

平成 23 年 9 月 15 日

化審法における生態影響に関する有害性データの信頼性評価等について

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が開始されている。

スクリーニング評価に必要な有害性データについては、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にて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、有害性データの信頼性の確認は、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、生態影響に関するスクリーニング評価に用いる有害性データ（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。

なお、スクリーニング評価により、優先評価化学物質に指定された物質について、リスク評価（一次）評価 I までに追加的に得られた情報については、本資料に準じて信頼性の評価を行う。

1. 生態影響に関する有害性データの取り扱い原則

- ① 化審法の新規化学物質の審査における有害性データの信頼性と大きく異なるものとする。
- ② 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。
- ③ 有害性データは、上記前提を踏まえて信頼性を評価し、「信頼性あり（制限なし）（ランク 1）」、「信頼性あり（制限付き）（ランク 2）」、「信頼性なし（ランク 3）」、「評価不能（ランク 4）」の 4 つの信頼性ランクに区分する。（信頼性評価）
- ④ スクリーニング評価に資する有害性データは、信頼性ランク「1」又は「2」に該当するものとする。（使用可否基準）
- ⑤ 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（急性毒性・慢性毒性）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。（キースタディ選定ルール）

- ⑥ 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。
- ⑦ 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、「OECDHPV 化学物質点検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、3. に記載のとおり、1. ②の試験法、推奨種等を確認した上で、有害性データの信頼性を以下の4ランクに区分する。

【ランク1 信頼性あり（制限なし）】

- 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。

かつ

- 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。被験物質の純度が95%以上であれば、不純物等の成分は毒性に影響を与えないとみなす。

例えば、3.1（2）【ランク1（信頼性あり（制限なし））】に列記した有害性データについてはランク1とする。

【ランク2 信頼性あり（制限付き）】

- 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。

かつ

- 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。被験物質の純度が95%以上であれば、不純物等の成分は毒性に影響を与えないとみなす。

例えば、3.1（2）【ランク2（信頼性あり（制限付き））】に列記した有害性データについてはランク2とする。

【ランク3 信頼性なし】

- 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。

または

- 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。

例えば、3.1（2）【ランク3（信頼性なし）】に列記した有害性データについてはラン

ク 3 とする。

【ランク 4 評価不能】

- 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。
または
- 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。

例えば、3.1（2）【ランク 4（評価不能）】に列記した有害性データについてはランク 4 とする。

3. 生態影響に関する有害性データの信頼性評価等の具体的な手順

有害性データの信頼性評価から PNEC 算出に用いる毒性値（キースタディ）を選定するまでの流れは次ページの図 1 に示す通りである。

対象物質の有害性データのうち、まず、事業者からの有害性情報の報告等が 3.1（1）の既に国内外の政府機関等により信頼性が評価され、詳細な信頼性評価を必要としないデータに該当するデータであるか確認し、該当しない場合は、それを 3.2(1)の詳細な信頼性評価を必要とする有害性データとする。3.1(1)の詳細な信頼性評価を必要としないデータのうち、1. ②の生態影響に関する取り扱い原則の試験法、推奨種、エンドポイントに該当する有害性データを収集する。収集した有害性データについて、3.1(2)の手順に従い信頼性ランクを付与する（信頼性評価）。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（キースタディ）の候補とする（使用可否基準）。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、3.2(1)の詳細な信頼性評価を必要とする有害性データのうち、3.2(2)の手順に従い信頼性ランクを付与し、信頼性ランク 1 又はランク 2 とされた毒性値は PNEC 値算出のキースタディの候補とする。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. の生態影響に関する有害性データの取り扱い原則に従い PNEC 値算出に用いるキースタディを栄養段階毎に選定する。

