

構造活性相関の行政利用を 目指すNITEの取り組みについて

独立行政法人 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 横田 英樹

発表内容

1. 構造活性相関とは
2. 構造活性相関の行政利用に関する国際動向
3. 構造活性相関の行政利用に関するNITEの取り組み

1. 構造活性相関とは

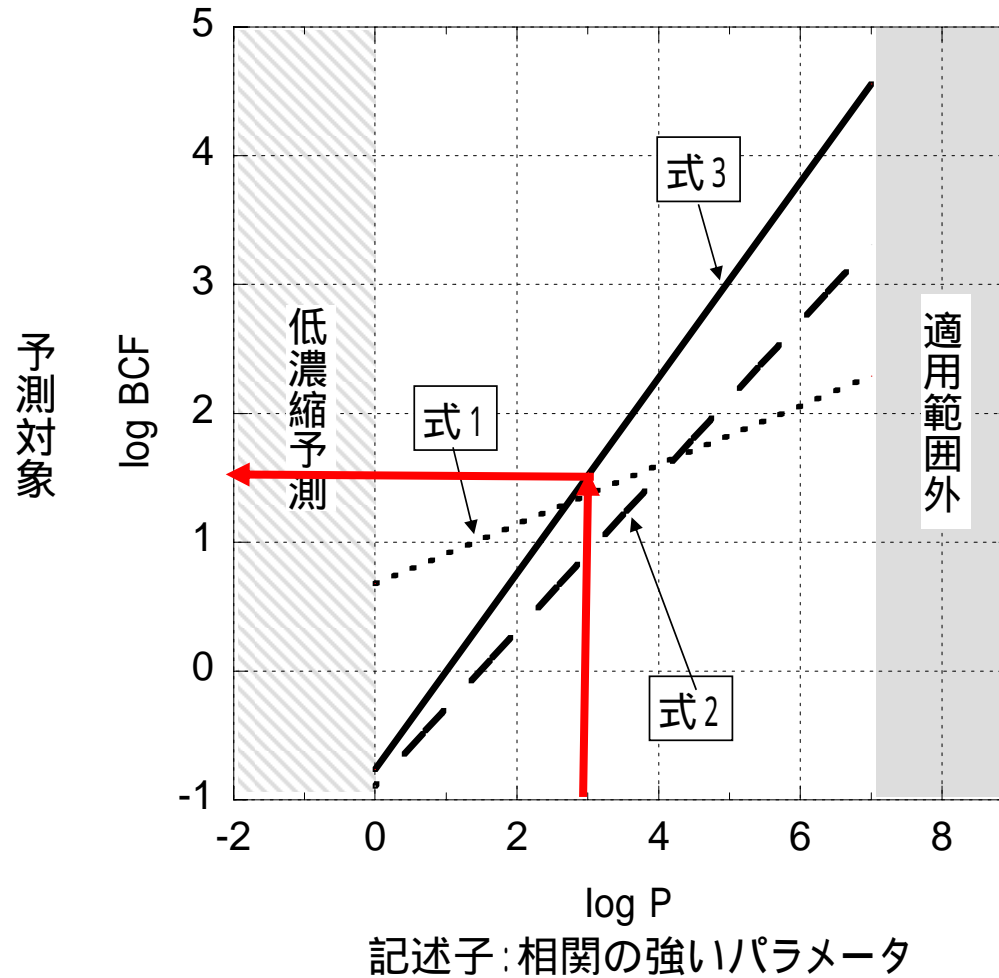
構造活性相関とは

物質の化学構造上の特徴又は(物理化学定数)と生物学的な活性(例えば、分解性、蓄積性、各種毒性エンドポイントなど)の相関関係を指す。

既に有害性試験が実施された化学物質の化学構造と試験データを用いて、これらの相関関係を明らかにする(構造活性相関モデルを作成する)ことにより、試験が行われていない化学物質の有害性を化学構造から予測することが可能となる。

- ・ 記述子とトレーニングセット
- ・ 予測手法とエンドポイント

構造活性相関(例)



2 . 構造活性相関の行政利用に 関する国際動向

米国環境保護局 (US EPA)

