

カテゴリーアプローチによる
生物濃縮性予測に関する報告書
[イオン性官能基によるイオン性相互作用が
受動拡散に影響を与える化学物質群]

nite

平成 24 年 7 月 6 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「解離性の官能基によるイオン性相互作用が受動拡散に影響を与える化学物質群」(以下、カテゴリーⅢという。)は、NITE 構造活性相関委員会においてレビューが行われた。当委員会の委員名簿と開催記録を以下に示す。

構造活性相関委員会名簿

米澤 義堯(委員長)	(独)産業総合技術研究所 安全科学研究部門 客員研究員
赤松 美紀	京都大学大学院 農学研究科 准教授
内田 直行	日本大学 生物資源科学部 教授
大川 秀郎	神戸大学 名誉教授
齋藤 昇二	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 上席研究員
茂岡 忠義	横浜国立大学大学院 環境情報研究院 客員教授
田中 明人	兵庫医療大学 薬学部 教授

開催記録

平成 23 年度	第 1 回構造活性相関委員会(平成 23 年 7 月 28 日)
平成 23 年度	第 2 回構造活性相関委員会(平成 23 年 12 月 6 日)
平成 23 年度	第 3 回構造活性相関委員会(平成 24 年 3 月 19 日)

目次

1. はじめに	1
2. 生物濃縮性におけるカテゴリーの考え方	2
3. カテゴリーⅢに該当する化学物質の考え方	3
4. カテゴリーⅢに該当する化学物質の定義	8
5. カテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性予測手法の検討	9
5.1 カテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性予測の基本的な考え方	9
5.2 カテゴリーⅢに該当する化学物質の予測式による生物濃縮性予測の検討	9
5.2.1 カテゴリーⅢに該当する化学物質の logPow と logBCF との関係について	9
5.2.2 カテゴリーⅢに該当する化学物質の水中での解離性(pH-pKa)と logBCF との関係の検討	13
5.2.3 カテゴリーⅢに該当する化学物質の logD と logBCF との関係について	15
5.2.4 カテゴリーⅢに該当する化学物質の定性的な生物濃縮性予測について	18
5.3 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)による生物濃縮性予測の検討	19
5.3.1 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)に用いる類縁物質の選択方法	19
5.3.2 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)に用いた生物濃縮性予測の手順	21
5.3.3 Read-across(類推)によるカテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性の定量的予測 方法	22
5.3.4 Read-across(類推)によるカテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性の定性的予測 方法	23
5.4 Read-across(類推)による生物濃縮性予測が可能な物質群の例及びその適用範囲	23
5.4.1 $D_{max} < 11 \text{ \AA}$ のアニオン性物質 4 物質の生物濃縮性について	24
5.4.2 $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ のアニオン性物質 11 物質の生物濃縮性について	25
5.4.3 $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ のカチオン性物質 4 物質の生物濃縮性について	26
5.4.4 $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ のパーフルオロカルボン酸 6 物質の生物濃縮性について	27
6. カテゴリーⅢに該当する未点検既存化学物質の生物濃縮性予測例	29
7. 既存の構造活性相関ソフトウェアによる予測結果	31
8. 解析に使用したデータ及びソフトウェア	35
9. 参考文献	36
別添 1	
1. 化学物質の魚体への取り込みと排出の考え方	38
2. 化学物質の生物濃縮性(logBCF)と logPow の関係	38
別添 2	
1. カテゴリーⅢに該当する生物濃縮性が既知の化審法既存化学物質のリスト	40

1. はじめに

これまで我が国における化学物質のリスク評価は、昭和 48 年に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(以下「化審法」という。)に基づいて審査されてきた。この化審法により、新規の化学物質は製造者あるいは輸入者による、活性汚泥における生分解性、魚類における蓄積性、ほ乳類を用いる 28 日間反復投与毒性などの評価が義務付けられている。また、化審法第 2 条に規定されている法律制定以前の既存化学物質(約 2 万物質)の生分解性・蓄積性に係る実測試験は国が行ってきたが、これまでに取得された実測データは 2,000 物質に満たない。これらの実測試験を行うには膨大な時間、労力、設備、経費がかかるため、実測試験に代わる方法としてカテゴリーアプローチや構造活性相関手法の活用を検討している。

独立行政法人製品評価技術基盤機構(以下「NITE」という。)は、これらの実測試験に代わる方法として構造活性相関手法に関する取組みを開始し、平成 16 年度に NITE 内で設立された構造活性相関委員会において、生分解性・蓄積性における構造活性相関手法の活用について検討を開始した。平成 16、17 年度に生分解性・蓄積性における構造活性相関モデルの調査及び既存のソフトウェアのバリデーション¹⁾と選定を行い、平成 17~19 年度に選定した構造活性相関ソフトウェアによる未点検既存化学物質の実測試験の優先順位付けを行った。この結果は、未点検既存化学物質における実測試験実施物質の選定に役立てられた。平成 19 年度~現在においては、未点検既存化学物質の優先順位付けに限らず、化学物質のリスク評価におけるハザード評価の第一段階として用いることができる生分解性・蓄積性の構造活性相関手法について検討を行っており、特に現在世界的に検討が進められている“カテゴリーアプローチ”を活用した予測手法について検討を行っている。

本報告書は、化審法の既存化学物質安全性点検の濃縮度試験データ²⁾を基に、NITE で蓄積性におけるカテゴリーアプローチの検討を行い、カテゴリー I (2009 年 10 月に公表)³⁾、カテゴリー II - A (2010 年 12 月に公表)⁴⁾、カテゴリー II - B (2011 年 12 月に公表)⁵⁾に続いて、カテゴリー III : 解離性の官能基によるイオン性相互作用が受動拡散に影響を与える物質群に分類される化学物質の定義及び予測方法について、報告書としてまとめたものである。

2. 生物濃縮性におけるカテゴリーの考え方

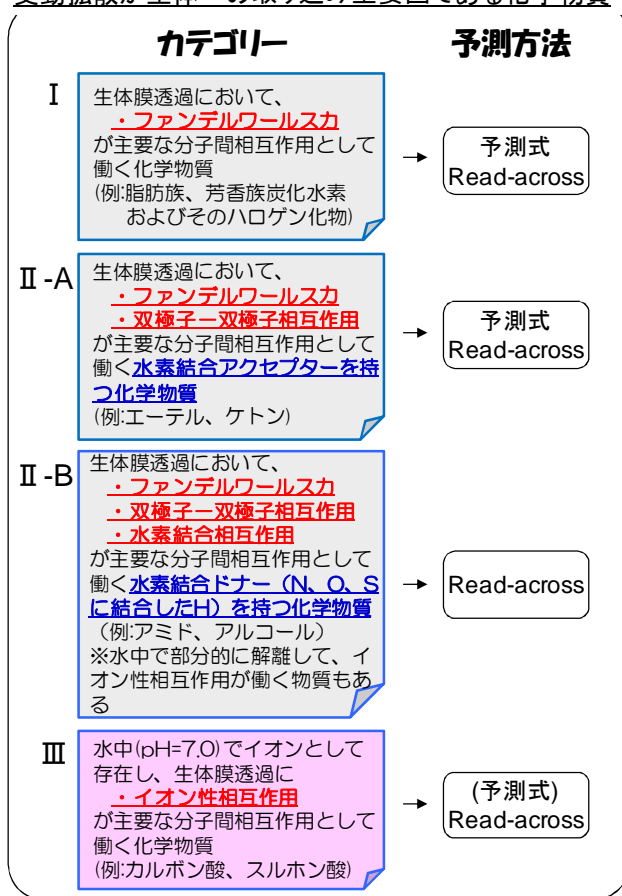
魚類における化学物質の生物濃縮性において、化学物質の生体内への取り込みは、主に①受動拡散、②傍細胞経由、③能動輸送、④膜動輸送によって起こると考えられており、その中でも大部分の物質は①受動拡散によって生体内に取り込まれる(3. 参照)。この受動拡散による化学物質の取り込みは、理論的には Fick の第 1 法則に従い、水分子との水和や生体膜の生体分子との分子間相互作用の影響を受けると考えられる。また、化学物質の生体内への蓄積と生体内からの排出(排泄)には、脂質に溶解したときの安定性、生体内での反応性(タンパク質結合性、生体内における代謝)などが影響を与える。タンパク質結合性を有する化学物質は、タンパク質との結合により生体内に蓄積され、代謝反応によって代謝物を生成する化学物質は、生体内から排出され易いことが想定される。

また、化学物質の水分子との水和及び生体分子との分子間相互作用には、主にファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用、水素結合性相互作用(水素結合性ドナーまたはアクセプター)、イオン性相互作用が考えられる(3. 参照)。生体膜透過における双極子-双極子相互作用及び水素結合性相互作用の影響として、化学物質が生体膜に取り込まれる際の水素結合の開裂に伴うエネルギーの損失や生体膜のリン脂質等の生体分子との分子間相互作用による拡散速度の低下などが考えられる⁶⁾。また、水素結合性相互作用が生体膜透過に与える影響として、創薬の世界でよく知られている法則の一つに「Lipinski のルールオブファイブ」があり、「水素結合性アクセプター」よりも「水素結合性ドナー」を多数持つ物質の方が、生体膜を透過しにくいことが経験的に知られている⁷⁾。生体膜透過におけるイオン性相互作用の影響としては、水素結合性相互作用の場合と同様に、水素結合の開裂に伴うエネルギーの損失、生体膜の生体分子との分子間相互作用による拡散速度の低下に加えて、水和による見かけ上の分子容積の増大に伴う拡散速度の低下、生体膜表面におけるリン脂質のアニオンとの静電的相互作用なども想定される。

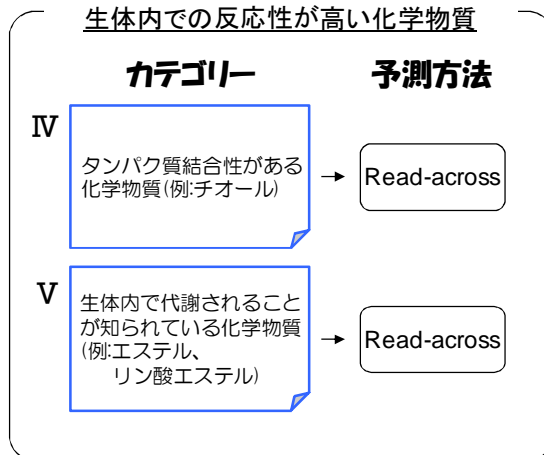
上述のことを考慮すると、1) 化学物質の生体内への取り込みメカニズム、2) 水中及び生体中での分子間相互作用(水分子との水和及び生体分子との分子間相互作用)、3) 生体内における反応性(タンパク質結合性、生体内における代謝)の違いによって、化学物質の生物濃縮挙動は異なる。これらの違いによって化学物質を大まかに分類すると、生物濃縮性におけるカテゴリー分類は Scheme 1 のようになると考えられる。

化学物質の生体内への取り込みは、生体膜透過におけるメカニズムと分子間相互作用の違い(3.参照)によって挙動が異なるため、それぞれを別カテゴリーとして考える必要がある。(Scheme 1 の I ~ III、VI)。また、生体内での反応性が高い物質は、タンパク質との結合による生体内への蓄積や代謝反応によって生体内から排出され易いことが考えられるため、これらの化学物質も別カテゴリーとして取り扱う必要がある(Scheme 1 の IV、V)。「水中において容易に分解する化学物質」は、分解物の生物濃縮性を評価する必要がある(Scheme 1 の VII)。

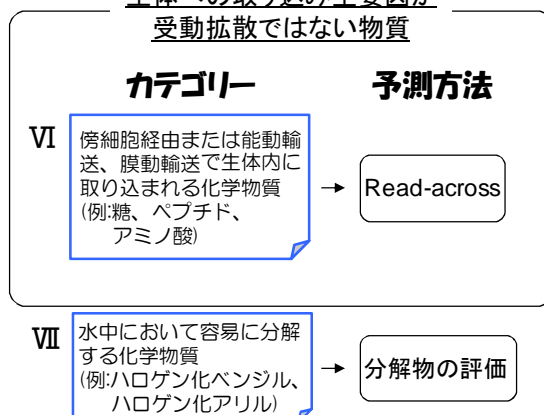
受動拡散が生体への取り込み主要因である化学物質



受動拡散が生体への取り込み主要因で生体内での反応性が高い化学物質



生体への取り込み主要因が受動拡散ではない物質



* 化学物質によっては複数のカテゴリーに該当するものもある。

Scheme 1 生物濃縮性におけるカテゴリー分類の全体像(イメージ)

3. カテゴリーIIIに該当する化学物質の考え方

魚類における濃縮度試験において、化学物質の魚体内への取り込みは、主に鰓の生体膜を透過することによって起こると考えられている。鰓の生体膜からの透過機序としては、主に以下の4つの経路が考えられる^{8),9),10),11)}。

- ① 呼吸細胞経由の濃度勾配(受動拡散)による取り込み
- ② 傍細胞経由による取り込み
- ③ 非呼吸細胞(塩類細胞など)経由の能動輸送による取り込み
- ④ 膜動輸送による取り込み

外来性の化学物質は呼吸細胞経由の濃度勾配(受動拡散)によって、生体内に取り込まれる(透過機序①)。①のメカニズムにおいては、分子の疎水性が重要な因子となる。また、生体膜には細孔が存在し、分子サイズが小さい水溶性の化学物質は、この細孔を水分子と共に透過することで生体内に取り込まれる(透過機序②)。この細孔の大きさは直径 約 4Å で、水の吸収に伴って拡大すると推測されている⁹⁾。一方、ごく一部の生体に必要な物質またはタンパク質は、単純な拡散ではなく、トランスポーターによる特異的な輸送機構(透過機序③)やエンドトシスと呼ばれる細胞表面で生体膜の一部が陥入し、物質が膜内に取り込まれる過程(透過機序④)を経て、生体内に取り込まれる¹¹⁾。

ここで①のメカニズムが取り込みの支配要因となる化学物質の魚類における生物濃縮性 ($\log BCF^{*1}$)は、化学物質の疎水性を表すパラメータの一つである $\log Pow^{*2}$ と相関があることがよく知られている^{12),13)}。理論上、 $\log Pow$ と $\log BCF$ が特に良好な相関を持つ化学物質は、物質の生体膜透過における濃度勾配以外の影響因子が少ない、すなわち水中の水分子、生体膜分子との分子間相互作用が弱い物質であると考えられる(別添1の1. 及び2. 参照)。

生体膜透過における化学物質と生体膜分子との分子間相互作用は、大まかに A.ファンデルワールス力、B.双極子-双極子相互作用、C.水素結合性相互作用、D.イオン性相互作用の4つに分類される。4つの分子間相互作用における静電的相互作用と静電的相互作用エネルギーの理論式を Table 1 に示す。

Table 1 分子間相互作用における静電的相互作用と静電的相互作用エネルギーの関係^{14),15),16)}

分子間相互作用	分子間相互作用において主に働く静電的相互作用	静電的相互作用エネルギーの理論式	分子間相互作用エネルギーの大きさ [kJ mol ⁻¹]
A.ファンデルワールス力	誘起双極子-誘起双極子	$V \propto \frac{\alpha\alpha'}{r^6}$ (1)	< 1
B.双極子-双極子相互作用	双極子-双極子	$V \propto \frac{\mu^2\mu'^2}{r^6}$ (2)	< 2
C.水素結合性相互作用	水素結合	不詳	10~30
D.イオン性相互作用	イオン-イオン	$V \propto \frac{qq'}{r}$ (3)	400~4000

$$\left[\begin{array}{l} V : \text{相互作用エネルギー、} r : \text{2分子間の距離} \\ \alpha : \text{分極率、} \mu : \text{双極子モーメント、} q : \text{点電荷} \end{array} \right]$$

Aは分散力(誘起双極子-誘起双極子の静電的相互作用)に起因する力^註、Bは配向力(双極子-双極子の静電的相互作用)に起因する力である^{14),15),16)}。CはBの一種とも考えることができる力で、電気陰性度が高い酸素原子や窒素原子などに結合した水素が正電荷に分極されることによって、配向力が特に強く働くことに起因した力である。Dは2つの荷電した原子に働くクーロン力(イオン-イオンの静電的相互作用)に起因する力で、分子間相互作用の中でも特に強い力である。

一般的に A<B<C<D の順で右にいくほど分子間相互作用が強く、Aが主要な分子間相互作用として働く物質(カテゴリー I)は、物質の生体膜透過における濃度勾配以外の影響因子が少なく、 $\log Pow$ と $\log BCF$ が良好な相関を持つ³⁾。一方、Aに加えて B 及び C が働く物質(カテゴリー II-A 及び II-B)、D が働く物質(カテゴリー III)は、カテゴリー I に該当する物質よりも生体膜透過における分子間相互作用が強く働き、その作用が $\log Pow$ と $\log BCF$ との相関性に影響を及ぼす(すなわち相関性が低下する)可能性がある。

生体膜は主にホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジルセリン(PS)、ホスファチジルエタノールアミン(PE)などのリン脂質(Fig.1 参照)とコレステロール(Cho)やトリグリセライド(TG)などの中性脂肪で構成されており、その膜表面は負に帯電していると考えられている¹⁷⁾。

カテゴリー I ~ III に該当する物質の生体膜透過において、主に作用する分子間相互作用の種

類とそれに関わる化学物質の官能基のタイプ及び生体分子の部分構造との関係を Table 2 に示す^{14),15)}。

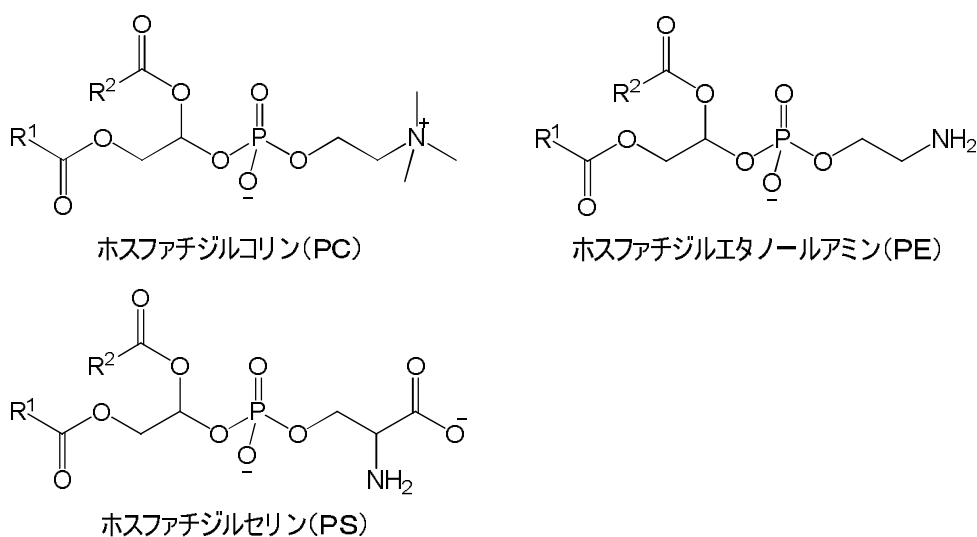


Fig.1 生体膜におけるリン脂質の例(R¹、R²：鎖状炭化水素(C=4-30))

Table 2 生物濃縮性におけるカテゴリーと生体膜透過において主に作用する化学物質の官能基のタイプと生体分子の部分構造との関係^{13),14)}

カテゴリー	生体膜透過において主に作用する化学物質の部位		分子間相互作用
	化学物質	生体膜 [相互作用する官能基]	
I	非水素結合性部位	非水素結合性部位 [リン脂質の疎水性部分など]	◎ファンデルワールスカ
II-A	官能基の極性部位	官能基の極性部位 [リン脂質のエステル基など]	ファンデルワールスカ ◎双極子-双極子相互作用
II-B	水素結合性ドナー (水素結合性アクセプター)	水素結合性アクセプター [リン脂質のエステル基など] (水素結合性ドナー[PEのアミノ基など])	ファンデルワールスカ 双極子-双極子相互作用 ◎水素結合性相互作用
III	イオン性部位	イオン性相互作用部位 [PSのカルボキシル基など]	◎イオン性相互作用

◎：生物濃縮性において主に働くと考えられる分子間相互作用

pH=7 前後の水中では生体膜の PC、PS、PE のカルボキシル基が解離して、生体膜表面は負に帯電しているため、当カテゴリーに該当する化学物質（イオン性物質）の生体膜透過において、リン脂質のアニオン部位と化学物質のアニオン部位またはカチオン部位との間にイオン性相互作用が働き、解離性の物質は非解離性の物質とは異なる生物濃縮挙動を示すことが想定される。このことから、イオン性物質は、比較的弱い分子間相互作用（ファンデルワールスカ、双極子-双極子相互作用）が主要な分子間相互作用として働く物質(カテゴリー I、II-A)の場合とは異なる生物濃縮性を示すと考えられる。

