

OECD原則に基づく 構造活性相関モデルのバリデーション

CATABOL

The logo for NITE, consisting of the lowercase letters "nite" in a bold, blue, sans-serif font.

2006年6月23日
(独)製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター

実施体制

本報告書に記載されているバリデーション結果の原案(CATABOL v.4.562)は、第2回NITE構造活性相関委員会(2004年12月16日)においてレビューされ、第7回NITE構造活性相関委員会(2006年1月19日)に、モデルのバージョンアップ(CATABOL M v.5.082)に対応した改訂部分のレビューが行われた。当委員会の委員を以下に示す。

米澤義堯 (独)産業総合技術研究所化学物質リスク管理研究センター総括研究員 (委員長)

赤松美紀 京都大学大学院農学研究科 助教授

大川秀郎 福山大学生命工学部 教授

茂岡忠義 横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授

松尾昌季 摂南大学薬学部 教授

本報告書に関する連絡先

(独)製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター

安全審査課 構造活性相関チーム

櫻谷 (e-mail: sakuratani-yuki@nite.go.jp)

目次

要約	1
1. バリデーシヨンの目的.....	2
2. バリデーシヨンに用いた資料.....	2
3. モデルのキャラクタリゼーション	2
4. 当機構が実施した予測性の評価.....	6
5. 評価	10
参考文献	11
付録 1. バリデーシヨンセットとして用いた既存化学物質 200 物質.....	13

要約

OECD (Q)SAR バリデーション原則に基づき、CATABOL M v.5.082 が、未点検既存化学物質の中から難分解性の物質をスクリーニングする使用目的に対し受容可能であるか否かを評価した。本モデルは、OECD301C 試験条件下における化学物質の分解度を予測するものであり当該使用目的に適したエンドポイントを有していた。本モデルは、階層化された素反応から成る代謝シミュレータにより代謝経路を予測し、各素反応に与えられた反応確率により分解度を予測する。検討の結果、これらの予測アルゴリズムは、当該使用目的の想定内において科学的妥当性が十分であると判断した。本モデルは一般有機化合物全般に対して使用可能であり当該使用目的に適したものである。そして、本モデルにより示される適用範囲は、良分解性予測においてより信頼性の高い予測結果を与える物質を特定できることが確認された。1321 物質の試験データを用いた外部バリデーションにおける難分解予測的中率は 83%、難分解物質の特定率は 90%であり、当該使用目的に対し十分な予測性を有していると判断した。本モデルは代謝経路を基に予測がなされる。当該使用目的においてはメカニズム的な解釈は必ずしも必要とされないが、本モデルが提供するこれらの情報は当該使用目的に有用であると評価した。これらの結果から、本モデルは当該使用目的に対し受容可能であり、十分効果的に活用できると判断した。

1. バリデーシヨンの目的

化学物質によるヒト健康や環境へのリスクを最小化するため、化学物質審査規制法(化審法)が対象とする 2 万種類以上の未点検既存化学物質においては、科学的根拠に基づいた優先順位による合理的かつ効率的な試験の遂行が求められている。構造活相関委員会では、安全性点検事業において優先的に試験を実施すべき物質を選定するため、既存化学物質名簿の第 2 類から第 5 類に該当する年間製造・輸入量 10t 以上(平成 13 年度実績)の未点検既存化学物質(2220 物質)について、生分解性・生物濃縮性を構造活性相関により評価することを実施項目の一つとしている。評価は、以下の 2 段階で行う。

- ① コンピュータソフトウェアを用いたスクリーニング
- ② 専門家の総合判断による個別物質評価

スクリーニングでは、多様な物質の中から難分解性・高蓄積性の可能性の高い物質を特定し、その結果を基に総合評価を実施する物質の選定を行う。総合評価では、より信頼性の高い評価を与えるため、各物質に対し専門家が総合判断を行う。

本文書では、上記スクリーニングの生分解性評価に使用する構造活性相関モデルとして、CATABOL M ver.5.082(Bourgas Assen Zlatarov 大)が受容可能か否か、OECD (Q)SAR バリデーシヨ原則¹⁾に基づき評価した結果を報告する。

2. バリデーシヨンに用いた資料

CATABOL は、Bourgas Assen Zlatarov 大学の Laboratory of Mathematical Chemistry と P&G が共同開発を行い、Bourgas Assen Zlatarov 大学で市販されている²⁾。

今回調査に利用した資料は以下のとおり。

- ・ CATABOL M ver.5.082 ソフトウェア本体とそのヘルプファイル
- ・ CATABOL M ver.5.082 ソフトウェア本体に付属のヘルプファイル
- ・ CATABOL の原著論文³⁻⁵⁾

3. モデルのキャラクターゼーション

3-1. エンドポイント

本モデルは、OECD テストガイドライン 301C 法⁶⁾の試験条件下における化学物質の分解性を予測するものである。OECD 301C 法は、化学物質と好気性微生物の混合体を添加した水溶液中において生化学的酸素要求量(BOD)が測定され、28 日後の BOD 分解度が 60% 以上となることが良分解性の基準とされている。本モデルでは、OECD 301C 試験法条件下における 28 日後の BOD 分解度、代謝経路、親物質及び変化物の残留率が予測される。

3-2. アルゴリズム

予測対象の化学物質の構造を入力すると、図1に示すような、613階層の素反応で構築された代謝シミュレータにより、予測対象物質の反応部位が順次検索され、変換されることにより、無機化までの生分解経路が予測される。

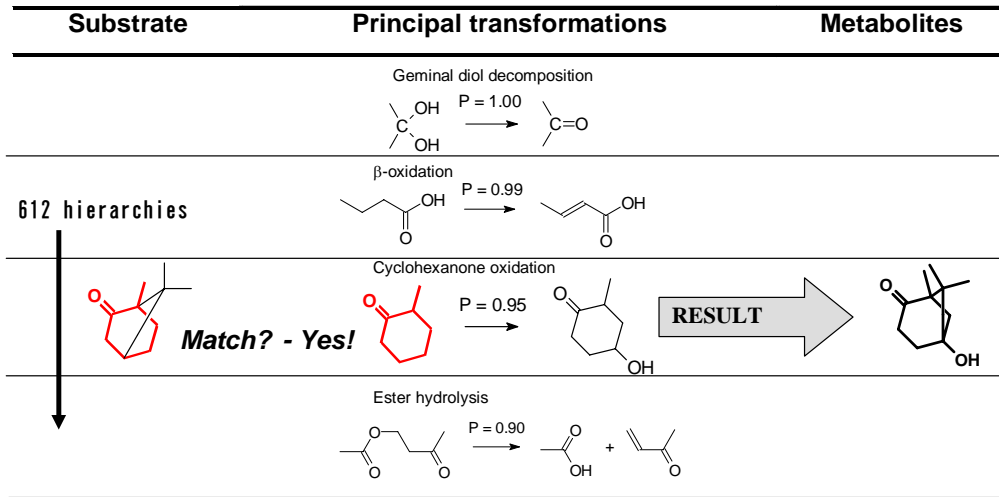


図 1. CATABOL の代謝シミュレータの概念図

また、各反応式には、進行確率(図1中のP)が与えられており、下式により親物質及び代謝物の残留率、BOD値が算出される。

$$y = \frac{\Delta k_1}{k_{TOD}} P_1 + \frac{\Delta k_2}{k_{TOD}} P_1 P_2 + \dots + \frac{\Delta k_l}{k_{TOD}} P_1 P_2 P_3 \dots P_l \quad (1)$$

