



化審法セミナー@東京（令和2年1月21日）
@大阪（令和2年2月3日）

OECD 試験法に係る最近 の動向について

国立環境研究所
環境リスク・健康研究センター
山本 裕史



簡単な自己紹介

- 専門は生態毒性学、環境化学、環境工学

- 現職は国立環境研究所、環境リスク・健康研究センター・生態毒性研究室長、生態毒性標準拠点長、副センター長 (<http://www.nies.go.jp/index-j.html>)

- 環境省の化審法、農薬、内分泌かく乱、医薬品による環境汚染、土壌汚染、海洋プラスチックごみ等の20以上の委員を担当

The screenshot shows the homepage of the National Institute for Environmental Studies (NIES). At the top, there is a navigation bar with the NIES logo and name in Japanese and English, along with search and utility links. Below the navigation bar, there are several main content areas: a large banner for the 'National Institute for Environmental Studies Public Symposium 2019' with dates and locations; a section for 'Environment GIS' showing a map; and a 'New Information' section with a list of recent news items, including announcements about symposiums and research results. There are also sidebars for 'User Navigation' and 'Pickups'.

国立環境研究所(NIES) の紹介(1)

1974年に設立（国立公害研
究所として）

200名の研究職員、700名程
度の事務職員・契約職員



国立環境研究所
(NIES)



大阪

50 km

つくば

東京

環境省



Ministry of the Environment
Government of Japan



国立環境研究所(NIES)の紹介(2)



関連施設として、環境リスク研究棟、環境生物保存棟、水環境実験施設など

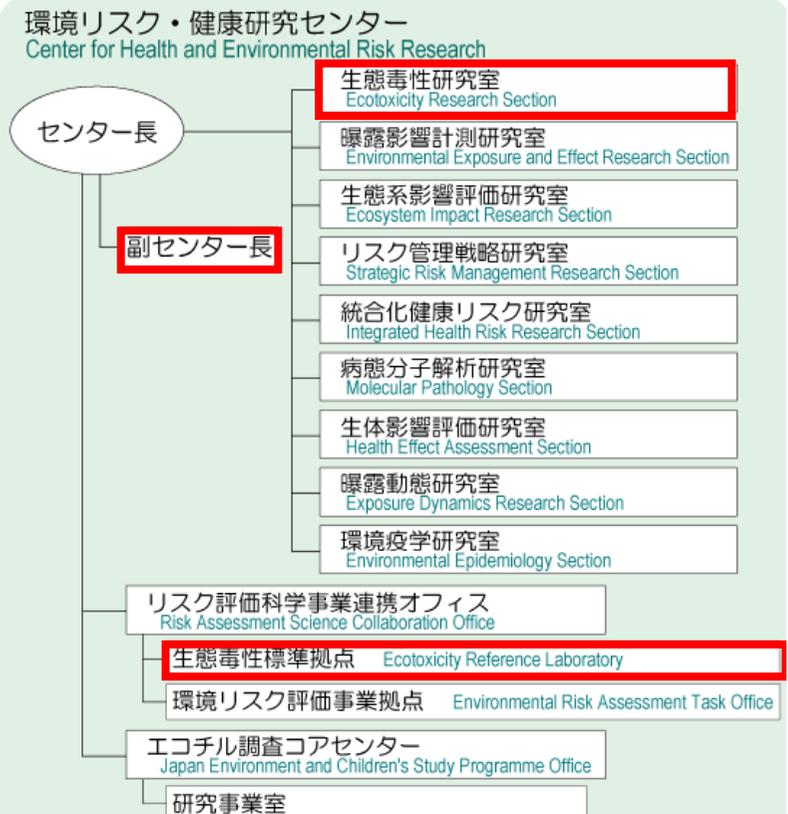
国立環境研究所(NIES)の紹介

研究組織

-  > 地球環境研究センター
気候変動をはじめとした地球環境問題解決に貢献
-  > 資源循環・廃棄物研究センター
資源の持続可能な利用と、資源利用に伴う廃棄物等の環境負荷の低減に貢献
-  > 環境リスク・健康研究センター
環境リスクの評価・管理により、人の健康および生態系に与えるリスクの低減に貢献
-  > 地域環境研究センター
国内やアジアにおける地域環境問題の解決に貢献
-  > 生物・生態系環境研究センター
生物多様性の保全と、生態系サービスの持続可能な利用の実現に貢献
-  > 社会環境システム研究センター
環境と経済が調和する持続可能な社会への転換に貢献
-  > 環境計測研究センター
環境計測技術等の革新的進展、計測データの信頼性の保証や管理の充実に貢献
-  > 福島支部
-  > 琵琶湖分室