また、イオン性物質は、水中では水和することによってエネルギー的に安定化しており、エネルギー的に安定な水相から生体膜相への移動にはエネルギーを必要とするため、一般的に生物濃縮されにくいと考えられている¹⁸⁾。この生体膜透過に要するエネルギー W は Born の

充電エネルギーと呼ばれ、イオンの電荷を q 、イオン半径を r 、水の誘電率を ϵ_1 、生体膜中の誘電率を ϵ_2 とすると、次式によって表される。この式から、イオンの電荷 q が大きいまたはイオン半径 r が小さい化学物質ほど W が大きい傾向にあることがわかる。

$$W = \frac{q^2}{2r} \left(\frac{1}{\epsilon_2} - \frac{1}{\epsilon_1} \right)$$

q : イオンの電荷	r : イオン半径
ϵ_1 : 水の誘電率	ϵ_2 : 生体膜の誘電率

上述のことからもわかるように、イオン性物質のイオン状態での生体内への取り込みは、水和エネルギーを失うことから、非解離状態での生体内への取り込みに比べてエネルギー的に不利である。そのため、イオン性物質の生物濃縮は、非イオン状態または水中に存在する対イオンとペアを形成して中性となった状態で生体内に取り込まれることによって起こると考えられている¹⁸⁾。

強酸及び強塩基に分類されるイオン性物質の場合には、水中(pH=7.0)では全解離していると考えられるため、非イオン状態の物質はほとんど存在しない。他方、弱酸及び弱塩基に分類されるイオン性物質の場合には、化学物質の解離度によって、水中(pH=7.0)において非イオン状態で存在する場合も考えられる。そのため、弱酸及び弱塩基の場合には、非イオン状態の物質の生体内への取り込みが生物濃縮に影響を与える場合も考えられる。

イオン性物質の生物濃縮性と解離性との関係には様々な報告例がある。Saarikoski らはグッピーにおける 4-Phenylbutyric acid 及び 3,4-dichlorobenzoic acid の生体内への取り込み速度(k_1)の測定を行っており、pH=3~9 の条件で測定した結果、pH の増加に伴い k_1 が減少したことを報告している¹⁹⁾。この k_1 の減少は、pH の増加によって水中におけるイオン状態の物質の割合が増加したことに起因している。Trapp らは、生物濃縮性における Cell モデルを用いて、酸及び塩基の生物濃縮性に関する検討を行っており、この検討結果から、酸は理論上 pKa が 6 から 3 に減少すると BCF が減少する傾向にあることを報告している²⁰⁾。この結果はイオントラップの影響によるものと考えられ、アニオンの生体膜透過性が非常に遅いという人や動物の細胞を用いた酸の生体膜透過性の実験結果と一致していると結論付けている。また、Trapp らは生物濃縮性における Cell モデルの検討結果から、塩基は理論上、生体膜中のアニオンにカチオンが引きつけられることによって、BCF が増加する傾向にあることも報告している。

また、一般的にイオン性物質の生物濃縮性は、logPow から期待される値よりも「低濃縮傾向」にあることが分かっており、既存の蓄積性 QSAR ソフトウェアでは、イオン性物質の生物濃縮性を「低濃縮性」または「低濃縮傾向」と予測するものもある。例えば、既存の蓄積性 QSAR ソフトウェアの一つである生物濃縮性予測システム(CERI)では、予測対象物質の物理化学的性状に関係なく、解離性物質の生物濃縮性を「1,000 倍未満」と定性的に予測する。BCFBAF(US EPA)では、解離性物質の生物濃縮性を logPow の値に応じて、logBCF=0.50~1.75 の範囲で定量的に予測する。Baseline Model (Laboratory of Mathematical Chemistry) では、化学物質の生物濃縮性を低下させる要因の一つとして、解離性にかかわる補正項(Mitigation factor)が logBCF の算出式に組み込まれている。

イオン性物質の中でも経験的に高濃縮性が懸念されるパーフルオロカルボン酸(PFCA)及び

パーフルオロスルホン酸(PFSA)の生物濃縮性と物理化学的性質との関係は、様々なことが報告されている。

Inoueらは、PFCAのlogPow(計算値)とlogBCFとの間に非線形の相関があることを報告している。²¹⁾ また、Martinらはニジマスを用いてPFCA 8物質及びPFSA 3物質のBCFを測定し、PFCAとPFSAは、パーフルオロアルキル基の炭素数の増加に伴ってBCF、魚体中への取り込み速度定数(k_u)、魚体内における半減期が増加する傾向にあること、同じ炭素数(C=8)の場合にはPFOSはPFCAよりも生物濃縮性が高いことなどを報告している(Table3-1、3-2参照)²²⁾。また、PFCAまたはPFSAはタンパク質と親和性が強く、carpの血清中でタンパク質と結合することから、これらの物質の高濃縮傾向はタンパク質との親和性が影響していると考えられている²³⁾。

Table3-1 パーフルオロカルボン酸(PFSA)8物質のBCF、logBCF、魚体への取り込み速度定数(k_u)、魚体における半減期²²⁾

試験物質		炭素数	BCF [L kg ⁻¹]	logBCF [L kg ⁻¹]	k_u [L kg ⁻¹ day ⁻¹]	半減期 [day]
P F C A	CF ₃ (CF ₂) ₃ COOH	C=5	n. d.	n. d.	-	-
	CF ₃ (CF ₂) ₄ COOH	C=6	n. d.	n. d.	-	-
	CF ₃ (CF ₂) ₅ COOH	C=7	n. d.	n. d.	-	-
	CF ₃ (CF ₂) ₆ COOH	C=8	4	0.60	0.53	5.2
	CF ₃ (CF ₂) ₈ COOH	C=10	450	2.65	29	11
	CF ₃ (CF ₂) ₉ COOH	C=11	2,700	3.43	120	15
	CF ₃ (CF ₂) ₁₀ COOH	C=12	18,000	4.26	700	18
	CF ₃ (CF ₂) ₁₂ COOH	C=14	23,000	4.36	580	28

Table3-2 パーフルオロスルホン酸(PFSA)3物質のBCF、logBCF、魚体への取り込み速度定数(k_u)、魚体における半減期²²⁾

試験物質		炭素数	BCF [L kg ⁻¹]	logBCF [L kg ⁻¹]	k_u [L kg ⁻¹ day ⁻¹]	半減期 [day]
P F S A	CF ₃ (CF ₂) ₃ SO ₃ H	C=4	n. d.	n. d.	-	-
	CF ₃ (CF ₂) ₅ SO ₃ H	C=6	10	0.98	0.62	11
	CF ₃ (CF ₂) ₇ SO ₃ H	C=8	1,100	3.04	53	15

これまで述べたように、イオン性物質の生物濃縮性には、受動拡散における濃度勾配以外の因子(物質解離性、対イオンとのペアの形成など)の影響が大きいと考えられる。そのため、これまで検討を行ったカテゴリーI、II-A、II-Bに該当する化学物質とは異なる生物濃縮性を示す。

また、イオン性物質の中で、(i)アニオン性物質(水中でアニオンとして存在する物質)、(ii)カチオン性物質(水中でカチオンとして存在する物質)、(iii)双性イオン性物質(水中でアニオンとカチオンの両方を持って存在する物質)、(iv)パーフルオロカルボン酸(PerFluoroCarboxylic Acids: 以下、PFCA)、(v)パーフルオロスルホン酸(PerFluoroSulfonic Acid: 以下、PFSA)は、化学物質と生体膜との分子間相互作用や生体のタンパク質との親和性の違いによって、生物濃縮性が異なると考えられるため、それぞれ5つの物質群に分類(サ

ブカテゴリー化) する必要がある。

注:A.ファンデルワールス力は厳密には、分散力(誘起双極子-誘起双極子の静電的相互作用)、誘起力(誘起双極子-双極子の静電的相互作用)、配向力(双極子-双極子の静電的相互作用)の3つに起因する力と定義されるが、誘起力と配向力の寄与は分散力と比較すると極めて小さいため、ここでは考慮していない。

- *1 化学物質の魚体中濃度と水中濃度との比([魚体中濃度]/[水中濃度])の対数値
- *2 水と1-オクタノールの2つの溶媒層に化学物質を加えて、平衡に達したときの濃度比([1-オクタノール中の化学物質の濃度]/[水中の化学物質の濃度])の対数値

4. カテゴリーⅢに該当する化学物質の定義

イオン性の官能基を持つ物質(以下、カテゴリーⅢ)は、化学物質と生体分子との相互作用において、イオン性相互作用が主要な分子間相互作用として働く物質と定義する。

今回の検討に用いた化審法既存化学物質 371 物質(8. 参照、以下ベースデータセット)では、以下の官能基①~④を持つ 26 物質がカテゴリーⅢに該当することを確認した。

①カルボキシル基(14 物質)	③リン酸基(2 物質)
②スルホ基(6 物質)	④4 級アンモニウム基(4 物質)

*3 括弧内の数字は、26 物質における該当物質数。

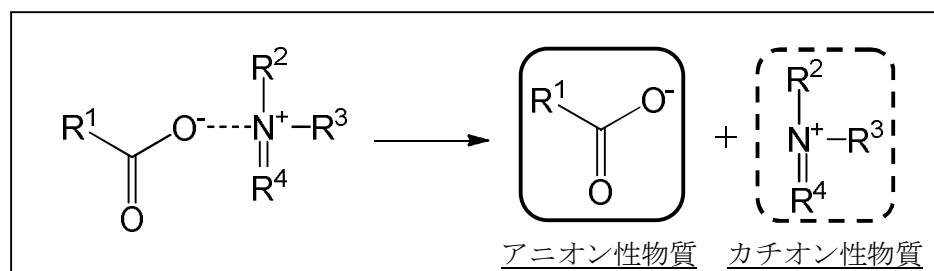
①または②の中には、パーフルオロカルボン酸 6 物質、パーフルオロスルホン酸 1 物質が含まれる。

カテゴリーⅢに該当する全 26 物質の logBCF 値及び物理化学的性状値を別添 2 の Table 1-1 に示す。また、濃縮度試験における魚体中の化学物質濃度が検出限界以下で BCF が算出不能であることから、ベースデータセットに含まれていないカテゴリーⅢに該当する既存化学物質 57 物質の logBCF 値及び物理化学的性状値を参考データとして別添 2 の Table 2 に示す。

論文などの既知見を踏まえると、アニオン性物質、カチオン性物質、双性イオン性物質、パーフルオロカルボン酸(PFCA)、パーフルオロスルホン酸(PFSA)は、生体膜透過性やタンパク質親和性の違いによって、生物濃縮性が異なると考えられるため、カテゴリーアプローチの予測精度を上げるために、これらの 5 つの物質群に分類(サブカテゴリー化)して取り扱うこととする。

(i)アニオン性物質	水中でアニオンとして存在する物質
(ii)カチオン性物質	水中でカチオンとして存在する物質
(iii)双性イオン性物質	水中でアニオンとカチオンの両方を持って存在する物質
(iv)パーフルオロカルボン酸 (PFCA)	次の分子構造を持つ物質 $CF_3(CF_2)_nCOOR$ R=-H またはアルカリ金属
(v)パーフルオロスルホン酸 (PFSA)	次の分子構造を持つ物質 $CF_3(CF_2)_nSO_3R$ R=-H またはアルカリ金属

また、第 4 級アンモニウム塩などの「アニオン性物質」と「カチオン性物質」がイオン結合を形成している塩は、水中では「アニオン性物質」と「カチオン性物質」に完全解離していると考えられるため、それぞれに分けて評価を行うこととする。



Scheme 2 塩の取扱いについて (イメージ図)

※ただし、水中で解離したアニオン性物質またはカチオン性物質のどちらかの生物濃縮性が高い場合には、対イオンとなる化学物質の濃縮性が高くなる場合もある。

5. カテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性予測手法の検討

5.1 カテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性予測の基本的な考え方

カテゴリーⅢに該当する化学物質は、生物濃縮性予測に関する検討結果 (5.2~5.5 参照) を踏まえ、次の 2 つの手法を用いて生物濃縮性予測を行う。

- [1] (i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質に該当する物質は「 $\log\text{BCF}<3$ 」と定性的に生物濃縮性予測を行う。(i)及び(ii)に該当する 19 物質及び新規化学物質 (8. 参照) 100 物質の生物濃縮性は、全て $\log\text{BCF}<3$ であるという経験則を踏まえた予測)
- [2] Read-across(類推)による $\log\text{BCF}$ の定性的または定量的な生物濃縮性予測 (Read-across(類推)による生物濃縮性予測の検討結果及び Read-across(類推)に用いる類縁物質の選択方法などについては、5.3~5.5 参照)

[1] は、(i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質に該当する予測対象物質の生物濃縮性を「 $\log\text{BCF}<3$ 」と定性的に予測する手法である。この手法は、厳密な予測ではなく、スクリーニング的に用いる。

[2] は、カテゴリーⅢに該当する予測対象物質の生物濃縮性を類縁物質の生物濃縮性から予測する手法である(予測手法の詳細については 5.3~5.5 参照)。予測対象物質の生物濃縮性は、予測に用いる類縁物質が 1 物質のみの場合は定性的、類縁物質が 2 物質以上ある場合には定量的に予測される。また、この方法では類縁物質の選択条件及び類縁物質の数によって、予測精度は異なる。

5.2 カテゴリーⅢに該当する化学物質の予測式による生物濃縮性予測の検討

5.2.1 カテゴリーⅢに該当する化学物質の $\log\text{Pow}$ と $\log\text{BCF}$ との関係について

ベースデータセット 371 物質($\log\text{Pow}$ が実測されている物質は 297 物質)におけるカテゴリーⅢに該当する 26 物質($\log\text{Pow}$ が実測されている物質は 7 物質)の位置付けを確認するために、ベースデータセット及びカテゴリーⅢに該当する化学物質の $\log\text{Pow}$ と $\log\text{BCF}$ をプロットした。ベースデータセット 371 物質とカテゴリーⅢに該当する 26 物質の $\log\text{Pow}$ (計算値)*4 vs. $\log\text{BCF}$ プロットを Fig.2a に示す。また、 $\log\text{Pow}$ が実測されているベースデータセット 297 物質及びカテゴリーⅢに該当する 7 物質の $\log\text{Pow}$ (実測値) vs. $\log\text{BCF}$ プロットを Fig.2b に示す。カテゴリーⅠ及びカテゴリーⅡ-A における検討結果から、分子サイズが大きい物質 ($D_{\text{max}}^{*5} \geq 11 \text{ \AA}$)は、生体膜透過における拡散が遅くなることで生物濃縮性が小さくなること

が想定されるため、分子サイズが小さい物質($D_{max} < 11 \text{ \AA}$)とは分けて $\log Pow$ と $\log BCF$ のプロットを行った。

Fig.2a 及び 2b の結果から、(i)アニオン性物質 15 物質及び(ii)カチオン性物質 4 物質の $\log Pow$ と $\log BCF$ との相関は弱く、全て $\log BCF < 3$ の傾向にあった。これは、①今回の検討に用いた(i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質の水中における解離割合は 96~100%で、生体分子と化学物質との間に働くイオン性相互作用の影響が大きく、生物濃縮性における $\log Pow$ の寄与が見えにくいこと、②イオン性相互作用の影響によってアニオン性物質及びカチオン性物質の生体膜透過性が減少し、その結果として生物濃縮性が低下したこと、③濃縮度試験の試験水中 ($pH=7.0\sim 8.5$) における物質の状態 (解離状態) と $\log Pow$ の実測または計算に用いられる物質の状態 (非解離状態) が異なることなどが原因と考えられる。(iii)双性イオン性物質または(v)パーフルオロスルホン酸は、ベースデータセット 371 物質の中に該当する物質がないまたは 1 物質しかないため、 $\log Pow$ と $\log BCF$ の関係について評価することができなかった。

(iv)パーフルオロカルボン酸 6 物質の $\log BCF$ は、 $\log Pow$ (計算値)との間に非線形の相関が認められた (Fig.2a の相関式 (1))。これは、パーフルオロカルボン酸の分子サイズが大きく、分子全体に働くカルボキシル基のイオン性相互作用が弱くなったため、側鎖のパーフルオロ基の疎水性($\log Pow$)が生物濃縮性に影響したことが原因と考えられる。ただし、相関式の作成に用いられる物質数が少なく、 $\log Pow$ が 6 を超える場合の $\log Pow$ (計算値)の妥当性を確認することが難しいことを踏まえると、相関式(1)を用いた生物濃縮性予測は難しいと考えられる。

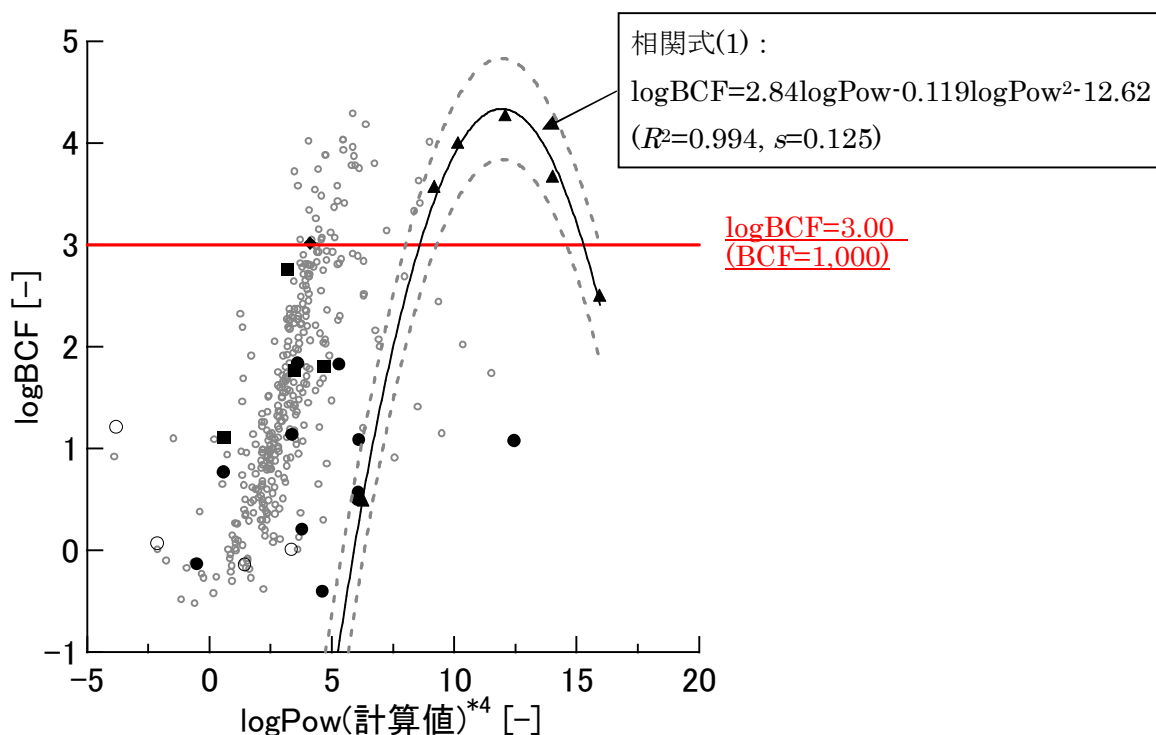


Fig.2a $\log Pow$ (計算値)⁴ vs. $\log BCF$ プロット

(ベースデータセット 371 物質とカテゴリーⅢに該当する 26 物質)

- : カテゴリーⅢに該当しない物質(345 物質)、○: $D_{max} < 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(4 物質)、
- : $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(11 物質)、■: $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ の(ii)カチオン性物質(4 物質)、
- ▲: $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ の(iv)パーフルオロカルボン酸(6 物質)、◆: $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ のパーフルオロスルホン酸(1 物質)]

