

化審法リスク評価における 生分解性評価のための Weight of Evidence の実施マニュアル

令和7年1月

厚生労働省・経済産業省・環境省

目次

I. はじめに	1
I.1. 本マニュアルの位置付け	1
I.1.1. 序文	1
I.1.2. Weight of Evidence に関連する用語・定義	1
I.1.3. 本マニュアルの対象	3
I.2. 本マニュアルにおける評価の流れ	6
II. 化審法における分解性評価の目的	7
III. 情報収集	8
III.1. 評価に利用できる情報の種類	8
III.2. 実測データ等に関する文献データベースによる情報収集	10
III.2.1. キーワード検索	11
III.3. 類推あるいは予測による情報収集	13
III.3.1. 類似物質のデータによる類推	13
III.3.2. (Q)SAR やデータベースに基づく予測	15
IV. 個別情報の品質評価について	17
IV.1. 情報の品質評価項目	17
IV.1.1. 信頼性評価	18
IV.1.2. 関連性評価	19
IV.1.3. 妥当性評価	19
IV.2. 個別情報の品質評価における留意点	21
IV.2.1. 実測データの品質評価における留意点	21
IV.2.2. 類似物質による類推の品質評価における留意点	26
IV.2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点	26
V. 情報の統合と不確実性解析	28
V.1. 複数の証拠の組合せによる評価の概要	28
V.1.1. 情報の統合	28
V.1.2. 情報の統合の際の留意点	30
V.1.3. 不確実性解析	33
V.2. 評価の結論について	34

V.2.1. 評価目的に対する結論	34
V.2.2. 評価結果の報告について	35
添付資料	36
添付資料 1：用語集	36
添付資料 2：生分解性に関する主なガイドライン試験の概要	38
添付資料 3：生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの例の概要	40
添付資料 4：関連性評価に関する項目	44
添付資料 5：分解速度定数、または半減期のデータにおける留意点	46
添付資料 6：(Q)SAR による予測の評価用チェックリスト	52
参考資料.....	57

改訂履歴

Version	年月	改訂内容
Ver. 1.0	令和 7 年 1 月	初版 [※]

[※]化審法のリスク評価等に用いる物理化学的性状、分解性、蓄積性等のレビュー会議（事務局：経済産業省、独立行政法人 製品評価技術基盤機構（NITE））において検討を行い、本マニュアルの案を作成した。

I.はじめに

I.1. 本マニュアルの位置付け

I.1.1. 序文

化審法においては、「自然的作用による化学的变化」、つまり一般的に、「分解性」と言われる性状を評価する必要がある、これは自然環境における化学物質の分解の可能性を評価することを意味する¹。

従来の化審法における分解性評価では、環境中で容易に分解される物質をスクリーニングする易分解性試験（OECD TG301C、TG301F 相当）が主に採用され、その試験結果に基づき良分解性／難分解性の判定がなされている。しかし、化審法の易分解性試験における被験物質濃度（通常 100 mg/L）では微生物毒性の影響を受けやすく、難水溶性物質の場合は試験液に溶解しないため生物学的利用能（バイオアベイラビリティ）が低下する等、自然環境における化学物質の分解性（残留性）を評価する場面においては適さない可能性がある。

本マニュアルは、上市後の化学物質の評価への適用を想定し、自然的作用を受けても環境中に一定期間以上残留する（自然環境中において容易に分解しない）性状を評価する場面において、化審法で主に採用されている試験法に加えて、分解性に関する多様な情報（生分解性試験データ、類似物質に関する知見、(Q)SAR（（定量的）構造活性相関）による予測結果等）を用いて、総合的・合理的に評価することを目的とし、評価の透明性の向上を図るため、有用な情報源・ツール、標準的な評価の進め方、評価において考慮すべき観点等をまとめたものである。なお、評価対象物質の特徴、情報の多寡及び内容に応じて様々な例外があると想定される。本マニュアルは、説明を加えた上で例外的な扱いや個別の解析を追加することを阻むものではなく、今後得られる科学的知見等を踏まえ必要に応じて見直されていく。

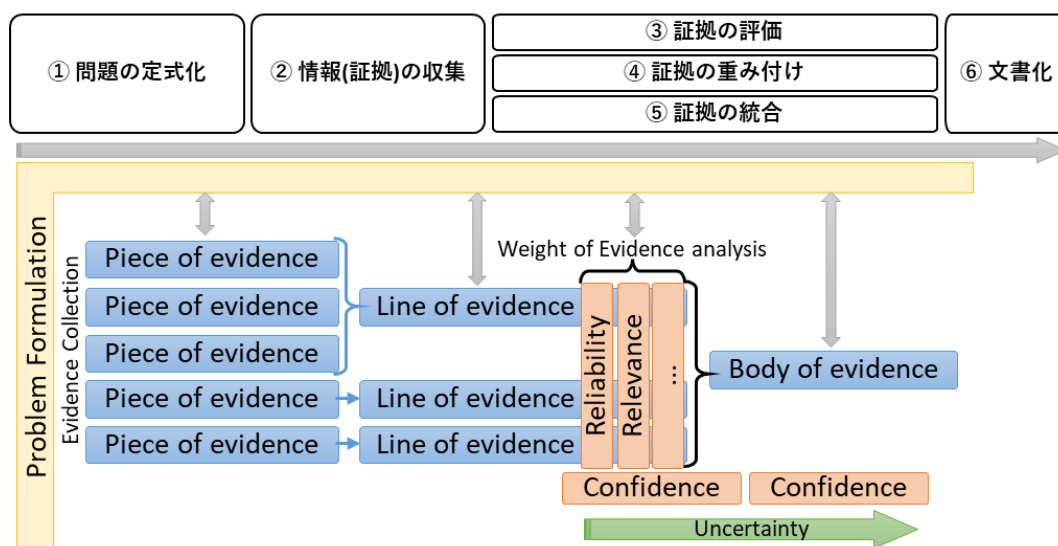
I.1.2. Weight of Evidence に関連する用語・定義

Weight of Evidence（以下、WoE とする）とは、単一データのみに依ることなく、複数の利用可能なデータや情報を組合せ総合的に評価する考え方・手法である。表-1 に、経済協力開発機構（OECD）、欧州化学品庁（ECHA）、米国環境保護庁（US EPA）、カナダ保健省（Health Canada）及び欧州食品安全機関（EFSA）における WoE 等に関連する用語の定義を示す。また、WoE の工程と WoE アプローチに使用されている主要な用語の関係性を図-1 に示す。WoE の工程は課題形成（問題の定式化）から始まり、文書化を除く他の工程において、常に課題の内容を考慮、つまり評価の目的に照らした各工程の実施を行うように構成されている。

1 表-1 OECD、ECHA、US EPA、Health Canada 及び EFSA における WoE の定義

定義（和訳）	引用源
総合的な結論に至るために組み立てた LoE（Line of evidence）に個々に割り当てられた重みを考慮すること。	OECD, 2019 ²
WoE アプローチは、（事前に）定義した信用度がある特定の課題に対して結論に達するために、証拠を収集、評価、統合及び重み付けをする段階的工程、またはアプローチとして一般的に説明できる。	SCHEER, 2018 ³ ECHA, background for WoE ⁴ ECHA, template for WoE ⁵ ECHA, 2011 ⁶
(1) 正義のはかりにかけた、法的な隠喩からなる複数の証拠の断片（piece of evidence）から推論する工程。 (2) 証拠によって与えられる結論を支持する相対的な程度。証拠の主体の重み付けの結果。	US EPA, 2016 ⁷
科学的証拠の重み付けとは、証拠または決定の性質に適した方法で適用されるシステマティック・レビューの方法を意味し、事前に確立されたプロトコルを使用して、包括的で客観的であり、透明性高く、一貫性をもって個々の研究の強度、限界及び関連性を含めた個々の証拠の傾向を特定及び評価し、強度、限界及び関連性に基づいて必要かつ適切に証拠を統合する。 ※US EPA では Weight of Scientific Evidence という用語を使用。	TSCA 40CFR §702.33 ⁸
物質のリスクを調べるための科学研究の特性及び品質を考慮した定性的指標。リスク特性化のために科学者が仮説を立て判断をする上で必要な科学的データの不完全性及び利用できないことによる不確実性。科学的情報に基づくリスクについて判断することを“証拠の重さを評価する”という。	Health Canada, 2019 ⁹
質問に対する潜在的な答えを得るための相対的な証拠を決定するために証拠を統合する工程。	EFSA, 2017 ¹⁰

2



3 図-1 WoE の工程と WoE アプローチに使用されている主要な用語の関係性¹¹

図-1 における WoE の①～⑥の工程は主に以下の要素で構成されている。

①問題の定式化：

WoE を実施する際には評価の目的、範囲、受容できる不確実性を定義する問題を定式化する。この工程では評価により答えを得る必要がある質問も定義される。ただし、評価の位置付け等によっては US EPA のように問題の定式化を行うために②情報（証拠）の収集及び③証拠の評価を行うことも必要となる。

②情報（証拠）の収集：

①で定式化した問題、または質問に対して、利用可能なデータに基づき結論づけられるか否か、さらに結論づけられる場合にはその結論を得るために、必要と考えられる情報を収集する。また、情報収集戦略及び情報収集方法を文書化するとともに、収集した情報を評価しやすくするために、実測か予測か、エンドポイントの特性を現す性質等の観点で情報をグループ化することで、Line of evidence（LoE）とする。

なお、情報源や情報収集方法を含む情報収集戦略は、各国の WoE の枠組みにおいては、可能な限り事前に定めることが望ましいとされている。

③証拠の評価：

全ての LoE に対して予め設定した一貫した基準に基づき、信頼性（Reliability）、データの品質（Quality）、充分さ（Sufficiency）、一貫性（Consistency）、関連性（Relevance）、不確実性（Uncertainty）の評価を実施する。

④証拠の重み付け：

信頼性（Reliability）及び関連性（Relevance）に基づき、信用度（Confidence）を付与する。評価目的に応じ、評価主体が重み付けの手法を決定する。

⑤証拠の統合：

収集した証拠の尤もらしさ（Plausibility）、一貫性（Consistency）等に基づき証拠を統合し、結論を導く。

⑥文書化：

WoE の全てのデータ及び工程（方法、結果含む）について透明性が担保されるように文書化する。

I.1.3. 本マニュアルの対象

化学物質の自然環境中における分解は、非生物的分解と微生物による生物的分解（以下、生分解とする）とに分けられる。さらに非生物的分解は光分解、加水分解、大気中のラジカル等による分解等がある。また、生分解は、好氣的な分解と嫌氣的な分解に分けられる。分解性に関して化審法リスク評価（一次）評

価Ⅱでは、環境媒体（大気、水域、土壌、底質）別の総括的、または機序別の生物的及び非生物的な分解の機序に係る分解速度定数、または半減期のデータを収集し、暴露評価における環境中濃度推計等の数理モデルの入力値に用いる。化審法の易分解性試験の結果（水中での生分解性）もこれらの一部として含まれる¹²。

本マニュアルは、表-2 に示すように、生分解性の評価を中心に説明しているが、非生物的分解性についても必要に応じて評価対象とする。

表-2 分解性の評価項目及び本マニュアルの対象

分解の種類			関連する 環境媒体	収集する 情報例	関連する 試験例	評価Ⅱ 対象	本マニュアルの 対象*
生物的 分解	生 分 解	好氣的	水域	・分解度/無機化 ・変化物 ・分解速度 ・分解半減期 ・分解経路の推定 ・変化物の推定 ・微生物への毒性/ 阻害性	・易分解性 ・本質的分解性 ・シミュレーション ・フィールド ・モニタリング	○	○
		好氣的	土壌			○	○
		好氣的及び 嫌氣的	底質			○	○
非生物的 分解	総 括 分 解		大気	・分解度/無機化 ・変化物 ・分解速度 ・分解半減期 ・分解経路の推定 ・変化物の推定	・シミュレーション ・フィールド ・モニタリング	○	×
			水域			○	×
			土壌			○	×
			底質			○	×
	加 水 分 解		水域			○	△
			土壌			○	△
			底質			○	△
	光 分 解	OH ラジカル との反応	大気			○	×
		硝酸ラジカル との反応	大気			○	×
		オゾンとの反応	大気			○	×
			水域			○	×

* ○：本マニュアルの対象とし評価を行う項目。

△：生分解と密接に関わる反応機序であり、必要に応じて本マニュアルの対象とし評価を行う項目。

×：分解性を評価する上で重要な反応機序だが、現段階では確立された試験法がなく評価が難しいため今後の検討課題とする項目。

- 1 ● 本マニュアルは、上市後の化学物質の評価に適用することを想定している。
- 2 ● 本マニュアルは、単一成分の有機化合物を評価対象とすることを想定している。よって、混合物や
- 3 UVCB物質（Substances of Unknown or Variable Composition, Complex Reaction
- 4 Products or Biological Materials）等それ以外の物質に適用する場合は、評価対象を明確
- 5 化する等追加で考慮すべき項目がないかを検討し、必要に応じて項目の変更を行う等、修正する必
- 6 要がある。
- 7 ● 用途情報の収集、物理化学的性状データの収集・評価、環境媒体への分布情報の収集・評価に
- 8 は言及しないが、生分解性を評価するにあたり必要と思われる情報については適宜考慮し、評価を
- 9 行う。
- 10

1 I.2. 本マニュアルにおける評価の流れ

2 本マニュアルにおける評価の流れを図-2 に示す。

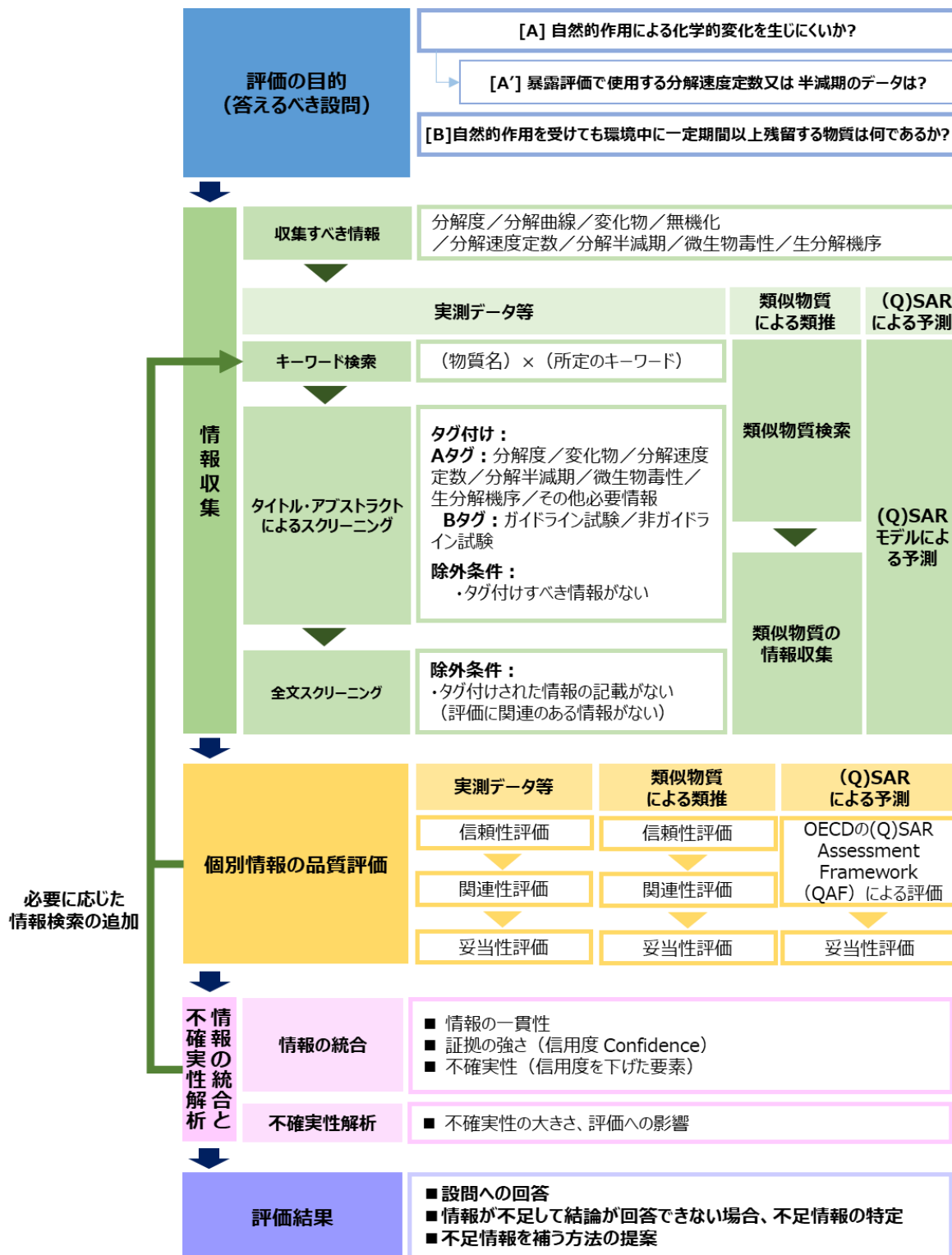


図-2 本マニュアルにおける評価の流れ

II.化審法における分解性評価の目的

化審法における分解性評価は、化審法における「自然的作用による化学的变化を生じにくい¹⁾」に対応する評価として、「評価対象物質（生成する場合には変化物）の自然的作用による化学変化がどの程度/どのような速さで生じるか」という設問に回答するための評価を実施する。ここでは評価Ⅱで考慮する半減期等に関する情報も併せて精査した上で、最終的に「自然的作用を受けても環境中に一定期間以上残留する物質は何であるか」という設問への回答を得ることが評価の目的となる。

評価結果として次の項目について整理する。

- 分解性評価の結論
- 不確実性のある要素

また、分解性について評価できない場合には、以下について検討する。

- 評価に不足している情報
- 不足している情報（データ含む）を補うための方法あるいは試験戦略の提案

¹⁾ 化審法の逐条解説¹⁾によると「化学的变化を生じにくい」性状が「難分解性」であり、『現在、微生物等による化学物質の分解度試験の結果により、自然環境中において容易に分解しない性質を有することを判断することが原則とされている。『化学的变化を生じにくい』程度については、専門家の意見や国際的な動向等も踏まえ、運用において妥当な判断基準が定められるべき性質の事柄であり、本法には詳細な基準は規定されていない。』とされている。

III.情報収集

III.1. 評価に利用できる情報の種類

評価に利用できる情報には、表-3 に示す実測データと予測データの 2 種類の情報があり、情報収集に際しては、これら 2 種類の情報を収集対象とする必要がある。評価に利用できる情報には、化審法におけるスクリーニング評価、評価Ⅰ及び評価Ⅱにおいて収集されている情報も含まれる。

表-3 評価に利用できる情報の種類

評価に利用できる情報の種類			情報源の種類
(1) 試験や実験により実測された評価対象物質のデータ（実測データ）	① 化審法におけるデータ*	・実測データ	a. 化審法におけるスクリーニング評価、評価Ⅰ及び評価Ⅱで収集された情報・文献 b. 化審法におけるスクリーニング評価、評価Ⅰ及び評価Ⅱの情報収集源における更新情報（ある場合）及びそれらの情報（データ）に引用されている文献 c. 文献データベースによる情報検索結果
	② 上記①以外のガイドライン試験によるデータ		
	③ ガイドライン以外のデータ	・フィールドデータ ・モニタリングデータ	
(2) 評価対象物質の予測データ	① 類似物質による類推 ② (Q)SAR による予測		

*：判定に用いられたデータ、国が試験を実施したデータ、事業者より報告されたデータがある。

表-3 に示す情報源の種類の「b.」は、「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第 1 版】¹³」及び「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンスⅠ. 評価の準備 Ver. 1.0¹²」に示された分解性情報を得るための情報源を参考に、表-4 に示された情報源等から情報を収集する。