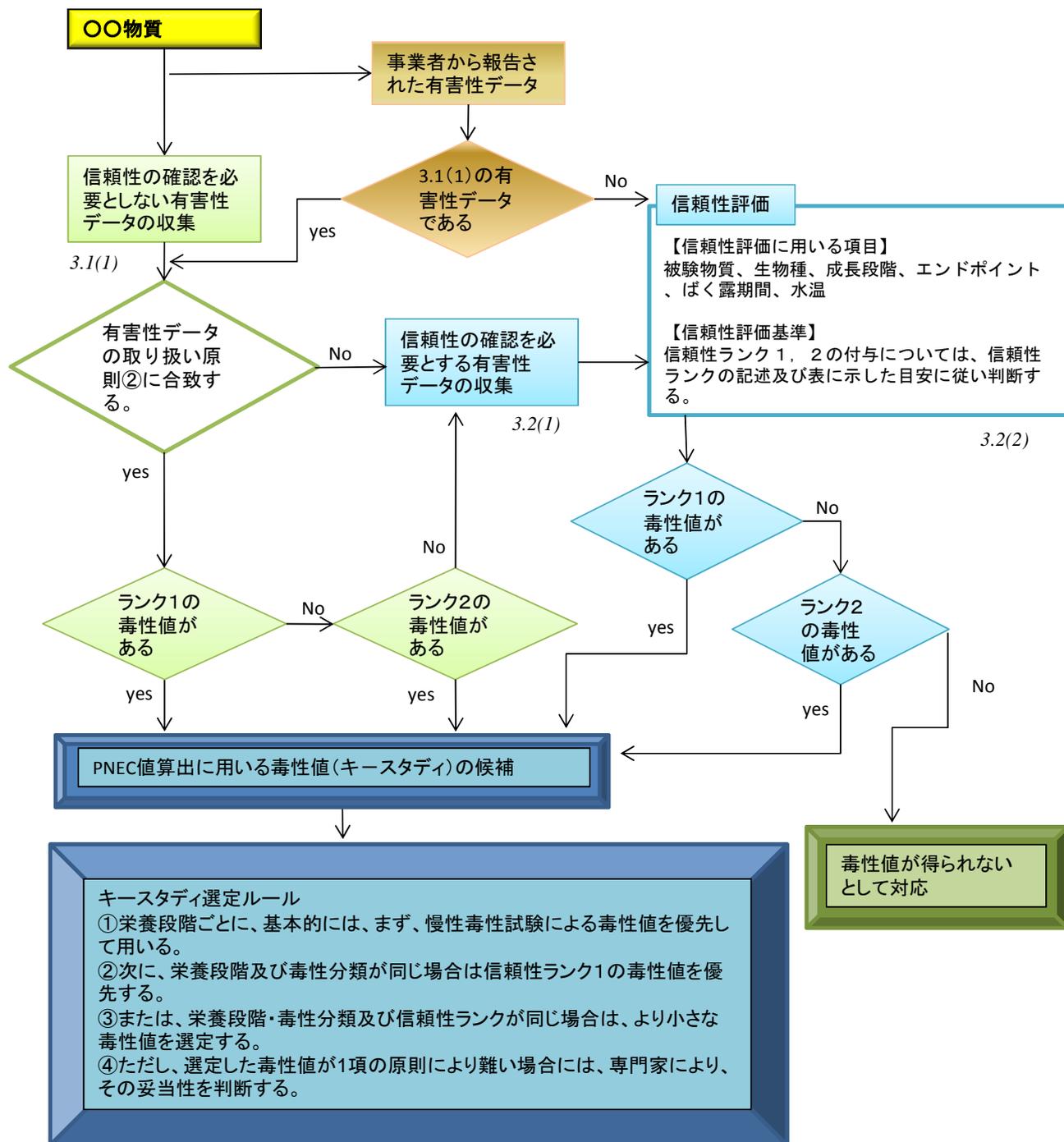


図1 有害性データの信頼性評価から PNEC 算出に用いる毒性値（キースタディ）選定までの流れ

3.1 詳細な信頼性評価を必要としない有害性データの収集範囲と信頼性評価

(1) 有害性データの収集範囲

- ① 化審法審査済みの有害性データ（新規及び既存化学物質）
- ② 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評価がされているもの（生態リスク初期評価での信頼性が評価済みの有害性データ等）