現状では、**米国のみがTSCAにおいて生態毒性評価の判断材料として、ECOSAR* (生態毒性予測ソフト)を行政的に利用している。**

米国に於ける(Q)SAR行政利用の特徴

EPAは、ECOSARを含む一連の(Q)SARソフトウェアを開発し、米国シラキューズ社にシステム化を依頼し、無償でグローバルに公開している。

ECOSAR開発に用いられたトレーニングセット・データは、非公開のデータが含まれているため、これらのデータを同一傾向の物質群に分類し(Chemical Class)、各クラス毎に相関式を作成し、相関式のみを公開している。(元データは非公開)

TSCA審査における姿勢

審査工程に於ける(Q)SAR予測値は、あくまで判断要素の一つであり、類似物質のデータ、物理化学性状、ヒト有害性の知見等を合わせて総合的に判断している。

* <http://www.epa.gov/oppt/newchemicals/tools/21ecosar.html>

US EPA以外の事例

カナダ:

DSL (カナダの既存化学物質リスト: 23,000物質) について、その有害性を評価し、カテゴリー化する過程で各種(Q)SARソフトを使っている。 (カナダ環境省、厚生省で協力)

有害性カテゴリー化の結果*は公表されている。

*厚生省(http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/contaminants/existsub/index_e.html)

環境省 (<http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/overview/cfm>)

デンマーク:

46,707物質 (EINECS) について、その物理化学性状、生態毒性、環境運命、ヒト有害性について、約60種の(Q)SARソフトを駆使して評価。 そのうち、20,624物質が、経口急性毒性、皮膚感作性、変異原性、発ガン性、生態系に対する危険性のいずれかの観点から要注意物質であった。

これらの結果は、“Advisory List*”として公開している。

*<http://glwww.mst.dk/homepage/>

これらの2つの事例は、(Q)SARの行政利用の一環ではあるが、審査工程で使っているわけではない。

EU REACH

REACHの概要

2007年6月1日施行

新規化学物質の有害性評価はもとより、既存化学物質の有害性評価も製造・輸入事業者の責任。

物質の安全性評価は、リスクベースで行う。

製品に使われた化学物質の暴露も評価対象。

有害性の評価にあたっては、「十分確証された(Q)SARによる予測データ」は、認める。

EUで統一的な化学物質管理を行うために新たに「欧州化学物質管理庁」を創設し、フィンランドにおく。

このような枠組みの中で、(Q)SARによる予測結果で化学物質の有害性を最終判断出来るのか？ という深刻な疑問！！

(Q)SARの予測結果の妥当性を如何に検証すべきか？

解決策:(Q)SARの予測結果を体系的なカテゴリーアプローチ(類似物質データとの系統的かつ詳細な対比)の結果と対比することにより確証

Application Toolboxの開発!!

日本

(Q)SAR行政利用開発

生分解性・生物濃縮性 (NITE)

Ames試験 (国立医薬品食品衛生研究所)

化学物質審議会における審査参考資料

生分解性・生物濃縮性 (NITE)

Ames試験 (国立医薬品食品衛生研究所)

既存点検の優先順位付け

生分解性・生物濃縮性 (NITE)

OECD Application Toolbox (A T B)

データベース、(Q)SARシステム等を統合的かつ有機的に連携できるプラットフォーム・システムを構築し、各種エンドポイントのデータや(Q)SARの予測結果を自在に引き出し、専門家の前に提示するシステム。

市販のデータベースや(Q)SARシステムは、外付けにする。

類似物質検索を行い、系統的かつ体系的にカテゴリーアプローチが可能なシステムとする。

現在、試作版が完成し、OECD専門家会合のメンバー、各国行政当局の関係者に公開し、評価を求めている。

各国の協力：EUの各国、米国EPA、日本などの化学物質管理当局は、その所有しているデータ、(Q)SARなどを無償提供している。(注：日本からは、すでに公開している分解性、蓄積性のデータ“化審法の既存化学物質安全性点検データ集”が、取り込まれる。)

