関する今後の動き

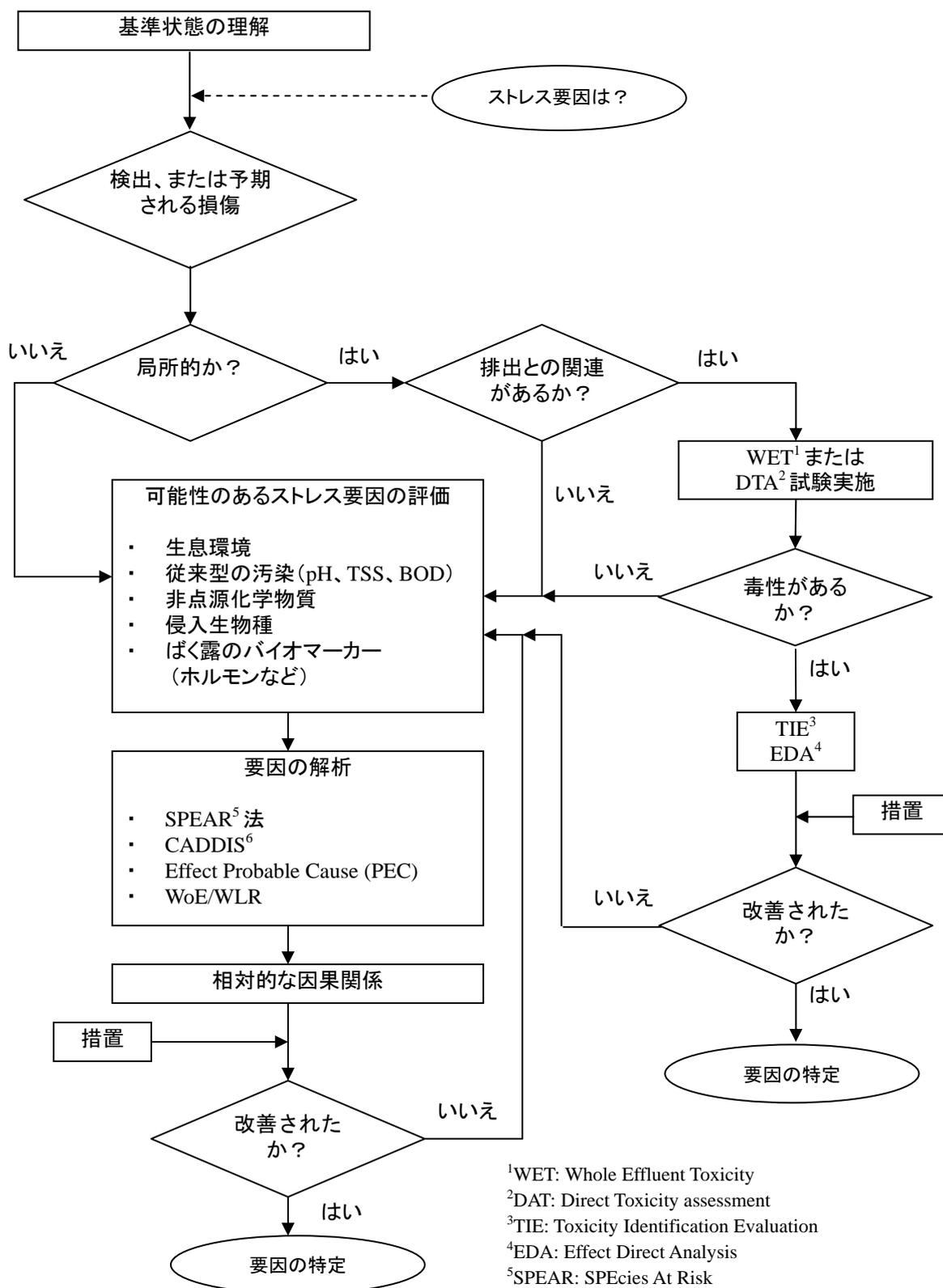
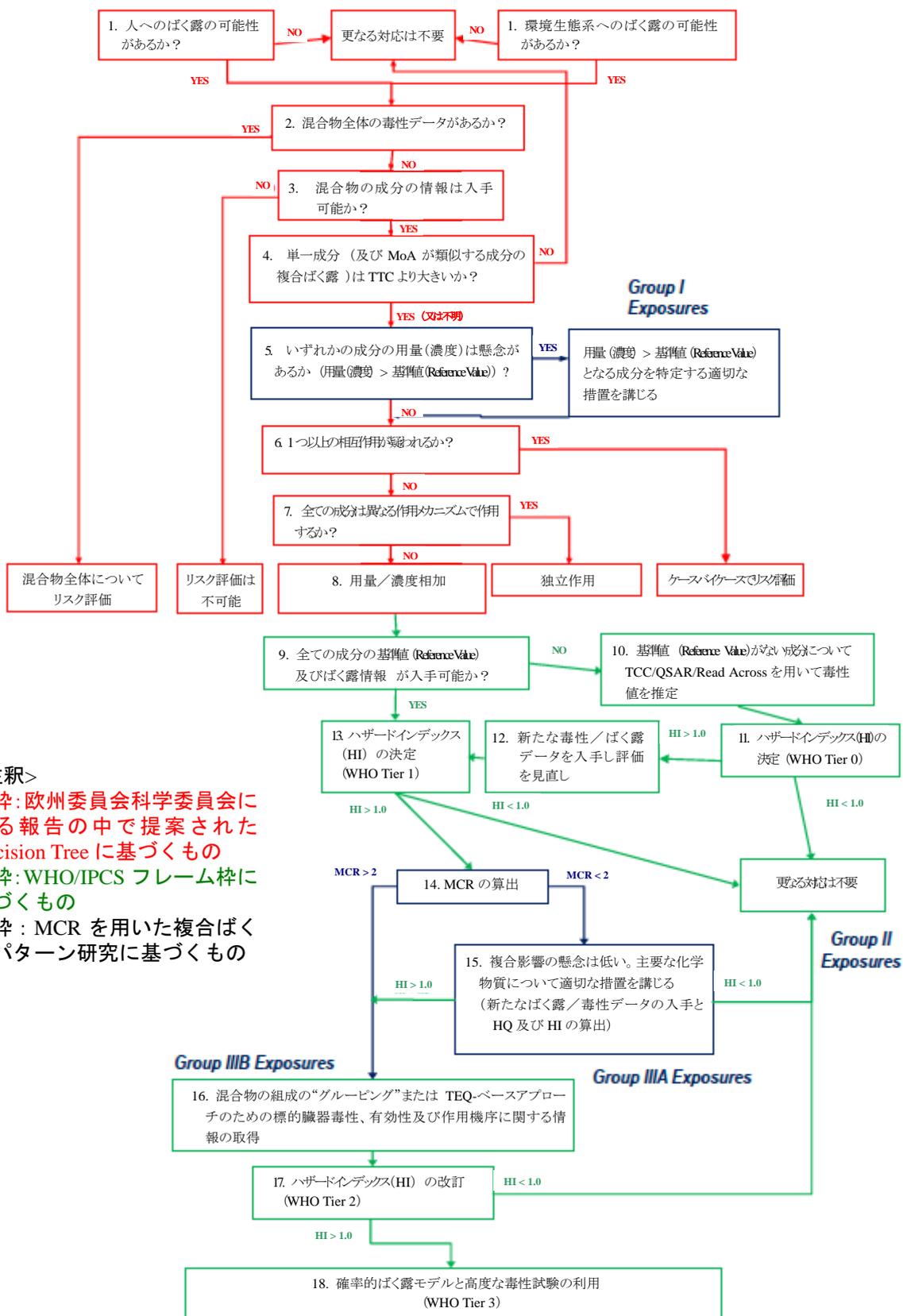


図 2-5 ECETOC Technical Report No. 111 で提案された水生環境中の混合物の生態リスク評価のために提案されたアプローチ



<注釈>

赤枠: 欧州委員会科学委員会による報告の中で提案された Decision Tree に基づくもの

緑枠: WHO/IPCS フレーム枠に基づくもの

黒枠: MCR を用いた複合ばく露パターン研究に基づくもの

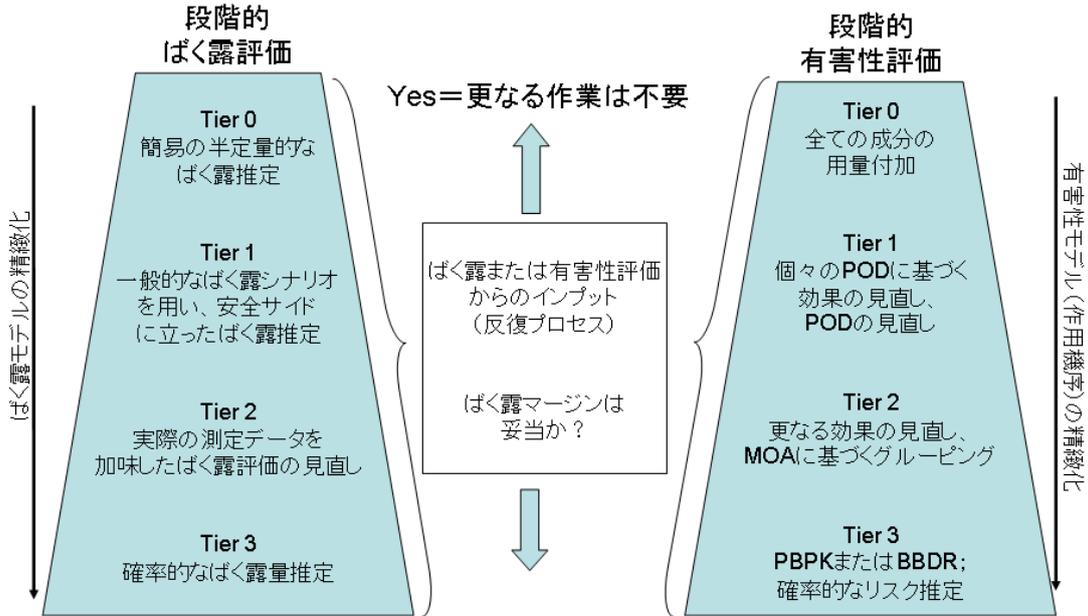
図 2-6 Cefic の Decision Tree

【複合ばく露評価における問題の明確化】

- ばく露の特性は？ 主な成分は？ 混合物自体の有害性情報はあるか？
- 状況からばく露は起こらない、あるいは非常に低いのか？
- 関連時間枠において複合ばく露の可能性はあるか？
- 評価グループ中の化合物を考慮する論拠は何か？



【段階的なばく露及び有害性の検討例】



POD: Point of Departure (出発点 (NOAEL、TDI 等))

MOA: Mode of Action (作用機序)

PBPK: Physiologically Based Pharmacokinetic (生理学的薬物動態)

BBDR: Biologically Based Dose-Response (生物学的用量-反応)

図 2-7 WHO/IPCS フレームワークの概要

### 3. 本年度調査における具体的な検討内容

「2. 海外及び国内の動向」より、国際機関や欧米諸国では複合影響評価に関連する評価事例があり、評価の枠組みの検討が進められるなど、研究段階から活用段階に向け取り組みが進められている。一方、わが国においては、関連する取り組みは限られており、複合影響評価に関連する基本的な概念整理が十分になされていないことが確認された。

これらを踏まえ、本年度調査では、「1. はじめに」で示したそれぞれの検討項目につき、以下の内容の作業を行うこととした。

- 複合影響に関する概念及び用語の整理

国際機関や欧米諸国において、複合影響評価に関するガイダンス等の作成を通して概念や用語の整理が行われているのに対し、わが国においてはこのようなガイダンスは作成されておらず、複合影響の概念や基本的な用語の整理がなされていない。今後、国内の環境リスク評価において複合影響評価に関する検討を進めるにあたり、こうした概念の整理と日本語による用語の整理が不可欠であることから、海外で公表された既存のガイダンス等を参考に、概念の整理及び標準的な用語の検討を行うこととした。

- 複合影響評価のための評価対象物質のグルーピングの試行

欧米では、共通の作用機序を有する化学物質に着目した複合影響評価の検討が進みつつあるので、本検討も同様の視点で着手することとした。国際機関等でこれまでに公表されたガイダンス等において、複合影響評価における評価対象物質のグルーピングでは、ばく露評価の観点からは、環境中の同時ばく露の可能性の検討、有害性評価の観点からは、毒性作用メカニズムの類似性の検討が重要であることが指摘されているが、現時点では、これらに関する入手可能な情報は限定的であり、網羅的な環境中化学物質を対象とした評価例はほとんどない。

本年度調査では、環境行政の中で体系的な評価が進められている水環境中の生物に対する生態リスク評価に焦点を絞り、OECD で行われているカテゴリー評価の方法を活用することにより、入手可能な情報に基づく複合影響評価対象物質のグルーピングを試みることにした。

- WHO/IPCS 評価枠組みに基づく段階的評価の試行

WHO/IPCS 評価枠組みは、入手可能な情報に基づく段階的な複合影響評価についての概念を示したものであり、各段階で利用する情報や評価手法について、明確な取り決めはない。その実用可能性等を見極めるためには、ケーススタディの積み重ねが必要と考えられる。本枠組みの試行例として、カナダにおけるポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDE) の評価などが挙げられているが、国内における試行例はない。また、

本評価枠組みは人健康影響評価を主眼に作成されており、生態リスク評価における試行例は未だない。

本年度調査では、生態リスク評価を対象とした複合影響評価対象物質のグルーピングの試行を通じて抽出されたグループを対象に、WHO/IPCS 評価枠組みに基づく生態リスク評価の段階的評価の試行を行い、適用可能性と課題を検討することとした。

- 魚類を用いた複合ばく露試験の実施

複合影響評価の手法には大きく分けて、濃度/用量相加 (CA) モデルと独立作用 (IA) モデルがあり、WHO/IPCS 評価枠組みや欧州委員会科学委員会の報告等では、デフォルトの評価手法として、より保守的な濃度/用量相加 (CA) モデルを推奨している。生態毒性の複合影響評価例として、これまでに農薬等を対象とした試験例が報告されており、作用メカニズムと影響の相加性/独立性の検討がなされているが、わが国においては、一般工業化学物質を対象とした環境行政上の取組みの中ではこのような試験データは取得されていない。

そこで本年度調査において、濃度/用量相加 (CA) モデルの妥当性の検証を目的とし、グルーピングの試行結果から得られた物質群を対象に、2成分混合物を用いた魚類急性毒性試験を実施し、その影響を評価することとした。生態リスク評価において、魚類急性毒性試験の結果が広く活用されていること、生態毒性に関する化学物質のカテゴリーが主として急性毒性に関する知見に基づき構築されていること等を考慮して、魚類急性毒性試験による検討を実施することとした。

以下の章で、上記検討内容について作業を行った結果を示す。

#### 4. 複合影響評価に関する概念及び用語の整理

国際機関や欧米諸国で作成された以下のガイダンス等を参考に、複合影響評価の概念の整理を行うとともに、国内の環境リスク評価において複合影響評価に関する検討を進める上で用いる用語の定義を検討した。

- State of the Art Report on Mixture Toxicity (EC, 2010)
- Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures” (SCCS/SCHER/SCHENIFR, 2012)
- Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures (U.S. EPA, 2000)
- Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity (U.S. EPA, 2002)
- Framework for Cumulative Risk Assessment (U.S. EPA, 2003)
- Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: A WHO/IPCS Framework (WHO, 2011)

##### 4.1. 複合影響評価に関する概念の整理

国際機関や欧米諸国でこれまでに検討されている複合影響評価の概念を表 4-1 に示す。複合影響評価には、広義には、単一物質の複数のルート (routes) 及び経路 (pathways) からのばく露の影響評価から、複数物質の単一経路及び複数経路からのばく露を含む影響評価が含まれる可能性があるが、国内で化学物質の影響評価の観点で用いられてきた「複合影響評価」は、複数物質の場合を指すものと理解されることが多いと思われる。さらに、化学物質以外のストレス要因 (光、騒音、放射線など) による影響も含むより包括的な概念として捉えられる場合がある。

環境行政における「複合影響評価」の概念としては、「複数物質の単一経路からのばく露による影響と、複数物質の複数経路からのばく露の両方を含む”multiple chemicals by multiple routes“」と捉えるのが適切であると考えられる。ただし、実際に評価を行う上では、人健康へのリスク、生態へのリスクそれぞれについて、懸念される物質群のばく露シナリオに応じ、適切な評価範囲を設定することが重要であると考えられる。