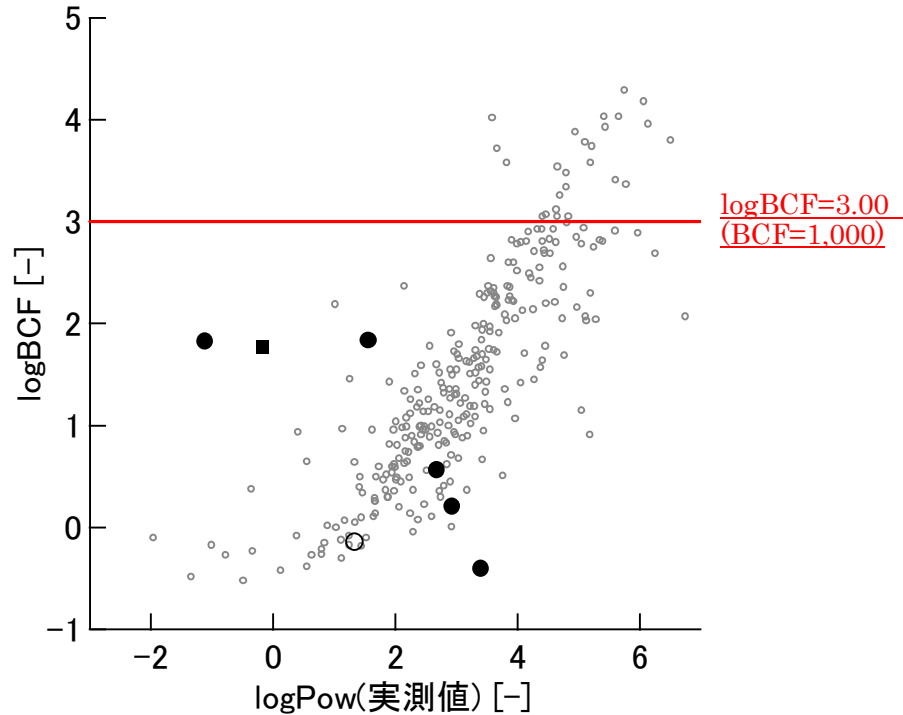


Fig.2b logPow(実測値) vs. logBCF プロット

(ベースデータセット 297 物質とカテゴリーⅢに該当する 7 物質)

[○:カテゴリーⅢに該当しない物質(290 物質)、○:Dmax<11 Å の(i)アニオン性物質 (1 物質)、
●:Dmax≥11 Å の(i)アニオン性物質(5 物質)、■:Dmax≥11 Å の(ii)カチオン性物質(1 物質)]

カテゴリーⅢに該当する 26 物質の中で、(i)アニオン性物質 15 物質及び(ii)カチオン性物質 4 物質は低濃縮傾向 ($\log BCF < 3$) にあることが認められたが、該当物質数が少ないため、この事実の妥当性を評価することはできなかった。そのため、(i) アニオン性物質及び(ii) カチオン性物質に該当する化審法新規化学物質 100 物質 (8. 参照) のデータを用いて、これら傾向の妥当性について検討を行った。

(i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質に該当する化審法新規化学物質 100 物質の $\log Pow$ (計算値)と $\log BCF$ とのプロットを次ページの Fig.3a に示す。また、 $\log Pow$ が実測されている化審法新規化学物質 5 物質の $\log Pow$ (実測値)と $\log BCF$ とのプロットを次ページの Fig.3b に示す。

化審法新規化学物質の(i) アニオン性物質 79 物質、(ii) カチオン性物質 21 物質のデータからも既存化学物質の場合と同様に、「 $\log Pow$ と $\log BCF$ との相関がない」及び「全て低濃縮 ($\log BCF < 3$)」の傾向が得られた。

また、(iv)パーフルオロカルボン酸に該当する物質の $\log Pow$ (計算値)と $\log BCF$ との間の非線形の相関を確認するために、(iv)パーフルオロカルボン酸に類似な構造を持つ高フッ素置換のカルボン酸に該当する新規化学物質 2 物質と相関式 (1) の比較を行った。この 2 物質と相関式 (1) のプロットを Fig.3c に示す。これらの 2 物質のうちの 1 物質は、相関式(1)の 95% 信頼区間から大きく外れる傾向にあった。この新規化学物質は、側鎖に塩素が置換した構造を持つ物質で、側鎖にフッ素のみが置換した既存化学物質 6 物質とは構造的特徴が少し異なる。この結果は、パーフルオロカルボン酸以外の化学物質には相関式 (1) が適用できない可能性を示している。

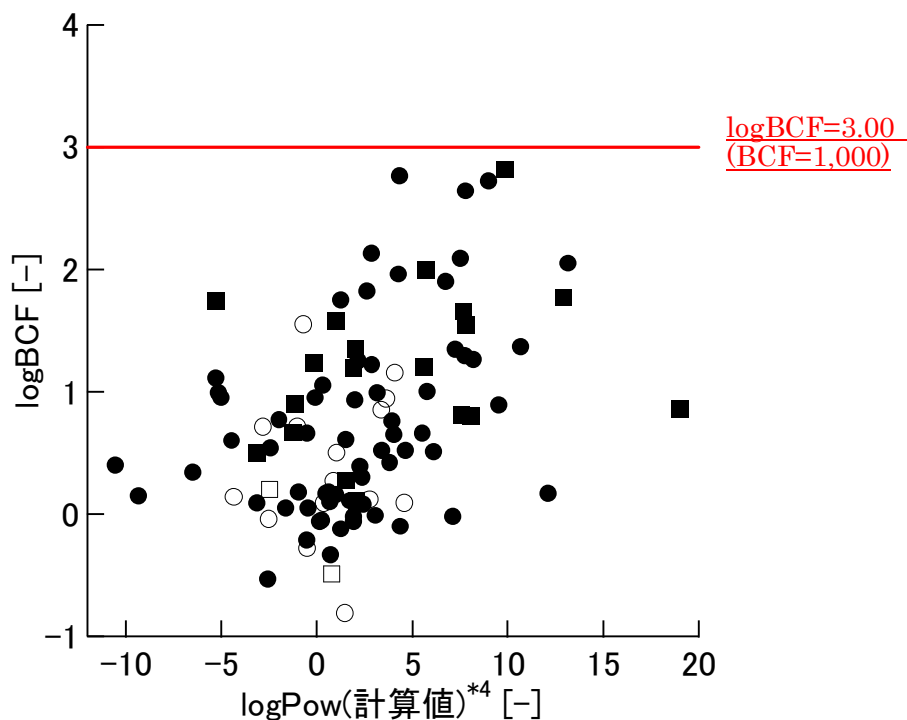


Fig.3a logPow(計算値)*4 vs. logBCF プロット

((i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質に該当する化審法新規化学物質 100 物質)

[○: Dmax < 11 Å の(i)アニオン性物質 (15 物質)、●: Dmax ≥ 11 Å の(i)アニオン性物質 (64 物質)、
□: Dmax < 11 Å の(ii)カチオン性物質 (2 物質)、■: Dmax ≥ 11 Å の(ii)カチオン性物質 (19 物質)]

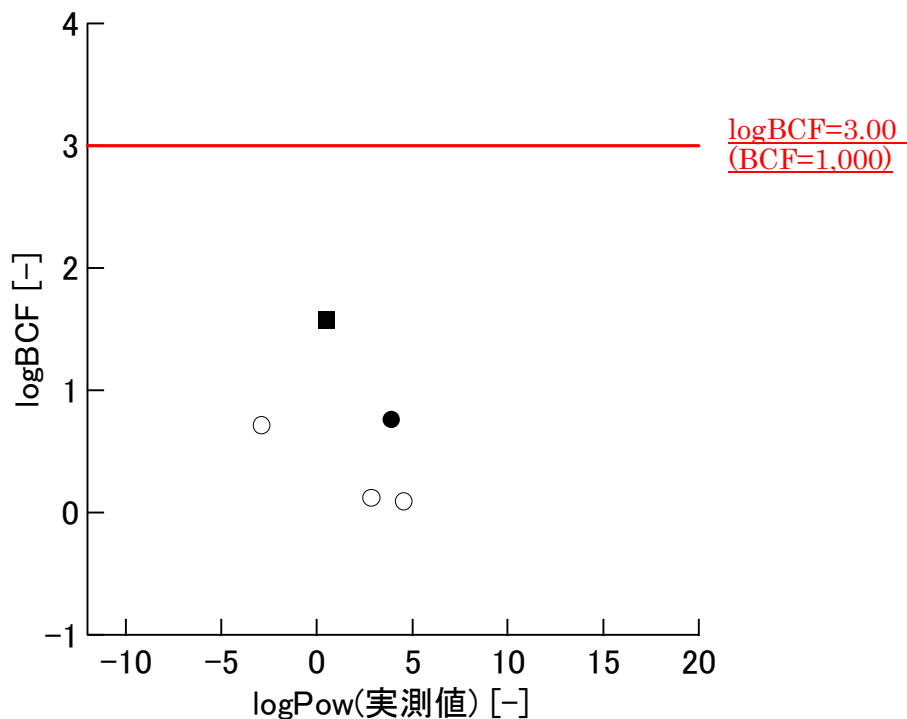


Fig.3b logPow(実測値) vs. logBCF プロット

((i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質に該当する化審法新規化学物質 5 物質)

[○: Dmax < 11 Å の(i)アニオン性物質 (3 物質)、●: Dmax ≥ 11 Å の(i)アニオン性物質 (1 物質)、
■: Dmax ≥ 11 Å の(ii)カチオン性物質 (1 物質)]

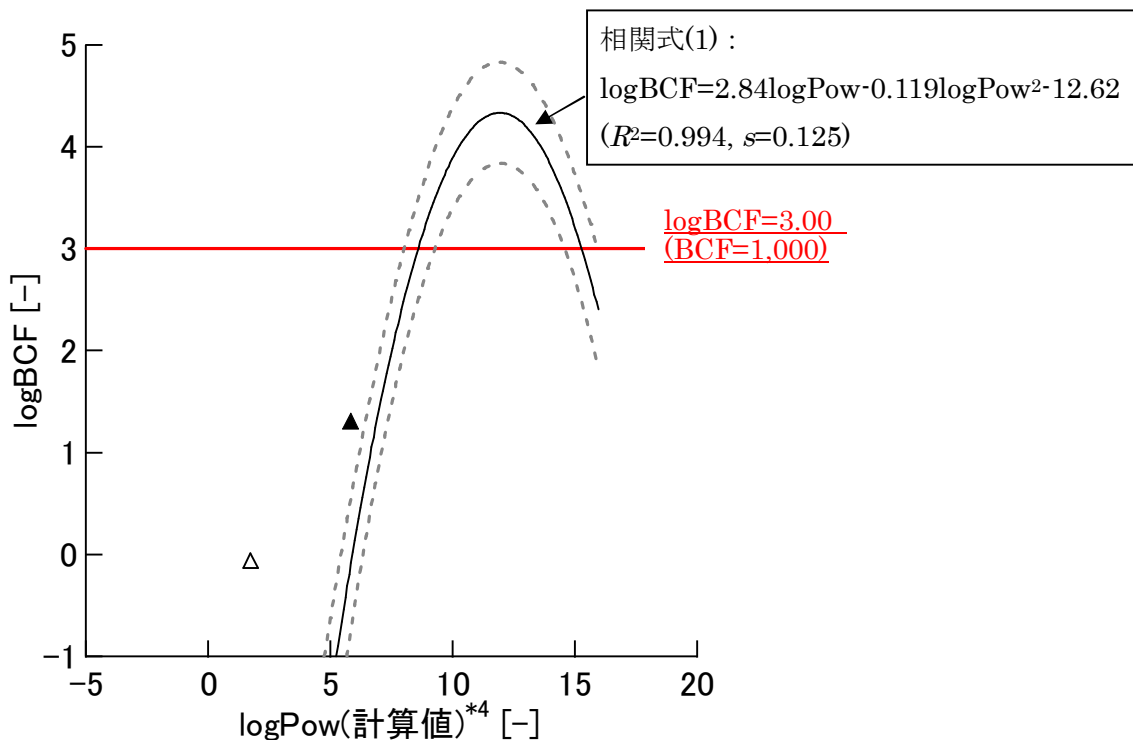


Fig.3c logPow(実測値) vs. logBCF プロット(全 2 物質)

[△: Dmax < 11 Å の(iv) パーフルオロカルボン酸に類似な高フッ素置換のカルボン酸(1 物質)、
▲: Dmax ≥ 11 Å の(iv) パーフルオロカルボン酸に類似な高フッ素置換のカルボン酸(1 物質)]

* 4 KOWWIN ver.1.67 を用いて算出される値

* 5 Dmax: 分子を球に入れたとき最小となる直径の値(Database Manager ver.1.3 を用いて算出)

計算条件: Conversion mode: Automated OASIS、Conformer generation: Rapid、Calculation method: AM1

5.2.2 カテゴリーⅢに該当する化学物質の水中での解離性(|pH-pKa|)と logBCF との関係の検討

カテゴリーⅢに該当する化学物質は、これまで検討を行ってきた他のカテゴリー (I、II-A、II-B) とは異なり、化学物質の生物濃縮性においてイオン性相互作用が支配的に働くと考えられる。そのため、化学物質の水中における解離性を表す指標の 1 つである |pH-pKa| と logBCF との関係について検討を行った。

|pH-pKa|の算出に用いる pKa の値には、pKa が実測されている場合には実測値を用い、実測されていない場合には、pKa₁(計算値)*6 を用いた。また、pH の値には濃縮度試験における試験水の pH の平均値 (7.7) を用いた⁵⁾。4 級アンモニウム基を持つ化学物質は、pKa の算出に用いた ACD/pKa DB の適用範囲外の分子構造を持つため、これらの物質の pKa(計算値)は算出できなかった。

カテゴリーⅢに該当する既存化学物質 26 物質、新規化学物質 102 物質の中で pKa(計算値)が算出できた既存化学物質 23 物質 ((i)アニオン性物質 15 物質、(ii)カチオン性物質 1 物質、(iv)パーフルオロカルボン酸 6 物質、(v)パーフルオロスルホン酸 1 物質)、新規化学物質 79 物質 ((i)アニオン性物質 76 物質、(ii)カチオン性物質 1 物質、(iv)パーフルオロカルボン酸 2 物質)の |pH-pKa| と logBCF のプロットを Fig.4a、4b に示す。また、生体内への取り込みが懸念される logPow ≥ 3.5 の (i)アニオン性物質 34 物質 (既存化学物質: 9 物質、新規化学物質: 25 物質) の |pH-pKa| と logBCF のプロットを Fig.4c に示す。Fig.中の「|pH-pKa|=1」の

値は、濃縮度試験における試験水（pH=7.7）において存在物質の90%以上が解離していることを示す値で、理論上、この値が大きくなるほど解離している物質の割合は多くなる。

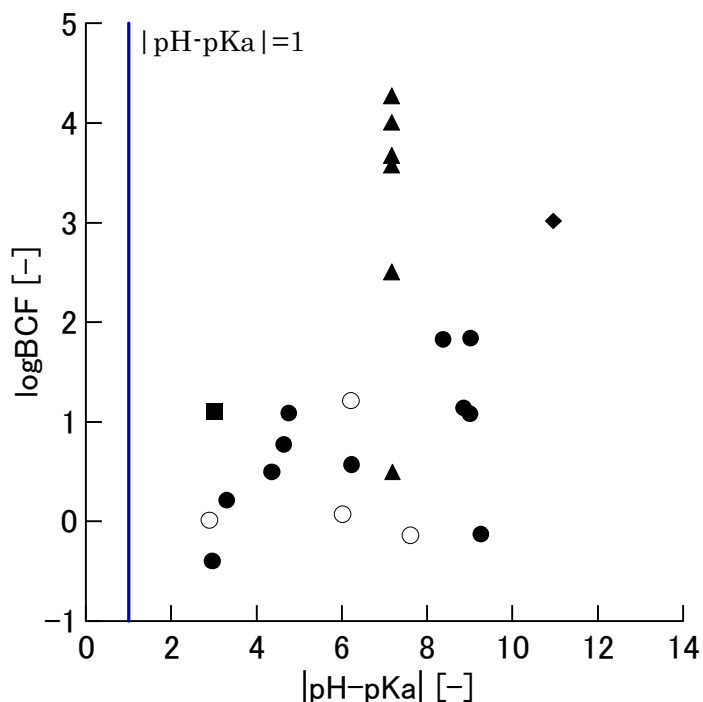


Fig.4a $|\text{pH}-\text{pKa}|$ vs. $\log\text{BCF}$ プロット(化審法既存化学物質 23 物質)

[○: $D_{\text{max}} < 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(4 物質)、●: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(11 物質)、
 ■: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(ii)カチオン性物質(1 物質)、▲: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(iv)パーフルオロカルボン酸(6 物質)、
 ◆: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ のパーフルオロスルホン酸(1 物質)]

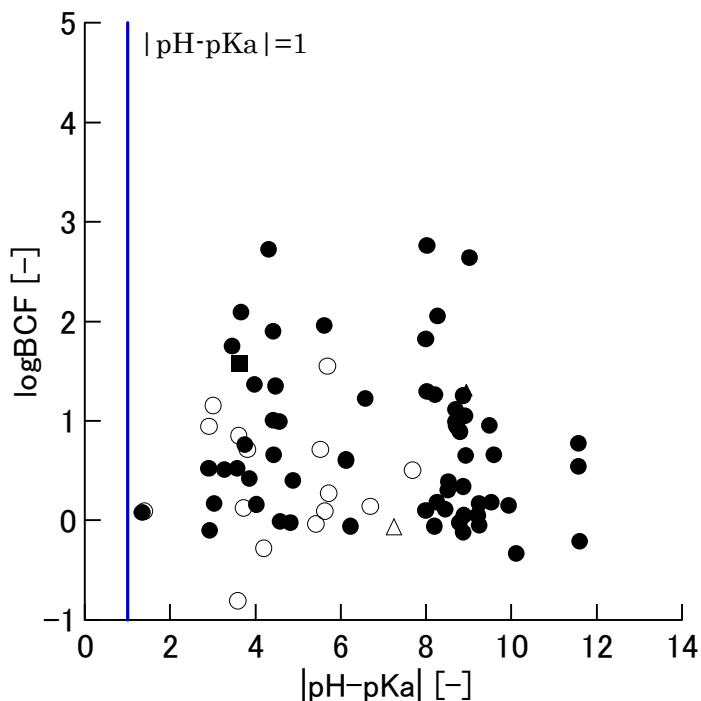


Fig.4b $|\text{pH}-\text{pKa}|$ vs. $\log\text{BCF}$ プロット(化審法新規化学物質 79 物質)

[○: $D_{\text{max}} < 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(15 物質)、●: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(61 物質)、
 ■: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(ii)カチオン性物質(1 物質)、△: $D_{\text{max}} < 11 \text{ \AA}$ の(iv)パーフルオロカルボン酸(1 物質)、
 ▲: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ のパーフルオロカルボン酸(1 物質)]

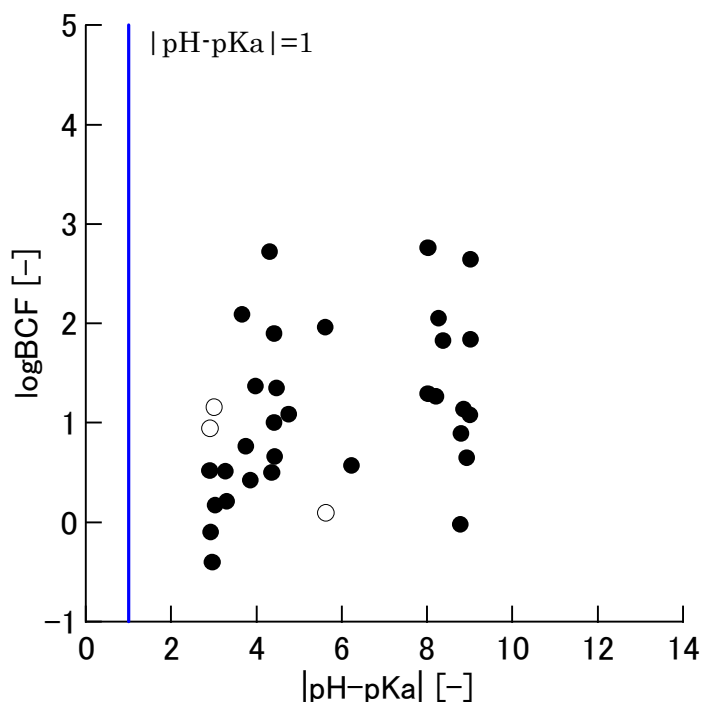


Fig.4c |pH-pKa| vs. logBCF プロット(logPow \geq 3.5 の(i)アニオン性物質 34 物質)
 [○:Dmax<11Åの(i)アニオン性物質(3物質)、●:Dmax \geq 11Åの(i)アニオン性物質(31物質)]

Fig.4a 及び 4b の結果から、(i)アニオン性物質 91 物質 (既存: 15 物質、新規: 76 物質) の |pH-pKa| と logBCF との間の相関は弱い傾向にあった。また、Fig.4c の結果から、生物濃縮が懸念される logPow \geq 3.5 の(i)アニオン性物質 34 物質においても |pH-pKa| と logBCF との間の相関は弱い傾向にあった。これらのことから、(i)アニオン性物質の生物濃縮性における分子間相互作用 (主にイオン性相互作用) の影響は、|pH-pKa| で記述できないと考えられる。

