

化審法における 分解性・蓄積性QSARの活用

2014年3月10日

(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

池永 裕

目次

1. 分解性におけるQSARの活用
2. 蓄積性におけるQSARの活用
3. 今後の検討予定
4. その他



1. 分解性におけるQSARの活用

NITEのQSARチームで行っている 分解性の審査支援業務

A. 審議対象物質の審査参考資料の作成

- 分解性QSARソフトウェアを用いて、審議対象物質の予測を行い、その予測結果を審査参考資料として化審法の審議会に提出

B. 類推による分解性評価の妥当性の確認

- 類推を用いた新規化学物質の届出（相談案件）や既存化学物質の安全性評価に対し、QSAR予測結果に基づき、届け出られた類推の妥当性について検証し、その結果を化審法の審議会に報告

A. 審議対象物質の審査参考資料の作成 (既存化学物質の審査参考資料の例)

- ✓ 実測試験と予測結果との比較から、QSARモデルの予測精度について検証

表1 既存化学物質の分解性QSARの予測例*1

構造式	分解性			
	分解性判定(事務局案)と実測試験結果	(Q)SAR予測		
		BIOWIN5*2	BIOWIN6*3	CATABOL*4
	難分解性 BOD: 12%(13,12) GC: 0%(1,-1,)	難分解性 予測値: 0.15	難分解性 予測値: 0.00	難分解性 BOD: 0.0% 親物質残留率: 99.9% 適用範囲外部分構造あり
	難分解性 BOD: 0%(-2,-4,-4) HPLC: 0%(-1,1,0) DOC: 0%(-3,-2,-3)	難分解性 予測値: 0.43	難分解性 予測値: 0.41	難分解性 BOD: 1.5% 親物質残留率: 77.7% 適用範囲外部分構造あり

*1 平成25年7月に開催された3省合同化学物質審議会の参考資料から抜粋

*2 BIOWIN (v4.10)を使用。予測値が0.5以上で良分解性予測となる。

*3 BIOWIN (v4.10)を使用。予測値(0~1の範囲)が0.5以上で良分解性予測となる。

*4 CATALOGIC (v5.11.5)を使用。

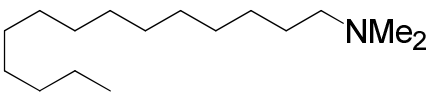
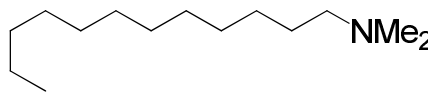
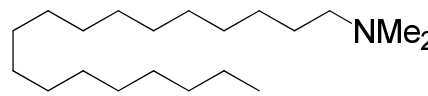
B. 類推による分解性評価の妥当性の確認①

(N, N-ジメチルテトラデカン-1-イルアミンの良分解類推の例*5)

評価対象物質を2つの類似物質から類推

→この類推の妥当性は??

- ✓ 過去に審議済みの他の類似物質(既存化学物質、新規化学物質)でも同様の傾向が得られているのか?
- ✓ 分解性QSARの予測結果もこの類推を支持するのか?

区分	評価対象化学物質	安全性既知の類似物質 1	安全性既知の類似物質 2
CAS番号	112-75-4	112-18-5	124-28-7
官報公示 整理番号	2-176	2-176	2-176, 2-185
構造式			
分解性	-	良分解性 (平成11年9月22日判定) 分解度試験(標準法:28日間) BOD: 74% (74, 62, 87) GC: 100% (100, 100, 100)	良分解性 (平成元年5月17日判定) 分解度試験(標準法:28日間) BOD: 56% (51, 72, 46) TOC: 94% (99, 94, 90) GC: 100% (100, 100, 100)

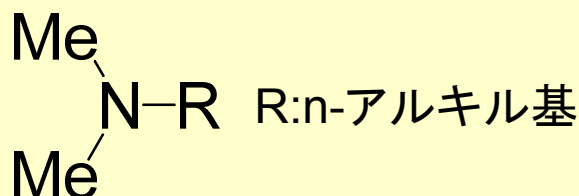
B. 類推による分解性評価の妥当性の確認②

(N, N-ジメチルテトラデカン-1-イルアミンの良分解類推の例)

✓ 過去に審議済みの他の類似物質(既存化学物質、新規化学物質)でも同様の傾向が得られているのか?