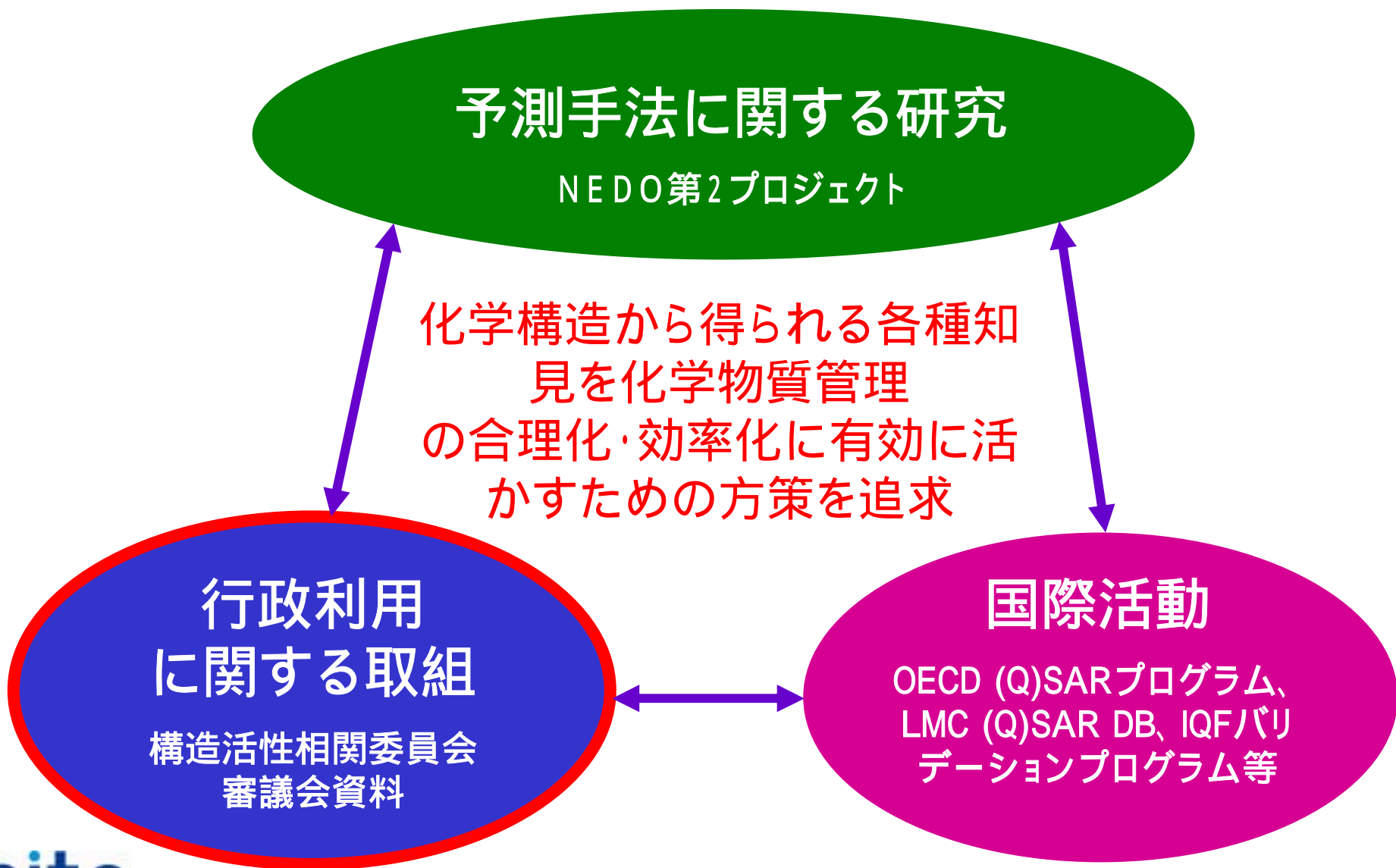
2008年3月を目途に、試作版を産業界にも一般公開。

本格版は、2008年から開発。2011年完成の予定。

OECDの狙い：ATBを各国の協力のもとにde facto化。

3 . 構造活性相関の行政利用に 関するNITEの取り組み

NITE構造活性相関グループの活動



NEDO2プロ [分蓄の(Q)SAR開発]

実施期間: 2000-2006年

プロジェクトリーダー
大阪大学 西原力 教授

(財)化学物質評価研究機構

既存化学物質の生分解性・生物濃縮性試験の実施

生分解性・生物濃縮性予測システムの開発

共同研究

大阪大学

改良に反映

N I T E

新規化学物質の試験データ解析
新規化学物質による生分解性・生物濃縮性予測システムの検証

加水分解予測システムの開発

共同研究

山口大学

行政利用に関する取組

NITE構造活性相関委員会の目的と概要

化学物質管理における構造活性相関の活用方法の検討

未点検既存化学物質の分解性・蓄積性予測

構造活性相関モデルのバリデーションと選定

構造活性相関を用いた分解性・蓄積性予測プロトコルの
作成

構造活性相関による未点検既存化学物質の分解性・蓄
積性予測と試験実施の優先度・方針案の作成

モデルのバリデーションと選定

- OECDバリデーション原則に基づき、バリデーションを実施
- 各モデルについてバリデーション報告書を作成 (NITE HP*で公開中)
- スクリーニング評価に用いるモデルとして選定

