

生態毒性に関する有害性情報の信頼性の確認方法について

はじめに

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下「化審法」という。）の改正により、平成 22 年度中に第二種監視化学物質及び第三種監視化学物質を対象に優先評価化学物質を指定するための評価（以下「スクリーニング評価」という。）を行い、さらに平成 23 年度以降に一般化学物質及び新規化学物質を対象にスクリーニング評価を実施する予定となっている。

スクリーニング評価に必要な有害性情報については、新規化学物質の場合は、これまで通り事業者が義務付けられている毒性試験の結果を三省合同審議会でも個別に審査した上で用いる予定となっている。一方、一般化学物質の場合は、事業者が事前の毒性試験の実施を義務付けていないこと、数が多く新規化学物質と同等の個別審査を行うことが困難であることなどから、有害性情報の信頼性の確認は、既存の知見を最大限活用し、新規化学物質の審査の基準に準拠して、効率的になされることが必要である。

本資料は、生態毒性に関するスクリーニング評価に用いる有害性情報（既存知見又は事業者から提出された知見）の信頼性の確認の考え方と具体的な作業手順をとりまとめたものである。本資料に基づき、まずは、平成 22 年度中に行う第三種監視化学物質について信頼性の確認を行う予定である。特に PRTR 対象物質から指定された第三種監視化学物質については、1 種類の栄養段階の生物種の有害性情報のみを用いて三省合同審議会に審査し、指定している場合があるため、そのような場合は、残る 2 種の栄養段階の生物種の有害性情報について本資料に基づき信頼性の確認を行う必要がある。その後、平成 23 年度以降に行う一般化学物質の生態毒性に関する有害性情報の信頼性の確認については、検討中の分解性情報や人健康に関する有害性情報の信頼性の確認との整合性を図り、必要があれば本資料を見直した上で、信頼性の確認を行う。

1. 生態毒性に関するスクリーニング評価に資する有害性情報の取り扱い原則

化審法の新規物質の審査における有害性情報の信頼性と大きく異なるものとする。

試験法は化審法試験法・OECD 試験法等（指定試験法：別紙 1）に準拠しており、生物種はこれら試験法での推奨種とし、エンドポイントは慢性毒性では無影響濃度（No Observed Effect Concentration : NOEC）、急性毒性については半数致死濃度（LC₅₀）と半数影響濃度（EC₅₀）とする。なお、慢性毒性での無影響濃度が得られない場合は、10% 影響濃度（EC₁₀）または最大許容濃度（Maximum Acceptable Toxicant Concentration : MATC）等を活用することができる。

有害性情報は、上記前提を踏まえて信頼性を確認し、「信頼性が高い（ランク 1）」、「信頼性がある（ランク 2）」、「信頼性が不十分（ランク 3）」、「信頼性が判断できない（ランク 4）」の 4 つのランクに分類する。

スクリーニング評価に資する有害性情報は、信頼性ランク「1」又は「2」に該当するものとする。

栄養段階ごとに、基本的には、まず、慢性毒性試験による毒性値を優先して用い、次に毒性分類が同じ場合は信頼性ランクの高い毒性値を、信頼性ランクが同じ場合は、より小さな毒性値を採用する。

栄養段階により毒性値の信頼性ランクが異なる場合においても、同等に扱うものとする。
上記の原則により難しい場合には、専門家により、その妥当性を判断する。

2．信頼性ランク

前項の考え方を踏まえ、「OECDのSIDSマニュアルでの信頼性の考え方」(参考1) 中央環境審議会 土壌農薬部会農薬小委員会における「水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定における公表データの利用のための信頼性評価の考え方について」(参考2)でのランク分類の目安を参考に、有害性情報の信頼性を以下の4ランクに区分する。

【ランク1 (信頼性が高い)】

- ・ 指定試験法を用いて、GLP (Good Laboratory Practice、優良試験所基準) に従って試験が実施されている。
- ・ 被験物質が 95%以上の純度である、又は被験物質に関する情報 (純度、成分等) が明記されており、含まれている不純物等の成分は毒性に影響しないと考えられる。

【ランク2 (信頼性がある)】

- ・ 指定試験法からの逸脱や不明な点が若干あるが、総合的に判断して信頼性がある。
- ・ 被験物質が 95%以上の純度である、又は被験物質に関する情報 (純度、成分等) が明記されており、含まれている不純物等の成分は毒性に影響しないと考えられる。

【ランク3 (信頼性が不十分)】

- ・ 試験方法は指定試験法からの逸脱が著しく、指定試験法への適合性が判断できない。
- ・ 被験物質に関する情報 (純度、成分等) が明記されているが、不純物が毒性値に影響している可能性が否定できない。

【ランク4 (信頼性が確認できない)】

- ・ 試験方法に不明な点が多く、指定試験法への適合性が判断できない。
- ・ 被験物質に関する情報 (純度、成分等) が明記されておらず、その妥当性が判断できない。