ここで P_i は*i*番目の反応の進行確率、 y はBOD分解度、 $\Delta k_i/k_{TOD}$ は理論的酸素要求量に対する各反応における酸素要求量の割合で、

$$k_{TOD} = \sum_{i=1}^l \Delta k_i \quad (2)$$

の関係がある。

また、各階層には、当該反応を阻害する部分構造が定義されており、これらの構造を有する物質は、その階層では処理されず、次の階層へ進む。また、図2にクロロベンゼンの予測例を示す。

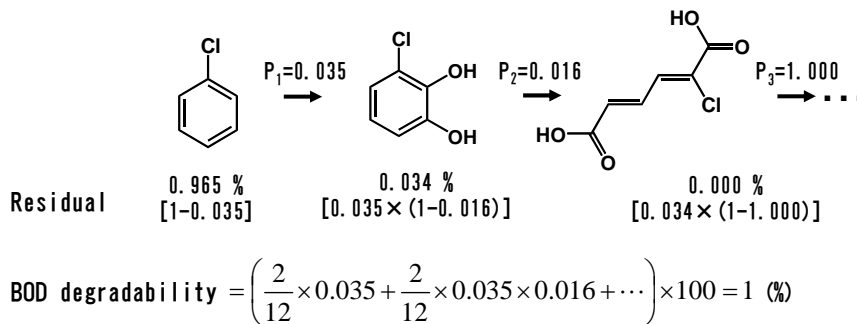


図 2. CATABOL によるクロロベンゼンの予測例

3-3. 適用範囲

本モデルは有機物質全般に対し予測が可能である。但し、計算結果と実測試験結果の難分解性・良分解性の分類が一致(BOD 分解度 60%が基準)したトレーニングセット中の物質に類似した以下の特徴を有する物質は適用範囲内物質として表示される。

① パラメータドメイン

$$-3.8490 < \log P < 24.3200$$

$$44 < MW < 960$$

$$0 < \text{対水溶解度} < 1000000 \text{ (mg/l)}$$

② 構造ドメイン

計算結果と実測試験結果の難分解性・良分解性の分類が一致(BOD分解度 60%が基準)したトレーニングセット中の物質の部分構造からのみ成る物質。部分構造は中心原子から10以内の結合距離において、SP₃炭素原子又は芳香族炭素原子が現れるまでの領域が定義されている。

3-4. 適合度、頑健性、予測性

3-4-1. 適合度

トレーニングセットは、化審法既存化学物質安全性点検データ集⁷⁾に記載されている745物質で、化学構造、使用したBOD分解度、予測結果はソフトウェア中で見ることが可能。予測エンジンの構築のため、トレーニングセットの745物質は、無機化までの分解経路が、エキスパートにより定義されている(この分解経路は非公開)。定義された各物質の分解経路に対し、式1が構築されており、BOD分解度の実測値を代入し、非線形最小二乗法により、それぞれの反応の進行確率Pが算出されている。但し、変数を減らし統計的に意義のある進行確率を得るため、連続する反応、類似する反応はグループ化され計算されている。また、これらの反応は、44グループの自然分解反応と72グループの酵素反応に大別されており、自然分解反応の反応確率は算出されず、予め1が与えられている。613階層の予測エンジンは、算出された反応確率を基に、エキスパートにより構築されている。最初に構築された予測エンジンは、トレーニングセットとは別の207物質の代謝経路の実測試験データと比較がなされ、階層の順序や反応確率が最適化されている。

図3にBOD分解度実測値に対するBOD分解度計算値のプロットを示す。全745物質に対するBOD実測値と計算値の相関係数は0.85、標準誤差は、0.082%であり、適用範囲内の706物質に対する標準誤差はBOD実測値と計算値の相関係数は0.88、標準誤差は、0.081%であった。

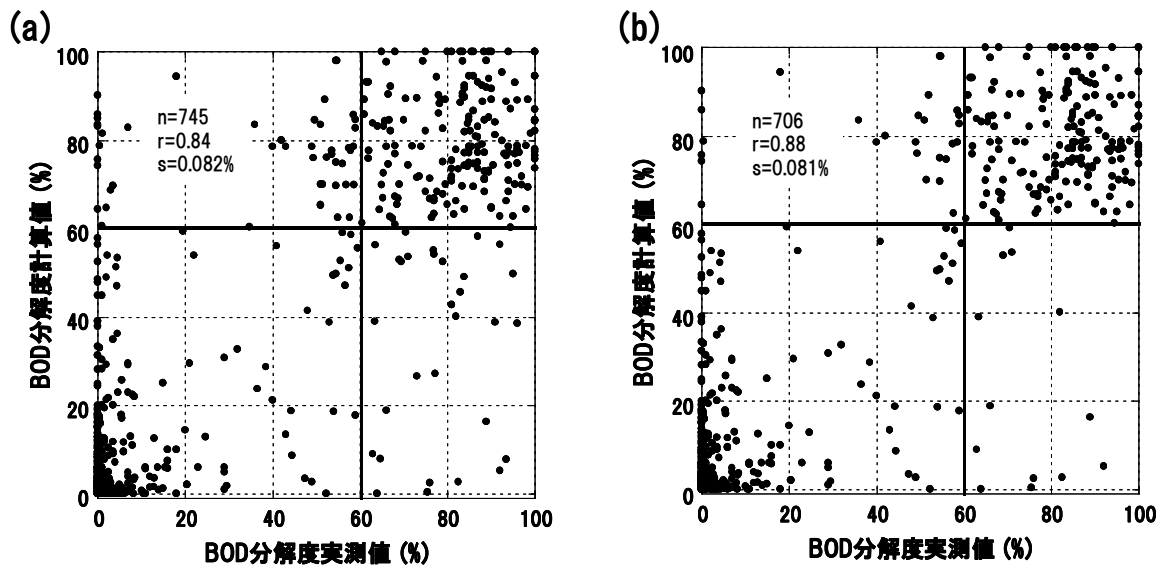


図 3. CATABOL トレーニングセット BOD 分解度実測値と計算値のプロット
 (a): 全 745 物質、(b): 適用範囲内の 706 物質

図4に分解度計算値に対する実測難分解の物質数及び実測良分解物質数のヒストグラムを示す。BOD 分解度の計算値が 60%未満(難分解性)の全 513 物質中 483 物質(94%)は、BOD 分解度の実測値が 60%未満であり、BOD 分解度の計算値が 60%以上(良分解性)の全 232 物質中 183 物質(79%)は、BOD 分解度の実測値が 60%以上であった。一方、BOD 分解度の計算値が 60%未満の適用範囲内の 496 物質中 483 物質(97%)は、BOD 分解度の実測値が 60%未満であり、BOD 分解度の計算値が 60%以上の適用範囲内の 210 物質中 183 物質(87%)は、BOD 分解度の実測値が 60%以上であった。