表 4-1 複合影響評価の概念

概念	例
単一物質の全てのルート (routes) (例; 経口、吸入、経皮吸収)、経路 (pathways) (例; 食品あるいは飲料水経由、住居での農薬使用) からのばく露による影響 “single chemical, all routes” (= “aggregate”)	EU バイオサイドにおける評価要求
複数物質の単一経路からのばく露による影響 “multiple chemicals by a single route”	EU 水枠組み指令における基準値設定ガイダンス
複数物質の単一経路からのばく露と複数物質の複数経路からのばく露による影響を含む影響 “multiple chemicals by multiple routes” (= “cumulative”)	WHO/IPCS フレームワーク U.S. EPA 農薬の累積リスク評価
複数物質あるいはストレス因子への総合ばく露 (integrate exposure)による複合リスク	U.S. EPA Risk Assessment Forum における概念

## 4.2. 用語の整理

国内の環境リスク評価において複合影響評価に関する検討を進める上で用いる用語の検討を行った。本年度調査での検討の結果、標準的な用語として定義できると判断された用語とその定義を表 4-2 に示す。

本表については、今後も用語の追加、定義の修正等の検討が必要である。

表 4-2 複合影響評価に関する標準的な用語とその定義

	用語	(参考英語)	定義
概念・評価対象に関する用語	複合リスク	combined risk cumulative risk	複数物質の単一経路からのばく露による影響に基づくリスクと複数物質の複数経路からのばく露による影響に基づくリスクの両方を含むリスク。
	複合影響	combined effect mixture effect combination effect joint effect	複数物質の単一経路からのばく露による影響と複数物質の複数経路からのばく露による影響の両方を含む影響。
	複合ばく露	combined exposure cumulative exposure	複数物質の単一経路からのばく露と複数物質の複数経路からのばく露の両方を含むばく露。
	混合物	multiple chemicals chemical mixture whole mixture mixture of concern	それ自体の化学的毒性を保ちつつ複合している 2 つ以上の物質を含む化学物質混合物。農薬、化粧品等の意図的な混合物のほか、各種源からの排出、複数経路を経由した結果として、環境媒体（水、土壌、大気）、食品、生物相、ヒト中に同時に存在する物質を含む。
作用機序・メカニズムに関する用語	用量（濃度）相加	dose/concentration addition	混合物中の化学物質が同一のメカニズム／作用機序により同一の作用を及ぼし、効力のみが異なる場合に生じ、複合物質へのばく露の影響がそれぞれの組成成分を効力で補正した合計の影響と等しいことを意味する。
	独立作用	independent action	作用機序及び、場合によって毒性影響が複合物質中の化学物質間で異なり、ある化学物質が他の物質の毒性に影響せず、ばく露の影響が、各成分の影響の組合せとなる作用。反応相加（response addition）、影響相加（effects addition）が含まれる。
	反応相加	response addition	起こりうるリスクの総計
	影響相加	effect addition	生物学的反応の総計
	相互作用	interaction	2 つ以上の化学物質の複合影響であり、用量（濃度）相加あるいは反応相加で予想されるよりも強まる（相乗（antagonistic）、増強（potentiating））、または弱まる（拮抗（antagonistic）、阻害（inhibitive））影響。

## 5. 複合影響評価のための物質のグルーピングの試行

本年度事業では、欧米において共通の作用機序を有する化学物質に着目した複合影響評価の検討が進みつつあることを踏まえ、環境行政において生態影響の観点から複合影響評価が必要と考えられる物質群を抽出するための手法の検討に向けて、OECD で行われているカテゴリー評価の方法を活用して物質のグルーピングを試行した。

### 5.1. グルーピングにおいて考慮すべき項目の検討

#### 5.1.1. 方法

WHO/IPCS Framework 及び Cefic Decision tree 等の検討を参考に、複合影響評価において考慮すべき項目を抽出することとした。

##### (1) WHO/IPCS フレームワーク

WHO/IPCS のフレームワークでは、ばく露評価、有害性評価ともに、スクリーニングによるふるい落としを行いながら、さらに上位の評価に進む段階的な枠組みを採用している (WHO, 2009)。

そのフレームワークでは、評価すべき対象物質グループとなるか否かの検討がなされるべきであるとしている。

すなわち、

- i) ばく露の種類（経路等）や複数の化学品の主成分はわかっているのか
- ii) ばく露が実際に起こりうるのか
- iii) 関連する時間枠内で同時ばく露する可能性が示唆されるのか
- iv) 評価対象のグループの中で混合物として検討すべき根拠があるか

を検討したうえで、複合影響を考慮する必要がある。

本 tier システムにおいて、有害性については、dose addition（用量相加）アプローチの評価がデフォルトになっている。

また、各 tier においては、ばく露と有害性の両方を考慮したリスク評価として十分なマージンがあるか否かにより、さらなる評価の必要性を判断している。

##### (2) Cefic Decision tree

Cefic の Decision tree においても、評価対象の生物やヒトにばく露する可能性があり、さらに同時ばく露される可能性のある複数の物質について相互作用が予期されず、異なる作用機序でないのであれば用量/濃度相加による検討を行うことになっており、WHO/IPCS のフレームワークと同様のアプローチになっている (Cefic, 2012)。

ここでは、ハザードインデックス (Hazard Index; HI) が 1 を超えた場合に、次なる評価である「最大累積比 (Maximum Cumulative Ratio; MCR) の算出による累積的なばく露/毒性

評価の必要性」が判断されるというように、WHO/IPCS のフレームワークと同様にリスクに応じた段階的な評価を行うことになっている。なお、生態影響評価におけるハザードインデックス (HI) は Hazard Quotient ( $HQ = PEC^9/PNEC^{10}$ ) の合計値である。

### 5.1.2. 結果

5.1.1 項の検討より、複合影響を評価する際に検討すべき項目として、

- (I) ばく露が懸念されること
- (II) 作用機序 (MOA) が類似であること

を抽出した。

## 5.2. グルーピングの試行

### 5.2.1. 方法

前項の整理を踏まえ、本年度事業では、複合影響評価の必要性が考えられる物質群のグルーピングを、以下のとおり実施することとした。

- (I) ばく露が懸念されることを考慮した物質選定

水生環境中へのばく露が懸念される要素として、生態リスクの可能性が高いと考えられる物質に着目することとし、本検討では、水生生物保全に係る環境基準設定の検討候補とされた物質を中心に選定することとした。

- (II) 作用機序が類似であることを考慮したグループ化

WHO/IPCS フレームワークの初期段階 (Tier 0 及び Tier 1) において、水生環境生物に対する作用機序の類似性を検討するために、主に構造の類似性により物理化学的性状や毒理学的特性に類似性や規則性がありグループ化されている、OECD Existing Chemicals Database にある「Category Chemicals」の情報を活用することとした。

このように、本年度は (I) により選定した物質について、(II) をもとに OECD カテゴリーとしてグループ化できるものがあるか否かを判断することとした。

#### (1) 対象物質候補の選定

本検討では、中央環境審議会水環境部会 (第 19 回) において、水生生物保全に係る環境基準の検討に向けて提示された「水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質リスト」(環境省, 2009) に挙げられた 96 物質 (群を含む) から選定することとした (表 5-1)。

このうち、農薬 31 物質 (イソキサチオン、イソプロチオラン、イプロベンホス等) については、特異的な作用機序が存在する可能性のあるものとして、今回の検討の対象外とす

<sup>9</sup> PEC (Predicted Environment Concentration): 予測環境中濃度

<sup>10</sup> PNEC (Predicted No Effect Concentration): 予測無影響濃度

ることとした。また、「トリフェニルスズ化合物」のように物質群として指定されているものについては、含まれる物質のうち、構造情報が特定・入手できるものを抽出した。

以上により、95 物質を対象物質候補として選定した。

## (2) OECD カテゴリーへの帰属該当性判断の方法

カテゴリー評価は、一定の規則性に従った物性や毒性の変化がある物質群に対して実施される。共通の機序に基づき上述の規則性が得られたものと判断されるものもあるが、用途や代謝等によって一つの群として評価することが望ましいために、カテゴリーによる評価が行われているケースもある。これらは、本年度検討すべき「作用機序が類似であることを考慮したグループ化」の試行対象として適当と考えることができたため、既に国際的な評価が行われ、公表されている OECD の Existing Chemicals Database (<http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Default.aspx>) にある「Category Chemicals」(以下、OECD カテゴリー)を、グループ化のためのインベントリーとして選定した。

平成 24 年 11 月 1 日現在、OECD カテゴリーには 113 のカテゴリーがある(表 5-2)。これらのカテゴリーのうち、OECD の専門家会議(SIAM 及び CoCAM)で結論が合意されて Dossier が公開されているカテゴリーに含まれる評価対象物質のうち、構造情報が入手できる約 550 物質に対して、生態影響に関連するプロファイル情報を付与した。

プロファイルの付与には OECD QSAR Toolbox を利用した(OECD, 2012)。OECD QSAR Toolbox は、複数の評価対象物質に対して関連するエンドポイントのプロファイル情報を付与し、その類似性を根拠に物質群をグループ化していくことができるツールである。OECD QSAR Toolbox には表 5-3 に示すように水生生物への影響に関連するプロファイル情報が 4 種類設定されており、それぞれの情報により特徴に基づいたグループ分けを行うことができる。この OECD QSAR Toolbox を活用して、OECD カテゴリーに含まれる評価対象物質と、水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質に由来する検討候補 95 物質にそれぞれプロファイル情報を付与し、95 物質のうち、OECD カテゴリーに帰属できるものを抽出した。

これらの結果をまとめて、検討候補 95 物質のうち、OECD カテゴリーに帰属するものがあるかどうかを検討した。

## 5.2.2 結果

### (1) OECD カテゴリー及び対象候補 95 物質のプロファイル情報整理

前項において、OECD カテゴリーから抽出した約 550 物質と水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質に由来する候補物質 95 物質について、OECD QSAR Toolbox のプロファイル情報を整理した。

まず、候補物質間で、構造が類似しており、全ての水生毒性プロファイルが共通している物質同士をグループ化した。

さらに、候補物質と OECD カテゴリー物質の情報を結合し、OECD カテゴリーに対して、以下のプロファイルが共通している候補物質で構造が類似している物質をカテゴリー内にグループ化した。

- 1) 水生毒性プロファイルが全て共通
- 2) Protein binding by OASIS v11 以外の水生毒性プロファイルが共通
- 3) Acute Aquatic toxicity Classification by Verhaar 以外の水生毒性プロファイルが共通

以上により、水生毒性の観点からプロファイルが共通であるとみなされた物質を抽出する作業を行った。

その結果として、95 物質の候補物質うち、候補物質間で全ての水生毒性プロファイルが共通している物質が 12 物質 (m-キシレン、o-キシレン、p-キシレン、キシレン混合物、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン、1,2-ジクロロプロパン、1,2-ジクロロエタン、1,2,3-トリクロロベンゼン、1,4-ジクロロベンゼン、4-クロロアニリン、2-クロロアニリン) あった。

また、95 物質の候補物質うち、OECD カテゴリーに含まれる物質とプロファイルが共通するものが 20 物質 (フタル酸ブチルベンジル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)、フェノール、p-n-オクチルフェノール、4-tert-オクチルフェノール p-n-ノニルフェノール等) 抽出され、それぞれが OECD カテゴリーに含まれる物質とグループ化された。

以上より、表 5-4 に示すように、候補物質と OECD カテゴリーに含まれる物質に対して、水生毒性の観点によるプロファイルの共通性をもとに新たなグループ化を試みたところ、11 種類のグループに分類された。

### 5.3. まとめ

WHO/IPCS Framework 及び Cefic Decision tree 等の検討に基づき、複合影響を評価する際に検討すべき項目として、

- (I) ばく露が懸念されること、及び
- (II) 作用機序が類似であること

を抽出した。

本検討では、「(I) ばく露が懸念されること」を考慮して、水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質リストの 96 物質を対象とした。物質リストの 96 物質のうち、特異的な作用機序が存在する可能性のある農薬を検討の対象外とし、物質群として指定されているものについては構造情報が特定・入手できる物質を抽出することにより、95 物質を対象物質候補として選定した。

さらに、「(II) 作用機序が類似であること」を考慮して、OECD Category Chemicals の情報を活用したグルーピングを行った。既に国際的なカテゴリー評価が行われ、公表されて

いる OECD カテゴリーから抽出した約 550 物質に対して、OECD QSAR Toolbox のプロファイル情報を整理し、上記の対象物質候補の 95 物質についても同様の作業を行った。

これらの情報を結合し、対象物質候補の 95 物質と OECD カテゴリーに属する物質に対して、水生毒性の観点によるプロファイルの共通性をもとに、新たなグループ化を試みたところ、11 種類のグループに分類された。複合影響評価におけるこのようなグループ化の可能性、意義等については、諸外国における活用実態等を踏まえつつ、引き続き検討する必要がある。

なお、本検討では、「ばく露が懸念されること」については、水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質から候補物質を選定することにより間接的に考慮したが、具体的なばく露の可能性について検討したものではない。複合影響に関する検討においては、同時ばく露の可能性を含め、ばく露に関する情報の精緻化も重要と考えられる。

## (5 章関連情報)

表 5-1 水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質リストに掲載された対象物質  
(96 物質)

No.	物質名	環境基準 (1 物質)	要監視 項目 (3 物質)	検討終了 (1 物質)	当面検討 すべき物質 (14 物質)
1	亜鉛	○			
2	アクリルアミド				
3	アニリン				○
4	アリルアルコール				
5	アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム				○
6	直鎖アルキルベンゼンスルホン酸(C12)				
7	アルジカルブ				
8	アンモニア				○
9	イソキサチオン (カルホス)				
10	イソプロチオラン (IPT)				
11	イプロベンホス (IBP)				
12	エタノールアミン				
13	エチルパラニトリロフェニルチオノベンゼンホスホネイト (EPN)				
14	エチルベンゼン				
15	エンドサルファン				
16	オキシシン銅				
17	オクタクロロスチレン				
18	p-オクチルフェノール				
19	カドミウム				○
20	カルバリル (NAC)				
21	キシレン				
22	クロルピリホス				
23	クロロタロニル (TPN)				
24	クロロホルム		○		
25	酸化フェンブタスズ				
26	シアン化合物				
27	シアン化カリウム				
28	シアン化水素 (チバクロン)				
29	シアン化ナトリウム				
30	ジクロロボス (DDVP)				
31	1,2-ジクロロエタン				
32	2,4-ジクロロフェノール				○
33	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2, 4-D)				
34	1,2-ジクロロプロパン				
35	p-ジクロロベンゼン				
36	ジスルホトン (エチルチオメトン)				
37	シマジン (CAT)				
38	シメトリン				
39	水銀				
40	セレン				
41	ダイアジノン				
42	テトラクロロエチレン				○
43	テトラメチルチウラムジスルフィド (チウラム)				
44	銅				○
45	1,1,1-トリクロロエタン				
46	トリクロロエチレン				
47	1,2,3-トリクロロベンゼン				
48	トリフェニルスズ化合物				
49	トリブチルスズ化合物				
50	トリフルラリン				

51	トルエン				
52	ナフタレン			○	
53	鉛				
54	ニッケル				○
55	ノニルフェノール				○
56	パラコート				
57	ビスフェノールA				
58	ヒドラジン				
59	ヒ素				
60	フェニトロチオン (MEP)				
61	フェノール		○		
62	フェノブカルブ (BPMC)				
63	ブタクロール				
64	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)				
65	フタル酸ジシクロヘキシル				
66	フタル酸ジブチル (DBP)				
67	フタル酸ブチルベンジル				
68	フッ素				
69	プレチラクロール				
70	ベンゼン				
71	ベンゾ (a) ピレン				
72	ベンゾフェノン				
73	ペンタクロロフェノール				
74	ベンチオカーブ (チオベンカルブ)				
75	ホウ素				
76	単一鎖長ポリオキシエチレンアルキルエーテル				
77	ホルムアルデヒド		○		
78	マラチオン				
79	モノクロロベンゼン				
80	モリネート				
81	モリブデン				
82	p-クロロアニリン				
83	2, 6-ジニトロトルエン				
84	ジフェニルアミン				
85	リン酸トリクレジル (TCP)				
86	シス-1,2-ジクロロエチレン				
87	ビフェニル				
88	アクロレイン				○
89	アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル				○
90	4-t-オクチルフェノール				
91	エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)				○
92	o-クロロアニリン				
93	エンドリン				
94	ディルドリン				
95	ニトリロ三酢酸 (NTA)				○
96	ピリジン				○

