

【短報】

## カナダ及び日本の生態影響に関する優先順位付けへの QSAR 予測データが及ぼす影響

Impact of the Use of QSAR Predictive Data  
in the Ecological Priority Settings for Chemicals between Canada and Japan

大西洋平<sup>1)</sup>、竹田宜人<sup>2)</sup>

1)横浜国立大学大学院環境情報学府

2)横浜国立大学大学院環境情報研究院

Yohei ONISHI<sup>1)</sup> and Yoshihito TAKEDA<sup>2)</sup>

1),2)Graduate School of Environment and Information Sciences,  
Yokohama National University

**要旨**：化学物質の生態影響に関する優先順位付けに対して、定量的構造活性相関(QSAR)により予測された毒性値の利用が評価結果に及ぼす影響を、カナダのカナダ環境保護法(CEPA)によるカテゴリーライゼーション及び日本の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」と略す。)によるスクリーニング評価の手法を対象として検討した。QSAR による予測毒性値は CEPA のカテゴリーライゼーションに使用した値、新たに 2 つの QSAR 予測モデルを用いた値及び QSAR 利用による不確実係数を適用した値を用い、化審法のスクリーニング評価に用いられた試験データを用いた場合と比較した。その結果、化審法の手法は CEPA の手法より QSAR 利用による評価結果の変動が大きく、いずれの手法も新しい QSAR 予測モデルを用いた方が過小評価は減少した。また、QSAR 利用による不確実係数を用いた場合は、過小評価が減少したが、過大評価の増大という課題が残った。今後の QSAR の有効な活用においては、優先順位付けの繰り返しの実施及びカテゴリーアプローチとの併用が有効であると考えられた。

**キーワード**：スクリーニング評価、カテゴリーライゼーション、優先順位付け、化審法、カナダ環境保護法

**Abstract** : We studied the impact of the use of QSAR predictive data in the ecological priority settings. The "categorization" of chemicals under the Canadian Environmental Protection Act, 1999 in Canada and the "screening assessment" under the Chemical Substances Control Law in Japan were targeted. The QSAR predicted values in the "categorization" and the values predicted by two new QSAR models were used. Those predicted values and the test data in the "screening assessment" were compared. Furthermore, the value using the uncertainty factor of QSAR and the test data were compared. As a result, it was found that the use of QSAR had a major impact on the method of the "screening assessment" than the method of "categorization". In either method, the new QSAR models reduced the underestimation. In the case of using the uncertainty factor of QSAR, while the underestimation was reduced, the overestimation was increased. Due to the effective use of QSAR, it is required to repeat the priority settings. And it is important to use the category approach together.

**Key Words** : Screening Assessment, Categorization, Priority setting, CSCL, CEPA

## 1. はじめに

持続可能な開発に関する世界首脳会議(WSSD: World Summit on Sustainable Development)の 2020 年目標に向けて各国・地域において、既存化学物質を含めた包括的なリスク評価・管理の取組が進んでいる。現在、世界では数多くの化学物質が流通している。例えば米国の有害物質規制法(TSCA: Toxic Substances Control Act)においては、約 85,000 物質がインベントリに掲載されている。この膨大な数の化学物質のリスクを包括的に評価・管理するために、化学物質に優先順位を付けて段階的に詳細な評価を進める仕組みが、各国・地域の制度に組み込まれている(環境保護庁: EPA, 2015)。化学物質の優先順位付けにおいては、毒性データが必要になるが、1999 年に公表された EU の高生産量化学物質に対する利用可能な毒性データの調査結果によると生態毒性については、42%の化学物質が評価に必要な試験データを揃えているに過ぎない状況であった(European Commission, 1999)。加えて、2007 年から開始された EU の化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則(REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals)においては、動物試験の削減のために非動物試験法の利用が促進されているため、定量的構造活性相関(QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship)が積極的に用いられている(欧州化学物質庁: ECHA, 2008)。また、米国においては、2016 年 6 月に成立した TSCA の改正による既存化学物質のリスク評価の加速化によって、QSAR の重要性は増すことが予想される(EPA, 2016a)。

このような状況の中、政府が実施する化学物質の優先順位付けがカナダと日本で進んでいる。カナダでは、1999 年に改正されたカナダ環境保護法(CEPA: Canadian Environmental Protection Act 1999)のもと、1999 年から政府による人健康影響と生態影響に関する優先順位付けにあたるカテゴライゼーション(Categorization)が開始され、2006 年に約 23,000 物質からなるカナダの全ての既存化学物質について、優先順位付けが各国に先駆けて終了している。(Environmental Defense, 2011)。生態影響の観点では約 3,000 物質がさらなる行動が必要な物質に区分されたが、その多くの評価にカナダ政府により信頼性が確認された QSAR 予測モデルによる予測結果が用いられた(Environment Canada, 2006)。一方で、カテゴライゼーションが終了してから約 10 年が経過しており、QSAR 予測モデルの精度向上が考えられるが、再評価は実施されていない状況にある。