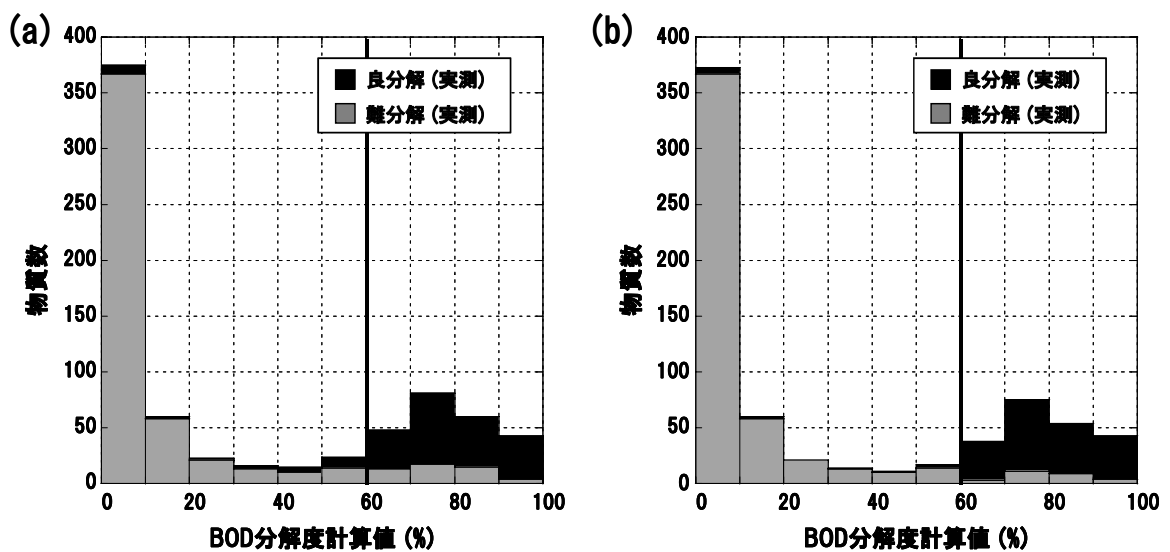


図 4. CATABOL トレーニングセットにおける BOD 分解度計算値に対する実測試験結果のヒストグラム
 (a): 全 745 物質、(b): 適用範囲内の 706 物質

3-4-2. 頑健性

本バージョンは頑健性の評価はなされていない。論文中に記載されているトレーニングセットが532物質の以前のバージョンにおいては、 r が0.9であり、4回のLeave 25% outの Q^2 は、0.88であったことが報告されている⁴⁾。

3-4-3. 予測性

開発者による外部バリデーションはなされていない。

3-5. メカニズムのな解釈

本モデルは、生分解性の代謝経路に基づいたものであり、使用されているほとんどの反応はヘルプファイルにおいて詳細な解説がなされている。

4. 当機構が実施した予測性の評価⁹⁾

4-1. バリデーションセット

以下の2つのデータセットをバリデーションセットとして使用した。

- ① 化審法既存化学物質安全性点検試験データ¹⁰⁾。第2類から第5類に該当する有機低分子化合物(混合物を除く)で、BIOWIN5、BIOWIN6、CATABOL、CERIモデルいずれのトレーニングセットに含まれておらず、OECD301C法(4週間)において試験された200物質(難分解121物質、良分解79物質)の試験データを選択。平均分子量は226。
- ② 平成13年度までに届出られた化審法新規化学物質の試験データ。第2類から第5類に該当する有機低分子化合物(混合物を除く)で、OECD301C法(4週間)において試験された1121物質(難分解808物質、良分解313物質)を選択した。平均分子量は289。

4-2. 用語の定義

本文書で使用する用語は以下のように定義した。

難分解性.....BOD分解度が60%未満のもの

良分解性.....BOD分解度が60%以上のもの

難分解予測的中率.....難分解性と予測した物質のうち、実測が難分解性である物質の割合。

良分解予測的中率.....良分解性と予測した物質のうち、実測が良分解性である物質の割合。

難分解物質特定率.....バリデーションセット全体において実測が難分解性である物質のうち、難分解性と予測された物質の割合。

良分解物質特定率.....バリデーションセット全体において実測が良分解性である物質のうち、良分解性と予測された物質の割合。

4-3. 総合的な予測能力

バリデーションセットに含まれる各物質の化学構造を CATABOL に入力し生分解性の予測を行ったところ、入力した 1321 全ての物質に対し予測結果が出力された。付録 1 にバリデーションセットのうち既存化学物質の 200 物質について、CAS 番号、名称、化学構造、BOD 分解度実測値、BOD 分解度予測値を示す。新規化学物質については公表しない。また、図 5 に BOD 分解度実測値に対する BOD 分解度計算値のプロットを示す。全 1321 物質に対する BOD 分解度実測値と BOD 分解度予測値の相関係数は 0.61、標準誤差は 0.057% であり、適用範囲内の 242 物質に対する BOD 分解度実測値と BOD 分解度予測値の相関係数は 0.71 で標準誤差は 0.23% であった。