これは、①(i)に分類される 91 物質の水中(pH=7.7 のとき)における解離割合が 96%以上と大きく、生物濃縮性における解離性の影響が同程度と見なせる、②|pH-pKa| は水中における解離性のみを記述しており、生物濃縮性における化学物質の疎水性(logPow)の影響が記述されていないことなどに起因しているためと考えられる。

また、(ii)カチオン性物質は |pH-pKa| が算出できた物質が 2 物質 (既存: 1 物質、新規 1 物質)、(iv)パーフルオロカルボン酸 8 物質 (既存 6 物質、新規: 2 物質) は |pH-pKa| がほぼ同じ値であるため、これらの物質の |pH-pKa| と logBCF との関係については評価することができなかった。

以上の結果から、(i)アニオン性物質は |pH-pKa| と logBCF との間の相関性が低く、物質の解離性 (|pH-pKa|) のみでは生物濃縮性を表現できないと考えられるため、化学物質の疎水性と解離性を考慮した値である logD と logBCF との関係について、検討を行った。

* 6 ACD/pKa DB ver.12.5 を用いて算出される値

5.2.3 カテゴリーⅢに該当する化学物質の logD と logBCF との関係について

logD は logPow に解離性を考慮した値で、1 価または 2 価の酸及び塩基の logD は、理論的に次ページの 4 つの式を用いて算出することが可能である²⁴⁾。これらの値を用いて、logD と logBCF との関係について検討を行った。

一価の酸:
$$\log D(\text{計算値}) = \log \text{Pow} - \log(1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})})$$

$$\begin{aligned} \text{二価の酸：} & \quad \log D(\text{計算値}) = \log \text{Pow} - \log(1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa}1)} + 10^{(2\text{pH} - \text{pKa}1 - \text{pKa}2)}) \\ \text{一価の塩基：} & \quad \log D(\text{計算値}) = \log \text{Pow} - \log(1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH})}) \\ \text{二価の塩基：} & \quad \log D(\text{計算値}) = \log \text{Pow} - \log(1 + 10^{(\text{pKa}1 - \text{pH})} + 10^{(\text{pKa}1 + \text{pKa}2 - 2\text{pH})}) \end{aligned}$$

logD(計算値)の算出は、5.2.2 の場合と同様に pH=7.7、logPow または pKa の値には、logPow または pKa が実測されている場合には実測値を用い、両者の値が実測されていない場合には、logPow(計算値)*4 または pKa(計算値)*6 を用いた。logD が算出できた既存化学物質 22 物質、新規化学物質 53 物質の logD と logBCF のプロットを次ページの Fig.5a~5c に示す。4 級アンモニウム基を持つ物質(既存：3 物質 (No.6、10、11))または 3 つのカルボキシル基を持つ物質 (既存：1 物質 (No.12)) は、pKa が算出できなかったまたは logD の算出式が不明であるため、logD(計算値)が算出できなかった。

Fig.5a 及び 5b の結果から、(i)アニオン性物質 65 物質 (既存：14 物質、新規：51 物質) の logD(計算値) は-19.08~9.07、logBCF は-0.81~2.76 と広い範囲に分布しており、logD(計算値)と logBCF との間の相関は弱い傾向にある。また、Fig.5c の結果から、理論上、生体内への取り込みが想定される $0 \leq \log D \leq 6$ にある(i)アニオン性物質 15 物質においても logD と logBCF との間の相関も弱い傾向($R^2=0.593$)にあった。 $0 \leq \log D \leq 6$ にある(i)アニオン性物質 15 物質の logD と logBCF との間には、有意な相関が認められたが、logD のみで logBCF を精度良く予測することは困難であった。

既存化学物質の中で(iv)パーフルオロカルボン酸に該当する 6 物質の logD (計算値) と logBCF は、logPow (計算値)の場合と同様に非線形の相関が認められた(Fig.5a)。しかしながら、(iv) パーフルオロカルボン酸に類似な構造を持つ高フッ素置換のカルボン酸に該当する新規化学物質 2 物質は相関式(2)の 95%信頼区間から外れる傾向にあった(Fig.5b)。相関式の作成に用いられる物質数が 6 物質と少ないことから、logPow の場合と同様に、相関式(2)を用いた定量的な生物濃縮性予測は難しいと考えられる。(ii)カチオン性物質については、logD が算出可能な物質が既存化学物質 1 物質のみであったため、logD と logBCF との関係性を評価することができなかった。

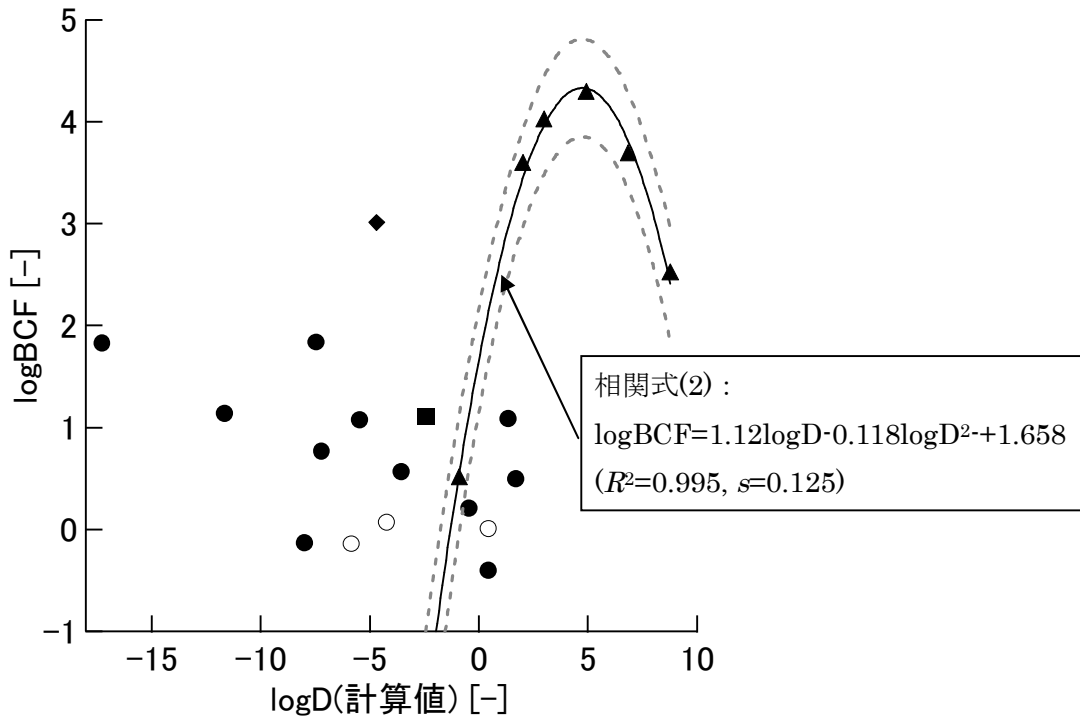


Fig.5a logD(計算値) vs. logBCF プロット(化審法既存化学物質 22 物質)

[○:Dmax<11 Å の(i)アニオン性物質(3 物質)、●:Dmax≥11 Å の(i)アニオン性物質(11 物質)、
 ■:Dmax≥11 Å の(ii)カチオン性物質(1 物質)、▲:Dmax≥11 Å の(iv)パーフルオロカルボン酸(6 物質)、
 ◆:Dmax≥11 Å のパーフルオロスルホン酸(1 物質)]

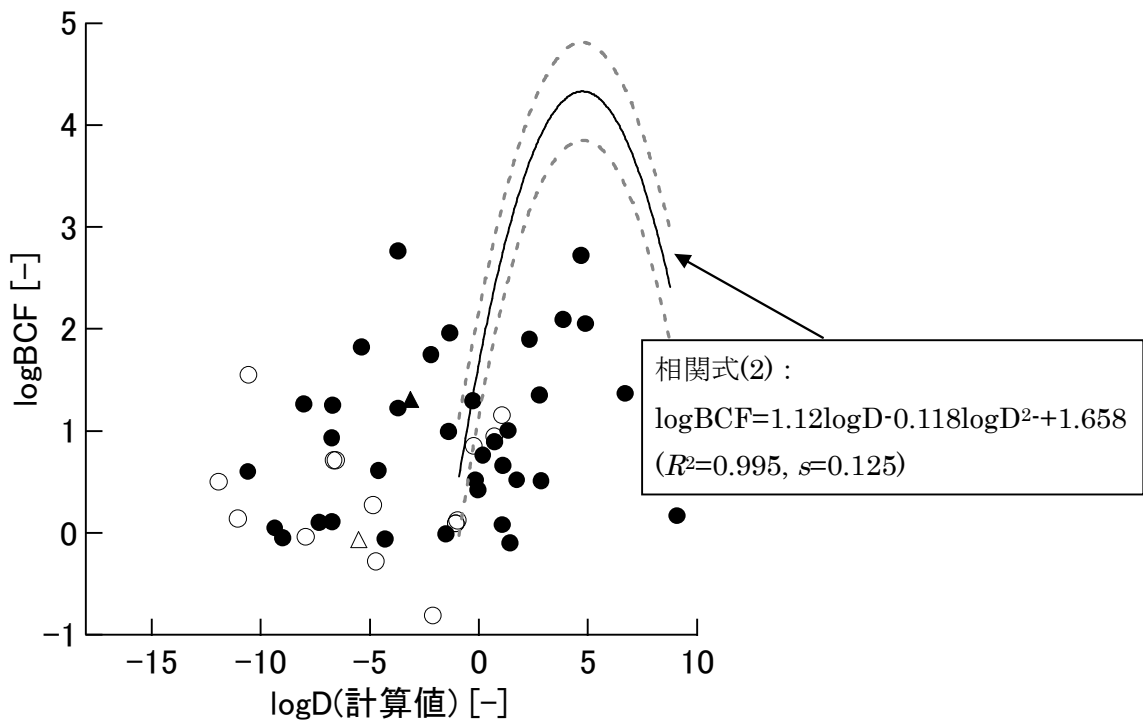


Fig.5b logD(計算値) vs. logBCF プロット(化審法新規化学物質 53 物質)

[○:Dmax<11 Å の(i)アニオン性物質(15 物質)、●:Dmax≥11 Å の(i)アニオン性物質(36 物質)、
 △:Dmax≥11 Å の(iv)パーフルオロカルボン酸(1 物質)、▲:Dmax≥11 Å の(iv)パーフルオロカルボン酸(1 物質)]

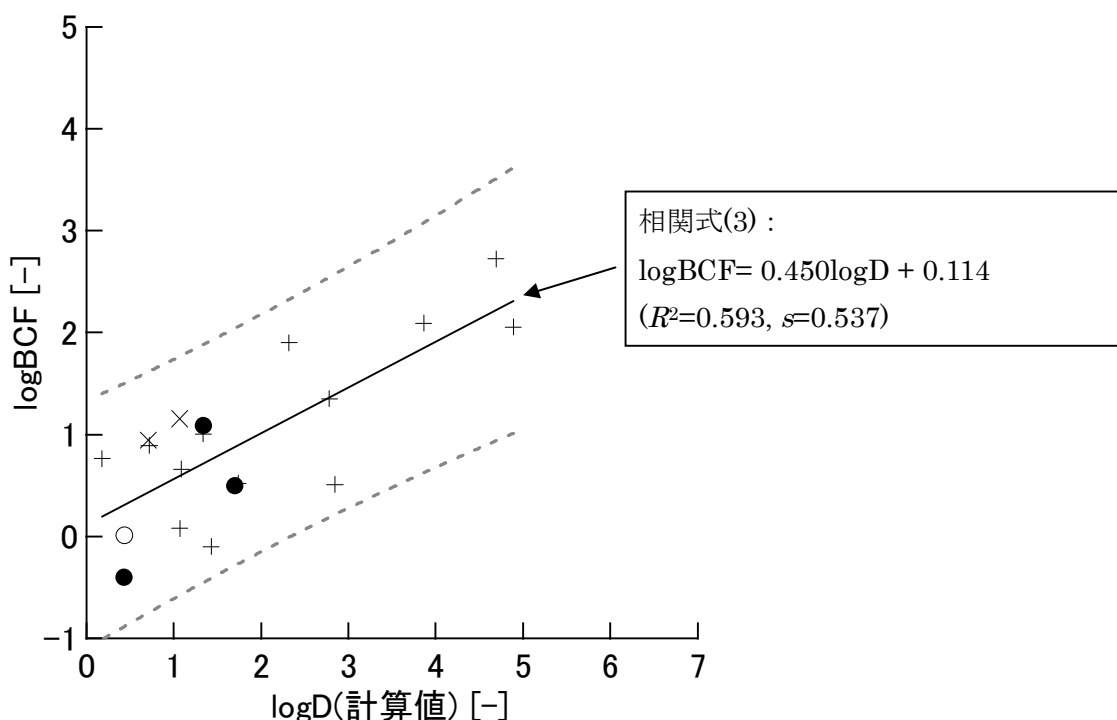


Fig.5c $\log\text{D}$ (計算値) vs. $\log\text{BCF}$ プロット($0 \leq \log\text{D} \leq 6$ の(i)アニオン性物質 19 物質)

[○: $D_{\text{max}} < 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(既存化学物質 1 物質)、
 ●: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(既存化学物質 3 物質)、
 ×: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(新規化学物質 2 物質)、
 +: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ の(i)アニオン性物質(既存化学物質 13 物質)]

5.2.4 カテゴリーⅢに該当する化学物質の定性的な生物濃縮性予測について

「3. カテゴリーⅢに該当する化学物質の考え方」で述べたように、カテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性には、化学物質と生体分子との間にイオン性相互作用が働くため、化学物質の解離性及びイオン性相互作用を考慮する必要がある。

イオン性相互作用を表現するパラメータについて調査を行ったが、現在までにイオン性相互作用を表現する有用なパラメータは提案されていない。また、5.2.2、5.2.3 で述べたように解離性を表現するパラメータとして、 $|\text{pH}-\text{pKa}|$ 及び $\log\text{D}$ と $\log\text{BCF}$ との間の相関について検討を行ったが、両者の間に相関は認められなかった。これらのことから、カテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性を定量的に表現できる有用なパラメータは存在しないと考えられるため、予測式を用いた生物濃縮性予測は困難と考えられる。

(i) アニオン性物質及び(ii) カチオン性物質に該当するの生物濃縮性は、既存化学物質 19 物質及び化審法新規化学物質 100 物質のデータから経験的に「低濃縮傾向($\log\text{BCF} < 3$)」であることを踏まえて、(i) アニオン性物質及び(ii) カチオン性物質の生物濃縮性は、「 $\log\text{BCF} < 3$ 」と定性的に予測することとする。また、(iv) パーフルオロカルボン酸については、 $6.30 \leq \log\text{Pow}(\text{計算値}) \leq 15.96$ または $-0.90 \leq \log\text{D}(\text{計算値}) \leq 8.78$ の範囲で、 $\log\text{BCF}$ とこれらの値との間に非線形の相関が認められる。このことを踏まえて、(iv) パーフルオロカルボン酸に該当する物質は、 $6.30 \leq \log\text{Pow}(\text{計算値}) \leq 15.96$ または $-0.90 \leq \log\text{D}(\text{計算値}) \leq 8.78$ の範囲で、定性的に生物濃縮性を予測することとする。

5.3 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)による生物濃縮性予測の検討

Read-across は、未試験物質の有害性等を同じカテゴリー内に属する有害性等が既知の類縁物質(分子構造、物理化学的性状等が類似な物質)から予測する方法で、OECD (Q)SAR Application Toolbox²⁵⁾で提唱されている予測手法である。カテゴリーⅢに該当する化学物質においては、5.3.1~5.3.4 に示す類縁物質の選択方法及び予測手順を用いて、Read-across を用いた生物濃縮性予測を行う。

5.3.1 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)に用いる類縁物質の選択方法

カテゴリーⅢに該当する(i)アニオン性物質及び(ii)カチオン性物質は、生物濃縮性における生体分子と化学物質との間のイオン性相互作用の影響が大きく、これまで検討を行ったカテゴリーⅠ、Ⅱ-A、Ⅱ-B に該当する物質とは異なり、logPow と logBCF との間には有意な相関がないことが分かった。また、(iv)パーフルオロカルボン酸の logPow と logBCF との間には、非線形の相関があることがわかった(5.2 参照)。

カテゴリーⅢに該当する化学物質の解離性を表現するパラメータ ($|\text{pH}-\text{pKa}|$) または疎水性と解離性を表現するパラメータ(logD)と logBCF との関係の検討結果からは、(i)アニオン性物質、(ii)カチオン性物質、(iii)双性イオン性物質、(v)パーフルオロスルホン酸の生物濃縮性は、これらの3つのパラメータのみで記述することが困難であることもわかった(5.2 参照)。

これらの検討結果から、カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)に用いる類縁物質は、次に述べる(A)予測対象物質と類縁物質の分子構造の類似性、(B)予測対象物質と類縁物質の物理化学的性状の類似性を踏まえ、基本的には「基本骨格」、「官能基」、「Dmax」、「pKa」の4つの条件に基づいて選択する。ただし、パーフルオロカルボン酸においては、 $6.30 \leq \text{logPow}(\text{計算値})^*4 \leq 15.96$ の範囲で logPow と logBCF との間に非線形の相関が見られることから、logPow(計算値)を考慮して類縁物質の選択を行う。また、個々の物質の生物濃縮性を定性的に論じる上で有用な物理化学的性状値がある場合には、その他の物理化学的性状値を用いる場合もある。

(A) 予測対象物質と類縁物質の分子構造の類似性

化学物質の基本となる分子構造(基本骨格)及び置換している官能基が異なる場合には、分子サイズや解離性の官能基における置換基効果(立体的効果及び電子的効果)の違いによって、化学物質の生体膜透過における拡散速度、生体膜分子及び生体内分子との分子間相互作用、生体内での代謝反応が異なることが予想される。これらのことから、カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across を用いた生物濃縮性予測を行う際には、「基本骨格」及び「官能基」の2つの条件を考慮して類縁物質の選択を行う。

(B) 予測対象物質と類縁物質の物理化学的性状の類似性

B-1. 化学物質の生物濃縮性と分子サイズ(分子量、Dmax など)との関係について

化学物質の生物濃縮性と分子サイズ(分子量、Dmax など)との関係については、様々な報告例がある。

化学物質の分子サイズが大きくなると、化学物質の魚類における生物濃縮性が低下する傾向

にあることはよく知られており、REACH の RIPs(REACH Implementation Projects)では、 $D_{max} > 17 \text{ \AA}$ かつ分子量が 1100 を超える物質は「B ではない(BCF が 2,000 を超える可能性は低い)」、 $D_{max} > 17 \text{ \AA}$ かつ分子量が 700 を超える物質は「vB ではない(BCF が 5,000 を超える可能性は低い)」と見なされる場合もある²⁶⁾。

化学物質の魚類における生物濃縮性と分子サイズに関する他の報告例として、Dimitrov らは 694 物質の魚類における $\log BCF$ の結果から、 $D_{max}^{*5} > 14.7 \text{ \AA}$ の物質の生物濃縮性は全て $\log BCF < 3.5$ にあることを報告している²⁷⁾。また、当機構における検討結果から分子量 > 550 かつ $D_{max} > 29 \text{ \AA}$ かつ D_{eff} (分子を円柱に入れた場合の最小となる円柱の直径) $> 14 \text{ \AA}$ の物質の生物濃縮性は、全て $\log BCF < 3.0$ であることを報告している²⁸⁾。

当機構では、カテゴリー I 及び II-A に該当する物質の生物濃縮性の検討結果から、分子サイズが大きい物質($D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$)は生体膜透過における拡散が遅くなるため、生物濃縮性が低下する傾向にあると結論付けた。このことから、カテゴリー III に該当する化学物質の生物濃縮性においても同様に、 $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ の物質の生物濃縮性は低下する傾向にあると考えられるため、カテゴリー III に該当する化学物質の Read-across(類推)を用いた生物濃縮性予測を行う際には、 $D_{max} < 11 \text{ \AA}$ の物質と $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ の物質を区別して類縁物質の選択を行うこととする。

B-2. 化学物質の生物濃縮性と水中における解離性との関係について

イオン性物質の生物濃縮性に影響を与える因子として、Saarikoski らは Guppy における化学物質の生物濃縮性と水中の pH との関係について検討を行っており、4-phenylbutyric acid は、水中でのイオンとしての存在割合が 10%を超えると化学物質の生体への取り込み速度が減少することを報告している¹⁸⁾。この 4-phenylbutyric acid の生体への取り込み速度の減少は、物質の水中における解離に伴う非解離の状態で存在している物質の割合の減少及び解離状態で存在している物質と生体膜表面の負電荷とのイオン性相互作用の影響によるものと考えられている。

