

化審法の分解性・蓄積性 評価における類推の活用

2016年3月17日

(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

目次

1. NITE安全審査課の業務紹介
2. 化審法の分解性評価における類推の活用
3. 化審法の蓄積性評価における類推の活用
4. 類推による分解性・蓄積性評価の相談方法など
5. その他の取り組み

1. NITE安全審査課の業務紹介

NITE について

nite

(独) 製品評価技術基盤機構 (NITE)

経済社会の発展及び国民生活の安定を支える技術的な基盤の整備を目的とする機関として、最新の技術情報を効率的かつ効果的に収集・整理・提供することを通じて、我が国の経済社会に貢献

化学物質管理センター

経済社会の発展と国民生活の安定を支える技術的な基盤の整備を目的とした化学物質総合管理のナショナルセンター

安全審査課 化審法関連業務を担当

- ・化審法新規化学物質の審査関連業務
- ・化学物質管理における構造活性相関手法 (QSAR) の利用

化学物質名称室

化審法及び安衛法の化学物質の公示名称付与業務

NITEのQSARチームで行っている 化審法の審査支援業務(生分解)

- A. 審査参考資料として、審議対象の既存化学物質及び新規化学物質の分解性QSAR予測結果を化学物質審議会へ提出
- B. 類推で分解性を評価する物質の場合は、過去に審議済みの構造が類似の化学物質(既存化学物質及び新規化学物質4,506物質)の分解性や分解性QSARの予測結果などに基づいて、類推の妥当性について検証し、その結果を化学物質審議会に報告

審査対象物質	判定根拠	① QSAR予測 結果の提出	② 類似物質の 検索と提案
既存化学物質	1. 分解度試験結果	●	
	2. 類推	●	●
新規化学物質	1. 分解度試験結果	●	
	2. 類推(相談案件)	●	●※

※内部の検討資料として利用

NITEのQSARチームで行っている 化審法の審査支援業務(蓄積性)

- C. 審査参考資料として、審議対象の既存化学物質及び新規化学物質の蓄積性QSAR予測結果を化学物質審議会へ提出
- D. 類推で蓄積性を評価する物質(類似物質のBCFが500未満のもの)の場合は、過去に審議済みの構造が類似の化学物質(既存化学物質及び新規化学物質2,511物質)の蓄積性や蓄積性QSARの予測結果になどに基づいて、類推の妥当性について検証し、その結果を化学物質審議会に報告

審査対象物質	判定根拠	③ QSAR及びカテゴリーアプローチ予測結果の提出	④ 類似物質の検索と提案
既存化学物質	1. BCFまたはlogPow	●	
	2. 類推	●	●
新規化学物質	1. BCFまたはlogPow	●	
	2. 類推(相談案件)	●	●※

※内部の検討資料として利用

また、リスク評価(一次)評価Ⅰにおいて、蓄積性の実測結果のない優先評価化学物質のQSARによるBCF(計算値)の算出なども行っている。

A及びCで化学物質審議会へ提出している 分解性・蓄積性QSAR予測結果のイメージ

化学物質審議会では、判定を行う新規化学物質について、分解性、蓄積性、変異原性(Ames)、生態毒性のQSAR計算の結果を紹介し、試験結果と比較。知見の蓄積を図っている。

品名	用途	構造式	分子重 (M_w) [g/mol]	分解性				蓄積性			
				ECOSAR TM	BCFBAF TM	BIOWIN TM	CATABOL TM	BCFBAF TM	Baseline Model TM	オクティノール TM	オクティノール TM
1	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない
2	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない
3	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない
4	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない
5	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない
6	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない
7	1000000 新薬		分子重: 400.00 DuP: 11.10 Eco: 11.10 BCFBAF: 1.00 BCFBAF: 1.00	分解性	分解性	分解性	分解性	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない	蓄積性ではない

<新規審査で参考として使用しているQSAR>

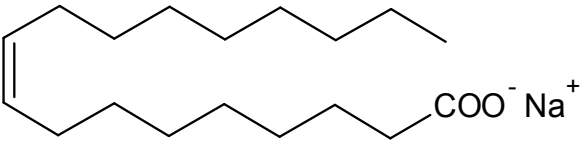
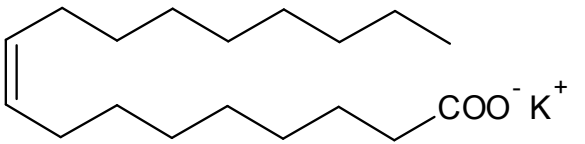
	QSARモデル等
分解性	BIOWIN、CATABOL
蓄積性	BCFBAF、Baseline、 NITEカテゴリー
生態毒性	ECOSAR、KATE、TIMES
Ames試験	DEREK、MCase、AdWorks

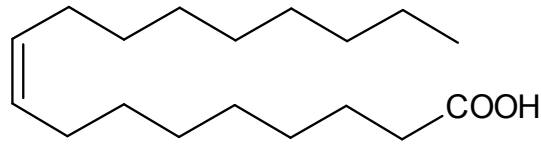
2. 化審法の分解性評価における 類推の活用

化審法の分解性評価における類推の考え方

- ✓ 微生物代謝に影響する要因(分子構造(基本となる骨格、官能基、置換基の位置)、物理化学的性状(対水溶解性、水中安定性))が類似と考えられる物質を類似物質とする。
- ✓ 化審法の審査において、分解性の類推が認められたことがあるのは、主に次の2つのケース。
 - ① 評価対象物質と類似物質が、酸とその塩(金属塩、アンモニウム塩)の関係にあるもの
 - ② 類似物質が複数あり、評価対象物質の分解性が内挿できると考えられるもの(挟み込み)

類推による分解性の評価例①

区分	評価対象化学物質 1	評価対象化学物質 2
化学物質名	ナトリウム＝（Z）－オレアート	カリウム＝（Z）－オレアート
CAS番号	143-19-1	143-18-0
整理番号	2-611	2-611, 9-1677
構造式		
分解性	—	—

区分	安全性既知の化学物質
化学物質名	オレイン酸
CAS番号	112-80-1
整理番号	2-609, 2-975
構造式	
分解性	良分解性（平成5年4月28日判定） 分解度試験（標準法：28日間） BODによる平均分解度：78% GCによる平均分解度：100%

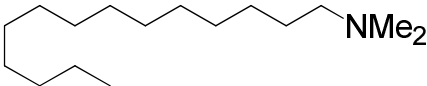
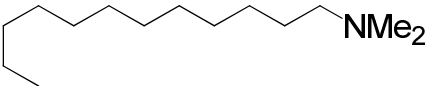
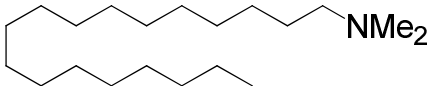
**安全性既知のオレイン酸
（良分解性）と評価対象物
質の2物質は、酸及びその
塩の関係にある。
→評価対象物質は良分解**

類推による分解性の評価例②-1

評価対象物質を2つの類似物質から類推*2

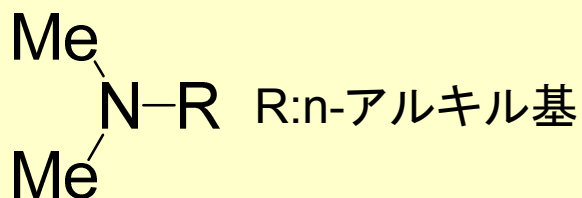
→この類推の妥当性は??