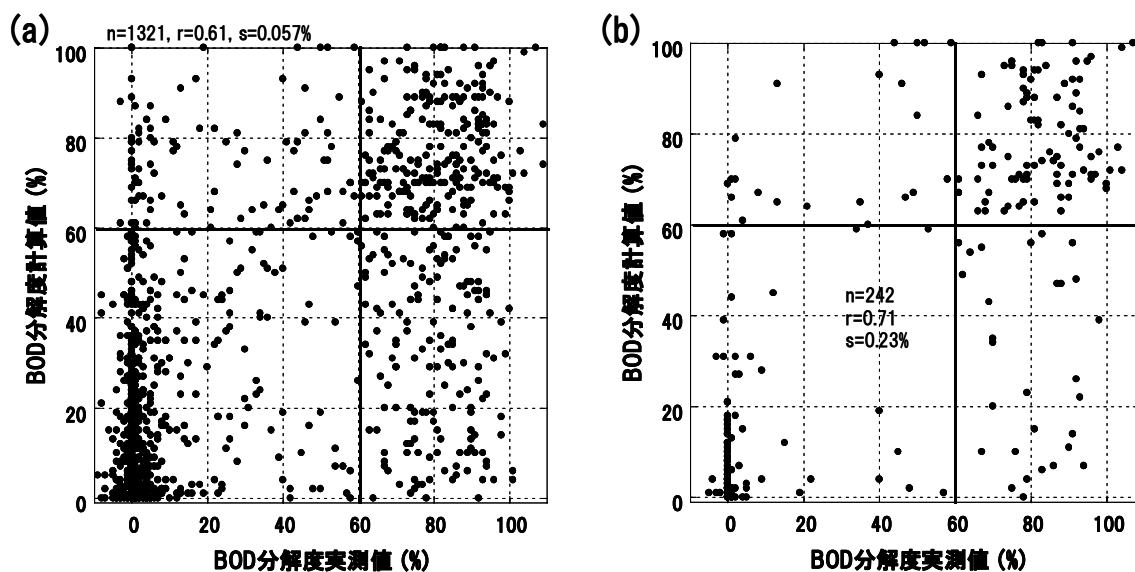


図 5. バリデーションセットに対する BOD 分解度実測値と計算値のプロット
(a): 全 1321 物質、(b): 適用範囲内の 242 物質

4-4. バリデーションセット全体に対する難分解性の予測能力

表 1 に各物質カテゴリに対する予測結果の集計を表 2 に的中率と特定率をまとめた。全体として、CATABOL が難分解性と予測した 1001 物質のうち 834 物質 (的中率 83%) が実測においても難分解性であり、トレーニングセットに含まれる実測が難分解性の 929 物質のうち 834 物質 (特定率 90%) を難分解性と予測した。適用範囲内の物質に対する難分解性予測の的中率は 77% と全体と比較して低くなった。

表 1. 各物質カテゴリに対する CATABOL による予測結果の集計

カテゴリ	予測難分解		予測良分解		予測なし		合計	
	実測 難分解	実測 良分解	実測 難分解	実測 良分解	実測 難分解	実測 良分解	実測 難分解	実測 良分解
全物質	834	167	95	225	0	0	929	392
適用範囲内	97	29	22	93	0	0	119	122
適用範囲外	737	138	73	132	0	0	810	270
既存化学物質	92	25	29	54	0	0	121	79
新規化学物質	742	142	66	171	0	0	808	313
2類	108	59	52	133	0	0	160	192
3類	173	60	21	50	0	0	194	110
4類	244	14	9	12	0	0	253	26
5類	309	34	13	30	0	0	322	64
MW<100	18	10	14	16	0	0	32	26
100<MW≤200	229	89	38	113	0	0	267	202
200<MW≤300	246	40	20	60	0	0	266	100
300<MW≤400	138	14	15	24	0	0	153	38
400<MW≤500	95	8	5	7	0	0	100	15
500<MW≤600	38	3	3	2	0	0	41	5
MW>600	70	3	0	3	0	0	70	6
エステル基 あり	137	54	24	129	0	0	161	183
エステル基 なし	697	113	71	96	0	0	768	209
Si あり	23	2	0	0	0	0	23	2
Si なし	811	165	95	225	0	0	906	390
P あり	39	4	2	4	0	0	41	8
P なし	795	163	93	221	0	0	888	384

表 2. 各物質カテゴリに対する CATABOL の予測精度

物質カテゴリ	的中率 (%)		特定率 (%)	
	難分解 予測	良分解 予測	難分解 物質	良分解 物質
全物質	83	70	90	57
適用範囲内	77	81	82	76
適用範囲外	84	64	91	49
既存化学物質	79	65	76	68
新規化学物質	84	72	92	55
2類	65	72	68	69
3類	74	70	89	45
4類	95	57	96	46
5類	90	70	96	47
MW<100	64	53	56	62
100<MW≤200	72	75	86	56
200<MW≤300	86	75	92	60
300<MW≤400	91	62	90	63
400<MW≤500	92	58	95	47
500<MW≤600	93	40	93	40
MW>600	96	100	100	50
エステル基 あり	72	84	85	70
エステル基 なし	86	57	91	46
Si あり	92	-	100	0
Si なし	83	70	90	58
P あり	91	67	95	50
P なし	83	70	90	58

図6に、分解度予測値に対する実測難分解物質数及び実測良分解物質数のヒストグラムを示す。BOD 分解度予測値が小さくなるほど、実測で難分解性の物質の割合が増加した。

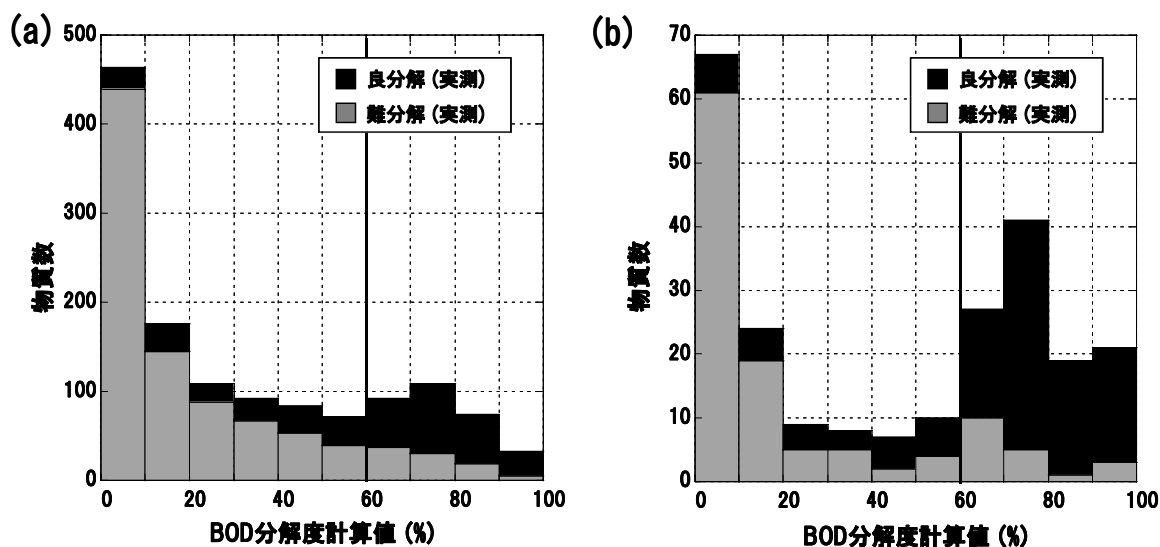


図6. バリデーションセットにおける BOD 分解度計算値に対する実測試験結果のヒストグラム
(a): 全 745 物質、(b): 適用範囲内の 706 物質

4-5. バリデーションセット全体に対する良分解性の予測能力

良分解性の予測能力は、難分解性の予測能力と比較して低く、CATABOL が良分解性と予測した 320 物質のうち 225 物質(的中率 70%)が実測においても良分解性であり、バリデーションセットに

含まれる実測が良分解性の 392 物質のうち 225 物質(特定率 57%)を良分解性と予測した。また、図 6 から見てとれるように、難分解性予測と異なり、BOD 分解度予測値が大きくなっても、実測で良分解性の物質の割合は顕著に増加しなかった。適用範囲内の物質に対する良分解性の的中率は、81%と大きく向上した。

4-6. 各カテゴリに対する難分解性の予測能力

表 2 に示したように、各類においては、2 類に対する予測性が最も低くの中率は 65%、特定率は 68%であった。次いで 3 類に対する予測性が低くの中率は 74%、特定率は 89%であった。4 類・5 類については的中率・特定率が共に 90%を超えた。