1
2

表-4 分解性情報を得るための情報源の例*

＜国内の情報源＞ 1. 化審法の新規化学物質の審査や既存点検等による生分解試験結果及び事業者より報告された分解性に係る試験結果等 2. Japan チャレンジプログラム 3. 既存化学物質安全性点検報告書（化審法データベース：J-CHECK） 4. （独）製品評価技術基盤機構：「化学物質の初期リスク評価書」 5. （財）化学物質評価研究機構・（独）製品評価技術基盤機構：「化学物質有害性評価書」 6. 環境省環境リスク評価室：「化学物質の環境リスク評価」	
＜海外の情報源＞（アルファベット順） 7. ATSDR（米国毒性物質疾病登録局）：「Toxicological Profile」 8. Biocatalysis/Biodegradation Database¹⁴ 9. CRC Handbook of Chemistry and Physics, CRC-Press 10. EU ECHA（European Chemicals Agency） Information on Registered Substances¹⁵ 11. Handbook of Environmental Degradation Rates 12. Handbook of Environmental Fate and Exposure 13. Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals, CRC-Press, 2nd Edition 14. Hawley's Condensed Chemical Dictionary, John Wiley & Sons, 16th Edition 15. Lange's Handbook of Chemistry, McGraw-Hill, 2005 16. NIST Chemistry WebBook 17. OECD QSAR Toolbox¹⁶ 18. OECD：SIDS Initial Assessment Report 19. PubChem（Hazardous Substances Data Bank（HSDB）, U.S. National Library of Medicine が包含されている）¹⁷ 20. Sigma-Aldrich 試薬カタログ 21. SRC PhysProp Database, Syracuse Research Corporation（Online 検索はなくなったが、EpiSuite より情報取得可能） 22. The Merck Index, Merck & Co, 15th Edition 23. US EPA: High Production Volume List（US/HPV チャレンジプログラムが内包されている） 24. WHO/IPCS：「環境保健クライテリア（EHC）」 25. WHO/IPCS：「国際簡潔評価文書（CICAD）」	

3 *：「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第1版】¹³」には調査対
 4 象とする情報源に IUCLID が含まれているが、現在、IUCLID の情報は ECHA から取得できるため、IUCLID を情報源から
 5 除外した。

III.2. 実測データ等に関する文献データベースによる情報収集

表-3 に示す情報源の種類の「c.」の文献データベースによる情報検索の方法を以下に示す。

図-3 に示す文献検索戦略に基づき、情報を収集する。

まず、所定のキーワード（「III.2.1.（2）検索条件」参照）を用いて文献データベース等に対するキーワード検索を行う。収集した各情報について、タイトル及びアブストラクトによるスクリーニングにより収集対象となる情報にタグ付けを行う²⁾。タグ付けは、情報の内容に関する A タグ（分解度、変化物、分解速度定数、分解半減期、微生物毒性、生分解機序あるいはその他必要情報）及びガイドライン試験か否かに関する B タグを付与する。この際、タグ付けすべき情報がない場合には、当該情報を除外する。このスクリーニング作業により選択された情報について、全文スクリーニングを行う。この工程では、タグ付けされた情報の有無を確認し、収集対象となる追加の情報が見出された場合、必要に応じてタグ付けを行う。タグ付けされた情報の記載がない場合、当該情報を除外する。除外する理由がない場合には、品質評価の対象となる。

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

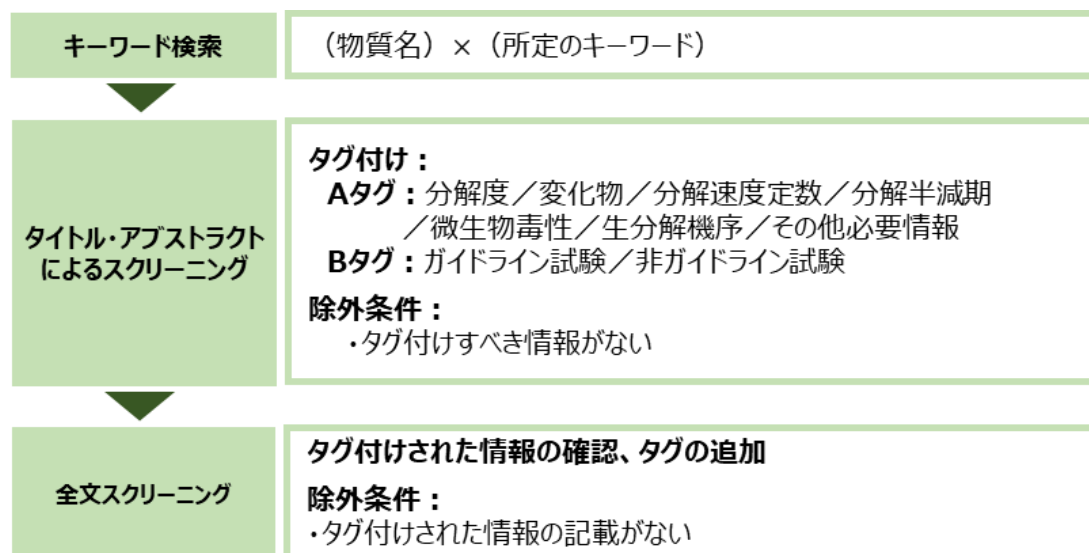


図-3 文献検索戦略

²⁾ US EPA (2018), *Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations*.

III.2.1. キーワード検索

(1) 検索対象データベース等

文献等の検索に用いるデータベースの例を表-5に示す。

表-5 検索対象データベースの例

データベース名	概要	使用が明記されているガイドンス等
Agricola (https://agricola.nal.usda.gov/)	米国農務省による国立農学図書館のオンラインデータベース	US EPA (2021) ¹⁸
Current Contents Connect (https://webofscience.help.clarivate.com/ja-jp/Content/current-contents/current-contents-connect.htm)	主要な学術雑誌の最新号の目次、抄録、書誌事項情報へのアクセスを提供する多くの専門分野にわたるカレントアウェアネスデータベース	
ProQuest (https://www.proquest.com/)	米国 ProQuest 社が提供する総合データベースで論文の他に学位論文（修士及び博士論文）、調査レポート等が含まれる	
PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	MEDLINE、生命科学関連の学術誌、オンライン書籍から収集した生物医学文献の引用情報を含む無料検索エンジン	
Scopus (https://www.elsevier.com/ja-jp/solutions/scopus)	Elsevier が提供する抄録及び文献データベース	
Web of Science Core Collection (https://webofscience.help.clarivate.com/ja-jp/Content/wos-core-collection/wos-full-record.htm)	学術ジャーナル、書籍、シリーズタイトル、会議から収集した情報を収録した引用データベース	
CiNii (https://ci.nii.ac.jp/)	論文、図書・雑誌や博士論文などの学術情報で検索できるデータベース・サービス	—
農薬抄録及び評価書等 (https://www.acis.famic.go.jp/syouroku/)	独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が掲載する評価済農薬の農薬抄録及び評価書	—

(2) 検索条件

文献データベースによる情報検索では、実測データの収集を目的とする。検索に用いる条件の例を表-6に示す。

表-6 文献データベースの検索条件の例

物質名に関する語句	・ 評価対象物質の CAS RN[®]を用いて、ECHA 登録情報、PubChem 及び J-CHECK による Synonym を検索する。 ・ CAS RN[®]を含む synonym を「OR」でつなぐ。 例：(1,4-dioxanne OR Dioxyethylene-ether OR p-dioxan OR 1,4-dioxacyclohexane OR diethylene-dioxide OR diethylene-ether OR dioxanne OR dioxane OR 1,4-dioxan OR 1,4-dioxane OR 1,4-dioxano OR 123-91-1 OR Dioxano OR p-dioxane OR 1,4-diethylene-dioxide)
生分解性に関連する語句	例：“biodegradability” OR “biodegradation” OR “bioisomerization” OR “biotransformation” OR “dechlorination” OR “degradation” OR “dehalogenation” OR “fate” OR “persistence” OR “sediment” OR “sludge” OR “soil” OR “volatilization” OR “waste” OR “wastewater” OR (“concentration” OR “concentrations” OR “evaporation rates” OR “reaction” OR “sorption”) AND (“aquifer” OR “atmospheric” OR “water”) OR (“destroy” OR “destroyed” OR “destroys” OR “destruction” OR “removal” OR “remove” OR “removed” OR “removes”)
検索期間	・ 国内外において評価対象物質について生分解性を含めた詳細な情報検索が行われた評価書等がある場合には、当該評価書発行年の3年前（あるいは当該評価書において検索域に明示がある場合にはその年）以降を調査対象期間とする。 ・ 国内外において評価対象物質について生分解性を含めた詳細な情報検索が行われた評価書等がない場合には、検索期間の設定は行わない。

(3) 検索における留意事項

評価の透明性を担保するために以下の項目について記録を残すこととする。

- 検索を実施した日
- 検索キーワード
- 検索結果

III.3. 類推あるいは予測による情報収集

試験を実施せずに生分解性に関する知見を得る方法として以下の方法がある。

- 類似物質のデータによる類推
- (Q)SAR による予測

これらの手法は、実測データが少ない場合、実測データがばらつく場合、実測データがパスレベルに近い場合等に適用するものとする。

上記の方法は「類似性の原則（Chemical similarity principles；類似の物質は類似の生物学的活性を有するとの仮説）」に基づいている¹⁹。このため、類似物質による類推や(Q)SAR による予測では、評価対象物質と類推に用いた物質あるいは予測に用いた(Q)SAR モデルの構築に使用された物質群との類似性の評価が重要になる点³⁾に留意されたい。

III.3.1. 類似物質のデータによる類推

(1) 類似物質の検索

類似物質の検索に利用できると考えられるデータベース等の例を表-7 に示す。

表-7 のうち、優先順位 1 としているものは、化審法の生分解性評価に利用してきたデータ（OECD テストガイドラインに準拠し、GLP に準拠して取得されたデータ等）が収載されており、化審法における生分解性評価を行う上で適していると考えられるため、優先順位 1 としている。また、優先順位 2 としているものは、構造が類似しているだけでなく、類似していると考えられた物質に妥当性のある実測データがなければ類推が行えないことから、類似物質及び生分解性に関する実測データを同時に検索できるものとして優先順位を上げている。優先順位 1 及び 2 以外のツールや表-7 に挙げていないものであっても、検索において実測データを有する類似物質が得られた場合には利用することとする。

³⁾ 予測に用いた(Q)SAR モデルの構築に使用された物質群に予測対象物質と類似した物質が含まれているかが重要となる。

1 表-7 類似物質を検索するデータベース等の例とその優先順位

優先 順位	データベース等の名称	概要
1	化審法データベース J-CHECK ²⁰	・ 化学物質安全性点検結果等が検索可能
1	国が保有しているデータ（非公開）	・ 事業者提供情報を含む非公開のデータ
2	OECD QSAR Toolbox ²¹ （以下、OECD Toolbox とする）	・ OECD 加盟国等から、インベントリーを含む、様々なデータベースの提供を受けて開発された類似物質に基づき予測を行うことを支援するためのツール ・ 検索によりヒットした物質に実測データがある場合、詳細の確認が可能であり、情報源も掲載されている
2	Ambit ²²	・ 欧州で開発されたツールで、REACH 登録データが搭載されている
2	Analog Identification Methodology (AIM) Tool ²³	・ 類似物質検索を行うためのダウンロード可能なツール ・ 検索結果には分解性に限らず実測データへのリンクがある
—	NITE-CHRIP ²⁴	・ 「拡張検索」機能により部分構造検索、構造類似度検索が可能
—	PubChem ²⁵	・ 「Draw structure」機能を使用することにより、構造類似度検索、部分構造検索等が可能
—	Danish (Q)SAR Database ²⁶	・ 部分構造検索、構造類似度検索が可能
—	EAWAG-Biocatalysis/ Biodegradation Database ¹⁴	・ 分解経路に関するデータベース
—	KEGG PathPred ²⁷	・ 分解経路に関するデータベース

2 (2) 類似物質に関する情報収集

3 「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第 1 版】
4 1³」及び「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス I. 評価の準備 Ver.
5 1.0¹²」に示された情報源に基づき、類似物質の情報収集を行う。また、必要に応じて「III.2. 実測データ等
6 に関する文献データベースによる情報収集」に示す方法による情報収集を行う。なお、検索に用いるキーワードは
7 適宜設定するものとし、検索実施日、検索キーワード及び検索結果は記録を残すこととする。

10 (3) 類似物質のデータによる類推

11 類推を行う場合には、評価対象物質及び類推に用いる物質のデータマトリクス（表-8）を作成する。

表-8 生分解性に関する類推を行う際に作成するデータマトリクスの例*

	評価対象物質	類推に用いる物質（類似物質）①	類推に用いる物質（類似物質）②
構造			
CAS RN [®]			
物質名			
水に対する溶解度			
水中安定性			
分解性			

*：類推に用いるデータ数に応じてカラム数を増やす。

(4) 類推が可能な場合について

生分解性評価においては、主に以下の場合に類推が可能な場合がある。

- ① 評価対象物質と類似物質が、酸とその塩（金属塩、アンモニウム塩）の関係にあるもの
- ② 以下の観点による類似物質が複数あり、内挿（挟み込み）による類推が可能と考えられるもの

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

×

ただし、専門家により十分に考察され、了承された場合には、上記に該当しない場合でも類推が可能な場合がある（「IV.2.2.類似物質による類推の品質評価における留意点」参照）。

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

III.3.2. (Q)SAR やデータベースに基づく予測

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

用途別に生分解性評価に利用可能と考えられる (Q)SAR モデルの例を表-9 に示す（各モデルの詳細は「添付資料 3：生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの例の概要」を参照）。

(Q)SAR モデルによる予測を行う際は、利用可能と考えられる全ての(Q)SAR モデルで予測を行うことを推奨する。これは、相互に独立し、科学的に妥当性のある(Q)SAR モデルの結果が一致する場合、(Q)SAR による予測結果の信頼性が増すためである²⁸。

表-9 生分解性評価に利用可能と考えられる(Q)SAR モデルの例

予測エンドポイント	(Q)SAR の例	
易分解性 (分解度) の予測	- CATALOGIC 301C (BOD) - CATALOGIC kinetic 301F (BOD)	有償
易分解性 (定性) の予測	- BIOWIN 5 (OECD TG301C 修正 MITI (I)に基づく) - BIOWIN 6 (OECD TG301C 修正 MITI (I)に基づく)	無償
変化物の予測	- CATALOGIC 301C - CATALOGIC Abiotic 301C - CATALOGIC kinetic 301F	有償
	- EAWAG-BBD Pathway Prediction System - OECD QSAR Toolbox [Microbial metabolism simulator]	無償
分解経路の予測	- CATALOGIC 301C - CATALOGIC kinetic 301F	有償
	EAWAG-Pathway Prediction System	無償

その他、例えば、表-7 に示した EAWAG-Biocatalysis/Biodegradation Database は、ミネソタ大学の生体触媒/生分解データベースであり、多様な生分解による反応が収集されており、天然及び合成化学物質の分解経路が示されており、分解経路や変化物の推定に有用であると考えられる²⁹。

また、上記には示していないが、非生物的分解性による変化物を予測するツールとして Zeneth (Lhasa 社)³⁰ 等がある。これらの予測結果は、生分解性試験は水系で行われるものが多く、加水分解によって生じる変化物を特定するために役立つ可能性がある³¹。

BIOWIN 3 あるいは BIOWIN 5 のフラグメントを用いた回帰モデルにおいて、半減期 30 日を閾値として分解速度の速い/遅い化合物に分けた結果を検証したところ、BIOWIN 3 の内部検証では 114/143 (79.7%)、外部検証では 53/76 (69.7%)の精度で予測し、BIOWIN 5 の内部検証では 130/152 (85.5%)、外部検証では 57/76 (75.0%)と予測したと報告されている³²。このような (Q)SAR 予測結果の活用についての新たな知見を集積していく必要がある。また、機械学習や深層学習を用いた生分解性に係る (Q)SAR 開発も行われており^{33,34}、適宜、生分解性評価に利用できる(Q)SAR の見直しが必要となる。

IV.個別情報の品質評価について

IV.1. 情報の品質評価項目

Klimisch らは、系統的なデータ品質の評価のために、「信頼性」、「関連性」及び「妥当性」の 3 つの要素を提案した³⁵。本マニュアルにおけるこれらの要素の評価内容を表-10 に示す。

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

表-10 本マニュアルにおけるデータ品質評価の構成

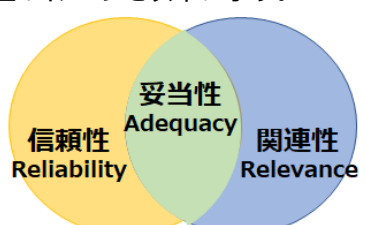
用語	概説
信頼性 Reliability	標準化された試験方法への準拠を評価する観点 ¹² であり、具体的には標準試験法での要求事項に関する記載の有無とする。 化審法におけるスクリーニング評価等で採用されている信頼性評価の方法により評価する。
関連性 Relevance	当該データが対象とする評価の目的に対し ¹² 、どの程度適切かという観点から評価する。 具体的には、ガイドライン試験以外を評価対象とする可能性もあることから、当該情報が評価対象物質の生分解性に関する測定（予測）指標として適切であるか、を中心に評価する。
妥当性 Adequacy	評価における情報の有用性に関する観点であり、信頼性及び関連性評価の結果に基づいて評価するものである。妥当性のイメージを以下に示す。  例えば、信頼性が高くとも、関連性がないデータは評価には利用できない。 また、信頼性が多少低いデータであっても関連性が高い場合には他の情報との組合せにより評価に利用できることがある。

図-4 に個別情報の品質評価の流れを示す。図中の信頼性評価及び関連性評価については、それぞれ「IV.1.1.信頼性評価」及び「IV.1.2.関連性評価」を参照。

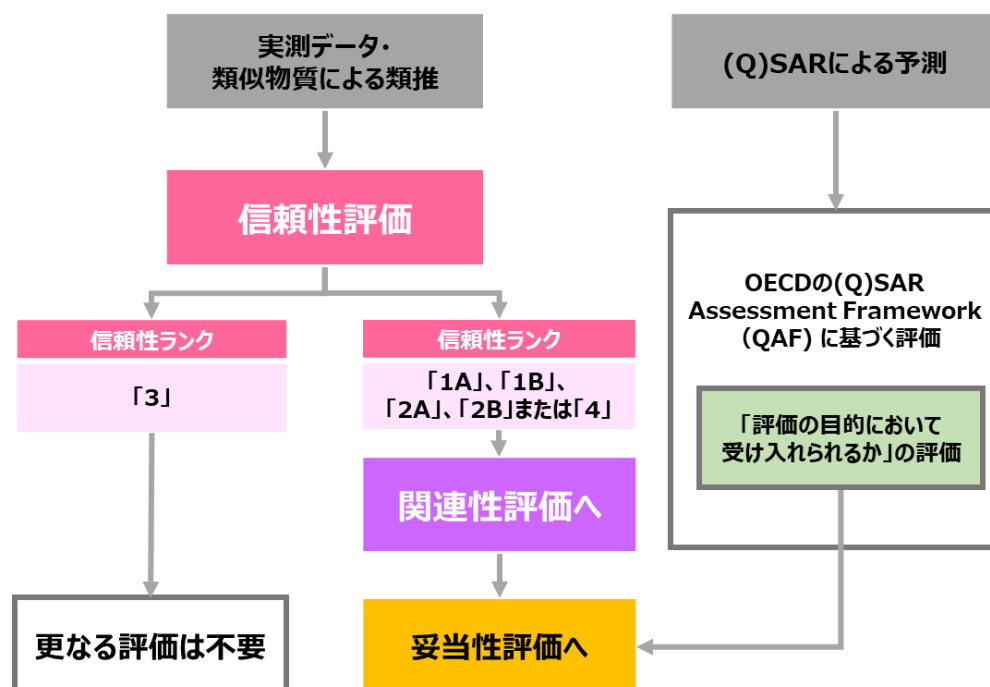


図-4 個別情報の品質評価の流れ

IV.1.1. 信頼性評価

信頼性評価では、実測データ及び類似物質による類推のそれぞれについて表-11 に示す信頼性の考え方に
基づき、信頼性ランクを付与する。

実測データに関する信頼性の評価については「化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性デ
ータの信頼性評価等について【改訂第1版】¹³」で採用されている信頼性ランクの考え方を基本的に踏襲する。
ただし、海外評価機関等による評価において、当該データの品質評価が行われ、ランクが付与されている場合、
その結果も考慮する。

なお、信頼性ランクが「3（信頼性なし）」と評価されたデータについては、以降の品質評価を行わない。
「信頼性あり」となる類似物質による類推結果に付与する「2B」についての評価の詳細は「IV.2.2.類似物質に
よる類推の品質評価における留意点」を参照。