当カテゴリーに該当する 102 物質(化審法既存化学物質 23 物質及び新規化学物質 79 物質)の $|\text{pH} - \text{pKa}|$ と $\log BCF$ との関係(Fig.4a、4b 参照)から、水中(pH=7.7 のとき)において 96%以上の物質が解離している場合($|\text{pH} - \text{pKa}| \geq 1.4$)には、 $|\text{pH} - \text{pKa}|$ と $\log BCF$ との間には相関が見られなかった。この結果は、水中で 96%以上が解離している場合 ($|\text{pH} - \text{pKa}| \geq 1.4$)には、イオン性物質の生物濃縮性における解離性の影響を同程度と見なせることを示している。また、当カテゴリーに該当する 75 物質(化審法既存化学物質 22 物質及び新規化学物質 53 物質)の $\log D$ と $\log BCF$ との関係(Fig.5a、5b 参照)から、イオン性物質の生物濃縮性は $\log D$ のみで記述することが困難であることがわかった。

これらのことから、当カテゴリーの定義(4. 参照)に該当する物質の中で、水中において 96%以上が解離している物質 ($|\text{pH}(7.7) - \text{pKa}| \geq 1.4$, (i)、(iv)、(v)に該当する物質の場合： $\text{pKa} \leq 6.3$, (ii)に該当する物質： $\text{pKa} \geq 9.1$)を Read-across(類推)を用いて生物濃縮性予測を行う予測対象物質とする。

* 4 KOWWIN ver.1.67 を用いて算出される値

* 5 D_{max} : 分子を球に入れたとき最小となる直径の値(Database Manager ver.1.3 を用いて算出)

計算条件: Conversion mode: Automated OASIS、Conformer generation: Rapid、Calculation method: AM1

* 6 ACD/pKa DB ver.12.5 を用いて算出される値

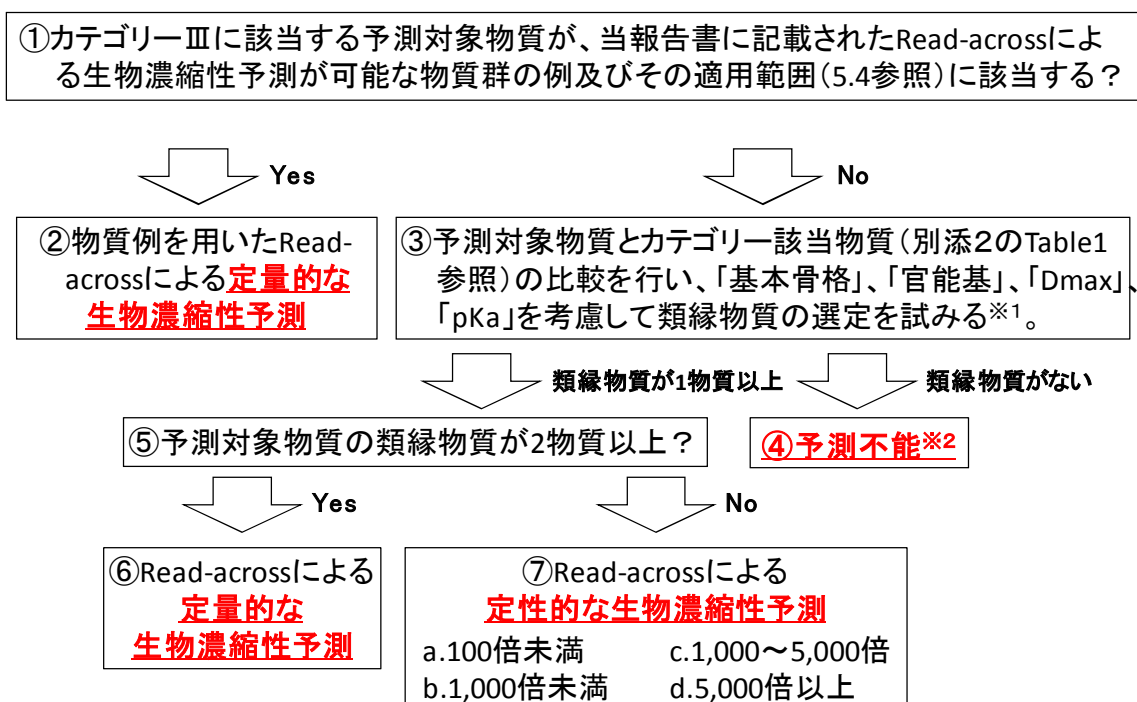
5.3.2 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across(類推)に用いた生物濃縮性予測の手順

カテゴリーⅢに該当する未試験物質(以下、予測対象物質)のカテゴリーアプローチによる生物濃縮性予測を行う場合には、次の手順で予測を行う(主な予測手順は Scheme3 参照)。

- ① 予測対象物質が、カテゴリーⅢの定義(4. 参照)に該当する 26 物質を対象とした本報告書における解析結果に基づいて定義された Read-across(類推)による生物濃縮性予測が可能な物質群の例及びその適用範囲(物質群は Table4 参照、詳細は 5.4 参照)に該当するかどうか確認する。
- ② ①に該当する場合は、該当する物質群から類縁物質を選択し、「物質例を用いた Read-across による予測対象物質の定量的な生物濃縮性予測」を行う。
- ③ ①に該当しない場合には、予測対象物質とカテゴリー該当物質(別添 2 の Table1-1 参照)の比較を行い、類縁物質の選定を試みる。「基本骨格」、「官能基」、「Dmax」、「pKa」を考慮して類縁物質を選定する。また、生物濃縮性との関係を理論的に説明可能な場合には、他のパラメータを選定条件に考慮する場合もある。類縁物質の選定は、評価者の判断に依存するため、第三者が選択した類縁物質の妥当性や Read-across の予測精度について確認できるように、類縁物質の選択条件を明示することが必要である。
- ④ 予測対象物質とカテゴリー該当物質の比較を行い、「類縁物質がない」と判断された場合には、Read-across による予測対象物質の生物濃縮性予測は「予測不能」とする。
- ⑤ 予測対象物質とカテゴリー該当物質の比較を行い、「類縁物質が 1 物質以上ある」と判断された場合、類縁物質が 2 物質以上ある場合(⑥)と類縁物質が 1 物質の場合(⑦)に場合分けを行い、Read-across による予測対象物質の生物濃縮性予測を行う。
- ⑥ 予測対象物質とカテゴリー該当物質の比較を行い、類縁物質が 2 物質以上ある場合には、選択した類縁物質を用いた「Read-across による予測対象物質の定量的な生物濃縮性予測」を行う。
- ⑦ 予測対象物質とカテゴリー該当物質の比較を行い、類縁物質が 1 物質の場合には、選択した類縁物質を用いた「Read-across による予測対象物質の定性的な生物濃縮性予測」を行う。

※選択した類縁物質を用いて Read-across(類推)による生物濃縮性予測を行う際には、Read-across(類推)が適用可能な物質の範囲を明確にするため、1. 基本骨格 (分子構造)、2. 置換基、3. 各パラメータの値の適用範囲を明記する必要がある。

Scheme3 カテゴリーⅢに該当する化学物質の Read-across を用いた生物濃縮性の予測手順



※1 第三者が確認できるように類縁物質の選択条件の記載が必要である。
 ※2 類縁物質の選択条件を変更すれば、大まかな予測が可能な場合もある。

Table4 当報告書に記載された Read-across による生物濃縮性予測が可能な物質群の例

	Read-across による生物濃縮性予測が可能な物質群 (データセットに用いた 26 物質における該当物質数)	適用範囲の 詳細について
(ア)	脂肪族鎖状カルボン酸(3 物質)	p.22 参照
(イ)	パーフルオロカルボン酸(6 物質)	p.26 参照

5.3.3 Read-across(類推)によるカテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性の定量的予測方法

Read-across を用いた生物濃縮性の定量的な予測では、類縁物質の生物濃縮性(logBCF)の平均値を算出し、予測対象物質の生物濃縮性を予測する。このことから、5.3.2 に示した「Read-across に用いた生物濃縮性予測の手順」に従い、②物質例を用いた Read-across による予測対象物質の定量的な生物濃縮性予測、⑥選択した類縁物質を用いた「Read-across による予測対象物質の定量的な生物濃縮性予測」を行う場合には、(5)式を用いて類縁物質の生物濃縮性(logBCF)の平均値及び 95%信頼限界を算出し、予測対象物質の生物濃縮性の定量的な予測を行う。(予測例は 6. 参照)

$$(\text{予測対象物質の logBCF}) = (\text{類縁物質の logBCF の平均値}) \pm (95\% \text{信頼限界} \times) \cdot (5)$$

$$\times (95\% \text{信頼限界}) = (\text{類縁物質の logBCF の標準誤差}) \times t \text{ 値 (自由度: [物質数}-1, \text{確率: } 5\%)$$

ただし、Read-across による予測対象物質の生物濃縮性予測の予測精度及び信頼性は、Read-across に用いた類縁物質に依存すると考えられるため、予測結果には「類縁物質の選択条件」及び「類縁物質の logBCF 及び物理化学的性状などの情報」を明示することが必要である。

5.3.4 Read-across(類推)によるカテゴリーⅢに該当する化学物質の生物濃縮性の定性的予測方法

5.3.2 に示した Read-across に用いた生物濃縮性予測の手順に従い、⑦Read-across による予測対象物質の定性的な生物濃縮性予測を行う場合には、Read-across による定性的な予測 (a.100 倍未満、b.1,000 倍未満、c.1,000～5,000 倍、d.5,000 倍以上の 4 クラスに分類)を行う。Read-across による定性的な予測の例を Table5 に示す。

Table5 カテゴリーⅢに該当する未試験物質の Read-across を用いた定性的な生物濃縮性予測例

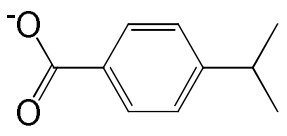
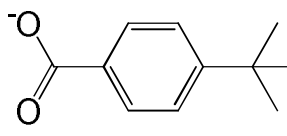
	分子構造	logBCF [-]	Dmax* ⁵ [Å]	pKa (実測値) [-]	pKa (計算値)* ⁶ [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値)* ⁵ [-]
未試験物質		-	11.28	4.36	4.35	3.40	3.33
類縁物質		0.21	11.53	4.32	4.40	3.85	3.78

Table5 に示したカテゴリーⅢに該当する予測対象物質は、類縁物質の *p-tert*-ブチル安息香酸の 4 位の置換基の炭素数が 1 つ短い *p-isor*-ブチル安息香酸で、基本骨格及び官能基が同じで類似性が高い類縁物質と考えられる。また、予測対象物質と類縁物質の物理化学的性状は、両物質ともに $D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ で、類似な物理化学的性状を持つ物質と考えられる。予測対象物質と類縁物質の類似性が高いことから、予測対象物質の生物濃縮性は、類縁物質の生物濃縮性 ($\log BCF=0.21$)と同程度と考えられるため、未試験物質の生物濃縮性は「a.100 倍未満」と推定する。

5.4 Read-across(類推)による生物濃縮性予測が可能な物質群の例及びその適用範囲

カテゴリーⅢに該当する化学物質の定義(4. 参照)に従い、今回の検討に用いたベースデータセット 371 物質の中でカテゴリーⅢに該当する 26 物質をアニオン性物質 15 物質(別添 2 の Table1-2 参照)、カチオン性物質 4 物質(別添 2 の Table1-3 参照)、パーフルオロカルボン酸 6 物質(別添 2 の Table1-4 参照)、パーフルオロスルホン酸 1 物質(別添 2 の Table1-5 参照)に分類した(双性イオン性物質は該当物質なし)。各物質群における $D_{max}=11 \text{ \AA}$ を用いた細分類の結果を次ページの Table6 に示す。

Table6 アニオン性物質 15 物質、カチオン性物質 4 物質、パーフルオロカルボン酸 6 物質、パーフルオロスルホン酸 1 物質の Dmax=11 Å を用いた細分類の結果

物質群(物質数)	logPow が計算可能な物質(26 物質)	
	Dmax<11 Å	Dmax≥11 Å
アニオン性物質(15 物質)	4 物質	11 物質
カチオン物質(4 物質)	0 物質	4 物質
パーフルオロカルボン酸(6 物質)	0 物質	6 物質
パーフルオロスルホン酸(1 物質)	0 物質	1 物質

5.4.1 Dmax<11 Å のアニオン性物質 4 物質の生物濃縮性について

Dmax<11 Å のアニオン性物質 4 物質の logBCF と物理化学性状値を Table7 に示す。

物質 22、23、25 の 3 物質は、Dmax<11 Å かつ脂肪族鎖状のカルボキシル基を持つ類似な分子構造の物質で、同程度の生物濃縮性(logBCF=0.07~-0.14)を持つ傾向にある。このことから、次ページの Table8 の全ての条件に当てはまる未試験の「脂肪族鎖状カルボン酸」は、これらの 3 物質を用いた Read-across によって生物濃縮性を定量的に予測できると考えられる。

また、物質 12 は類似な分子構造を持つ物質がないため、Read-across を用いて定性的な生物濃縮性予測を行う物質群とする。

Table7 Dmax<11 Å のアニオン性物質 4 物質の logBCF と物理化学的性状値

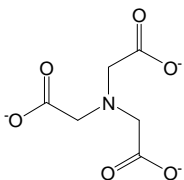
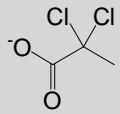
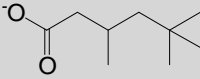
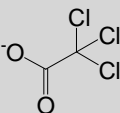
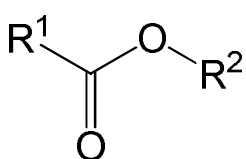
No.	分子構造	logBCF (実測値) [-]	Dmax [Å]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
12		1.21	10.09	1.42	1.49	3.03	2.27
22		0.07	7.09	1.80	1.68	-	-
23		0.01	10.73	-	4.8	-	-
25		-0.14	7.34	0.53	0.09	-	-

Table8 Read-across を用いて生物濃縮性が定量的に予測可能な
未試験の「脂肪族鎖状カルボン酸」の適用範囲：

[1] 基本骨格:脂肪族鎖状カルボン酸及びその塩
[2] 置換基:カルボキシル基を1つのみ持つ物質、 R1:最大炭素数が9までの物質、R2:-Hまたはアルカリ金属
[3] Dmax<11 Å
[4] pKa(計算値) ≤ 6.3
基本骨格


5.4.2 Dmax ≥ 11 Å のアニオン性物質 11 物質の生物濃縮性について

Dmax ≥ 11 Å のアニオン性物質 11 物質の logBCF と物理化学性状値を Table9 に示す。これらの 11 物質については、類似な分子構造を持つ物質がないことから、Read-across を用いて定性的な生物濃縮性予測を行う物質群とする。

Table9 Dmax ≥ 11 Å のアニオン性物質 11 物質の logBCF と物理化学的性状値

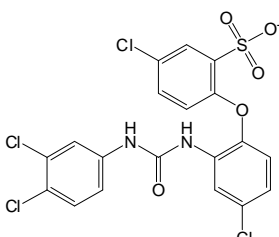
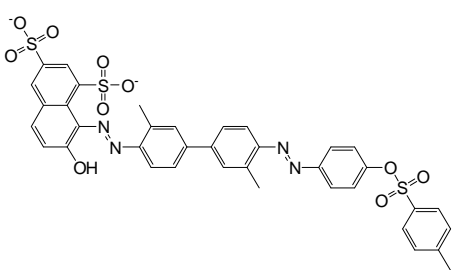
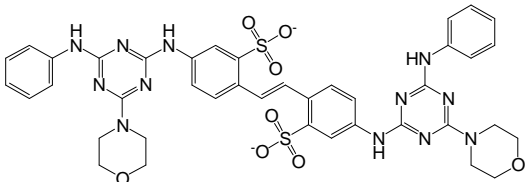
No.	CAS No.	分子構造	logBCF (実測値) [-]	Dmax [Å]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
8	24019-05-4		1.84	15.06	-	-1.31	-	-
9	6459-94-5		1.83	32.69	-	-0.67	-	-0.09
13	16090-02-1		1.14	26.38	-	-1.16	-	-1.05

Table9 Dmax ≥ 11 Å のアニオン性物質 11 物質の logBCF と物理化学的性状値 [続き]

No.	CAS No.	分子構造	logBCF (実測値) [-]	Dmax [Å]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
15	14802-03-0		1.09	19.45	-	2.95	-	-
16	5160-02-1		1.08	15.16	-	-1.3	-	13.46
17	100-26-5		0.77	11.21	2.49	3.06	5.12	5.01
18	298-07-7		0.57	20.52	-	1.47	-	-
19	19715-19-6		0.50	11.32	-	3.34	-	14.66
21	98-73-7		0.21	11.53	4.32	4.4	-	-
24	6258-06-6		-0.13	13.11	-	-1.56	-	-
26	66735-04-4		-0.40	13.73	-	4.74	-	-

5.4.3 Dmax ≥ 11 Å のカチオン性物質 4 物質の生物濃縮性について

Dmax ≥ 11 Å のカチオン性物質 4 物質の logBCF と物理化学性状値を Table10 に示す。これらの 4 物質については、類似な分子構造を持つ物質がないことから、Read-across を用いて定性的な生物濃縮性予測を行う物質群とする。

Table10 Dmax ≥ 11 Å のカチオン性物質 4 物質の logBCF と物理化学的性状値

No.	CAS No.	分子構造	logBCF (実測値) [-]	Dmax [Å]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
6	57-09-0		2.76	26.81	-	-	-	-

Table10 Dmax ≥ 11 Å のカチオン性物質 4 物質の logBCF と物理化学的性状値 [続き]

No.	CAS No.	分子構造	logBCF (実測値) [-]	Dmax [Å]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
10	7173-51-5		1.81	20.71	-	-	-	-
11	569-64-2		1.77	24.14	-	-	-	-
14	2465-27-2		1.11	15.78	10.71	10.12	-	-

5.4.4 Dmax ≥ 11 Å のパーフルオロカルボン酸 6 物質の生物濃縮性について

Dmax ≥ 11 Å のパーフルオロカルボン酸 6 物質の logBCF と物理化学性状値を Table11 に示す。また、これらの 6 物質の logPow(計算値)と logBCF とのプロットを Fig.6a、炭素数と logBCF とのプロットを Fig.6b に示す。

5.2 で述べたように、これらの 6 物質は logPow(計算値)と logBCF との間に非線形の相関を持ち、6.30 ≤ logPow(計算値) ≤ 12.10 の範囲では logPow が増加すると logBCF が増加する傾向にあり、14.03 ≤ logPow(計算値) の範囲では logPow(計算値)が増加すると logBCF が減少する傾向にある。また、炭素数と logBCF との間にも logPow(計算値)の場合と同様に、8 ≤ 炭素数 ≤ 14 の間では炭素数が増加すると logBCF が増加する傾向にあり、16 ≤ 炭素数の物質は炭素数が増加すると logBCF が減少する傾向にある。

これらのことから、パーフルオロカルボン酸は、logPow(計算値)または炭素数と logBCF との間に相関性が認められるため、Table12 の全ての条件に該当するパーフルオロカルボン酸は Read-across を用いて定性的に生物濃縮性を予測できると考えられる。

Table11 Dmax ≥ 11 Å のパーフルオロカルボン酸 6 物質の logBCF と物理化学的性状値

No.	分子構造	logBCF (実測値) [-]	Dmax [Å]	logPow (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]
1		4.27	17.23	12.10	-	0.52
2		4.00	17.99	10.16	-	0.52