分解性

CATABOL (ブルガス大)、CERIモデル (CERI)、BIOWIN5 (US EPA)

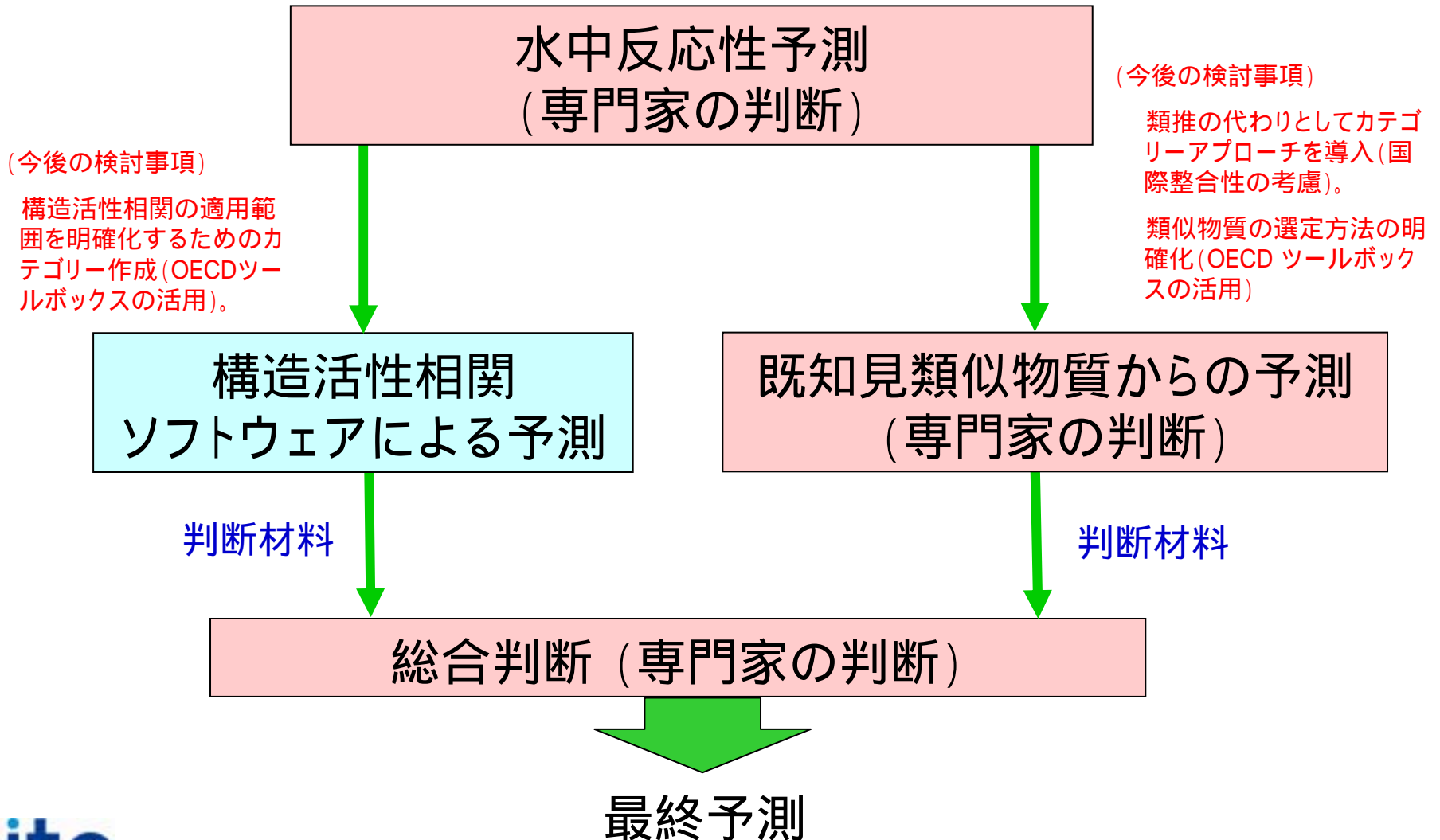
分配係数

CLOGP (BIOBYTE)、KOWWIN (US EPA)