表-11 信頼性ランク及び信頼性の考え方

信頼性ランク		データの種類		信頼性の考え方
		実測	類推	
信頼性あり	1A	○		- 化審法通知の試験法またはOECDテストガイドライン、及びそれに準じた試験法であり、GLP準拠のデータ - 化審法の判定結果を導くために直接的に使用されたデータ
	1B	○		化審法通知の試験法またはOECDテストガイドライン、及びそれに準じた試験法であるが、GLP準拠でないまたはGLP準拠が不明なデータ
	2A	○		OECDテストガイドライン及びそれに準じた試験法と完全には一致していないが、専門家により科学的に受け入れられると判断された試験法によるデータ
	2B		○	信頼性ランク「2A」以上の類似物質データに基づく類推結果（詳細は「IV.2.2.類似物質による類推の品質評価における留意点」を参照）
信頼性なし (使用不可)	3*	○	○	試験等に欠陥または不適切な箇所があり、専門家により容認できないと判断されたデータ
評価不能	4	○	○	- 試験条件及び情報源等が不明な測定データ - 推計値を元にした推計値、または推計条件等が不明な推計値

*：信頼性ランクが「3（信頼性なし）」となった場合には更なる評価は行わないものとする。

IV.1.2. 関連性評価

関連性評価では、実測データ及び類似物質による類推のそれぞれについて 添付資料 4：関連性評価に関する項目に示す判断基準に基づき、関連性ランクを付与する。類似物質による類推に関する関連性ランクは専門家判断に基づき付与する。

なお、収集する実測データは分解度、変化物、分解速度定数、分解半減期、微生物毒性、生分解機序あるいはその他の必要情報と多岐に渡ること、評価する物質の特性により関連性として評価すべき項目も変わる可能性が高いことから、必要に応じて添付資料 4：表-4-2 の内容、判断基準は変更することがある。したがって、個々の物質の評価の詳細資料にはどのような基準で評価したかがわかるように添付資料 4：表-4-2 の内容、判断基準を明記する。さらに、特に判断に迷いがある場合は関連性ランクを選択した理由、判断に迷った点、情報の統合等の評価に際して留意すべき点等がある場合にはその内容を明確に記載する。

IV.1.3. 妥当性評価

実測データ及び類似物質による類推に関する妥当性は、信頼性ランク及び関連性ランクの組合せに基づき、原則、表-12 を用いて High、Mid、Low 及び Not Appropriate（不適切）の 4 段階で評価する。(Q)SAR による予測については、「IV.2.3.(Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点」に示す評価に基づき、Mid、Low 及び Not Appropriate（不適切）の 3 段階で妥当性ランクを付与する。いずれの種類のデータについても、妥当性ランクが Not Appropriate（不適切）となった場合は、以降の評価には利用しない。

実測データ、類似物質による類推及び(Q)SAR による予測のいずれのデータについても、最終的な妥当性ランクの付与は専門家による確認を行うものとする。特に、実測データの評価に関しては、その内容を評価できることが前提となるが、海外評価機関による評価が行われているデータ等は、入手できる情報が限定的である場合がある（例：特定の海外評価機関の評価書以外からの情報入手ができない）。そのため、このような場合には、US EPA、ECHA、EFSA 等の海外評価機関の評価によるデータ品質評価結果が利用可能であれば、それらの評価を活用し、表-12 に基づく妥当性ランクの付与を行うものとする。また、本マニュアルにおける「信頼性」及び「関連性」に相当する評価がない場合でも、「妥当性」に相当する評価が行われていれば、その結果を用いる。いずれの場合も、必ず専門家による確認を行う。なお、専門家の確認により、表-12 とは異なる妥当性ランクが付与される場合にはその理由を明らかにするものとする。

表-12 妥当性評価及びその情報の位置付け

信頼性ランク	関連性ランク	妥当性ランク	位置付け
1A	High	High	この情報は、結論を導く主要な論拠に使用できる。
1B	High		
2A	High		
2B	High		
1A	Mid	Mid	この情報は、結論を導く主要な論拠に使用できる。 ただし、不確実性の程度は、妥当性ランクが High よりも大きくなる。
1B	Mid		
2A	Mid		
2B	Mid		
(Q)SAR による予測の評価結果に基づく		Mid	(Q)SAR の予測結果による妥当性ランクであり、この情報は、原則として主要な論拠には使用できず、使用する場合はサポート情報となる。
4	High	Low	この情報は、原則として主要な論拠には使用できず、 使用する場合には、サポート情報となる。
4	Mid		
1A	Low		
1B	Low		
2A	Low		
2B	Low		
4	Low		
(Q)SAR による予測の評価結果に基づく			
1A	Not Appropriate (不適切)	Not Appropriate (不適切)	さらなる評価には利用しない。
1B			
2A			
2B			
4			
(Q)SAR による予測の評価結果に基づく			

IV.2. 個別情報の品質評価における留意点

IV.2.1. 実測データの品質評価における留意点

生分解性の試験法は、以下の 3 つのタイプに大別できる³⁶。

- 易分解性に関する試験（化審法生分解性試験、OECD TG301 シリーズ、OECD TG310 等）
- 本質的分解性に関する試験（OECD TG302 シリーズ）
- 分解及び変換に関するシミュレーション試験（OECD TG307、OECD TG308、OECD TG309 等）

易分解性及び本質的分解性に関する試験は、一般的にはスクリーニングレベルの試験と位置付けられ、シミュレーション試験は分解反応速度、分解半減期、無機化の情報、非抽出性残留物（NERs（non-extractable residues））及び変化物を評価できるとされている³⁶。

易分解性試験：

化審法生分解性試験（OECD TG301C、OECD TG301F に相当）の他、OECD TG301 シリーズ（301A～301F）及び TG310 がある。分解の指標となる溶存有機炭素量（DOC）、CO₂あるいは生物学的酸素要求量（BOD）は、一般的に無機化を測定しており、微生物増殖率を 30-40%と仮定した際の理論的酸素要求量（ThOD）または理論的発生二酸化炭素量（ThCO₂）の 60%、あるいは DOC 除去では 70%がパスレベルとして設定されている³⁶。また、一次分解や変化物形成を評価するためには、親化合物の定量分析や変化物の定量/定性分析が用いられる³⁶。化審法生分解性試験では親化合物残留量や変化物生成量を測定することが必須となっている³⁷。

本質的分解性試験：

本質的分解性に関する試験（OECD TG302A～C）は、生物的な分解性の示唆（分解の可能性があるか否か）を得るために有用なスクリーニングレベルの試験である³⁶。本質的分解性試験は易分解性試験と類似しているが、被験物質濃度に比べ、微生物濃度が高い点に特徴がある³⁶。

なお、化審法の分解性評価においては、OECD TG301C 相当あるいは TG301F 相当の易分解性試験で BOD 曲線等から試験終了後も引き続き生分解していることが示唆される場合（上昇傾向等）には、OECD TG302C による試験結果に基づいて良分解性の判定を行うことができるとされている³⁸。

(1) 易分解性試験/本質的分解性試験に関する留意点

①試験法の適性

生分解性に関するガイドライン試験には多様な種類があるが、被験物質が分布すると考えられる環境媒体における生分解性が評価できる試験法であることが望ましい。また、被験物質の物理化学的性状に応じて適用性が異なる（「添付資料 2：生分解性に関する主なガイドライン試験の概要」参照）。具体的には、難水溶性、高揮発性、あるいは高吸着性の物質に対する適用性である³⁹。

これら进行评估するためには、水に対する溶解度、沸点、蒸気圧、ヘンリー係数、オクタノール/水分配係数（logPow）、有機炭素補正土壌吸着係数（Koc）等を参照する。

なお、一般論として、UVCB 物質にはガイドライン試験は適用できない⁴⁰。また、無機物の場合、易分解性試験は適用せず⁴⁰、加水分解試験を行う。

②試験期間

易分解性試験の場合：

- ✓ 試験期間は 28 日間。ただし、少なくとも 3 つの測定系において分解度曲線がプラトーに達した場合に、28 日以内に試験を終了できる。
- ✓ 生分解が開始されたが 28 日目までにプラトーに達しなかった場合、28 日間を超えて試験されることもある。
- ✓ 易分解性試験においては、OECD TG301C 以外の 301 シリーズの試験において、10days-window は生分解性の程度が 10%に達する時点から 28 日目までに終了しなければならないとされている。しかし、10days-window が得られない場合も多いため、10days-window は参考情報として扱う⁴¹。

本質的分解性試験の場合：

- ✓ 試験が長引くと微生物の状態が悪くなる可能性があるため、試験は 60 日間以内に終わらせなければならない⁴⁰。

③微生物への毒性

- ✓ 被験物質による微生物への毒性は OECD TG209（活性汚泥呼吸阻害試験）等の結果を利用できるが、生分解性試験で用いられる活性汚泥と異なることには注意が必要である³⁹。
- ✓ ガイドラインによっては、微生物への毒性が懸念される場合に、「被験物質 + 基準物質」系を設けることができる。この「被験物質 + 基準物質」系を加えることで、基準物質系の分解の阻害を確認でき、微生物への毒性が評価できることがある。

- ✓ また、上記のような追加の系がない場合には、被験物質を含まない微生物含有ブランク群と被験物質を含む群の基礎呼吸量の比較により微生物への毒性が評価可能な場合がある。
- ✓ なお、易分解性試験としての他の条件が要件を満たしていれば、微生物への毒性がない濃度に被験物質濃度を低減した試験結果は受容できる。
- ✓ 究極分解（分解による無機化）され、変化物が生じない場合には、微生物への毒性は評価結果に影響しない。

④微生物の種類

- ✓ 単一種または混合種の純粋培養を使用した研究から得られた情報は、化審法における生分解性評価において単独で使用することはできないが、補足的な情報として使用できる³⁶。

⑤難水溶性の場合の留意点

難水溶性物質の生分解性試験の場合、以下の点に留意する必要がある。以下は、難水溶性物質の易分解性を評価する方法（OECD TG301 シリーズ及び TG310 試験）に基づくものであるが³⁹、この内容は他の生分解性試験にも同様に適用できる⁴⁰。

- ✓ 試験中に様々な形態の攪拌を用いることができるが、過熱、過剰な泡立ち、過剰なせん断力が生じることを避ける必要がある。
- ✓ 溶媒を使用する場合、微生物に対して毒性がなく、試験条件下において生分解性がない溶媒であり、泡立ちのない溶媒である必要がある。
- ✓ OECD TG301C 以外の試験においては、安定に分散させる乳化剤を用いることができる。ただし、微生物に対して毒性がなく、試験条件下において生分解性がない乳化剤であり、泡立たない乳化剤である必要がある。
- ✓ OECD TG301 の附属文書 III によると、固体の被験物質には固体の担体（solid carrier）を用いることは推奨されないが、油性の物質には適している場合がある、とされている³⁹。
- ✓ 乳化剤、溶剤、担体等の補助物質を使用する場合は、補助物質を含むブランクを設定する必要がある。なお、化審法における OECD TG301F 相当の試験において、試験液中における被験物質と微生物の接触を改善する目的で補助物質（溶媒、乳化剤、または担体）を使用した場合の追加の容器設定が認められており、妥当性（補助物質に生分解性や微生物への阻害性がないこと等）を示すこと、とされている³⁷。

⑥試験結果

- ✓ OECD TG301 シリーズ（301A～301F）³⁹において、呼吸測定法ではパスレベルが DOC 除去率 70%、ThOD または ThCO₂ 生成率 60%と記載されている。易分解性試験及び本質的分解性試験、あるいはそれらに準拠して実施された試験については OECD TG301 シリーズに記載されている内容や表-13 に示すパスレベルを超えているか否かを確認し、当該試験結果における分解の程度等の知見を得る。

表-13 主要な易分解性試験及び本質的分解性試験のパスレベル

	OECD TG	名称	生分解性の指標	パスレベル (28 日間まで)	引用
易分解性試験	301A	DOC Die-Away 試験	DOC 除去率	70%	参考資料 12 の図表 I-43 及び OECD TG
	301B	CO ₂ 発生試験	CO ₂ 発生率	60%	
	301C	修正 MITI (I) 試験	BOD 分解度	60%	
	301D	クローズドボトル試験	BOD 分解度	60%	
	301E	修正 OECD スクリーニング試験	DOC 除去率	70%	
	301F	マノメトリック呼吸試験	BOD 分解度	60%	
	310	ヘッドスペース試験	CO ₂ 発生率	60%	
本質的分解性試験	302A	修正 SCAS 試験	DOC 除去率	≥20% : 本質的分解 ≥70% : 完全な生分解	参考資料 12 の図表 I-44 及び OECD TG
	302B	Zahn-Wellens/ EMPA 試験	DOC 除去率/ COD 分解度		
	302C	修正 MITI (II) 試験	BOD 分解度		

⑦その他の試験条件

- ✓ 試験区の連数／対照区の連数
- ✓ 追加の測定項目（DOC、Biomass growth、炭素収支等）

(2) シミュレーション試験に関する留意点

- 原則として、評価対象物質の半減期を得るには、適切な環境媒体であり、環境における現実的な条件で実施されたシミュレーション試験の結果が適切である。このような試験は、生物学的及び非生物学的分解のいずれも考慮できる⁴⁰。また、シミュレーション試験では濃度の設定が重要であることから、試験に用いられた濃度が評価に関連した濃度（すなわち、環境中で想定されうる濃度）を考慮することが重要である。
- OECD TG307、TG308 及び TG309 では環境中で想定される試験対象物質の分布、一次あるいは究極分解、吸着挙動及び分解経路（変化物）を含む知見が得られる⁴⁰。報告されるエンドポイン

トには、試験系に含まれる環境媒体における一次または究極分解速度、分解半減期（DegT50）または dissipation 半減期（DT50）がある。また、マスバランスの知見も得られる。

- シミュレーション試験は、実施可能な場合には、放射標識体を用いることが望ましい。シミュレーション試験の結果として、無機化（例えば ^{14}C -CO₂）あるいは被験物質の直接分析により、各媒体での分解速度（あるいは分解半減期）の報告が必要である。オプションとして、系全体の無機化速度を測定できる⁴⁰。
- 無機化以外の変化物が環境に残留する可能性があるため、分解経路あるいは変化物の調査が必要となる。非抽出物残留物を分析する際の抽出方法や抽出溶媒について説明が必要である⁴⁰。

(3) フィールド試験に関する留意点

- フィールドデータは実験室での試験と異なり、実際の自然環境下での物質の分解についての知見が得られる。最も大きな利点は、実験室での試験では微生物の活性が期間延長に伴い抑制されるために実施できない、数年間単位の長期間にわたる試験が実施できる点である。
- フィールド試験は幅広い環境因子の変動により、制御できない部分があることに留意が必要である。

(4) 機序情報に関する留意点

構造類似物質が同じメカニズムで分解されることが知られている場合もあるが、一方で、非常に構造が類似した物質であっても、異なる分解経路が存在し得ることも知られているため、評価対象物質において当該機序による生分解性が起こるかについては慎重に判断する必要がある。

(5) 分解速度定数または分解半減期の評価における留意点

分解速度定数または分解半減期の評価における留意点については、「添付資料 5：分解速度定数、または半減期のデータにおける留意点」に示す。

IV.2.2. 類似物質による類推の品質評価における留意点

類推による結果の品質評価における信頼性評価のために、以下について確認し^{4),5)}、全てが満たされた場合、信頼性ランク「2B」を付与する。

- ① 表-8 に示したデータマトリクスの情報を参考に、以下の観点の類似性があり、内挿（挟み込み）による類推である。

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

または酸とその塩（金属塩、アンモニウム塩）の関係に基づく類推である。

- ② 類推の結果が、化審法において過去に審議済みの他の類似物質と同様の傾向が得られている。

- ③ 類推の結果が、妥当性のある結果が導ける(Q)SAR モデルにおいて全て類似の結果となる。

ただし、専門家により十分に考察され、了承された場合には、上記に該当しない場合でも類推が可能な場合がある。この場合も信頼性ランク「2B」を付与する。

上記に該当しない場合で、類推の際に考察が必要な観点の例として以下がある。

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

IV.2.3. (Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点

OECD は、規制当局が(Q)SAR モデル、(Q)SAR 予測結果及び複数の(Q)SAR 予測の結果を評価するために、「(Q)SAR 評価の枠組み (QAF: (Q)SAR Assessment Framework)」を OECD ガイダンス文書 No. 386 として公開した⁴²⁾。この文書では 2004 年に設定した行政利用を目的とした(Q)SAR モデルの検証の原則（以下、OECD (Q)SAR モデルの原則とする）に加え⁴³⁾、(Q)SAR 予測及び複数の予測に基づく結果の評価に関する原則（以下、OECD (Q)SAR 予測の原則とする）を新たに定めている（表-14）。

⁴⁾ 厚生労働省、経済産業省、環境省、新規化学物質の生分解性の類推に基づく判定の運用の明確化について（お知らせ）（令和 6 年 3 月 1 日）

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/todoke/hanteiR6.pdf

⁵⁾ 厚生労働省、経済産業省、環境省、新規化学物質の生物蓄積性の類推等に基づく判定について（お知らせ）（平成 25 年 9 月 27 日）

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/todoke/shinki/130927_seibut_suchikuseki.pdf

表-14 OECD (Q)SAR モデルの原則及び OECD (Q)SAR 予測の原則

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

さらに OECD はモデル及び予測の各原則を評価するために原則毎に「評価要素」を設定し、この評価要素を評価するために(Q)SAR モデル評価用のチェックリスト及び(Q)SAR 予測結果用のチェックリストを提示しており⁴²、信頼性評価及び関連性評価に相当する内容が含まれている。

本マニュアルでは、これらのチェックリストに基づき作成した(Q)SAR モデル用及び(Q)SAR 予測結果用のチェックリスト（添付資料 6）に基づき、(Q)SAR モデルによる予測の品質評価を行ったのち、妥当性評価を行う。具体的な評価の流れを図-5 に示す。妥当性評価における妥当性ランクは「Mid」、「Low」及び「Not Appropriate」の 3 段階として、QAF の評価に含まれる不確実性の評価内容を鑑み、専門家判断により付与を行う。また、OECD QSAR モデル検証原則に従った評価が行える QSAR Model Reporting Format (QMRF) に基づく文書化がされていることが望ましい。