※中央環境審議会水環境部会（第19回）（平成21年2月26日開催）資料6より引用

表 5-2 OECD カテゴリー一覧 (平成 24 年 11 月 1 日現在)

No.	Category name	No.	Category name
1	Acid Chloride Category	58	Hydrotropes
2	Alkyl chlorosilanes	59	Iron salts and hydrates
3	Alkyl phenate sulfides	60	Isobutylic Acid/ Anhydride
4	Alkyl Sulfates, Alkane Sulfonates and αOlefin Sulfonates	61	Linear alkylbenzene alkylate bottoms
5	Alkyl-substituted Peroxy Esters	62	Linear Alkylbenzene Sulfonates
6	Alkylamidopropyl betaines	63	Long Chain Alcohols (C6-22 primary aliphatic alcohols)
7	Alpha-Olefins	64	Long chain chlorinated paraffins
8	Amine oxides	65	m,p-Cresols
9	Ammonia	66	Maleic Anhydride and Acid
10	Amorphous silica silicates	67	Malonates
11	Anthracene oils	68	Manganese oxide
12	Aryl-substituted Peroxy Esters	69	Menthols
13	Benzene, C10-C16 Alkyl derivates (LAB)	70	Mercapto esters
14	Benzoates	71	Methanolates
15	Butanedioic acid	72	Methyl mercaptans
16	Butenes	73	Methylenediphenyl diisocyanates
17	Butyl Series Metabolic	74	Monobutyltins
18	C.I. Fluorescent Brightener 28/113	75	Monoethylene Glycol Ethers
19	C1 -13 Primary Amines	76	Monomethyltins
20	C10-C13 Aromatics Hydrocarbon Solvents Category	77	Monooctyltins
21	C14+ Aliphatics Hydrocarbon Solvents (<2% aromatics)	78	Multifunctional acrylates
22	C2-C4 Aliphatic Thiols	79	Multifunctional methacrylates
23	C5 Aliphatic Hydrocarbon Solvents	80	Naphthalene Sulfonic acids, condensates
24	C6 Aliphatics Hydrocarbon Solvents	81	Nitrates
25	C7-C9 Aliphatics Hydrocarbon Solvents	82	Nitroparaffins
26	C8-C12 Aliphatic thiols	83	Non-alkyl chlorosilanes
27	C9 Aromatics Hydrocarbon Solvents	84	Organoclays
28	C9-13 Aliphatics Hydrocarbon Solvents (<2% aromatics)	85	ortho-toluene diamine (o-TDA)
29	C9-14 Aliphatics Hydrocarbon (<=2% aromatic content)	86	Oximino Silanes Category
30	C9-C14 Aliphatic (2-25% aromatic) hydrocarbon solvents	87	Oxo Alcohols C9 to C13
31	Cadmium (oxide)	88	Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and its salts
32	Carbonate/Hydrogencarbonate	89	Peroxy Dicarbonates
33	Chelants	90	Persulfates
34	Chloroalkyl chlorosilanes	91	PFOA
35	Chloroformates	92	Phenol, (tetrapropenyl) derivatives, Tetrapropenyl phenol
36	Chromates	93	Phosphates
37	Copper metal and copper compounds	94	Phosphonic acids - Group 1
38	Crystalline, Non-fibrous Zeolites	95	Phosphonic acids - Group 2
39	Cyanoacetate	96	Phosphonic acids - Group 3
40	Di-Tertiary (C9-12) Dialkyl Polysulfides	97	Propanolamines
41	Dialkyl Peroxides	98	Propylene Glycol Ethers
42	Diarylide yellow pigments	99	Propylene glycol phenyl ethers
43	Dibutyltins	100	Quartz and Cristabolite
44	Diethylene glycol ethers	101	Secondary Amines
45	Dimethylaniline	102	Short chain alkyl methacrylates
46	Dimethyltins	103	Sodium chlorite and chlorine dioxide
47	Diocetylins	104	Soluble Silicates
48	Epoxidised oils and derivatives	105	Sulfates
49	Ethyl silicates	106	Sulfosuccinates
50	Ethylene glycols	107	Tertiary Amines
51	Formic acid and formates	108	Thioglycolic acid and salts
52	Gluconates	109	Thioglycolic acids B
53	High Boiling EGE's	110	Toluene Diisocyanates
54	High molecular weight phthalate esters	111	Vinylethers
55	Higher olefins	112	Xylenes
56	Hydroperoxides	113	Zinc metal and salts
57	Hydrophobic methacrylates		

表 5-3 OECD QSAR Toolbox に含まれる水生生物への影響に関連するプロフィール情報

プロフィール名	背景情報
<p>Acute Aquatic Toxicity MOA by OASIS (OASIS による水生急性毒性の作用機序)</p>	<p>このグルーピング方法は、1997 年以前にファットヘッドミノールで試験された化学品の情報に基づいて、水生急性毒性（行動のエンドポイント）の作用機序によって化学品を分類しているものであり、水生急性毒性のエンドポイントに特化している。この方法はファットヘッドミノールのデータから得られた作用機序のみで説明されるため、水生急性毒性に関連する他のグルーピングの方法と組み合わせて使用されることが望ましい。</p>
<p>Aquatic Toxicity Classification by ECOSAR (ECOSAR による水生毒性分類)</p>	<p>ECOSAR は化学品のクラスを特定するためのグルーピングの方法である。水生毒性のエンドポイントに対して特化しているものである。この方法は、機械的なグルーピング方法の中で最も堅実であり、最適な方法として選択される。</p>
<p>Acute Aquatic toxicity Classification by Verhaar (Verhaar による水生急性毒性分類)</p>	<p>これは、魚類急性毒性の知見に基づく反応性によるグルーピングの方法であり、急性水生毒性のエンドポイントに特化しているものである。この方法は、反応性の広範なクラス（不活性、より少ない不活性、反応性、特定作用性化学物質）について説明されるものであり、水生急性毒性に関連する他のグルーピングの方法と組み合わせて使用されることが望ましい。</p>
<p>Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS v1.1 (OASIS v1.1 によるタンパク結合アラート)</p>	<p>このグルーピングの方法は、タンパク質結合の化学的メカニズムあるいはカテゴリーを含んでおり、感作性や染色体異常性の他に、水生急性毒性にも重要である。</p>

(OECD (2012) QSAR Toolbox User manual Getting Started Version 2.0, October 2012.より引用)

表 5-4 グループ化された物質一覧

新たに作成されたグループ	物質の由来 *1	物質名	CAS 番号
キシレン類	環境基準 OECD	m-Xylene	108-38-3
	環境基準 OECD	o-Xylene	95-47-6
	環境基準 OECD	p-Xylene	106-42-3
	環境基準 OECD	Xylene (isomer mixture)	1330-20-7
トリクロロアルカン類	環境基準	Chloroform	67-66-3
	環境基準	1,1,1-Trichloroethane	71-55-6
ジクロロアルカン類	環境基準	1,2-Dichloropropane	78-87-5
	環境基準	1,2-Dichloroethane	107-06-2
ポリクロロベンゼン類	環境基準	1,2,3-Trichlorobenzene	87-61-6
	環境基準	1,4-Dichlorobenzene	106-46-7
モノクロロアニリン類	環境基準	4-Chloroaniline	106-47-8
	環境基準	2-Chloroaniline	95-51-2
アルキルベンゼン類	環境基準	Toluene	108-88-3
	環境基準	Ethylbenzene	100-41-4
	OECD	Benzene, dodecyl-	123-01-3
	OECD	Benzene, mono C10-14 alkyl derivs.	68442-69-3
	OECD	Benzene, mono C12-14 alkyl derivs.	129813-59-8
フタル酸エステル類	OECD	Benzene, undecyl-	6742-54-7
	環境基準	Butyl benzyl phthalate	85-68-7
	環境基準	Dibutylphthalate	84-74-2
	OECD	Benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester	53306-54-0
	OECD	Di-undecyl phthalate	3648-20-2
	OECD	Ditridecyl phthalate	119-06-2
	OECD	Diundecyl phthalate, branched and linear esters	85507-79-5
	OECD	Phthalic acid, di-C7-9-branched & linear esters	68515-41-3
	OECD	Phthalic acid, di-C9-11-branched & linear alkyl esters	68515-43-5
	環境基準	Dicyclohexyl phthalate	84-61-7
環境基準	Di(2-ethylhexyl) phthalate	117-81-7	
アルコールアミン類	OECD	1-Amino-propanol	78-96-6
	環境基準	Ethanolamine	141-43-5
	OECD	Ethanol, 2-(methylamino)-	109-83-1
アルキルフェノール類	環境基準	Phenol	108-95-2
	OECD	Phenol, 3-methyl-	108-39-4
	OECD	Phenol, 4-methyl-	106-44-5
	環境基準	p-n-Octylphenol	1806-26-4
	環境基準	4-tert-Octylphenol	140-66-9
	環境基準	p-n-Nonylphenol	104-40-5
	環境基準	Nonylphenol, isomer mixture	25154-52-3
	OECD	Phenol, dodecyl-	27193-86-8
	OECD	Phenol, 4-dodecyl-, branched	210555-94-5
EDTA グループ	OECD	Disodium dihydrogen E.D.T.A.	139-33-3
	OECD	Ferrate(1-), [[N,N'-1,2-ethanediy]bis[N-[(carboxy-,kappa.O)methyl]glycinato	21265-50-9

	OECD	Glycine, N,N'-1,2-ethanediybis[N-(carboxymethyl)-, diammonium salt	20824-56-0
	OECD	Iron, [N-[2-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]ethyl]-N-[2-(hydroxy-.kappa.O)ethyl]glycinato(3-)-.kappa.N,.kappa.O]	17084-02-5
	環境基準	Ethylene diamine tetraacetic acid (edta)	60-00-4
	環境基準	Nitrilotriacetic acid	139-13-9
LAS グループ	OECD	Benzenesulfonic acid, C10-13-alkyl derivs., sodium salts	68411-30-3
	OECD	Benzenesulfonic acid, decyl, sodium salt	1322-98-1
	OECD	Sodium dodecylbenzenesulfonate	25155-30-0
	OECD	Benzenesulfonic acid, mono-C10-16-alkyl derivs., sodium salt	68081-81-2
	OECD	Benzenesulfonic acid, tridecyl-, sodium salt	26248-24-8
	OECD	Benzenesulfonic acid, tridecyl-, sodium salt	26248-24-8
	OECD	Benzenesulfonic acid, undecyl, sodium salt	27636-75-5
	OECD	C10-14 alkyl deriv benzene sulfonic acid, sodium salt	69669-44-9
	環境基準	Sodium dodecylbenzenesulfonate	25155-30-0
	環境基準	Sodium decylbenzenesulphonate	1322-98-1
	環境基準	Sodium decylbenzenesulphonate	1322-98-1
	環境基準	Undecylbenzenesulfonic acid, sodium salt	27636-75-5
	環境基準	Benzenesulfonic acid, tridecyl-, sodium salt	26248-24-8
	環境基準	Benzenesulfonic acid, tetradecyl-, sodium salt (1:1)	28348-61-0

\*1: 環境基準：水生生物保全に係る環境基準項目検討対象物質リストに挙げられた 96 物質、  
OECD：OECD カテゴリーに含まれると判断された物質

## 6. WHO/IPCS フレームワークに基づく段階的評価の予備的検討

### 6.1. WHO/IPCS フレームワーク Tier0、Tier1 の試行

WHO/IPCS のフレームワークや Cefic の Decision tree は、入手可能な限られた情報に基づき複合影響評価を行うための段階的評価 (tiered assessment) の枠組みを示したものである。ここでは、各段階で利用する情報や評価手法については明確に規定していない。また、これらのフレームワークは人健康影響評価を主眼に作成されており、生態影響の評価への適用例はない。

そこで本年度は、生態影響評価を対象として、WHO のフレームワークに則った tiered assessment を試行し、課題を抽出することとした。具体的には、検討対象物質群として、前章のグルーピングにより抽出されたフタル酸エステル類及びアルキルフェノール類を対象とした。段階的評価の初期段階として、Tier 0 及び Tier 1 の試行を行った。国の環境行政において検討対象とすべき化学物質の絞り込みを行うことを念頭に置き、特定の河川等を対象とする局所的な評価ではなく、日本全体を視野に入れた評価を行った。

#### 6.1.1. Tiered assessment において考慮すべき項目の検討

##### (1) WHO フレームワークにおける記述

WHO のフレームワークにおいては、tiered assessment の各段階で考慮されるべき情報と評価法が記されており、その内容を表 6-1 のように整理した。

##### (2) 生態影響評価に対する tiered assessment で考慮すべき項目の検討

(1)で整理した WHO のフレームワークにおける tiered assessment の各段階で考慮されるべき情報と評価法は、人健康影響の評価の視点から挙げられたものと考えられる。そこで、生態影響評価に関して、同様に tiered assessment の各段階で考慮すべき情報と評価法を検討することとした。なお、本検討では、Tier 0、Tier 1 に相当する比較的初期段階の項目について検討する。

##### a. ばく露評価

ばく露評価については、Tier 0 で半定量的な推定値、Tier 1 で測定値、モデル推定値に基づいた評価対象全成分のばく露推計総量を考慮することとされている。

WHO のフレームワークにはケーススタディの例が記載されているが、表流水中に潜在的に検出されうる 10 物質を検討した例では、Tier 0 において、飲料水としてはこの表流水のみを利用すること、子どもの平均ばく露値 (摂取量や体重等のパラメータ) を使用して計算することなど、安全側の仮定をおいてばく露量が算出されている (M.E. (Bette) Meek et. al., 2011)。

以上をもとに、本検討における生態影響評価に関連するばく露評価として、Tier 0 では、各物質について、製造輸入量、用途情報より、化審法のスクリーニング評価の排出係数<sup>11</sup>を利用して排出量を算出し、デフォルト河川流量<sup>12</sup>より排出源を1箇所と仮定した場合のPECを算出することとした。

また、Tier 1 では、各物質について、実態調査により検出値が報告されている場合は実測値を使用することとし、検出値が報告されていない場合はモデル推定値を推算することとした。

## b. 有害性評価

有害性評価については、Tier 0 では、成分の参照用量や濃度の情報が利用可能であるところで、ある評価対象群の成分を一緒に扱うべきであるという示唆（例えば、SAR や QSAR などの有害性予測ツールによる標的臓器の類似あるいは作用機序の類似可能性）をもとに、混合物の全成分が既知の有害性が最も強い成分と同等の有害性を有すると仮定した評価、Tier 1 では、対象物質群に共通した重要な有害影響についての強さの情報、有害影響の用量反応曲線の POD (Point of Departure) の情報を用いた評価を行うこととされている。

WHO のフレームワークの表流水中物質のケーススタディでは、Tier 0 において、TTC (毒性学的懸念の閾値) を活用している。また、PBDE のケーススタディでは、Tier 0 で関連同族体の参照・耐容摂取量・濃度が得られていないため、Tier 0 としての有害性評価は不可能であり、Tier 0 のリスク評価 (リスクキャラクターゼーション) において、Tier 1 で得られた最も毒性の強い同族体の毒性値を活用している。

以上をもとに、本検討における生態影響評価に関連する有害性評価として、Tier 0 では、国際機関等で定められた水質保全に係る水質環境基準値等 (得られている場合) に基づいた評価、Tier 1 では、実際の生態影響試験として、急性データ 3 点 (魚類: 96 時間 LC50、甲殻類: 48 時間 EC/LC50、藻類: 72 又は 96 時間 EC50)、慢性データ 3 点 (魚類: 長期と思われる期間のデータ、甲殻類: オオミジンコ繁殖阻害試験、藻類: 72 又は 96 時間 NOEC) に基づいた PNEC 算出を行うこととした。

## c. リスクの判定

リスクの判定としては、Tier 0 については、同じカテゴリーとしてグループ化した物質の排出量を合計し、カテゴリーグループとしての PEC を算出し、基準値の最小値と比較することとした。また、Tier 1 では、各物質の HQ (Hazard Quotient: PEC/PNEC) を算出し、グ