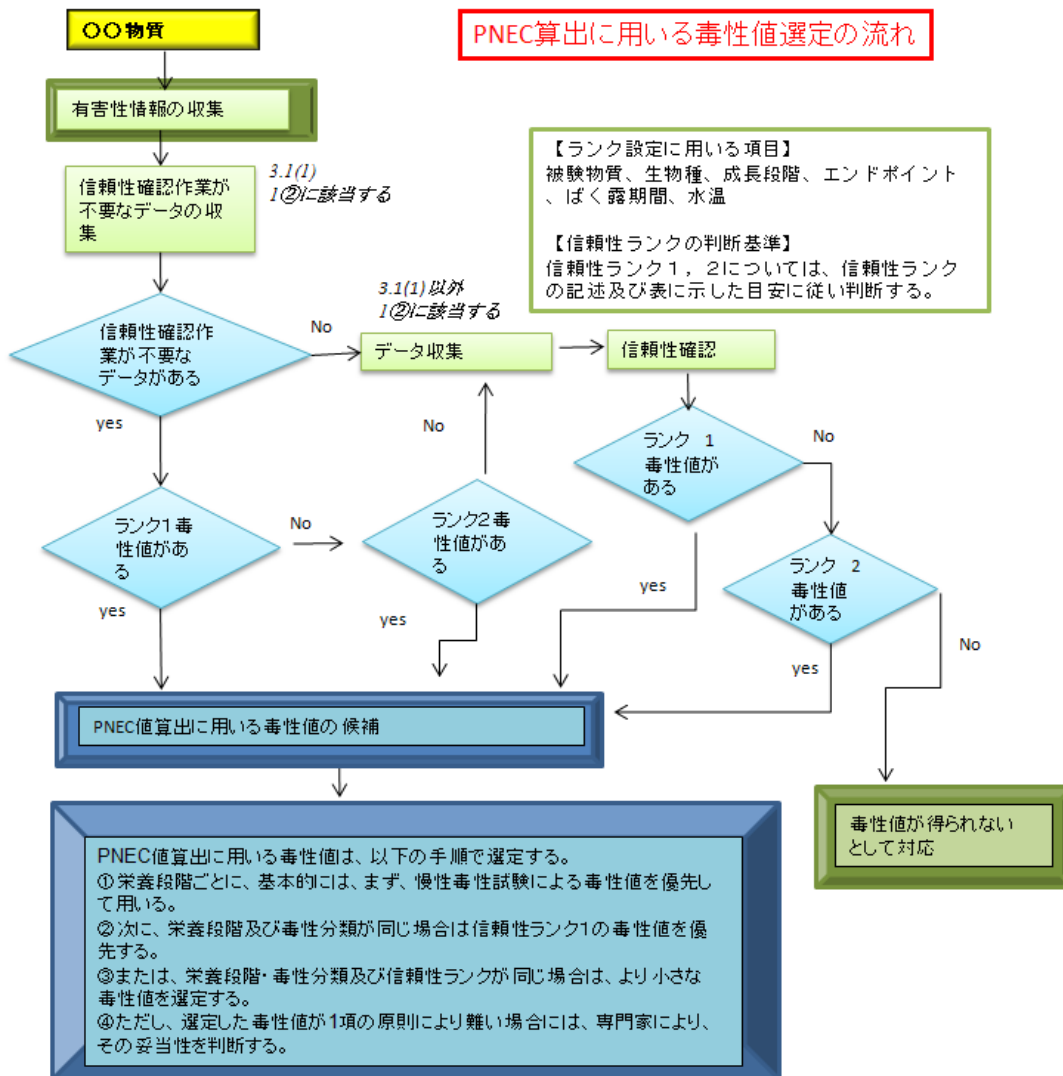
3．生態毒性に関する有害性情報の信頼性確認の具体的な手順

PNEC 算出に用いる毒性値を選定する流れは次ページの図に示す通りである。

対象物質の有害性情報は、まず、既に国内外の政府機関等により信頼性が確認され、改めて信頼性を確認する必要のないデータ (3.1(1)項) のうち、1項 に該当する情報を収集し、3.1(2)項の基準に当てはめ、信頼性ランクを設定する。その中で、信頼性ランク1又はランク2とされた毒性値は PNEC 値算出の毒性値の候補とする。信頼性ランク1及びランク2の毒性値が得

られない場合は、信頼性の確認を必要とする有害性情報として、3.1(1)項以外のデータ(3.2(1)項)のうち、1項に該当する情報を収集し、3.2(2)項の手順に従い信頼性ランクを設定し、信頼性ランク1又はランク2とされた毒性値はPNEC値算出の毒性値の候補とする。これらの作業を通して信頼性ランク1及びランク2に該当する毒性値が得られない場合は、「毒性値は得られない」として対応する。

上述の手順で得られた信頼性ランク1及びランク2の毒性値から、1項の原則に従いPNEC値算出に用いる毒性値を栄養段階毎に選定する。



3.1 信頼性の確認を必要としない有害性情報の収集範囲と信頼性ランクの設定

(1) 有害性情報の収集範囲

化審法において審査済みの有害性情報

環境省(庁)等、国が実施した生態影響試験結果のうち、既に毒性値の信頼性確認がされているもの(生態リスク初期評価での信頼性が確認済みの有害性情報等)