生態毒性研究室において、分子レベル、細胞・組織レベル、個体・個体群レベルで化学物質の環境生物への影響を評価

生態毒性標準拠点において、生態毒性試験の開発や国内外の標準化、セミナーでの啓発などを実施



生態毒性試験の多様化



国立環境研究所,
環境リスク・健康研究
センター 生態毒性研
究室・生態毒性標準拠
点で鋭意遂行中

- 生態毒性試験や試験生物種の多様化（OECDテストガイドラインは248まで）が進む

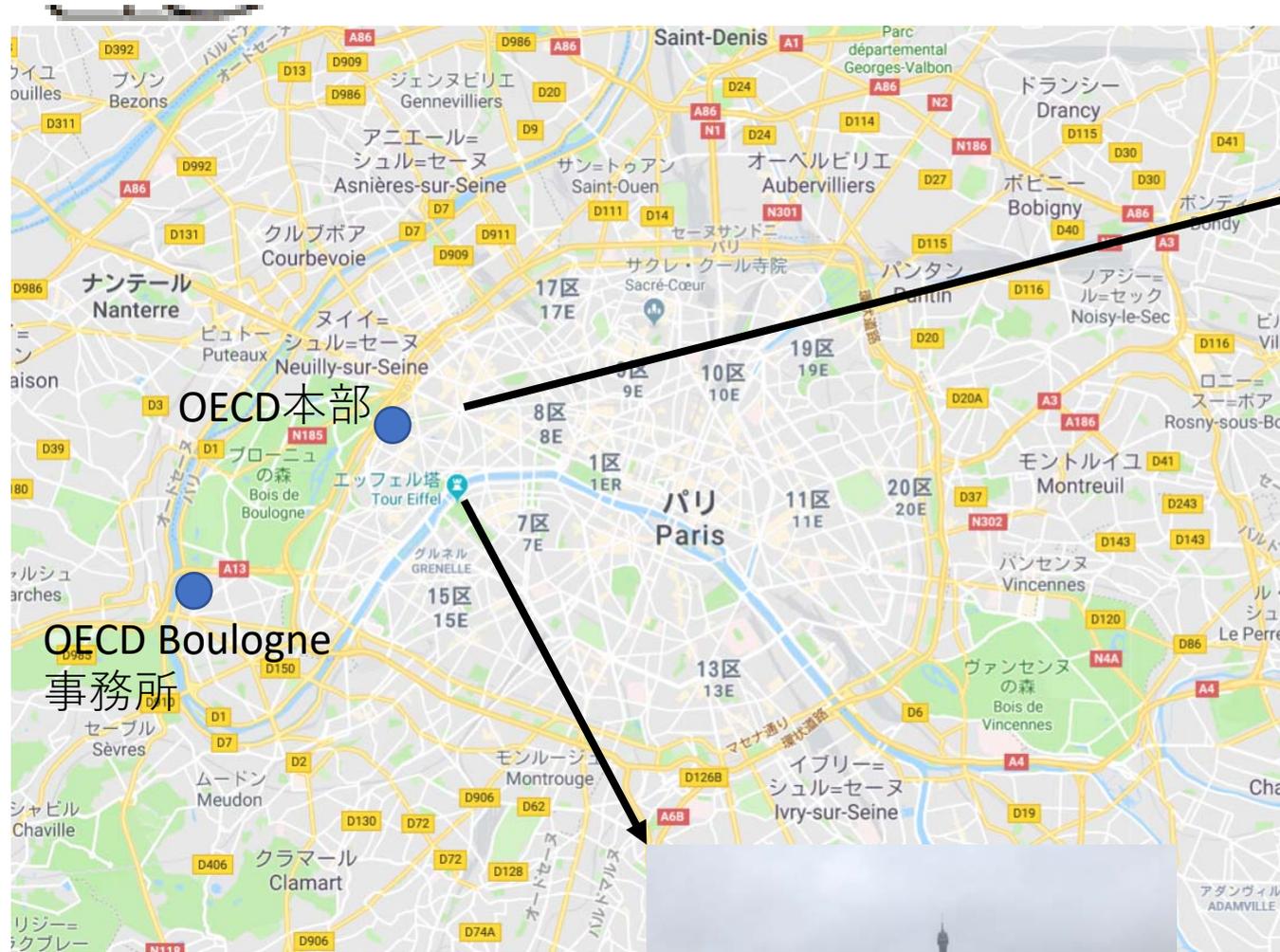
2019年に

OECD TG No.248（ツメガエル胚甲状腺アッセイ）が承認、公開
OECD TG No.203（魚類急性毒性試験）の改訂が承認、公開

現在、胚を用いた試験（EASZY、RADAR）、微生物試験などのアッセイが提案中

わが国からはヨコエビ（*Hyalella azteca*）底質試験の提案を準備中

OECD本部・事務所（フランス・パリ）



Google Mapより



OECD本部



OECD ブローニュ事務所

化学物質管理の関連部署は、
本部からブローニュ事務所
に移動が進む



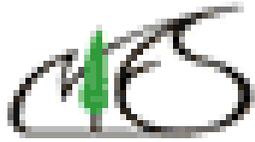
OECDテストガイドライン作業グループ

WNT: Working Group of National Co-ordinators of the TGs programme

- 化学品の試験のためのOECDテストガイドライン（適切ならば、テストガイドラインの開発並びに試験方法の検証の円滑化及び調和化を含む）
- 試験の諸問題に関するガイダンス文書
- 特定の有害性領域の先端科学に関する詳細レビュー文書

に関する作業の指揮・監督をおこなう。

WNT-31は2019年4月9～12日に開催、OECD TG No.203などの改訂、TG No.248の承認作業を実施



WNT傘下の組織

- VMG-eco（生態毒性試験バリデーション管理グループ）において、200シリーズ関連の専門家会合を開催し、バリデーションを実施
- ほかにVMG-NA（非動物試験バリデーション管理グループ）など

14th VMG-ecoは2018年10月25～26日に開催、
日本からは内分泌かく乱関係の試験法のバリ
デーション結果を発表

15th VMG-ecoは2019年10月は開催されず



国立環境研究所で実施したヒメダカの瀕死 (Moribund) 症状をエンドポイントとした魚 類急性毒性試験法の検討

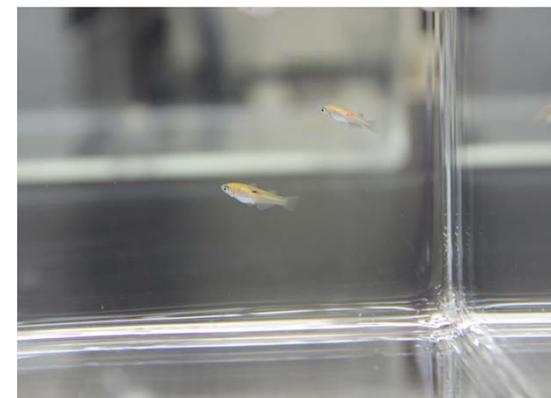
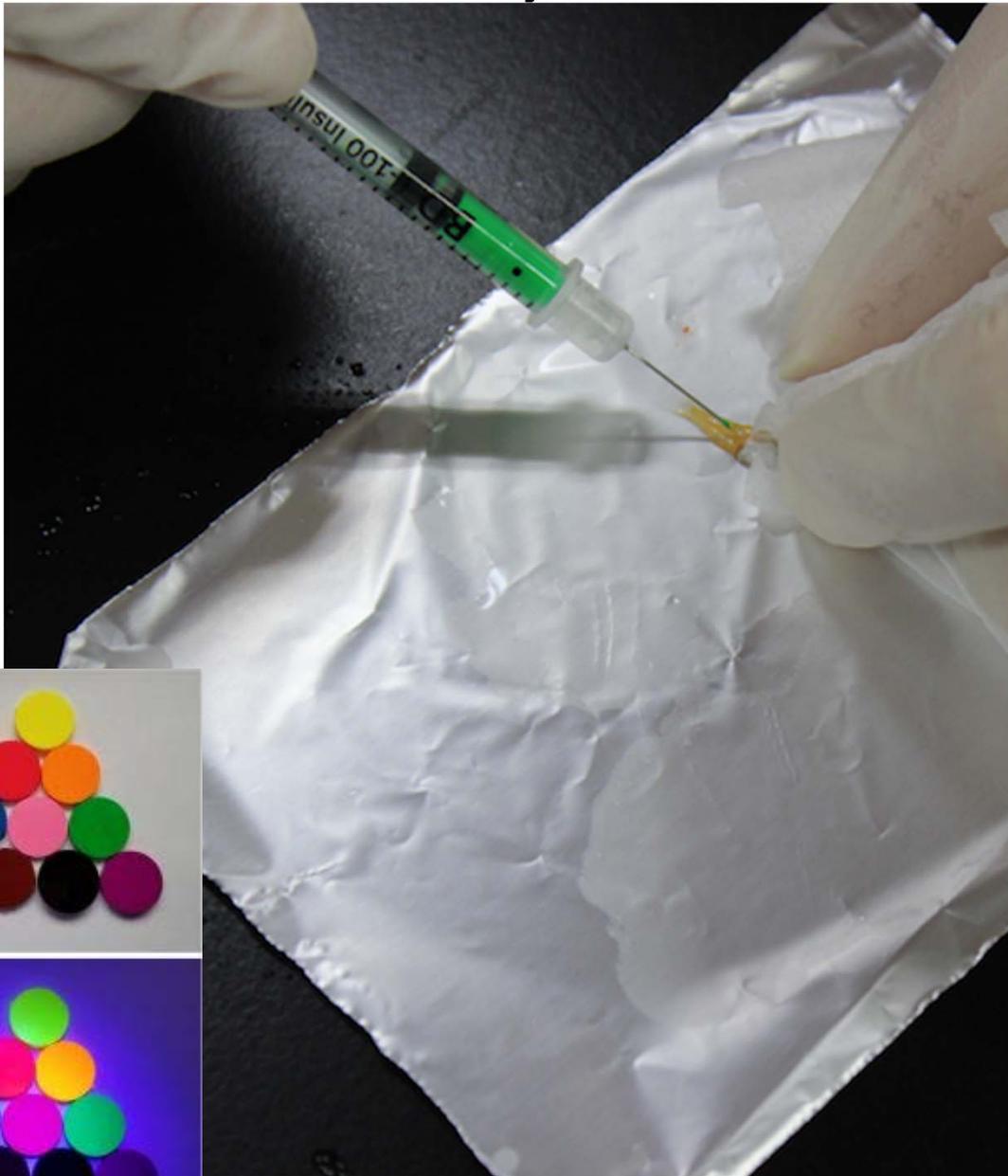
エンドポイントとして瀕死症状を採用する 上での問題点

➤ 瀕死の定義が曖昧である

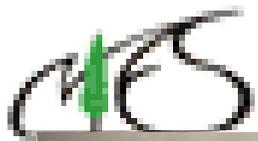
➤ 症状と致死のリンク付けがなされていない
（当該症状の致死への移行性や回復性などの
実験的検証がなされていない）