---

<sup>11</sup> 経済産業省 (2011) 化審法におけるスクリーニング評価手法について (平成 23 年 1 月 14 日)  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/ra\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/ra_index.html))

<sup>12</sup> 2.5 m<sup>3</sup>/sec (一級河川長期低水流量の 10 パーセントイル)

(平成 22 年度第 7 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会/化学物質審議会安全対策部会第 2 回評価手法検討小委員会/第 104 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 参考資料 3 より引用)

ループ内の HQ の合計値（ハザードインデックス（HI ; Hazard Index）を求め、1 との大きさを比較することとした。

### 6.1.2. Tiered assessment の試行

#### (1) 試行において収集する情報

6.1.1 項で検討した生態影響評価に対する tiered assessment の Tier 0 及び Tier 1 で考慮すべき項目に従って、5 章で抽出された 11 種のカテゴリーグループのうち、フタル酸エステル類及びアルキルフェノール類に対して、tiered assessment を試行する。

本試行において収集する情報と評価方法を以下の表 6-2 にまとめた。

上記のうち、Tier 1 にて考慮するモデル推定値については、検討すべき課題が多く残されているため、今年度の検討からは外した。

以上より、Tier 0 及び Tier 1 において収集する具体的な情報を以下の表 6-3 のとおりとした。

#### (2) フタル酸エステル類についての試行

フタル酸エステル類について、試行する対象物質を表 6-4 に示す。

##### a. Tier 0

##### i) ばく露評価

(1)に示したとおり、評価に必要な情報として、各対象物質の経済産業省実態調査結果（平成 19 年度）及び化審法監視化学物質届出結果（平成 21 年度）より製造輸入量をまとめ、用途情報を整理した。また、整理した用途情報から、スクリーニング評価の排出係数（水域）を求めた。この情報をもとに、製造輸入数量に排出係数をかけて、水域への排出量を算出した。算出した水域への排出量に対して、年間河川流量で除して、日本における排出源を 1 箇所と仮定した場合の物質ごとの PEC を算出した（表 6-5）。

これらのフタル酸エステル類に対して複合影響を考慮することを仮定すると、経済産業省の実態調査による製造輸入数量（最大値）と水域への排出係数は、フタル酸アルキル（C 4～9）ベンジル（官報公示整理番号：3-1312）については製造輸入数量 1000 トン、排出係数 0.008、水域への排出量 8 トン、フタル酸ジブチル（官報公示整理番号：3-1303）については製造輸入数量 1000 トン、排出係数 0.00005、水域への排出量 0.05 トン、フタル酸ジアルキル（C = 6～20）（官報公示整理番号：3-1307）については製造輸入数量 1,000,000

トン、排出係数 0.00004、水域への排出量 40 トンであった。

以上から、フタル酸エステル類としての PEC は  
フタル酸アルキル (C 4 ~ 9) ベンジル : 101.47µg/L  
フタル酸ジブチル : 0.63µg/L  
フタル酸ジアルキル (C = 6 ~ 20) : 507.36µg/L  
と算出された。

## ii) 有害性評価

有害性評価の Tier 0 では、

- ・ 日本 : 水生生物の保全に係る水質環境基準 (環境省, 2013)
- ・ 米国 : EPA 水質クライテリア (National Recommended Water Quality Criteria; Aquatic Life Criteria) (U.S. EPA, 2013)
- ・ カナダ : CEPA 水質環境ガイドライン (Canadian Water Quality Guidelines for the Protection of Aquatic Life) (CEPA, 2013)

について、調査を行った。結果を表 6-6 に示す。

表 6-6 より、フタル酸エステル類の国内/国際機関等で定められた水質環境等の基準値の最小値を前項のばく露評価のグループ別に整理すると、  
フタル酸アルキル (C 4 ~ 9) ベンジル : 情報なし  
フタル酸ジブチル : 19µg/L  
フタル酸ジアルキル (C = 6 ~ 20) : 16µg/L (フタル酸ビス (2-エチルヘキシル))  
であった。

## iii) リスク評価

以上から、フタル酸エステル類の HQ (PEC/PNEC) は、  
フタル酸アルキル (C 4 ~ 9) ベンジル : 算出できず  
フタル酸ジブチル : 0.03  
フタル酸ジアルキル (C = 6 ~ 20) : 31.7  
となり、特に、フタル酸アルキル (C 4 ~ 9) ベンジルについては算出できず、フタル酸ジアルキル (C = 6 ~ 20) については 1 を超えていた。よって、Tier 0 においてリスクの懸念がないことを示すことはできず、Tier 1 に進む。

## b. Tier 1

### i) ばく露評価

Tier 1 のばく露評価では、環境省化学物質環境実態調査 (黒本調査) の最新年度の情報を

用いる。結果を表 6-7 に示す。

フタル酸エステル類 10 物質のうち、フタル酸ジ-n-ブチルとフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）の 2 物質について水質に対する環境実態調査の結果が得られており、PEC 算出に際しては検出最大濃度を用いて、それぞれの PEC は、0.66µg/L、6.8µg/L であった。

## ii) 有害性評価

Tier 1 の有害性評価では、水生環境に対する生態影響試験データに基づく PNEC 算出により行った。

具体的には、OECD QSAR Toolbox (version 3.0) に内蔵されている水生環境有害性データを収集した。OECD QSAR Toolbox (version 3.0) の水生環境有害性データは、以下のデータベースからの情報提供を受けている。

- Aquatic ECETOC<sup>13</sup>
- Aquatic Japan MoE<sup>14</sup>
- Aquatic OASIS<sup>15</sup>
- Aquatic U.S.EPA ECOTOX<sup>16</sup>

上記のうち、以下に該当するデータを整理し、最も小さい値をキースタディとした。なお、いずれのデータについても原著文献等の精査は行っていない。

### <急性データ>

魚類：96 時間 LC50

甲殻類：48 時間 EC/LC50

藻類：72 又は 96 時間 EC50

### <慢性データ>

魚類：長期と思われる期間のデータ

甲殻類：オオミジンコ繁殖阻害試験

藻類：72 又は 96 時間 NOEC

不確実係数積については、環境省が実施しているリスク評価の「化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（平成 23 年 12 月版）」を参考に設定した。

急性データ及び慢性データについてそれぞれキースタディを選定し、不確実係数積（AF：Assessment Factor）を設定し、PNEC を算出した（表 6-8）。

<sup>13</sup> European Centre for Ecotoxicology of Chemicals (ECETOC) Aquatic Hazard Assessment II, Technical Report No. 91.

<sup>14</sup> Ministry of the Environment, Government of Japan

<sup>15</sup> Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bulgaria

<sup>16</sup> US-EPA ([http://cfpub.epa.gov/ecotox/data\\_download.cfm?sub=aquatic](http://cfpub.epa.gov/ecotox/data_download.cfm?sub=aquatic))

最後に HQ (PEC/PNEC) を算出する際に使用する PNEC は、急性及び慢性由来で計算された PNEC の小さい方とした。

### iii) リスク評価

Tier 1 では、現時点でのばく露評価において、2 物質に対してのみ PEC が得られている。有害性評価においては、8 物質の PNEC が得られている。以上より、PEC 及び PNEC がともに得られている物質が 2 物質のみであった。さらに、フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) については、単独物質としての HQ (PEC/PNEC) が 1 を超えており、複合影響 ( $HI = \sum HQ$ ) を考慮する前にさらなるデータの精査が必要と考えられる。

番号	物質名	PEC ( $\mu\text{g/L}$ )	PNEC ( $\mu\text{g/L}$ )	HQ : PEC/PNEC
1	フタル酸 n-ブチル=ベンジル	—	1.4	—
2	フタル酸ジ-n-ブチル	0.66	3.5	0.19
3	フタル酸ビス(2-プロピルヘプチル)	—	2,500	—
4	フタル酸ジウンデシル	—	0.59	—
5	フタル酸ジトリデシル	—	0.52	—
6	フタル酸ジウンデシル分枝及び直鎖エステル類	—	—	—
7	フタル酸ジアルキル (分枝及び直鎖アルキルエステル類、C = 7~9)	—	—	—
8	フタル酸ジアルキル (分枝及び直鎖アルキルエステル類、C = 9~11)	—	5.6	—
9	フタル酸ジシクロヘキシル	—	1.8	—
10	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)	6.8	1.33	5.1

### (3) アルキルフェノール類についての試行

アルキルフェノール類について、試行する対象物質を表6-9に示す。

#### a. Tier 0

##### i) ばく露評価

(1)に示したとおり、評価に必要な情報として、各対象物質の経済産業省実態調査結果 (平成 19 年度) 及び化審法監視化学物質届出結果 (平成 21 年度) より製造輸入量をまとめ、用途情報を整理した。また、整理した用途情報から、スクリーニング評価の排出係数 (水域) を求めた。この情報をもとに、製造輸入数量に排出係数をかけて、水域への排出量を

算出した。算出した水域への排出量に対して、年間河川流量で除して、日本における排出源を1箇所と仮定した場合の物質ごとのPECを算出した(表6-10)。

これらのアルキルフェノール類に対して複合影響を考慮することを仮定すると、経済産業省の実態調査による製造輸入数量(最大値)、水域への排出係数、水域への排出量はそれぞれ、フェノール(官報公示整理番号:3-481)については、製造輸入数量1,000,000トン、排出係数1、水域への排出量1,000,000トン、クレゾールグループ(官報公示整理番号:3-499)(m-クレゾール、p-クレゾール)については、製造輸入数量100,000トン、排出係数1、水域への排出量100,000トン、モノアルキル(C=3~9)フェノール(官報公示整理番号:3-503)(p-n-オクチルフェノール、4-tert-オクチルフェノール、p-n-ノニルフェノール、ノニルフェノール(混合異性体))については、製造輸入数量1,000,000トン、排出係数1、水域への排出量1,000,000トンであった。

以上から、アルキルフェノール類としてのPECは  
フェノール:12,683,917 $\mu$ g/L  
クレゾール:1,268,392 $\mu$ g/L  
モノアルキル(C=3~9)フェノール:12,683,917 $\mu$ g/L  
と算出された。

## ii) 有害性評価

フタル酸エステル類と同様に行ったTier0の有害性評価の結果を表6-11に示す。

表6-11より、アルキルフェノール類の国内/国際機関等で定められた水質環境等の基準値の最小値が0.6 $\mu$ g/Lであることから、Tier0における有害性評価の結果は0.6 $\mu$ g/Lと求められた。

## iii) リスク評価

以上から、アルキルフェノール類のHQ(PEC/PNEC)は、  
フェノール:約21,000,000  
クレゾール:約2,100,000  
モノアルキル(C=3~9)フェノール:約21,000,000  
となり、いずれのグループについても1を大きく超えていた。よって、Tier0においてリスクの懸念がないことを示すことはできず、Tier1に進む。

## b. Tier 1

### i) ばく露評価

Tier 1 のばく露評価では、環境省化学物質環境実態調査（黒本調査）の最新年度の情報をを用いる。結果を表 6-12 に示す。

アルキルフェノール類 9 物質のうち、6 物質について水質に対する環境実態調査の結果が得られており、そのうちフェノール、p-クレゾール、4-tert-オクチルフェノール、ノニルフェノール（混合異性体）の 4 物質について検出されていた。PEC 算出に際しては検出最大濃度を用いて、それぞれの PEC は、フェノールが 0.67 $\mu\text{g/L}$ 、p-クレゾールが 0.67 $\mu\text{g/L}$ 、4-tert-オクチルフェノールが 0.024 $\mu\text{g/L}$ 、ノニルフェノール（混合異性体）が 0.48 $\mu\text{g/L}$  であった。

### ii) 有害性評価

フタル酸エステル類と同様に行った Tier 1 の有害性評価の結果を表 6-13 に示す。

### iii) リスク評価

Tier 1 では、現時点でのばく露評価において、4 物質に対してのみ PEC が得られている。有害性評価においては、7 物質の PNEC が得られている。以上より、PEC 及び PNEC がともに得られている物質が 4 物質であった。さらに、フェノール及びノニルフェノール（混合異性体）については、単独物質としての HQ (PEC/PNEC) が 1 を超えており、複合影響 ( $HI = \sum HQ$ ) を考慮する前にさらなるデータの精査が必要と考えられる。

番号	物質名	PEC ( $\mu\text{g/L}$ )	PNEC ( $\mu\text{g/L}$ )	HQ : PEC/PNEC
1	フェノール	0.67	0.027	24.8
2	m-クレゾール	—	3.88	—
3	p-クレゾール	0.67	5.2	0.13
4	p-n-オクチルフェノール	—	0.33	—
5	4-tert-オクチルフェノール	0.024	0.032	0.75
6	p-n-ノニルフェノール	—	0.38	—
7	ノニルフェノール（混合異性体）	0.48	0.207	2.32
8	ドデシルフェノール	—	—	—
9	p-ドデシルフェノール、分枝型	—	—	—

## 6.2. まとめ

WHOのフレームワークは人健康影響をターゲットとした評価に関連する記載が主となっていると考えられたが、このフレームワークを活用して、生態影響の観点から環境行政において複合影響評価が必要な物質群をスクリーニングすることを想定して、生態影響評価への適用方法の検討のための試行を実施した。

本検討においては、Tier 0及びTier 1において収集する情報を定め、生態影響評価に対するtiered assessmentの試行を行った。

その結果、フタル酸エステル類、アルキルフェノール類ともに、Tier 0においてリスクの懸念がないことを示すことはできず、Tier 1に進むことになった。Tier 1では、現時点でのばく露評価において、PECの情報が得られた物質が限られており、十分な評価は困難であった。また、リスク評価において、複合影響 ( $HI = \sum HQ$ ) を考慮する前に単独物質としてのHQ (PEC/PNEC) が1を超えている物質があった。

このような段階的評価の初期段階では、限られた情報の下で、懸念の可能性がある物質等を見逃さないための安全側の評価を行うため、見かけ上環境リスクが著しく高くなることがある。一方、このような評価の精度を高めるためには、ばく露評価や有害性評価の精緻化を図る必要がある。ばく露評価においては、Tier 0で化審法のスクリーニング評価の排出係数を活用したが、用途情報の有無や用途によっては排出係数が1となるケースがあり、製造輸入数量全量が排出されるという過度に安全サイドの仮定が採用されているので、排出係数をより精緻化することが考えられる。また、Tier 1におけるばく露評価の充実のために、本検討では考慮の対象外としたが、推定値算出のために用いるモデルの検討が必要である。Tier 1の有害性評価においては、データベースに格納されている毒性データを活用したが、知見の採用に当たって信頼性評価を行うことも考えられる。

なお、WHOのフレームワークでは、問題の明確化の段階で関連時間枠における同時ばく露の可能性等について確認することを求めているが、今回はそのような検討を行っていない。同フレームワークの考え方に則りつつ、その活用可能性について引き続き検討する必要がある。

(6章関連情報)

表6-1 WHO/IPCSフレームワークのtiered assessmentの  
各段階で考慮されるべき情報と評価法

	ばく露評価	有害性評価	リスク判定
Tier 0	半定量的な推定値（必要に応じて製造量、製造使用社数、物性情報等）	ある評価対象群の成分を一緒に扱うべきであるという示唆をもとに、混合物の全成分が既知の有害性が最も強い成分と同等の有害性を有すると仮定して評価	HI <sup>*</sup> 算出：対象物質群の混合物の合計ばく露量と最低用量で生じる重大影響の用量を比較（成分の基準値が入手可能な場合は活用）
Tier 1	測定値、モデル推定値に基づいた評価対象全成分のばく露推計総量	対象物質群に共通した重要な有害影響についての強さの情報、有害影響の用量反応曲線の POD (Point of Departure) の情報	HI 精緻化：左記の情報を活用して Tier 0 を精緻化（不確実性に関連して推定ばく露量と有害性の間のマージンが考慮される）
Tier 2	より実情に即した複数の測定値、モデル推計の精緻化に必要な追加パラメータを考慮した推定値	作用機序の類似性に関する分子レベルの情報	相対的な強度係数の活用
Tier 3	ばく露要因の分布状況、複数排出源での情報を考慮したモデル推定値など確立論的情報	詳細な作用機序情報（PBPK モデルや BBDR モデル等）の採用により種間差や種内差等のばらつきの評価の強化	基準値を超過した割合や最大超過量等の情報に基づく確率的な評価の実施