なお、(Q)SAR モデルによる予測の品質評価における留意点は、添付資料 6 のチェックリストに示している。

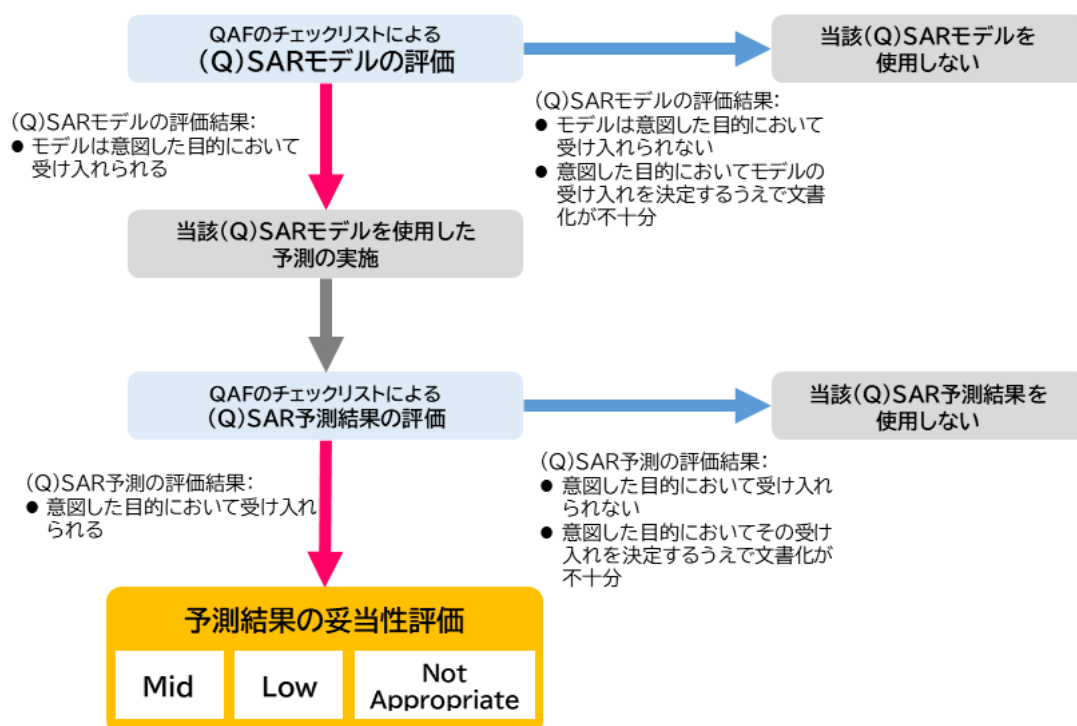


図-5 (Q)SAR 予測結果の品質評価の流れ

V.情報の統合と不確実性解析

V.1. 複数の証拠の組合せによる評価の概要

情報の統合と不確実解析の概要を図-6 に示す。

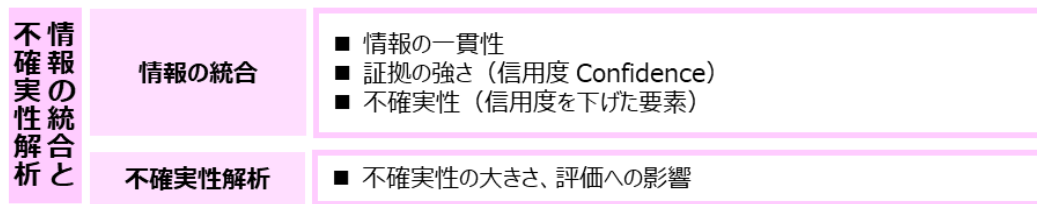


図-6 情報の統合と不確実解析の概要

V.1.1. 情報の統合

情報の統合は図-7 に示す段階毎に実施する。ただし、情報が無い段階については省略できる。

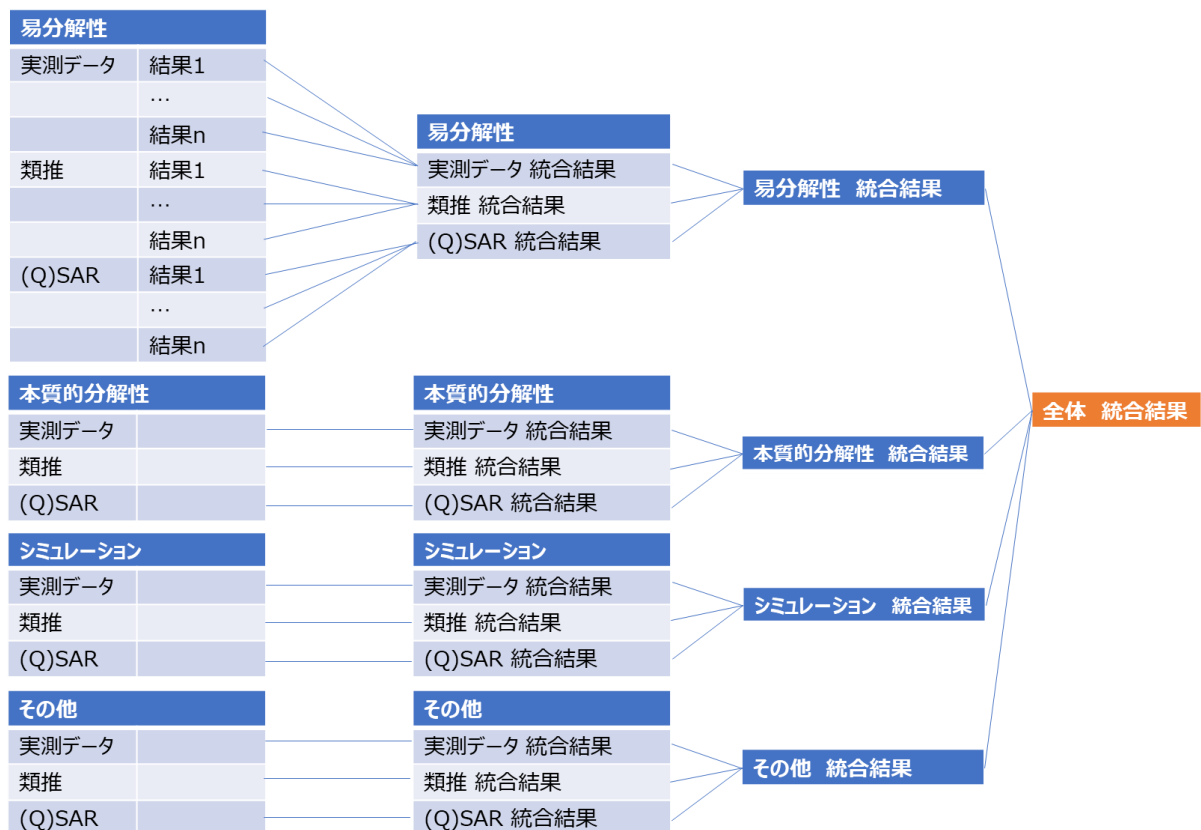


図-7 情報の統合ステップ

情報を統合する際の考え方は「V.1.2.情報の統合の際の留意点」に示す。妥当性が High、Mid、あるいは Low となった情報を統合し、総合評価を行う。具体的には、以下の観点について評価し、統合する。

- 情報の一貫性
- 証拠の強さ
- 不確実性

情報の一貫性

「情報の一貫性」では、他の情報と比較した個々の結果との整合性（一貫性）を確認する。一貫性がある場合、何の結果について一貫性があるのか明らかにした上で「一貫性あり」とする。一貫性がない場合には、「一貫性なし」とし、その理由について考察する。

証拠の強さ（信用度 Confidence）

「証拠の強さ」は個々の情報を統合した結果としての証拠の強さを表す⁴⁴。図-7 における第一段階では、基本的に表-15 に示す結論を導く際に使用した情報の妥当性ランクに基づく証拠の強さの考え方を用以て決定する。第二段階以降は、統合する情報の中に矛盾する証拠がない場合は、基本的に最も強い証拠の強さを採用し、情報を統合する。

表-15 情報の統合による証拠の強さの考え方

情報の種類	個々の妥当性ランクの数	証拠の強さ（信用度）	説明	評価に利用できる範囲
実測データ 類推	High : 2 以上	強い (Strong)	重要な情報の欠落がなく、 複数の一貫した証拠がある	主要な結論を導くことができる。
	High : 1	中程度-強い (Moderate-Strong)	同上	
	High : なし Mid : 1 以上	中程度 (Moderate)	情報の一部に欠落があるが、 複数の一貫した証拠がある	
QSAR	Mid : 2 以上	弱い-中程度 (Weak-Moderate)	(Q)SAR による 複数の一貫した証拠がある	サポート情報になる。ただし、専門家判断により理由を明らかにした上で、主要な結論を導ける場合がある。
	Mid : 1	弱い (Weak)	同上	サポート情報になる。ただし、専門家判断により理由を明らかにした上で、主要な結論を導く論拠に使用する場合がある。
実測データ 類推 QSAR	Low のみ	弱い (Weak)	複数の一貫した証拠があるが、重要な情報の欠落がある	サポート情報になる。ただし、専門家判断により理由を明らかにした上で、主要な結論を導く論拠に使用する場合がある。
	-	証拠の重み付け ができない	・評価に適した情報がない ・異なる情報において結果の齟齬があり、理由が説明できない	不可。

1 不確実性

2 「不確実性」では、信用度を下げた要素として、個々の情報から得られた結果に含まれる不確実性を明ら
3 かにする。

5 V.1.2. 情報の統合の際の留意点

6 (1) 基本的な考え方

- 7 ● 妥当性が高い実測の結果は、予測/類推結果より優先する。必要に応じて、結果が矛盾する理由
8 については考察する^{12,40}。

10 (2) 実測データ

- 11 ● 同じ種類の複数の試験結果があり、結果が乖離している場合、試験濃度及び植種源、試験デザイ
12 ン等の違いの要因について言及・考察する⁴¹。
- 13 ● スクリーニング試験の結果は、被験物質の毒性作用のために陰性となることもあるが、低濃度の被験
14 物質を用いたシミュレーション試験では、環境中での分解のより現実的な推定値が得られることもある
15 ことに留意すべきである⁴⁰。十分に報告されていないデータ、あるいは標準的でないデータ（混合また
16 は純粋培養を用いた生化学的研究等）を判断する際には、データの利用可能性を最大化するため
17 に、以下の情報について考察する⁴⁰。
 - 18 ➤ 植種源の供給源と濃度。理想的には、植種源は工業用地から採取すべきではなく、濃度は易
19 分解性試験と同等でなければならない。
 - 20 ➤ 植種源の前処理
 - 21 ➤ 試験に用いる被験物質、その純度及び濃度
 - 22 ➤ 試験目的（例：分解能のある微生物の分離、分解経路の決定等）
 - 23 ➤ 測定指標（例：親化合物、DOC、BOD、またはCO₂の発生）及びその値
 - 24 ➤ 試験期間

26 ①易分解性試験

- 27 ● 矛盾した結果がある場合には、試験条件（植種源、被験物質濃度）及び試験デザインの違いを
28 考察する⁴⁰。
- 29 ● 易分解性試験は実環境よりも高い濃度で実施されるスクリーニング試験である。易分解性試験は使
30 用する植種源、試験濃度、その他プロトコルの違い等により、同一物質の試験結果であったとしても
31 結果が大きくばらつくことがある⁴⁰。

- 易分解性は試験条件が厳しいため、易分解性にならないことが直ちに環境中で分解しないことを示唆するものではない³⁶。これは高濃度による試験により微生物への毒性がある場合等があるためである。

②本質的分解性試験

- 易分解性試験のパスレベルを満たさない場合に追加で実施される可能性がある試験である。これらの試験結果は、分解の可能性（本質的な分解性）を確認するための試験である。

③シミュレーション試験

- ECHA のガイダンスでは、OECD TG314 シリーズ（下水道や下水処理場を経て表層水中の混合区域に至る物質の運命を確認するシミュレーション試験）の結果の活用の際には、さらなる議論が必要とされている⁴⁰。また、OECD TG314 シリーズは、環境中（自然の表層水、底質、土壌中）での分解を反映した試験ではなく、結論を導く証拠のひとつにはなるが、その結果のみで生分解性についての結論ができるわけではない点に留意が必要である⁴⁰。

④その他の生分解性試験：

- 嫌氣的生分解性試験、海洋生分解性試験、フィールド試験、モニタリングデータの結果は、原則として、単独で結論を導くことはできない（他の結果との組合せによる結論、あるいはサポートデータとしての利用は可能）^{12,40}。

嫌氣的生分解性試験

- 嫌氣的生分解性試験結果の活用については、評価対象物質の物理化学的性状等から判断して、嫌氣的環境（底質等）に分布する可能性がある場合には嫌氣的生分解性試験の結果を底質における分解性評価を行う情報のひとつとして利用できる可能性がある。
- 嫌氣的生分解研究から得られたデータは、持続性評価内で単独で使用できないが、サポート情報とすることができる³⁶。

海洋生分解性試験

- 海水中の物質の分解は、活性汚泥や下水処理水等の淡水での試験より遅くなることが一般的である。これは、存在している微生物の多様性が低く、量が少ないためである（微生物の多様性と量：活性汚泥＞河川＞河口＞海水）⁴⁰。
- 海水中の生分解性に関する OECD TG 306 シリーズの結果は、易分解性の指標とはみなされず、「海洋における生分解性の知見を得るために使用される」試験とされている。

- OECD TG306 は海水中の微生物源のみで構成されており、被験物質濃度は海水中に存在する濃度に比べ、はるかに高い濃度であるため、OECD TG306 は易分解性試験でも海洋環境を模した試験のいずれにも該当しない⁴⁰。
- OECD TG306 にはクローズドボトル法及びフラスコ法が含まれ、28 日後（クローズドボトル法）または 60 日後（フラスコ法）で得られた OECD TG306 の結果において、>60% の ThOD または >70% の DOC 除去は、海洋環境中での最終的な生分解の可能性を示すものと考えられ、易分解性の判定基準を満たす可能性が高いという証拠の一部とみなすこともできる。20% を超える ThOD または DOC の除去の結果は、海洋環境における一次分解の可能性を示唆していると言える⁴⁰。
- なお、OECD TG306 については結果のばらつきを起こしやすく、偽陰性となることもあることから、微生物濃度を高めることや、試験期間の延長等の試験法の改定が提案されており⁴⁵、OECD TG306 によるデータの取り扱いには留意が必要である。

フィールド試験

- フィールド試験（例：メソコズム）から得られた結果はサポート情報として使用できる。

(3) 類似物質による類推データ

- 類似物質による類推データを用いて結論を導くことが可能である。

(4) (Q)SAR 予測データ

- 通常、妥当性の高い実測の結果がある場合には予測結果よりも優先される^{28,19}
- 1 つの(Q)SAR の予測結果の単独では結論を導くことはできない。ただし、妥当性ランク High/Mid となる測定データがなく、妥当性ランク Mid の複数の(Q)SAR 予測結果が一貫性のある結果を示す場合には、妥当性ランクを Mid として評価することが可能である。ただし、(Q)SAR 予測結果の評価への利用性についてはケースバイケースで判断する。
- (Q)SAR の結果は WoE の一部として用いる、あるいはサポート情報として用いることが一般的には推奨される²⁸。例えば、GLP で実施されていない試験や受容されたテストガイドラインによる試験ではない試験による結果と(Q)SAR の結果が一致する場合である²⁸。
- 品質の評価ができない予測結果を複数組合せたとしても、その結果単独で結論を導くことはできない²⁸。
- (Q)SAR 予測結果の使用条件を満たす結果を採用しない場合は、その理由を説明する必要がある²⁸。

- 妥当性のある複数の(Q)SAR 結果において、その定量的な差が小さい場合には、最も安全側の結果を選択する。一方、定量的な差が有意な場合には、最終的な評価結果に与える影響について判断する必要がある²⁸。
- 定量的な(Q)SAR の予測結果の場合、パスレベルに近い結果であればあるほど、その予測は正確である必要がある。一方、全ての(Q)SAR の予測結果がパスレベルを超えない場合、それは実測データを取得しない可能性を検討できる²⁸。

V.1.3. 不確実性解析

- 不確実性解析においては、関連性評価において関連性ランクを下げた要因についても考慮する。
- 易分解性試験や本質的分解性試験の試験結果に基づく評価は、実環境とは大きく異なる試験条件に基づくものであるため、実環境下での生分解性については不確実性がある。
- シミュレーション試験は以下の観点による不確実性がある。
 - 特定の条件を想定した実環境を模した試験法であり、当該条件以外の実環境における生分解性については不確実性がある。
 - 環境媒体である植種源及び試験媒体がサンプリングされる場所によって、分解半減期が異なる。
 - シミュレーション試験は取得データ数が少なく、評価への利用性について不確実性がある。
- DOC や BOD のような分解指標では、変化物を特定することはできない。したがって、直接分析が行われていない分解度試験は、残留変化物の有無について不確実性がある。
- 環境中での長距離移動の可能性に関する使用と排出の包括的かつ正確なデータが得られた場合、実環境中における生分解性評価の不確実性を低減させることができる。そのようなデータがない場合には、懸念される媒体を特定することが重要となる。
- (Q)SAR による予測結果は、モデル構築時に使用したトレーニングセットに依存している。そのため、トレーニングセットに使用したデータの本質的な変動が含まれている¹⁹。

V.2. 評価の結論について

V.2.1. 評価目的に対する結論

「自然的作用による化学的变化」を評価するにあたり、様々な寄与が含まれるが、通常は「微生物による分解性」による評価への寄与が最も大きい。微生物による分解性の評価にあたり、微生物を用いた分解度試験の結果から判断する際の参考として、表-16 を示す。

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

易分解性 ^{*1}	本質的分解性 ^{*1}	無機化に基づく半減期	一定期間内に分解しない変化物の有無	評価結果
≥60/70%	-	≤30 日 ^{*2}	無し	「自然的作用による化学的变化を生じにくい」に該当しない。
40-60%	≥70%		無し	
40-60%	-		無し	
≥60/70% (28-60 日間)	-		無し	
20-40%	≥70%		無し	
-	≥70% (28-60 日間)		無し	
-	-	水域=30-60 日 or 土壌 or 底質=120-180 日	無し	該当しない、と判断できる場合がある。
-	40-70%		無し	
-	-	水域>60 日 or 土壌 or 底質>180 日 ^{*3}	-	
-	-	-	有り	
				「自然的作用による化学的变化を生じにくい」に該当。

*1: 易分解性と本質的分解性において日数の記載のない欄は、28 日間での分解度を示している。

*2: 「化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス I. 評価の準備 Ver. 1.0.」における「図表 I-27 生分解性の試験データからの生分解性半減期（表層水・土壌・底質）への変換」において易分解性と判断できる半減期に基づく。

*3: POPs 条約における残留性基準の物質半減期に基づく。

評価における留意事項

(ア) 生分解性を評価するためのデータは、現実的な環境を反映したデータが望ましい⁴⁰。

(イ) 評価したい環境と試験条件の類似性が最も重要⁴¹。

(ウ) 評価対象とする様々な環境媒体における条件を反映していることが望ましい⁴⁰。

変化物について

(エ) 変化物に関する情報が複数ある場合には、試験条件によらず特定された全ての変化物について考慮する必要がある。

(オ) 実測された変化物がある場合、予測された変化物よりも優先される。

(カ) 特定された変化物について、一定期間以上残留するか否かの評価を行う。この評価は、評価対象物質と同様の評価により決定する。

V.2.2. 評価結果の報告について

評価結果の報告として、以下の2つを作成し、提示することとする。

① 収集したデータの詳細をまとめたもの

具体的には、以下の内容を含める。

- 収集した個別情報の詳細
- 個別情報の品質評価
- 情報の統合の結果

② 評価結果の最終結論をまとめたもの

具体的には、以下の内容を含める。

- 評価対象物質（生成する場合には変化物）の分解性について
結論、主要な理由、評価の不確実性について記載する。
- 自然的作用を受けても環境中に一定期間以上残留する物質について
結論、主要な理由、評価の不確実性について記載する。

なお、要約の際には以下の内容に留意すること。

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

添付資料

添付資料 1：用語集

以下の用語集は、「ECHA（2017）Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.7b: Endpoint specific guidance. Version 4.0.⁴⁰」によるものである。

表-1-1 用語集

用語	説明
生分解性 Biodegradation	通常微生物によって行われる物質の生物学的に媒介された分解または変換。
一次生分解性 Primary biodegradation	微生物による化学物質の構造変化(変換)で、元の化学的同一性が失われること。
好氣的究極生分解性 Ultimate aerobic biodegradation	酸素の存在下での微生物による物質の分解で、二酸化炭素、硫酸塩、硝酸塩、及び新しいバイオマスを生成する。
嫌氣的究極生分解性 Ultimate anaerobic biodegradation	酸素が存在しない状態での物質の分解で、二酸化炭素と、メタン、H ₂ S、NH ₃ 、無機塩、新しいバイオマス等の最終還元産物を生成する。
易分解性試験 Ready biodegradability tests	高濃度(2～100mg/Lの範囲)の被験物質を用い、溶存有機炭素(DOC)、生物化学的酸素要求量(BOD)及びCO ₂ 産生等の非特異的パラメータによって最終的な生分解を測定する、好氣的条件下で実施される厳しいスクリーニング試験。易分解性試験における植種源は少量の家庭下水、活性汚泥または二次排水から生成される。被験物質や構造的に関連する物質への事前の曝露により、植種源を被験物質にあらがじめ人工的にじゅん化させるべきではない。被験物質は、エネルギー及び成長のための唯一の炭素源として提供される。易分解性試験で陽性の結果が得られれば、生物学的STPを含むほとんどの環境において、急速分解性及び究極分解性を示すと考えられる。
本質的分解性試験 Inherent biodegradability tests	高濃度の微生物を好氣的条件下で接種し、生分解速度及び/または程度を測定する試験。易分解性試験と比較して、試験手順が生分解性を検出する可能性が高い。したがって、本質的分解性試験が陰性であれば、環境中での残留性を示す可能性がある。
シミュレーション試験 Simulation tests	特定の環境的条件下での生分解に関するデータを提供する好氣的及び嫌氣的試験。これらの試験は、固有のバイオマス、媒体、物質の吸着を可能にする関連固体(すなわち、土壌、底質、活性汚泥または他の表面)、及び特定の環境を代表する典型的な温度を用いて、特定の環境中での分解をシミュレートすることを試みる。生分解速度定数を決定するための試験では、代表的かつ低濃度の被験物質を用いるが、分析上の理由から、主要な変換生成物の同定及び定量には、通常、より高濃度の被験物質を用いる。