➤ NITEが保有している過去に分解性が審議済みの物質のデータベースから類似物質を検索(既存: 1,565物質、新規: 2,549物質)

➤ 次の分子構造を持つ物質は、全て良分解性(既存: 4物質、新規: 1物質)と判定されている。



B. 類推による分解性評価の妥当性の確認③

(N, N-ジメチルテトラデカン-1-イルアミンの良分解類推の例)

✓ 分解性QSARの予測結果も良分解なのか？

➤ 評価対象物質及び類似物質は、3つの分解性QSARで全て「良分解」と予測されている。

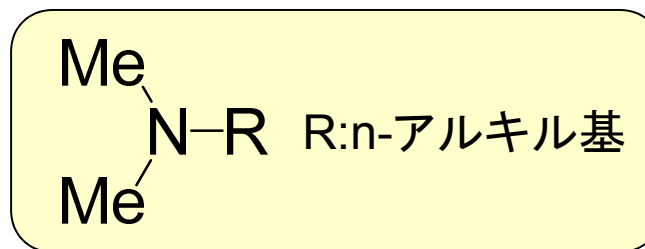
対象物質	予測結果					
	BIOWIN5*2		BIOWIN6*3		Catabol*4	
	判定	予測値	判定	予測値	判定	BOD [%]
 評価対象化学物質 (CAS番号:112-75-4)	良分解性	0.553	良分解性	0.588	良分解性	78.1
 安全性既知の類似物質1 (CAS番号:112-18-5)	良分解性	0.537	良分解性	0.576	良分解性	75.2
 安全性既知の類似物質2 (CAS番号:124-28-7)	良分解性	0.583	良分解性	0.612	良分解性	82.1

B. 類推による分解性評価の妥当性の確認④

(N, N-ジメチルテトラデカン-1-イルアミンの良分解類推の例)

✓ 今回の良分解類推の妥当性は??

- 次の分子構造を持つ物質は、全て良分解性(既存:4物質、新規:1物質)と判定されている



- 評価対象物質及び類似物質は、3つの分解性QSARモデル※で全て「良分解」と予測されている。



上記の2点が確認できたことから、今回の評価対象物質は「良分解性」と判断するのが妥当

分解性におけるQSAR活用の現状

- ✓ 審査における分解性QSARソフトウェアの予測結果は、あくまで参考資料（分解生成物を完全に予測することが難しいため）
- ✓ 類推における分解性QSARソフトウェアの予測結果は、エビデンスの1つとして活用されている（届出物質と類似物質が、同様の分解性、微生物代謝パスを持つのかどうかなどを確認している）



2. 蓄積性におけるQSARの活用

NITEのQSARチームで行っている 蓄積性の審査支援業務

A、Bの業務は分解性の場合とほぼ同じ内容であるため、今回は主にCについて報告する

A. 審議対象物質に対する審査参考資料の作成

- 蓄積性QSARソフトウェアや当機構が開発した蓄積性のカテゴリーアプローチ手法※を用いて、審議対象物質の予測を行い、その結果を審査参考資料として化審法の審議会に提出

B. 類推による蓄積性評価の妥当性の確認

- 類推を用いた新規化学物質の届出(相談案件)に対し、構造活性相関の予測結果やカテゴリーアプローチの検討結果に基づき、届け出られた類推の妥当性について検証し、その結果を化審法の審議会に報告

C. 化学物質の新規審査における合理化検討

※有害性が既に知られている化学物質を分子構造、物理化学的性質などによってグループ分け(カテゴリー化)を行い、未試験物質をそのカテゴリーに沿って分類し、有害性を評価する方法

C. 化学物質の新規審査における合理化検討 (蓄積性の審査における課題)

化審法の運用の改善(審査期間の短縮や試験・評価方法の簡素化など)について検討を行うために、METI、日化協、NITEの3者間の関係者で、現在の運用における問題点の把握と具体的な改善案について、検討を行っている。

①濃縮度試験全般について (QSARなど)

- これまでの知見を踏まえ、カテゴリーアプローチやQSARを活用することにより、試験の省略を進めるべきではないか。

②分解生成物の蓄積性について

- 生分解性試験で1%以上の分解生成物が出た場合、我が国ではそれらの分解生成物の同定と濃縮度試験などを行うことが求められ、負担が多い。

蓄積性に関する上記の2つの課題について検討を行い、類推等に基づく判定の運用ルール案が公表された

新規化学物質の生物蓄積性の類推に基づく判定について

平成25年9月27日に3省(厚生労働省、経済産業省、環境省)のHPから公表

新規化学物質の生物蓄積性の類推等に基づく判定について (お知らせ)

平成25年9月27日

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室
経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室
環境省総合環境政策局環境保健部企画課化学物質審査室