➤ 最適な個体識別法の検証がなされていない

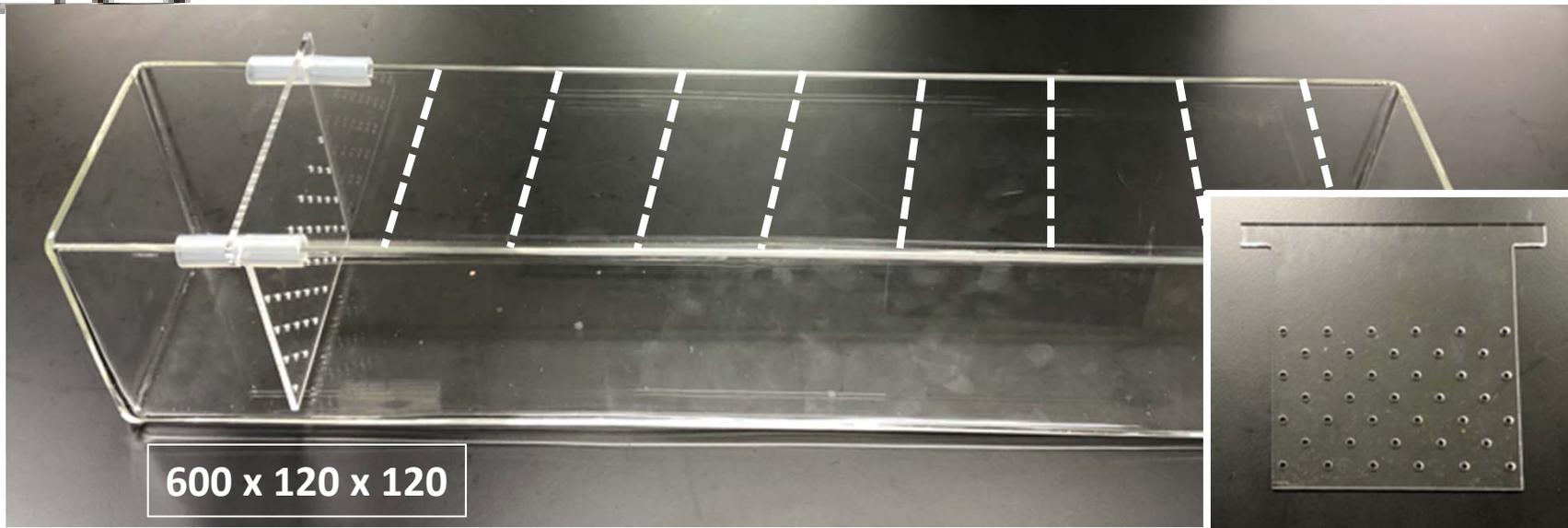
Visible Implant Elastomer (VIE)