蓄積性

Baseline Model (ブルガス大)、CERIモデル (CERI)、BCFWIN (US EPA)

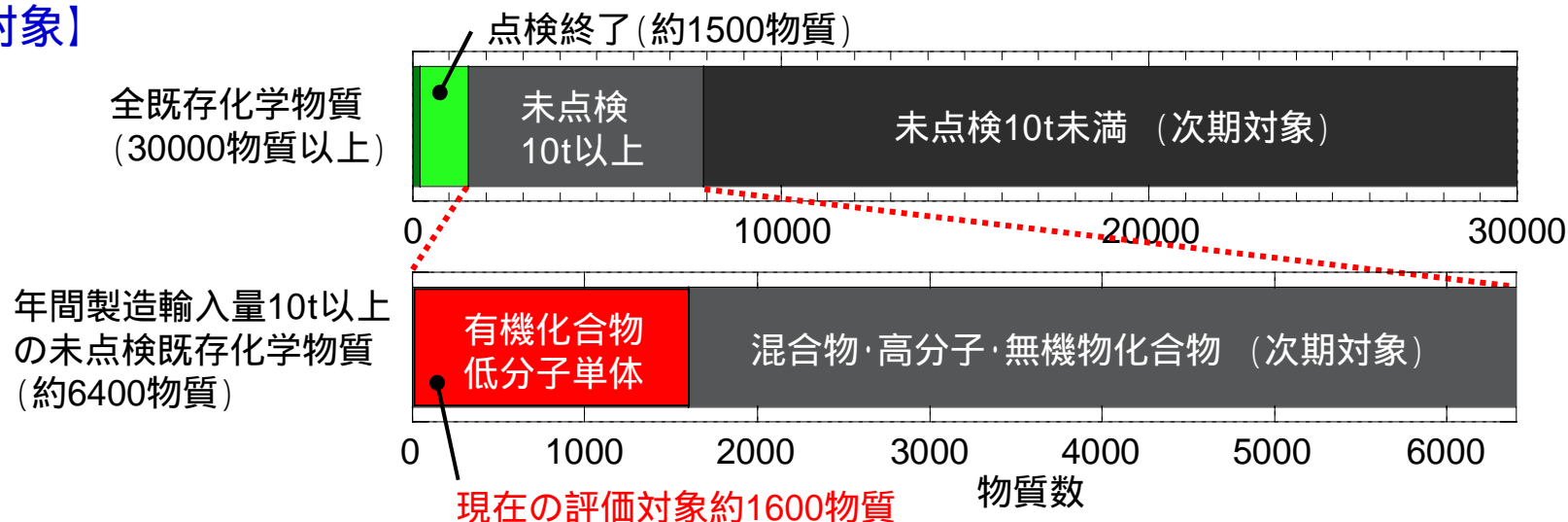
構造活性相関委員会における 分解性・蓄積性の予測方法



未点検既存化学物質の分解性・蓄積性の予測

【目的】 多量に存在する未点検既存化学物質の分解性・蓄積性を構造活性相関の活用により迅速に予測し、実測試験の優先順位付け等、種々の化学物質管理活動に役立てる。

【評価対象】



【考え方】 構造活性相関を活用した化学物質の判定は、ある信頼性を伴う、特定の基準に従った分類と考える。それぞれの分類結果を次の段階において有効に活用するためには、その基準と信頼性を明確にする。

【評価プロセス】 コンピュータ予測を主体としたスクリーニング

専門家の総合判断による個別物質予測

未点検既存化学物質の試験優先度の判定プロセス

平成13年度実績年間製造輸入量10t以上の単体の有機低分子量化合物

1598物質

スクリーニング

複数の構造活性相関ソフトウェアを用いたバッテリーアプローチにより確率を算出

難分解性かつ高蓄積となる確率が高い物質

質

分解性蓄積性予測

専門家の総合判断により、分解性、蓄積性を個別物質毎に予測。

分解性の判定結果により、3つのグループに大別し、優先順位付けを行う。

濃縮度試験が推奨される物質群

親物質の残留は予測されるが、変化物は残留しないことが予測されるため、分解度試験をスキップすることが効率的と思われる物質群。

蓄積性予測の高い順に、濃縮度試験実施のための優先順位付けを行う。

16物質

分解度試験が推奨される物質群

変化物が残留することが予測されるため、分解度試験で変化物を特定することが必要と思われる物質群、又は、分解性の予測が困難なため分解度試験を実施することが必要と思われる物質群。