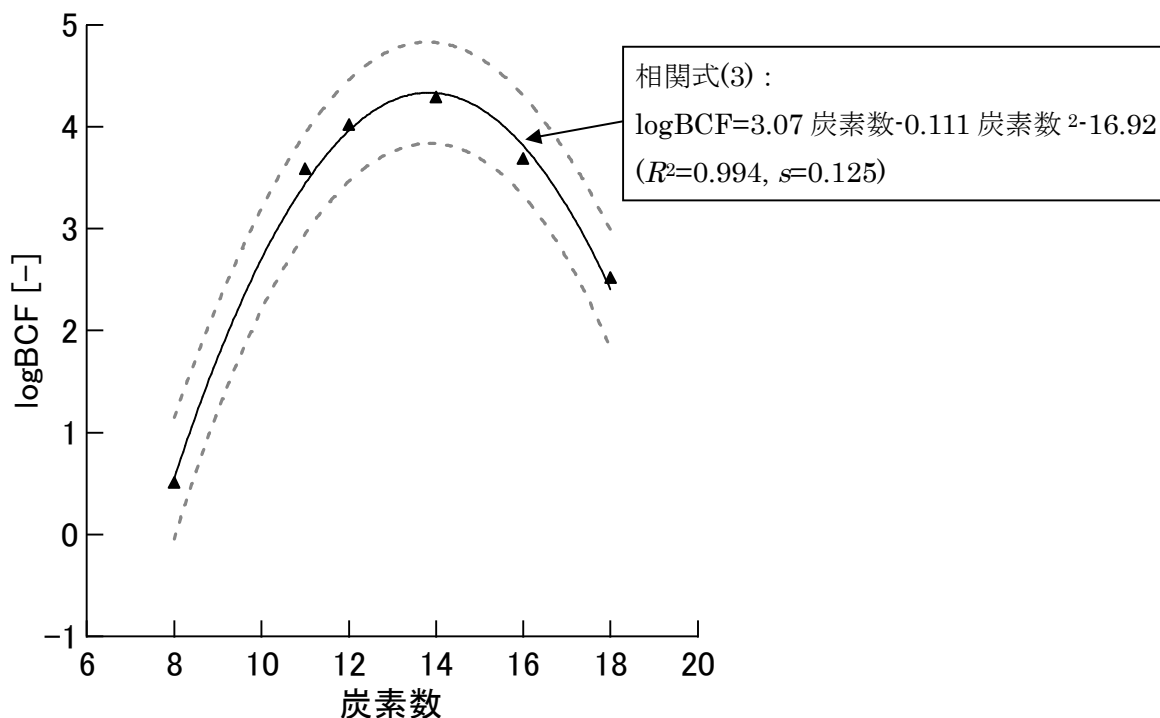


Fig.6b 炭素数 vs. logBCF プロット(Dmax \geq 11 Åのパーフルオロカルボン酸 6 物質)

Table12 Read-across を用いて生物濃縮性が定性的に予測可能な
 未試験の「パーフルオロカルボン酸」の適用範囲 :

[1] 基本骨格:パーフルオロカルボン酸及びその塩
[2] 置換基:R1:-(CF ₂) _n CF ₃ [n=整数]、R2:-Hまたはアルカリ金属
[3] 炭素数 \leq 14、16 \leq 炭素数
[4] pKa(計算値) \leq 6.3
基本骨格

6. カテゴリーⅢに該当する未点検既存化学物質の生物濃縮性予測例

カテゴリーⅢの定義に該当する未点検既存化学物質の中で、 α -クロロイソ酪酸(以下、評価対象物質)の Read-across を用いた生物濃縮性予測例を示す。

①定性的な生物濃縮性予測

評価対象物質はカルボン酸であるため、(i)アニオン性物質に該当する。よって、評価対象物質の生物濃縮性は、これまでの経験則を踏まえ、「logBCF<3」と定性的に評価する。

②Read-across(類推)による logBCF の定量的な生物濃縮性予測

評価対象物質(Dmax*5=7.7Å、pKa*6=2.91)は、当報告書に記載された Read-across による生物濃縮性予測が可能な物質群である「脂肪族鎖状カルボン酸」(p.23 参照)に該当することから、類縁物質(物質 22、23、25)を用いた Read-across による定量的な生物濃縮性予測を行う。予測対象物質の pKa は、類縁物質の 0.09≤pKa≤4.80 の範囲内であるため、同程度の生物濃縮性を示すと考えられる。

評価対象物質及び物質 22、23、25 の各物理化学的性状値と logBCF を Table13 に示す。これらの類縁物質 3 物質の logBCF の平均値を算出し、評価対象物質の logBCF(予測値)とする。

$$\log\text{BCF(予測値)} = \frac{(0.07 + 0.01 + (-0.14))}{3} = -0.02$$

また、t分布表より(α=0.05、自由度2、両側)のとき t=4.303、3物質の logBCF の標準誤差(S.E.)=0.06 より、logBCF(予測値)の 95%信頼限界は、

$$[95\% \text{信頼限界}] = 0.06 \times 4.303 = 0.26$$

よって、Read-across から算出される評価対象物質の logBCF(予測値)は、次のとおりである。

$$\log\text{BCF(予測値)} = -0.02 \pm 0.26$$

評価対象物質の生物濃縮性の評価

評価対象物質の Read-across による logBCF の予測結果及び類縁物質 3 物質の logPow(計算値)と logBCF のプロットを Fig.7 に示す。評価対象物質の生物濃縮性は、Read-across(類推)による予測結果から logBCF = -0.02±0.26 と予測されることから、「高濃縮性ではない」と予測する。

Table13 α-クロロイソ酪酸及び類縁物質 3 物質の物理化学的性状値と logBCF

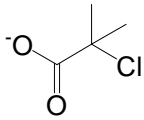
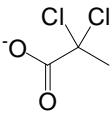
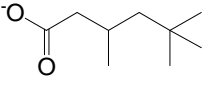
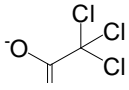
No.		評価対象物質
CAS No.		594-58-1
物質名		α-クロロイソ酪酸
分子構造		
logBCF	実測値	-
logPow	実測値	-
	計算値*4	1.21
分子量		122.6
沸点 [°C]		-
対水溶解性[ppm]		-
Dmax*5 [Å]		7.7
pKa*6 [-]		2.91

Table13 α -クロロイソ酪酸及び類縁物質 3 物質の物理化学的性状値と logBCF [続き]

物質No.	22	23	25
CAS No.	127-20-8	3302-10-1	76-03-9
物質名	2, 2-ジクロロ プロピオン酸ナトリウム	3, 5, 5-トリメチル ヘキサン酸	トリクロロ酢酸
分子構造			
logBCF	実測値 0.07	0.01	-0.14
logPow	実測値	-	1.33
	計算値*4	1.68	3.34
分子量	165.0	158.2	163.4
沸点 [°C]	-	228-241	196-197
対水溶解性 [ppm]	629000	0.8	10000
Dmax *5 [Å]	7.1	10.7	7.3
pKa *6 [-]	1.68	4.80	0.09

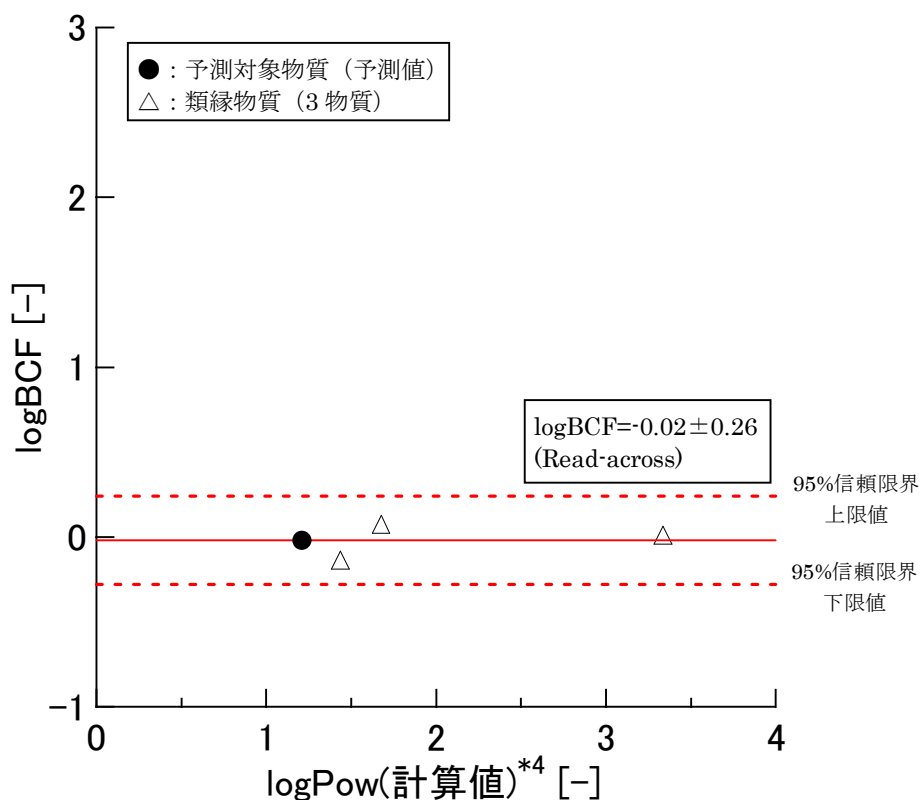


Fig.7 α -クロロイソ酪酸の Read-across による logBCF の予測結果

7. 既存の構造活性相関ソフトウェアによる予測結果

カテゴリーⅢに該当する 26 物質において、既存の構造活性相関ソフトウェア(3 モデル、8. 参照)を用いて濃縮性予測を行った。各ソフトウェアを用いた logBCF の予測値と実測値のプロットを Fig.8-10 に示す。Fig8、10 における R²、S.E.は、それぞれ logBCF(予測値)と logBCF(実

測値)との間の決定係数(R^2)及び標準誤差(S.E.)の値である。

BCFBAF では、全 26 物質に対して定量的な予測が行われた。BCFBAF から算出された $\log BCF$ の予測値と実測値のプロットを Fig.8、生物濃縮性の定性予測及び定量予測方法及び該当物質数を Table14 に示す。BCFBAF は、イオン性の物質 (カルボン酸、スルホン酸、4 級アンモニウム及びその塩) に対して、 $\log Pow$ (計算値)^{*4}の値または炭素数が 11 以上の鎖状炭化水素の有無の違いによって、 $\log BCF$ (予測値) を定量的に予測する(Table14)。カテゴリーⅢに該当する 26 物質では、カルボキシル基(14 物質)、スルホ基(6 物質)、4 級アンモニウム基(4 物質)を持つ 24 物質に対して $\log Pow$ (計算値)または分子構造に応じた $\log BCF$ (予測値)が算出された(Table14 の(a)~(e))。リン酸基を持つ 2 物質 (物質 15, 18) については、BCFBAF ではイオン性の物質として取り扱われず、 $\log Pow$ を用いた $\log BCF$ の相関式($\log BCF = 0.6598 \log Pow - 0.333 - 1.374(\text{Alkylchain})$)を用いて $\log BCF$ が算出された。BCFBAF から算出されたこれらの 26 物質の $\log BCF$ (予測値)と $\log BCF$ (実測値)との間の R^2 は 8.0×10^{-5} と相関性が非常に弱く、予測精度は低い傾向にあった。

濃縮性予測システム (以下、CERI モデル) では、全 26 物質中 2 物質(物質 11、14)に対して定量的な予測、16 物質に対して定性的な予測(BCF1000 倍未満)が行われ、8 物質(1, 2, 3, 4, 5, 7, 16, 20)は予測困難であった。CERI モデルから算出された $\log BCF$ (予測値)と $\log BCF$ (実測値)のプロットを Fig.9、生物濃縮性の定性予測及び定量予測の方法及び該当物質数を Table15 に示す。CERI モデルでは、イオン性の物質 (カルボン酸、スルホン酸、4 級アンモニウム) は「BCF=1,000 倍未満」と定性的に予測される。また、Na または K と結合した塩は、水素に置換した置換体として取り扱われ、パーフルオロ酸などのフッ素化合物やバリウムなどの適用範囲外の原子を持つ物質は、「予測困難物質」として分類されて「予測不能」として取り扱われる。カテゴリーⅢに該当する 26 物質では、パーフルオロ酸及びバリウム塩の予測困難である 8 物質(Table15 の(e))以外のカルボキシル基を持つ 8 物質及びスルホ基を持つ 4 物質、リン酸基を持つ 2 物質、4 級アンモニウム 4 物質に対して予測が行われた(Table15 の(a)~(d))。定量的に予測された 2 物質または「BCF1000 倍未満」と定性的に予測された 16 物質のどちらのケースにおいても $\log BCF$ (予測値)が $\log BCF$ (実測値)よりも大きい傾向にあった。

Baseline モデルは全 26 物質中 24 物質に対して定量的な予測が行われ、2 物質(10, 16)は予測困難であった。 $\log BCF$ の予測値と実測値のプロットを Fig.10 に示す。Baseline モデルでは、 $\log P$ で表される受動拡散の式(Baseline)から、「物質の解離性」を Mitigation factors として差し引くことによって $\log BCF$ が予測される。カテゴリーⅢに該当する 26 物質では、カルボキシル基(14 物質)、スルホ基(5 物質)、リン酸基(2 物質)、4 級アンモニウム基(3 物質)を持つ 24 物質に対して $\log BCF$ (予測値)が算出されたが、 $\log BCF$ (予測値)と $\log BCF$ (実測値)との間の R^2 は 8.6×10^{-3} と相関性が非常に弱く、予測精度は低い傾向にあった。

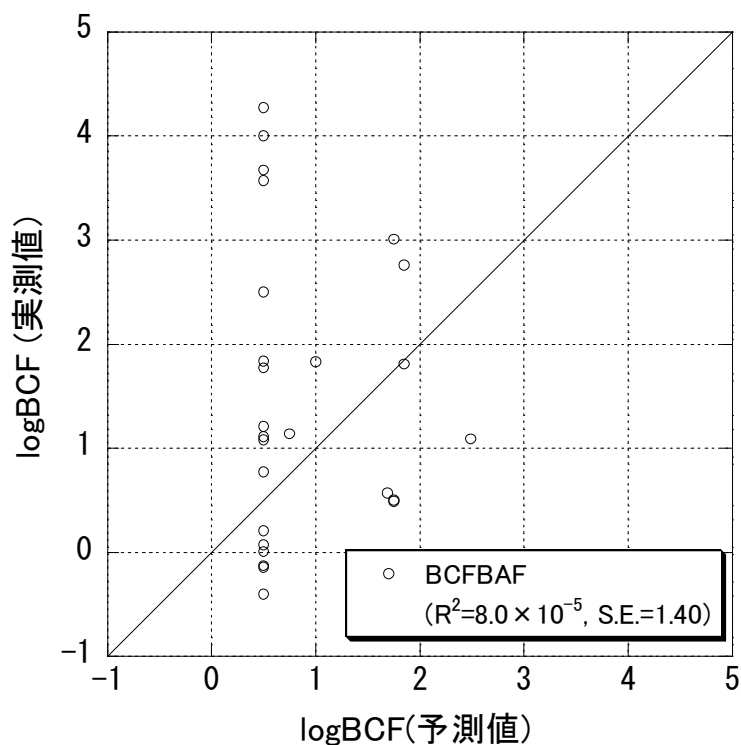


Fig.8 BCFBAFによる生物濃縮性の予測結果
(カテゴリーⅢに該当する化審法既存化学物質 26 物質)

Table14 BCFBAFによる生物濃縮性の定性予測及び定量予測の方法及び該当物質数

該当する定性予測及び定量予測の方法	該当物質数
(a) $\log\text{BCF} = 0.50$ (Ionic; $\log\text{Pow}$ dependent)	16物質 (1,2,3,4,7,8,11,12,16,17, 21,22,23,24,25,26)
(b) $\log\text{BCF} = 1.00$ (Ionic; $\log\text{Pow}$ dependent)	1物質 (13)
(c) $\log\text{BCF} = 1.75$ (Ionic; $\log\text{Pow}$ dependent)	4物質 (5,9,19,20)
(d) $\log\text{BCF} = 1.85$ (Ionic; 11 or more $-\text{CH}_2-$ groups)	2物質(6,10)
(e) $\log\text{BCF} = 0.50$ ($\log\text{Pow} < 1$)	1物質(14)
(f) $\log\text{BCF} = 0.6598 \log\text{Pow} - 0.333 - 1.374$ (Alkyl chains)	2物質(15,18)

Table14 BCFBAFによるイオン性の物質（カルボン酸、スルホン酸、4級アンモニウム及びその塩）に対する生物濃縮性予測方法

logPowの範囲	logBCF(予測値) [-]
$\log\text{Pow} < 5$:	$\log\text{BCF} = 0.50$
$\log\text{Pow}=5\sim 6$:	$\log\text{BCF} = 0.75$
$\log\text{Pow}=6\sim 7$:	$\log\text{BCF} = 1.75$
$\log\text{Pow}=7\sim 9$:	$\log\text{BCF} = 1.00$
$\log\text{Pow}>9$:	$\log\text{BCF} = 0.50$
Longchainalkyl($\text{CH}_2>10$):	$\log\text{BCF} = 1.85$

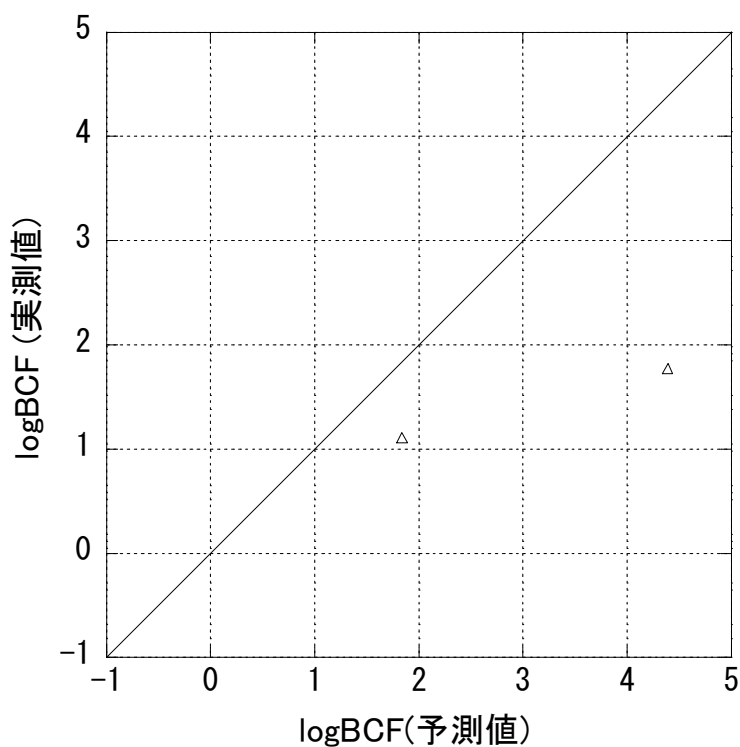


Fig.9 CERI モデルによる定量的な生物濃縮性予測の結果
(カテゴリーⅢに該当する化審法既存化学物質 2 物質)

Table15 CERI モデルによる生物濃縮性の定性予測及び定量予測の方法及び該当物質数

該当する定性予測及び定量予測の方法	該当物質数
(a) BCF1000倍未満(解離性化合物)	13物質 (6,8,9,10,12,17,19,21, 22,23,24,25,26)
(b) BCF1000倍未満(リン酸類)	2物質 (15,18)
(c) BCF1000倍未満(分子量 \geq 800)	1物質 (13)
(d) $\log\text{BCF} = 0.76\log\text{Pow} - 0.76$	2物質 (11,14)
(e) 予測不能(適用範囲外の原子あり)	8物質 (1,2,3,4,5,7,16,20)

※括弧内の数字は該当する物質の物質No.