農薬取締法 水産動植物登録保留基準設定に用いられた有害性情報で、指定試験法の条件を満足するもの

米国環境保護庁(US EPA)Pesticide Ecotoxicity Database に登録された有害性情報(参考3)

経済協力開発機構(OECD)高生産量化学物質(HPVC)プロジェクト「SIDS」(Screening Information Data Set)に登録された有害性情報

欧州連合(EU)「IUCLID」(International Union Chemical Information)に登録された有害性情報

環境省 化学物質の環境リスク評価(生態リスク初期評価)で有害性情報の信頼性が評価された毒性値

EU リスク評価書で信頼性が評価された有害性情報

独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質の初期リスク評価書に採用された有害性情報

欧州産業界 ECETOC の水生生物毒性データベース(ECETOC Aquatic Toxicity: EAT)に登録された有害性情報

環境保健クライテリア(EHC)に採用された有害性情報

国際簡潔評価文書(CICAD)に採用された有害性情報

JAPAN チャレンジプログラムで取得された有害性情報

(2) 信頼性ランクの設定

下記の情報に基づくものは、個々の有害性情報を検討することなく、対応する信頼性ランクを設定する。なお、同じ有害性情報で、知見により信頼性ランクが異なる場合は、信頼性ランクの大きな値(信頼性が低いランク)を採用するが、信頼性ランク4(信頼性が確認できない)については、他の信頼性ランクを用いる。

【ランク1(信頼性が高い)】

化審法において審査済みの有害性情報

環境省(庁)等、国が実施した生態影響試験結果のうち、生態リスク初期評価において有害性情報の信頼性が「A」、又は専門家により信頼性が新規化学物質の審査におけるものと同等であると判断された有害性情報

農薬取締法：水産動植物登録保留基準設定に用いられた有害性情報のうち、界面活性作

用のある分散剤を化審法試験法に規定する濃度以上に用いておらず、かつ、水溶解限度以下の有害性情報

US EPA Pesticide Ecotoxicity Database：カテゴリーが「C(Core)」に該当する有害性情報のうち、化審法試験法と同等の試験により得られた有害性情報

OECD「SIDS」:「Reliability」が「1」とされ、かつ試験がGLPに従って実施された有害性情報のうち、化審法試験法と同等の試験により得られた有害性情報

JAPAN チャレンジプログラムで取得された有害性情報のうち、試験がGLPに従って実施された有害性情報

【ランク2（信頼性がある）】

環境省（庁）等、国が実施した生態影響試験結果のうち、生態リスク初期評価において有害性情報の信頼性が「B」と判断された有害性情報

US EPA Pesticide Ecotoxicity Database：カテゴリーが「S(Supplemental)」

EU「IUCLID」:「Reliability」が「1」又は「2」

OECD「SIDS」:「Reliability」が「1」（ランク1のものを除く。）又は「2」

環境省 化学物質の環境リスク評価(生態リスク初期評価):有害性情報の信頼性が「A」または「B」

EU リスク評価書において「Valid」とされた有害性情報

独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質の初期リスク評価書に採用された有害性情報

欧州産業界 ECETOC の水生生物毒性データベース（ECETOC Aquatic Toxicity：EAT）に採用された有害性情報

環境保健クライテリア（EHC）に採用された有害性情報

国際簡潔評価文書（CICAD）に採用された有害性情報

JAPAN チャレンジプログラムで取得された有害性情報のうち、試験がGLPに従って実施されなかった有害性情報

【ランク3（信頼性が不十分）】

環境省（庁）等、国が実施した生態影響試験結果のうち、生態リスク初期評価において有害性情報の信頼性が「C」と判断された有害性情報

US EPA Pesticide Ecotoxicity Database：カテゴリーが「IN(Invalid)」

EU「IUCLID」:「Reliability」が「3」

OECD「SIDS」:「Reliability」が「3」

環境省 化学物質の環境リスク評価(生態リスク初期評価):有害性情報の信頼性が「C」

EU リスク評価書において「Invalid」とされた有害性情報

【ランク4（信頼性が確認できない）】

EU「IUCLID」：「Reliability」が「4」

OECD「SIDS」：「Reliability」が「4」

環境省 化学物質の環境リスク評価(生態リスク初期評価)：有害性情報の信頼性が「D」

3.2 信頼性の確認を必要とする有害性情報の収集範囲と信頼性ランクの設定

(1) 有害性情報の収集範囲

有害性情報の信頼性を確認する学术论文等の範囲を以下に示した。ただし、既に信頼性が低いと評価された有害性情報は用いない。

国内外の政府機関等で生態影響試験が実施されているが、信頼性に関する確認がされていない

- ・ 環境省生態影響試験事業で信頼性の確認がされていない有害性情報
- ・ 濃縮度試験予備試験での有害性情報
- ・ 既存点検で審査が実施されていない有害性情報

国内外の政府機関等から有害性情報は公表されているが、信頼性に関する確認がされていない又は確認されているか不明

- ・ カナダ環境省/保健省 Assessment Report Environment Canada： Priority Substance Assessment Reports（優先物質評価報告書）
- ・ Australia NICNAS Priority Existing Chemical Assessment Reports
- ・ WHO/FAO Pesticide Data Sheets（PDSs）