蓄積性予測の高い順(残留が予測される変化物についても考慮)に、分解度試験実施のための優先順位付けを行う。

4物質

優先度が低い物質群

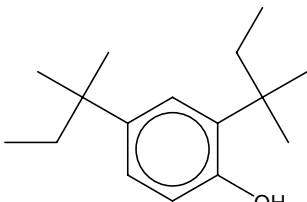
難分解性となる可能性が比較的低いため試験実施の優先順位が低いと思われる物質群。

製造輸入量や(Q)SAR開発の観点から分解度試験実施のための優先順位付けを行う。

1物質

構造活性相関による分解性・蓄積性予測報告書

1. 要約

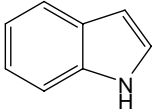
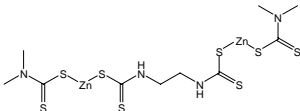
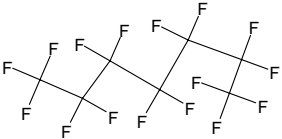
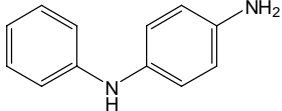
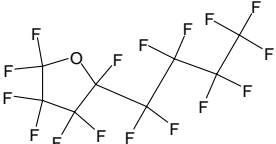
評価番号	20
官報番号	3-526
CAS番号	120-95-6
物質名	2,4-Di-tert-pentylphenol
分子量	234.4
化学構造	
製造輸入量	
用途	
その他の規制	

沸点	311.0 (MPBPWIN)	
融点	89.0 (MPBPWIN)	
対水溶解度	3.1126 mg/l (WATERNT)	
Deff	8.07 (OASIS BASIC)	
Dmax	13.36 (OASIS BASIC)	
分配係数	STARLIST実測値	なし
	CLOGP予測値	6.08
	KOWWIN予測値	6.31

総合評価: 親物質残留性となる可能性が非常に高い			
構造活性相関と類推の結果が適合			
備考: 平成17年12月22日に分解性の判定結果[難分解性(残留変化物なし)]が公表された。			
構造活性相関ソフトウェアによる予測			類推 (専門家判断)
BOD分解度が60%未満となる確率: 0.98			親物質残留性の類似物質が多数
CATABOL	CERIモデル	BIOWIN5	
予測結果: 難分解性	予測結果: 難分解性	予測結果: 難分解性	
BOD: 1.3%		予測値: 0.34	
適用範囲評価:	適用範囲評価:	適用範囲評価:	
非生物学的反応、菌体外酵素反応に関する所見 (専門家判断)			
反応性部位なし			

総合評価: 濃縮倍率1000倍以上となる可能性が若干ある			
構造活性相関と類推のどちらの結果を優先すべきか、現状のデータからは明確化できず、両者の中間の評価とする。			
備考: 濃縮度に対する代謝の影響を明確にするため試験実施が望まれる。			
構造活性相関ソフトウェアによる予測			類推 (専門家判断)
濃縮倍率1000倍以上となる確率: 0.69			濃縮倍率100倍以上1000倍未満に類似物質が分布
Baseline Model	CERIモデル	BCFWIN	
予測濃縮倍率: 216倍	予測濃縮倍率: 7258倍	予測濃縮倍率: 5150倍	類似物質の数が多くばらばらしているが、最類似物質の結果を重視した。
適用範囲評価:	適用範囲評価:	適用範囲評価:	
代謝の影響により、濃縮倍率が小さく予測される。			