分子量については、低いほど予測性が低く、分子量 100 未満の物質に対する的中率は 64%、特定率は 53%、分子量 100 以上 200 未満の物質に対する的中率は 72%、特定率は 86%であった。分子量が 200 以上のものに対しては、的中率・特定率共に 90%程度となった。分子量が 500 以上の実測が良分解性の物質のうち、難分解性と予測された 6 物質は、3 物質が糖鎖を有する物質、3 物質がエステル構造を有する物質であり、菌体外酵素の影響が予測に反映されていない可能性が示唆された。また、Si-O 結合、P-N 結合の切断反応が CATABOL の反応式の中になかったため、予測失敗となった物質が新規物質において見出された。

4-7. 各カテゴリに対する良分解性の予測能力

表 2 に示したように、2 類、3 類、5 類に対する的中率は 70%程度であり、4 類に対する的中率が特に低く 52%であった。特定率は実測良分解性の物質の割合が高い 2 類において高く 69%であり、他の 3 類、4 類、5 類では 40%程度であった。分子量では 200-400 程度の物質の的中率が 70%以上と比較的高く、良分解性物質特定率においては明確な分子量依存性はみられなかった。

5. 評価

5-1. エンドポイント

CATABOLは、OECD301C 試験条件下における化学物質の生分解性を予測するためのモデルであり、BOD 分解度・代謝経路・親物質及び変化物の予測が可能である。当該使用目的では OECD301C 試験条件下における BOD 分解度予測が必要とされることから本ソフトウェアのエンドポイントは適している。

5-2. アルゴリズム

本モデルでは、613 階層の反応式で構築された代謝シミュレータにおいて予測対象物質の反応部位が順次検索・変換されることにより無機化までの分解経路が予測される。また、各反応式に与えられた反応確率 P を式 1 に代入することにより、親物質・代謝物の残留率及び BOD 分解度が算出される。これら予測に使用された全ての反応式及びパラメータはソフトウェア中において確認可能で

ある。実測における BOD 値は分解度でなく分解速度を表すものであるが、既存化学物質のスクリーニングという当該使用目的を想定した場合、本アルゴリズムは十分な科学的妥当性を有すると判断した。

5-3. 適用範囲

本モデルは、予測対象のトレーニングセットとの類似性を logP、分子量、対水溶解度、部分構造から評価する。この適用範囲の評価手法は妥当なものであると評価した。また、予測性の評価において、適用範囲内の物質は良分解性的中率が向上することが確認されたことから、この適用範囲の基準は当該使用目的において有効に活用できるものと判断した。

5-4. 適合度、頑健性、予測性の評価

評価された適合度は、5-2 で評価したアルゴリズムの妥当性を裏付けるものであり、当該使用目的に対し十分なものであると判断した。頑健性の評価は行われていないが予測性を評価しているため差し支えない。

当該使用目的においては、広範囲な物質の中から難分解性物質をできるだけもれなく特定し、かつ、できるだけ精度よく予測することが要求される。当機構が実施した外部バリデーションにおいては、新規化学物質を含む広範囲な物質群を含むバリデーションセットに対し、難分解性物質の特定率 90%、難分解予測的中率 83%の成績が得られた。また、BOD 分解度予測値が小さくなるほど難分解予測の精度が上がるため、これを活用し詳細な優先順位付けをすることができる。これらの結果から本モデルは当該使用目的に対し十分な予測性を有すると判断した。

但し、4-6 で誤予測の傾向が見出された、エステル・糖鎖・リン・珪素を含む化合物については、後続する総合評価において当バリデーション結果を考慮した吟味を行うこととする。また、代謝経路や残留変化物の予測精度の検討は本バリデーションでは実施しておらず、この目的で本モデルを使用する場合は別途バリデーションを行うこととする。

5-5. メカニズム

本モデルは、生分解性の代謝経路に基づいたものであり、使用されているほとんどの反応はヘルプファイルにおいて解説がなされている。当該使用目的においては、メカニズム的な解釈は必ずしも要求されない。しかしながら、本モデルが提供する代謝経路に関する各情報は、後続する総合評価において予測結果の信頼性を吟味する際に有用な情報となり得る。

5-6. 結論

上述の結果から、本モデルは当該使用目的に対し受容可能であり、十分効果的に活用できると判断した。

参考文献

1) OECD. (2004). The Report from the Expert Group on (Quantitative) Structure-Activity

Relationships [(Q)SARs] on the Principles for the Validation of (Q)SARs. OECD Series on Testing and Assessment Number 49. OECD, Paris.

2) <http://www.oasis-lmc.org/>

3) Jaworska, J. S., Dimitrov, S., Nikolova, N. and Mekenyan, O. (2002). Probabilistic assessment of biodegradability based on metabolic pathways: CATABOL system. *SAR QSAR Environ. Res.* **13**, 307–323.

4) Dimitrov, S., Breton, R., MacDonald, D., Walker, J. D., Mekenyan, O. (2002). Quantitative prediction of biodegradability, metabolite distribution and toxicity of stable metabolites. *SAR QSAR Environ. Res.* **13**, 445–455.

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

6) OECD. (1982). The Organization for Economic Co-operation and Development Guide Line for Testing of Chemicals. OECD, Paris, Section 301C.

7) Chemicals Inspection and Testing Institute. (1992). Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL Japan. Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center, Tokyo.

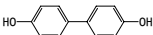
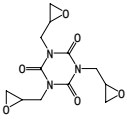
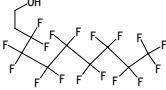

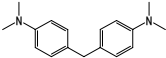
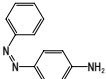
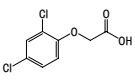
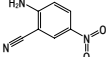
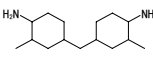
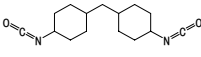
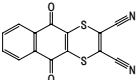
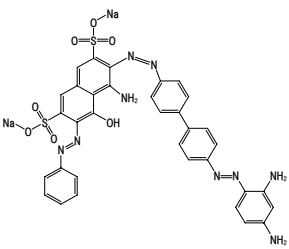
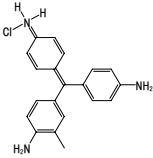
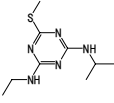
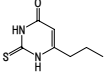
8) <http://umbbd.ahc.umn.edu/>

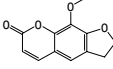
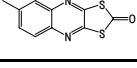


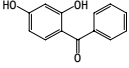
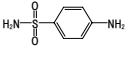
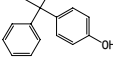
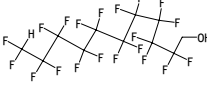
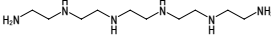
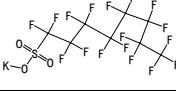
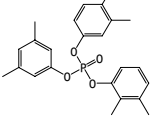
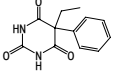
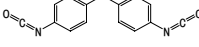
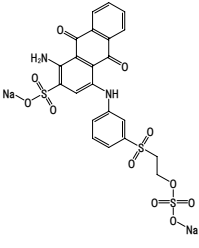
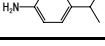
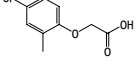
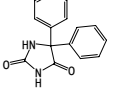
9) Sakuratani, Y., Yamada, J., Kasai, K., Noguchi, Y. and Nishihara, T., (2005). External validation of the biodegradability prediction model CATABOL using data sets of existing and new chemicals under the Japanese Chemical Substances Control Law. *SAR QSAR Environ. Res.* **16**, 403–431.