新規化学物質の届出に係る法第4条第1項に基づく判定については、「新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び監視化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令」に定められた試験成績の他、すでに得られているその他の知見に基づいて判定することとされています。

新規化学物質の生物蓄積性については、これまでににおいても、構造が類似してい

経済産業省のHP:

http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/file/s/todoke/shinki/130927_seibutsuchikuseki.pdf

公表された運用ルール案のポイント

① 構造類似を根拠とした類推による判定

蓄積性QSARの予測結果をエビデンスとして用いることにより、類推を根拠とした蓄積性の判定の適用範囲が広がった。

→類推による蓄積性の判定の適用範囲が、原則BCF100倍未満からBCF500倍未満に拡大

② HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定

分解度試験において生成する分解生成物(推定構造で可)や単離・推定が困難である分解生成物の蓄積性を親物質の蓄積性と両者の親水性との比較結果から評価可能なことが明示された。

→濃縮度試験が不要となるケースを明確化することにより、試験に関わる時間を短縮

①構造類似を根拠とした類推による判定 ～過去に審議済みの物質のデータ解析～

【解析内容】

- 過去の化審法新規化学物質のデータ(2009年4月～2013年7月分まで)から、濃縮度試験が行われている377物質の生物濃縮係数(Bioconcentration Factor:BCF)の実測値及び推計値※の比較を行った。



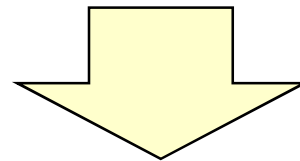
BCF実測値が500倍未満の物質に対するBCF推計値の的中率(BCF推計値500倍未満)は、約97%であった。

※BCFBAF ver.3.01(EPI SUITE)及びBCF base-line model ver.5.11.9(OASIS Catalogic)を用いて算出

①構造類似を根拠とした類推による判定 ～類推を適用できるケース～

✓ 評価対象となる物質(A)及びその類似物質(B)が、次の3つの条件に当てはまる場合

1. 原則としてBのBCFの実測値が500倍未満であること
2. AとBの構造が類似していること(AとBが光学異性体、または基本骨格が同じで一部分が変化した関係にある場合)
3. 構造からAの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低いと合理的に推測されること(AのBCFのQSAR推計値が、Bの実測値及び推計値と同程度か小さい場合)

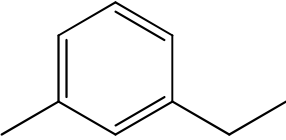
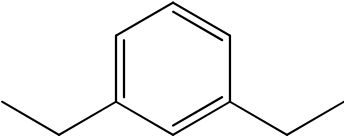
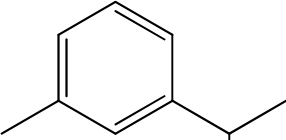


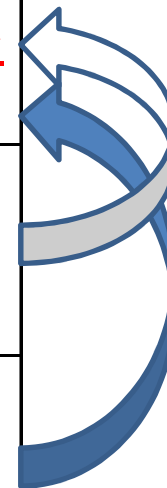
上記の1～3の
条件を満たす場合

化学物質Aの生物蓄積性は、化学物質Bと同程度
またはそれより低いと評価する

①構造類似を根拠とした類推による判定 ～既存化学物質の類推例～

- ✓ 評価対象物質Aの蓄積性は、BCFの実測値が500倍未満の類似物質B、Cよりも低いと合理的に推測されることから、「低濃縮」と類推可能

物質名	分子構造	BCF(推計値)*6	BCF(実測値)
評価対象物質(A)		196	類似物質1、2よりも低濃縮と類推
類似物質(B)		481	485
類似物質(C)		433	491



②HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定

～過去に審議済みの物質のデータ解析～

【検討内容】

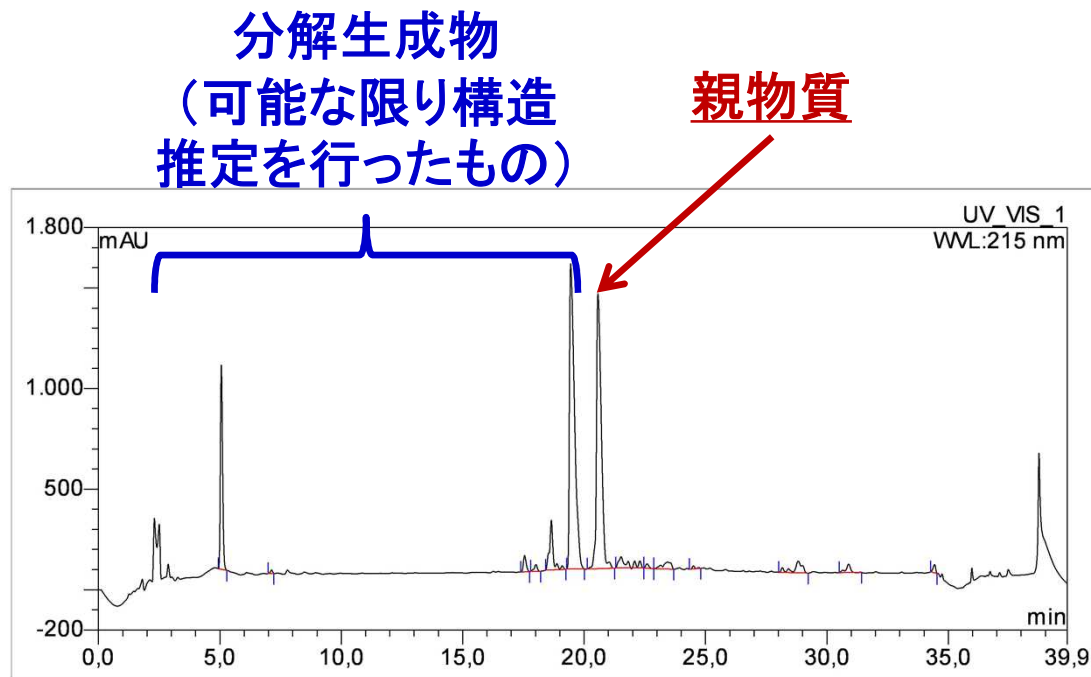
- 過去に審議済みの化審法新規化学物質のデータ(1999年度～2011年度分まで)から、分解度試験で分解生成物を生じている679物質を調査
- 親物質と分解生成物の蓄積性が比較可能な73物質のデータについて、両者の蓄積性の比較を行った。



蓄積性が比較可能な73物質中の約90%以上の物質において、分解生成物の蓄積性は、親物質と同程度または低い傾向にあることがわかった。

②HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定 ～現在の運用ルールの確認～

- ✓ 現行の化審法の審査において、生分解性試験で生成した分解生成物(推定構造で可)及び単離・推定が困難な分解生成物は、**親物質の蓄積性と逆相HPLCによる親物質と分解生成物との親水性(極性)の比較結果**から、分解生成物の蓄積性が評価されているケースがある。



例えば..

1. 親物質の蓄積性が「低濃縮」と判定されている
2. 親物質よりも分解生成物の方が親水性が高い

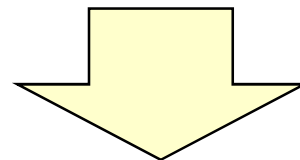


分解生成物の蓄積性は「低濃縮」と評価

②HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定 ～親水性の比較により蓄積性を評価できるケース～

✓ 親物質(A)及びその分解生成物(B)が、次の3つの条件に当てはまる場合

1. 分解生成物Bが生物蓄積性が既知である親物質Aと構造が類似している
2. Bの親水性(極性)がAよりも高いことが逆相HPLCにより確認されている
3. Aが高濃縮性でない(原則、実測BCFは500倍未満)かつ親水性が一定以上



上記の1～3の
条件を満たす場合

分解生成物Bは高濃縮性でないと評価する

3. 今後の検討予定

- ✓ 類推の妥当性を検討する際にとりまとめている分子構造毎の分解性・蓄積性のデータ及び傾向分析の結果をNITEのHP上から公表予定

例えば・・・

- ・脂肪族鎖状アミンの分解性（平成26年3月11日）
- ・脂肪族鎖状カルボン酸の蓄積性

など

届出予定物質の分解性・蓄積性を類推する際の参考資料として用いてもらうことにより、不要な実測試験の削減を目指す。

4. その他

- ✓ HESS及びHESS DBの改修版を公開（平成26年3月11日）。主な更新箇所は次のとおり。
 - 親物質と代謝物を同時に解析する機能を追加
 - Undo機能の追加
 - 欧州COSMOS、米国ToxCast、最近公開された化審法既存化学物質の反復投与毒性試験データなどを追加。（登録されているデータが、約500物質から約1,800物質に増加）
 - 医薬品の毒性情報等を基に、花王株式会社との協力などにより作成した28種類の肝毒性カテゴリーを追加
 - Windows 7/8 (64bitPC)での動作が可能に

HESSの公開URL:

<http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/hess.html>