- ✓ 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)

類推による分解性の評価例②-2

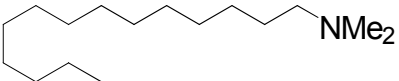
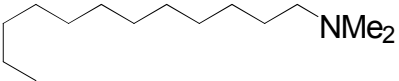
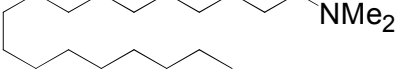
- ✓ 過去に審議済みの他の類似物質(既存化学物質、新規化学物質)でも同様の傾向が得られているのか？
 - 過去に分解性が審議済みの既存化学物質及び新規化学物質(4,506物質)から類似物質を検索
 - 次の分子構造を持つ物質は、全て良分解性(既存:4物質、新規:1物質)と判定されている。



類推による分解性の評価例②-3

✓ 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 ^{*3}		BIOWIN6 ^{*4}		Catabol ^{*5}	
	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

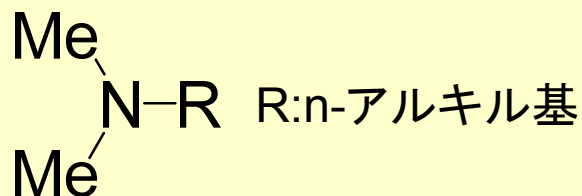
*3,4 BIOWIN (v4.10)を使用。予測値が0.5以上で良分解性予測となる。

*5 CATALOGIC (v5.11.5)を使用。

類推による分解性の評価例②-4

✓ 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**

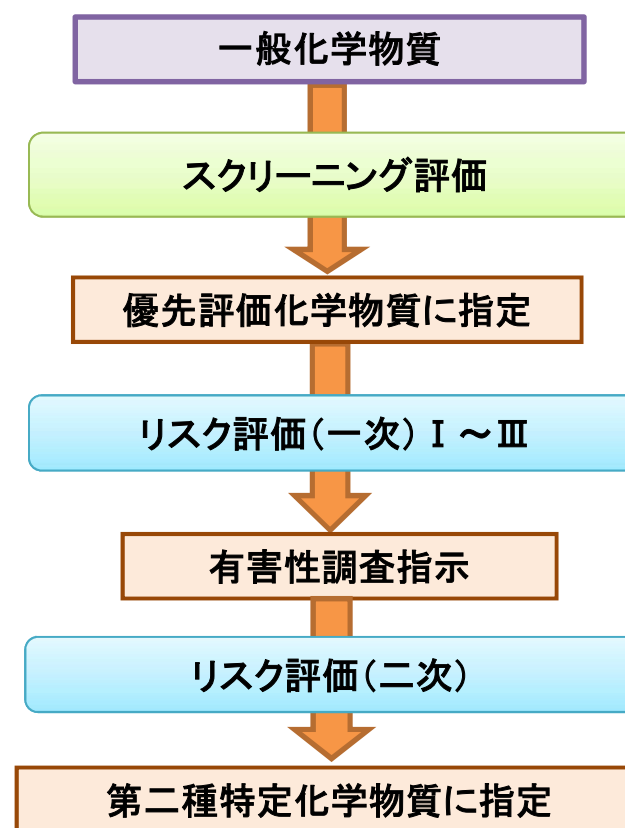
化審法：既存化学物質リスク評価での活用

スクリーニング評価における暴露クラスの算出の際に考慮される分解性の判定については、過去の判定結果に基づくread acrossを利用。（暴露クラス4以上のものについては実施済み。）

類似化学物質の分解性との比較による
分解性未判定物質の良分解判定

判定日 化学物質審議会 審査部会	良分解 判定物質
H23.1.21	2 物質
H24.1.27	4 物質
H24.7.27	5 3 物質
H24.12.21	5 3 物質
H25.7.19	9 物質

これまで約120の既存物質を
類推により良分解判定。



3. 化審法の蓄積性評価における 類推の活用 ～現在運用中のルール説明～

化審法の蓄積性評価における類推

✓ 化審法における化学物質の蓄積性の類推には、次の4つの方法がある。

- ① 類推ルール*⁶を用いた蓄積性の類推
- ② $\log D < 2.5$ を用いた蓄積性の類推
- ③ 分子量800以上(ハロゲン元素を2個以上含む化合物にあっては分子量1,000以上)を用いた蓄積性の類推
- ④ $\log P < 3.5$ を用いた蓄積性の類推

今回は①、②をご説明させていただきます。
(③、④はp.50～55をご参照下さい。)

①類推ルール*6を用いた蓄積性の類推

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/files/todoke/shinki/130927_seibutsuchikuseki.pdf

公表された運用ルール案のポイント

A. 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

B. 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

A. 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)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*7の比較を行った。



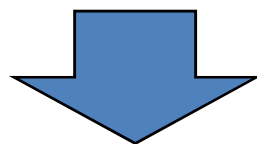
BCF推計値500倍未満の212物質の中で、**BCF実測値が500倍を超えたのは7物質(約3%)**であった。

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

A. 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)



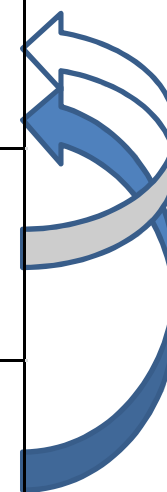
上記の1～3の
条件を満たす場合

化学物質Aの蓄積性は、化学物質Bと同程度またはそれより低く、「高濃縮性でない」と評価する

A. 構造類似を根拠とした類推による判定 ～未点検既存化学物質の蓄積性の類推例～

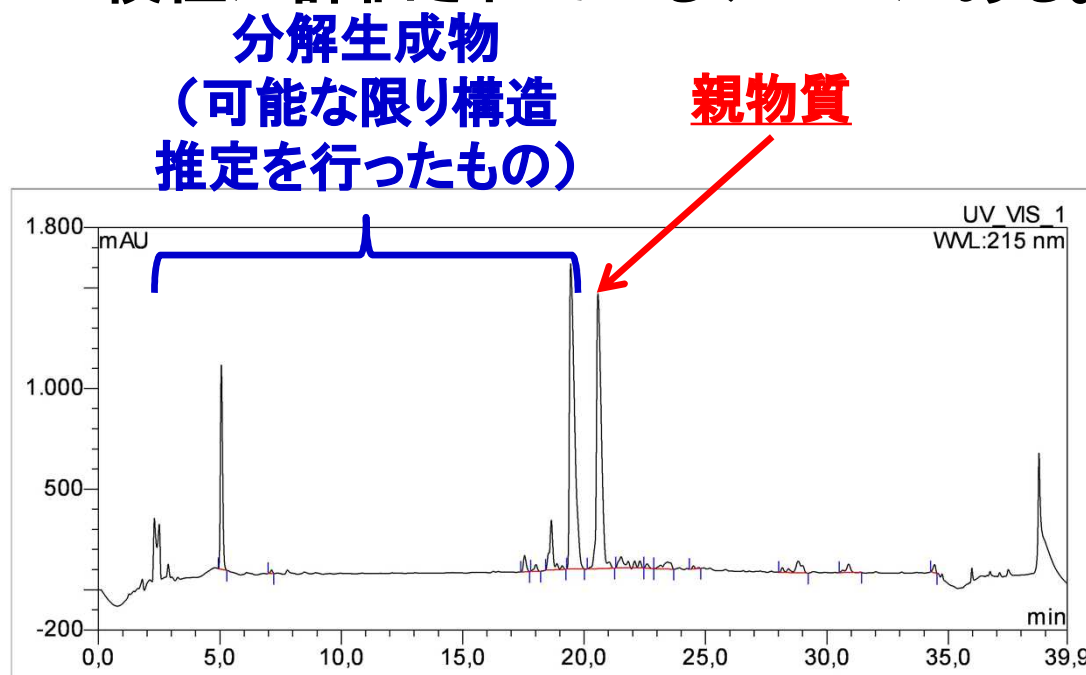
評価対象物質 A の蓄積性は、BCFの実測値が500倍未満の類似物質 B、C よりも低いと合理的に推測されることから、「高濃縮性でない」と類推可能