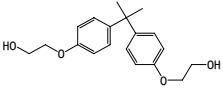
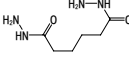
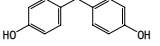
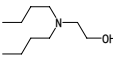
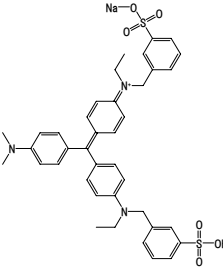
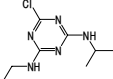
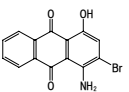

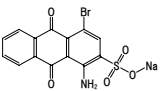

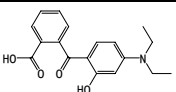
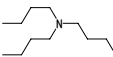

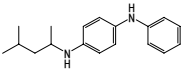

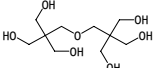

10) http://www.safe.nite.go.jp/english/kizon/KIZON_start_hazkizon.html

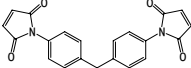

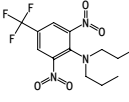
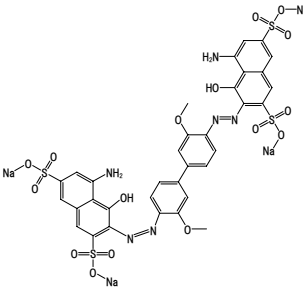
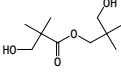
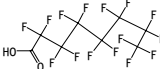
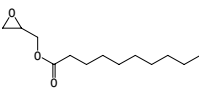
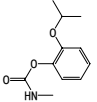
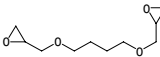


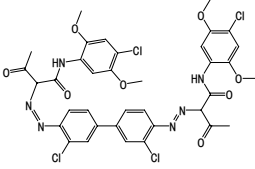




付録1. バリデーションセットとして用いた既存化学物質200物質

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
1	556-61-6	Methyl Isothiocyanate		-20	87
2	3785-34-0	ethylene_bromoacetate		-11	70
3	26172-55-4	5-Chloro-2-Methyl-4-Isothiazolin-3-One		-4	24
4	12122-67-7	zineb		0	0
5	4098-71-9	3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexyl_isocyanate		0	20.3
6	57-13-6	Urea		0	55
7	122-01-0	4-Chlorobenzoylchloride		0	25
8	75-64-9	tert-Butylamine		0	79
9	540-84-1	2,2,4-Trimethylpentane		0	8
10	75-08-1	Ethyl_mercaptan		0	0
11	52-51-7	2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol		0	0
12	7299-99-2	hexanoic_acid_2-ethyl-2,2-bis(2-ethyl-1-oxohexyl)oxy_methyl-1,3-propanediyl_ester		0	46
13	83-41-0	1,2-Dimethyl-3-nitrobenzene		0	0
14	5329-12-4	2,4,6-Trichlorophenylhydrazine		0	10
15	4286-23-1	Isopropenylphenol		0	4
16	88-26-6	2,6-Di-t-butyl-4-hydroxymethylphenol		0	4
17	615-58-7	2,4-Dibromophenol		0	2
18	117-08-8	Tetrachlorophthalic anhydride		0	6
19	2840-28-0	3-Amino-4-chlorobenzoic acid		0	2
20	2078-54-8	2,6-Diisopropylphenol		0	2

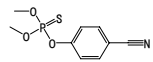
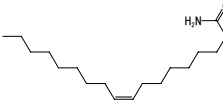
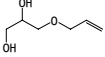
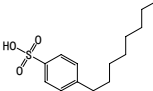
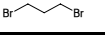


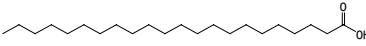
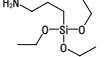
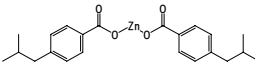
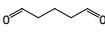
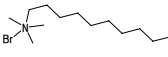
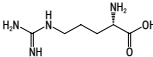

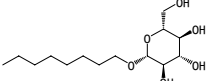
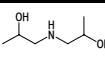
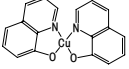



No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
21	92-88-6	4,4'-Dihydroxy-diphenyl		0	5
22	2451-62-9	1,3,5-Tris(2,3-epoxypropyl)isocyanuric acid		0	34
23	678-39-7	2-(Perfluorooctyl)ethanol		0	6
24	87-62-7	2,6-Dimethylaniline		0	0
25	101-61-1	4,4'-Methylene bis(N,N'-dimethylaniline)		0	0
26	60-09-3	4-(Phenylazo)aniline		0	0
27	94-75-7	2,4-Dichlorophenoxyacetic acid		0	12
28	17420-30-3	2-Cyano-4-nitroaniline		0	10
29	6864-37-5	2,2'-Dimethyl-4,4'-methylenebis(cyclohexylamine)		0	33
30	5124-30-1	Methylenebis(1,4-cyclohexylene) diisocyanate		0	38
31	3347-22-6	2,3-Dicyano-1,4-dithianthraquinone (Dithianon)		0	48
32	1937-37-7	4-amino-3-[[[4'-[(2,4-diaminophenyl)azo][1,1'-biphenyl]-4-yl]azo]-5-hydroxy-6-(phenylazo)-2,7-Naphthalenedisulfonic acid, disodium salt		0	0
33	632-99-5	4-((aminophenyl)(4-imino-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)methyl)-2-methyl-benzenamine, monohydrochloride (C.I. basic violet 14 magenta)		0	6.5
34	834-12-8	2-Ethylamino-4-isopropylamino-6-methylthio-s-triazine (Ametryne)		0	0
35	51-52-5	2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxo-4(1H)-Pyrimidinone (Propylthiouracil)		0	7

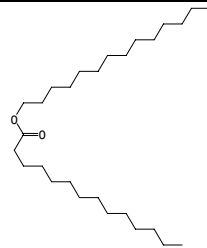

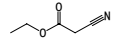
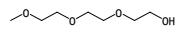

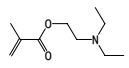

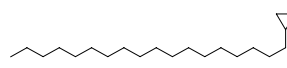
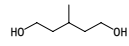
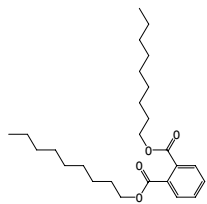
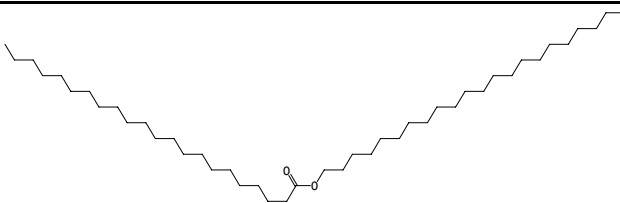
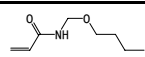
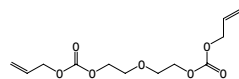
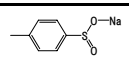
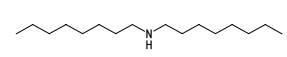