※ HI : Hazard Index

表6-2 Tier 0及びTier 1の試行において収集する情報と評価方法の提案

	対象物質について 収集する情報	ばく露評価	有害性評価	リスク判定
Tier 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造輸入量</li> <li>・用途情報</li> <li>・国内及び国際機関等において設定された水質等の環境基準値</li> </ul>	各物質について、製造輸入量、用途情報より、化審法の排出係数を利用して排出量を算出し、デフォルト河川流量 <sup>*1</sup> より排出源を1箇所と仮定した場合のPECを算出	国内/国際機関等で定められた水質保全に係る水質環境基準値等	カテゴリーグループ内の排出量を合計し、カテゴリーグループとしてのPECと、カテゴリーグループ内の最小基準値を比較
Tier 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・化学物質の環境実態調査結果</li> <li>・モデル推定値</li> <li>・水生環境に対する生態影響試験データ</li> </ul>	各物質について、実態調査により検出値が報告されている場合は実測値を使用、検出値が報告されていない場合はモデル推定値を推算	試験データを用いたPNEC算出	各物質のHQを算出し、グループ内の合計値としてHIを求め、1との大小を比較

<sup>\*1</sup> : 2.5 m<sup>3</sup>/sec (一級河川長期低水流量の10パーセントイル)

(平成22年度第7回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会/化学物質審議会安全対策部会第2回評価手法検討小委員会/第104回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 参考資料3より引用)

表6-3 Tier 0及びTier 1において収集する具体的な情報

	ばく露評価	有害性評価
Tier 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>・経済産業省実態調査結果（平成 19 年度）及び化審法監視化学物質届出結果（平成 21 年度）より製造輸入量をまとめ、用途情報からスクリーニング評価の排出係数（水域）にあてはめ、水域への排出量を算出</li> <li>・水域への排出量に対して、年間河川流量で除して、排出源を 1 箇所と仮定した場合の PEC を算出</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本：水生生物の保全に係る水質環境基準<sup>*1</sup></li> <li>・米国：EPA 水質クライテリア(National Recommended Water Quality Criteria; Aquatic Life Criteria) <sup>*2</sup></li> <li>・カナダ：CEPA 水質環境ガイドライン (Canadian Water Quality Guidelines for the Protection of Aquatic Life) <sup>*3</sup></li> </ul>
Tier 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・環境省化学物質環境実態調査（黒本調査）結果の最新年度の情報を整理</li> </ul>	<p>OECD QSAR Toolbox（version 3.0）に内蔵されている水生環境有害性データを収集</p> <p>&lt;急性データ&gt;</p> <p>魚類：96 時間 LC50</p> <p>甲殻類：48 時間 EC/LC50</p> <p>藻類：72 or 96 時間 EC50</p> <p>&lt;慢性データ&gt;</p> <p>魚類：長期と思われる期間のデータ</p> <p>甲殻類：オオミジンコ繁殖阻害試験</p> <p>藻類：72 or 96 時間 NOEC</p> <p>上記をもとに PNEC 算出</p>

\*1: <http://www.env.go.jp/council/toshin/t094-h1504.html>; <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=15592>

\*2: <http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/current/index.cfm>

\*3: <http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=E9DBBC31-1>

表6-4 フタル酸エステル類にグループ化された試行対象物質

英名	和名	CAS 番号
Butyl benzyl phthalate	フタル酸 n-ブチル=ベンジル	85-68-7
Dibutylphthalate	フタル酸ジ-n-ブチル	84-74-2
Benzenedicarboxylic acid, di-2-propylheptyl ester	フタル酸ビス(2-プロピルヘプチル)	53306-54-0
Di-undecyl phthalate	フタル酸ジウンデシル	3648-20-2
Ditridecyl phthalate	フタル酸ジトリデシル	119-06-2
Di-undecyl phthalate, branched and linear esters	フタル酸ジウンデシル分枝及び直鎖エス テル類	85507-79-5
Phthalic acid, di-C7-9-branched & linear esters	フタル酸ジアルキル (分枝及び直鎖アルキ ルエステル類、C = 7~9)	68515-41-3
Phthalic acid, di-C9-11-branched & linear alkyl esters	フタル酸ジアルキル (分枝及び直鎖アルキ ルエステル類、C = 9~11)	68515-43-5
Dicyclohexyl phthalate	フタル酸ジシクロヘキシル	84-61-7
Di(2-ethylhexyl) phthalate	フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)	117-81-7

表6-5 Tier 0のばく露評価に必要な情報及び結果（フタル酸エステル類）

CAS No.	物質名	製造輸入量値の種類	(上段) 官報公示 整理番号 (下段) 旧監視 化学物質 通し番号	(上段) 経済産業省 実態調査結果 (t) (平成 19 年度 最大値) (下段) 化審法監視化学 物質届出結果 (t) (平成 21 年度)	用途情報 (NITE CHRIP より引用)	スクリーニン グ評価排出係 数該当用途及 び水域への排 出係数	水域への 排出量 (t)	PEC (µg/L)
85-68-7	フタル酸 n-ブ チル=ベンジル	経済産業省 実態調査結果 (※)	3-1312	1,000	ポリサルファイド用 可塑剤（建築シーリン グ剤・窓枠シーリン グ剤）、セラミックバ インダー用・アクリル 系塗料用可塑剤	44:建設資材添 加物（コンク リート混和 剤、木材補強 含浸剤等） 排出係数： 0.008	8	101.47
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-
84-74-2	フタル酸ジ- n -ブチル	経済産業省 実態調査結果	3-1303	1,000	塗料，顔料，接着剤， 合成レザー・塩化ビニ ル樹脂可塑剤，香料の 溶剤，織物用潤滑剤， ゴム練り加工剤，農薬 の補助剤	28:合成ゴム、 ゴム用添加 剤、ゴム用加 工助剤 排出係数： 0.00005	0.05	0.63
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/1076	1,733			0.087	1.10
53306-54-0	フタル酸ビス (2-プロピルヘ プチル)	経済産業省 実態調査結果	3-1307	1,000,000	-	-	-	-
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-
3648-20-2	フタル酸ジウン デシル	経済産業省 実態調査結果	3-1307	1,000,000	可塑剤	27:プラスチッ ク、プラスチ ック添加剤、 プラスチッ ク加工助剤 排出係数：	40	507.36
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-

						0.00004		
119-06-2	フタル酸ジトリ デシル	経済産業省 実態調査結果	3-1307	1,000,000	可塑剤	27:プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工助剤 排出係数： 0.00004	40	507.36
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/908	503			0.020	0.26
85507-79-5	フタル酸ジウン デシル分枝及び 直鎖エステル類	経済産業省 実態調査結果	3-1307	1,000,000	可塑剤	27:プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工助剤 排出係数： 0.00004	40	507.36
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-
68515-41-3	フタル酸ジアル キル（分枝及び 直鎖アルキルエ ステル類、C=7 ～9）	経済産業省 実態調査結果	-	-	可塑剤	27:プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工助剤 排出係数： 0.00004	-	-
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-
68515-43-5	フタル酸ジアル キル（分枝及び 直鎖アルキルエ ステル類、C=9 ～11）	経済産業省 実態調査結果	3-1307	1,000,000	可塑剤	27:プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工助剤 排出係数： 0.00004	40	507.36
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-
84-61-7	フタル酸ジシク ロヘキシル	経済産業省 実態調査結果	-	-	可塑剤（防湿セロハン 用、アクリルラッカー 用、感熱接着剤用）、 プラスチック表面の ブロッキング防止剤	27:プラスチック、プラスチック添加剤、プラスチック加工助剤 排出係数：	-	-
		化審法監視 化学物質	-	-			-	-

		届出結果				0.00004		
117-81-7	フタル酸ビス (2-エチルヘ キシル)	経済産業省 実態調査結果	3-1307	1,000,000	塩化ビニル樹脂可塑 剤, 塗料・顔料・接着 剤溶剤	27:プラスチック ック添加剤、 プラスチック 加工助剤 排出係数： 0.00004	40	507.36
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/1077	146,051			5.842	74.10

※経済産業省実態調査結果（平成 19 年度）：

3-1312（フタル酸アルキル（C 4～9）ベンジル）： $10^2 \sim 10^3$ 未満

3-1303（フタル酸ジブチル）： $10^2 \sim 10^3$ 未満

3-1307（フタル酸ジアルキル（C = 6～20））： $10^5 \sim 10^6$ 未満

表6-6 Tier 0の有害性評価結果（フタル酸エステル類）

CAS 番号	物質名	水生生物の保全に係る水質環境基準	U.S. EPA 水質クライテリア	CEPA 水質環境基準
85-68-7	フタル酸 n-ブチル=ベンジル	—	—	—
84-74-2	フタル酸ジ-n-ブチル	—	—	19µg/L
53306-54-0	フタル酸ビス(2-プロピルヘプチル)	—	—	—
3648-20-2	フタル酸ジウンデシル	—	—	—
119-06-2	フタル酸ジトリデシル	—	—	—
85507-79-5	フタル酸ジウンデシル分枝及び直鎖エステル類	—	—	—
68515-41-3	フタル酸ジアルキル（分枝及び直鎖アルキルエステル類、C=7~9）	—	—	—
68515-43-5	フタル酸ジアルキル（分枝及び直鎖アルキルエステル類、C=9~11）	—	—	—
84-61-7	フタル酸ジシクロヘキシル	—	—	—
117-81-7	フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）	—	—	16µg/L

表6-7 Tier 1のばく露評価環境省環境実態調査結果（フタル酸エステル類）

CAS 番号	物質名	最新の調査結果年度 (水質)	検出数/検体数 (検出地点/ 調査地点)	検出範囲 (検出限界) ( $\mu\text{g/L}$ )	PEC (検出範囲の 最大値)
85-68-7	フタル酸 n-ブチル=ベンジル	—	—	—	—
84-74-2	フタル酸ジ n-ブチル	2008	18/45 (18/45)	0.11~0.66 (0.069)	0.66
53306-54-0	フタル酸ビス(2-プロピルヘブチル)	—	—	—	—
3648-20-2	フタル酸ジウンデシル	—	—	—	—
119-06-2	フタル酸ジトリデシル	—	—	—	—
85507-79-5	フタル酸ジウンデシル分枝及び直鎖エステル類	—	—	—	—
68515-41-3	フタル酸ジアルキル(分枝及び直鎖アルキルエステル類、C=7~9)	—	—	—	—
68515-43-5	フタル酸ジアルキル(分枝及び直鎖アルキルエステル類、C=9~11)	—	—	—	—
84-61-7	フタル酸ジシクロヘキシル	—	—	—	—
117-81-7	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)	1996	4/33 (2/11)	4.3~6.8 (3.9)	6.8

表6-8 Tier 1の有害性評価結果（フタル酸エステル類）

No.	物質名	CAS 番号	急性最小値 (mg/L)	AF	PNEC (µg/L)	慢性最小値 (mg/L)	AF	PNEC (µg/L)
1	フタル酸 n-ブチルベンジル	85-68-7	Cymatogaster aggregata: 96-h LC50: 0.51 mg/L	100	5.1	Pimephales promelas: 30-d post hatch NOEC (growth): 0.14 mg/L	100	<b>1.4</b>
2	フタル酸 ジ-n-ブチル	84-74-2	Perca flavescens: 96-h LC50: 0.35 mg/L	100	<b>3.5</b>	Oncorhynchus mykiss: 99-d NOEC (growth): 0.1 mg/L	10	10
3	フタル酸ビス(2-プロピルヘブチル)	53306-54-0	Scenedesmus subspicatus: 72-h EC50; Daphnia magna: 48-h EC50; > 100 mg/L	-	-	Scenedesmus subspicatus: 72-h NOEC: 25 mg/L	10	<b>2500</b>
4	フタル酸 ジウンデシル	3648-20-2	Daphnia magna: 48-h EC50: > 0.02 mg/L	-	-	Daphnia magna: 21-d NOEC (mortality): 0.059 mg/L	100	<b>0.59</b>
5	フタル酸 ジトリデシル	119-06-2	Daphnia magna: 48-h EC50: > 0.05 mg/L	-	-	Daphnia magna: 21-d NOEC (mortality): 0.052 mg/L	100	<b>0.52</b>
6	フタル酸 ジウンデシル分枝及び直鎖エステル類	85507-79-5	-	-	-	-	-	-
7	フタル酸 ジアルキル (分枝及び直鎖アルキルエステル類、C = 7~9)	68515-41-3	-	-	-	-	-	-
8	フタル酸 ジアルキル (分枝及び直鎖アルキルエステル類、C = 9~11)	68515-43-5	Daphnia magna: 48-h EC50: > 0.56 mg/L	-	-	Daphnia magna: 21-d NOEC(mortality): 0.56 mg/L	100	<b>5.6</b>
9	フタル酸 ジシクロヘキシル	84-61-7	-	-	-	Daphnia magna: 21-d NOEC(mortality): 0.18 mg/L	100	<b>1.8</b>
10	フタル酸 ビス(2-エチルヘキシル)	117-81-7	Daphnia magna: 48-h EC50: 0.133 mg/L	100	<b>1.33</b>	Daphnia magna: 21-d NOEC(repro): 0.077 mg/L	10	7.7

注) 太字は急性最小値から得られたPNECと慢性最小値から得られたPNECを比較してより小さい値

表6-9 アルキルフェノール類にグループ化された試行対象物質

英名	和名	CAS 番号
Phenol	フェノール	108-95-2
Phenol, 3-methyl-	m-クレゾール	108-39-4
Phenol, 4-methyl-	p-クレゾール	106-44-5
p-n-Octylphenol	p-n-オクチルフェノール	1806-26-4
4-tert-Octylphenol	4-tert-オクチルフェノール	140-66-9
p-n-Nonylphenol	p-n-ノニルフェノール	104-40-5
Nonylphenol, isomer mixture	ノニルフェノール (混合異性体)	25154-52-3
Phenol, dodecyl-	ドデシルフェノール	27193-86-8
Phenol, 4-dodecyl-, branched	p-ドデシルフェノール、分枝型	210555-94-5

表 6-10 Tier 0 のばく露評価に必要な情報及び結果（アルキルフェノール類）

CAS No.	物質名	製造輸入量 値の種類	(上段) 官報公示 整理番号 (下段) 旧監視 化学物質 通し番号	(上段) 経済産業省 実態調査結果 (t) (平成 19 年度 最大値) (下段) 化審法監視化学 物質届出結果 (t) (平成 21 年度)	用途情報 (NITE CHRIP)	スクリーニン グ評価排出係 数該当用途及 び水域への排 出係数	水域への 排出量 (t)	PEC (µg/L)
108-95-2	フェノール	経済産業省 実態調査結果 (※)	3-481	1,000,000	ビスフェノール A・フェノール樹 脂・アニリン・2, 6 キシレノール・ア ルキルフェノール 合成原料, 可塑剤・ 安定剤原料, 農・医 薬原料、合成樹脂 (ペークライト)原 料, 医薬・染料・可 塑剤中間体原料, 消 毒剤	98: その他の 原料、その他 の添加剤 排出係数: 1	1,000,000	12,683,917
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/1069	895,332			895,332	11,356,317
108-39-4	m-クレゾー ル	経済産業省 実態調査結果	3-499 *1	100,000	エポキシ樹脂・農 薬・酸化防止剤・可 塑剤 (リン酸トリ クレジル等)・フェ ノール樹脂合成原 料, 電線ワニス溶 剤, 消毒液, 紫外線 吸収剤原料, 農薬・ 医薬・香料中間体原 料	98: その他の 原料、その他 の添加剤 排出係数: 1	100,000	1,268,392
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-