← Northwest Marine Technology社HPより



個別飼育法を用いた症状診断

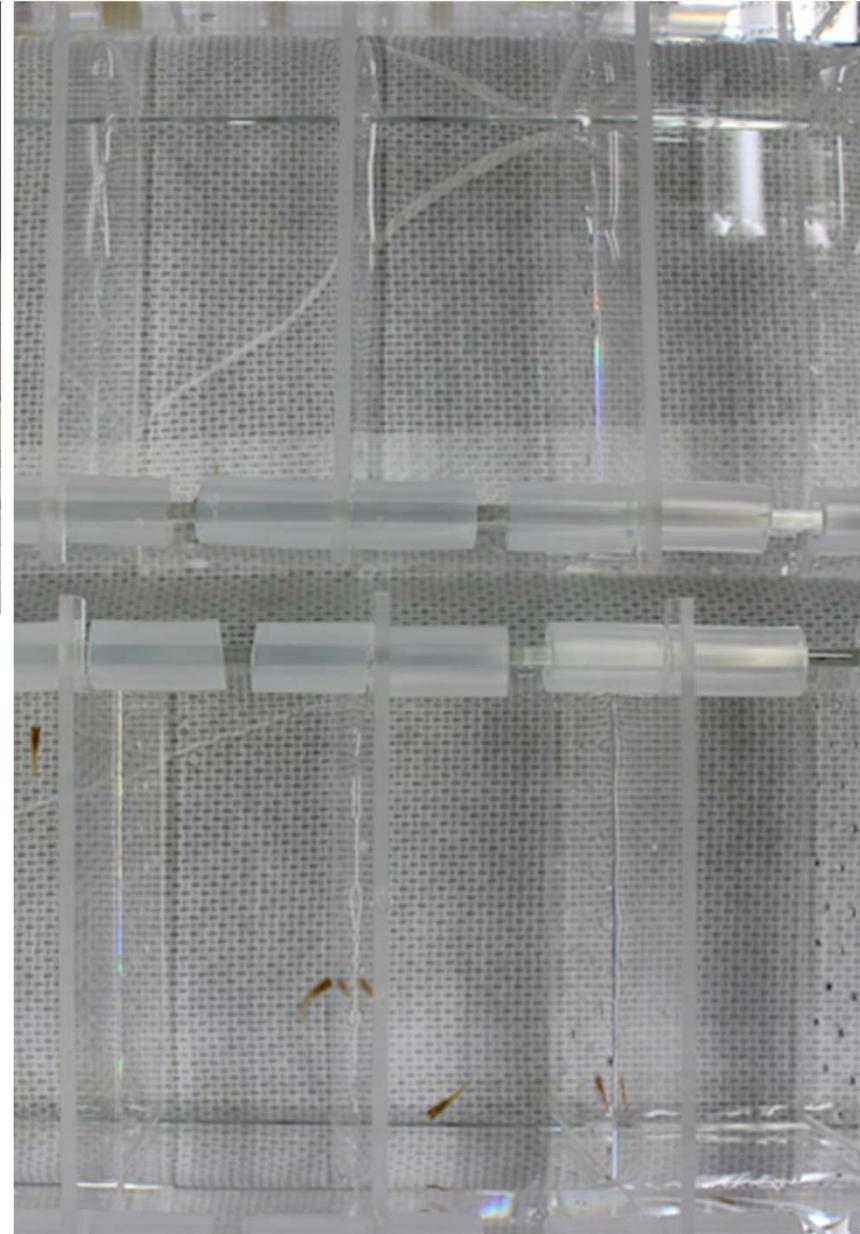


600 x 120 x 120

- オールガラス水槽（溶接）容量：8.46 L
- 仕切り板（アクリル製）



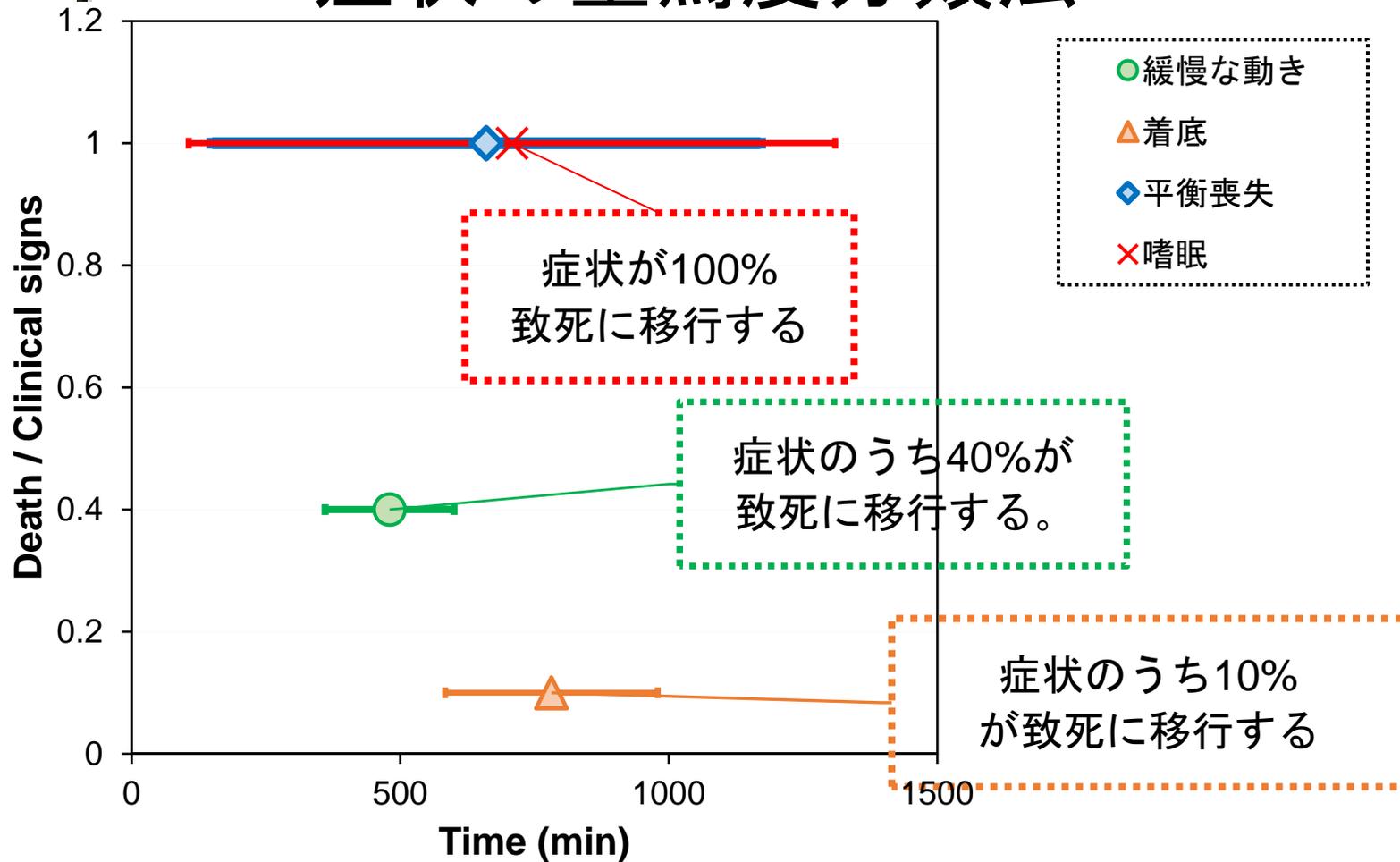
個体識別法の比較結果



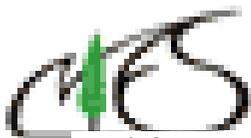
- ◆ VIE法など複数の個体識別手法の検証を行い、メダカにおいては、魚体へのダメージが最も少ない個別飼育法を用いることとした。



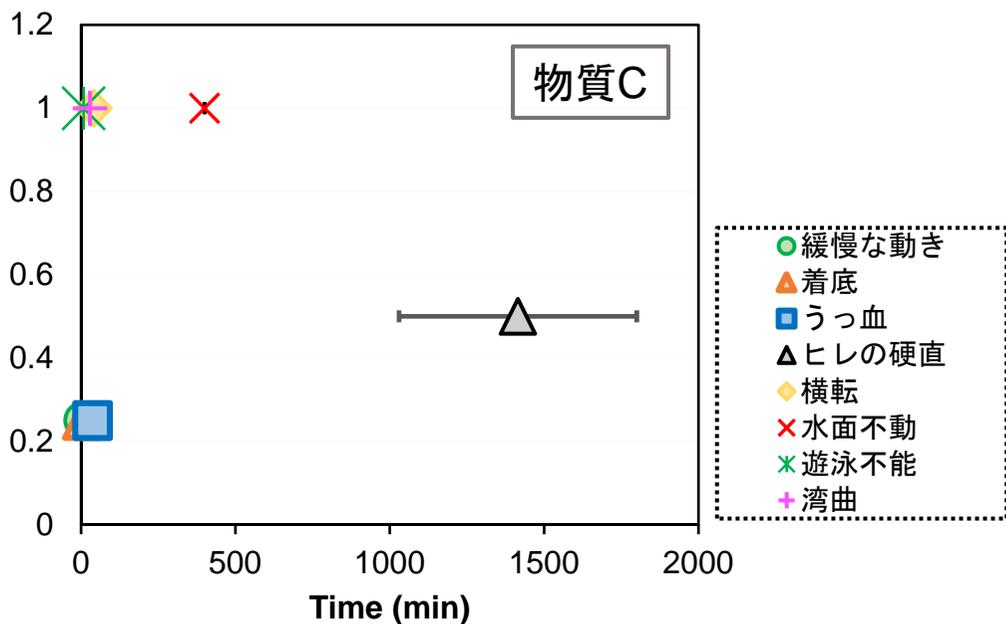
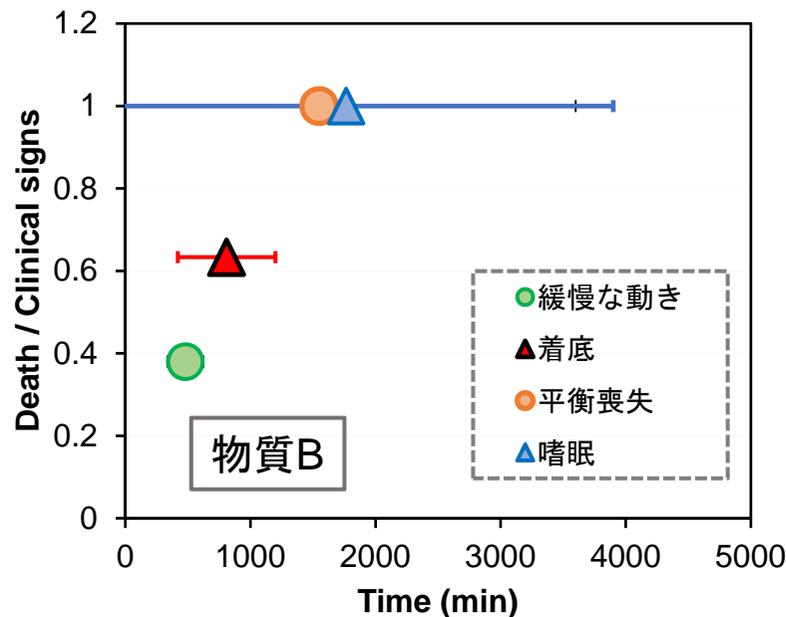
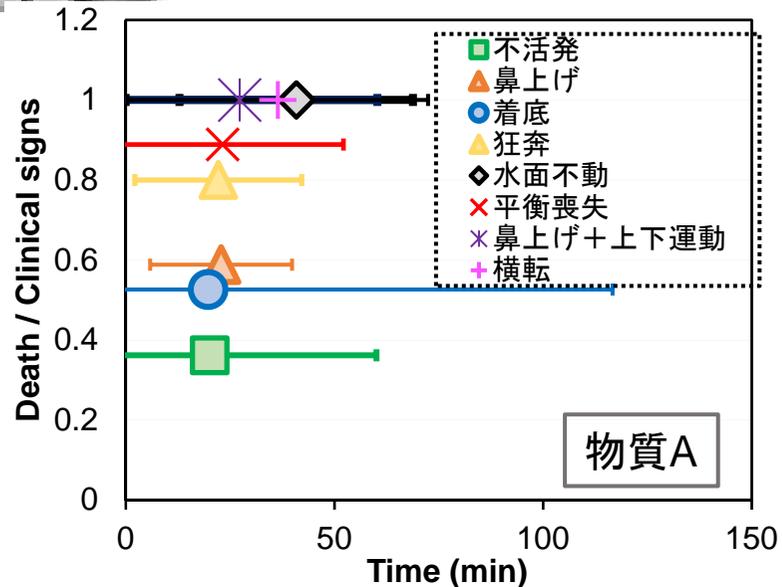
症状の重篤度分類法



- ◆ グラフの縦軸は、Death / Clinical signs（症状）比を示し、1の場合は観察された症状が100%の割合で致死に移行したことを意味する。<1の場合は、回復等で観察された症状が100%致死に移行しなかったことを意味する。
- ◆ Death / Clinical signs（症状）比が1の症状を瀕死（Moribund）症状となり得る重篤症状と定義し、<1の場合は中軽度症状と定義した。