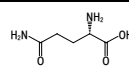
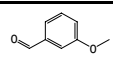
No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
36	298-81-7	9-methoxy-7H-furo(3,2-g)benzopyran-7-one		0	36
37	2439-01-2	Quinomethionate 6-Methyl-1,3-dithiolo[4,5-b]quinoxalin-2-one		0	100
38	10222-01-2	2-Cyano-2,2-dibromoacetamide		0	27
39	2409-55-4	phenol_2-(1,1-dimethylethyl)-4-methyl-		0	3
40	131-56-6	methanone_(2,4-dihydroxyphenyl)phenyl-		0	0
41	63-74-1	p-Aminosulfonamide		0	1
42	599-64-4	4-(1-Methyl-1-phenylethyl)phenol		0	12
43	307-70-0	1,1,11-Trihydroperfluoro_undecanol		0	0
44	4067-16-7	Pentaethylenhexamine		0	7
45	2795-39-3	Perfluorooctane sulfonic acid, potassium salt		0	0
46	25155-23-1	tri(dimethylphenyl)phosphate		0	21
47	50-06-6	5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidinetrione		0	4
48	101-68-8	4,4'-Diphenylmethane diisocyanate		1	6
49	2580-78-1	Reactive_blue-19		1	3
50	99-88-7	4-Isopropylaniline		1	58
51	94-74-6	(4-Chloro-2-methylphenoxy)acetic acid		1	11
52	57-41-0	5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidinedione (phenytoin)		1	4

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
53	598-09-4	β -Methylepichlorohydrin		1	61
54	901-44-0	ethanol, 2,2'-(1-methylethylidene)bis(4,1-phenyleneoxy)_bis-		1	13
55	1071-93-8	Adipic dihydrazide		1	87
56	620-92-8	4,4'-dihydroxydiphenylmethane		1	0
57	102-81-8	2-(Dibutylamino)ethanol		1	2
58	1694-09-3	benzenemethanaminium, N-(4-((4-(dimethylamino)phenyl)(4-ethyl((3-sulfophenyl)methyl)amino)phenyl)methylene)-2,5-cyclohexadien-1-ylidene)-N-ethyl-3-sulfo-, hydroxide, inner salt, sodium salt		1	13
59	1912-24-9	2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamino-1,3,5-triazine (Atrazine)		1	1
60	116-82-5	9,10-anthracenedione, 1-amino-2-bromo-4-hydroxy-		1	1
61	691-37-2	4-Methyl-1-pentene		1	22
62	6258-06-6	1-Amino-4-bromoanthraquinone-2-sulfonic acid sodium		1	0
63	62-55-5	Thioacetamide		1	1
64	5809-23-4	benzoic acid, 2-(4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl)-		1	0
65	102-82-9	Tri-n-butylamine		2	2
66	115-70-8	2-Amino-2-ethyl-1,3-propanediol		2	73
67	793-24-8	N-(1,3-Dimethylbutyl)-N'-phenylparaphenylenediamine		2	3
68	108-99-6	2-methylpyridine		3	67
69	126-58-9	Dipentaerythritol		3	12
70	106-87-6	1,2-Epoxy-4-(epoxyethyl)cyclohexane		3	24



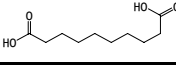

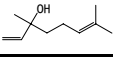
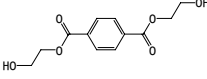
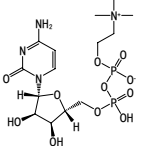

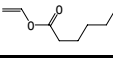
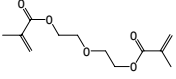
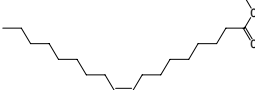


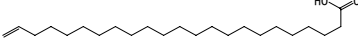



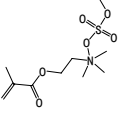

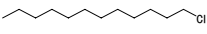

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
71	13676-54-5	1,1'-(Methylenedi-4,1-phenylene)bismaleimide		3	11
72	533-74-4	2-Thioxo-3,5-dimethyltetrahydro-2H-1,3,5-thiadiazine		4	40
73	1582-09-8	2,6-Dinitro-N,N-dipropyl-4-trifluoromethyl-aniline (Trifluralin)		4	2
74	2429-74-5	3,3'-[(3,3'-dimethoxy[1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[5-amino-4-hydroxy-2,7-Naphthalenedisulfonic acid, tetrasodium salt		4	0
75	1115-20-4	2,2-Dimethyl-3-hydroxypropyl 2,2-dimethyl-3-hydroxypropionate		5	14
76	335-67-1	Perfluorooctanoic acid		5	0
77	26761-45-5	neodecanoic acid, 2,3-epoxypropyl ester		5	87
78	114-26-1	2-Isopropoxyphenyl-N-methylcarbamate		5	3
79	2425-79-8	1,4-Butanediol diglycidyl ether		5	64
80	144-54-7	N-Methyldithiocarbamic acid		6	1
81	7580-85-0	2-tert-butoxyethanol		6	38
82	5567-15-7	Pigment Yellow 83		6	25
83	5435-64-3	3,5,5-Trimethylhexanal		7	40
84	3825-26-1	Ammonium pentadecafluorooctanoate		7	0
85	89-98-5	Chlorobenzaldehyde		8	30
86	2219-82-1	2-(1,1-Dimethylethyl)-6-methyl-phenol		9	4


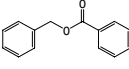

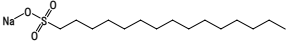

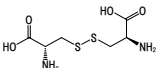
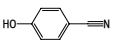
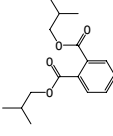

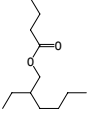
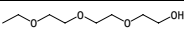


No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
87	18375-66-1	n-octadecyl-d-gluconamide		11	77
88	40220-08-4	2-Propenoic acid, (2,4,6-trioxo-1,3,5-triazine-1,3,5(2H,4H,6H)-triylo)tri-2,1-eth		12	45
89	627-82-7	Diglycerin		13	65
90	629-54-9	Hexadecanamide		13	91
91	822-06-0	Hexamethylene diisocyanate		14	63
92	60-24-2	2-Mercaptoethanol		19	100
93	6375-47-9	3-Amino-4-methoxyacetanilide		22	34
94	55107-14-7	Methyl pivaloylacetate		23	44
95	79-39-0	Methacrylamide		24	45
96	87-68-3	hexachlorobutadiene		24	2.2
97	124-68-5	2-Amino-2-methylpropanol		25	79
98	27605-76-1	Probenazole		26	13
99	110-78-1	n-Propyl isocyanate		28	81
100	140-53-4	(p-Chlorophenyl)acetonitrile		31	20
101	7659-86-1	2-Ethylhexylthioglycolate		32	64
102	924-42-5	2-propenamide, n-(hydroxymethyl)-		32	55
103	1752-30-3	Acetone thiosemicarbazone		33	23
104	120-93-4	Ethyleneurea		36	40
105	156-87-6	3-Amino-1-propanol		37	60
106	3061-75-4	Docosanamide		40	93
107	107-11-9	Allylamie		41	79
108	124-19-6	n-Nonyl Aldehyde		44	100