物質名	分子構造	BCF(推計値)*8	BCF(実測値)
評価対象物質 (A)		196	「高濃縮性でない」と類推
類似物質 (B)		481	485
類似物質 (C)		433	491



B. HPLC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

B. HPLC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。

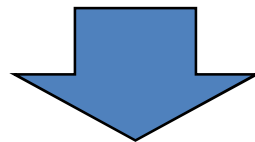


蓄積性が比較可能な73物質中の約90%以上の物質において、分解生成物の蓄積性は、親物質と同程度または低い傾向にあることがわかった。

B. HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定 ～親水性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(logPowは6以下)

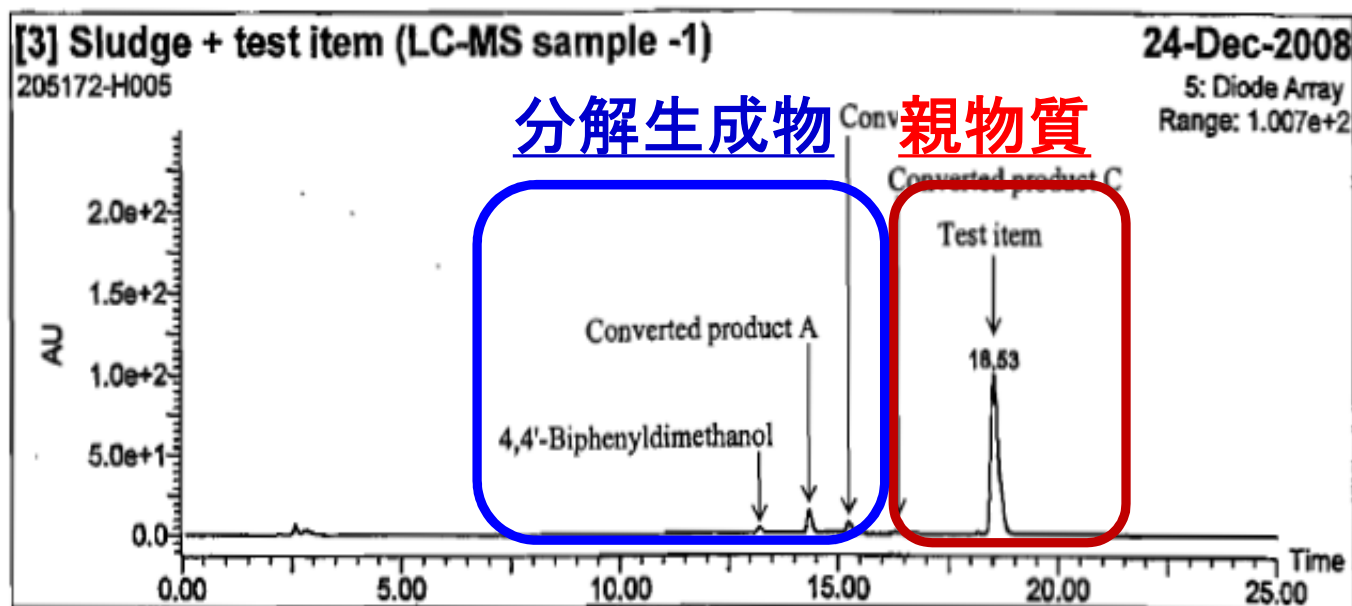


上記の1～3の
条件を満たす場合

分解生成物の蓄積性は、親物質と同程度またはそれより低く、「高濃縮性でない」と評価する

B. HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定 ～既存化学物質の評価例①～

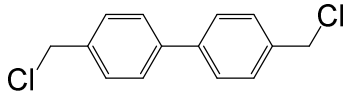
分解度試験で生成した分解生成物(推定構造で可)について、
親物質のBCFが500倍未満であり、逆相HPLC分析の結果、
分解生成物が親物質よりも親水性(極性)が高いことから、親
物質の蓄積性から分解生成物の蓄積性が類推が可能



分解生成物が親物質よりも親水性が高い

B. HPLCによる親水性(極性)比較を根拠とした判定 ～既存化学物質の評価例②～

親物質
(試験済み)

		親物質
分子構造		
logPow	実測値	4.5 (HPLC法)
	推計値*9	5.36
BCF(実測値)		第1濃度区(10 μl): BCF = ≤5 第2濃度区(1 μl): BCF = ≤48
BCF (推計値)	BCFBAF*10	1585
	CATALOGIC*11	2045

親物質のBCFは500未満

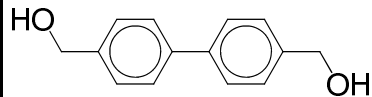
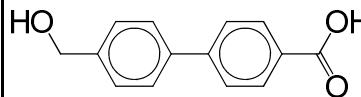
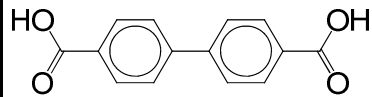
LogPowは6.0以下

かつ

分解生成物は親物質よりも
親水性が高い(p.27参照)

「高濃縮性でない」
と類推可

分解生成物
(未試験)

	4,4-Biphenyl dimethanol	Converted Product A
分子構造		
	Converted Product B	Converted Product C
		構造不明

② $\log D < 2.5$ を用いた蓄積性の類推

イオン性を有する化学物質の蓄積性に関する既知見など

- ✓ 強酸、強アルカリなどのイオン性を有する化合物は、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いるため、水相から生体膜相に移動しにくく、一般的に蓄積されにくいと考えられる¹⁾。
- ✓ 過去に化審法で判定された化学物質の化学構造と蓄積性の関係を調べた結果、イオン性を有する化学物質は他の化学物質よりも蓄積されにくい傾向にある。
- ✓ また、強いイオン性を持つ化学物質は、非解離状態でのlogPowを測定することができないため、蓄積性を評価するために魚を用いた濃縮度試験が行われている。
- ✓ 他方、EUではpH7(及び5～9の間)で測定した見かけのlogPow(logD)による評価が推奨されている²⁾。