以下の生態毒性データベース等から得られる学术论文等での有害性情報。

- ・ US EPA 生態毒性データベース「AQUIRE」（AQUatic toxicity Information RETrieval）
- ・ OECD QSAR Toolbox に含まれる生態毒性データベース（Aquatic OASIS）

事業者から提出された有害性情報（実測又は学术论文等の有害性情報）

(2) 信頼性ランクの設定

【ランク設定に用いる項目】

GLPに従って試験が実施されている有害性情報は、試験法が妥当であるかを検討する。その他の文献の信頼性ランクの設定には、GLP適合試験のような詳細データの入手が困難と考えられることから、主に被験物質の純度、生物種、成長段階、エンドポイント、暴露期間、水温等の条件を用いて信頼性ランクを判定する。

【信頼性ランクの判断基準】

信頼性ランク1及び2については、信頼性ランクの記述及び表1及び表2に示した目安に

従い判断する。

表1 信頼性ランク1, 2の目安(慢性毒性値)

信頼性ランク	項目/生物	魚類	ミジンコ類	藻類
ランク1及び2	試験生物	OECD TG210の推奨種 (ニジマス、ファットヘッドミノー、ゼブラフィッシュ、メダカ)	OECD TG 211の推奨種 オオミジンコ	化審法 TG 又は OECD TG での推奨種 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> : <i>Desmodesmus subspicatus</i> <i>Navicula pelliculosa</i> <i>Anabaena flos-aquae 1</i> <i>Synechococcus leopoliensis</i> <i>Chlorella vulgaris</i> (OECD TG201,1984)
ランク1 (化審法 TG 及び OECD TG)	成長段階	受精後の胚(胚盤の分割が始まる前あるいはそれに近い段階)から、対照区の全ての魚体が摂餌を開始するまで	幼体(24時間齢未満で第2世代以降)	指数増殖期が維持されていること
	エンドポイント	以下の事項に対する無影響濃度 累積死亡率、試験終了時の健康な魚体数、ふ化の開始と終了の時間、ふ化数、生存魚体の体長と体重、形態異常の魚体数、異常な行動をした魚体数	繁殖に対する無影響濃度 親ミジンコ1頭当たりから生まれた生存幼体数又は親の死亡が20%を超える濃度	生長阻害に対する無影響濃度
	暴露期間	ニジマス: 対照群の摂餌開始より2週間後(又はふ化後60日) ファットヘッドミノー: 試験開始から32日(又はふ化後28日) ゼブラフィッシュ: ふ化後30日 ヒメダカ: ふ化後30日	21日間	原則として72時間
	試験環境(水温)	ニジマス: 胚 10±2、仔稚魚 12±2 ファットヘッドミノー: 25±2 ゼブラフィッシュ: 25±2 ヒメダカ: 胚 24±1、仔稚魚 23±2	18~22 変動は±2 以内	21~24 変動は±2 以内

信頼性ランク	項目 / 生物	魚類	ミジンコ類	藻類
ランク 2	成長段階	胚から稚魚まで	幼体 (24 時間齢未満で第 2 世代以降)	指数増殖期が維持されていること
	エンドポイント	以下の事項に対する無影響濃度 累積死亡率、試験終了時の健康な魚体数、ふ化の開始と終了の時間、ふ化数、生存魚体の体長と体重、形態異常の魚体数、異常な行動をした魚体数	繁殖に対する無影響濃度 親ミジンコ 1 頭当たりから生まれた生存幼体数又は親の死亡が 20% を超える濃度	生長阻害に対する無影響濃度
	ばく露期間	胚から稚魚まで成長する期間	21 日間	化審法テストガイドラインで定められた期間から ± 24 時間以内 藻類：48 ~ 96 時間
	試験環境 (水温)	慢性毒性試験と急性毒性試験での水温範囲 ニジマス：10 ~ 15 ファットヘッドミノール：21 ~ 25 ゼブラフィッシュ：21 ~ 25 ヒメダカ：21 ~ 25	18 ~ 22 変動は ± 2 以内	設定温度が化審法テストガイドラインで定められた温度範囲から 3 以内の水温である 18 ~ 27

表 2 信頼性ランク 1, 2 の目安 (急性毒性値)

信頼性ランク	項目 / 生物	魚類	ミジンコ類	藻類
ランク 1 及び 2	試験生物	化審法 TG 及び OECD TG での推奨種		
ランク 1 (化審法 TG)	成長段階	ゼブラフィッシュ：2.0 ± 1.0cm ファットヘッドミノール：2.0 ± 1.0cm コイ：4.0 ± 2.0cm ヒメダカ：2.3 ± 1.2cm グッピー：2.0 ± 1.0cm	幼体：24 時間齢未満	指数増殖期が維持されていること