用語	説明
残留性（物質） Persistence	分解プロセスに抵抗性を示し、環境中に長期間存在する物質。特定の基準は、残留性有機汚染物質(POP)プロトコル及び REACH (PBT/vPvB; REACH 附属書 XIII の 1.1.1 節及び 1.2.1 節を参照)で定められている。残留性(P)及び極めて残留(vP)とは、表層水、底質または土壌中で特定の絶対値を上回る分解半減期を示す物質をいう。
非生物的分解性 Abiotic degradation	加水分解、光分解及び他の物質との相互作用(酸化等)等、生分解性以外の過程を介した分解。非生物的分解の研究は、通常、一次分解の尺度となる。
加水分解 Hydrolysis	水との反応による物質の分解または変質。
光分解 Photolysis	光または他の放射エネルギーによって誘発される化学分解または変質。天然水中での直接的な光分解は、太陽光子の直接的な吸収から生じる物質の変換を含む。天然水中での間接的な光分解は、電子的に励起された三重項状態における天然の光増感剤からのエネルギー移動による物質の変換を含むことがある。しかし、間接光分解は、ヒドロキシルラジカル、一重項電子状態の分子状酸素、及びペルオキシラジカルのような一過性の酸化剤との反応による物質の変換を伴うことが多い。間接光分解は、大気中の気体状態にある物質の重要な変換プロセスである。
酸化 Oxidation	物質は、酸化/還元反応または他の変換反応(貯蔵中、使用中等)を受けることがある。これらの反応は遅く、例えば、大気中の酸素または他の酸化剤の存在によって開始される。
分解速度定数 Degradation rate constant	典型的には、一次または擬一次速度定数 k (d^{-1})であり、これは分解過程の速度を示す。しかし、分解バイオマスに対する物質の比率によって、速度定数は成長過程を反映する Monod 定数となる。
半減期、 $t_{1/2}$ Half-life	一次または擬一次反応の速度を特徴づけるのに用いられる用語。半分の濃度に減少する時間間隔である。半減期と分解速度定数は、 $t_{1/2} = -\ln 2/k$ の式によって関係づけられる。半減期は通常、数時間または数日で表され、一次分解または最終的な生分解(無機化)のいずれかに帰属される。
DT50 Disappearance Time 50	DT50(消失時間 50)は、被験物質の初期濃度が 50%減少した経験的に測定された時間である。DT50 が一次分解に関係するか、無機化(最終的な生分解)に関係するかを記述すべきである。
DT90 Disappearance Time 90	DT90 (消失時間 90)は、被験物質の初期濃度が 90%減少する時間である。一次反応の場合、この時間は 3 半減期よりもわずかに長い。
変化物 Degradation product(s)	分解過程で生成される物質。 好氣的最終分解、すなわち無機化では、これらは二酸化炭素、水、無機塩である。
フィールドデータ Field Data	負荷、分配、希釈及び分解に関連する環境媒体中の物質の測定濃度。

添付資料 2：生分解性に関する主なガイドライン試験の概要

OECD テストガイドラインとなっている生分解性試験の概要を表-2-1 に示す。

表-2-1 生分解性に関する主なガイドライン試験(OECD、EU REACH 規則、US EPA)の概要

分類	名称	OECD TG	EU REACH 規則	US EPA	生分解性の指標	試験推奨温度	難水溶性	高揮発性	高吸着性	備考
易分解性	ヘッドスペース試験	310	-	835.3140：易分解性—密閉容器中のCO ₂ （ヘッドスペース試験）	CO ₂ 発生率	20±1℃	可	一部可	可	ヘンリー係数が 50 Pa・m ³ /mol までの揮発性物質にも適用可
	DOC Die-Away 試験	301A	C04A	835.3110	DOC 除去率	22±2℃	不可	不可	一部可	-
	CO ₂ 発生試験	301B	C04C	835.3110	CO ₂ 発生率	22±2℃	可	不可	可	-
	修正 MITI (I) 試験	301C	C04F	835.3110	BOD 分解度	25±1℃	可	一部可	可	-
	クローズドボトル試験	301D	C04E	835.3110	BOD 分解度	22±2℃	一部可	可	可	-
	修正 OECD スクリーニング試験	301E	C04B	835.3110	DOC 除去率	22±2℃	不可	不可	一部可	-
	マノメトリック呼吸試験	301F	C04D	835.3110	BOD 分解度	22±2℃	可	一部可	可	-
本質的分解性	修正 SCAS 試験	302A	C12	835.3210 835.5045：不溶性及び揮発性化学物質のための修正 SCAS 試験	DOC 除去率	室温	不可	不可	可	難水溶性物質 ≥20 mg-DOC/L に適用可
	Zahn-Wellens/EMPA 試験	302B	C09	835.3200	DOC 除去率/ COD 分解度	20～25℃	不可	不可	可	難水溶性物質 ≥50 mg-DOC/L に適用可
	修正 MITI (II) 試験	302C	-	-	BOD 分解度	25±2℃	可	一部可	可	-
シミュレーション	表層水中の好氣的無機化作用シミュレーション生分解試験	309	-	835.3190：表層水中の好氣的生分解	¹⁴ CO ₂	管理された温度（±2℃以内）、フィールド温度（サンプリング時温度、またはサイト平均温度または 20～25℃）	-	開放系システム：不揮発性（ヘンリー係数 < 約 1 Pa・m ³ /mol）有機物質に適用可 閉鎖系システム：わずかに揮発性（ヘンリー係数 < 100 Pa・m ³ /mol）の有機物質に適用可	-	-
	好気性下水処理シミュレーション試験 (A) 活性汚泥ユニット	303A	C10A	835.3240 835.3220	DOC 除去率	20～25℃	-	-	-	易分解性スクリーニングテストをパスせず、本質的分解性をパスした物質
	好気性下水処理シミュレーション試験 (B) バイオフィルム	303B	C10B	835.3260	DOC 除去率	22±2℃	-	-	-	易分解性スクリーニングテストをパスせず、本質的分解性をパスした物質
	排水中における化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（下水系での生分解）	314A	-	835.3280	¹⁴ CO ₂	20～25℃	可	可	-	-

分類	名称	OECD TG	EU REACH 規則	US EPA	生分解性の指標	試験推奨温度	難水溶性	高揮発性	高吸 着性	備考
	排水中における化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（活性汚泥中の生分解）	314B	-	835.3280	$^{14}\text{CO}_2$	20～25℃	可	可	-	-
	排水中における化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（嫌気性消化汚泥の生分解）	314C	-	835.3280	$^{14}\text{CO}_2$ 、 $^{14}\text{CH}_4$	管理された温度（嫌気槽の一般的な動作温度（35±3℃）、フィールド温度または 20～25℃	可	可	-	-
	排水中における化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（処理放流水/表層水の混合域における生分解）	314D	-	835.3280	$^{14}\text{CO}_2$	20～25℃	可	可	-	-
	排水中における化学物質の生分解性評価のためのシミュレーション試験（未処理排水/表層水の混合域における生分解）	314E	-	835.3280	$^{14}\text{CO}_2$	20～25℃	可	可	-	-
その他	土壌中の好氣的及び嫌氣的形質転換	307	C23	835.4100：土壌中好氣的代謝 835.4200：土壌中嫌氣的代謝	・被験物質、または変化物のいずれかを定量 ・ $^{14}\text{CO}_2$ （無機化率）	20±2℃ （北国では例えば 10±2℃の低温）	-	不可	-	-
	水系底質における好氣的及び嫌氣的形態変化	308	C24	835.4300：水系好氣的代謝 835.4400：水系嫌氣的代謝	・被験物質及び変化物の同定と定量 ・ $^{14}\text{CO}_2$ （無機化率）	20±2℃（10～30℃が適切）（10℃の低温追加検討あり）	可	不可	-	河口/海洋システム：適用可 河川、外海等の流れがあるところ：適用不可
	生成ガス測定による消化汚泥中有機化合物の嫌氣的生分解	311	-	835.3420：消化汚泥中有機化合物の嫌氣的生分解;ガス生成物の測定法 835.3400：有機化合物の嫌氣的分解	CO_2 、 CH_4	35±2℃で 1 時間	可	-	-	-
	土壌中における本質的分解試験	304A	-	835.3300：土壌分解	$^{14}\text{CO}_2$ 、土壌中の残留分	22±2℃	可	可	-	-
	海水による生分解性	306 （フラスコ法）	-	835.3160	DOC 除去率	15～20±2℃	水に対する溶解度は 25～40 mg-C/L 相当まで	揮発性は試験中に重大な損失が発生しない程度	不可	-
		306 （クローズドボトル法）			BOD 分解度	15～20±1℃	水に対する溶解度 2 mg/L	-	-	-

添付資料 3：生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの例の概要

表-3-1 生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの開発者及び(Q)SAR モデル検証原則 1～3 に関する内容等

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための情報源	開発者	原則 1			原則 2			原則 3
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
CATALOGIC	CATALOGIC 301C	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catalogic-301c.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・変化物及びその量 ・分解経路 ・試験 28 日目における BOD(%)	修正 MITI(I) (OECD TG301C) の試験条件下における好氣的生分解性	・変化物及びその量 ・分解経路 ・試験 28 日目における BOD(%) ・究極分解半減期 (日)	・代謝シミュレーター：ルールベース ・BOD 予想モデル	Dimitrov <i>et al.</i> , 2011a; 2011b	-	-
	CATALOGIC Kinetic 301F	-	http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity/catalogic-kinetic-301f.aspx	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	・試験 28 日目における BOD(%)	OECD TG301F の試験条件下における好氣的生分解性	・変化物及びその量 ・分解経路 ・試験 28 日目における BOD(%) ・一次分解半減期 (日) ・究極分解半減期 (日)	・代謝シミュレーター：ルールベース ・BOD 予想モデル	Dimitrov <i>et al.</i> , 2011a; 2011b	-	有機物質
EAWAG-BBD Pathway Prediction System	EAWAG-BBD Pathway Prediction System	released on January 18, 2016	About the Pathway Prediction System http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/aboutPPS.html	University of Minnesota BioTechnology Institute	変化物の生成	科学文献に基づく	第 1 段階：変化物が生成し得るか 第 2 段階：変化物の生成経路及びその可能性 (Very likely, Likely, Possible reaction (Neutral), Unlikely reaction, Very unlikely reaction で表現)	ルールベース 部分構造検索に基づき、化学物質中の官能基を検索し、微生物による変換 (Biotransformation) ルールに基づき変化物を予測する。	下記 URL からすべてのルールが閲覧可能 http://eawag-bbd.ethz.ch/services/pageservlet?type=allrules	2020.2.12 時点で 332 の生物変換に関する記述に対する、249 のルールがある。	■ 適用できる物質： ・有機化合物 (H,C,N,O,F,P,S,Cl,Br,I,Na,K) ■ 生分解性を予測すべきでない物質： ・無機物質 ・分子量>1000 の物質 ・組成がわからない物質 ・混合物 ・高フッ素化合物 ■ 予測対象としない反応 ・解毒反応 (キシロース、グルクロン酸及び硫酸抱合等が含まれる) ・二量体化 (SH 基からのジスルフィド生成、一級アミド (NH2 基からのアゾ化合物生成等)) ・水酸基のメチル化 ・一級アミンのアセチル化 ・分子内環状構造の形成 ・類似化合物を代謝する純粋培養生物では水酸化しない位置の脂肪族炭素の水酸化
EPISuite	BIOWIN 5 Linear MITI Biodegradation Model	BIOWIN v4.11	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	US EPA	BOD が 60%以上の readily biodegradable、60%未満の Not readily biodegradable	修正 MITI(I) (OECD TG301C)	0～1 の probability で表され、0.5 以上が Readily Biodegradable、0.5 未満が Not Readily biodegradable となる	直線回帰モデル 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出。	help ファイル	42 の部分構造係数及び分子量 合計の記述子数：43	EPI Suite に搭載されている(Q)SAR モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。
	BIOWIN 6 Non-Linear MITI Biodegradation Model	BIOWIN v4.11	On-Line BIOWIN™ User's Guide (v4.11)	US EPA	BOD が 60%以上の readily biodegradable、60%未満の Not readily biodegradable	修正 MITI(I) (OECD TG301C)	0～1 の probability で表され、0.5 以上が Readily Biodegradable、0.5 未満が Not Readily biodegradable となる	非直線回帰モデルにより構造フラグメントの係数を算出。 予測対象物質に含まれる全ての構造フラグメントの係数について、物質内のフラグメ	help ファイル	42 の部分構造係数及び分子量 合計の記述子数：43	EPI Suite に搭載されている(Q)SAR モデルは通常、無機物質、有機金属化合物は適用範囲外。

ツール名	モデル名	最新バージョン	概要整理のための 情報源	開発者	原則 1			原則 2			原則 3
					予測エンドポイント	対応する試験法	アウトプット	モデルタイプ/アルゴリズム	アルゴリズムの公開	記述子	適用可能な物質/適用できない物質
								ント数を乗じ、その値の合計値に定数を加算して確率を算出。			
KEGG PathPred	PathPred: Pathway Prediction server	Ver. 1.13	http://www.genome.jp/tools/pathpred/ Moriya <i>et al.</i> (2010)	京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター	微生物による分解経路	-	ツリー構造による微生物による分解経路及び変化物	まず、ステップ 1 として SIMCOMP プログラムを用いて予測対象物質と KEGG COMPOUND データベースとのグローバル類似性検索を実施。次いで、ステップ 2 として、予測対象物質とステップ 1 でヒットした類似物質とのローカルパターン検索を実施し、予測対象物質に適用できるパターンを選択する。ステップ 3 ではステップ 2 で特定したパターンに従って予測対象物質の構造を変える。ステップ 2-3 はステップ 2 及び 3 で得られる物質が同じになるまで繰り返される。	Moriya <i>et al.</i> 2010	SIMCOMP による類似性、ローカル RDM パターン	-
OECD Toolbox	Microbial metabolism simulator	3.4	Toolbox 内の Document	Laboratory of Mathematical Chemistry (LMC), Bourgas, Bulgaria	非生物物的及び酵素を介した変化物	-	変化物の構造(SMILES)	CATABOL で使用されている微生物代謝シミュレーターが用いられている。	Jaworska <i>et al.</i> , 2002; Dimitrov <i>et al.</i> , 2004	-	-

表-3-2 生分解性評価に利用できる可能性がある(Q)SAR モデルの(Q)SAR モデル検証原則 3～5 及びその他の内容等

ツール名	モデル名	原則 3	原則 4					原則 5	その他			
		適用範囲の設定方法	データセット	データセットの入手性	適合度	頑健性	予測性	メカニズムの説明	活用実績	カスタマイズ可否	有償/無償	その他
CATALOGIC	CATALOGIC 301C	logKow 及び MW、原子中心フラグメント (ACF) 並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov <i>et al.</i> , 2005	トレーニング：1514 物質 易分解性：418 物質 非易分解性：1096 物質 分解経路データベースは 550 物質のデータにより構築	-	R ² =0.72 C=0.79 易分解性の正答率：87% 非易分解性の正答率：93%	-	-	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・化審法 ・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance ECHA. Practical guide How to use and report (Q)SARs.	不可	有償	分解経路が提示される
	CATALOGIC Kinetic 301F	logKow 及び MW、原子中心フラグメント (ACF) 並びに代謝シミュレーションの範囲 Dimitrov <i>et al.</i> , 2005	トレーニング： BOD データ；979 物質 (proprietary data) 易分解性：562 物質 非易分解性：417 物質 半減期データ；641 物質 分解経路は Catalogic 301C と同じ	-	R ² = 0.84 C* =0.84 易分解性の正答率：96% 非易分解性の正答率：81%	-	-	分解経路に基づく予測であり、各分解経路について詳細な解説が得られる	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	不可	有償	分解経路が提示される
EAWAG-BBD Pathway Prediction System	EAWAG-BBD Pathway Prediction System	-	文献情報に基づく知見	様々な文献に基づく知見	-	-	-	・分解経路・変化物を図示 ・各分解経路に関する解説が閲覧できる。	・REACH registration guidance ・REACH PBT/vPvB guidance	DB に関しては enviPath (https://envi.path.org/) を通じてカスタム可能	無償 [Web 上ツール： http://eawag-bbd.ethz.ch/predict/]	-
EPISuite	BIOWIN 5 Linear MITI Biodegradation Model	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 TD の分子量範囲 30-1215 になく、TD に含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。 未知の官能基をもっている場合等は分子量のみで予測が行われることに留意が必要。	トレーニング：960 物質 Readily biodegradable：385 物質 Not readily biodegradable：575 物質	Biowin の Help 内にて公開	一致率：80.1% (769/960) Correct as readily degradable：71.4% (275/385) Correct as not readily degradable：85.9% (494/575)	-	一致率：79.8% (381/477) Correct as readily degradable：69.2% (128/185) Correct as not readily degradable：86.6% (253/292) BIOWIN5 v.4.01 については NITE による検証が行われている ⁶⁾	-	-	不可	無償	・バッチ処理が可能 ・2017 年に update され v 4.11 に
	BIOWIN 6 Non-Linear MITI Biodegradation Model	明確に適用範囲を定義する方法はないとするスタンス。 TD の分子量範囲 30-1215 になく、TD に含まれる最大フラグメント数よりも多くのフラグメントを含む物質の予測精度は低い。 未知の官能基をもっている場合等は分子量のみで予測が行われることに留意が必要。	同上	同上	一致率：790/960 (82.3%) Correct as readily degradable：300/385 (77.9%) Correct as not readily degradable：490/575 (85.2%)	-	一致率：83.7% (400/477) Correct as readily degradable：79.5% (147/185) Correct as not readily degradable：86.6% (253/292)	-	-	不可	無償	・バッチ処理が可能 ・2017 年に update され v 4.11 に

⁶⁾ NITE (2006) ,OECD 原則に基づく構造活性相関モデルのバリデーション BIOWIN5 <https://www.nite.go.jp/data/000009558.pdf>

ツール名	モデル名	原則 3	原則 4					原則 5	その他			
		適用範囲の設定方法	データセット	データセットの入手性	適合度	頑健性	予測性	メカニズムの説明	活用実績	カスタマイズ可否	有償/無償	その他
KEGG PathPred	PathPred: Pathway Prediction server	-	KEGG COMPOUND に含まれる 16,110 物質及び KEGG RPAIR に含まれる 12,032 の反応対	-	-	-	-	-	・REACH registration guidance	不可	無償	-
OECD Toolbox	Microbial metabolism simulator	CATALOGIC 301C モデルの分解経路データベースが適用範囲となる。	770 物質	-	200 物質 : 83%	-	Tololbox 内に搭載の “Observed microbial metabolism” に含まれる 574 物質で実測されている変化物に対する予測率 : 62%	-	-	可能	無償	・バッチ処理が可能

添付資料 3 の参考文献

Dimitrov, S., V. Kamenska, J. D. Walker, W. Windle, R. Purdy, M. Lewis and O. Mekenyan (2004) Predicting the biodegradation products of perfluorinated chemicals using CATABOL. SAR QSAR Environ Res. 15(1):69-82.

Dimitrov, S.,T. Pavlov, G. Veith and O. Mekenyan (2011a) Simulation of chemical metabolism for fate and hazard assessment. I: approach for simulating metabolism. SAR QSAR Environ Res. 22(7-8):699-718.

Dimitrov, S., T. Pavlov, N. Dimitrova, D. Georgieva, D. Nedelcheva, A. Kesova, R. Vasilev and O. Mekenyan (2011b) Simulation of chemical metabolism for fate and hazard assessment. II CATALOGIC simulation of abiotic and microbial degradation. SAR QSAR Environ Res. 22(7-8):719-55.

Jaworska, J., S. Dimitrov, N. Nikolova and O. Mekenyan (2002) Probabilistic assessment of biodegradability based on metabolic pathways: catabol system. SAR QSAR Environ Res. 13(2):307-23.