106-44-5	p-クレゾール	経済産業省 実態調査結果	3-499 *1	100,000	エポキシ樹脂・農薬・酸化防止剤・可塑剤（リン酸トリクレジル等）・フェノール樹脂合成原料，電線ワニス溶剤，消毒液，紫外線吸収剤原料，農薬・医薬・香料中間体原料	98: その他の原料、その他の添加剤 排出係数：1	100,000	1,268,392
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-			-	-
1806-26-4	p-n- オクチルフェノール	経済産業省 実態調査結果	3-503	1,000,000	油溶性フェノール樹脂・界面活性剤原料	98: その他の原料、その他の添加剤 排出係数：1	1,000,000	12,683,917
		化審法監視 化学物質 届出結果	3 監/199	(データ公表なし)			-	-
140-66-9	4-tert- オクチルフェノール	経済産業省 実態調査結果	3-503	1,000,000	油溶性フェノール樹脂・界面活性剤原料	98: その他の原料、その他の添加剤 排出係数：1	1,000,000	12,683,917
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/994 3 監/14	20,876			20,876	264,789
104-40-5	p-n- ノニルフェノール	経済産業省 実態調査結果	3-503	1,000,000	界面活性剤・樹脂・改質剤原料，接着剤・塗料・インキ・ゴム添加剤	98: その他の原料、その他の添加剤 排出係数：1	1,000,000	12,683,917
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/922 3 監/38	7,658			7,658	97,133
25154-52-3	ノニルフェノール（混合異性体）	経済産業省 実態調査結果	3-503	1,000,000	界面活性剤・樹脂・改質剤原料，接着剤・塗料・インキ・ゴム添加剤	98: その他の原料、その他の添加剤 排出係数：1	1,000,000	12,683,917
		化審法監視 化学物質 届出結果	2 監/922 3 監/38	7,658			7,658	97,133
27193-86-8	ドデシルフェノール	経済産業省 実態調査結果	-	-	界面活性剤原料	98: その他の原料、その他の添加剤 排出係数：1	-	-
		化審法監視 化学物質	-	-			-	-

		届出結果						
210555-94-5	p-ドデシル フェノール、 分枝型	経済産業省 実態調査結果	-	-			-	-
		化審法監視 化学物質 届出結果	-	-	-	-	-	-

※経済産業省実態調査結果（平成19年度）：

3-481（フェノール）： $10^5 \sim 10^6$  未満

3-499（クレゾール）： $10^4 \sim 10^5$  未満

3-503（モノアルキル（C=3～9）フェノール）： $10^5 \sim 10^6$  未満

\*1: 4-57（ポリ（1～3）アルキル（C=1～3）ポリ（1～3）ヒドロキシポリ（1～5）フェニル）にも該当するが、ここでは3-499として算出した。

表 6-11 Tier 0 の有害性評価結果（アルキルフェノール類）

番号	CAS 番号	物質名	水生生物の保全に係る水質環境基準	U.S. EPA 水質クライテリア	CEPA 水質環境基準
1	108-95-2	フェノール	—	—	—
2	108-39-4	m-クレゾール	—	—	—
3	106-44-5	p-クレゾール	—	—	—
4	1806-26-4	p-n-オクチルフェノール	—	—	—
5	140-66-9	4-tert-オクチルフェノール	—	—	—
6	104-40-5	p-n-ノニルフェノール	ノニルフェノールとして※ <河川及び湖沼>	ノニルフェノールとして <淡水> 急性基準値： 28µg/L 慢性基準値： 6.6µg/L <海水> 急性基準値： 7µg/L 慢性基準値： 1.7µg/L	ノニルフェノール及びエトキシレートとして <淡水> 1µg/L <海水> 0.7µg/L
7	25154-52-3	p-n-ノニルフェノール ノニルフェノール (混合異性体)	生物A： 1µg/L 以下 生物特A： 0.6µg/L 以下 生物B： 2µg/L 以下 生物特B： 2µg/L 以下 <海域> 生物A： 1µg/L 以下 生物特A： 0.7µg/L 以下		
8	27193-86-8	ドデシルフェノール	—	—	—
9	210555-94-5	p-ドデシルフェノール、分枝型	—	—	—

※ノニルフェノールの水生生物の保全に係る水質環境基準

河川及び湖沼

生物A：イワナ、サケマス等比較的低温域を好む水生生物及びこれらの餌生物が生息する水域、  
 生物特A：生物Aの水域のうち、生物Aの欄に掲げる水生生物の産卵場(繁殖場)又は幼稚仔の生育場として特に保全が必要な水域、  
 生物B：コイ、フナ等比較的高温域を好む水生生物及びこれらの餌生物が生息する水域、  
 生物特B：生物A又は生物Bの水域のうち、生物Bの欄に掲げる水生生物の産卵場(繁殖場)又は幼稚仔の生育場として特に保全が必要な水域

海域

生物A：水生生物の生息する水域、  
 生物特A：生物Aの水域のうち、水生生物の産卵場(繁殖場)又は幼稚仔の生育場として特に保全が必要な水域

表 6-12 Tier 1 のばく露評価環境省環境実態調査結果（アルキルフェノール類）

CAS 番号	物質名	最新の調査結果年度 (水質)	検出数/検体数 (検出地点/ 調査地点)	検出範囲 (検出限界) ( $\mu\text{g/L}$ )	PEC (=検出範囲 の最大値)
108-95-2	フェノール	2003	10/114 (6/38)	0.028~0.67 (0.028)	0.67
108-39-4	m-クレゾール	1997	0/9 (0/3)	— (0.2-1.0)	—
106-44-5	p-クレゾール	1996	1/33 (1/11)	0.67 (0.4)	0.67
1806-26-4	p-n-オク チルフェノー ール	2005	0/12 (0/4)	— (0.00092)	—
140-66-9	4-tert- オク チルフェノー ール	2005	19/33 (7/11)	0.0026~0.024 (0.0019)	0.024
104-40-5	p-n- ノニル フェノー ール	—	—	—	—
25154-52-3	ノニルフェ ノール（混 合異性 体）	2005	23/27 (9/9)	0.020-0.48 (0.020)	0.48
27193-86-8	ドデシル フェノー ール	—	—	—	—
210555-94-5	p-ドデ シル フェノー ール、分 枝型	—	—	—	—

表6-13 Tier 1の有害性評価結果（アルキルフェノール類）

No.	物質名	CAS 番号	急性最小値 (mg/L)	AF	PNEC ( $\mu\text{g/L}$ )	慢性最小値 (mg/L)	AF	PNEC ( $\mu\text{g/L}$ )
1	フェノール	108-95-2	<i>Penaeus chinensis</i> : 96-h LC50: 0.0027 mg/L	100	<b>0.027</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i> : 90-d NOEC (lethal): 0.118 mg/L	10	11.8
2	m-クレゾール	108-39-4	<i>Oncorhynchus mykiss</i> : 96-h LC50: 3.88 mg/L	1000	<b>3.88</b>	-	-	-
3	p-クレゾール	106-44-5	<i>Daphnia magna</i> : 48-h EC50: 1.4 mg/L	100	14	<i>Daphnia magna</i> : 21-d NOEC(repro): 0.52 mg/L	100	<b>5.2</b>
4	p-n-オクタチルフェノール	1806-26-4	<i>Oryzias latipes</i> : 96-h LC50: 0.088 mg/L	100	0.88	<i>Oryzias latipes</i> : 30-d NOEC(ELS、 mortality): 0.0033 mg/L	10	<b>0.33</b>
5	4-tert-オクタチルフェノール	140-66-9	<i>Americamysis bahia</i> : 96-h LC50: 0.0479 mg/L	100	0.479	<i>Danio rerio</i> : 124-d NOEC(repro): 0.0032 mg/L	100	<b>0.032</b>
6	p-n-ノニルフェノール	104-40-5	<i>Eurytemora affinis</i> : 96-h LC50: 0.038 mg/L	100	<b>0.38</b>	<i>Eurytemora affinis</i> : 21-d NOEC: 0.007 mg/L	10	0.7
7	ノニルフェノール（混合異性体）	25154-52-3	<i>Hyaella azteca</i> : 96-h LC50: 0.0207 mg/L	100	<b>0.207</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i> : 91-d NOEC (growth): 0.006 mg/L	10	0.6
8	ドデシルフェノール	27193-86-8		-	-		-	-
9	p-ドデシルフェノール、分枝型	210555-94-5		-	-		-	-

注) 太字は急性最小値から得られたPNECと慢性最小値から得られたPNECを比較してより小さい値

## 7. 魚類に対する同時ばく露試験の実施

### 7.1. 方法の概要

類似構造を有する物質群について、生態影響の観点から濃度相加法（CA法）に基づく複合影響評価（図 7-1）の妥当性を検討することを目的とし、平成 24 年度は *p-n*-ノニルフェノール（*p-n*-NP）及び *p-n*-オクチルフェノール（*p-n*-OP）を対象とする同時ばく露による魚類急性毒性試験を実施した。同時ばく露による複合影響は、等効果線法（図 7-2）により評価した。

同時ばく露を行うにあたり、選定した 2 物質について、単独ばく露による魚類急性毒性試験を実施し、それぞれの物質について 96 時間半数致死濃度（96h-LC<sub>50</sub>）を算出した。続いて、*p-n*-NP 及び *p-n*-OP の同時ばく露による魚類急性毒性試験を実施した。同時ばく露は 2 物質の混合割合を変えた数種類の組み合わせにより実施し、得られた結果から等効果線図を作成して CA 法の妥当性を検討した。

#### 【CA法に基づく複合影響評価】

混合物中の各物質の作用機序が同一であるという前提に基づき、以下の式で表される。 $TUm > 1$  の場合、混合物のばく露が許容レベルを超えると判断される。

$$TUm = \sum_{i=1}^n TU_i = \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{EC_{xi}}$$

$TUm$ : 混合物の毒性単位（Toxic Unit）

$TU_i$ : 混合物に含まれる物質  $i$  の TU

$C_i$ : 物質  $i$  の濃度（用量）

$n$ : 混合物中の物質数

$EC_{xi}$ : 物質  $i$  の有害性エンドポイント（NOEC、EC<sub>50</sub>、LC<sub>50</sub> 等）

図 7-1 CA法に基づく複合影響評価

### 【等効果線法】

等効果線法は、2物質の複合影響の評価に用いられる手法である。混合物のある特定の影響（ $LC_{50}$ 等）を等効果線で示し、混合比を変数として各混合比における影響（ $LC_{50}$ 等）をプロットすることにより、2物質の相互作用（相加的等）を評価することが可能である。

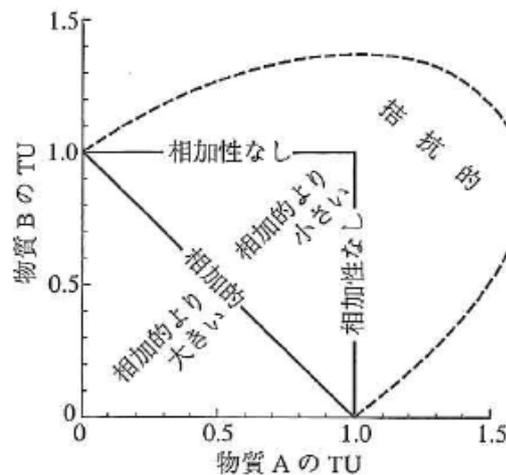


図 7-2 等効果線法 (isobole diagram) と相互作用

(改訂版「化学物質と生態毒性」(若林明子著、丸善)より引用)

## 7.2. 対象物質の選定

5. 構造に基づく物質のグループ化において抽出されたカテゴリーの中から、毒性値が  $\log K_{ow}$  の一次式で記述され、比較的毒性が強いと考えられるアルキルフェノールカテゴリーに着目して対象物質を選定した。対象物質としては、水生生物保全環境基準が設定されたノニルフェノールの中から標準品が入手可能である *p-n-NP* を選定した。さらに、*p-n-NP* の類似物質で標準品が入手可能である *p-n-OP* をもう一つの対象物質として選定した。

## 7.3. 材料及び方法

### 7.3.1. 被験物質

*p-n-NP* は和光純薬工業より購入し、ロット番号は EPR2616、その純度は 100.0%であった。*p-n-OP* は和光純薬工業より購入し、ロット番号は ALP8969、その純度は 99.8%であった。

### 7.3.2. 試験生物

種	メダカ ( <i>Oryzias latipes</i> )
生物種選択の理由	テストガイドラインに推奨されている種
供給源	当試験施設 (自家生産)
大きさ	全長 2.3±1.2 cm
群分け	ばく露開始日に外観的二次性徴から雌雄個体を選別し、各試験区とも雌雄が同数となるようにばく露した。
順化	
ふ化日	2012年10月4日
飼育水	脱塩素水道水
順化方式	流水式
溶存酸素濃度	飽和溶存酸素濃度の80%以上
水温	24±1℃
明暗周期	室内灯による16時間明/8時間暗
餌料	こい稚魚育成用配合飼料クランブル2C (日本配合飼料)
給餌量・頻度	魚体重の3%量/日を毎日
薬浴	実施せず
順化期間	単独ばく露: 19日間 (2013年1月9日~2013年1月28日) 同時ばく露: 26日間 (2013年1月9日~2013年2月4日)
供試群の死亡率	0% (供試前7日間)
無給餌期間	供試前24時間は餌を与えなかった。

### 7.3.3. 試験用水

十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水を用いた。

### 7.3.4. 試験器具及び装置

試験容器	7.8 L 容ガラス製容器 (直径 24 cm, 深さ 28 cm)
蓋	透明なプラスチック製の蓋
恒温槽	プラスチック製水槽 加熱・冷却ユニット HCA 250 (佐藤工業)

### 7.3.5. 試験液の調製法

アセトンに溶解した供試試料を試験容器に添加し、窒素ガスでアセトンを留去しながら内壁にコーティングした。ホットプレート上 (約 40℃) で約 10 分間加熱しアセトンを完全に留去した後、*p-n-NP* については 0.23 mg/L (設定)、*p-n-OP* については 1.0 mg/L (設定) になるように試験用水を入れ、24 時間攪拌したものを試験原液とした。単独

ばく露及び同時ばく露共に、それぞれの試験原液を各試験濃度になるように適宜希釈したものを試験液とした。

### 7.3.6. 試験条件

ばく露方式	半止水式（24 時間ごとに試験液の全量を交換）
ばく露期間	96 時間
試験濃度	
単独ばく露	<i>p-n-NP</i> : 0.23、0.18、0.14、0.10 及び 0.081 mg/L（公比 1.3） <i>p-n-OP</i> : 0.60、0.40、0.27、0.18 及び 0.12 mg/L（公比 1.5） 予備試験結果から単独ばく露の試験濃度及び公比を決定した。
同時ばく露	単独ばく露試験の結果を基に、表 7-1 の通り 2 物質を混合した試験区を設定した。

表 7-1 同時ばく露における *p-n-NP* 及び *p-n-OP* の混合割合

試験区	<i>p-n-NP</i>		<i>p-n-OP</i>	
	TU*	mg/L	TU**	mg/L
1 区	対照区			
2 区	0.25	0.035	0.50	0.085
3 区	0.25	0.035	0.75	0.13
4 区	0.25	0.035	1.0	0.17
5 区	0.50	0.070	0.25	0.043
6 区	0.50	0.070	0.50	0.085
7 区	0.50	0.070	0.75	0.13
8 区	0.75	0.11	0.1	0.017
9 区	0.75	0.11	0.25	0.043
10 区	0.75	0.11	0.5	0.085

\*: *p-n-NP* の 96h-LC<sub>50</sub>（設定濃度に基づく）= 1.0 毒性単位（TU）

\*\* : *p-n-OP* の 96h-LC<sub>50</sub>（設定濃度に基づく）= 1.0 毒性単位（TU）

対照区	被験物質を含まない試験用水
連 数	1 連/試験区
試験生物数	10 尾/試験区
試験液量	約 5 L/試験区
水 温	24±1℃
エアレーション	実施せず

pH 調整	無し
照 明	室内灯による 16 時間明/8 時間暗
給 餌	無給餌

### 7.3.7. 観察と測定

#### (1) 試験生物の一般状態

死亡と一般状態をばく露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に観察した。観察可能な動き（吻、鰓蓋の動き等）がなく、ガラス棒で尾柄部に軽く触れ反応がない個体を死亡とみなした。死亡した個体は確認した時点で、速やかにとり除いた。

#### (2) 試験生物の全長及び体重

ばく露終了後、対照区の試験生物について全長及び体重を測定した。

#### (3) 試験液の状態

ばく露開始時及び換水前（24時間後）に観察した。

#### (4) 試験液の水質

測定項目	溶存酸素濃度、pH 及び水温
測定頻度	ばく露開始時、換水前後及びばく露終了時
測定方法	試験容器より一部分取した試験液について測定
測定機器	溶存酸素計 YSI MODEL 58 (YSI Incorporated) ポータブル pH 計 HM-21P (東亜ディーケーケー) 検定済ガラス製棒状温度計