症状診断および重篤度分類の例



症状の重篤度分類のまとめ（一部抜粋）

症状分類	症状名	症状の定義	Death/Clinical signs比	重篤度分類
遊泳異常	着底	底に腹部をつけ遊泳しない（ヒレの動きはみられる）。	0.43*	中軽度異常
	過活発 (興奮)	方向不定の激しい動き。	0.52*	中軽度異常
	平衡失調	<ul style="list-style-type: none"> ・平衡感覚が失われており、背泳、スパイラル（鉛直方向）、コークスクリュウ（水平方向）遊泳などを行う。 ・背泳、スパイラル遊泳、コークスクリュウ遊泳は複合的に観察される場合が多い。 	0.87*	中軽度異常
	嗜眠	<ul style="list-style-type: none"> ・水槽の底面で横倒しになる。 ・鰓蓋の動き及びヒレの動きがみられない。 ・水槽を叩くなどの刺激で動き出すが、再び動きが止まり、沈降し着底する。 	1*	重篤
	泳力低下	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒレの動きは見られるが、泳力が低下しており、浮上しようとするが浮上できない。着底してもなんらかの刺激で浮上する。 ・泳力低下は多くの場合、平衡喪失症状を合併している。 ・底面で平衡喪失症状を呈し遊泳しているもの、あるいはヒレの動きはみられるが遊泳を停止しているものも泳力低下とする。 	1*	重篤
遊泳不能	横転	<ul style="list-style-type: none"> ・水槽の底面で横倒しになる。 ・鰓蓋の動きはみられるが、ヒレの動きは見られない。 	1*	重篤
	水面不動	<ul style="list-style-type: none"> ・水面に口を出している。 ・鰓蓋の動きはみられるが、ヒレの動きはみられない。 	1*	重篤

* 複数の化学物質における試験で得られた値の平均値



NIESでの検討結果まとめ

- ヒメダカにおいて症状診断のための個別飼育法を確立
- Death / Clinical signs（症状）比を用いた症状の重篤度分類法を確立
- 複数の化学物質において症状診断を行い、症状の定義の整理と症状の重篤度分類を実施
- 複数の重篤症状（瀕死症状となりうる）を抽出
- 現在、症状診断の基準統一を目的としたリングテストを実施中



TG203の改訂版



Section 2
Effects on Biotic Systems

Test Guideline No. 203
Fish, Acute Toxicity Testing

表紙もスタイ
リッシュにアッ
プデート

18 June 2019



OECD Guidelines for the
Testing of Chemicals

改訂のポイント(1)

INTRODUCTION

1. OECD Guidelines for Testing of Chemicals are periodically reviewed to incorporate scientific progress, changing regulatory needs, and animal welfare considerations. The revision of this Guideline (originally adopted in 1981, updated in 1984, 1992), reflects also updates on a series of recommendations from the OECD Fish Toxicity Testing Framework 2011 (OECD, 2012), and includes:

- Alternative methods: in the interest of animal welfare and efficient use of resources, it is important to avoid/reduce the use of animals whenever possible and appropriate. Therefore, before carrying out a fish acute toxicity test according to this guideline, it should be considered whether reliable information on fish acute toxicity could be derived with alternative methods in a weight-of-evidence approach, such as the use of QSAR, read-across, fish embryos (OECD 2013), fish cell lines and others. Alternatively, the use of the threshold approach (OECD, 2010) or the limit test as described in § 30 of this guideline may be sufficient. Where testing on fish is required (i.e., alternative methods currently may not be sufficient for all jurisdictions and testing needs. Therefore; make sure the tests fulfil the regulatory requirements), alternative methods such as those listed above can be considered for range finding.
- A specification that testing the minimum concentration causing 100% and the maximum concentration causing 0% mortality are not mandatory requirements (e.g. no need to test additional concentrations just to demonstrate 0 and/or 100% mortality).
- guidance on the circumstances under which a water control is required when solvent is used (OECD, 2018).
- the introduction of estuarine and marine fish species in the recommended species list.

動物福祉や代替法の適用を強く推奨：QSAR, リードアクロス、胚体の利用、細胞株の利用のほか、いわゆる Threshold Approachや Limit testなども推奨

0, 100%の濃度区を必須としない、助剤対照区があれば対照区不要など

海産・汽水魚の導入

改訂のポイント(2)

TABLE 1: RECOMMENDED FISH SPECIES, TOTAL LENGTHS AND TEST CONDITIONS

Species ⁶	Temperature ⁷ (°C)	Salinity ⁸ (‰)	pH	Hardness (mg/L CaCO ₃)	Photoperiod (hours light)	Recommended length range ⁹ (cm)
<u><i>Danio rerio</i></u> Zebrafish 	21-25	<0.2	6.0-8.5	40- 250, preferably <180	12-16	1-2
<u><i>Pimephales promelas</i></u> Fathead minnow 	21-25	<0.2	6.0-8.5	40-250, preferably <180	12-16	1-3
<u><i>Cyprinus carpio</i></u> Carp 	20-24	<0.2	6.0-8.5	40-250, preferably <180	12-16	2-4
<u><i>Oryzias latipes</i></u> Japanese Medaka 	23-27	<0.2	6.0-8.5	40-250, preferably <180	12-16	1-2
<u><i>Poecilia reticulata</i></u> Guppy 	21-25	<0.2	6.0-8.5	40-250, preferably <180	12-16	1-2
<u><i>Lepomis macrochirus</i></u> Bluegill	21-25	<0.2	6.0-8.5	40-250, preferably <180	12-16	1-3

二次性徴前の個体の利用を想定してサイズを
厳密に設定、メダカは温度についても再考

改訂のポイント(3)

<u><i>Oncorhynchus mykiss</i></u> Rainbow trout	10-14 ¹⁰	<0.2	6.0-8.5	40-250, preferably <180	12-16	3-6
<u><i>Gasterosteus aculeatus</i></u> Three-spined stickleback	13-19	0-35	6.0-8.5	40-7500	12-16	1-2
<u><i>Cyprinodon variegatus</i></u> Sheepshead minnow	23-27	15-35	6.0-8.5	3000-7500	12-16	1-2
<u><i>Dicentrarchus labrax</i></u> European sea bass	18-22	15-35	6.0-8.5	3000-7500	12-16	4-8
<u><i>Pagrus major</i></u> Red sea bream	18-22	30-35	6.0-8.5	5000-7500	12-16	2-4



海産・汽水魚の追加についての議論あり

→ 日本からは水産庁試験指針／環境省の試験法案があるマダイを提案

改訂のポイント(4)

Test Concentrations

100%死亡の最低濃度(LC₁₀₀)、0%死亡の最高濃度(LC₀)を必須としない

21. When selecting the range of test concentrations, all sources of information should be considered, such as predictions within the applicability domain of valid QSAR models, valid read-across or grouping estimates and data from other tests, e.g. using fish embryos or fish cell lines. In case such data are not available or sufficient confidence cannot be gained, a range-finding test using fish, preferable with the same species (1), should be considered. In this case, use of the Threshold Concentration (OECD, 2010) derived from algae and daphnia studies (Annex 1) may guide setting the concentration range. Note that it is not a mandatory requirement to identify a maximum concentration causing 0% mortality nor a minimum concentration causing 100% mortality.

22. For the definitive test with fish, at least five concentrations in a geometric series with a factor preferably not exceeding 2.2 are used; smaller separation factors of 1.6 to 1.8 should be used whenever possible (Rufli and Springer, 2011).

Controls

希釈水対照区は不要だが、関連行政機関の要求事項にも十分な考慮が必要

23. When a solvent is used, a solvent control is required in addition to the dilution water control. However, the dilution water control can be omitted, and the test conducted and evaluated with a solvent control only, provided it is appropriate when considering the needs for these data and the requirements of the relevant regulatory authorities. Low toxicity solvents only (i.e. acetone, ethanol, methanol, tertiary-butyl alcohol, acetonitrile, dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, and triethylene glycol) as recommended in Guidance Document No. 23 (OECD, 2019) should be used whilst solvents of unknown toxicity should not be used. It should be noted that in spite of the low toxicity for fish, dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide should be avoided where possible on human health and safety grounds.

改訂のポイント(5)

OBSERVATIONS, HUMANE KILLING AND MEASUREMENT OF FISH

観察は1日2回
に（最初の24
時間より前に
2回）

Clinical Sign
（診断症状）
の報告は任意

動物福祉の観
点からの人道
的殺処分

26. **Observations and recording:** To the extent feasibly possible, a minimum of 2 observations should be conducted within the first 24 hours of the study with preferably at least 3 hours between observations. For example, fish could be inspected at 2 ± 0.5 h, 5 ± 1 h and 24 ± 2 h after the start of the exposure (day 0-1). On days 2-4 of the test, all vessels with living fish should be inspected twice per day (preferably early morning and late afternoon to best cover the 24-hour periods). Mortalities and visible abnormalities in regard to equilibrium (e.g. loss of balance, head up or down, floating at surface or sinking), appearance (weak or dark pigmentation, exophthalmia), ventilatory behaviour (e.g. hyper, hypo or irregular ventilation, coughing) and swimming behaviour (hyper or hypo activity, immobility, convulsions, near surface or bottom, dense or loss of schooling) are recorded. If possible, additional clinical signs may be reported, as listed in Annex 4, Tables 1 and 2.