信頼性ランク	項目 / 生物	魚類	ミジンコ類	藻類
		ブルーギル：2.0±1.0cm ニジマス：5.0±1.0cm		
	エンドポイント	半数致死濃度	遊泳阻害に対する半数影響濃度	生長阻害に対する半数影響濃度
	暴露期間	96 時間	48 時間	原則として 72 時間
	試験環境（水温）	ゼブラフィッシュ：21～25 ファットヘッドミノー：21～25 コイ：20～24 ヒメダカ：21～25 グッピー：21～25 ブルーギル：21～25 ニジマス：13～17 変動は±2 以内	18～22 変動は±1 以内	21～24 変動は±2 以内
ランク 1 (OECD TG)	成長段階	ゼブラフィッシュ：2.0±1.0cm ファットヘッドミノー：2.0±1.0cm コイ：3.0±1.0cm ヒメダカ：2.0±1.0cm グッピー：2.0±1.0cm ブルーギル：2.0±1.0cm ニジマス：5.0±1.0cm	幼体：24 時間齢未満	例えば、 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> : 5 × 10 ³ ~ 10 ⁴ cells/mL
	エンドポイント	半数致死濃度	遊泳阻害に対する半数影響濃度	生長阻害に対する半数影響濃度
	暴露期間	96 時間	48 時間	原則として 72 時間
	試験環境（水温）	ゼブラフィッシュ：21～25 ファットヘッドミノー：21～25 コイ：20～24 ヒメダカ：21～25 グッピー：21～25 ブルーギル：21～25 ニジマス：13～17	18～22	21～24
ランク 2	成長段階	化審法・OECD テストガイドラインで	幼体：生後 24 時間齢以内	

信頼性ランク	項目 / 生物	魚類	ミジンコ類	藻類
		定められた試験魚の全長の中央値の 1 / 2 ~ 2 倍の範囲 ゼブラフィッシュ：1.0 ~ 4.0cm ファットヘッドミノー：1.0 ~ 4.0cm コイ：1.5 ~ 8.0cm ヒメダカ：1.0 ~ 4.6cm グッピー：1.0 ~ 4.0cm ブルーギル：1.0 ~ 4.0 c m ニジマス：2.5 ~ 10 c m		
	エンドポイント	半数致死濃度	遊泳阻害に対する半数影響濃度又は半数致死濃度	生長阻害に対する半数影響濃度
	ばく露期間	化審法テストガイドラインで定められた期間から ± 24 時間以内 魚類：72 ~ 120 時間	化審法テストガイドラインで定められた期間から ± 24 時間以内 ミジンコ：24 ~ 72 時間	化審法テストガイドラインで定められた期間から ± 24 時間以内 藻類：48 ~ 96 時間
	試験環境（水温）	設定温度が化審法テストガイドラインで定められた温度範囲から 3 以内の水温である ゼブラフィッシュ：18 ~ 28 ファットヘッドミノー：18 ~ 28 コイ：17 ~ 27 ヒメダカ：18 ~ 28 グッピー：18 ~ 28 ブルーギル：18 ~ 28 ニジマス：10 ~ 20	設定温度が化審法テストガイドラインで定められた温度範囲から 3 以内の水温である 15 ~ 25	設定温度が化審法テストガイドラインで定められた温度範囲から 3 以内の水温である 18 ~ 27

別紙 1 化審法試験法に相当する試験法（指定試験法）

（ 1 ） 経済協力開発機構（ Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD ）

1. OECD 201 : Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test
2. OECD 202 : Daphnia sp., Acute Immobilisation Test
3. OECD 203 : Fish, Acute Toxicity Test
4. OECD 210 : Fish, Early-life Stage toxicity Test
5. OECD 211 : Daphnia magna Reproduction Test

（ 2 ） 国際標準化機構（ International Organization for Standardization, ISO ）

6. ISO 6341 : Water quality - Determination of the inhibition of the mobility of *Daphnia magna* Straus (*Cladocera, Crustacea*) - Acute toxicity test
7. ISO 7346 : Water quality -- Determination of the acute lethal toxicity of substances to a freshwater fish [*Brachydanio rerio* Hamilton-Buchanan (Teleostei, Cyprinidae)]
8. ISO 8692 : Water quality - Freshwater algal growth inhibition test with unicellular green algae
9. ISO 10706 : Water quality - Determination of long term toxicity of substances to *Daphnia magna* Straus (*Cladocera, Crustacea*)
10. ISO 12890 : Water quality - Determination of toxicity to embryos and larvae of freshwater fish - Semi-static method

（ 3 ） 農薬取締法 　ただし、助剤の使用については留意する。

11. 魚類急性毒性試験
12. ミジンコ類急性遊泳阻害試験
13. ミジンコ類繁殖試験
14. 藻類生長阻害試験

OECD の SIDS マニュアルでの信頼性の考え方

Klimisch Code は、OECD の高生産量化学物質 (HPV) 点検プログラムや REACH における危険有害性データの信頼性の評価で採用されている。Klimisch *et al.* (1997) が開発した試験の信頼性分類に用いるためのスコアで、4 段階 (1. 信頼性有り (without restriction)、2. 信頼性有り (with restriction)、3. 信頼性なし、4. 分類(評価)不能) の区分がある。

スコア1 = 信頼性あり (無制限)