上記のことを踏まえ、logDを用いたイオン性化合物の生物蓄積性の合理的な評価方法について検討を行った。

既存化学物質及び新規化学物質 における生物濃縮性の傾向

【データ解析内容】

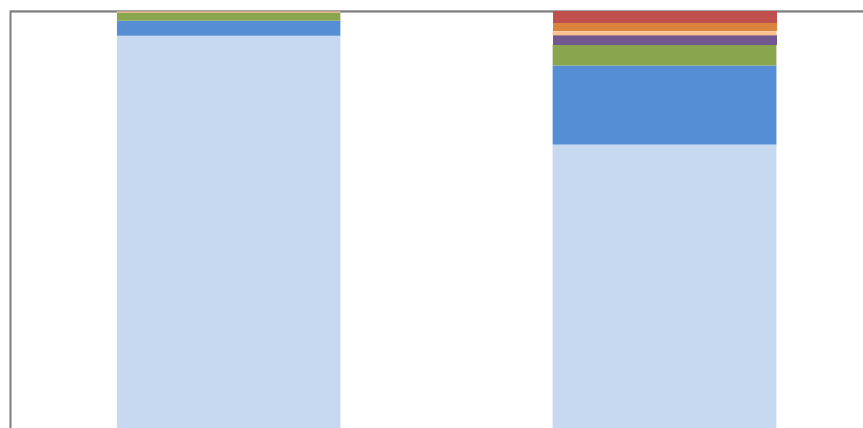
- 過去に審議済みの化審法既存化学物質の安全性点検結果の濃縮度試験結果(818物質)及び昭和50年度～平成24年10月分の新規化学物質のうち有機低分子化合物の濃縮度試験結果(1411物質)を調査
- イオン性を有する化学物質^{*12}とその他の化学物質^{*13}で生物濃縮係数(BCF)の比較を行った。

*12 イオン性を有する化合物:カルボン酸・スルホン酸及びその金属塩(パーフルオロ酸8物質を除く)、4級アミン、両イオン性化合物

*13 イオン性化合物及びパーフルオロ酸以外のもの

イオン性化学物質とその他の化学物質の 生物濃縮性の比較結果

- $5,000 \leq \text{BCF}$
- $2,000 \leq \text{BCF} < 5,000$
- $1,500 \leq \text{BCF} < 2,000$
- $1,000 \leq \text{BCF} < 1,500$
- $500 \leq \text{BCF} < 1,000$
- $100 \leq \text{BCF} < 500$
- $\text{BCF} < 100$



イオン性化学物質 *12 その他の化学物質 *13
304物質 1917物質

BCF(実測値)	イオン性化学物質*12 [該当物質数(割合)]	その他の化学物質*13 [該当物質数(割合)]
BCF < 100	286 (94.2%)	1310 (68.5%)
$100 \leq \text{BCF} < 500$	11 (3.5%)	359 (18.6%)
$500 \leq \text{BCF} < 1,000$	6 (1.9%)	97 (5%)
$1,000 \leq \text{BCF} < 1,500$	0 (0%)	43 (2.2%)
$1,500 \leq \text{BCF} < 2,000$	1 (0.3%)	19 (1%)
$2,000 \leq \text{BCF} < 5,000$	0 (0%)	39 (2%)
$5,000 \leq \text{BCF}$	0 (0%)	50 (2.6%)
合計	304 (100%)	1917 (100%)

過去に評価された
イオン性化合物30
4物質のうち、286
物質(約94%)がB
CF100未満。

イオン性を有する化学物質の 生物濃縮性に関するまとめ

- ✓ 過去の化審法関係で得られたBCFのデータを分析したところ、イオン性を有する化学物質*¹⁴のBCFは、他の化学物質と比較して全般的に小さく、イオン性化学物質(304物質)のうち286物質がBCF<100(約94%)、BCF $\geq$ 1000のものは1物質(約0.3%)であった。