#### (5) 試験液中の被験物質濃度

測定頻度	ばく露開始時、換水前（24 時間後）、換水後（72 時間後） 及びばく露終了時
採水方法	試験容器の中層から採取

### 7.3.8. 96 h-LC<sub>50</sub>の算出法

96h-LC<sub>50</sub> は、当事業所にて開発したコンピュータープログラム（Microsoft Excel により起動）により算出した。

#### a) *p-n*-NP の単独ばく露

Probit 法により算出した。また、その 95%信頼限界も算出した。

#### b) *p-n*-OP の単独ばく露

Probit 法により算出した。また、その 95%信頼限界も算出した。

c) *p-n*-NP 及び *p-n*-OP の同時ばく露

*p-n*-NP 濃度を 0.035 mg/L (設定濃度)、0.070 mg/L (設定濃度)、0.11 mg/L (設定濃度) に固定した場合の *p-n*-OP の 96h-LC<sub>50</sub> をそれぞれ Probit 法により算出した。また、それらの 95%信頼限界も算出した。

### 7.3.9. 試験の有効性

ばく露期間中、対照区における死亡数が 1 尾を超えてはならない。

ばく露期間中の溶存酸素濃度は、試験水温での飽和溶存酸素濃度の 60%以上でなければならない。

### 7.3.10. 数値の取扱い

数値の丸め方は、JIS Z 8401: 1999 規則 B に従った。

## 7.4. 結果と考察

### 7.4.1. *p-n*-NP 単独ばく露

以下の本文中における試験濃度の表示は、設定濃度 (0.23、0.18、0.14、0.10 及び 0.0081 mg/L) における測定濃度の幾何平均値 (0.17、0.11、0.085、0.059 及び 0.046 mg/L) で示す。

a) 死亡率

各時間での累積死亡率を表 7-2 に示す。なお、ばく露終了時における対照区の死亡数は 0 尾であり、有効性基準 (1 尾を超えない) を満たしていた。

b) 一般状態等の観察結果

対照区において、症状は認められなかった。ばく露期間中に観察された症状は表層集中、嗜眠状態及び活動度の低下であった。

c) 試験生物の大きさ

[平均値±標準偏差 (n=10) ]

全長 2.1 ± 0.1 cm

体重 0.074 ± 0.014 g

d) 試験液の観察と測定結果

試験液の状態

ばく露開始時は無色透明であり、その状態は換水前も同様であった。

試験液の水質

ばく露期間中に測定した溶存酸素濃度は 7.0~8.7 mg/L、pH は 7.6~7.9、水温は 23.5~24.1℃であった。なお、溶存酸素濃度は有効性基準 (試験水温での

飽和濃度\*の60%以上)を満たしていた。

\* 23~25°Cの飽和溶存酸素濃度: 8.39~8.11 mg/L、JIS K 0102: 2008

e) 試験液中の被験物質濃度

被験物質濃度の結果を表 7-3 に示す。測定した試験液中の被験物質濃度は、ばく露開始時及び換水後(72 時間後)では設定濃度に対して 79~91%、換水前(24 時間後)及びばく露終了時では設定濃度に対して 35~84%であった。

f) 96 h -LC<sub>50</sub>

96h-LC<sub>50</sub>を表 7-4 に示す。

測定濃度の幾何平均値に基づき算出した 96h-LC<sub>50</sub>は 0.088 mg/L (95%信頼限界: 0.075~0.10 mg/L)であった。

#### 7.4.2. p-n-OP 単独ばく露

以下の本文中における試験濃度の表示は、設定濃度 (0.60、0.40、0.27、0.18 及び 0.12 mg/L) における測定濃度の幾何平均値 (0.45、0.28、0.20、0.11 及び 0.070 mg/L) で示す。

a) 死亡率

各時間での累積死亡率を表 7-5 に示す。なお、ばく露終了時における対照区の死亡数は 0 尾であり、有効性基準 (1 尾を超えない) を満たしていた。

b) 一般状態等の観察結果

対照区において、症状は認められなかった。ばく露期間中に観察された症状は表層集中、完全平衡喪失、体幹の湾曲 (前湾型) 及び活動度の低下であった。

c) 試験生物の大きさ

[平均値±標準偏差 (n=10) ]

全長 2.1 ± 0.1 cm

体重 0.074 ± 0.014 g

d) 試験液の観察と測定結果

試験液の状態

ばく露開始時は無色透明であり、その状態は換水前も同様であった。

試験液の水質

ばく露期間中に測定した溶存酸素濃度は 7.1~8.7 mg/L、pH は 7.6~8.0、水温は 23.6~24.0°Cであった。なお、溶存酸素濃度は有効性基準 (試験水温での飽和濃度\*の 60%以上) を満たしていた。

\* 23~25°Cの飽和溶存酸素濃度: 8.39~8.11 mg/L、JIS K 0102: 2008

e) 試験液中の被験物質濃度

被験物質濃度の結果を表 7-6 に示す。測定した試験液中の被験物質濃度は、ばく露開始時及び換水後(72 時間後)では設定濃度に対して 70~95%、換水前

(24 時間後) 及びばく露終了時では設定濃度に対して 40~79%であった。

f) 96 h -LC<sub>50</sub>

96h-LC<sub>50</sub>を表 7-7 に示す。

被験物質のメダカに対する 96h-LC<sub>50</sub>は 0.11 mg/L (95%信頼限界: 0.087~0.13 mg/L) であった。

### 7.4.3. *p-n-NP* 及び *p-n-OP* 同時ばく露

以下の本文中における試験濃度の表示は、*p-n-NP* 及び *p-n-OP* の設定濃度 (*p-n-NP/p-n-OP*: 0.035/0.085, 0.035/0.13, 0.035/0.17, 0.070/0.043, 0.070/0.085, 0.070/0.13, 0.11/0.017, 0.11/0.043 及び 0.11/0.085 mg/L) における測定濃度の幾何平均値 (*p-n-NP/p-n-OP*: 0.020/0.059, 0.020/0.10, 0.020/0.13, 0.041/0.030, 0.041/0.063, 0.041/0.098, 0.069/0.012, 0.069/0.032 及び 0.069/0.063 mg/L) で示す。

a) 死亡率

各時間での累積死亡率を表 7-8 に示す。なお、ばく露終了時における対照区の死亡数は 0 尾であり、有効性基準 (1 尾を超えない) を満たしていた。

b) 一般状態等の観察結果

対照区において、症状は認められなかった。ばく露期間中に観察された症状は表層集中、完全平衡喪失、軽度平衡喪失及び活動度の低下であった。

c) 試験生物の大きさ

[平均値±標準偏差 (n=10) ]

全長 2.2 ± 0.1 cm

体重 0.099 ± 0.020 g

d) 試験液の観察と測定結果

試験液の状態

ばく露開始時は無色透明であり、その状態は換水前も同様であった。

試験液の水質

ばく露期間中に測定した溶存酸素濃度は 7.6~8.6 mg/L、pH は 7.6~7.9、水温は 23.7~24.2°Cであった。なお、溶存酸素濃度は有効性基準 (試験水温での飽和濃度\*の 60%以上) を満たしていた。

\* 23~25°Cの飽和溶存酸素濃度: 8.39~8.11 mg/L、JIS K 0102: 2008

e) 試験液中の被験物質濃度

被験物質濃度の結果を表 7-9 及び表 7-10 に示す。検量線及びクロマトグラムを別冊に示す。測定した試験液中の被験物質濃度は、*p-n-NP* についてはばく露開始時及び換水後 (72 時間後) では設定濃度に対して 70~93%、換水前 (24 時間後) 及びばく露終了時では設定濃度に対して 35~65%であった。*p-n-OP* についてはばく露開始時及び換水後 (72 時間後) では設定濃度に対して 80~

98%、換水前（24 時間後）及びばく露終了時では設定濃度に対して 53～77%であった。

f) 96h-LC<sub>50</sub>

96h-LC<sub>50</sub>を表 7-11 に示す。

*p-n-NP* 及び *p-n-OP* のメダカに対する 96h-LC<sub>50</sub>は 0.020/0.073 mg/L (*p-n-OP* 95%信頼限界：0.011～0.099 mg/L)、0.041/0.053 mg/L (*p-n-OP* 95%信頼限界：0.022～0.095 mg/L)、0.069/0.026 mg/L (*p-n-OP* 95%信頼限界：0.0038～0.070)であった。これらの結果を *p-n-NP* 及び *p-n-OP* の毒性単位 (TU) に換算すると、0.23/0.66 (*p-n-OP* 95%信頼限界：0.10～0.90)、0.47/0.48 (*p-n-OP* 95%信頼限界：0.20～0.86)、0.78/0.24 (*p-n-OP* 95%信頼限界：0.035～0.64)であった。

g) 等効果線図の作成

*p-n-NP* の TU を X 軸、*p-n-OP* の TU を Y 軸とした等効果線図を図 7-3 に示す。プロットは  $Y = -X + 1.0$  の直線に近似しており、*p-n-NP* と *p-n-OP* は概ね相加的と示唆されたが、95 パーセント信頼限界の幅が大きく、明確に結論づけることはできなかった。

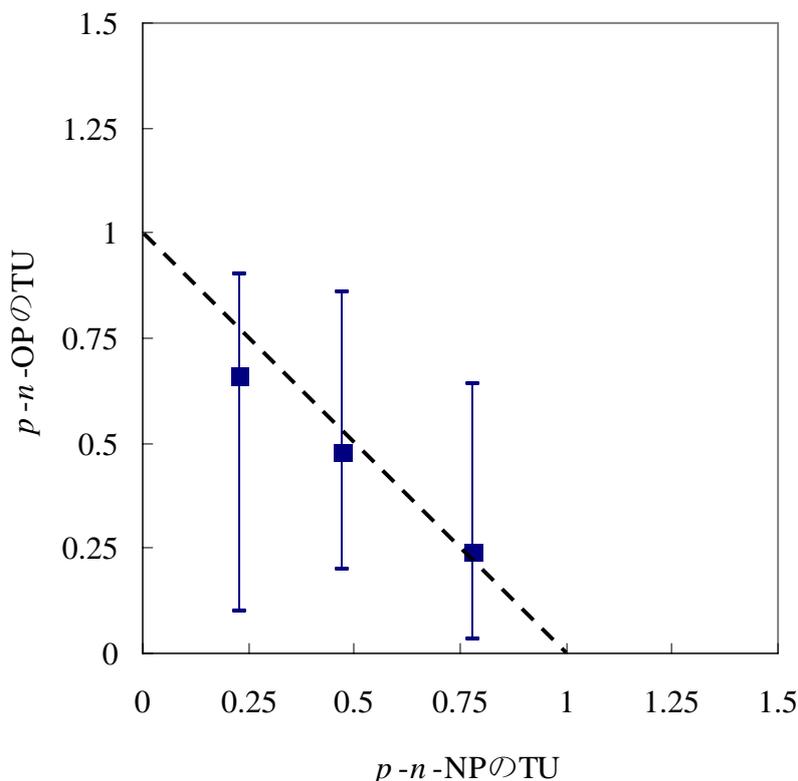


図 7-3 *p-n-NP* 及び *p-n-OP* 同時ばく露による 96h-LC<sub>50</sub> 値の等効果線図。図中のバーは 95 パーセント信頼限界を示す。

## 7.5. 結果の評価と課題

CA 法に基づく複合影響評価の妥当性を検討するため、*p-n-NP* 及び *p-n-OP* の同時ばく露による魚類急性毒性試験を実施した。96h-LC<sub>50</sub> 値の等効果線図を作成した結果、*p-n-NP* と *p-n-OP* は概ね相加的な相互作用が示唆されたが、95%信頼限界の幅が広く、明確に結論づけることはできなかった。

複合影響の有無を明確にするためには、次のような課題の検討が考えられる。複合影響評価をより高い精度で評価するため、系統の有無を含めた試験生物の選定、実験設計及び統計学的手法等のさらなる検討が挙げられる。また、CA 法の適用範囲の明確化に向けた検討（同一カテゴリ内で LogKow 等の物理化学的性状が異なる場合や、濃度－反応曲線の傾きが大きく異なる場合、あるいは異なるカテゴリの場合等）を行うことが考えられる。今回は致死をエンドポイントとした検討を行ったが、化学物質が環境中に存在する濃度を念頭に置き、より妥当と考えられるエンドポイントを用いた検討が必要と考えられる。さらに、フミン酸等の環境因子の変動が及ぼす影響に関しても考慮すべき必要があるか議論が必要である。

## (7 章関連情報)

表 7-2 *p-n*-NP 単独ばく露における累積死亡率

測定濃度 (mg/L)	累積死亡率 (%)				
	3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
対照区	0	0	0	0	0
0.046	0	0	0	0	0
0.059	0	0	0	0	20
0.085	0	0	0	0	30
0.11	0	0	0	40	80
0.17	0	0	20	90	100

表 7-3 *p-n*-NP 単独ばく露における試験液中の測定濃度

設定濃度 (mg/L)	測定濃度 (mg/L)				
	(設定濃度に対する測定濃度の割合 %)				
	開始時	24 時間	72 時間	終了時	幾何平均値
換水前		換水後			
対照区	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
0.081	0.067 (82)	0.029 (35)	0.071 (87)	0.034 (42)	0.046 (57)
0.10	0.079 (79)	0.043 (43)	0.084 (84)	0.042 (42)	0.059 (59)
0.14	0.13 (89)	0.053 (38)	0.12 (87)	0.065 (47)	0.085 (61)
0.18	0.15 (85)	0.078 (43)	0.15 (84)	0.094 (52)	0.11 (63)
0.23	0.21 (91)	0.11 (46)	0.20 (87)	0.19 (84)	0.17 (74)

n.d. : &lt;0.000175 mg/L

表 7-4 *p-n*-NP 単独ばく露における 96h-LC<sub>50</sub>

ばく露期間	LC <sub>50</sub> (mg/L)	95% 信頼限界 (mg/L) (濃度反応曲線の傾き)	LC <sub>50</sub> の算出に用いた 統計手法
96 時間	0.088	0.075 – 0.10 (7.4)	Probit 法

表 7-5 *p-n*-OP 単独ばく露における累積死亡率

測定濃度 (mg/L)	累積死亡率 (%)				
	3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
対照区	0	0	0	0	0
0.070	0	0	0	0	10
0.11	0	0	0	0	50
0.20	0	0	40	90	100
0.28	0	10	100	100	100
0.45	0	70	100	100	100

表 7-6 *p-n*-OP 単独ばく露における試験液中の測定濃度

設定濃度 (mg/L)	測定濃度 (mg/L) (設定濃度に対する測定濃度の割合 %)				
	開始時	24 時間	72 時間	終了時	幾何平均値
		換水前	換水後		
対照区	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	
0.12	0.096 (80)	0.056 (46)	0.092 (77)	0.048 (40)	0.070 (58)
0.18	0.13 (70)	0.078 (43)	0.14 (80)	0.093 (52)	0.11 (59)
0.27	0.24 (88)	0.14 (53)	0.22 (82)	0.21 (79)	0.20 (74)
0.40	0.36 (91)	0.22 (55)	-	-	0.28 (71)
0.60	0.57 (95)	0.36 (60)	-	-	0.45 (75)

n.d. : <0.0250 mg/L

- は全試験生物が死亡したため測定を行わなかったことを示す。

表 7-7 *p-n*-OP 単独ばく露における 96h-LC<sub>50</sub>

ばく露期間	LC <sub>50</sub> (mg/L)	95% 信頼限界 (mg/L) (濃度反応曲線の傾き)	LC <sub>50</sub> の算出に用いた 統計手法
96 時間	0.11	0.087 – 0.13 (7.9)	Probit 法

表 7-8 *p-n*-NP 及び *p-n*-OP の同時ばく露における累積死亡率

試験区	測定濃度 (mg/L)		累積死亡率 (%)				
	<i>p-n</i> -NP	<i>p-n</i> -OP	3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
1	対照区		0	0	0	0	0
2	0.020	0.059	0	0	0	0	40
3	0.020	0.10	0	0	0	40	60
4	0.020	0.13	0	0	10	70	90
5	0.041	0.030	0	0	0	0	20
6	0.041	0.063	0	0	0	20	70
7	0.041	0.098	0	0	10	50	70
8	0.069	0.012	0	0	0	10	30
9	0.069	0.032	0	0	0	20	50
10	0.069	0.063	0	0	10	50	80