27. **Mortality:** Fish are considered dead if there is no visible movement (e.g. gill movements) and if touching of the caudal peduncle produces no reaction.² Mortalities are recorded, and dead fish are removed as soon as they are observed.

28. **Humane killing of fish:** Surviving fish of the treatment groups are euthanised at the end of the exposure, whereas euthanasia of surviving control fish is not required, but they should not be used in another test. For the method of euthanising the fish, please refer to the respective national or (EU) guidance (e.g. Directive 2010/63/EU) (European Commission, 2010). ?

Clinical Signs (Annex 4, Table 1)

TABLE 1: Clinical signs observed in fish, compiled from publications (CCAC, 20015; Ruffi, 2012; Drummond et al, 1986 and Midtlyng et al, 2011) and TG203 score sheets provided by individual laboratories. Non-shaded rows are the major categories of visible abnormality for which recording has been mandatory in TG203 since 1992. Shaded rows are optional explanatory sub-categories.

集団行動（集散）、平衡感覚（平衡失調等）、観察される行動（多動性、あえぎ等）、外見（脱色、浮腫等）、刺激的行動などをリスト化 → それぞれのClinical Signに関するコンセンサスがまだ不十分

Clinical sign	Definition	Synonyms
LOSS OF EQUILIBRIUM (sub-categories below)		
Abnormal horizontal orientation	Loss of balance displaying as abnormal horizontal orientation/posture in water column	Keeling, lost righting reflex
Abnormal vertical orientation	Head-up or head-down posture	
Loss of buoyancy control	Floating at surface or sinking to the bottom	
ABNORMAL SWIMMING BEHAVIOUR (sub-categories below)		
Hypoactivity	Decrease in spontaneous activity	Torpid, apathy, lethargy, weak, immobility, inactivity, ceased swimming, quiescent
Hyperactivity	Increase in spontaneous activity	Erratic swimming, skittering
Corkscrew swimming	Rotation around long axis; erratic movements, often in bursts	Rolling, spiralling, spiral swimming, tumbling, circling movements
Convulsions	Abnormal involuntary and uncontrolled contraction of muscles	Seizures, twitching, muscle spasms, shaking, shuddering, vibration
Tetany	Rigid body musculature (intermittent or permanent)	Paralysis
Irritated skin behaviours		Flashing, scraping, rubbing
Abnormal surface distribution/behaviour	Abnormal depth selection, close to water/air interface	Jumping, surfacing; on/at/near/just below surface/top
Abnormal bottom distribution/behaviour	Abnormal depth selection, close to base of tank	Diving, sounding; lying on/ orientation to/ collecting at/ near/ just above bottom
Over-reactive to stimulus	Flight (startle) or avoidance response to: visual (hand passing over top of tank, light beam), tactile (touch) or vibration (tank rapped lightly) stimulus	Hyperexcitability; hyperactivity after stimulus/threat
Under-reactive to stimulus		Not responsive to external stimulation; inactivity after stimulus/threat
Loss of schooling / shoaling behaviour	Individual fish show loss of aggregating and social interactions	Isolation, social isolation
Dense schooling / shoaling behaviour	Increase in clumped association of fish	Crowding
ABNORMAL VENTILATORY (RESPIRATORY) FUNCTION (sub-categories below)		
Hyperventilation	Increased frequency of opercular ventilatory movements, with possible open mouth and extended operculae	Rapid/strong respiratory rate/ function. Heavy gill movements, strong ventilation, strongly extended gills, abnormal opercular activity, operculae spread apart, mouth open
Hypoventilation	Decreased frequency of (and possibly shallow) opercular ventilatory movements	Reduced/laboured/weak/slow respiration/respiratory action/ventilation
Irregular ventilation	Irregular opercular ventilatory movements	Sporadic / spasmodic respiration / gill movement
Coughing	Fast reflex expansion of mouth and operculae not at water surface - assumed to clear ventilatory channels	Gasping, abnormal opercular activity, yawn
Gulping	Mouth (and opercular) movements at water surface, resulting in intake of water and air	Piping
Head shaking	Rapid lateral head movements	
ABNORMAL SKIN PIGMENTATION (sub-categories below)		
Darkened		Changed / increased / dark(ened) colour / pigmentation / melanistic markings
Lightened		Pallor, pale/changed/weak pigmentation
Mottled		Discoloured patches
OTHER VISIBLE (APPEARANCE & BEHAVIOUR) ABNORMALITIES (sub-categories below)		
Exophthalmia	Swelling within orbital socket(s) resulting in bulging of one or both eyes	Exophthalmos, exophthalmus, popeye, protruding eyeball
Oedema	Abdominal swelling due to accumulation of fluid. May cause protruding scales and/or fissure in abdominal wall	Distended/swollen/bloated abdomen/gut area; dropsy
Haemorrhage	Petechias (pinhead sized spots) and/or haematoma (area of blood) due to intradermal or sub-mucus bleeding	
Mucus secretion	Excess mucus production	Mucus build-up (pay close attention to eyes); increased secretion (mucus on skin or in water); mucus loss
Faecal (anal) casts	String of faeces hanging from anus or on tank floor	
Aggression and/or cannibalism		Aggression, direct attack, domination of choice tank locations, pick at or eat bodies of dead fish

観察時間の件 (Annex 4, Table 2)

2-3, 5-6, 24, 30, 48, 54, 72, 78, 96の1日2回計8回の観察！？

TABLE 2: Example format for sheet to record clinical signs. Each column represents one set of observations. If no abnormalities observed, simply record "NAO". Otherwise, record the number of individual live fish observed displaying an abnormality. Grey rows represent optional explanatory sub-categories for recording observed visible abnormalities.

Study & tank details	Day 0, 2-3 hours	Day 0, 5-6 hours	Day 1, morning	Day 1, afternoon	Day 2, morning	Day 2, afternoon	Day 3, morning	Day 3, afternoon	Day 4, morning
Test Day/ Observation	Day 0, 2-3 hours	Day 0, 5-6 hours	Day 1, morning	Day 1, afternoon	Day 2, morning	Day 2, afternoon	Day 3, morning	Day 3, afternoon	Day 4, morning
Approximate observation time from Start	2.5 h	5.5 h	24 h	30 h	48 h	54 h	72 h	78 h	96 h
Date / Time									
No. live fish in tank for scoring									
No. moribund* removed after scoring									
No. dead removed									
If no abnormalities observed, record "NAO"									
LOSS OF EQUILIBRIUM									
Abnormal horizontal orientation									
Abnormal vertical orientation									
Loss of buoyancy control									
ABNORMAL SWIMMING BEHAVIOUR									
Hypoactivity									
Hyperactivity									
Corkscrew swimming									
Convulsions									
Tetany									
Irritated skin behaviours									
Abnormal surface distribution/behaviour									
Abnormal bottom distribution/behaviour									
Over-reactive to stimulus									
Under-reactive to stimulus									
Loss of schooling / shoaling behaviour									
Dense schooling / shoaling behaviour									
ABNORMAL VENTILATORY FUNCTION									
Hyperventilation									
Hypoventilation									
Irregular ventilation									
Coughing									
Gulping									
Head shaking									
ABNORMAL SKIN PIGMENTATION									
Darkening									
Lightening									
Mottled									
OTHER VISIBLE ABNORMALITIES									
Exophthalmia									
Oedema									
Haemorrhage									
Mucus secretion									
Faecal (anal) casts									
Aggression and/or cannibalism									
Not listed above. Please describe.									

*at present there is no international agreement on the definition of moribund.