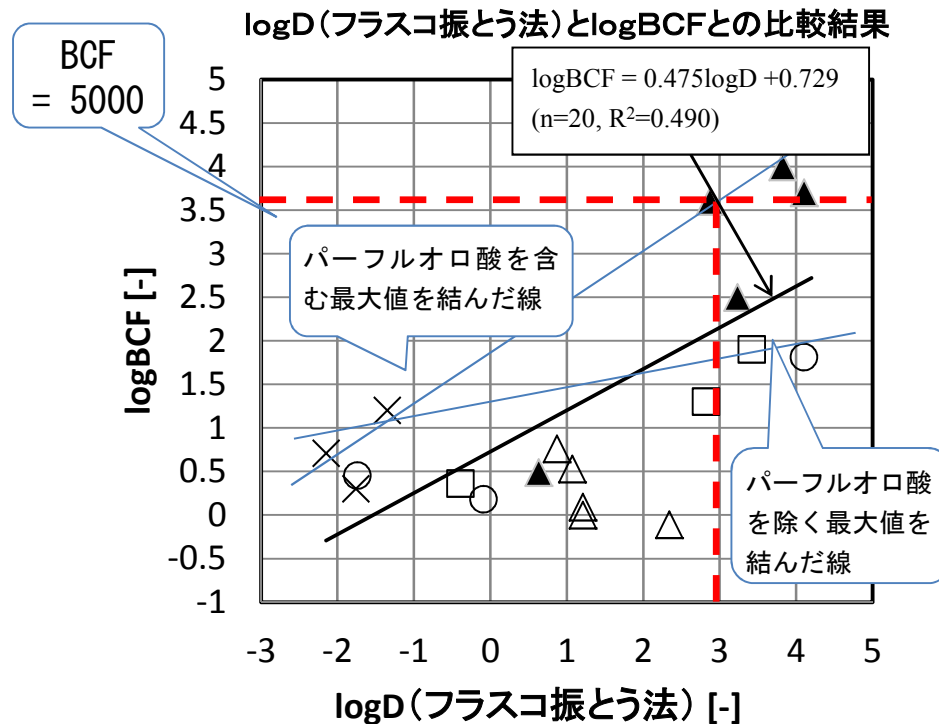


イオン性を有する化学物質(パーフルオロ酸を除く。)は、他の化学物質よりも生物濃縮されにくいことが確認された。

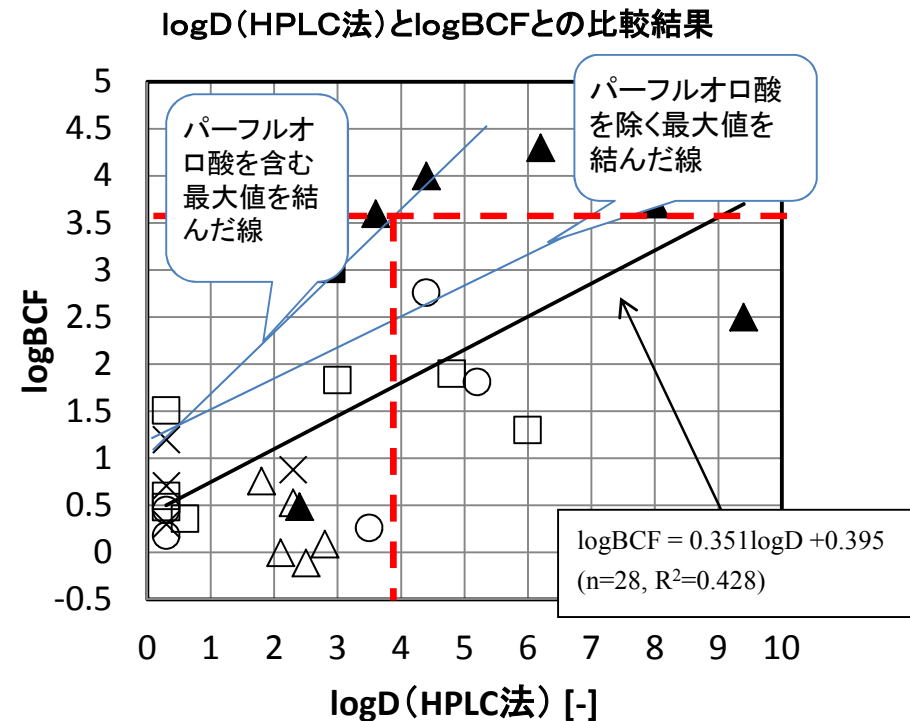
*14 イオン性を有する化合物:カルボン酸・スルホン酸及びその金属塩(パーフルオロ酸8物質を除く)、4級アミン、両イオン性化合物

イオン性を有する化学物質の 生物濃縮性とlogDとの関係に関する検討

- ✓ BCFとlogD(pH=7)との関係について検討するために、経済産業省の委託事業において、BCFが既知のイオン性化学物質について、フラスコ振とう法(20物質)とHPLC法(28物質)の両方でlogDの測定を行った

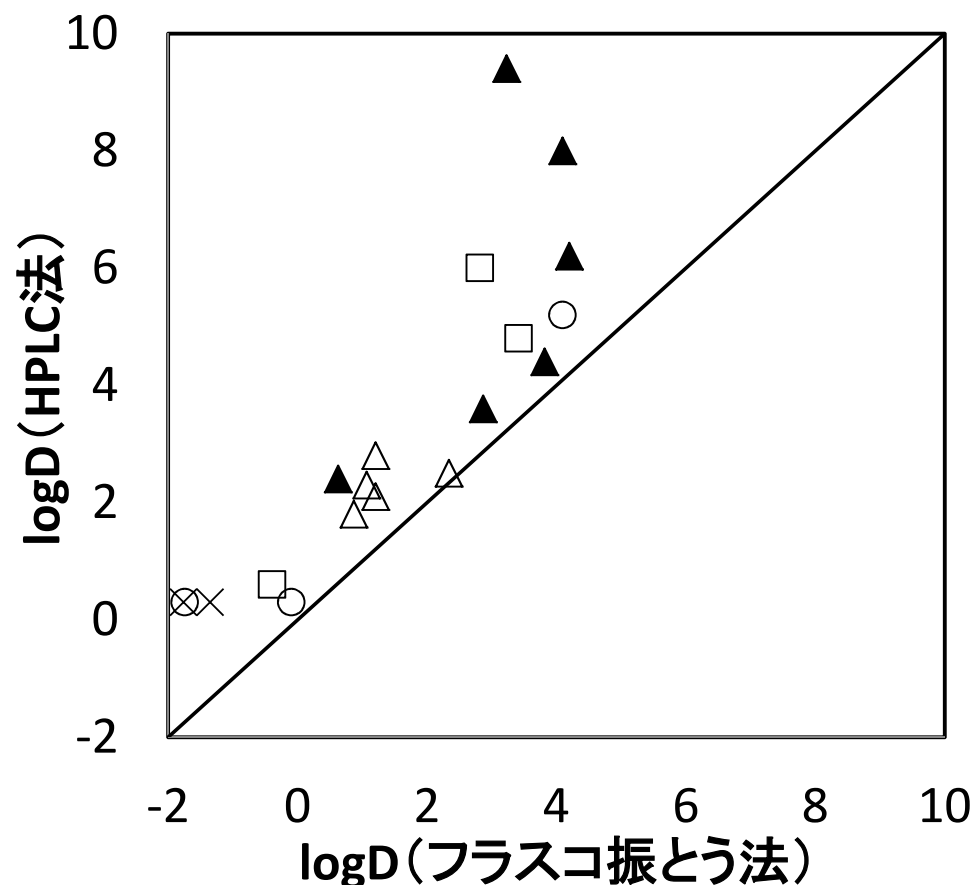


△: カルボン酸(5物質)、□: スルホン酸(3物質)、
×: 両性イオン(3物質)、○: 4級アミン(3物質)
▲: パーフルオロカルボン酸(6物質)



△: カルボン酸(5物質)、□: スルホン酸(7物質)、
×: 両性イオン(4物質)、○: 4級アミン(5物質)、
▲: パーフルオロカルボン酸(6物質)
■: パーフルオスルホン酸(1物質)

イオン性を有する化学物質のlogD比較結果 ～フラスコ振とう法とHPLC法～

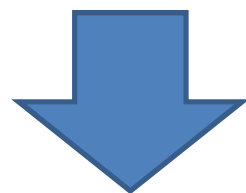


△:カルボン酸(5物質)、□:スルホン酸(3物質)、
×:両性イオン(3物質)、○:4級アミン(3物質)、
▲:パーフルオロカルボン酸(6物質)

- フラスコ振とう法とHPLC法のlogDの測定値は、 $\log D < 2$ の範囲では相関関係にある。
- $\log D > 3$ の範囲では、フラスコ振とう法よりもHPLC法の測定値が大きくなる。
- フラスコ振とう法は、4程度で測定値が頭打ちになる。
- 全体傾向として、フラスコ振とう法よりもHPLC法の方がlogD値が大きい。**

イオン性を有する化学物質の蓄積性評価におけるlogDの有効性

- ✓ イオン性を有する化学物質のBCFとlogDとの関係について評価したところ、必ずしも強くはないが一定の相関関係が認められた。



イオン性を有する化学物質(パーフルオロ酸を除く。)の生物蓄積性の指標として、logDをスクリーニングに用いることは可能であることが示唆された。

logDを用いたイオン性を有する 化学物質の生物蓄積性の評価方法

✓ 非解離状態におけるlogPowを測定することが困難なイオン性を有する化学物質(スルホン酸、カルボン酸、両性イオン化合物、4級アミンなど)について、中性付近(pH=7)で測定した見かけのオクタノール／水分配係数(logD)が2.5未満の場合は、高濃縮性でないと判定できることとする。

(注1) トリフルオロメチル基又はテトラフルオロエチレン基を構造の一部に有する化合物、界面活性のある物質、分子量分布を有する混合物、有機金属化合物、純度の低い物質(HPLC法を除く)及び無機化合物には本ルールは適用しない。

(注2) 「非解離状態におけるlogPowを測定することが困難なイオン性化合物」とは、原則として、酸であれば $pK_a < 3$ 、塩基であれば $pK_a > 11$ のものとする。