- ③ 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データで、指定試験法の条件を満足するもの
- ④ 米国環境保護庁 (US EPA) Pesticide Ecotoxicity Database に登録された有害性データ (参考3)
- ⑤ OECD SIDS レポート (SIDS Initial Assessment Report) で評価された有害性データ
- ⑥ 欧州連合 (EU) 「IUCLID」 (International Union Chemical Information Database) に登録された有害性データ
- ⑦ 欧州連合 (EU) ECHA (European Chemicals Agency) の Information on Registered Substances に登録された有害性データ
- ⑧ 環境省 化学物質の環境リスク評価 (生態リスク初期評価) で信頼性が評価された毒性値
- ⑨ EU ECB(European Chemicals Bureau) リスク評価書 (EU Risk Assessment Report)で信頼性が評価された有害性データ
- ⑩ (独)製品評価技術基盤機構 化学物質の初期リスク評価書又は化学物質有害性評価書に採用された有害性データ
- ⑪ 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データ
- ⑫ WHO/IPCS 環境保健クライテリア (EHC) に採用された有害性データ
- ⑬ WHO/IPCS 国際簡潔評価文書 (CICAD) に採用された有害性データ
- ⑭ Japan チャレンジプログラムで取得された有害性データ

(2) 信頼性評価

3. 1 (1) の情報源に基づくものは、個々の有害性データについて3.2で行う詳細な信頼性評価を行うことなく、1. ②の生態影響に関する取り扱い原則の試験法、推奨種、エンドポイントに該当するかどうかを評価した上で、2. に対応する信頼性ランクを付与する。すなわち、情報源毎に記載する以下の内容が確認された場合は、それぞれ該当する信頼性ランクを付与する。なお、同じ有害性データで、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) を付与するが、信頼性ランク4 (評価不能) については、他の信頼性ランクを用いる。

【ランク1 (信頼性あり (制限なし))】

- ① 化審法において審査済みの有害性データ
- ② 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データの信頼性が「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データ
- ③ 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データのうち、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データ

- ④ US EPA Pesticide Ecotoxicity Database : カテゴリーが「C (Core)」に該当する有害性データのうち、化審法試験法と同等の試験により得られた有害性データ
- ⑤ 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データのうち、化審法試験法と同等の試験により得られた有害性データ
- ⑥ Japan チャレンジプログラムで取得された有害性データのうち、試験がGLPに従って実施された有害性データ

【ランク2 (信頼性あり (制限付き))】

- ① 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データの信頼性が「B」と判断された有害性データ
- ② US EPA Pesticide Ecotoxicity Database : カテゴリーが「S(Supplemental)」
- ③ EU「IUCLID」 : 「reliability」が「1」又は「2」
- ④ ECHA「Information on Registered Substances」 : 「reliability」が「1」又は「2」
- ⑤ OECD「SIDS」 : 「reliability」が「1」(ランク1のものを除く。)又は「2」
- ⑥ 環境省 化学物質の環境リスク評価 (生態リスク初期評価) : 有害性データの信頼性が「A」または「B」
- ⑦ EU リスク評価書において「Valid」とされた有害性データ
- ⑧ (独) 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データ
- ⑨ 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データ
- ⑩ WHO/IPCS 環境保健クライテリア (EHC) に採用された有害性データ
- ⑪ WHO/IPCS 国際簡潔評価文書 (CICAD) に採用された有害性データ
- ⑫ Japan チャレンジプログラムで取得された有害性データのうち、試験がGLPに従って実施されなかった有害性データ

【ランク3 (信頼性なし)】

- ① 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データの信頼性が「C」と判断された有害性データ
- ② US EPA Pesticide Ecotoxicity Database : カテゴリーが「IN(Invalid)」
- ③ EU「IUCLID」 : 「reliability」が「3」
- ④ OECD「SIDS」 : 「reliability」が「3」
- ⑤ 環境省 化学物質の環境リスク評価 (生態リスク初期評価) : 有害性データの信頼性が「C」
- ⑥ EU リスク評価書において「Invalid」とされた有害性データ