「全般的に妥当および/または国際的に受け入れられているテストガイドラインに従って生成された (できればGLP (Good Laboratory Practice、優良試験所基準) に従って実施されていることが望ましい) 試験またはデータ。または記載されている試験パラメータが特定の (国内) テストガイドラインに基づいている、または記載されている全パラメータがガイドライン試験法と密接に関連しているまたは同等である試験またはデータ。」

スコア2 = 信頼性あり (制限付き)

「記載されている試験パラメータは特定のテストガイドラインに完全には準拠していないが、当該データを受け入れるには十分である、或いはテストガイドラインに含めることはできないが詳細に記載されており科学的に容認できる調査結果が記載されている (殆どの場合、GLPに準拠して実施されていない) 試験またはデータ。」

スコア3 = 信頼性なし

「測定系と被験物質の間に干渉があった、または当該暴露に関して妥当性のない生物 / 試験系が使用された (例えば、生理学的でない投与経路)、或いは受け入れられない方法に従って実施または生成され、その記載が評価に十分ではなく、専門家が判断する上でも説得力がない試験またはデータ。」

スコア4 = 分類 (評価) 不能

「実験の詳細が十分に示されておらず、短い要約または二次文献 (書籍、レビュー等) に羅列されているだけの試験またはデータ。」

Klimisch, H.J., Andreae, E., Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data., Reg. Toxicol. Pharm. 25, 1-5.

- 1 = reliable without restrictions: “studies or data...generated according to generally valid and/or internationally accepted testing guidelines (preferably performed according to GLP) or in which the test parameters documented are based on a specific (national) testing guideline...or in which all parameters described are closely related/comparable to a guideline method.”
- 2 = reliable with restrictions: “studies or data...(mostly not performed according to GLP), in which the test parameters documented do not totally comply with the specific testing guideline, but are sufficient to accept the data or in which investigations are described which cannot be subsumed under a testing guideline, but which are nevertheless well documented and scientifically acceptable.”
- 3 = not reliable: “studies or data...in which there were interferences between the measuring system and the test substance or in which organisms/test systems were used which are not relevant in relation to the exposure (e.g., unphysiologic pathways of application) or which were carried out or generated

according to a method which is not acceptable, the documentation of which is not sufficient for assessment and which is not convincing for an expert judgment.”

4 = not assignable: “studies or data...which do not give sufficient experimental details and which are only listed in short abstracts or secondary literature (books, reviews, etc.).”

水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定における公表データの利用 のための信頼性評価の考え方について

水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定にあたっては、「平成16年度水産動植物登録保留基準設定検討会」報告(平成17年5月)において、農薬の水生生物に対する毒性に係る公表データを収集し、当該データの農薬テストガイドラインへの適合状況等を確認の上、専門家が使用可能と判断したものについては、登録保留基準値の策定に用いることとされた。

これを受け、登録保留基準値の設定にあたり、環境省において公表データを収集し、水産動植物登録保留基準設定検討会及び中央環境審議会土壤農薬部会農薬小委員会において農薬テストガイドラインへの適合状況等を評価して利用可能と判断されたものは、基準値の設定に利用してきた。

環境省においては、今般、これまでの基準値設定の経験を踏まえ、公表データの利用のための信頼性評価の考え方を別添のとおり整理した。

公表データの利用のための信頼性評価の考え方

1. 基本的な考え方

毒性データは、その試験方法がテストガイドラインに完全に適合していない場合でも、その逸脱が試験の信頼性に影響しないと判断できるものは、基準設定に利用することが可能と考えられる。

一方で、同一種類の試験(同一の生物種、試験方法の試験)について、申請者から提出された試験結果、公表データなど、複数の毒性データが信頼性があると評価される場合がありうるが、テストガイドラインへの適合性、被験物質の純度等の観点から、その信頼性の程度に差がある場合もある。このような場合には、同一種類の試験である複数の毒性データの中から、より信頼性が高いものを基準値設定に用いることとする。

2. 具体的な信頼性評価の考え方

信頼性については、テストガイドラインへの適合性、被験物質の純度等の観点から、以下の基本的な考え方に基づき段階的評価を行う。

信頼性ランク1(信頼性が極めて高い)

- ①試験方法は農業取締法テストガイドライン又はOECDテストガイドライン(以下「テストガイドライン」という。)に適合している
- ②被験物質は、申請者の原体と同一であるか、純度が申請者の原体より高く、かつ、異性体比率がほぼ同じもの。

信頼性ランク2(信頼性がある)

- ①試験方法はテストガイドラインからの逸脱や不明な点が若干あるが、総合的に判断して信頼性がある
- ②被験物質は、純度、異性体比率が申請者の原体と比較して、大きく異ならない

信頼性ランク3(信頼性が不十分)

- ①試験方法はテストガイドラインからの逸脱が著しく、信頼性が不十分である
- ②被験物質は、純度、異性体比率が申請者の原体と比較して、大きく異なる

信頼性ランク4(信頼性が確認できない)