(注3) 慎重を期すため、本ルールをいきなり判定基準として位置づけるのではなく、当面は事前に事務局に相談することを必須とする。

4. 類推による分解性・蓄積性評価 の相談方法など

相談案件に諮る事例

～どのような時に相談案件に諮る必要があるか～

1. 通常の試験法から逸脱した試験法による評価をせざるを得ない場合
 - ① 濃縮度試験について、被験物質の水槽設定濃度が水溶解度以上の条件で実験を行う場合
 - ② 濃縮度試験について、定量成分のBCFの検出下限値が1,000倍以上となる条件で実験を行う場合
 - ③ 無機化合物について水中安定性試験の結果等から分解性を評価する場合
2. 純度の高い試験サンプルが調製できない場合
工業製品に溶媒等の不純物が多く含まれるため、純度の高い試験サンプルの調製が困難であることから、不純物を大量に含んだ試験サンプルを用いて実験を行う場合
3. 分解性・蓄積性について類似の化学物質の知見から類推による評価をする場合
4. logDを用いてイオン性化学物質の蓄積性評価をする場合

相談案件の登録方法①

- ✓ 相談案件の登録は、相談案件概要を作成し、化審法連絡システム³⁾を通じて登録を行う。
- ✓ 相談案件概要には、**検討内容(試験方法の検討・評価方法の検討)**、**採用する試験方法・評価方法が妥当と考える理由**、**相談に諮る事項**を明記する。**実験データ等参考資料は別添資料として添付する。**

相談案件概要

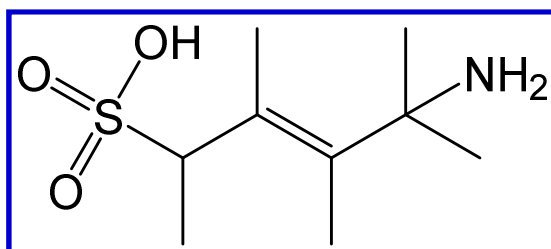
面会日		平成 年 月 日 : ~		整理番号	
会社名					
住 所					
氏 名		(事業者の担当者)		(試験機関の担当者)	
電 話		(事業者)	FAX		(事業者)
電 話		(試験機関)	FAX		(試験機関)
質 疑 事 項					記入しないで下さい。
届出予定新規化学物質 名称 : ○○ 略称 : 構造式 : 分子量 : 用途 :					
<記入上の注意事項> ※相談内容の要点を簡潔に、かつ判りやすくまとめること。 ※詳細な説明および参考データ等については、別添として添付すること。					

平成28年審議会相談分相談案件資料提出〆切り

1月審議会分	平成27年 11月18日(水) 15時
3月審議会分	平成28年 1月25日(月) 15時
4月審議会分	平成28年 2月22日(月) 15時
5月審議会分	平成28年 3月29日(火) 15時
6月審議会分	平成28年 4月14日(木) 15時
7月審議会分	平成28年 5月26日(木) 15時
9月審議会分	平成28年 7月14日(木) 15時
10月審議会分	平成28年 8月23日(火) 15時
11月審議会分	平成28年 9月21日(水) 15時
12月審議会分	平成28年 10月14日(金) 15時

相談案件の登録方法②

- ✓ logDを用いてイオン性を有する化学物質の蓄積性評価を行う場合には、その適用について事前相談が必要である。
- ✓ logDの適用に関する事前相談は、以下の様式を化審法連絡システム³⁾を通じて事務局に提出する。(常時受付)



イオン性化合物の例

LogD適用条件確認用シート

届出予定物質名称	
構造式	
試験サンプルの純度	
解離定数*	

*原則は実測値とする。ただし、実験的にpKaが測定できない場合は、pKaが測定できないこと示す科学的根拠を記載する。

類推ルール及び $\log D < 2.5$ を用いた蓄積性の 類推に関わる相談案件*15の件数

①類推ルール

期間	物質数
October.2012 - September.2013	10
October.2013 - September.2014	27
October.2014 - September.2015	14
October.2015 - January.2016	6

類推ルール公表

② $\log D < 2.5$

期間	物質数
July.2014 - March.2015	3
April.2015 - January.2016	4

化審法に関する御質問について

化審法に関して御質問な点がありましたら 化審法連絡システム⁴⁾を御活用下さい。

NITE化審法連絡システム

HOME FAQを探す ニュースを探す お問い合わせ 利用案内 小 中 大

問合せフォーム

※別の画面で他の問合せの回答閲覧ページにログインした状態のまま、新規の問い合わせをするとエラーとなります。
必ずログアウトしてから、新規の問合せをしてください。

✓は必須項目です。

タイトル ✓	1024文字以内
お問合せ分類 ✓	(未設定)
お問合せ内容 ✓	4000文字以内
事業者名 ✓	128文字以内
質問者氏名 ✓	64文字以内
連絡先メールアドレス ✓	64文字以内
*フリーメールは登録できません。	
連絡先メールアドレス(確認用) ✓	
連絡先電話番号 ✓	64文字以内
パスワード(英数字のみ8文字以上) ✓	
パスワード(確認用) ✓	
添付ファイル	
*ファイルは15個まで添付可能です。	
*ファイル名の最大文字数は80文字です。	
*1ファイルのサイズは最大20MBです。	
*ファイルの合計サイズは最大50MBです。	
	追加 削除

タイトル

お問合せ分類

1. 化審法番号に関するお問合せ
2. 新規化学物質の届出に関するお問合せ
3. 試験の進め方に関するお問合せ
4. GLPに関するお問合せ
5. 一般化学物質の製造数量等の届出手続きに関するお問合せ
6. 化審法のリスク評価に関するお問合せ
7. その他

お問合せ内容: 問合せの内容を4,000字以内で記載

事業者名

質問者氏名

連絡先メールアドレス: 化審法連絡システムからの
連絡を受信(※フリーメールは登録不可)

連絡先電話番号

パスワード: NITEからの回答を見る際に必要

添付ファイル: 質問内容をPDFで添付することも可能

※1ファイルのサイズは最大20MB

※ファイルの合計サイズは最大50MB

5. その他の取り組み

化審法：有害性情報の公開

○*In silico*評価結果の信頼性向上には、引用される試験データの充実が重要。このため、届出者の*in silico*評価を促すため、構造類似物質からの蓄積性類推での活用を想定して、新規公示物質およびその変化物である既存物質の蓄積性の試験結果を公表。

○このほか、類推評価をより一層可能とするため、分解性、蓄積性については、新規公示物質およびその変化物である既存物質について判定結果を公表。さらに、審査シートの公開を順次行っているところ。

蓄積性の試験結果の公表

官報公示整理番号	試験方法	試験結果		試験に用いた物質名称(※2)
		エンドポイント	値(※1)	
5-6956	濃縮度試験	BCF	44	
2-4059	濃縮度試験	BCF	≤5.8	
5-6958	濃縮度試験	BCF	≤33	
3-4639	濃縮度試験	BCF	633	
5-1060	分配係数試験(HPLC法)	LogPow	1.0	2-[3-[2-(アクリロイルオキシ)エチル]-5-(2-ヒドロキシエチル)-2,4,6-トリオキソ-1,3,5-トリアジナン-1-イル]エチル=アクリラート
2-958, 2-1002	分配係数試験(HPLC法)	LogPow	0.5	2,2-ビス(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジール=ジアクリラート
4-1935	濃縮度試験	BCF	64	
5-6884	濃縮度試験	BCF	13	
2-4113	濃縮度試験	BCF	1360	
4-1936	濃縮度試験	BCF	<20	
5-1060	分配係数試験(HPLC法)	LogPow	0.1	2-[3,5-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2,4,6-トリオキソ-1,3,5-トリアジナン-1-イル]エチル=アクリラート
5-6970	濃縮度試験	BCF	≤59	
2-2402	濃縮度試験	BCF	58	3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-トリデカフルオロオクタン-1-オール