Moriya, Y., D. Shigemizu, M. Hattori, T. Tokimatsu, M. Kotera, S. Goto and M. Kanehisa (2010) PathPred: an enzyme-catalyzed metabolic pathway prediction server. Nucleic Acids Res. 38(Web Server issue): W138-43.

添付資料 4 : 関連性評価に関する項目

表-4-1 実測データについての関連性評価基準

関連性ランク	評価基準※
High	表-4-2 の①～⑥を全て満たしている
Mid	表-4-2 の①及び②を満たしており、③～⑥を 1 つから 3 つ満たしている
Low	表-4-2 の①及び②を満たしている
Not Appropriate	表-4-2 の①及び②の 1 つ以上を満たしていない

※化審法判定結果を導くために直接的に使用されたデータの関連性ランクについては、適宜考慮する。

表-4-2 実測データについての関連性評価に関する項目

内容	判断基準
①使用された植種源、環境試料等の条件について報告がされている	以下の項目について、該当する<u>いずれか</u>の条件を満たす場合、「適切な植種源」と判断する。 a: 植種源の起源（採取場所等の詳細）に関する情報が確認できる。 b: 易分解性試験の場合、じゅん化されていない植種源である。 c: 本質的分解性試験の場合、植種源のじゅん化の有無が確認できる。 d: シミュレーション試験、フィールド試験の場合、植種源や環境試料、環境条件等に関する情報が確認できる。
②関心のある結果(分解度、変化物の有無、同定された変化物、分解半減期、分解速度、環境中での残留性、分解経路あるいは微生物毒性)が報告されている	以下の項目について、該当する条件を満たす場合、「関心のある結果が報告されている」と判断する。 a: 分解性の判定（パスレベル等）に必要な分解度あるいは経時的な分解度指標に関する情報（半減期、分解速度定数、変化物、分解機序、などの情報）がある。 b: 分解物の生成が確認されている場合、同定及び定量された変化物の情報がある。
③被験物質の特性（微生物毒性、揮発性、吸着性）による結果への影響がない	以下の<u>いずれか</u>の適切な条件を満たす場合、「被験物質の特性による結果への影響がない」と判断する。 a: 物性（沸点、蒸気圧、水に対する溶解度、log Pow、ヘンリー係数）及び結果の面から、揮発、吸着、または微生物への影響は考えられない。 b: 物性（沸点、蒸気圧、水に対する溶解度、log Pow、ヘンリー係数）の面から、揮発、または吸着について適切に考察されている。 c: 微生物への影響に関する情報がある。

④被験物質が評価に有用な物質である	以下のいずれかの条件を満たす場合、「評価に有用な物質」と判断する。 a: 被験物質名称あるいは CAS RN[®]等（立体異性体がある場合はその情報も含む）により被験物質とその構造を特定でき、その情報が、評価対象物質と一致する、または評価対象物質を評価するのに適している。 b: 被験物質の純度情報、または、混合物や製品の一部の場合は、組成情報があり、調査対象物質を評価するのに適している。
⑤試験方法の詳細さ（試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、対照群の設定、連数、試験温度、試験容量、解析方法、分解の測定指標、化学分析手法等）が本評価の目的において適切である	以下の項目について、該当する<u>全ての</u>条件を満たす場合、「試験方法の詳細さが目的に適切」と判断する。 a: ガイドラインに従った試験の場合、試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、対照群の設定、参照物質、連数、試験温度、試験容量、化学分析のための前処理方法、解析方法、分解の測定指標、化学分析手法、残留被験物質を定量している場合にはその詳細、等に関する記述があり、内容が適切、かつ、ガイドラインの規定と一致する。または一部逸脱があるが、逸脱が評価に及ぼす影響について適切に考察されている。 b: ガイドラインに従った試験以外の場合（フィールドデータ、モニタリングデータ、文献から得た情報、など）、試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、対照群の設定、参照物質、連数、試験温度、試験容量、化学分析のための前処理方法、解析方法、分解の測定指標、化学分析手法、残留被験物質を定量している場合にはその詳細、等に関する記述があり、その内容が適切である。 c: 変化物を分析している場合、変化物の同定方法や定量分析方法が適切である（親化合物の 1/100 の変化物濃度を分析できる）。
⑥完全無機化を評価する場合、マスバランスが適切である	以下の条件を満たす場合、「マスバランスが適正」と判断する。 a: 分解度、残留被験物質及び変化物データからマスバランスが確認でき、マスバランスの過不足がない。あるいは、マスバランスに不足があっても、不足を説明できるデータがある、または不足について分解の機序や被験物質の吸着や揮発の懸念等から適切に考察されている。

表-4-3 類推についての関連性評価に関する項目

関連性ランク※	評価項目
High/Mid/Low	類推されたエンドポイントは評価において適切か。 （つまり、評価に必要な知見を与えるエンドポイントか。）

※：専門家判断に基づく

添付資料 5：分解速度定数、または半減期のデータにおける留意点

分解速度定数、または半減期のデータは、評価Ⅱ以降の環境中濃度推計等の数理モデルの入力値に用いられる。具体的には、環境媒体（大気、水域、土壌、底質）別の総括的、または機序別の生物的及び非生物的な分解の機序に係る分解速度定数、または半減期のデータの設定が必要となる。

この際、以下の情報が評価に利用し得る。

- 総括分解速度定数⁷⁾または総括分解半減期
- 機序別の分解速度または半減期
- (Q)SAR モデルによる推計
- 他の機序からの外挿
- 類似物質データからの推定

表-5-1 環境媒体別の分解に関する情報¹²⁾

環境媒体	収集する情報	備考
大気	・総括分解 ・OH ラジカルとの反応 ・硝酸ラジカルとの反応 ・オゾンとの反応 に関する分解速度定数、または半減期	移流、拡散、散逸、降雨及び降下による消失については調査範囲外。対流圏中における値を用いる。
水域	・総括分解 ・生分解 ・加水分解 ・光分解 に関する分解速度定数、または半減期	拡散及び沈降による消失については調査範囲外。表層水における値を収集する。
土壌	・総括分解 ・生分解（好氣的） ・加水分解 に関する分解速度定数、または半減期	土壌間隙空気中のガス態揮発、間隙水中の溶存態の表面流出と溶脱及び土壌粒子吸着態の浸食と巻き上げによる消失については調査範囲外。
底質	・総括分解 ・生分解（好氣的及び嫌氣的） ・加水分解 に関する分解速度定数、または半減期	底質間隙水中の溶存態の拡散及び底質粒子吸着態の巻き上げによる消失については調査範囲外。

⁷⁾ 総括分解の速度定数とは、分解の機序を総括した媒体中の分解速度定数の和¹²⁾

表-5-2 環境媒体別の分解に関する情報¹²

分解性		半減期 ^{*2} [日]
易分解性 OECD TG301 (化審法の分解度試験を含む)	本質的分解性 OECD TG302	
<20%	<20%	10,000
—	20～70%	100
20～40%	≥70%	30
40～60% (70%) ^{*1}	—	10
≥60% (≥70%) ^{*1} (良分解性)	—	5

*1 : OECD TG301A、301E、またはこれらに相当する試験の場合には、70%を適用する。これは、化審法での良分解判断基準に相当する“Pass Level”が試験法で異なっているためである (OECD TG301 “Ready Biodegradability”)。

*2 : 底質の半減期は「4」を上記の表の値に乗じて生分解の半減期とする。

- 上記のいずれの方法によっても、実測データによる半減期等が得られない場合には、BIOWIN 3 Ultimate Biodegradation (EPI Suite)の推計結果に基づき、表-5-3に従って、表層水における好氣的生分解による半減期を求める。BIOWIN 3では最終的な生分解に要する時間が8分類に格付けされる。格付けごとに、表-5-3に示す値を生分解の半減期として用いる⁸⁾。

表-5-3 BIOWIN3の結果に基づく水相における生分解半減期（表層水・土壌・底質）への変換¹²

格付け (BIOWIN3 のアウトプット)	半減期 [日] ※
hours	0.17
hours-days	1.25
days	2.33
days-weeks	8.67
weeks	15
weeks-months	37.5
months	60
Longer	180

※ 土壌の半減期は「2」を、底質の半減期は「9」を上記の表の値に乗じて生分解の半減期とする。

- 上記のいずれでも半減期等の結果が得られない場合には、CATABOL⁹⁾で推計されるBOD分解度

⁸⁾ BIOWIN の結果を半減期に外挿する方法は、US EPA の評価ツールの一つである PBT profiler より引用。

Estimating Persistence, Bioaccumulation, and Toxicity using the PBT Profiler

<https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-05/documents/07.pdf>

⁹⁾ ブルガリア“Prof. As. Zlatarov”大学で開発された生分解性予測ソフトウェア

を、表-5-2の「易分解性試験」の分解度に当てはめ、半減期を求める。

- 上記のいずれの方法によっても半減期が得られない場合には、生分解の半減期は「データなし」とする。

(1) 土壌¹²

①総括分解

- 土壌中での総括分解の半減期または半減期は以下の、土壌における好氣的生分解及び非生物的分解（加水分解や酸化）を考慮した方法により決定できる。
 - OECD TG304A「Inherent Biodegradability in Soil」、
 - OECD TG307「Aerobic and Anaerobic Transformation in Soil」、
 - OPPTS 835.3300「Soil Biodegradation」、
 - OPPTS 835.4100「Aerobic Soil Metabolism」、
 - OPPTS 835.4200「Anaerobic Soil Metabolism」
 - またはこれらのガイドラインに準じた試験条件下での実測データがある場合には、その好氣的試験データを土壌での総括分解速度定数、または総括分解半減期等のデータとして優先して用いる。
- 評価における留意点
 - 標識物質や被験物質に高感度な分析法（非標識物質）の使用が推奨されており、純度の影響を受けにくいと考えられるが、純度が規定された値以上であることを確認する。
 - 上記の試験法は土壌からの高揮発性の物質には適用できないため、揮発性及び測定温度等、試験条件が妥当であることを確認する。
- 土壌の不均一性や土壌微生物への影響等のため、試験結果がばらつく可能性があるため、全ての試験結果を総合的に判断し、そして統計学的に十分な精度で半減期等を決定できる分解度が得られていることを確認して、半減期等を決定することが望ましい（特に試験期間を超える期間の半減期の場合）。
- 上記の試験法以外の方法による土壌分解の総括半減期の信頼できるデータが得られる場合には、以下の機序別の分解半減期を基に、総括半減期のデータが妥当であることを確認することが望ましい。
- 上記により、総括分解の半減期が得られない場合は「データなし」とする。

②機序別分解

生分解：

以下の手順で、土壌の生分解性に係る半減期等の決定を行う。なお、生分解は、土壌間隙水中の溶存態と土壌粒子吸着態の両方に適用する。

- 情報源等を調査して、土壌生分解の半減期等のデータは得られないが、情報源等で OECD TG301「Ready Biodegradability」（易分解性試験）、同 302「Inherent Biodegradability」（本質的分解性試験）、またはこれらに相当するテストガイドラインに準拠した実測データがある場合は、その試験結果を用い、前出の表-5-2に従って、土壌における好氣的生分解による半減期を設定する。テストガイドライン試験のデータを用いる場合には、試験方法によりパスレベルが異なるため、試験方法を確認する。
- 土壌における好氣的生分解の半減期等の信頼できるデータが得られる場合には、これを採用する。
- 土壌における好氣的生分解性の半減期等のデータが得られず、水域における生分解半減期のデータが得られている場合には、水域における生分解性の半減期と同等であると仮定し、同じ値を適用する¹⁰⁾。このような考え方はFennerらの研究によっても支持されている⁴⁶⁾。
- 土壌、水域における生分解性の実測データがいずれも得られない場合には、表-5-3に示した BIOWIN3の結果に基づく半減期に『2』を乗じた数値を土壌における生分解の半減期とする。

(2) 底質¹²⁾

①総括分解

以下の手順で、情報源等を調査して、底質中での総括分解の半減期等の決定を行う。

- OECD TG308「Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems」、またはそのガイドラインに準じた試験条件下での実測データがある場合には、その試験結果を優先して用いる。このテストガイドラインの試験は、底質における好氣的、または嫌氣的生分解と非生物的分解（加水分解や酸化等）による総括分解の速度定数、または半減期等のデータを提供する。総括分解の速度定数、または半減期等のデータを提供する。
 - 底質は一般的に、比較的薄い有酸素状態の好氣的な表層と無酸素状態の嫌氣的な深層から構成される。このため、生分解が総括分解に大きな寄与が大きい場合、試験が底質での好氣的条件下、または嫌氣的条件下で行われているのかを確認し、底質での総括分解の速度定数

¹⁰⁾ US EPA (2000), Interim Guidance for Using Ready and Inherent Biodegradability Tests to Derive Input Data for Multimedia Models and Wastewater Treatment Plants (WWT) Models¹²⁾

($kdeg_{sed}$) を以下の式¹¹⁾で補正する必要がある。

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

表-5-4 底質での総括分解の速度定数 ($kdeg_{sed}$) を求める式の記号の説明

記号	説明	単位	デフォルト値
$kdeg_{sed}$	底質での全分解速度定数	d^{-1}	
$Faer_{sed}$	底質相における有酸素状態の割合	—	0.25
$kbio - aer_{sed}$	底質での好氣的生分解速度定数	d^{-1}	
$kbio - anaer_{sed}$	底質での嫌氣的生分解速度定数	d^{-1}	
$kabio_{sed}$	底質での非生物的な分解速度定数の和	d^{-1}	

- 標識物質や被験物質に高感度な分析法（非標識物質）の使用が推奨されており、純度の影響を受けにくいと考えられるが、純度が規定された値以上であることを確認する。
- 高揮発性の物質には適用できないため、揮発性及び測定温度等、試験条件が妥当であることを確認する。
- 底質の不均一性や底質微生物への影響等のため、試験結果がばらつく可能性があるため、全ての試験結果を総合的に判断し、そして統計学的に十分な精度で半減期等を決定できる分解度が得られていることを確認して、半減期等を決定することが望ましい（特に試験期間を超える期間の半減期の場合）。
- 上記のテストガイドライン、またはそれらに準じた試験での半減期等のデータが得られない場合で、エキスパートジャッジメント等に基づく底質分解の総括半減期の信頼できるデータが情報源等の調査で得られる場合には、これを採用する。
 - 採用に際して、可能であれば、以下の機序別の分解半減期を基に、総括半減期のデータが妥当であることを確認することが望ましい。
- 上記以外の場合は、総括分解の半減期は「データなし」とする。

¹¹⁾ Lijzen J.P.A. and M.G.J. Rikken (eds.) (2004), EUSES Background report. RIVM Report no. 601900005/2004, Bilthoven, January 2004 の Page III-90、「III.4.2.7 Biodegradation in soil and sediment」の式(113)

②機序別分解

生分解：

以下の手順で、底質の生分解性に係る半減期等の決定を行う。なお、生分解は、底質間隙水中の溶存態と底質粒子吸着態の両方に適用する。

- 情報源等を調査して、底質における生分解の半減期等の信頼できるデータが得られる場合には、これを採用する。
 - 生分解試験が底質での好氣的条件下、または嫌氣的条件下で行われているのかを確認し、底質での生分解の速度定数 ($k_{deg_{sed}}$) を前述 (p50) の式で総括分解と同様に補正する必要がある。
- 情報源等を調査して、底質における好氣的生分解性の半減期等のデータが得られず、水域、または土壌における生分解半減期のデータが得られている場合には、水域、または土壌における生分解性の半減期に『4』を乗じた数値を、底質における生分解による半減期として設定する。
- 情報源等を調査して、底質における生分解の半減期等が得られないが、情報源等で OECD TG301「Ready Biodegradability」(易分解性試験)、TG302「Inherent Biodegradability」(本質的分解性試験)、またはこれらに相当するテストガイドラインに準拠したデータがある場合は、その試験結果を用い、前出の、表-5-2に従って得られる半減期に『4』を乗じた数値を、底質における生分解による半減期として設定する。このような考え方はFennerらの研究によっても支持されている⁴⁶。
 - テストガイドラインのデータを用いる場合には、試験方法によりパスレベルが異なるため、試験方法を確認する。
- 水域、土壌、底質における生分解性の実測データがいずれも得られない場合には、表-5-3 に示した BIOWIN3 の結果に基づいた半減期に『9』を乗じた数値を底質における生分解の半減期とする。

添付資料 6 : (Q)SAR による予測の評価用チェックリスト

(Q)SARモデルの評価用チェックリスト

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

注

- (Q)SAR結果を評価する際、(Q)SARモデル用チェックリストの作成は厳格に要求されるものではないが、(Q)SAR QAF文書における説明にあるとおり、作成は有用である。
- 異なるモデルによる複数の予測が最終結果に寄与し、モデルチェックリストの作成が必要な場合は、各モデルについて1つのチェックリストを作成する。

Model X			
複数のモデルを考慮する必要がある場合、モデルを特定するコメントを入力する。			
原則	評価要素	結果	コメント
エンドポイントの定義			
1.1	科学的及び化審法評価目的の明確化		
1.2	基礎となる実験データの透明性		
1.3	基礎となる実験データの品質		
曖昧さのないアルゴリズム			
2.1	アルゴリズム及び/またはソフトウェアに関する説明		
2.2	入力情報とその他オプション		
2.3	モデルへのアクセシビリティ		
適用範囲の定義			
3.1	適用範囲の定義及びモデルの限界の明確化		
適合性、頑健性、予測性の適切な評価			
4.1	適合性、頑健性		
4.2	予測性		
メカニズムに関する解釈			
5.1	メカニズムに関する解釈の尤もらしさ		
(Q)SARモデル評価に関する結論			
コメント			