化学物質審議会における審査参考資料

K番号	構造式	分子量 Deff ^{*1} Dmax ^{*2} 対水溶解度 ^{*3}	分解性				
			分解性判定(事務局案) と実測試験結果	(Q)SAR予測			
				BIOWIN5 ^{*4}	BIOWIN6 ^{*5}	CERIモデル ^{*6}	CATABOL ^{*7}
1753		分子量: 117 Deff: 7.0 Dmax: 8.8 対水溶解度: 561.5 mg/l	良分解性 BOD: 91%(89,92,92) HPLC: 100%(100,100,100) TOC: 98%(96,99,98)	難分解性 予測値: 0.41 ピロール環に相当する記述子が無い。	難分解性 予測値: 0.47 ピロール環に相当する記述子が無い。	良分解性 ベンゼン環を含む2環/縮合環	難分解性 BOD: 4% 親物質残留率: 59% 適用範囲外部分構造あり
863		分子量: 582 Deff: 算出不能 Dmax: 算出不能 対水溶解度: 1.0E+6 mg/l	難分解性 BOD: 0%(-15,-21,-13)	難分解性 予測値: -0.92	難分解性 予測値: 0.00	予測不能 金属化合物は予測対象外。	難分解性 BOD: 14% 親物質残留率: 0% 適用範囲外部分構造あり
1429		分子量: 388 Deff: 6.1 Dmax: 12.9 対水溶解度: 8.9E-5 mg/l	難分解性 BOD: 6%(3,8) GC: 0%(-3,2)	難分解性 予測値: 0.17	難分解性 予測値: 0.00	難分解性 脂肪族鎖状/ハロゲン化物	難分解性 BOD: 0% 親物質残留率: 100% 適用範囲内
1444		分子量: 184 Deff: 7.1 Dmax: 12.7 対水溶解度: 700.9 mg/l	難分解性 BOD: 0%(-5,-4,-4) HPLC: 100%(100,100,100)	難分解性 予測値: -0.08	難分解性 予測値: 0.02	難分解性 ベンゼン環(2個)	難分解性 BOD: 0% 親物質残留率: 99% 適用範囲内
1646		分子量: 416 Deff: 7.2 Dmax: 12.1 対水溶解度: 1.6E-4 mg/l	難分解性 BOD: 0%(-5,-4) GC-MS: 0%(-2,1)	難分解性 予測値: 0.23	難分解性 予測値: 0.00	難分解性 環エーテル	難分解性 BOD: 0% 親物質残留率: 100% 適用範囲外部分構造あり

平成18年度の審議会報告の総括

表. 新規及び既存化学物質合計192物質(平成18年度)に対する4つの分解性(Q)SARの予測結果

		BIOWIN5	BIOWIN6	CERIモデル	CATABOL
正解予測 物質数	予測:難分解、実測:難分解	145	152	126	154
	予測:良分解、実測:良分解	15	13	8	9
失敗予測 物質数	予測:難分解、実測:良分解	7	9	8	14
	予測:良分解、実測:難分解	25	18	10	15
予測不能物質数		0	0	40	0
的中率(正解物質数/予測物質数)		83% (160/192)	86% (165/192)	88% (124/152)	85% (163/192)
特定率(正解物質数/全物質数)		83% (160/192)	86% (165/192)	70% (134/192)	85% (163/192)

表. 新規及び既存化学物質合計161物質(平成18年度)に対する3つの蓄積性(Q)SARの予測結果

		BCFWIN	CERIモデル	Baseline Model
正解予測 物質数	予測:高濃縮、実測:高濃縮	1	0	0
	予測:低濃縮、実測:低濃縮	141	100	126
失敗予測 物質数	予測:高濃縮、実測:低濃縮	10	2	2
	予測:低濃縮、実測:高濃縮	9	8	5
予測不能物質数		0	51	28
的中率(正解物質数/予測物質数)		88% (142/161)	91% (142/100)	95% (126/133)
特定率(正解物質数/全物質数)		88% (142/161)	62% (100/161)	78% (126/161)

まとめ

- 生分解性・生物濃縮性予測システムの検証等 (NEDO2プロ)
- 未点検既存化学物質の生分解性・生物濃縮性の予測
 - 生分解性等予測モデルのバリデーションの実施及び公表
 - 生分解性・生物濃縮性を(Q)SARにより予測(約1600物質)
 - 難分解かつ高蓄積となる確率が高い物質を選定(59物質)
 - 構造活性相関による予測報告書の作成(17物質)
- 化学物質審議会において(Q)SAR予測結果を提出
 - 生分解性192物質、生物濃縮性161物質
- 国際活動
 - OECDの(Q)SAR専門家会合への参加・協力(バリデーション原則策定、ガイダンスドキュメント作成、(Q)SARアプリケーション・ツールボックス開発)

今後の予定

- ・ 構造活性相関を活用した化学物質安全性審査スキーム案の検討。
- ・ OECD (Q)SARアプリケーションツールボックスの開発協力及び活用方法の検討。
- ・ 生分解性・生物濃縮性のカテゴリーアプローチによる評価方法の確立。
- ・ 構造活性相関による分解性・蓄積性予測報告書の作成と公開(約100物質)。