日本では、2011 年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」と略す。)が改正され、既存化学物質を含む全ての化学物質を対象とした段階的な人健康影響及び生態影響に関するリスク評価制度が導入された。この優先的にリスク評価が必要な物質として化審法において規定されている「優先評価化学物質」を選択するための優先順位付けはスクリーニング評価と呼ばれる。2016 年 4 月時点で 6 回のスクリーニング評価が終了しており、96 物質が生態影響の観点から優先評価化学物質として指定されている(経済産業省, 2016)。一方で、2015 年 11 月に実施されたスクリーニング評価では、評価対象物質である製造輸入数量が 10 t 以上の約 7,700 物質の暴露評価結果から有害性の評価が必要とされた 645 物質に対し、有害性が評価された物質数は 266 物質に過ぎなかった(環境省他, 2015a)。その理由として、評価に必要な毒性データの不足が挙げられる。カナダにおいては毒性データが不足している物質には QSAR が活用されたが、化審法のスクリーニング評価では QSAR の予測データは利用されておらず、どのような場面で活用可能かなどを早急に検討することとされている(環境省他, 2010a)。しかし、QSAR 予測モデルを用いた場合のスクリーニング評価への影響は検討されていない状況にある。

そこで、本研究では、QSAR 予測モデルの有効な活用に資するため、カナダ政府により信頼性が確認された CEPA の QSAR 予測毒性値及び 2016 年 7 月時点の最新の環境に関する構造活性相関モデル(ECOSAR: ECological Structure Activity Relationships)及び生態毒性予測シ

ステム (KATE : KAshinhou Tool for Ecotoxicity)による QSAR 予測毒性値を対象として、化審法のスクリーニング評価手法及び CEPA のカテゴリーライゼーションの手法を用いて評価を行い、試験データによる評価結果との差を確認することにより QSAR 予測モデルの利用及びモデルの新旧が化学物質の優先順位付けに与える影響を検証した。さらに、QSAR 予測毒性値による過小評価を減少させるために、QSAR 予測毒性値と実測値の比から設定した QSAR 利用による不確実係数を用いて同様に優先順位付けを行うことにより、係数の適用の有効性を検証し、今後の優先順位付けにおける QSAR の活用のあり方を検討した。

## 2. 生態影響評価の枠組みの概要及び毒性データの選択方法

本節では、化審法の生態影響に係るスクリーニング評価及び CEPA の生態影響に係るカテゴリーライゼーションの枠組みの概要及び毒性データの選択方法について述べる。なお、CEPA の枠組み及び毒性データの選択方法は、有機化合物、無機化合物、有機金属化合物及び高分子化合物並びに組成や比率が不定な複雑な混合物(UVCBs : Substances of Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials)といった構造分類別に定められているため、最も物質数が多く QSAR の利用が可能な有機化合物を対象とした。

### 2.1 評価の枠組みの概要

化審法の生態影響に係るスクリーニング評価の手法を図 1 に示す。優先度は半数影響濃度 (EC50 : Median Effect Concentration)、半数致死濃度(LC50 : Median Lethal Concentration)、無影響濃度(NOEC : No Observed Effect Concentration)を不確実係数の積で除した予測無影響濃度 (PNEC : Predicted No-Effect Concentration) を用いて分類される 5 区分の有害性クラスと、化学物質の製造輸入数量、出荷数量、用途情報、分解性及び排出係数から求めた推計排出量を用いて分類される 6 区分の暴露クラスを優先度マトリックスに当てはめて決定される(環境省他, 2010b, 2010c)。優先度が「高」の物質が優先評価化学物質に指定され、優先度が「中」「低」の物質については専門家の判断を経て、必要に応じて優先評価化学物質に指定される。なお、スクリーニング評価は毎年度更新される有害性クラス及び暴露クラスに基づいて繰り返し評価が実施される。