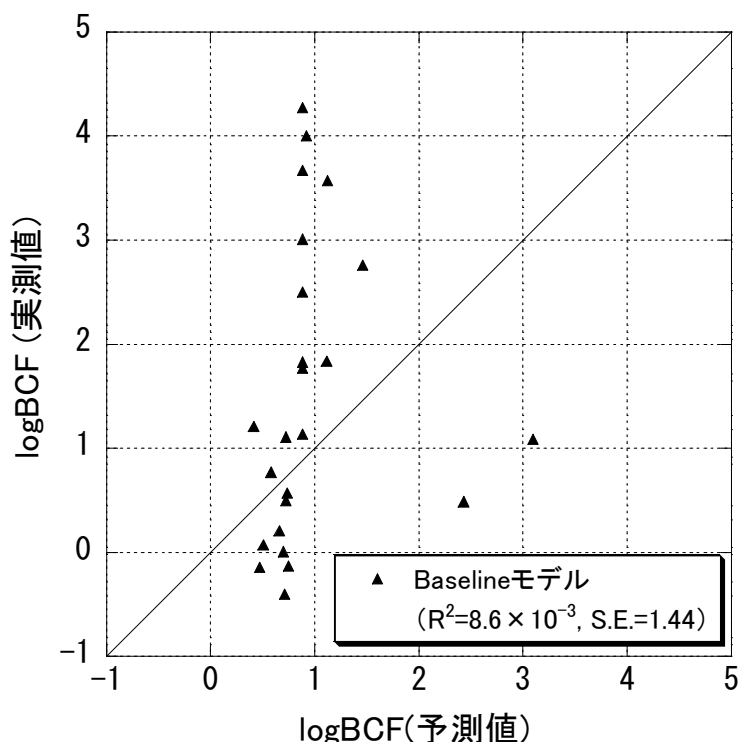


Fig.10 Baseline モデルによる生物濃縮性の予測結果
(カテゴリーⅢに該当する化審法既存化学物質 24 物質)

8. 解析に使用したデータ及びソフトウェア

8-1. 本報告書で用いた物質及び濃縮度試験データ

(1)ベースデータセット:

化審法既存点検による濃縮度試験結果が公表されている全 783 物質(平成 20 年 8 月 12 日まで)²⁾の中で、以下の条件を満たす 371 物質を解析データに使用した。

- 1) 有機低分子量かつ濃縮度試験が化合物単体で行われているもの(662 物質)
- 2) 対水溶解度が明確に測定されており、対水溶解度より低い濃度で濃縮度試験が行われたもの(417 物質)
- 3) 測定濃度が検出限界以下でなく、BCF 値が明確に測定されており、対象物質のみの濃縮性が測定されているもの(各物質の BCF 値には、最低濃度区の後半 3 週における魚 2 匹(6 点)の濃縮倍率の平均値を使用した。測定結果に【検出限界以下】の記述がある場合には、その上の濃度区のデータを解析に用いた)

(2)化審法新規化学物質のデータ

昭和 50 年度から平成 19 年度までに届け出られた化審法新規化学物質の中で、以下の条件を満たす 906 物質の濃縮度試験結果を検討に用いた。

- 1) 有機低分子量かつ濃縮度試験が化合物単体で行われているもの
- 2) 測定濃度が検出限界以下でなく、BCF 値が明確に測定されているもの(各物質の BCF 値には、最低濃度区の後半 3 週における魚 2 匹 (6 点) の濃縮倍率の平均値を使用した。測定結果に【検出限界以下】の記述がある場合には、そ

の上の濃度区のデータを解析に用いた)

(3)予測例に用いた未点検の化審法既存化学物質

濃縮度試験が未実施の第2類から第5類に属する化審法既存化学物質で、平成19年度実績における年間の製造・輸入量²⁹⁾の合計が10t以上と確認された物質のうち、化学構造が特定可能な物質を用いた。

8-2. 本報告書で使ったソフトウェア

- (1) logPow(計算値)の算出: KOWWIN ver.1.67 (US EPA)
- (2) 分子を球に入れたとき最小となる直径(Dmax)の算出:
Database Manager 4.3 ver.1.3 (Laboratory of Mathematical Chemistry)
計算条件: Conversion mode: Automated OASIS
Conformer generation: Rapid
Calculation method: AM1
- (3) pKa(計算値)の算出: ACD pKa DB ver.12.0
- (4) μ^2 (双極子モーメントの2乗)の算出:
Database Manager 4.3 ver.1.3 (Laboratory of Mathematical Chemistry)
- (5) MR(モル屈折率)、Hy_acc(水素結合性アクセプターの数)及び Hy_don(水素結合性ドナー)の数の算出:
MOE2009.10 (Chemical Computing Group Inc.)
- (6) データ解析及びグラフ描画:
Igor Pro ver.5.05 (Wave Metrics)
Kaleida Ver.3.6 (Synergy Software)
OECD QSAR Toolbox ver2.0(Laboratory of Mathematical Chemistry)
エクセル統計 2008(株式会社社会情報サービス)
- (7) 構造活性相関ソフトウェア:
BCFBAF ver.3.00 (US EPA)
濃縮性予測システム ver.1.00.0.00[CERI モデル] ((一財)化学物質評価研究機構)
Catabol ver.5.10.8[Baseline モデル] (Laboratory of Mathematical Chemistry)

9. 参考文献

- 1) OECD 原則に基づく構造活性相関モデルのバリデーション
BIOWIN5: http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/biowin5.pdf
生分解性予測システム: http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/ceri.pdf
Catabol: http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/catabol.pdf
- 2) 化学物質総合情報システム(CHRIP): <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>
- 3) カテゴリーアプローチによる生物濃縮性予測に関する報告書(カテゴリー I):
[http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/category_approach\[1\].pdf](http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/category_approach[1].pdf)
- 4) カテゴリーアプローチによる生物濃縮性予測に関する報告書(カテゴリー II-A):
[http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/category_approach\[2A\].pdf](http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/category_approach[2A].pdf)
- 5) カテゴリーアプローチによる生物濃縮性予測に関する報告書(カテゴリー II-A):

[http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/category_approach\[2B\].pdf](http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/category_approach[2B].pdf)

- 6) 古賀直文, *生体膜と膜透過*, 南江堂, 46-65(1964)
- 7) Lipinski CA., *Advanced Drug Delivery Reviews*, **23(1-3)**, 3-25(1997).
- 8) Hayton WL., *Environmental Toxicology and Chemistry*, **9(2)**, 151-157(1990).
- 9) Isaia J., *The Journal of Physiology*, **326(1)**, 297-307(1982).
- 10) 構造活性相関懇話会編, *薬物の構造活性相関 ドラッグデザインと作用機作研究への指針*, 南江堂, 365-371(1979).
- 11) 加藤隆一, *臨床薬物動態学 改訂第3版*, 南江堂, 5-8(2003).
- 12) M. CRAIG BARBER, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **22(9)**, 1963-1992 (2003).
- 13) 若林明子, *化学物質と生態毒性 改訂版*, 丸善, 193-196(2003).
- 14) Israelachvili J. N., *分子間力と表面力 第2版*, 朝倉書店, 393-400(1996).
- 15) 西尾元宏, *有機化学のための分子間力入門*, 16-22(2009).
- 16) 木下實ほか訳, *ベッカー 一般化学 上*, 300(1983).
- 17) Krämer S. D., *Pharmaceutical research*, **14(6)**, 827-832(1997).
- 18) 財団法人化学物質研究評価機構, *疎水性化合物の濃縮性に及ぼす分子の立体的かさ高さの影響について* :
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/report/mw_bcf/mw_bcf_3.pdf
- 19) Saarikoski J., *Ecotoxicol Environ Saf*, **11(2)**, 158-173(1986).
- 20) Trapp S., *Eur. Biophys. J.*, **37**, 1317-1328(2008).
- 21) Inoue Y., *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, **62**, 672-680(2012).
- 22) Martin J. W., *Environ. Tox. Chem.*, **22**, 196 (2003).
- 23) Conder, J. M., *Environ. Sci. Technol.*, **42(4)**, 995-1003(2008).
- 24) Warhurst D. C., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **52(2)**, 188(2003)
- 25) OECD Quantitative Structure-Activity Relationships [(Q)SARs] Project :
http://www.oecd.org/document/23/0,3746,en_2649_34379_33957015_1_1_1_1.00.html
- 26) REACH Implementation Projects :
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r11_en.pdf?vers=20_08_08
- 27) Dimitrov SD, *QSAR Combinatorial Sci.*, **22**, 58-68(2003)
- 28) Sakuratani Y, *J. Environ. Biol.*, **29**, 89-92(2008).
- 29) 経済産業省 HP(化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成19年度実績)結果報告(確報)) :
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html
- 30) Nishihara T, Saito S., Matsuo M., *Pharmaceutical Society of Japan*, **39**, 494-508(1993).

1. 化学物質の魚体への取り込みと排出の考え方³⁰⁾

1.1 速度論的解釈

一般的な化学物質の魚類における取り込みと排出は、基本的に受動拡散によって起こる。ここで、魚類における水中の化学物質の取り込みと排出の速度定数を K_1 、 K_2 、時間を t とおき、生物濃縮の過程をコンパートメントモデル(Fig.1 の左図)で表現すると、水中の化学物質濃度(C_w)と魚体中の化学物質濃度(C_f)は、次の速度式で表現される。

$$\frac{dC_w}{dt} = K_2 \cdot C_f - K_1 \cdot C_w \quad (1)$$

$$\frac{dC_f}{dt} = K_1 \cdot C_w - K_2 \cdot C_f \quad (2)$$

$t=0$ のとき $C_f=0$ より、(2)式を積分して整理すると、(3)式が与えられる。

$$C_f = \frac{K_1}{K_2} \cdot C_w [1 - \exp(-K_2 t)] \quad (3)$$

$t=\infty$ のとき、(4)式が成立することから、 $BCF=(C_f / C_w)$ が取り込みと排出の速度定数の比として表現されることがわかる。

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{C_f}{C_w} = BCF \quad (4)$$



Fig.1 生物濃縮過程における水-魚体中と1-オクタノール中の化学物質の平衡(模式図)

1.2 熱力学的解釈

化学物質の魚類における取り込みと排出に伴う熱力学的な変化を考えると、 $BCF=(C_f / C_w)$ は化学物質の水中における標準化学ポテンシャル(μ_w^0)と魚体における標準化学ポテンシャル(μ_f^0)の差として考えることができる(Fig.1 の左図)。

$$\mu_f^0 - \mu_w^0 = -RT \cdot \ln\left(\frac{C_f}{C_w}\right) \quad (5)$$

$$= -2.303 \cdot RT \cdot \log BCF \quad (6)$$

ここで R は気体定数、 T は絶対温度である。

2. 化学物質の生物濃縮性(logBCF)とlogPowの関係²⁹⁾

化学物質の疎水性を計る指標の一つとして用いられる1-オクタノール/水分分配係数(Pow)^{*2}は、1-オクタノール中の標準化学ポテンシャル(μ_{oct}^0)と μ_w^0 の差として考えることができ、(7)式が成り立つ(Fig.1 の右図)。

$$\mu_{\text{oct}}^0 - \mu_{\text{w}}^0 = -RT \cdot \ln \text{Pow} \quad (7)$$

$$= -2.303 \cdot RT \cdot \log \text{Pow} \quad (8)$$

よって、 $\mu_{\text{oct}}^0 \propto \mu_{\text{f}}^0$ のとき、(6)、(8)から次式が成立する。

$$\log \text{BCF} = a \cdot \log \text{Pow} - b \quad (9)$$

ここで、 a 、 b は任意の定数である。

このように化学物質の1-オクタノールにおける標準化学ポテンシャル(μ_{oct}^0)と魚体における標準化学ポテンシャル(μ_{f}^0)が近似または比例関係($\mu_{\text{oct}}^0 \propto \mu_{\text{f}}^0$)を示す場合に、 $\log \text{BCF}$ と $\log \text{Pow}$ との間に直線関係が成り立つ。 μ_{oct}^0 と μ_{f}^0 の比例関係からの逸脱は、化学物質と1-オクタノールまたは魚体の生体分子(脂肪、リン脂質など)との間における分子間相互作用(ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用、水素結合性相互作用、イオン性相互作用)の違いによって生じると考えられる。

1-オクタノールは、一般に生体分子の代替物(Surrogate)としてよく用いられるが、水素結合性相互作用、イオン性相互作用などの比較的強い(極性)相互作用に関係し得るのはアルコール基(-OH)のみであって、リン脂質に含まれるアミノ基(-NH₂、-NHR、-NRR')などの生体分子の多種多様な官能基の特性を全て記述できるわけではない。従って、水素結合性相互作用、イオン性相互作用が生物濃縮性に影響を与える物質では、 μ_{oct}^0 と μ_{f}^0 の違いが顕著となり、また、その違いの程度は個々の物質によって異なることから、 $\mu_{\text{oct}}^0 \propto \mu_{\text{f}}^0$ の関係は成立し難い。

一方、ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用などの比較的弱い(非極性)相互作用のみが生物濃縮性に影響を与える物質群では、上述のような違いは生じ難いと考えられ、 μ_{oct}^0 と μ_{f}^0 は近似または比例関係を示し、 $\log \text{Pow}$ と $\log \text{BCF}$ は直線関係を持つことが期待できる。

1. カテゴリーⅢに該当する生物濃縮性が既知の化審法既存化学物質のリスト

Table1-1 トレーニングセット(化審法既存化学物質(全 26 物質))

No.	CAS No.	分子構造	分子量	Dmax [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
1	376-06-7		714.1	17.23	4.27	-	12.10	4.92	-	0.52	-	-
2	307-55-1		614.1	17.99	4.00	-	10.16	2.98	-	0.52	-	-
3	67905-19-5		814.1	18.21	3.67	-	14.03	6.85	-	0.52	-	-
4	2058-94-8		564.1	15.56	3.57	-	9.20	2.02	-	0.52	-	-
5	2795-39-3		538.2	14.29	3.01	-	6.28	-4.69	-	-3.27	-	-
6	57-09-0		364.4	26.81	2.76	-	5.18	-	-	-	-	-
7	16517-11-6		914.1	20.64	2.50	-	15.96	8.78	-	0.52	-	-

Table1-1 トレーニングセット(化審法既存化学物質(全 26 物質)) [続き]

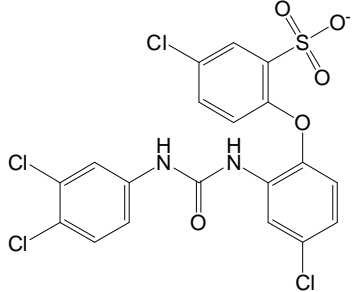
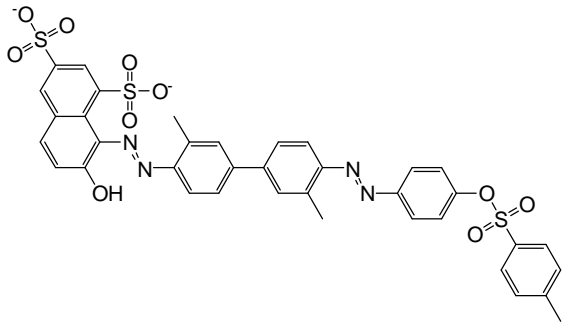
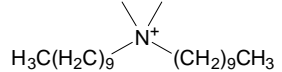
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
8	24019-05-4		522.2	15.06	1.84	1.55	3.60	-7.46	-	-1.31	-	-
9	6459-94-5		830.8	32.69	1.83	-1.12	7.86	-17.28	-	-0.67	-	-0.09
10	7173-51-5		362.1	20.71	1.81	-	6.66	-	-	-	-	-

Table1-1 トレーニングセット(化審法既存化学物質(全 26 物質)) [続き]

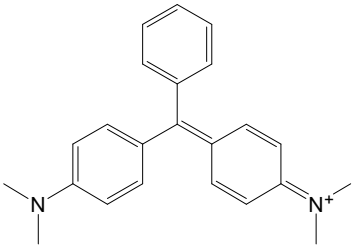
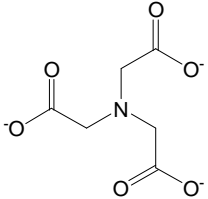
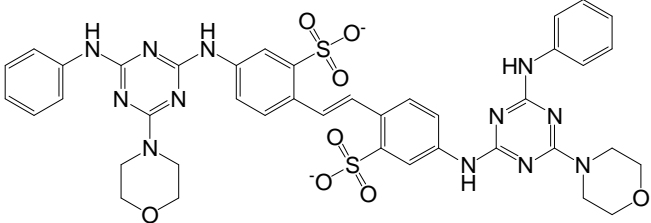
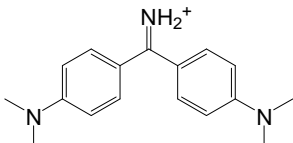
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
11	569-64-2		746.9	24.14	1.77	-0.17	3.00	-	-	-	-	-
12	139-13-9		191.1	10.09	1.21	-	-3.81	-	1.42	1.49	3.03	2.27
13	16090-02-1		924.9	26.38	1.14	-	5.95	-11.66	-	-1.16	-	-1.05
14	2465-27-2		303.8	15.78	1.11	-	0.58	-2.43	10.71	10.12	-	-

Table1-1 トレーニングセット(化審法既存化学物質(全 26 物質)) [続き]

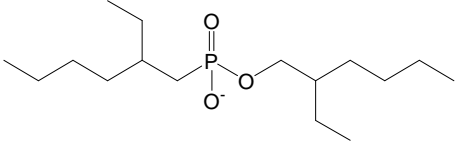
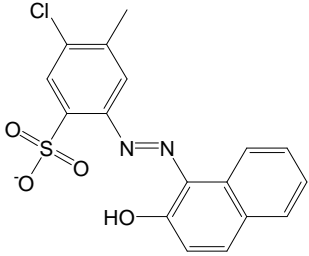
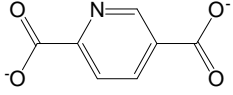
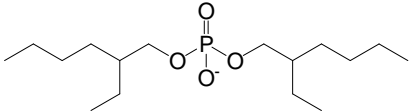
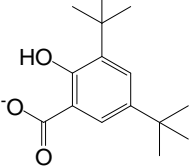
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
15	14802-03-0		306.4	19.45	1.09	-	6.09	1.34	-	2.95	-	-
16	5160-02-1		888.9	15.16	1.08	-	3.54	-5.46	-	-1.3	-	13.46
17	100-26-5		167.1	11.21	0.77	-	0.57	-7.22	2.49	3.06	5.12	5.01
18	298-07-7		322.4	20.52	0.57	2.67	6.07	-3.56	-	1.47	-	-
19	19715-19-6		250.3	11.32	0.50	-	6.06	1.70	-	3.34	-	14.66

Table1-1 トレーニングセット(化審法既存化学物質(全 26 物質)) [続き]

No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
20	335-67-1		414.1	13.74	0.49	-	6.30	-0.90	-	0.5	-	-
21	98-73-7		178.2	11.53	0.21	2.92	3.78	-0.47	4.32	4.4	-	-
22	127-20-8		165.0	7.089	0.07	-	1.68	-4.22	1.8	1.68	-	-
23	3302-10-1		158.2	10.73	0.01	-	3.34	0.44	-	4.8	-	-
24	6258-06-6		404.2	13.11	-0.13	-	1.26	-8.00	-	-1.56	-	-
25	76-03-9		163.4	7.34	-0.14	1.33	1.44	-5.84	0.53	0.09	-	-
26	66735-04-4		220.3	13.73	-0.40	3.39	4.61	0.43	-	4.74	-	-

Table1-2 トレーニングセット(アニオン性物質(全 15 物質))

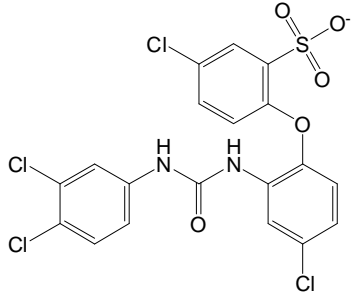
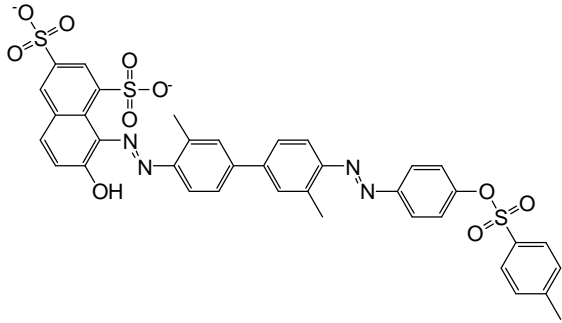
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
8	24019-05-4		522.2	15.06	1.84	1.55	3.60	-7.46	-	-1.31	-	-
9	6459-94-5		830.8	32.69	1.83	-1.12	7.86	-17.28	-	-0.67	-	-0.09

Table1-2 トレーニングセット(アニオン性物質(全 15 物質)) [続き]

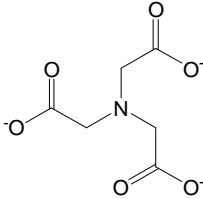
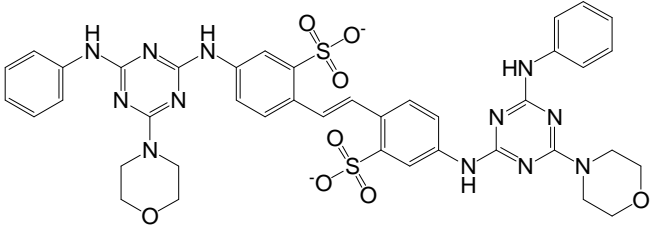
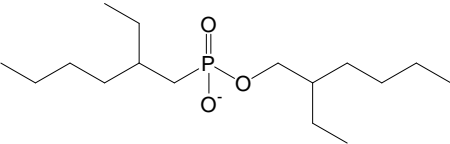
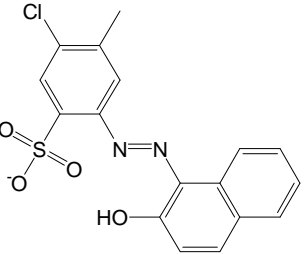
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
12	139-13-9		191.1	10.09	1.21	-	-3.81	-	1.42	1.49	3.03	2.27
13	16090-02-1		924.9	26.38	1.14	-	5.95	-11.66	-	-1.16	-	-1.05
15	14802-03-0		306.4	19.45	1.09	-	6.09	1.34	-	2.95	-	-
16	5160-02-1		888.9	15.16	1.08	-	3.54	-5.46	-	-1.3	-	13.46

Table1-2 トレーニングセット(アニオン性物質(全 15 物質)) [続き]