改訂のポイント(6)

LIMIT TEST

30. Using the procedures described in this Guideline, a limit test may be performed for 96 hours at 100 mg/L or at the limit of solubility in the test medium under test conditions, or at the threshold concentration as defined in Annex 1, whichever is the lowest, in order to demonstrate that the LC₅₀ is greater than this concentration. The limit test should be performed using at least 7 fish, with the same number in the control(s).⁴ If visible abnormalities are observed, these should be recorded (see Annex 4 for a comprehensive list of sublethal clinical signs that may be recorded on a voluntary basis in addition to the observations mentioned in paragraph 26). The limit test is considered valid, if the control mortality is ≤10%, or 1 fish if fewer than 10 control fish are used.

1尾（もしくは10%）死亡しても限度試験
が成立としてよい???

さいごに

- Clinical Signsの収集はリード国のスイス・英国もほとんど不履行 → 自主的に実施
 - Moribundityの導入は若干の試験感度の向上につながる
- 試験魚種の追加や魚体サイズ、温度の変更に要注意
 - 局長通知等の日本の当局の考え方との相関（限度試験、対照区など）について考慮が必要
- 試験法は新たな知見によって改訂が行われることは必至なので、逆に提案する側であるべき（TG201の改訂、ヨコエビ底質試験法ほか新たな試験法）

生態毒性予測システムKATE(1)

<https://kate.nies.go.jp>



KAshinhou Tool for Ecotoxicity

Ecotoxicity prediction system

KATE (**K**ashinhou* **T**ool for **E**cotoxicity)は環境省の請負業務（平成16年度～平成30年度）として、国立環境研究所において、研究・開発された定量的構造活性相関（QSAR）に基づく生態毒性予測システム

Log Pを記述子として部分構造の分類に基づき予測

最新のKATEのバージョン（KATE2017）ではこれまでの魚類、ミジンコの急性毒性試験結果だけでなく、魚類、ミジンコ、藻類の急性と慢性の両方を予測可能

米国環境保護庁(USEPA)ではECOSARが広く利用されている

生態毒性予測システムKATE(2)

2月3日にKATE2020としてリニューアル公開

国立環境研究所 > 環境リスク・健康研究センター > 生態毒性予測システム



KAshinhou Tool for Ecotoxicity 生態毒性予測システム

English

更新履歴

サイトポリシー

よくある質問
FAQ



環境省
化学物質審査室



2019-01-30 生態毒性予測システムKATEのインターネット版 (KATE on NET) の更新版 (KATE2017 on NET正式版) を公開しました。更新履歴もご参照ください。検証済みブラウザ Firefox KATE2017 on NET正式版の改良のために、皆様のご意見・ご感想などをお待ちしております。

宛先: 国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター KATE担当 kate@nies.go.jp

生態毒性予測システム「KATE (ケイト)」について

生態毒性予測システム (通称: KATE^{※1}) は、環境省の請負業務 (平成16年度から平成30年度) として、国立環境研究所 環境リスク・健康研究センターにおいて、研究・開発された生態毒性QSARシス

化学物質の部分構造から 魚類急性毒性試験における半数致死濃度 (LC₅₀)、ミジンコ遊泳阻害試験における半数影響濃度 (EC₅₀) 等の生態毒性を予測することを目的としています。KATE2017 on NET 度 (NOEC)、ミジンコ繁殖試験における無影響濃度 (NOEC)、藻類生長阻害試験における半数影響濃度 (EC₅₀) と無影響濃度 (NOEC) の予測も追加しました。

化学物質情報の入力、CAS番号^{※2}検索や構造式エディタを用いた作図等によるSMILES^{※3}で行い、log P^{※4}によるQSAR予測を行います。

KATEに用いるQSAR式に係る研究・開発は国立環境研究所において実施されています。

- ※1 KAshinhou Tool for Ecotoxicity
- ※2 化学物質を特定するための最大10桁の数値からなる識別子
- ※3 化合物の分子構造等を印刷可能な文字で線形表記した識別子
- ※4 オクタノール・水分配係数 (化学物質の生物への取り込みの指標) を指します。EICネットの用語解説も参照

KATEの構築に当たっては、環境省が実施した生態毒性試験結果 (藻類生長阻害試験、ミジンコ急性遊泳阻害試験、ミジンコ繁殖試験、魚類急性毒性試験、魚類初期生活段階毒性試験) および米国環境保

ベースの魚類急性毒性試験結果を参照データとして用いています。

今後、試験結果が追加された場合には、QSARモデルの見直しを行う予定です。

QSAR Toolboxへの接続予定



生態毒性予測システムKATE(3)

[NIES](#) > [CHERR](#) > [KATE](#) > [KATE2017 on NET](#)

[User Login](#) > [Input](#) > [Results](#)

Input

Output from <https://cactus.nci.nih.gov> may be shown here.

Thanks to [Chemical Identifier Resolver Service](#) provided by NCI/CADD Group.

SMILES can be generated by using molecular editor [JSME Editor](#).

Glossary is [here](#).

The KATE system can predict ecotoxicity of organic chemicals only.

KATE2017 cannot predict ecotoxicity of chemicals represented as following types of SMILES:

- i. SMILES which includes elements other than H, C, N, O, F, Si, P, S, Cl, As, Br, Sn, and I.
- ii. SMILES which includes ions other than ammonium [N+] or pyridinium [n+].
- iii. SMILES which includes ".", i.e. SMILES which expresses a mixture.

The strings such as [Na], [K], [Li], [Na+], [K+] and [Li+] in SMILES should be replaced by the protonated forms.

For example, "c1ccccc1O[Na]" needs to be replaced by "c1ccccc1O".

Input SMILES of your chemical

[CAS to SMILES, IUPAC Name](#) [Name to SMILES, CAS](#) [SMILES to CAS, IUPAC Name](#)

CAS Name

• **SMILES** * Required

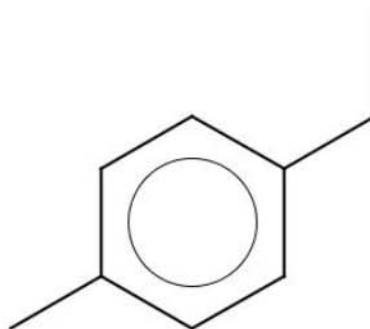
• **log P** Recommended

化学構造, 物質名, SMILES,
化学構造などから生態毒性
予測が可能

生態毒性予測システムKATE(4)

出力結果例

CAS RN®	622-96-8	
Chemical Name	1-ethyl-4-methyl-benzene	
SMILES	CCc1ccc(C)cc1	
Molecular Weight	120.19	
log P	Measured Value in KOWWIN Database	3.63
	Calculated Value by KOWWIN	3.5787
	User Input Value	<input type="text"/> update



QSAR Results

Include: Fish (chronic) Fish (acute) Daphnia (chronic) Daphnia (acute) Algae (chronic) Algae (acute)

Exclude: R² < 0.7 Q² < 0.6 n < 5

go

QSAR Class Name* ¹	Type of Predicted Toxicity			log P		Predicted Toxicity [mg/L]	95% Prediction Interval	Applicability Domains		Statistics of QSAR Class			
	Species (acute/chronic)	Duration	Type of Toxicity	Type used for Prediction	Used Value			Structure* ²	log P* ³	R ²	Q ²	RMSE	n* ⁴
C_X_aromatic w/o X, fused R=0	Fish (acute)	96-hr	LC50	Measured	3.63	5	[0.98, 26]	in	in	0.7899	0.7080	0.3173	23(1)
narcotic group (Fish acute)	Fish (acute)	96-hr	LC50	Measured	3.63	4.9	[0.99, 24]	in	in	0.9156	0.9110	0.3546	151(25)
C_X_aromatic w/o X, fused R=0	Daphnia (acute)	48-hr	EC50	Measured	3.63	1.7	[0.43, 7]	in	in	0.8251	0.7501	0.2554	17(0)
narcotic group (Daphnia acute)	Daphnia (acute)	48-hr	EC50	Measured	3.63	1.9	[0.41, 9.1]	in	in	0.8416	0.8331	0.3379	82(15)
narcotic group (Algae acute)	Algae (acute)	72-hr	EC50	Measured	3.63	3.5	[0.49, 25]	in	in	0.7969	0.7772	0.4135	49(37)
Cnos_X w/o n+ unreactive (Fish chronic)	Fish (chronic)	-	NOEC	Measured	3.63	0.23	[0.016, 3.3]	in	in	0.7424	0.6408	0.45	12(0)
narcotic group (Fish chronic)	Fish (chronic)	-	NOEC	Measured	3.63	0.24	[0.015, 3.9]	in	in	0.7441	0.6313	0.4571	11(0)
C_X_aromatic w/o X, fused R=0	Daphnia (chronic)	21-day	NOEC	Measured	3.63	0.34	[0.09, 1.3]	in	in	0.9137	0.8913	0.2362	15(0)
narcotic group (Daphnia chronic)	Daphnia (chronic)	21-day	NOEC	Measured	3.63	0.25	[0.027, 2.3]	in	in	0.7503	0.7362	0.4806	74(8)

* 1 The query chemical may be classified into multiple QSAR classes. Click to see the details of the QSAR model.