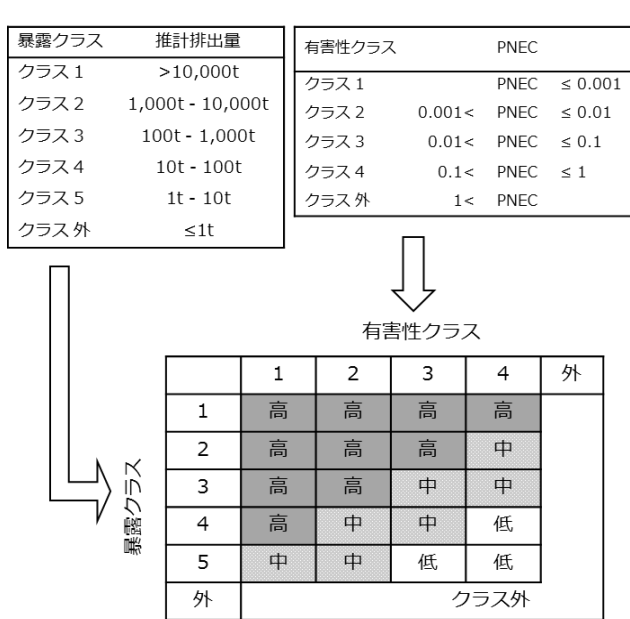


図 1 化審法のスクリーニング評価の基準

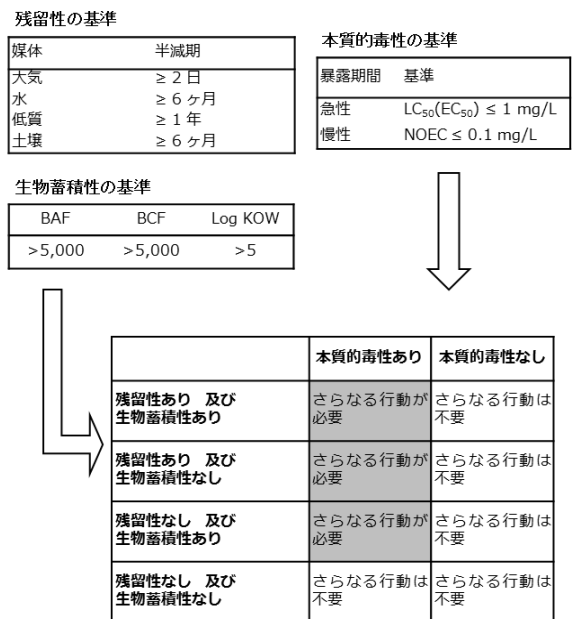


図 2 CEPA のカテゴリーライゼーションの基準

一方、CEPA の有機化合物のカテゴリゼーションは図 2 のとおり、「残留性」、「生物蓄積性」及び「本質的毒性」の基準が定められており、それぞれ基準を満たすか否かの 2 つに区分される。「残留性」と「生物蓄積性」のいずれか、もしくは両方の基準を満たし、さらに「本質的毒性」の基準を満たす物質が「さらなる行動が必要な物質」に区分される(Environment Canada, 2003a)。なお、2006 年にカテゴリゼーションは終了しており、新しい情報に基づいた再評価は行われていない。

## 2.2 毒性データの選択方法

化審法のスクリーニング評価では、水生生物のうち「藻類」、「甲殻類（ミジンコ）」、「魚類」の 3 つの栄養段階の急性毒性試験データ及び慢性毒性試験データが用いられる。毒性データの信頼性は、経済協力開発機構(OECD: Organization for Economic Co-operation and Development)のテストガイドラインなどの国際的に採用されている試験方法への適否や、優良試験所基準の充足度についてスコア化した Klimisch コードに準拠して独自に定められた基準により試験データの質が評価され、確認されている(環境省他, 2011a), (Klimisch et al., 1997)。試験データは「スコア 1: 信頼性あり (無制限)」, 「スコア 2: 信頼性あり (制限付き)」, 「スコア 3: 信頼性なし」, 「スコア 4: 分類不能」に分類され、そのうちスコア 1 及びスコア 2 にあたる試験データが評価に用いられる。信頼性のある試験データが複数ある場合は慢性毒性試験データが優先して用いられ、次に毒性分類が同じ場合は信頼性ランクの高い試験データ、信頼性ランクが同じ場合はより小さな値の試験データが採用される。

表 1 CEPA のカテゴリゼーションに用いられた QSAR モデル

モデル名	開発元
ECological Structure Activity Relationships(ECOSAR) version 0.99g	Syracuse Reserch Corporation U.S. Environmental Protection Agency
TOxicity Prediction by Komputer Assisted Technology(TOPKAT) version 5.02/6.0	Oxford Molecular Group
ASsessment Tools for the Evaluation of Risk(ASTER)	U.S. Environmental Protection Agency
Optimized Approach based on Structural Indices Set(OASIS)	Mekenyan et al.
Probabilistic Neural Network(PNN)	Kaiser and Niculescu

一方、CEPA のカテゴリゼーションでは、化審法の手法で用いる生物種以外にカエルや貝などの水生生物全般の急性毒性試験データ及び慢性毒性試験データが用いられる。信頼性の確認は、試験データについては化審法と同じく Klimisch コードに準拠した基準で試験データの質が評価され、スコア 1 及びスコア 2 にあたる試験データが評価に用いられる。また、毒性試験データが得られない場合は表 1 の QSAR により予測された毒性値 (以下、「QSAR 予測毒性値」と略す。) が用いられる(Environment Canada, 2003b)。QSAR 予測モデルの選択方法は非反応性物質 (麻酔作用物質) と反応性物質 (作用機序既知物質) に分けられており、モデルの特性、予測精度、透明性等の観点から使用の優先順位が定められている。非反応性物質については、予測精度が良いとされる TOPKAT が優先して用いられるが、TOPKAT は適用範囲が狭いため、適用範囲外の物質については ECOSAR、ASTER または OASIS が用いられる。さらに、これらの信頼性のある予測値が得られない場合は PNN の使用が検討される。同様に、反応性物質については、TOPKAT、PNN の順に優先して用いられ、これらの信頼性のある予測値が得ら

れない場合は、ECOSAR、ASTER または OASIS の使用が検討される。信頼性のある試験データや QSAR 予測毒性値が複数ある場合は試験データ及び予測データのいずれも急性毒性データが優先して用いられ、より小さな値の毒性データが選択される。