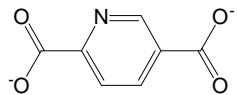
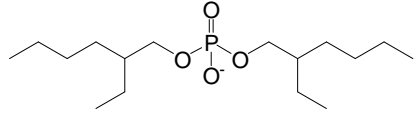
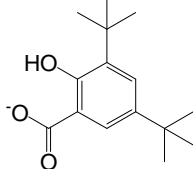
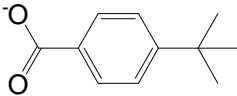
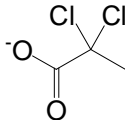
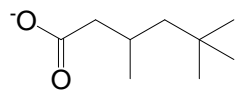
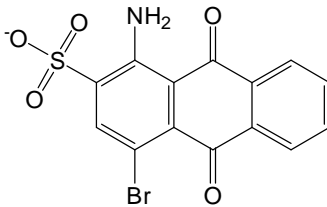
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
17	100-26-5		167.1	11.21	0.77	-	0.57	-7.22	2.49	3.06	5.12	5.01
18	298-07-7		322.4	20.52	0.57	2.67	6.07	-3.56	-	1.47	-	-
19	19715-19-6		250.3	11.32	0.50	-	6.06	1.70	-	3.34	-	14.66
21	98-73-7		178.2	11.53	0.21	2.92	3.78	-0.47	4.32	4.4	-	-
22	127-20-8		165.0	7.089	0.07	-	1.68	-4.22	1.8	1.68	-	-
23	3302-10-1		158.2	10.73	0.01	-	3.34	0.44	-	4.8	-	-
24	6258-06-6		404.2	13.11	-0.13	-	1.26	-8.00	-	-1.56	-	-

Table1-2 トレーニングセット(アニオン性物質(全 15 物質)) [続き]

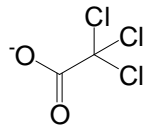
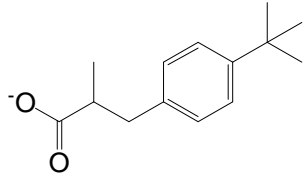
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [A]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
25	76-03-9		163.4	7.34	-0.14	1.33	1.44	-5.84	0.53	0.09	-	-
26	66735-04-4		220.3	13.73	-0.40	3.39	4.61	0.43	-	4.74	-	-

Table1-3 トレーニングセット(カチオン性物質(全 4 物質))

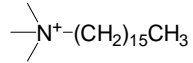
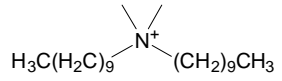
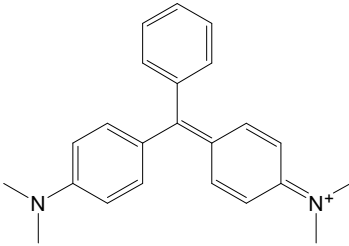
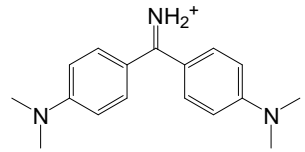
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
6	57-09-0		364.4	26.81	2.76	-	5.18	-	-	-	-	-
10	7173-51-5		362.1	20.71	1.81	-	6.66	-	-	-	-	-
11	569-64-2		746.9	24.14	1.77	-0.17	3.00	-	-	-	-	-
14	2465-27-2		303.8	15.78	1.11	-	0.58	-2.43	10.71	10.12	-	-

Table1-4 トレーニングセット(パーフルオロカルボン酸(全 6 物質))

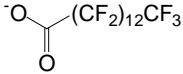
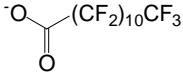
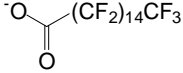
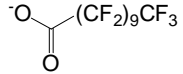
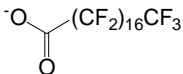
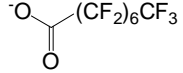
No.	CAS No.	分子構造	分子量	Dmax [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
1	376-06-7		714.1	17.23	4.27	-	12.10	4.92	-	0.52	-	-
2	307-55-1		614.1	17.99	4.00	-	10.16	2.98	-	0.52	-	-
3	67905-19-5		814.1	18.21	3.67	-	14.03	6.85	-	0.52	-	-
4	2058-94-8		564.1	15.56	3.57	-	9.20	2.02	-	0.52	-	-
7	16517-11-6		914.1	20.64	2.50	-	15.96	8.78	-	0.52	-	-
20	335-67-1		414.1	13.74	0.49	-	6.30	-0.90	-	0.5	-	-

Table1-5 トレーニングセット(パーフルオロスルホン酸(全 1 物質))

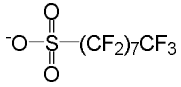
No.	CAS No.	分子構造	分子量	Dmax [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
5	2795-39-3	 <chem>[O-]S(=O)(=O)C(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)F</chem>	538.2	14.29	3.01	-	6.28	-4.69	-	-3.27	-	-

Table2 濃縮度試験におけるBCFが検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57物質)

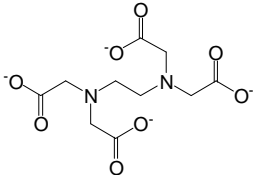
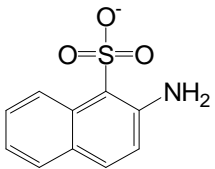
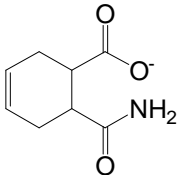
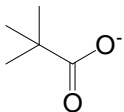
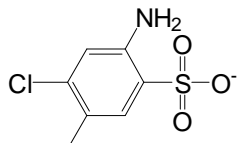
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
27	60-00-4		292.2	10.21-13.56	≤1.43	-	-3.86	-	2.00	3.30	2.69	3.74
28	81-16-3		223.2	10.29	<0.78	-0.94	-0.91	-14.72	-	-0.73	2.35	2.28
29	-		169.2	9.50	<1.04	-	0.07	-11.80	-	-0.79	-	4.32
30	75-98-9		102.1	7.07	<0.36	1.48	1.45	-1.21	5.02	4.94	-	-
31	6627-59-4		243.6	計算不能	<1.38	-	-2.68	-14.67	-	1.58	-	1.83

Table2 濃縮度試験におけるBCFが検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57物質) [続き]

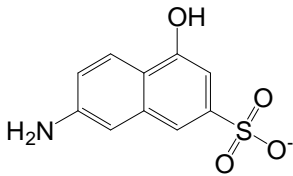
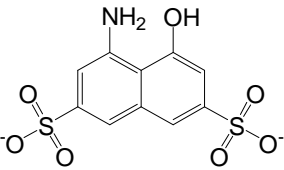
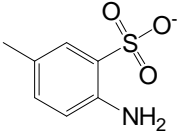
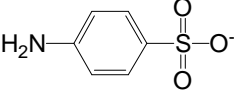
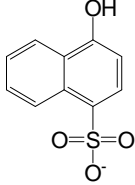
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
32	87-02-5		239.2	11.86	≤0.38	-	-1.39	-13.20	-	-0.28	-	3.87
33	5460-09-3		341.3	計算不能	≤0.46	-	-6.33	-	-	-0.95	-	-0.50
34	88-44-8		187.2	9.35	≤0.60	-	-1.53	-15.17	-	-1.35	3.11	2.88
35	121-57-3		173.2	9.83	<0.54	-2.16	-2.08	-15.53	-	-1.20	3.23	3.01
36	6099-57-6		246.2	計算不能	≤1.11	-	-2.26	-9.35	-	0.73	8.20	8.95

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

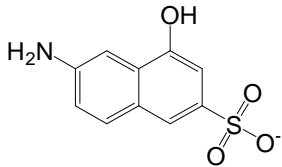
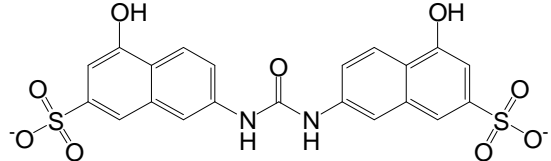
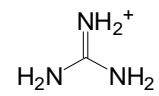
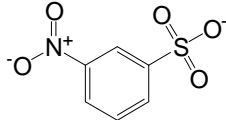
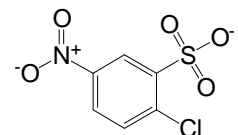
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
37	90-51-7		239.2	12.03	≤0.85	-	-1.39	-	-	-0.20	4.13	3.96
38	20324-87-2		548.5	計算不能	<0.26	-	-2.32	-	-	-0.17	-	0.43
39	113-00-8		95.5	計算不能	≤-1.00	-	-6.13	-6.13	-	-1.88	14.38	13.27
40	127-68-4		225.2	計算不能	≤0.70	-	-3.13	-12.04	-	-1.21	-	-
41	946-30-5		259.6	計算不能	≤0.48	-	-2.49	-11.92	-	-1.73	-	-

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

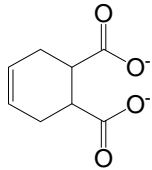
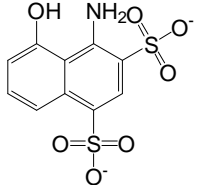
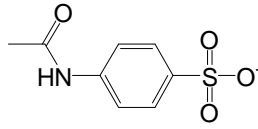
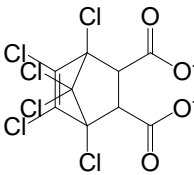
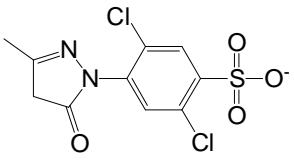
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
42	88-98-2		170.2	8.70	≤0.30	0.37	0.74	-5.28	3.95	3.99	5.81	5.94
43	52789-62-5		341.3	計算不能	<0.90	-	-6.33	-	-	-0.42	-	0.83
44	6034-54-4		237.2	計算不能	<0.58	-	-3.85	-23.15	-	-3.40	-	-0.50
45	115-28-6		388.8	10.29	<0.32	3.88	3.14	-6.96	-	1.26	-	3.30
46	84-57-1		323.2	13.43	<1.51	-	0.69	-11.77	-	1.41	-	1.53

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

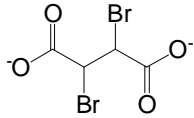
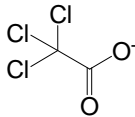
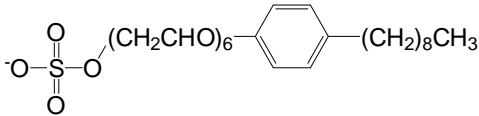
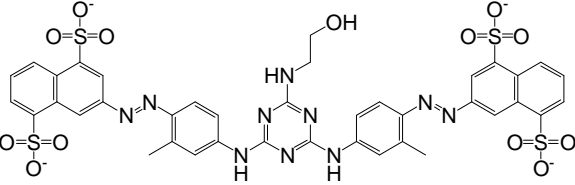
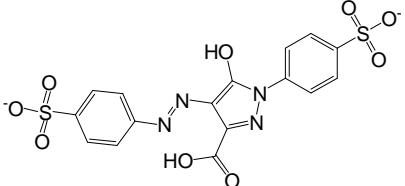
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
47	526-78-3		275.9	8.96	<0.48	-	-0.21	-11.22	1.42	1.80	2.97	3.08
48	21348-16-3		364.8	計算不能	<0.48	-	1.33	-5.84	0.53	0.09	-	-
49	9014-90-8		586.7	計算不能	<2.18	0.02	1.13	-11.26	-	-3.58	-	-
50	50925-42-3		1066.9	計算不能	<0.74	-	1.14	-	-	-0.48	-	-0.47
51	1934-21-0		512.4	計算不能	<0.48	-	-2.59	-	-	-1.37	-	-1.19

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

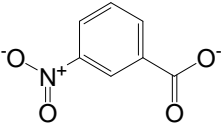
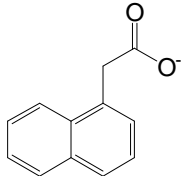
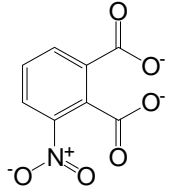
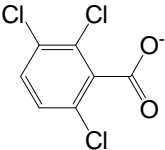
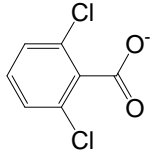
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
52	121-92-6		167.1	9.86	<0.85	1.83	1.69	-2.41	3.46	3.48	-	-
53	86-87-3		186	9.72	<0.23	-	2.60	-0.86	4.24	4.30	-	-
54	603-11-2		211	10.36	<0.59	0.75	0.89	-8.51	1.91	1.90	4.23	4.38
55	50-31-7		225	9.48	<0.54	-	2.71	-3.69	1.30	1.25	-	-
56	50-30-6		191	9.18	<0.26	2.23	2.06	-3.78	1.69	1.69	-	-

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

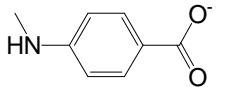
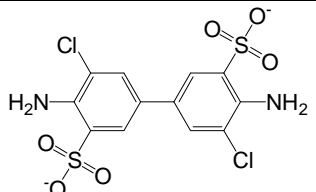
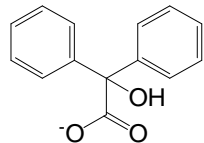
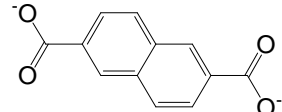
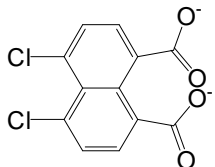
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
57	10541-83-0		151	10.94	<0.38	1.01	1.50	-7.13	2.22	2.19	5.04	4.90
58	123251-96-7		413	14.25	<0.20	-2.51	-0.89	-	-	-3.57	-	-2.37
59	76-93-7		228	11.22	<0.26	2.30	2.24	-2.35	3.05	3.34	-	14.38
60	1141-38-4		216	13.17	<0.77	-	2.93	-4.26	-	3.69	-	4.52
61	7267-11-0		285	11.10	<0.08	-	4.22	-5.37	-	1.84	-	3.97

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

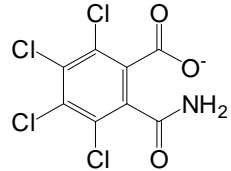
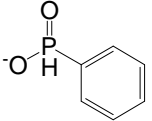
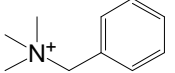
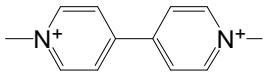
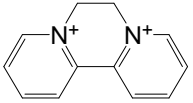
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
62	56113-42-9		303	10.48	<0.49	-1.68	1.36	-19.17	-	-3.44	-	1.35
63	1779-48-2		142	9.03	<0.30	-	0.04	-6.01	-	1.65	-	-
64	56-93-9		186	11.36	<0.18	-2.80	-2.47	-	-	-	-	-
65	1910-42-5		257	13.62	<0.28	-	-2.71	-	-	-	-	-
66	85-00-7		344	11.28	<0.76	-3.55	-2.82	-	-	-	-	-

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

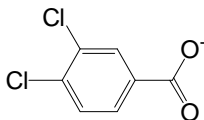
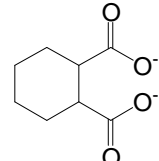
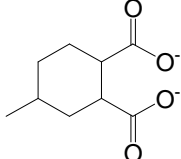
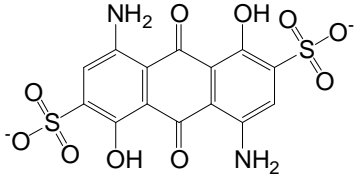
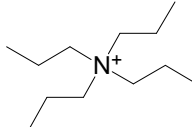
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
67	51-44-5		191	9.78	<0.36	3.46	3.16	-0.54	3.70	3.60	-	-
68	610-09-3		172	9.50	<0.30	1.01	0.95	-4.29	4.18	4.18	5.93	6.05
69	57567-84-7		186	9.91	<0.38	-	1.37	-4.13	-	4.28	-	5.62
70	2861-02-1		474	計算不能	<-0.05	-	-3.08	-21.13	-	-1.67	-	-0.98
71	1941-30-6		266	11.42	<0.45	-	-0.25	-	-	-	-	-

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

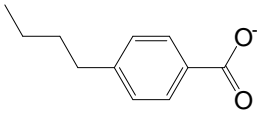
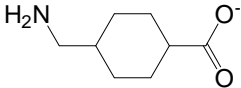
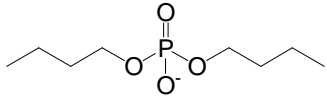
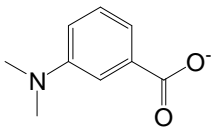
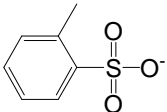
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
72	20651-71-2		178	13.89	<1.38	-	3.89	0.55	-	4.36	-	-
73	1197-18-8		157	11.07	<1.51	-	-1.90	-5.30	4.30	4.65	10.60	10.27
74	107-66-4		210	13.91	≤0.84	-	2.29	-3.69	1.72	1.53	-	-
75	99-64-9		165	10.87	<0.53	0.22	2.05	-6.79	3.29	3.36	5.10	5.20
76	15046-75-0		194	計算不能	<0.36	-	-2.40	-10.63	-	-0.53	-	-

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

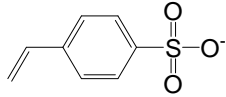
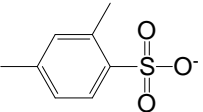
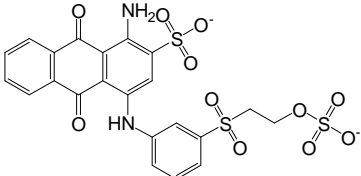
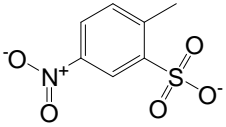
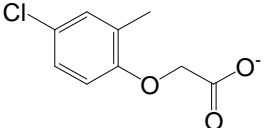
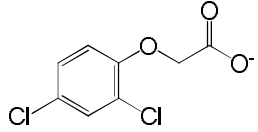
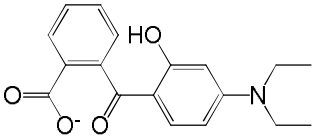
No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
77	2695-37-6		206	計算不能	<0.61	-	-2.05	-10.31	-	-0.56	-	-
78	827-21-4		208	計算不能	<0.36	-	-1.86	-9.92	-	-0.36	-	-
79	2580-78-1		627	計算不能	<1.11	-	-1.85	-22.30	-	-3.85	-	-1.20
80	121-03-9		217	10.38	<0.61	-	-0.80	-9.64	-	-1.14	-	-
81	94-74-6		201	10.61	<0.93	2.86	2.52	-1.56	3.28	3.14	-	-

Table2 濃縮度試験における BCF が検出限界以下のカテゴリーⅢに該当する既存化学物質(57 物質) [続き]

No.	CAS No.	分子構造	分子量	D _{max} [Å]	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow (計算値) [-]	logD (計算値) [-]	pKa1 (実測値) [-]	pKa1 (計算値) [-]	pKa2 (実測値) [-]	pKa2 (計算値) [-]
82	94-75-7		221	10.96	<1.00	2.81	2.62	-1.99	2.90	2.98	-	-
83	5809-23-4		313	14.51	<0.70	-	3.79	-0.86	-	3.27	-	7.88

用語集：

【BCFBFAFver.3.00】

アメリカの EPA で使用されているモデルで、以前開発された BCFWIN の改良版のプログラム。予測対象物質をイオン性と非イオン性に分類し、 $\log\text{Pow}$ - $\log\text{BCF}$ の相関式から生物濃縮係数 (BCF) を予測する。 $\log\text{Pow}$ の算出には KOWWIN を使用する。また、化学物質の魚類における生体内反応速度の予測や生物蓄積係数(BAF)を予測することも可能である。

【CERI モデル ver.2.18】

(財)化学物評価研究機構によって開発されたモデル。予測対象物質を分子構造によって予測困難物質、定性予測を行う物質、 $\log\text{Pow}$ - $\log\text{BCF}$ の相関式を用いて予測する物質に分類し、BCF の予測を行う。 $\log\text{Pow}$ の算出には ClogP を使用する。

【Baseline Model ver.5.100】

ブルガリアにある Prof. Assen Zlatarov 大学の Dimitrov らによって提唱されたモデル。このモデルでは、 $\log\text{Pow}$ で表される受動拡散の式から $\log\text{BCFmax}$ を算出し、この値から物質の代謝性、分子サイズ、解離性などで表される Mitigation Factor を引くことによって BCF の予測を行う。物質の代謝性は、論文等で公表されている Rat の代謝情報をデータベース化したシミュレータより求める。分子サイズは、自動生成されるいくつかの分子配座を初期構造とし、半経験的量子化学計算を用いて計算される最安定構造から算出する。量子化学計算には MOPAC、 $\log\text{Pow}$ の算出には KOWWIN を使用する。