【ランク4 (評価不能)】

- ① EU「IUCLID」：「reliability」が「4」
- ② OECD「SIDS」：「reliability」が「4」
- 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）：有害性データの信頼性が「D」

3.2 詳細な信頼性評価を必要とする有害性データの収集範囲と信頼性評価

(1) 有害性データの収集範囲

有害性データについて詳細な信頼性評価を行う学術論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データは用いない。

- ① 事業者から報告された有害性データ（実測又は学術論文等の有害性データ）
 - ※3.1 (1) に該当するデータを除く。
- ② 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、信頼性評価が行われていない
 - 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データ
 - 濃縮度試験予備試験での有害性データ
 - 既存点検で審査が実施されていない有害性データ
- ③ 国内外の政府機関等から有害性データは公表されているが、信頼性評価が行われていない又は行われているか不明
 - 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）
 - BUA Report
- ④ 以下の生態毒性データベース等から得られる学術論文等での有害性データ
 - 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）

(2) 詳細な信頼性評価

【信頼性評価に用いる項目】

GLP に従って試験が実施されている有害性データは、試験法が妥当であるかを検討する。その他の文献データの信頼性評価には、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付与（信頼性を評価）する。

【信頼性評価基準】

信頼性ランク 1 及び 2 の付与については、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：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：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±1.0 c m ニジマス：5.0±1.0 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	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±1.0 c m ニジマス：5.0±1.0 c m	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ル : 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 °C 以内の水温である ゼブラフィッシュ : 18 ~ 28 °C ファットヘッドミノール : 18 ~ 28 °C コイ : 17 ~ 27 °C ヒメダカ : 18 ~ 28 °C グッピー : 18 ~ 28 °C ブルーギル : 18 ~ 28 °C ニジマス : 10 ~ 20 °C	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 °C 以内の水温である 15 ~ 25 °C	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 °C 以内の水温である 18 ~ 27 °C

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 TG 201 : Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test
2. OECD TG 202 : *Daphnia* sp., Acute Immobilisation Test
3. OECD TG 203 : Fish, Acute Toxicity Test
4. OECD TG 210 : Fish, Early-life Stage toxicity Test
5. OECD TG 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-HPV 化学物質点検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ランクで、4 段階 (1. 信頼性あり (制限なし)、2. 信頼性あり (制限付き)、3. 信頼性なし、4. 評価不能) の区分がある。

ランク1 = 信頼性あり (制限なし)

「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。」

ランク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。」

ランク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。」

ランク4 = 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. Toxcol. 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.).”

中央環境審議会 土壌農薬部会農薬小委員会
(第9回) 参考資料5 平成20年6月3日

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壌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、大きく異なる

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、

$$AECf = \text{データA} / UF$$

(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これを採用する。結果として、

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

(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、

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

(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	目安案	農業TGの規定	OECD-TGの規定
魚類	成長段階 (試験魚の全長)	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:1.5~8.0cm ヒメダカ:1.0~4.6cm ブルーギル:1.0~4.0cm ニジマス:2.5~10cm グッピー:1.0~4.0cm ゼブラダニオ:1.0~4.0cm フアットヘッドミノ:1.0~4.0cm	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
	密度	被験物質の濃度低下が無く、曝気なしで、DOが確保されるのであれば可	1g未満/L(流水式であれば、それ以上も可)	1g未満/L(流水式であれば、それ以上も可)
	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	魚類:96時間	魚類:96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℃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℃
濃度設定(公比)	Dose-Responseの状況をみてケースバイケース	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。	
濃度の安定性(分析)	① 終了時実測値を用いて結果を算出していい 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	被験物質濃度を暴露開始時、終了時、換水前後に測定。暴露期間中、設定濃度の80%以上であることが望ましい。	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	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			

甲 歳 類	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℃以内の水温である ミジンコ：15～25℃	ミジンコ：20℃	ミジンコ：18～22℃
	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℃以内の水温である 藻類：18～27℃	藻類：21～24℃	藻類：21～24℃
藻 類	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否かについては、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。