以上のように、評価に用いる毒性データの種類については、化審法は試験データのみが用いられるのに対して、CEPA は試験データが得られない場合に QSAR 予測毒性値が利用可能とされている。

### 3. 方法

#### 3.1 対象物質

##### 3.1.1 化審法のスクリーニング評価

2014 年度に実施されたスクリーニング評価において、生態影響について評価された一般化学物質及び 2014 年度までに生態影響の観点から指定済みの優先評価化学物質の合計 379 物質の中で、CEPA のカテゴライゼーションの対象物質であって、OECD が開発した各国政府機関などの化学物質特性情報が検索可能な化学物質に関する世界情報システム (eChemPortal : The Global Portal to Information on Chemical Substances)において生態影響のカテゴライゼーションの根拠となる毒性データが確認できた有機化合物 267 物質のうち、QSAR 予測毒性値を用いて優先順位付けがされた 121 物質を対象とした(環境省他, 2011b, 2012a, 2012b, 2013a, 2013b, 2014a, 2014b, 2015b), (OECD, 2015)。

##### 3.1.2 CEPA のカテゴライゼーション

3.1.1 と同じ 121 物質を比較対象とした。

#### 3.2 評価のために選択した QSAR 予測モデル

2016 年 7 月時点の最新の QSAR 予測モデルとして、米国の EPA により開発されたモデル (ECOSAR : ECOSAR version1.11)及び日本の国立環境研究所及び大分大学により開発されたモデル(KATE : KATE on NET 2011)を対象とした(EPA, 2016b), (国立環境研究所, 2016)。ECOSAR は魚類・ミジンコ・藻類、KATE は魚類・ミジンコを対象とし、いずれも予測を行う化学物質を予めソフトウェア内で定義された化学物質の構造の特徴ごとに分類し、分類ごとに定められた線形回帰モデルによって急性毒性値を予測するものである。また、いずれも化審法において利用が検討されている QSAR 予測モデルである。ECOSAR については予測に用いられるオクタノール/水分配係数(logKow)が適用範囲内の QSAR 予測値を採用し、複数の分類結果に該当する場合は最少の予測値を優先した。KATE については操作マニュアルに記載の判定手順である判定の項目の「○」の数が多い分類を優先し、全て「×」の物質は対象から除いた。分類が「Neutral Organics」とそれ以外の分類で「○」の数が同じ場合には「Neutral Organics」以外のクラスを採用した。

#### 3.3 QSAR 利用による係数

QSAR 予測モデルによる毒性値予測の不確実性に起因する過小評価を減少させるための係数として、ECOSAR については魚類 : 22.1、ミジンコ : 31.0、藻類 : 19.3、KATE については魚類 : 6.5、ミジンコ : 6.0 を用いた。これらの値は以下の方法により設定した。2014 年度に実施されたスクリーニング評価において生態影響について評価された一般化学物質及び 2014 年度までに生態影響の観点から指定済みの優先評価化学物質から環境省が実施した生態毒性試験結果で限度試験及び最高用量において影響が認められていないものを除いた、魚類 553 物質、ミジンコ 662 物質、藻類 483 物質を対象とした (環境省, 2016)。これらの物質について 3.2 の手

順で ECOSAR 及び KATE から求めた QSAR 予測毒性値のそれぞれを実測値で除すことにより予測値と実測値の比を求めた。比の度数分布は ECOSAR が図 3、KATE が図 4 のとおりであった。この比が 1 より大きいと QSAR 予測毒性値が実測値より大きいため QSAR 予測毒性値をそのまま評価に用いると過小に毒性が見積もられることになる。そこで、本研究においては QSAR 予測モデルの不確実性による過小評価の割合を 10%は許容すると設定し、比の全体の 90 パーセンタイル値にあたる値をそれぞれ抽出し QSAR 利用による係数とし設定した。

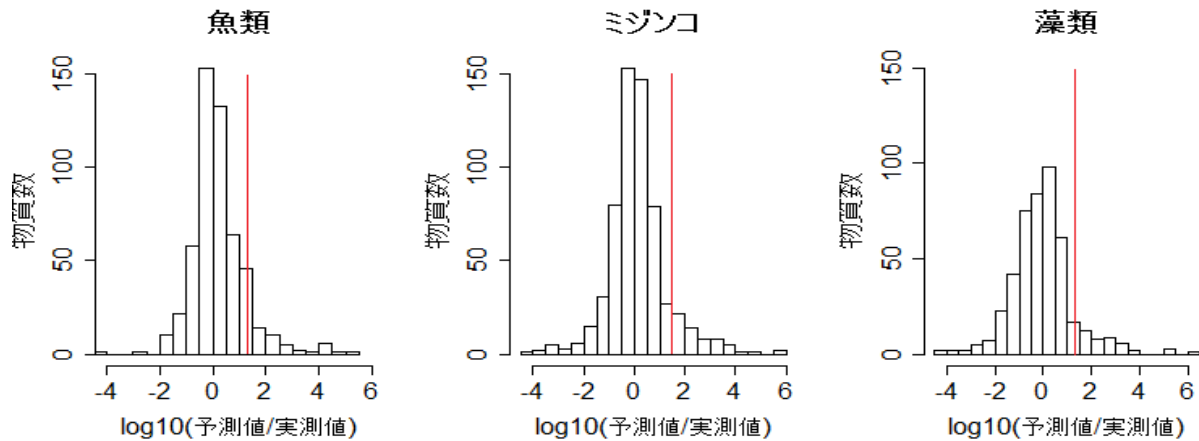


図 3 ECOSAR による予測値を実測値で除した比の度数分布(赤線：90 パーセンタイル値)