* 2 KATE evaluates the applicability domain of the QSAR class as "Structure judgement" based on the predefined substructures.

"in": All substructures of the query chemical are included in the list of substructures found in reference chemicals of the QSAR class.

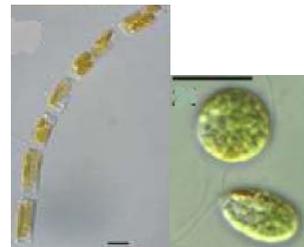
"in (conditionally)": Basically same as "in", but the query chemical also contains substructure(s) in "narcotic group".

"out of": In the query chemical, there is at least one substructure(s) that is in neither the reference chemicals of the QSAR class nor those of "narcotic group".

In the case of "in" or "in (conditionally)", the query chemical is regarded as within the applicability domain for structure.

海産・汽水生物を用いた慢性毒性短期試験法の開発

環境省環境研究総合推進費（H30-32）



サブ1：
 国立環境研究所
 国立研究開発法人
 国立環境研究所
 National Institute for Environmental Studies

- 海産微細藻類の試験法開発
- リングテストの主宰・遂行、試験法案のとりまとめ
- 実験生物分譲システムの確立

外部
機関

リング
テストの依頼



リングテストの共同実施

サブ2：
 国立研究開発法人
 水産研究・教育機構 瀬戸内海区水産研究所

瀬戸内海区水産研究所

- 海産魚類（マダイ、シロギス等）大型藻類（ワカメ等）の試験法開発



サブ3：
 公益財団法人
 海洋生物環境研究所
 MERI

海洋生物環境研究所

- 海産甲殻類（シオダマリミジンコ等）・海産貝類（アワビ・バイ等）の試験法開発



試験法、試験生物等の 情報・資材の共有

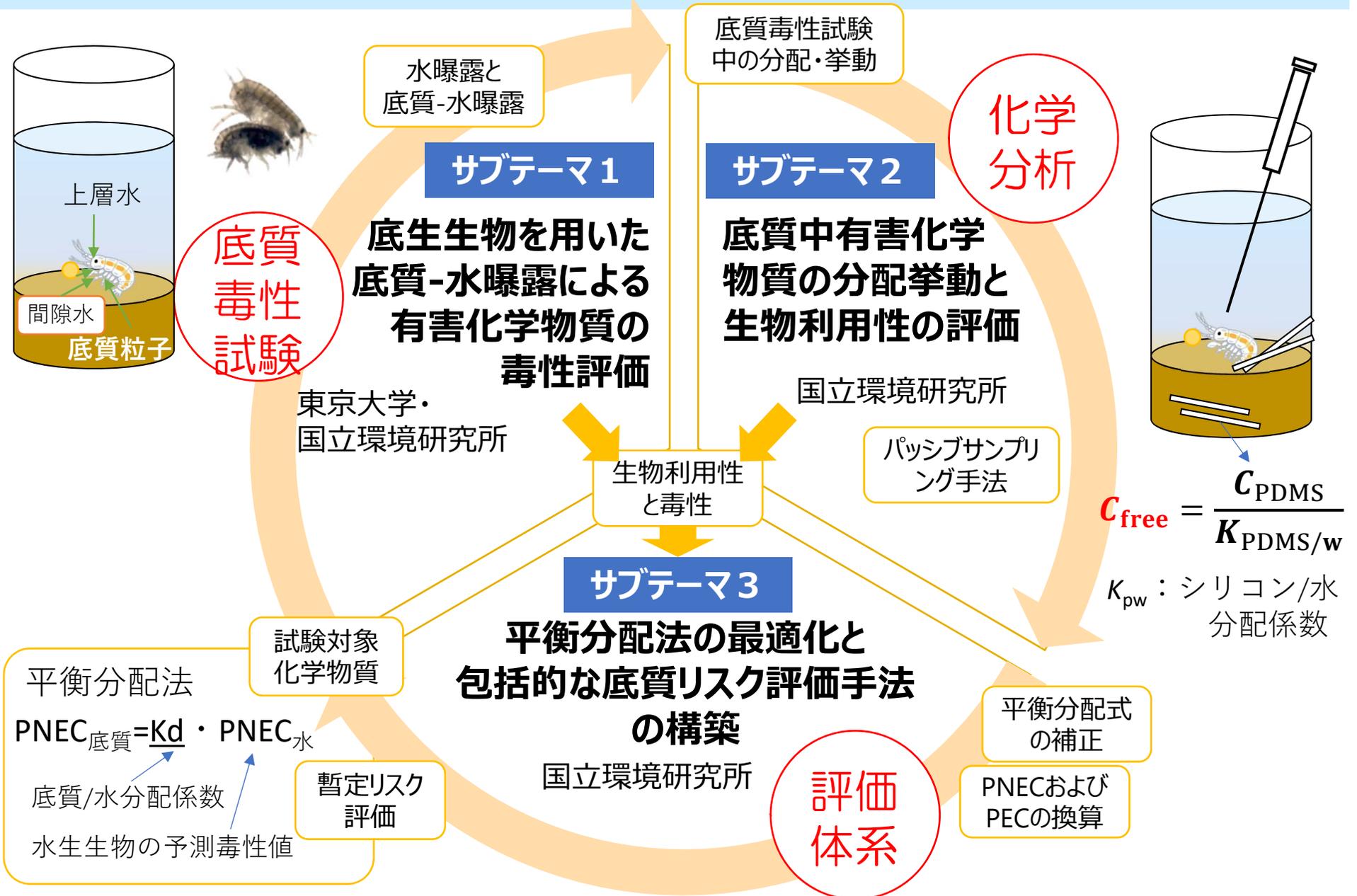
サブ4：
 国立大学法人
 鹿児島大学
 KAGOSHIMA UNIVERSITY

- 汽水魚類（ジャワメダカ・マミチヨグ等）と汽水甲殻類（アミ等）の試験法開発



底生生物に対する曝露経路と生物利用性を考慮した 包括的な底質リスク評価手法の構築

環境省環境研究総合推進費(H31-R3)

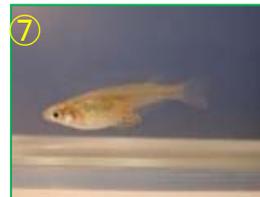
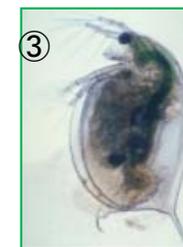


水生生物分譲業務について

化審法対象の試験生物種の販売

実験水生生物の有償分譲の対象種・系統

①	セスジユスリカ	<i>Chironomus yoshimatsui</i>
②	ヨコエビ	<i>Hyalella azteca</i>
③	オオミジンコ	<i>Daphnia magna</i>
④	タマミジンコ	<i>Moina macrocopa</i>
⑤	ニセネコゼミジンコ	<i>Ceriodaphnia dubia</i>
⑥	ヌカエビ	<i>Paratya compressa improvisa</i>
⑦	ヒメダカ	<i>Orizias latipes</i>
⑧	ゼブラ	<i>Danio rerio</i>
⑨	ファッドヘッドミノ	<i>Pimephales promelas</i>
⑩	アカルチア	<i>Acartia tonsa</i>
⑪	アミ	<i>Americamysis bahia</i>
⑫	ミジンコ6種	<i>Daphnia pulex</i> 他5種
⑬	コウキクサ	<i>Lemna minor</i>



<https://www.nies.go.jp/kenkyu/yusyo/suisei/index.html>