- ①試験方法は不明な点が多く、テストガイドラインへの適合性が判断できない
- ②被験物質は、純度、異性体比率が不明である

信頼性評価の結果、信頼性ランク1及び2のデータは、基準値設定に利用可能とする。

また、同一種類の試験(同一の生物種、試験方法の試験)について、申請者から提出された試験結果、公表データなど、複数の毒性データが信頼性ランク1又は2と評価された場合

は、信頼性ランク1の毒性データを優先して基準値設定に利用するものとする。信頼性ランクが同一の場合は、毒性値の小さいデータを優先して基準値設定に利用するものとする。

標準試験、各種の追加試験については、それぞれ別種類の試験として、基準設定に用いるデータを選定することとする。

3. 信頼性ランク1、2に分類するための考え方

毒性データが信頼性ランク1、2へ該当するか否かの分類について、当面、以下の目安に基づき環境省事務局においてスクリーニングした上で、水産動植物登録保留基準設定検討会及び中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会において総合判断することとする。この目安については、判断事例の積み重ねにより適宜見直しを行うものとする。

(1) 被験物質の同一性に関する目安

信頼性ランク1: 純度及び異性体比率が申請者原体の規格値に適合している

(注: 申請者原体の純度や異性体比率については、規格値と通常値があり、ここでは規格値を用いることとする。)

信頼性ランク2: 次の①及び②を満たすこと

① 純度が申請者原体の規格値の下限の9割以上である

② 異性体比率については、申請者原体の規格値と比較して10%より大きく異なること(ただし、異性体間での毒性の違いが大きくないことを示す知見がある場合には、異性体比率が規格値と比較して10%より大きく異なるデータも採用する)

(例: 申請者原体の純度の規格値が95%以上なら、 $95 \times 0.9 = 85.5\%$ 以上なら該当、申請者原体の異性体比率の規格値が、35:65～50:50なら、25:75～60:40なら該当。)

(2) テストガイドラインへの適合性に関する目安

信頼性ランク1: 試験方法はテストガイドラインに適合している。GLPに適合して実施されていることが望ましい。

信頼性ランク2: 試験方法はテストガイドラインからの逸脱や不明な点が若干あるが、総合的に判断して信頼性がある。

信頼性ランク2に該当する可能性のある毒性データをスクリーニングするためのテストガイドラインの個別項目毎の目安は別表のとおり。

4. 信頼性評価の実施による基準値設定の例

(1) ケース1

以下のような毒性データが得られた場合

データA(ヒメダカ急性毒性試験、申請者データ、信頼性ランク1、 $LC50 = 10 \mu g/L$)

データB(ヒメダカ急性毒性試験、公表データ、信頼性ランク2、 $LC50 = 5 \mu g/L$)

→ ヒメダカについては、毒性値はデータBのほうが小さいが信頼性ランク2であるので、信頼性ランク1のデータAを採用することとする。結果として、

$$\text{AECf} = \text{データA} / \text{UF}$$

(2) ケース2

以下のような毒性データが得られた場合

データA(コイ急性毒性試験、申請者データ、信頼性ランク1、LC50 = 10 μ g/L)

データB(ヒメダカ急性毒性試験、公表データ、信頼性ランク2、LC50 = 5 μ g/L)

→ ヒメダカについては、信頼性ランク2のデータしかないのを採用する。結果として、

$$\text{AECf} = \text{Min(データA, データB)} / \text{UF}$$

(3) ケース3

以下のような毒性データが得られた場合

データA(コイ急性毒性試験、申請者データ、信頼性ランク1、LC50 = 10 μ g/L)

データB(ヒメダカ急性毒性試験、公表データ、信頼性ランク1、LC50 = 10 μ g/L)

データC(ヒメダカ急性毒性試験、公表データ、信頼性ランク1、LC50 = 8 μ g/L)

データD(ヒメダカ急性毒性試験、公表データ、信頼性ランク2、LC50 = 5 μ g/L)

データE(ヒメダカふ化仔魚毒性試験、公表データ、信頼性ランク2、LC50 = 3 μ g/L)

データF(ニジマス急性毒性試験、公表データ、信頼性ランク2、LC50 = 2 μ g/L)

→ ヒメダカ急性毒性試験については、信頼性ランク1のデータを優先するが、信頼性ランク1のデータ2つのうち、毒性値が小さいデータCを採用することとする。

次いで、ヒメダカについては、異なる生長段階の試験であるヒメダカふ化仔魚毒性試験の信頼性ランク2のデータEがある。魚類の異なる生長段階の試験については、小さい方の毒性値を採用することとしており、データCとデータEを比較して、データEを採用することとする。

ヒメダカ以外の種については、コイについて信頼性ランク1のデータA、ニジマスについて信頼性ランク2のデータFが存在することから、これらを採用し、先ほどのデータEと合わせて、

$$\text{AECf} = \text{Min(データA, データE, データF)} / \text{UF}$$

(別表)