(Q)SARモデルの評価用チェックリスト作成における留意点

<評価前の確認事項> QMRFの入手		・モデル開発者によって作成された(Q)MRFがある場合はその(Q)MRFを用いる。 ・QMRFはJRC's (Q)SAR Model Database (QMRF Inventory : https://jeodpp.irc.ec.europa.eu/ftp/irc-opendata/EURL-ECVAM/datasets/QSARDB/LATEST/qсарdб.html) 等、公に共有されている(Q)MRFがあれば、その(Q)MRFも参照する。			
原則	評価要素	目的	チェックの観点	QAFによる注意点	例
エンドポイントの定義					
1.1	科学的及び/又は化審法評価目的の明確化	科学的及び/または化審法評価目的に関連した、予測するエンドポイントの関連づけ、及び明確な定義がされているか確認する。	①予測されるエンドポイントが以下の観点について明確に定義されているか確認する。 ・科学的目的の観点：測定可能かつモデル化可能なエンドポイントであるか。 ・化審法評価目的の観点：化審法評価において要求する試験法/ガイドラインによるエンドポイントであるか。 ・予測により得られるエンドポイントの指標（ある場合には単位）（例：BOD(%)、half-life (h)）が明確か。 ②モデルの構築に使用されたデータと予測されるエンドポイントに一貫性はあるか。	予測されるエンドポイントに関する記載は、考慮すべき全ての要素（例：測定単位、測定指標等）を含め、可能な限り詳細であるべき。	①考えられる例は以下のとおり。 ・明確な科学的（及び/又は化審法評価上の）目的 OECD TG301CまたはTG301F相当の化審法試験による分解度（BOD(%) 等） ・明確な化審法評価目的 化審法審査結果に基づく分解性判定（良分解性/難分解性） ②モデル構築時に化審法におけるOECD TG301C相当の試験におけるBOD(%)が使用され、予測結果においてもBOD(%) が出力される。
1.2	基礎となる実験データの透明性	次の評価項目（1.3）においてモデルの構築において使用された実験データの質を独自に評価するための文書化が十分である。	下記の情報がどの程度利用可能か確認する。 ・実験された物質の特定に関する情報の有無（物質名、構造、SMILES、CAS RN [®] 等） ・（一次）参考文献 ・予測に影響を与える可能性のある関連する実験条件の記述（試験期間、被験物質濃度、汚泥濃度、微生物の種類/由来、分解の測定指標、実験デザイン（対照群の設定、連数、試験温度、試験容量、解析方法、化学分析手法等） ・モデル化前に元データを処理している場合、データ処理の方法（定量値を2値分類あるいは多クラス分類に変換する方法・基準を含む） ・同一物質に複数のデータがある場合、当該物質のデータをモデルに組み込む際の取り扱い ・データ採用の考え方及び整理手順	一般にモデル構築に使用された各データポイントの完全かつ詳細な情報が得られることはあまりないが、データの選択及び整理手順に関する説明は得られると考えられる。	・当該モデルのQMRFまたはモデルに付属する文書にトレーニングセットの物質リスト（またはリストへのアクセス情報）があり、物質名などの物質を特定できる情報、モデル構築時に使用される実験に基づく特性（例：BOD(%)、易分解性か否か）、トレーニングセットの元データの情報源が含まれている場合、この評価要素を「満たす」となる。 ・予想されるエンドポイントが「易分解性か否か」であっても、トレーニングに使用されたデータが「易分解性試験」とのみ記載されている場合、化審法が受容する試験（OECD TG301CあるいはTG301F相当）であるか等が不明なため、この評価要素は「満たさない」となる。
1.3	基礎となる実験データの品質	モデルが、許容できる予測結果を得るために十分な品質のデータに基づいて構築されていることを確認する。	・実験データの整理手順について、以下の点を確認する。 →データ採否の基準が明確であり、採用されたデータが必要とする予測特性のトレーニングデータとして適切か。 →データの採否に専門家が関与しているか。 →易生分解性の場合、無機化までの評価が行われているか。 →実験による測定値に基づき、2値分類あるいは多クラス分類されている場合、その基準が評価の目的において適切か。 →同一物質に複数のデータがある場合、当該物質のデータがモデルに相込みされる時の扱いが適切か。 ・可能な場合、個々のデータポイントの品質を確認する。	データポイントは個別に評価されることが望ましいが、特に大規模なトレーニングセットでは、これが困難な場合がある。このような場合、評価者は、モデル構築のためのデータ選択時に、実験結果に影響を与える可能性のある実験条件（例：温度、暴露期間、プロトコル）がどのように考慮されたかで検証できる。 大規模なトレーニングセットによるモデルは、いくつかのデータポイントについて無作為抽出により確認する方法もある。 場合によっては、データの質が低くても、同じトレンドに適合する多数のデータポイントによって補うことができる。	モデルの文書では、予測エンドポイントは易分解性である。 しかし、モデル構築に使用されたデータではどのような試験による易分解性の結果であるかの情報がなく、異なる易分解性試験の結果が利用されている可能性がある。 OECD TG301C相当の試験におけるBOD(%) の予測を行うモデルとして適切ではなく、「満たさない」となる。
曖昧さのないアルゴリズム					
2.1	アルゴリズム及び/またはソフトウェアに関する説明	予測がどのように得られたか、それを他の人が再現できるかを確認する。	・アルゴリズム及び/またはソフトウェアについて、予測がどのように行われたかに関する透明性のある記載があるか以下の点について確認する。 → フラグメント/部分構造に基づくモデルの場合 →予測に用いられる全ての部分構造のリスト（活性の有無等）が提供されているか。 →部分構造がどのように選定されたかの情報が提供されているか。 → 式に基づくモデルの場合 式及び全てのデータ/記述子、記述子の算出方法及び記述子の選択方法が説明提供されているか。	商用モデルでは、アルゴリズムの正確な記述が公開されていない場合がある。この場合、利用可能な関連情報を評価する。 評価者がアクセス可能なコンピュータプログラムにモデルが実装されている場合、アルゴリズムの記述が完全に公開されていない場合でも、結果の再現は可能であり、評価者は、化審法評価における用途によっては、許容と判断できる可能性がある。	ユーザーマニュアル、出版物、ヘルプファイル（EPISuiteヘルプファイル）等。
2.2	入力情報とその他オプション	許容される入力様式、データ入力構造の前処理手順、カスタマイズ可能なオプション/設定を説明する。	・情報を入力する際の準備に関する説明があるか。 ・（ある場合）変更可能なオプション/設定に関する情報があるか。	この評価項目は、コンピュータプログラムの複雑さによる。変更可能なオプションのないシンプルなプログラムは、アルゴリズムの設定を編集できるプログラムよりも説明が少なくよい。	
2.3	モデルへのアクセシビリティ	モデルまたはコンピュータプログラムを評価者が利用可能かどうかを評価する。	文書に記載されているモデルと同じバージョンのモデルが入手可能か。	評価者が別のバージョンを利用できる場合は、別バージョンの結果との比較を検討する。	EPISuite TM v.411に実装されているBioWin 5 *を用いて予測した。 * https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-tm-estimation-program-interface#download からダウンロード可能
適用領域の定義					
3.1	適用範囲の定義及びモデルの境界の明確化	適用範囲（AD）の定義が十分に詳細であり、入力物質とモデルのADとの関連が評価可能であることを確認する。	予測する物質が適用範囲内であるか決定するのに十分詳細な記述が適用範囲の定義内にあるか（例：物質がモデルのAD内にあるか）。	最新のモデルの多くは、物質がその適用範囲に含まれるかどうかを自動的に評価する。モデルによっては、適用範囲のグローバル定義とローカル定義を含む。ローカル定義に関連する内容については特定の結果を評価する際に予測チェックリストでも評価されることから、この段階の評価はグローバルの定義に限定される場合がある。	入力した化合物に対しモデルの適用範囲をどのように評価するのか説明する情報が予測レポートの中に含まれるモデルの場合、この評価要素を満たす。
適合度、頑健性、予測性の適切な評価					
4.1	適合性、頑健性	適合性及び頑健性に関する性能指標が提供され、適切であるとみなされるか確認する。	・モデルの内部検証に用いた統計的手法の詳細が入手可能か。 → 連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合 決定係数（R ² ）や予測の標準誤差(Se)のような基本的な統計値が利用可能か。 → 易生分解性などの分類を予測するモデルの場合 →一致度、感度、特異度といった基本的な統計値が利用可能か。 →例えば、BOD60%のように評価における判断基準が設定されている場合は、その基準値とモデルの性能を比較する。 ・交差検証またはサンプリングが実施されているか。実施されている場合、どの方法を用いているか。	適合性及び頑健性の尺度は、そのモデルの一般的な性能を推定する。個々の結果を評価する場合、予測チェックリスト内で評価される局所的な性能がより重要である。	分類を予測するモデルの場合、トレーニングセットにおける一一致度、感度、特異度に関する情報が提供されていれば、十分であると考えられる。
4.2	予測性	予測性の性能指標が提供され、適切であるとみなされるか確認する。	・モデルの交差検証及び/または外部検証に使用した統計的手法の詳細が入手可能か確認する。 → 連続値のエンドポイントを予測するモデルの場合 外部データの予測を行った場合、R2や予測の標準誤差(Se)のような基本的な統計値が利用可能か。 → 易生分解性などの分類を予測するモデルの場合 →外部データの予測を行った場合、一一致度、感度、特異度といった基本的な統計値が利用可能か。 →例えば、BOD60%のように評価における判断基準が設定されている場合は、その基準値とモデルの性能を比較する。	予測性の尺度は、そのモデルの一般的な性能を推定する。個々の結果を評価する場合、予測チェックリスト内で評価される局所的な性能がより重要である。 場合によっては、予測性の尺度（すなわち外部検証）がないモデルもある。その場合、評価者が、評価用として許容できるか判断する。 トレーニングセットとは異なる基準（例えば、異なる時期や異なる著者）で選択されたデータを用いて外部検証が実施されている場合は、これらのデータの質を評価する。	分類を予測するモデルの場合、外部データセットにおける一一致度、感度、特異度に関する情報が提供されていれば、十分であると考えられる。
メカニズムに関する解釈					
5.1	メカニズムに関する解釈の尤もらしさ	提供されるメカニズムに関する解釈が科学的に正しいか確認する。	以下の点について確認する。なお、モデルのメカニズムに関する解釈は、任意項目であり必須ではない。 ・提案されたメカニズムの解釈の科学的妥当性を確認する（例：学術文献の確認）。 ・既知のメカニズムに一致する記述子の十分な説明と解釈が提供されているか。	メカニズムが既知のエンドポイントについては、メカニズムに関する解釈が可能であるため、規制当局が許容しやすい。 仮説の裏付けとして（推定される）メカニズム的な根拠を支持する学術文献を利用できる。 モデルのメカニズム的な根拠が事前に決定されたものなのか（すなわち、モデル化前に、最初のトレーニング構造及び/または記述子が事前に定義された作用メカニズムに適合するよう選択されたのか）、事後決定されたものなのか（すなわち、モデル化後の最終的なトレーニング構造及び/または記述子の解釈か）を示すことも有用である。	生分解性ではないエンドポイントの例 アラート構造による皮膚感作性予測モデルの文書には、アラート構造が皮膚感作性を引き起こすタンパク質とどのように結合するのかについての説明が含まれる。

(Q)SAR予測結果の評価用チェックリスト

モデル名称及びバージョン：	Model X		
予測対象物質：	Chem Y		
予測する特性：			
予測結果の使用目的：			
予測実施者：		予測実施日：	
評価者（予測実施者と異なる場合）：		評価日：	

Model X による Chem Y の予測結果

原則	評価要素	重み (下記はOECD QAFのデフォルト)	結果	不確実性	コメント
モデルへの入力情報は正しいか					
1.1	入力情報とモデル設定に関する明確かつ完全な説明	High			
1.2	予測対象物質を代表する入力情報	High			
1.3	入力情報の信頼性（パラメータ）	Medium			
予測対象物質は妥当性のあるモデルの適用範囲内にあるか					
2.1	適用範囲内	High			
2.2	考慮すべきモデルのその他の制限	High			
予測の信頼性					
3.1	再現性	High			
3.2	モデルの総合的な性能	Medium			
3.3	モデルのトレーニングセットの物理化学的、構造的、反応空間内での適合性	Medium			
3.4	類似物質に対するモデルの性能	High			
3.5	メカニズム及び／または代謝に関する考察	High			
3.6	情報の一貫性	High			
結果は化審法評価目的に合致しているか					
4.1	追加要件の遵守	High			
4.2	予測する特性と化審法評価において要求する特性との対応	High			
4.3	特定の枠組みにおける決定可能性	High			
個別予測の結論					
不確実性					
評価結果 (個別予測)					
コメント					

(Q)SAR予測結果の評価用チェックリスト作成における留意点

原則	評価要素	目的	適用性	評価の例外	総合評価 における重み	チェックの観点	QAFによる注意点	例	不確実性ランクの説明	例
モデルへの入力情報は正しいか										
1.1	入力情報とモデル設定に関する明確かつ完全な説明	すべての情報（入力構造及び／またはパラメータ、モデル設定）を評価者が利用可能であり、予測が再現できることを確認する。	常に必要	例外なし。	High	・構造の入力に使用した識別子（例：SMILES）及びその内容が明確であるか。 ・変更可能なオプションがある場合、デフォルト設定が適用されているか。 ・デフォルト設定が適用されていない場合、その内容に正当性があるか。（例：モデル使用の説明における選択の範囲にあるか）	入力が不完全でも評価者が予測を再現できる場合は、総合評価におけるこの評価要素の重みは低くなる。	・例1 モデルがSMILES形式の構造を入力として受入れる場合、物質名及び／またはその数値識別子（CAS RN [®] やEC番号など）を入力として示すだけでは不十分である。名称と数値識別子は、入力として使用されたSMILESを明確に特定できない可能性がある。入力として使用された正確なSMILESを指定する必要がある。 ・例2 モデルが三次元構造を入力として受入れる場合、構造のSMILESを入力として示すだけでは不十分である。.molファイルまたは同等のものなど、立体構造に関する情報が必要である。	Low：入力構造とモデル設定が十分に記述されている。 Medium：入力構造とモデル設定のいくつかの軽微な側面について明確には記述されていない。 High：入力構造とモデル設定のいくつかの重要な側面について明確に記述されていない。	生分解性ではないエンドポイントの例 魚類急性毒性のモデルが予測を行うために、入力としてSMILESとオプションとしてlogKowを必要とした場合 Low：SMILESとlogKowが予測時に提供された。 Medium：予測時にSMILESは提供されたが、logKowは提供されなかった。 High：予測時にCAS RN [®] のみが提供されたが、CAS/SMILESの関連は曖昧であった。 注：logKowの信頼性は 評価要素 1.3 で評価される。
1.2	予測対象物質を代表する入力情報	モデル化された構造は化審法評価の対象となる物質を表現しているか確認する。	常に必要	例外なし。	High	・化審法評価の対象となる物質と入力された構造またはその他の識別子が一致するか。 ・入力に（前）処理が必要か。 －処理が必要な場合、その処理が文書化され、推奨される実施方法と一致しているか。	専門家の判断、または構造の名前やその他の識別子と構造を関連付ける公開済みの情報やツールを用いて比較できる。モデルが異なる互変異性体を区別し、異なる予測値を生成する場合、どの互変異性体を入力として使用したかを示し、その選択を正当化することが重要である。異なる互変異性体が調査され、同じ予測値を生成する場合、そのことも示すべきである。 モデルの文書に、入力構造の前処理方法（場合によっては互変異性基の表現方法を含む）が示されている場合は、その指示に従うべきである。また、ユーザーは（可能であれば）、目的の特性の測定に対応する実験を実施した場合に優勢になるであろう互変異性体の構造を入力として使用するべきである。もう一つの選択肢としては、異なる構造を予測し、妥当なワーストケースまたは平均のいずれかを計算、最終的に構造の多さによって重みづける方法がある。	・例1 評価対象物質はホルムアルデヒドで、入力としてSMILES "C=O"が使用される。利用可能な情報源を使用して、名称とSMILESが一致しているかが検証される。 ・例2 評価対象物質は無機陽イオンと有機陰イオンによって形成される塩である。モデルは両方のイオンを含むSMILESは使用できない。モデルの文書では、塩の場合、中和された有機部分のみが入力として使用されるべきと示されている。評価は、正しい前処理が行われているかどうかをチェックする。 ・例3(複数の予測について) 物質は2つの主要成分によって形成される。成分について2つの別々の予測が提供された場合、評価要素は満たされる。	Low：評価対象物質の組成は、入力構造によって十分にカバーされている。 Medium：評価対象物質の組成は、入力構造でほぼカバーされている。 High：評価対象物質の一部の成分が入力構造でカバーされていない。	この予測は、3つの成分（主成分、副成分、不純物）を含む物質を指す場合 Low：3成分すべての予測が提供されている。 Medium：2つの成分の予測が提供され、不純物は考慮されていない。 High：主要成分の予測のみが提供されている。
1.3	入力情報の信頼性（パラメータ）	手動で入力された化学構造以外のパラメータが信頼できるか確認する。	化学構造以外の直接入力が必要とするモデルの場合	パラメータが手動で入力された場合のみ評価する。	Medium	・構造以外の入力パラメータ（値・知見等）を使用した場合、そのパラメータが実験値の場合その書誌情報、予測値の場合予測に使用したソフトウェアの情報があるか。 ・入力パラメータの信頼性について、パラメータの実験値（入手可能な場合）に対する評価、あるいはパラメータを予測したモデルの適用領域範囲を確認することで評価する。 ・入力パラメータに複数の実験値及び／または計算値が利用でき、そのうちの1つまたは平均値のみを使用する場合は、その選択の正当性を説明する。	モデルやソフトウェアによって自動的に計算されるパラメータは、この段階で評価する必要はない。	生態毒性での事例 魚類の急性毒性(96h-LC50)はlogKowに基づくモデルから得られる。予測値は、ユーザーが定義したlogKowを入力として生成される。ユーザーが定義したlogKowの信頼性を検証する必要がある。	Low：追加の入力パラメータの値は、低不確実性に関連する。 Medium：追加の入力パラメータの値は、中程度の不確実性に関連する。 High：追加の入力パラメータの値は、高い不確実性に関連している。	logKowの手動入力が必要とするモデルが、予測を行うために使用される場合 Low：入力として使用されたlogKowは、信頼できる実験結果である。 Medium：入力として使用されたlogKowは、(Q)SARモデルによって予測されたものである。その信頼性を評価するための詳細は示されていない。 High：入力として用いたlogKowは(Q)SARモデルによって予測されたものである。その予測は信頼性に欠けるが、利用可能な唯一の推定値である。
予測対象物質は妥当性のあるモデルの適用範囲内にあるか										
2.1	適用範囲内	物質がモデル開発者が指定した適用範囲要件を満たしているか確認する。	常に必要	例外なし。	High（3.1～3.5が評価されなかった場合） Medium（3.1～3.5が評価された場合）	・適用範囲が自動的に計算されるモデルの場合、評価対象物質がその適用範囲内にあるか。 ・適用範囲が自動的に計算されないモデルの場合、開発者が指定した基準に照らして手動で適用範囲内にあるか評価する。	多くの最新のソフトウェアプログラムは、適用範囲の自動での評価が可能である。	適用範囲はモデル開発者によって、トレーニングセット中の物質の分子量和logKowの範囲として定義される。適用範囲の自動評価はできない。評価者は評価対象物質の分子量和logKowが適用範囲内にあることを確認する必要がある。	Low：その物質は明らかにモデルの適用範囲に含まれる。 Medium：その物質がモデルの適用範囲内にあることをモデルが自動的に示すが、独立した検証はできない。 High：（モデルが自動的に示した内容では）予測が適用範囲の境界線上にある。	適用範囲を自動的に評価するモデルが使用された場合 Low：その物質が100%適用範囲内であることをモデルが示しており、その主張を裏付ける明確な説明ができる。 Medium：モデルは物質が100%適用範囲内であることを示しているが、その計算方法が不明確である。 High：モデルは、物質がほぼ適用範囲内にあることを示しているが、物質の一部のフラグメントはモデルにとって未知であるため、物質が完全に適用範囲内にあるとは見せない。
2.2	考慮すべきモデルのその他の制限	物質が、モデルを使用すべきでない条件に該当しないか確認する。	適用範囲に加えて、制限事項が文書化されているモデルの場合、常に必要	追加の制限事項が文書化されている場合のみ評価する。	High（3.1～3.5が評価されなかった場合） Medium（3.1～3.5が評価された場合）	・指示がある場合、適用範囲には含まれていない、他の基準によりモデルを使用すべきか否かを確認する。	モデルの文書によっては、適用範囲の定義とは別に、既知の制限事項や推奨される使用方法が記載されている。 この評価要素は、こうした追加情報を検討することを目的としている。	適用範囲の定義に加え、使用されるモデルの文書には、モデルが脂肪族アルコールにのみ適用可能であることが示されている。 物質が脂肪族アルコールであることを、（ソフトウェアが自動的に行わない場合は）手動で確認する必要がある。	Low：その物質は明らかにモデルの制限事項の定義を満たさない。 Medium：その物質はモデルの制限事項の定義を満たさないと考えられるが、これを一義的に立証することはできない（例：制限事項が一義的に記述されていない）。 High：物質がモデルの制限事項の定義を満たすかどうか不明確である。	モデル文書において、対象とするpH条件下で水中で解離する物質には適用できないと示されている場合 Low：入力物質は解離せず、解離基を持たない。 Medium：入力物質は対象とするpH条件下で5～15%解離する。この解離の程度を「適用可能」と考えられるかは不明。 High：物質の構造には解離する可能性のある基が含まれるが、物質の解離の程度は不明。
予測の信頼性										
3.1	再現性	予測が、同じ入力及びモデルのバージョンを使って再現できることを確認する。	予測に使用したモデルと同じモデルへのアクセスが必要	評価者が予測に使用したモデルと同じモデルにアクセスできる場合のみ、評価が可能。	High	・モデル名とバージョンが特定されているか。 ・モデルの文書で、予測結果が示されている場合、文書と同様の入力、オプション及びモデルを用いて予測を行い、同様の結果が得られるか。	同じバージョンのモデルが利用できない場合、異なるバージョンで予測を作成し、結果が少なくとも比較可能か、または違いが説明できるかどうかを確認する。	評価者がモデルにアクセスできない場合の例として、評価者がライセンスを持っていない市販のソフトウェアや、入手できない古いバージョンのモデルが使用されている場合などがある。	Low：予測を再現すると、全く同じ値が得られる。 Medium：予測を再現すると、得られた予測に近い値が得られ、この違いは説明できる。 High：予測を再現すると、得られた予測に近い値が得られるが、その違いは説明できない。	BOD(%)が25と予測されている場合 Low：予測を繰り返しても、BOD(%)＝25が得られる。 Medium：もともと使用していたバージョンのモデルはすでに利用できないため、新しいバージョンのモデルを使用し、予測をすると、BOD(%)＝28が得られる。 High：予測を繰り返すと、BOD(%)＝28が得られるが、その違いは説明できない。
3.2	モデルの総合的な性能	そのモデルは、目的とする化審法評価用途において許容されると考えられる、総合的な性能を有しているか確認する。	性能に関する文書が必要	例外なし。	High（3.4が評価されなかった場合） Medium（3.4が評価された場合）	・モデルの科学的妥当性が別途評価されている場合、その評価には関連する情報が含まれていることがある。 ・「許容できる」性能に必要な性能値は、使用目的によって異なる。	そのモデルが、評価対象物質と類似した物質の予測によりどの程度の性能を発揮するかを評価できるのであれば、総合的な性能に関する情報の重みは低くなる。	モデルが特性を定量的に予測する場合、決定係数（ R^2 ）や検証作業で得られた平均誤差のような統計パラメータがモデルの総合的な性能を評価に利用できる。 ・例1 R^2 が0.3のモデル。この評価要素は「満たされない」。 ・例2 モデルの R^2 が0.8であり、外部検証でも同様の性能である。この評価要素は「満たされる」。	Low：そのモデルは、内部及び外部検証で許容可能な性能を有する。 Medium：モデルの内部検証での性能は許容可能であるが、外部検証での性能は入手できない。 High：モデルの内部検証での性能は十分ではなく、外部検証での性能は入手できない。	Low：モデルの一致度は、内部検証で80%（または $R^2 = 0.80$ ）、外部検証で70%（または $R^2_{ext} = 0.70$ ）である。 Medium：モデルの一致度は内部検証で80%（または $R^2 = 0.80$ ）、外部検証は実施されていなかった。 High：モデルの一致度は内部検証で30%（または $R^2 = 0.30$ ）であり、外部検証は実施されなかった。