判定結果の公表

順し番号	官報公示整理番号	判定結果	
		分解性	蓄積性
509	(7)-3110	難分解	高濃縮性でない
510	(7)-3111	難分解	高濃縮性でない
511	(5)-6965	難分解	高濃縮性でない
512	(6)-3084	難分解	高濃縮性でない
513	(6)-3085	難分解	高濃縮性でない
514	(7)-3112	難分解	高濃縮性でない
515	(7)-3113	難分解	高濃縮性でない
516	(7)-3114	難分解	高濃縮性でない
517	(7)-3115	難分解	高濃縮性でない
518	(7)-3116	難分解	高濃縮性でない
519	(6)-3086	難分解	高濃縮性でない
520	(7)-3117	難分解	高濃縮性でない
521	(6)-3087	難分解	高濃縮性でない
6522	(6)-3088	難分解	高濃縮性でない

新規化学物質のデータを用いた 分解性QSARソフトウェアの改良①

- ✓ 現在NITEで利用している分解性QSARソフトウェアは、BIOWIN(US EPA)、CATALOGIC(ブルガリア、ブルガス大学)で、変化物の予測が可能なのは、CATALOGICのみである。
- ✓ CATALOGICのモデル(以下「QSARモデル」という。)の構築には、我が国が行った化審法既存化学物質の安全性点検結果(分解度試験データ)が主に用いられている。
- ✓ QSARモデルにデータ収載されている既存化学物質と構造が大きく異なる傾向にある新規化学物質に対するQSARモデルの予測精度(変化物の予測を含む)は低い傾向にあり、現時点ではQSARモデルの行政利用は限定的な利用に留まらざるを得ない。
- ✓ 将来のQSARモデルの広範な活用を目指して、新規化学物質に対する予測精度を向上させるには、新規化学物質のデータを用いたQSARモデルの改良が必要と考えている。

新規化学物質のデータを用いた 分解性QSARソフトウェアの改良②

- ✓ 審査シートが公開される予定の新規公示物質の分解度試験データを保有している日本化学工業協会の企業会員の方々にご協力をいただき、そのデータを用いたCATALOGICの改良を行っている。
(平成27年11月から)

① 本業務の目的

化審法新規化学物質の分解度試験データを用い、分解性QSARソフトウェアを改良し、生分解性(変化物の予測を含む)の予測精度を向上させる。

② 対象となる物質

「公示済みの化審法新規化学物質」の中で分解度試験が行われている物質

③ 対象となる情報

化審法における判定結果、届出物質の分子構造、試験方法、試験期間、BOD分解度、分解生成物の分子構造、試験終了時の届出物質及び分解生成物の残留量(%) [水系、汚泥系]

ご清聴ありがとうございました

(参考資料)

(参考1)化審法における蓄積性の類推

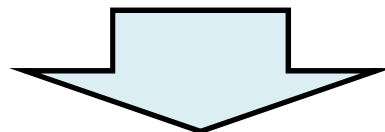
①分子量800以上 ～仮説～

- ✓ 化学物質の生体への蓄積(取り込み)は、生体と外界を隔てている生体膜を透過することにより起こる。
- ✓ この生体膜の透過において、化学物質の分子量の増加に伴い、その体積(かさ高さ)も大きくなることが予想され、その結果として蓄積性が低くなることが予想される⁵⁾。

(参考1)化審法における蓄積性の類推

①分子量800以上 ～検証～

- ✓ 既存化学物質671物質及び新規化学物質1,504物質の分子量(MW)と生物濃縮性(BCF^{*16})との関係について解析した(p.52参照)