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
109	2636-26-2	O-(4-cyanophenyl) O,O-dimethyl phosphorothioate (Cyanophos)		45	10
110	301-02-0	Oleamide		46	91
111	123-34-2	3-Allyloxy-1,2-propanediol		47	64
112	25321-43-1	p-n-Octylbenzene_sulfonic_acid		47	66
113	109-64-8	1,3-Dibromopropane		48	2
114	66-25-1	hexanal		50	100
115	108-23-6	Isopropyl chloroformate		51	75
116	112-85-6	Docosanoic acid		52	100
117	919-30-2	3-Aminopropyl-triethoxysilane		54	7
118	38861-88-0	Zinc_4-isobutylbenzoate		58	6
119	111-30-8	Glutaraldehyde		59	100
120	2082-84-0	n-Decyltrimethylammonium bromide		59	67
121	74-79-3	L-Arginine		60	47
122	107-68-6	N-Methyltaurine		62	76
123	29836-26-8	1-O-Octyl-β-D-glucopyranoside		63	86
124	110-97-4	di-2-Propanolamine		64	54
125	10380-28-6	Copper 8-hydroxyquinolate (Copper-oxinate)		64	0
126	78-97-7	Acetaldehydecyanohydri ne		66	41
127	69-65-8	D-Mannitol		67	55
128	3006-82-4	tert-butyl=2-ethylperoxyhexate		67	50

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
129	3234-85-3	Myristyl_myristate		67	93
130	109-83-1	2-Methylaminoethanol		68	69
131	105-56-6	Ethyl cyanoacetate		68	78
132	112-35-6	Triethylene glycol monomethyl ether		69	78
133	106-94-5	1-Bromopropane		70	19.9
134	105-16-8	2-Diethylaminoethyl methacrylate		70	34
135	586-62-9	1,4-Terpinolene		72	68
136	19780-16-6	1,2-Epoxyeicosane		73	95
137	4457-71-0	3-Methyl-1,5-pentanediol		74	75
138	28553-12-0	Bis(7-metyloctyl)=phthalate		74	86
139	17671-27-1	Behenyl behenate		75	94.7
140	1852-16-0	2-propenamide, n-(butoxymethyl)-		76	44
141	142-22-3	Allyl Diglycol Carbonate		76	74
142	824-79-3	Benzenesulfonic acid, 4-methyl-, sodium salt		76	3
143	1120-48-5	Dialkyl (or alkenyl, C 8-24) complex amine Di-n-octylamine		77	71
144	598-78-7	2-Chloropropionic acid		77	51
145	56-85-9	L-Glutamine		77	49
146	591-31-1	m-Methoxybenzaldehyde		78	76

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
147	105-45-3	Methyl_acetoacetate		78	93
148	7620-77-1	Lithium 12-hydroxystearate		78	87
149	112-80-1	Oleic_acid		78	94
150	111-82-0	Methyl_dodecanoate		78	90
151	111-17-1	3,3'-Thiodipropionic acid		78	0
152	101-43-9	Cyclohexyl methacrylate		78	71
153	6104-30-9	urea_n,n''-(2-methylpropylidene)bis-		78	19
154	299-28-5	Calcium_gluconate		79	55
155	102-01-2	Acetoacetanilide		79	73
156	108-32-7	2-Oxo-4-methyl-1,3-dioxolan		79	66
157	110-93-0	6-Methyl-5-hepten-2-one		79	89
158	122-03-2	Cuminaldehyde		81	74
159	2881-83-6	ethyl p-anisoylacetate		81	72
160	89-32-7	1, 2, 4, 5-Benzenetetracarboxylic acid anhydride		82	59
161	143-28-2	9-Octadecen-1-ol		82	94
162	822-16-2	Sodium_stearate		83	100
163	7360-38-5	propane-1,2,3-triyl 2-ethylhexanoate		85	53
164	556-52-5	2,3-Epoxy-1-propanol		85	87
165	1338-41-6	Sorbitan_monooctadecanoate		88	78
166	97-88-1	n-Butyl_methacrylate		88	82

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
167	84-66-2	Diethyl_phthalate		88	73
168	688-84-6	2-Ethylhexyl_methacrylate		88	63
169	111-20-6	1,8-Octanedicarboxylic acid		89	91
170	623-33-6	Ethyl_glycinate_hydrochloride		89	83
171	78-70-6	3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol		90	20
172	959-26-2	1,4-benzenedicarboxylic acid, bis(2-hydroxyethyl) ester		90	66
173	987-78-0	Cytidine-5'-diphosphocholine		91	10
174	105-67-9	2,4-dimethylphenol		91	14
175	3050-69-9	Vinyl_n-hexanoate		91	89
176	2358-84-1	Diethylene glycol dimethacrylate		91	71
177	112-62-9	Oleic acid methyl ester		91	92
178	107-10-8	n-Propylamine		92	79
179	112-82-3	1-bromohexadecane		92	96
180	65119-95-1	22-Tricosenoic acid		93	92
181	107-83-5	2-Methylpentane		93	22
182	105-38-4	Vinyl propionate		93	89
183	123-08-0	p-Hydroxybenzaldehyde		94	78
184	6891-44-7	[2-(Methacryloyloxy)ethyl]trimethylammonium methyl sulfate		94	46
185	21368-68-3	DL-Camphor		94	45
186	112-52-7	1-Chlorododecane		95	96
187	1120-71-4	1,2-Oxathiolane 2,2-dioxide (1,3-Propane Sultone)		95	90

No	CAS_No.	物質名	化学構造	BOD実測値 (%)	BOD計算値 (%)
188	107-19-7	2-Propyn-1-ol		95	41
189	120-51-4	Benzyl_benzoate		96	70
190	584-03-2	1,2-Butanediol		96	71
191	5896-54-8	Sodium_1-pentadecanesulfonate		96	97
192	104-87-0	Tolylaldehyde		97	89
193	56-89-3	L-Cystine		98	18
194	767-00-0	Paraoxybenzonitrile		98	39
195	84-69-5	Diisobutyl Phthalate		98	76
196	5726-19-2	2-Methylcyclohexyl acetate		99	69
197	25415-84-3	2-Ethylhexyl=butylate		100	68
198	112-50-5	Triethylene glycol monoethyl ether		103	77
199	75-21-8	Ethylene oxide		107	100
200	106-88-7	1,2-Epoxybutane		109	74