信頼性ランク2に該当する可能性のある毒性データをスクリーニングするための目安

生物	項目	目安	農業TGの規定	OECD-TGの規定
成長段階 (試験魚の全長)	密度	テストガイドラインで定められた試験魚の全長の中央値の1/2~2倍の範囲	コイ:4.0±2.0cm ヒメダカ:2.3±1.2cm ブルーギル:2.0±1.0cm ニジマス:5.0±1.0cm グッピー:2.0±1.0cm ゼブラダニオ:2.0±1.0cm フアットヘッドミノ:2.0±1.0cm	コイ:3.0±1.0cm ヒメダカ:2.0±1.0cm ブルーギル:2.0±1.0cm ニジマス:5.0±1.0cm グッピー:2.0±1.0cm ゼブラダニオ:2.0±1.0cm フアットヘッドミノ:2.0±1.0cm
	暴露期間	テストガイドラインで定められた期間から±24時間以内 魚類:72~120時間	1g未満/L(流水式であれば、それ以上も可) 魚類:96時間	1g未満/L(流水式であれば、それ以上も可) 魚類:96時間
試験環境(水温)	濃度設定(公比)	設定温度がテストガイドラインで定められた温度範囲から3℃以内の水温である コイ:17~27℃ ヒメダカ:18~28℃ ブルーギル:18~28℃ ニジマス:10~20℃ グッピー:18~28℃ ゼブラダニオ:18~28℃ フアットヘッドミノ:18~28℃	コイ:20~24℃ ヒメダカ:21~25℃ ブルーギル:21~25℃ ニジマス:13~17℃ グッピー:21~25℃ ゼブラダニオ:21~25℃ フアットヘッドミノ:21~25℃	コイ:20~24℃ ヒメダカ:21~25℃ ブルーギル:21~25℃ ニジマス:13~17℃ グッピー:21~25℃ ゼブラダニオ:21~25℃ フアットヘッドミノ:21~25℃
	濃度の安定性(分析)	Dose-Responseの状況をみてケースバイケース ①終了時実測値を用いて結果を算出している ②濃度が維持できる物質については、設定値での算出可能 内挿により求められた毒性値であること。その他、反応曲線をみて判断	公比は2.2を超えないことが望ましい	公比は2.2を超えないことが望ましい。 少なくとも設定濃度の80%を維持すべき。濃度変化が20%を超える場合は実測値で結果算出。
Dose-Response				

成長段階	幼体: 生後24時間令以内 成体: 暴露期間中に産仔することがない成長段階であること	幼体: 24時間令以内 成体: 7日齢	幼体: 24時間令未満
密度	幼体: 1頭未満/2mL、成体: 1頭未満/4mL	1頭未満/5mL	1頭未満/2mL
エンドポイント	死亡も含める	遊泳阻害	遊泳阻害
暴露期間	テストガイドラインで定められた期間から±24時間以内 ミジンコ: 24 ~ 72時間	ミジンコ: 48時間	ミジンコ: 48時間
試験環境(水温)	設定温度がテストガイドラインで定められた温度範囲から3°C以内の水温である ミジンコ: 15 ~ 25°C	ミジンコ: 20°C	ミジンコ: 18 ~ 22°C
濃度設定(公比)	魚類と同様	魚類と同様	魚類と同様
濃度の安定性(分析)	魚類と同様	魚類と同様	濃度変化が20%を超える場合は実測値で結果算出。
Dose-Response	魚類と同様		
暴露期間	テストガイドラインで定められた期間から±24時間以内 藻類: 48 ~ 96時間	藻類: 72時間	藻類: 72時間
試験環境(水温)	設定温度がテストガイドラインで定められた温度範囲から3°C以内の水温である 藻類: 18 ~ 27°C	藻類: 21 ~ 24°C	藻類: 21 ~ 24°C
濃度設定(公比)	魚類と同様	公比は3.2を超えないことが望ましい	公比は3.2を超えないことが望ましい
濃度の安定性(分析)	魚類と同様	被験物質濃度を暴露開始時、終了時に測定。暴露開始時の濃度は設定濃度の80%以上であることが望ましい。	濃度変化が20%を超える場合は実測値で結果算出。
Dose-Response	魚類と同様		

(注)この「信頼性ランク2」に該当する可能性のある毒性データをスクリーニングするための目安は、あくまでも環境省事務局が公表データのなかから、若干のテストガイドラインからの逸脱があるデータも含めてスクリーニングするためのものであり、個々の公表データの信頼性があるかどうかについては、最終的には、水産動植物登録保留基準設定検討会及び中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会において総合判断することとする。

米国環境保護庁 Pesticide Ecotoxicity Database のカテゴリー

- 「C (Core)」: このカテゴリーに含まれる知見は、現在の FIFRA ガイドラインの基本的な必要条件を満たしており、農薬登録に係るリスク評価に用いることができる。
- 「S (Supplemental)」: このカテゴリーに含まれる知見は科学的には適切である。しかし、推奨されたプロトコルからは大幅に逸脱した条件下で試験が行われており、結果はガイドラインの必要条件を満たさない。ただし、この情報はリスク評価を行う際に役立つかもしれない。
- 「IN (Invalid)」: この結果は有効な情報を提供しているとは言えず、科学的に十分でない可能性がある。また、推奨された試験法と著しく異なる条件下で行われ、リスク評価にも有効なデータとは言えない。さらに被験物質の純度等が明確でなく、試験結果は用いることができないとして分類されるかもしれない。