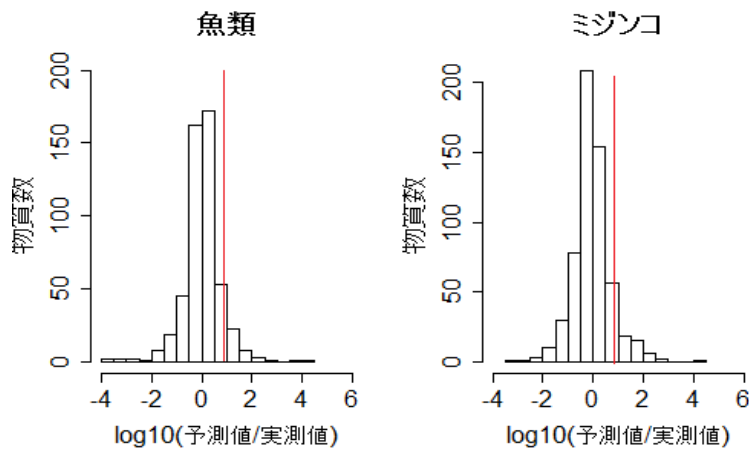


図 4 KATE による予測値を実測値で除した比の度数分布(赤線：90 パーセンタイル値)

### 3.4 比較方法

#### 3.4.1 化審法のスクリーニング評価

以下の 3 種類の毒性値を用いてスクリーニング評価を実施し、それらの有害性クラスと化審法のスクリーニング評価で試験データにより付与された有害性クラスを比較した。

- 1) CEPA のカテゴリー化に用いられた QSAR 予測毒性値
- 2) 3.2 の QSAR 予測毒性値
- 3) 3.2 の QSAR 予測毒性値を 3.3 の QSAR 利用による係数で除した値

ECOSAR 及び KATE の両モデルにおいてミジンコ及び魚類の QSAR 予測毒性値が得られた

場合、3.3 により KATE が ECOSAR より比の分散が小さく不確実性が小さいといえるため、KATE の QSAR 予測毒性値を優先した。

有害性クラスの導出に用いる不確実係数は、種間外挿の不確実係数、急性毒性試験データから慢性毒性試験データへの外挿に用いる不確実係数（急性慢性毒性比）及び室内試験から野外への不確実係数が用いられる。種間外挿の不確実係数は 3 つの栄養段階のうち慢性毒性試験結果が 1 つのみの場合は 10、2 つある場合は 5、3 つともある場合は適用されない。急性慢性毒性比は、得られた試験データの対象生物種別に異なる不確実係数が設定されており、藻類は 20、魚類は 100 であり、ミジンコについては、対象の化学物質がアミン類の場合に急性慢性毒性値が大きくなるとの知見から、アミン類の場合は 100、アミン類以外は 10 が設定されている（環境省他, 2006）。室内試験から野外への不確実係数は一律 10 が設定されている。

なお、種間外挿の不確実係数は慢性毒性試験データ及び急性毒性試験データの充足度によって値が異なるが、CEPA が根拠とする毒性データは最小値のみが公表されているために、充足度の判断ができない。そこで、QSAR により藻類、甲殻類、魚類の 3 点の急性毒性データが予測可能なことから、3 つの栄養段階の急性毒性値が揃っているものとして、不確実係数は藻類 200、甲殻類 100（アミン類は 1,000）、魚類 1,000 を選択した。また、試験種が不明な QSAR 予測毒性値については不確実係数が最大となる魚類の係数 1,000 を選択した。

### 3.4.2 CEPA のカテゴリゼーション

3.4.1 と同じ 3 種類の毒性値を用いて実施したカテゴリゼーション結果について、化審法のスクリーニング評価に用いられた試験データを用いて実施したカテゴリゼーション結果と、「本質的毒性」への該非を比較した。

## 4. 結果

### 4.1 化審法のスクリーニング評価

化審法の試験データによる有害性クラスと CEPA のカテゴリゼーションに用いられた QSAR 予測毒性値から導出した有害性クラスとの比較結果を表 2、化審法の試験データによる有害性クラスと 3.2 の QSAR 予測毒性値から導出した有害性クラスとの比較結果を表 3、化審法の試験データによる有害性クラスと 3.2 の QSAR 予測毒性値を 3.3 の QSAR 利用による係数で除した値から導出した有害性クラスとの比較結果を表 4 に示す。それぞれの表は左から「化審法の試験データを用いた場合の結果」、「化審法の試験データを用いた場合の結果に対する QSAR 予測毒性値を用いた場合の結果の内訳」、「QSAR 予測毒性値を用いた場合の結果の見積もりが化審法の試験データを用いた場合の結果と比較して過大か一致か過小か」を示している。