表 7-9 *p-n*-NP 及び *p-n*-OP の同時ばく露における試験液中の *p-n*-NP 測定濃度

試験区	設定濃度 (mg/L)	測定濃度 (mg/L) (設定濃度に対する測定濃度の割合 %)					
		開始時	24 時間	72 時間	終了時	幾何 平均値	算術 平均値
			換水前	換水後			
1	対照区	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
2	0.035	0.026 (75)	0.013 (37)	0.033 (93)	0.013 (37)	0.020 (56)	0.020 (56)
3	0.035	0.028 (81)	0.013 (37)	0.029 (84)	0.019 (53)	0.021 (61)	
4	0.035	0.024 (70)	0.012 (35)	0.027 (77)	0.014 (40)	0.018 (52)	
5	0.070	0.057 (82)	0.029 (41)	0.052 (74)	0.026 (36)	0.038 (55)	0.041 (59)
6	0.070	0.059 (85)	0.033 (47)	0.054 (78)	0.033 (47)	0.043 (62)	
7	0.070	0.049 (70)	0.026 (37)	0.056 (80)	0.041 (59)	0.041 (59)	
8	0.11	0.091 (82)	0.052 (47)	0.090 (81)	0.053 (48)	0.069 (63)	0.069 (62)
9	0.11	0.091 (82)	0.046 (42)	0.092 (83)	0.052 (47)	0.067 (61)	
10	0.11	0.088 (80)	0.042 (39)	0.091 (83)	0.071 (65)	0.070 (64)	

n.d. : <0.000698 mg/L

表 7-10 *p-n*-NP 及び *p-n*-OP の同時ばく露における試験液中の *p-n*-OP 測定濃度

試験区	設定濃度 (mg/L)	測定濃度 (mg/L)					幾何平均値
		開始時	(設定濃度に対する測定濃度の割合 %)		終了時		
			24 時間 換水前	72 時間 換水後			
1	対照区	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
2	0.085	0.072 (85)	0.045 (53)	0.083 (98)	0.045 (53)	0.059 (70)	
3	0.13	0.12 (91)	0.072 (56)	0.12 (96)	0.095 (73)	0.10 (77)	
4	0.17	0.15 (87)	0.093 (55)	0.16 (93)	0.12 (69)	0.13 (74)	
5	0.043	0.039 (91)	0.024 (56)	0.038 (88)	0.023 (54)	0.030 (70)	
6	0.085	0.078 (91)	0.052 (61)	0.072 (85)	0.053 (62)	0.063 (74)	
7	0.13	0.10 (80)	0.072 (56)	0.12 (93)	0.10 (77)	0.098 (75)	
8	0.017	0.016 (91)	0.010 (60)	0.014 (84)	0.011 (62)	0.012 (73)	
9	0.043	0.040 (93)	0.024 (56)	0.040 (93)	0.26 (60)	0.032 (73)	
10	0.085	0.077 (90)	0.046 (54)	0.074 (87)	0.060 (71)	0.063 (74)	

n.d. : <0.000725 mg/L

表 7-11 *p-n-NP* 及び *p-n-OP* の同時ばく露における 96h-LC<sub>50</sub>

ばく露期間	LC <sub>50</sub> (mg/L)		95% 信頼限界 (mg/L) (濃度反応曲線の 傾き)	LC <sub>50</sub> の算出に用いた 統計手法
	<i>p-n-NP</i>	<i>p-n-OP</i>		
96 時間	0.020	0.073	0.011 – 0.099 (3.9)	Probit 法
	0.041	0.053	0.022 – 0.095 (2.8)	Probit 法
	0.069	0.026	0.0038 – 0.070 (1.8)	Probit 法

## 8. まとめと今後の課題

### 8.1. 本年度の事業の成果

本年度は、国内外の動向に関する情報を収集した上で、複合影響評価の概念整理に着手するとともに、評価対象物質のグルーピング、段階的評価、及び複数物質の同時ばく露による生態影響試験等について、試行的な検討を行った。

国内外の動向については、欧米において化学物質の複合影響評価の必要性に関する認識が共有されつつあり、横断的なガイドラインの策定が準備されていることや、一部の規制では既に評価が進められていることが明らかになった。

複合影響評価の概念については、複数物質の単一経路又は複数経路からのばく露による影響ととらえるものと整理し、関係する用語の整理を行ったが、このような整理は今回で完結できるものではなく、引き続き行う必要があると考えられた。

評価対象物質のグルーピングは、主として構造類似性に着目したカテゴリー化の考え方をもとに試行した。OECD カテゴリーの情報を活用することにより、効率よいグルーピングが可能であると考えられたが、その妥当性等についてさらに検討が必要と思われた。

WHO/IPCS の評価の枠組みをもとに、生態影響を対象として、初期段階の評価 (Tier 0 及び Tier 1) を試行した。入手可能な情報が限られる中での評価は容易ではなく、同枠組みの下での評価の進め方についてさらなる検討が必要であることが確認された。

魚類を用いた複合ばく露試験として、2つのアルキルフェノールを対象とする魚類急性毒性試験を実施した。相加的な相互作用を示すことが示唆されたが、明確に結論づけることはできなかった。化学物質が環境中で現実に存在する濃度レベルにおける複合ばく露を検討する必要性が指摘された。

### 8.2. 今後の課題

海外の取組みを見ると、欧米において化学物質の複合影響評価の必要性に関する認識が共有されつつあり、一部の規制の中では既に評価が進められてきている。わが国においても複合影響評価への対応の必要性について共通の認識を醸成することが重要である。

一方、複合影響評価に関する概念の整理は未だ十分でなく、今後欧米において策定されるガイドラインも参考にしながら、評価の方法について整理する必要がある。国内における複合影響評価の採用の可否を検討する際には、このような評価の方法について共通の考え方をまとめておくことが重要である。

このような必要性の下で、今後進めるべき検討課題を整理すると、以下のとおりとなる。

#### 8.2.1. 概念及び用語の整理

複合影響評価に関する考え方の共有化のため、概念及び用語の整理を引き続き進める必要がある。

### 8.2.2. 海外の動向の把握

わが国における複合影響評価に対する行政対応を検討する上で、海外の検討の状況をタイムリーに把握することが重要であるのみならず、海外において前提としている基本的な考え方、行政上の枠組みの詳細、規制の運用実態等は重要な情報である。このため、海外の動向の把握を継続的に進める必要がある。

### 8.2.3. 科学的な知見の集積

複合影響評価に関する科学的な知見を収集、整理する必要がある。24年度に調査した範囲では、各国・機関の複合影響評価は人健康影響の観点からのものがほとんどであり、生態影響に着目した評価事例は得られなかった。

本検討では、生態影響に関する知見の収集を優先して進めることが考えられる。生態影響について複合影響評価に関連する文献調査を行い、現時点で得られている知見を整理する。実施に当たっては、国際機関、欧米諸国における検討の成果を十分に活用する。

また、複合影響について試験を通じた知見の収集を行うため、複数の化学物質の同時ばく露を前提とする生態毒性試験の実施を検討する。対象とすべきエンドポイント、被験物質、試験方法等については、事前に十分な検討を行った上で妥当なものを選定する。

### 8.2.4. 複合影響評価の枠組みの構築

諸外国、国際機関等の検討の状況を参考にしつつ、環境リスク評価において複合影響評価を行うための枠組みの構築を進める。多数の化学物質の中から、複合影響評価の実施においては詳細に検討すべき物質群を絞り込むことが重要であり、WHO/IPCSが提案する段階的評価の枠組みが参考になると考えられる。

WHO/IPCSにより提案された枠組みでは評価の詳細が示されていないため、適用可能性、妥当性等について適宜確認しつつ構築を進める必要がある。複合影響評価の枠組みの試案を作成し、複合影響評価対象物質の絞り込みや段階的な評価について試行しながら検討を進める。

なお、環境リスク評価では、評価の第1段階としての問題の明確化(problem formulation)が重要であるので、複合影響評価のあり方について検討を行う際にもこれを念頭に置いた上で、必要となる情報(例;水圏環境の生態リスクにおいては、同一河川で検出される物質、用途や排出経路から同一環境中に存在することが予想される物質等)を考慮しつつ、評価すべき対象とする事象、評価対象物質の選定方法、評価の枠組みの構築等を進める必要がある。

### 8.2.5 複合影響評価ガイドランス(仮称)の作成

これらの検討を受け、環境行政の下での(広義の)環境リスク評価において参照すべき

ものとして、「複合影響評価ガイダンス」（仮称）をとりまとめることが考えられる。欧米において同様の文書の準備が進められているとの情報があるので、それらの成果を十分に活用して検討を進めることが重要である。

## 9. 略語集

略語	正式名	意味
BBDR	Biologically Based Dose-Response	生物学的用量-反応
BMD	Benchmark Dose	ベンチマーク用量
BOD	Biochemical oxygen demand	生物化学的酸素要求量
CA	Concentration addition	濃度相加
Cefic	European Chemical Industry Council	欧州化学工業連盟
CEPA	Canadian Environmental Protection Act	カナダ環境保護法
CERCLA	Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act	包括的環境対策・補償・責任法
CLP	Regulation on Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures	EU 分類、包装、表示に関する規則
EC	European Commission	欧州委員会
EC <sub>50</sub>	50% Effective Concentration	半数影響濃度
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals	欧州化学物質生態毒性および毒性センター
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	欧州疾病予防管理センター
ECHA	European Chemicals Agency	欧州化学品庁
EEA	European Environmental Agency	欧州環境庁
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FQPA	Food Quality Protection Act	食品品質保護法
HESI	Health and Environmental Sciences Institute	環境保健科学研究所
HI	Hazard Index	ハザードインデックス
HQ	Hazard Quotient	ハザード比
ILSI	International Life Sciences Institute	国際生命科学研究機構
IPCS	International Programme on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画
LC <sub>50</sub>	50% Lethal Concentration	半数致死濃度
MCR	Maximum Cumulative Ratio	最大累積比
MOA	Mode of Action	作用機序
MOE	Margin of Exposure	ばく露マージン
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準
NAS	National Academy of Sciences	米国科学アカデミー
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
NOEC	No Observed Effect Concentration	無影響濃度
NPDES	National Pollutant Discharge Elimination System	全国汚染物質排水削減制度

略 語	正 式 名	意 味
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development	経済協力開発機構
PBPK	Physiologically-Based Pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PEC	Predicted Environmental Concentration	予測環境中濃度
PNEC	Predicted No-Effect Concentration	予測無影響濃度
POD	Point of Departure	出発点
POPRC	Persistent Organic Pollutants Review Committee	POPs 検討専門家会合
PRTR	Pollutant Release and Transfer Register	化学物質排出移動量届出制度
RCR	Risk Characterisation Ratio	リスク判定比
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals	化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則
RPF	Relative Potency Factor	相対効力係数
SIAM/CoCAM	Screening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Meeting/Cooperative Chemicals Assessment Meeting	SIDS 初期評価会議／化学物質共同評価会議
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety	消費者安全科学委員会
SCHER	Scientific Committee on Health and Environmental Risks	健康と環境リスクに関する科学委員会
SCHENIFR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks	新興・新規の健康リスクに関する科学委員会
SDWA	Safe Drinking Water Act	安全飲料水法
TDI	Tolerable Daily Intake	耐容一日摂取量
TEF	Toxic Equivalency Factor	毒性等価係数
TEQ	Toxic Equivalency Quantity	毒性等量
TSCA	Toxic Substances Control Act	有害物質規制法
TSS	Total Suspended Solids	総懸濁固体量
TVOC	Total Volatile Organic Compounds	総揮発性有機化合物
TTC	Toxic Threshold Concentration	毒性学的懸念の閾値
UNEP	United Nations Environment Programme	国際連合環境計画
U.S.EPA	United States Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
UVCB	Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials	組成が不明または可変の、複雑な反応生成物または生物学的物質
VOC	Volatile Organic Compounds	揮発性有機化合物
WET	Whole Effluent Toxicity	全排水毒性
WFD	Water Framework Directive	水枠組み指令
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## 10. 参考文献

- Cefic (2012) COMBINATION EFFECTS OF CHEMICALS DECISION TREE  
([http://www.cefic.org/Documents/PolicyCentre/Identifying\\_and\\_assessing\\_chemical\\_combinations\\_of\\_concern\\_decision\\_tree\\_tool\\_explained.pdf](http://www.cefic.org/Documents/PolicyCentre/Identifying_and_assessing_chemical_combinations_of_concern_decision_tree_tool_explained.pdf))
- CEPA (2013) 水質環境ガイドライン (Canadian Water Quality Guidelines for the Protection of Aquatic Life) (<http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/default.asp?lang=En&n=E9DBBC31-1>)
- EC (2010) State of the Art Report on Mixture Toxicity  
([http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report\\_Mixture%20toxicity.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/pdf/report_Mixture%20toxicity.pdf))
- EC (2012) Communication from the Commission to the Council: The combination effects of chemicals Chemical mixtures  
(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52012DC0252:EN:NOT>)
- ECETOC (2011a) ECETIC Workshop Report No. 22  
Workshop on Combined Exposure to Chemicals 11-12 July 2011, Berlin
- ECETOC (2011b) Technical Report No. 111  
Development of Guidance for assessing the impact of mixtures of chemicals in the aquatic environment
- M.E. (Bette) Meek et. al., (2011) WHO/IPCS Framework.
- NAS (2009) Science and Decisions: Advancing Risk Assessment.  
([http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=12209](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12209))
- OECD (2012) QSAR Toolbox User manual Getting Started Version 2.0, October 2012.
- REGULATION (EC) No 1107/2009 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC  
(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32009R1107:EN:NOT>)
- REGULATION (EU) No 528/2012 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products  
(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:167:0001:0123:EN:PDF>)
- SCCS/SCHER/SCHENIFR (2012) Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures  
([http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/docs/scher\\_o\\_155.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf))
- UNEP (2011a) Case study on toxicological interactions of chlorinated paraffins (UNEP/POPS/POPRC.7/INF/15)
- UNEP (2011b) Case study on ecotoxicological issues related to high-volume persistent organic pollutants in environmental matrices on a long-range scale (UNEP/POPS/POPRC.7/INF/16)

- UNEP (2012) Report of the Persistent Organic Pollutants Review Committee on the work of its eighth meeting (UNEP/POPS/POPRC.8/16)  
(<http://chm.pops.int/Convention/POPsReviewCommittee/LatestMeeting/POPRC8/POPRC8ReportandDecisions/tabid/2950/Default.aspx>)
- U.S. EPA Risk Assessment Guidance for Superfund, Volume I - Human Health Evaluation Manual  
([http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/superfund\\_hh\\_characterization.htm](http://www.epa.gov/oswer/riskassessment/superfund_hh_characterization.htm))
- U.S. EPA (2000) Preliminary OP Cumulative Risk Assessment  
([http://www.epa.gov/opp00001/cumulative/pr\\_a\\_op\\_methods.htm](http://www.epa.gov/opp00001/cumulative/pr_a_op_methods.htm))
- U.S. EPA (2002a) Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals That Have a Common Mechanism of Toxicity  
(<http://www.epa.gov/scipoly/sap/meetings/2003/december11/cumulativeguidance2002.pdf>)
- U.S. EPA (2002b) Revised OP Cumulative Risk Assessment  
(<http://www.epa.gov/opp00001/cumulative/rra-op/>)
- U.S. EPA (2003) Framework for Cumulative Risk Assessment  
([http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/frmwrk\\_cum\\_risk\\_assmnt.pdf](http://www.epa.gov/raf/publications/pdfs/frmwrk_cum_risk_assmnt.pdf))
- U.S. EPA (2006) Organophosphorus Cumulative Risk Assessment – 2006 Update  
(<http://www.epa.gov/opp00001/cumulative/2006-op/index.htm>)
- U.S. EPA (2013) 水質クライテリア (National Recommended Water Quality Criteria; Aquatic Life Criteria).  
(<http://water.epa.gov/scitech/swguidance/standards/criteria/current/index.cfm>)
- WHO (2009) Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: A WHO/IPCS Framework  
(<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/workshopreportdocument7.pdf>)
- WHO OECD ILSI/HESI (2011) International Workshop on Risk Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals  
(<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/workshopreportonwhoecdilsihesiinternationalworkshoponriskassessmentofcombinedexposurestomultiplechemicals.htm>)
- 環境省 (2009) 中央環境審議会水環境部会 (第 19 回) (平成 21 年 2 月 26 日開催) 資料 6.  
環境省 (2013) 水生生物の保全に係る水質環境基準. (<http://www.env.go.jp/kijun/mizu.html>)

以上