原則	評価要素	目的	適用性	評価の例外	総合評価における重み	チェックの観点	QAfEによる注意点	例	不確実性ランクの説明	例
予測の信頼性										
3.3	モデルのトレーニングセットの物理化学的、構造的、反応空間内での適合性	予測は物理化学的、構造的、反応空間における内挿に基づく結果であることを確認する。	トレーニングセットの情報が必要	評価が自動化されていない場合、多数の物質をスクリーニングする際、この要素はカバーされない想定される。 さらに、評価が複雑すぎる場合、または文書が不足している場合、この評価要素を検討しないとする場合がある。	High（3.4が評価されなかった場合） Medium（3.4が評価された場合）	・予測対象物質がモデルの物理化学的、構造的（官能基あるいは意味のある構造フラグメント）及び応答空間内にあるか。 ・自動的に適用範囲を評価するモデルにおいて、この内容が含まれる場合には評価対象外とする。	明確に分けられる場合（例えばYES/NO）に加えて、実際の多くの場合は境界線（トレーニングセットの空間の境界線に近い、または密度が低い領域）である可能性がある。 このような場合では、他の評価要素を用いて予測が許容できるかを決定する。 この評価要素が適用範囲で既に検討されている場合は、評価を繰り返す必要はない。	生態毒性での事例 ・例1 logKowに基づく水生毒性モデルは、logKowが0～6の物質で開発された。評価対象物質のlogKowが0～6の間であれば、それは物理化学的空間内にある。 ・例2 フラグメント／アラートベースのモデルが、評価対象物質について警告構造がないため毒性無しと予測した。評価対象物質がモデルの構造空間内にあるかどうか、すなわち評価対象物質の構造フラグメントがモデル構築に使用された物質群の構造内に存在するかどうかを確認する必要がある。	Low：その物質は、モデルのトレーニングセットがカバーする空間内にあることが明らかである。 Medium：その物質はモデルのトレーニングセットでカバーされる空間内にあると考えられるが、これを明確に立証することはできない。 High：その物質は、モデルのトレーニングセットでカバーされる空間の境界に近く、その適用範囲内とみなせるかは不明である。	モデルが、評価対象物質に存在するフラグメントがそのトレーニングセットとテストセットに存在することを自動的に評価する場合 Low：モデルが、予測した物質のすべてのフラグメントがモデルのトレーニングセットで十分に表現されていることを示し、また、トレーニングセットで出現するフラグメントのリストが利用可能である。 Medium：モデルが、予測した物質のすべてのフラグメントがモデルのトレーニングセットで利用可能であることを示すが、トレーニングセットには予測した物質のフラグメントを持つ物質が少なく、予測した物質のフラグメントと同じ組み合わせを持つ物質がない。 High：予測した物質のフラグメントの80%がモデルのトレーニングセットで利用可能であり、残りの20%がモデルにとって未知である。
3.4	類似物質に対するモデルの性能	モデルが評価対象と類似する物質について正しく予測するか確認する。	類似物質に関する信頼できる実験データが必要	評価が自動化されていない場合、多数の物質をスクリーニングする際、この要素はカバーされない想定される。 さらに、評価が複雑すぎる場合、または文書が不足している場合、この評価要素を検討しないとする場合がある。	High	・評価対象物質との構造類似物質（構造類似物質であり、予測対象とするエンドポイントの信頼性の高い実験結果を有する物質）について、モデルがその物質の特性を適切に予測するか。	データのある類似物質は、公開されている情報やOECD QSAR Toolboxのようなツールを用いて特定できる。類似物質がモデルのトレーニングセットの一部である場合、評価対象物質がモデルの適用範囲に含まれる可能性が高くなる。しかし、トレーニングセットに含まれる物質の予測精度は、モデル開発に使用されなかった物質を予測した場合の精度よりも優れて見える可能性がある。 類似物質が特定できない場合は、他の評価要素を用いて予測が許容できるかを決定する。	EPISuiteのモデルを用いて予測が実施された。次にQSAR Toolboxを用いて、官能基やエンドポイントに特化したプロファイラーを使用する等して、実験データを有する評価対象物質に類似した物質を検索する。検索が成功した場合、類似物質の予測におけるEPISuiteモデルの正確さが、評価対象物質に対するEPISuite予測の正確さに関する情報を提供する。	Low：信頼できる実験データを有する複数の類似物質が入手可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 Medium：信頼できる実験データを有する中程度に類似する物質（または1つの類似物質）のみが利用可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 High：信頼できる実験データを有する類似物質または中程度に類似する物質が入手可能で、モデルがそれらを様々な精度で予測する。	予測した物質がC8の直鎖飽和脂肪酸族第二級アミンである場合 Low：他のC6-C10直鎖飽和脂肪酸族第二級アミンのデータが利用可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 Medium：他のC3-C6直鎖飽和脂肪酸族第二級アミンのデータが利用可能で、モデルがそれらを良好に予測する。 High：他のC6-C10直鎖飽和脂肪酸族第二級アミンのデータが入手可能で、モデルがそれらを程々に予測する（1つの物質はモデルによって誤分類された）
3.5	メカニズム及び／または代謝に関する考察	メカニズム及び／または代謝についての考察が予測結果を支持しているか確認する。	予測する特性に関連がある場合	予測する特性に関連する場合のみ評価する。 多数の物質をスクリーニングする場合、この要素はカバーされない想定される。 さらに、評価が複雑すぎる場合、または文書が不足している場合、この評価要素を検討しない場合がある。	High	・特性や評価対象物質に関連がある場合、メカニズムや代謝に関する考察が予測結果の内容を支持するか。	特定の作用メカニズムを持つ構造が既知又は予測されている場合、あるいは特定の代謝物や変化物の生成が予測される場合、予測結果とそれらの関係や、モデルがそれらをどのように考慮したか、という内容がこの評価要素では想定される。	・例1 皮膚腐感性予測モデルの場合：モデルは「皮膚腐感性なし」の予測を提供する。評価対象物質はタンパク質と結合することが知られているか、予測されている。陰性の予測の信頼性を支持するために、追加の説明が必要である。 ・例2 生分解性予測の場合、既知の代謝経路や変化物等の情報と予測に用いられた代謝経路とを比較することにより、予測の信頼性を考察することができる。 ・例3（複数の予測について） 異なるモデルからの予測が提供され、そのうちのいくつかが代謝／メカニズムを正しく考慮している場合、すべての予測が代謝／メカニズムを考慮していなくとも、総合的な評価要素は満たされているものとみなせる。	Low：メカニズム及び／または代謝に関する考察が、予測を強く支持する。 Medium：メカニズム及び／または代謝に関する考察が予測を中程度に支持する。 High：メカニズム及び／または代謝に関する考察が、予測を弱く支持している。	モデルが変化物を予測し、その物質の残留性を予測する場合 Low：変化物の構造が予測とともに示される。変化物の生成に至る経路が信頼できると考えられる。変化物の残留性を確認する実験データがある。 Medium：変化物の構造が予測とともに示される。変化物の生成に至る経路が信頼できると考えられる。警告構造等による残留性を示す裏付けがある。 High：変化物の構造が予測とともに示される。変化物が生成する経路が複雑なため、予測された化学物質から変化物の生成に関する信頼性には疑問がある。
3.6	情報の一貫性	関連性があり、信頼できる追加情報が予測を裏付けるかを確認する。	関連性があり、信頼できる追加情報が入手可能な場合	予測する特性に関連する場合のみ評価する。 多数の物質をスクリーニングする場合、この要素はカバーされないことが想定される。	High	・関連性があり、かつ信頼できる追加的な情報が予測（測定または計算）を裏付けるか。 ・評価対象の特性を予測するために複数のモデルが利用可能な場合、モデル選択の正当性を示す。	OECD QSAR Toolboxのような一般に利用可能なツールを用いて、関連性及び信頼性の高い情報を検索または生成できる。	評価対象物質について長い期間の残留性がモデルにより予想された。評価対象物質のOECD TG301F相当の試験結果において、易分解性がないことが示された。易分解性の結果は残留性があるとする予測結果を支持する。	Low：他の信頼できる独立した情報が入手可能で、予測と一致している。 Medium：信頼性が低いあるいは不明な他の独立した情報が入手可能で、予測と一致していない。 High：他の情報の存在は調査していない。	Low：他の信頼できる独立したモデルからの予測が利用可能で、その結果と予測結果が一致する。 Medium：モデルにとって未知で、文書化も不十分で信頼性も不明な実験データが入手可能で、その結果と予測結果が一致する。 High：他の情報の存在が調査されていない。
結果は化審法評価目的に合致しているか										
4.1	追加要件の遵守	予測結果の使用に関する化審法評価の要件を満たしている。	以前の評価要素で包含されていない予測結果の使用に関する要件が化審法評価の要件に含まれている場合	該当する場合のみ評価する。	High	・(Q)SAR予測結果のチェックリストに含まれている以外の(Q)SARの使用に関する化審法評価要求事項がある場合、それが満たされているか。	該当する場合がある場合には、関連する法律条文及び公式なガイダンス文書を参照し、追加要件を確認する。	ICH M7ガイドラインの例： 医薬品のDNA反応性不純物における変異原性の評価に専門家のルールベース及び統計ベースのモデルを使用する必要がある。	内容に依存する。	-
4.2	予測される特性と化審法評価において要求する特性との対応	モデル化された特性が化審法評価において要求する特性に対応しているか確認する。	必要な特性が規定されている場合	該当する場合のみ評価する。	High	・モデル化された特性が化審法評価において要求する特性に対応しているか。	モデル化された特性は、化審法評価において要求する特性との対応を評価するために詳細に記述される必要がある。	OECD TG301C相当あるいはTG301F相当試験によるBODを予測が要求事項であるが、モデルが予測する特性が他のOECD TG301シリーズのデータも含む易分解性に基づき予測される場合、対応していないことになる。	Low：予測された特性が化審法評価において要求する特性と明確に一致する。 Medium：予測された特性が化審法評価において要求する特性と一致するようであるが、予測された特性の詳細さにおいて、完全な一致とするには一部不足がある。 High：予測された特性が化審法評価において要求する特性と一致するようであるが、予測された特性の詳細さにおいて、完全な一致とするには大きな不足がある。	化審法におけるOECD TG301C相当のBOD(%)が必要な場合 Low：化審法におけるOECD TG301C相当の試験に基づくBOD(%)を予測する。 Medium：OECD TG301Cの試験に基づくBOD(%)を予測するが、完全無機化の評価が行われているかの詳細が不明。 High：易分解性の有無を予測するが、どの試験法に基づくものか等の詳細が不明。
4.3	特定の枠組みにおける決定可能性	化審法評価上の枠組みにおける決定に、結果が利用できるか確認する。	評価対象の特性に適用できる閾値が化審法評価に含まれる場合	該当する場合のみ評価する。	High	・結果が化審法評価の閾値と比較可能な形式または単位で表現されているか。 ・予測値が閾値の片側のみに存在するという信頼度が十分あるか。	予測の信頼度を理解することは、化審法評価の閾値に近い結果の場合に特に重要である。	OECD TG301Cの結果の場合、BOD分解度60%以上が易分解性の一つの基準となっている。 例えば予測BOD分解度が90%以上である場合、閾値から十分に離れているため、易分解性に対する決定可能性があると考える。	Low：予測された値が関連する閾値から遠く、他の評価要素の不確実性が低い。 Medium：予測された値が関連する閾値とやや近く、他の評価要素の不確実性が低い。 High：予測された値が関連する閾値と非常に近く、他の評価要素の不確実性が高い。	易分解性の物質であるかの判断のひとつの指標としてBOD(%)が必要な場合 Low：予測されたBOD(%)が5%であり、他の評価要素における不確実性が低い。 Medium：予測されたBOD(%)が25%であり、他の評価要素における不確実性が低い。 High：予測されたBOD(%)が50%であり、他の評価要素における不確実性が高い。

参考資料

- ¹ 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律【逐条解説】（平成 29 年改正版）。
- ² OECD (2019), *Guiding Principles and Key Elements for Establishing a Weight of Evidence for Chemical Assessment*, Series on Testing and Assessment No.311.
- ³ SCHEER (2018), *Memorandum on Weight of Evidence and Uncertainties*.
- ⁴ ECHA (2017), *Weight of Evidence/Uncertainty in Hazard Assessment: Background Document & Examples*.
- ⁵ ECHA (2017), *Template for Weight of Evidence/Uncertainty in Hazard Assessment*.
- ⁶ ECHA (2011), *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.4: Evaluation of Available Information*.
- ⁷ US EPA (2016), *Weight of Evidence in Ecological Assessment*.
- ⁸ US EPA (2017), *Procedures for Chemical Risk Evaluation under the Amended Toxic Substances Control Act*. TSCA 40 CFR Part 702 §702.33.
- ⁹ Health Canada (2018), *Weight of Evidence: General Principles and Current Applications at Health Canada*.
- ¹⁰ EFSA (2017), *Guidance on the Use of the Weight of Evidence Approach in Scientific Assessments*.
- ¹¹ 経済産業省, 令和元年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）報告書 令和 2 年 3 月（委託先：一般財団法人 化学物質評価研究機構）。
- ¹² 厚生労働省、経済産業省、環境省, 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイドンスⅠ. 評価の準備 Ver. 1.0 平成 26 年 6 月。
- ¹³ 厚生労働省、経済産業省、環境省, 化審法における物理化学的性状・生分解性・生物濃縮性データの信頼性評価等について【改訂第 1 版】平成 26 年 6 月 30 日。
- ¹⁴ EAWAG, Biocatalysis/Biodegradation Database, <https://eawag-bbd.ethz.ch/>.
- ¹⁵ ECHA, ECHA CHEM, <https://echa.europa.eu/echa-chem>.
- ¹⁶ QSAR TOOLBOX, <https://qsartoolbox.org/>.
- ¹⁷ PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- ¹⁸ US EPA (2021), *Draft Systematic Review Protocol Supporting TSCA Risk Evaluations for Chemical Substances Version 1.0: A Generic TSCA Systematic Review Protocol with Chemical-Specific Methodologies*.
- ¹⁹ ECHA (2008), *Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.6, QSARs and grouping of chemicals. Guidance for the implementation of REACH*.
- ²⁰ NITE, 化審法データベース (J-CHECK), https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/top.action?request_locale=ja.

- ²¹ OECD, The OECD QSAR Toolbox, <https://www.oecd.org/en/data/tools/oecd-qsar-toolbox.html>.
- ²² CEFIC, AMBIT, <https://cefic-lri.org/toolbox/ambit/>.
- ²³ US EPA, Analog Identification Methodology (AIM) Tool, <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/analog-identification-methodology-aim-tool>.
- ²⁴ NITE, NITE-CHRIP, https://www.chem-info.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/systemTop.
- ²⁵ PubChem, Structure Search, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi#>.
- ²⁶ DTU Food Institute, Danish (Q)SAR Database, <https://qsar.food.dtu.dk/>.
- ²⁷ Pathpred, Pathway Prediction Server, <https://www.genome.jp/tools/pathpred/>.
- ²⁸ ECHA (2016), *Practical Guide How to use Use and Report (Q)SARs*.
- ²⁹ Wackett, L.P. (2013), "The metabolic pathways of biodegradation", in *The Prokaryotes, Applied Bacteriology and Biotechnology*, Springer, pp.383-393.
- ³⁰ Parenty, A.D.C., W.G. Button, and M.A. Ott (2013), "An expert system to predict the forced degradation of organic molecules", *Mol. Pharmaceutics*, 10(8): 2962–2974.
- ³¹ Geerts, R., P. Kuijter, C.G. van Ginkel and C.M. Plugge (2014), "Microorganisms hydrolyse amide bonds: knowledge enabling read-across of biodegradability of fatty acid amides", *Biodegradation*, 25(4): 605-14.
- ³² Aronson, D., R. Boethling, P. Howard and W. Stiteler (2006), "Estimating biodegradation half-lives for use in chemical screening", *Chemosphere*, 63(11): 1953-1960.
- ³³ Singh, A.K., M. Bilal, H.M.N. Iqbal and A. Raj (2021), "Trends in predictive biodegradation for sustainable mitigation of environmental pollutants: Recent progress and future outlook", *Science of the Total Environment*, 770.
- ³⁴ Putra, R.I.D., A.L. Maulana and A.G. Saputro (2019), "Study on building machine learning model to predict biodegradable-ready materials", *AIP Conference Proceedings* 2088, 060003.
- ³⁵ Klimisch, H.J., M. Andreae and U. Tillmann (1997), "A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 25(1):1-5.
- ³⁶ ECHA (2017), *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0*.
- ³⁷ 厚生労働省、経済産業省、環境省、新規化学物質等に係る試験の方法について。(最終改定 令和2年11月5日 薬生発1105第2号、20201015製局第1号、環保企発第2011055号)

- ³⁸ 厚生労働省、経済産業省、環境省、新規化学物質の判定及び監視化学物質への該当性の判定等に係る試験方法及び判定基準。（平成30年4月13日）
- ³⁹ OECD (1992), *Test No. 301: Ready Biodegradability*, OECD Guidelines for Testing of Chemicals.
- ⁴⁰ ECHA (2017), *Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment: Chapter R.7b: Endpoint Specific Guidance, Version 4.0*.
- ⁴¹ 経済産業省、令和2年度化学物質安全対策（化学物質の分解性及び蓄積性に係る総合的評価の導入に関する調査）報告書 令和3年3月（委託先：一般財団法人 化学物質評価研究機構）。
- ⁴² OECD (2023), *(Q)SAR Assessment Framework: Guidance for the Regulatory Assessment of (Quantitative) Structure Activity Relationship Models, Predictions, and Results Based on Multiple Predictions*, Series on Testing and Assessment No.386.
- ⁴³ OECD (2007), *Guidance Document on The Validation of (Quantitative) Structure-activity Relationships [(Q)SAR] Models*, Series on Testing and Assessment No.69.
- ⁴⁴ ECHA (2017), *Weight of Evidence/Uncertainty in Hazard Assessment: Background Document & Examples*.
- ⁴⁵ Ott, A., T.J. Martin, G.F. Whale, J.R. Snape, B. Rowles, M. Galay-Burgos and R.J. Davenport (2019), "Improving the biodegradability in seawater test (OECD 306)", *Science of the Total Environment*, 666: 399-404.
- ⁴⁶ Fenner, K., C. Screpanti, P. Renold, M. Rouchdi, B. Vogler and S. Rich (2020), "Comparison of small molecule biotransformation half-lives between activated sludge and soil: Opportunities for read-across?", *Environmental Science & Technology*, 54(6): 3148-3158.