CEPA の QSAR 予測毒性値による有害性クラスは 28.9%が過大に見積もられ、39.7%が一致、31.4%が過小に見積もられた。なお、試験種が不明な QSAR 予測毒性値について不確実係数が最大となる魚類の 1,000 を選択した物質は 13 物質あったが、係数が最小となる藻類の 200 を選択した場合においても有害性クラスが変化する物質はなかった。3.2 の QSAR 予測データを用いた有害性クラスは、28.9%が過大に見積もられ、48.8%が一致、22.3%が過小に見積もられた。QSAR 利用による係数を用いた場合の有害性クラスは、64.5%が過大に見積もられ、30.6%が一致、5.0%が過小に見積もられた。表 2 及び表 3 を比較すると、表 3 の最新の QSAR 予測モデルによる有害性クラスは、表 2 の CEPA の QSAR 予測毒性値による有害性クラスより一致割合は高く、特に化審法による試験データによる有害性クラスが 1~3 に該当する有害性が強い物質について一致割合は高かった。また、表 3 及び表 4 を比較すると、表 4 の QSAR 利用による係数を用いた場合は、表 3 の係数を用いない場合より全ての有害性クラスにおいて過大評価の割合が大きかったが、過小評価の割合は 22.3%から 5.0%に減少した。

表 2 化審法の試験データと CEPA の QSAR 予測毒性値による有害性クラスの比較

化審法試験データ		CEPA の QSAR 予測毒性値による有害性クラス					化審法試験データとの有害性クラスの比較		
有害性クラス	物質数	1	2	3	4	外	過大	一致	過小
1	19	9	7	2	0	1	-	47.4%	52.6%
2	28	7	8	8	1	4	25.0%	28.6%	46.4%
3	33	3	7	11	8	4	30.3%	33.3%	36.4%
4	16	0	2	2	9	3	25.0%	56.3%	18.8%
外	25	4	1	3	6	11	56.0%	44.0%	-
合計	121	23	25	26	24	23	28.9%	39.7%	31.4%

表 3 化審法の試験データと ECOSAR 及び KATE の QSAR 予測毒性値による有害性クラスの比較

化審法試験データ		ECOSAR 及び KATE 予測値による有害性クラス					化審法試験データとの有害性クラスの比較		
有害性クラス	物質数	1	2	3	4	外	過大	一致	過小
1	19	10	8	0	1	0	-	52.6%	47.4%
2	28	8	13	5	1	1	28.6%	46.4%	25.0%
3	33	2	5	19	5	2	21.2%	57.6%	21.2%
4	16	2	0	4	6	4	37.5%	37.5%	25.0%
外	25	3	2	1	8	11	56.0%	44.0%	-
合計	121	25	28	29	21	18	28.9%	48.8%	22.3%

表 4 化審法の試験データと ECOSAR 及び KATE の QSAR 予測毒性値を係数で除した値による有害性クラスの比較

化審法試験データ		ECOSAR 及び KATE 予測値を係数で除した値による有害性クラス					化審法試験データとの有害性クラスの比較		
有害性クラス	物質数	1	2	3	4	外	過大	一致	過小
1	19	18	0	1	0	0	-	94.7%	5.3%
2	28	21	4	2	0	1	75.0%	14.3%	10.7%
3	33	8	15	9	0	1	69.7%	27.3%	3.0%
4	16	2	4	6	3	1	75.0%	18.8%	6.3%
外	25	5	2	6	9	3	88.0%	12.0%	-
合計	121	54	25	24	12	6	64.5%	30.6%	5.0%

#### 4.2 CEPA のカテゴリー化

化審法の試験データによる「本質的毒性」と CEPA の QSAR 予測毒性値による「本質的毒性」との比較結果を表 5、化審法の試験データによる「本質的毒性」と 3.2 の QSAR 予測毒性値か



ら導出した「本質的毒性」との比較結果を表 6、化審法の試験データによる「本質的毒性」と 3.2 の QSAR 予測毒性値を 3.3 の QSAR 利用による係数で除した値から導出した「本質的毒性」との比較結果を表 7 に示す。CEPA の QSAR 予測毒性値による「本質的毒性」は 6.6% が過大に見積もられ、87.6% が一致、5.8% が過小に見積もられた。3.2 の QSAR 予測毒性値による「本質的毒性」は 12.4% が過大に見積もられ、84.3% が一致、3.3% が過小に見積もられた。QSAR 利用による係数を用いた場合の「本質的毒性」は 35.5% が過大に見積もられ、62.8% が一致、1.7% が過小に見積もられた。表 5 及び表 6 を比較すると、表 6 の最新の QSAR 予測モデルによる「本質的毒性」は表 5 の CEPA の QSAR 予測毒性値による「本質的毒性」より一致割合は低かったが、過小評価は減少した。また、表 6 及び表 7 を比較すると、表 7 の QSAR 利用による係数を用いた場合は、表 6 の係数を用いない場合より過大評価の割合が大きかったが、該当から非該当への過小評価は 18.2% から 9.1% に減少した。