解析結果から、

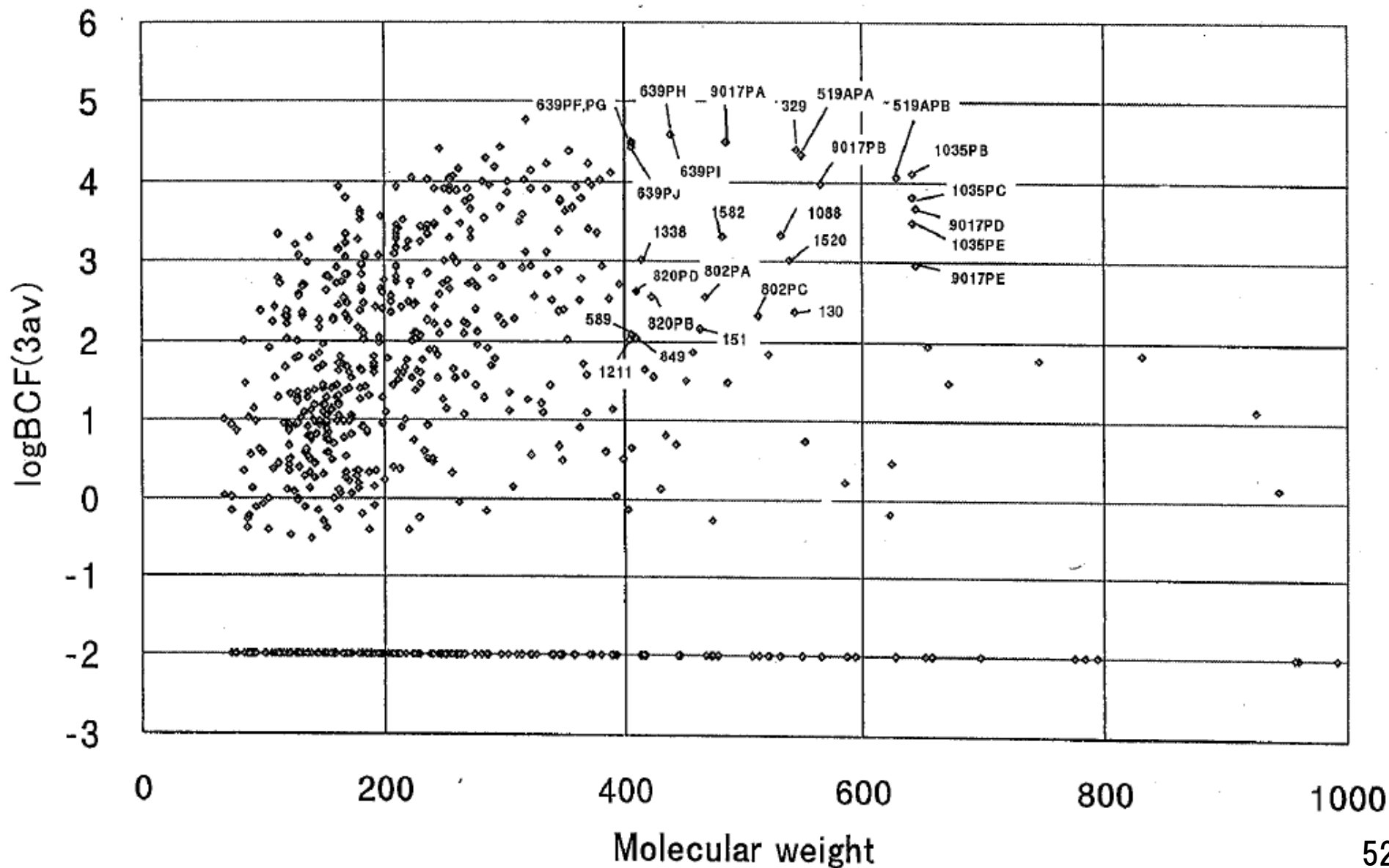
MW $\geq$ 600の化学物質でBCF > 1,000は5物質

MW $\geq$ 700の化学物質でBCF > 100は3物質

MW $\geq$ 800でBCF > 100のものは1物質もなかった

*16 Bioconcentration Factorの略。化審法ではBCFの結果に基づいて、化学物質の蓄積性を判定する。

(参考1)分子量とlogBCFとの関係 ～既存化学物質671物質～



(参考2)化審法における蓄積性の類推

② $\log Pow < 3.5$ ～仮説～

- ✓ 大部分の化学物質の生体への蓄積(取り込み)は、濃度勾配(受動拡散)によって起こると考えられている⁶⁾。
- ✓ 濃度勾配によって生体内に取り込まれる化学物質の生物濃縮性($\log BCF$)と1-オクタノール/水分配係数($\log Pow$)は良い相関を持つことが知られている⁷⁾。
- ✓ $\log Pow$ をBCFのスクリーニングの指標として、活用可能なのではないか。

(参考2)化審法における蓄積性の類推

②logPow<3.5 ～検証～

- ✓ 既存化学物質207物質のlogPowとBCFとの関係について解析した。(p.55参照)



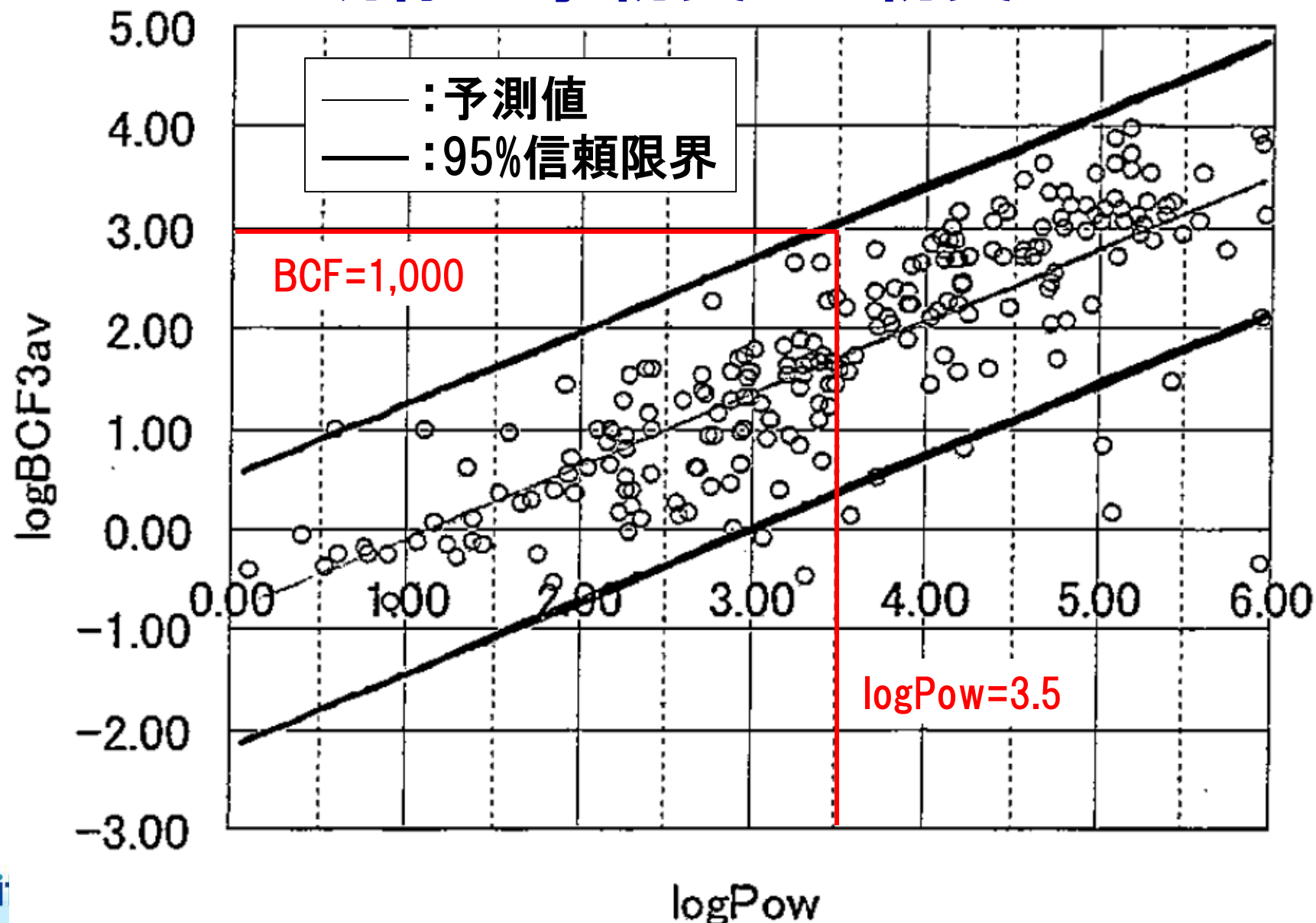
解析結果から、

BCF $\leq$ 1,000のスクリーニングとして、

logPow=4.0 → BCFの予測値の95%信頼
限界が1,000を超える

logPow=3.5 → BCFの予測値の95%信頼
限界は約1,000

(参考2) logPowとlogBCFとの関係 ～既存化学物質207物質～



(参考文献)

- 1)「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)」(平成24年7月、NITE)及びその引用文献 <http://www.nite.go.jp/data/000009564.pdf>
- 2) Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.7a: Endpoint specific guidance, p.64-65(2015).
- 3)化審法連絡システム 技術相談フォーム
<https://www.kashinrenraku.nite.go.jp/sn/web/soudan/inquiryForm104.html?inquiryInfo.fromPageCode=00>
- 4)化審法連絡システム お問い合わせフォーム
<https://www.kashinrenraku.nite.go.jp/sn/web/oshiete/inquiryForm105.html?inquiryInfo.fromPageCode=00>
- 5)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(経済産業省HP)
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/report/mw_bcf/mw_bcf_3.pdf
- 6) Nendza M. 1998. *Structure-activity relationships in environmental sciences*. London, Great Britain: Chapman & Hall
- 7) Barber, M. 2003. *A review and comparison of models for predicting dynamic chemical bioconcentration in fish*. Environmental Toxicology and Chemistry, 22(9), 1963-1992.