表 5 化審法の試験データと CEPA の QSAR 予測毒性値による「本質的毒性」への該非の比較

化審法試験データ		CEPA の QSAR 予測毒性値による結果		化審法試験データによる結果との比較		
本質的毒性	物質数	該当	非該当	過大	一致	過小
該当	22	15	7	-	68.2%	31.8%
非該当	99	8	91	8.1%	91.9%	-
合計	121	23	98	6.6%	87.6%	5.8%

表 6 化審法の試験データと ECOSAR 及び KATE の QSAR 予測毒性値による「本質的毒性」への該非の比較

化審法実試験データ		ECOSAR 及び KATE 予測値による結果		化審法試験データによる結果との比較		
本質的毒性	物質数	該当	非該当	過大	一致	過小
該当	22	18	4	-	81.8%	18.2%
非該当	99	15	84	15.2%	84.8%	-
合計	121	33	88	12.4%	84.3%	3.3%

表 7 化審法の試験データと ECOSAR 及び KATE の QSAR 予測毒性値を係数で除した値による「本質的毒性」の比較

化審法試験データ		ECOSAR 及び KATE 予測値を係数で除した値による結果		化審法試験データによる結果との比較		
本質的毒性	物質数	該当	非該当	過大	一致	過小
該当	22	20	2	-	90.9%	9.1%
非該当	99	43	56	43.4%	56.6%	-
合計	121	63	58	35.5%	62.8%	1.7%

## 5. 考察

カナダ政府により信頼性が確認された CEPA の QSAR 予測毒性値及び 2016 年 7 月時点の最新の ECOSAR 及び KATE による QSAR 予測毒性値を対象として、化審法のスクリーニング評価手法及び CEPA のカテゴリーライゼーションの手法を用いて評価を行い、試験データによる評価

結果との差を確認することにより、QSAR 予測モデルの利用及びモデルの新旧が化学物質の優先順位付けに与える影響を検証した。スクリーニング評価においては、QSAR 予測毒性値を用いた場合は有害性クラス的一致割合が 39.7%と低かったが、新しい QSAR 予測モデルを用いた場合は全体的一致割合が 9.1%上昇し、過小評価は 9.1%減少した。また、有害性が大きいクラスにおいて一致割合が高い傾向がみられた。カテゴリゼーションにおいては CEPA の QSAR 予測毒性値を用いた場合の「本質的毒性」の一致割合が 87.6%と高く、新しい QSAR 予測モデルを用いた場合の全体的一致割合は若干減少したが、「本質的毒性」に「該当」の一致割合は 13.6%上昇した。以上から、化審法のスクリーニング評価の手法の方が CEPA のカテゴリゼーションの手法と比較して QSAR 予測モデルの利用による評価結果の変動が大きいことが認められ、いずれの場合も新しい QSAR 予測モデルを用いた場合の方が過小評価は少なく、有害性が大きい区分の一致割合が高いことが確認できた。

次に、QSAR 予測毒性値と実測値の比から 90 パーセンタイル値にあたる係数を設定し、係数で除して導出した値を用いて同様に優先順位付けを行うことにより係数適用の有効性を検証した。比の全体の 90 パーセンタイル値を係数として実施したところ、スクリーニング評価の有害性クラス的一致割合は 18.2%減少して過大評価が増加したが、過小評価を 5%に抑えることができた。また、カテゴリゼーションの「本質的毒性」の全体的一致割合は減少したが、「本質的毒性」に「該当」の一致割合は 9.1%上昇し過小評価を 9.1%に抑えることができた。以上から、係数の利用は過小評価を減少させる目的としては有効であることが確認できた。一方で過大評価の増大という課題が残った。

以上、化審法と CEPA の評価手法の違いにより QSAR 予測モデルの利用による影響の大きさに差があったが、いずれの手法においても QSAR 予測モデルの利用による過小評価の物質が存在した。また、QSAR 予測モデルの新旧の違いにより優先順位付けに与える影響があることが認められた。CEPA においては、約 10 年前に QSAR 予測モデルを活用してカテゴリゼーションが終了しているが、現在の知見によると優先順位付けの結果が異なる物質が存在するため、再評価が必要であることが示唆された。一方、化審法においては、QSAR 予測モデルは用いられていないが、毎年度新たな知見を用いてスクリーニング評価が繰り返し実施されているため、QSAR 予測モデルの精度の向上などによる新たな知見を反映しやすい仕組みになっている。スクリーニング評価の加速化のためには、QSAR 予測モデルの不確実性を理解した上で QSAR 予測モデルを積極的に活用し、新たな知見が得られた場合に見直しを行うことが有効であると考えられる。また、QSAR 予測モデルの不確実性への対処方法として係数の利用が考えられるが、過小評価を減少させる一方で過大評価を増大させるため、構造類別に係数を設定することによる不確実性の削減、毒性の大小などによる予測精度の検証及び係数への反映などの段階的な利用が有効であると思われる。さらに、QSAR 予測モデルの利用による不確実性の削減のためにはカテゴリアプローチとの併用による検証も重要であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) ECHA(2008)Guidance on information requirements and chemical safety assessment: QSARs and grouping of chemicals (Chapter R.6)  
[[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r6_en.pdf)]
- 2) Environmental Defense (2011) CANADA 'S CHEMICALS MANAGEMENT PLAN  
Progress Analysis 2006-2011  
[[http://environmentaldefence.ca/wp-content/uploads/2016/01/ChemicalsManagementPlan\\_FINAL.pdf](http://environmentaldefence.ca/wp-content/uploads/2016/01/ChemicalsManagementPlan_FINAL.pdf)]
- 3) Environment Canada (2003a) Guidance manual for the categorization of organic and

- inorganic substances on Canada's domestic substances list.  
[<http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/existsub/categor/index-eng.php>]
- 4) Environment Canada (2003b) Guidance manual for the categorization of organic and inorganic substances on Canada's domestic substances list. Appendix 1 Overview of QSAR models used to categorize substances on the DSL for P,B,and iT  
[<http://hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/existsub/categor/index-eng.php>]
  - 5) Environment Canada (2006) Substances List: Categorization of Existing Substances  
[[http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/D031CB30-B31B-D54C-0E46-37E32D526A1F/All\\_20060905\\_eng.pdf](http://www.ec.gc.ca/lcpe-cepa/D031CB30-B31B-D54C-0E46-37E32D526A1F/All_20060905_eng.pdf)]
  - 6) EPA (2015) About the TSCA Chemical Substance Inventory  
[<http://www2.epa.gov/tscainventory/about-tscachemicalsubstanceinventory>]
  - 7) EPA (2016a) The Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act  
[<https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/frank-r-lautenberg-chemical-safety-21st-century-act>]
  - 8) EPA (2016b) Ecological Structure Activity Relationships (ECOSAR) Predictive Model  
[<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>]
  - 9) European Commission (1999) Public Availability of Data on EU High Production Volume Chemicals
  - 10) Klimisch HJ, Andreae E and Tillmann U (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental and ecotoxicological data, Reg.Tox. and Pharm. 25:1-5
  - 11) OECD (2015) eChemPortal  
[<http://www.echemportal.org/echemportal/index>]
  - 12) 環境省(2016) 化学物質の生態影響試験について  
[<http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html>]
  - 13) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省(2006) 藻類生長阻害試験法改定に伴う第三種監視化学物質の判定基準の見直しについて 参考資料 2 第三種監視化学物質の判定の考え方について (案)  
[<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-59b.html>]
  - 14) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省(2010a) スクリーニング評価の基本的な考え方  
[[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/screening\\_kangaekata.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening_kangaekata.pdf)]
  - 15) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省(2010b) 化審法におけるスクリーニング評価手法について  
[[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/screening.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening.pdf)]
  - 16) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省(2010c) スクリーニング評価手法の詳細 (案)  
[[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/screening\\_detail.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening_detail.pdf)]
  - 17) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省(2011a) 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  
[[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/reliability\\_criteria04.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria04.pdf)]
  - 18) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2011b) 生態影響に関する優先度判定案

- [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/102\\_05\\_00.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/102_05_00.pdf)]
- 19) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2012a) 生態影響に関する優先度判定案  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/113\\_01\\_04\\_01.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/113_01_04_01.pdf)]
- 20) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2012b) 生態影響に関する優先度判定案  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/118\\_02\\_04.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004475/pdf/118_02_04.pdf)]
- 21) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2013a) 生態影響に関する優先度判定案(訂正版)  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25\\_02\\_04\\_02.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_04_02.pdf)]
- 22) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2013b) 生態影響に係る優先度「中」区分からの優先評価化学物質選定について  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25\\_02\\_05\\_04.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_05_04.pdf)]
- 23) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2014a) 生態影響に関する優先度判定案  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26\\_02\\_04\\_02.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_02.pdf)]
- 24) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2014b) 生態影響に関する優先度判定(案): 新たに評価単位を設定したもの  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26\\_02\\_04\\_03.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h26_02_04_03.pdf)]
- 25) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省(2015a) 平成 27 年度スクリーニング評価の進め方及び評価結果  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h27\\_03\\_01.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h27_03_01.pdf)]
- 26) 環境省, 経済産業省, 厚生労働省 (2015b) 生態影響に関する優先度判定案  
 [[http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h27\\_03\\_04\\_02.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h27_03_04_02.pdf)]
- 27) 経済産業省(2016) 優先評価化学物質一覧(平成 28 年 4 月 1 日現在)  
 [[http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/yusen/yusen\\_160401.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/yusen/yusen_160401.pdf)]
- 28) 国立環境研究所(2016) 生態毒性予測システム  
 [<https://kate.nies.go.jp/index.html>]