

背景と目的

化学物質の安全性評価において、**生分解性**、**生物濃縮性**は重要な情報です。しかしながら、実試験には多くのコスト(分解度試験:約200万円、濃縮度試験:約700万円)がかかるため、**実試験に変わる方法**が必要とされており、QSAR、**カテゴリーアプローチ**、類推などの利用が検討されています。

“**カテゴリーアプローチ**”とは、有害性が既知の化学物質を分子構造、物理化学的性質または有意な規則によってグループ分け(カテゴリー化)を行い、未試験物質を該当するカテゴリーで評価する方法です。この方法は、**予測根拠の明示と透明性の高い議論を行うことができる**ため、国際的にも検討が進められています。OECDでは、カテゴリーアプローチの実施を支援するためのシステム[OECD (Q)SAR Application Toolbox(OECD Toolbox)]の開発が行われています[1]。当機構では、生物濃縮性を対象としたカテゴリーアプローチの検討とOECD Toolboxで用いるカテゴリー定義ファイルの作成を行っています。

一般的に**生物濃縮性は、 $\log K_{ow}^*1 - \log BCF^*2$ に良好な相関がある**ことがよく知られており、このモデルは次の前提に基づいて作られています[2,3]。

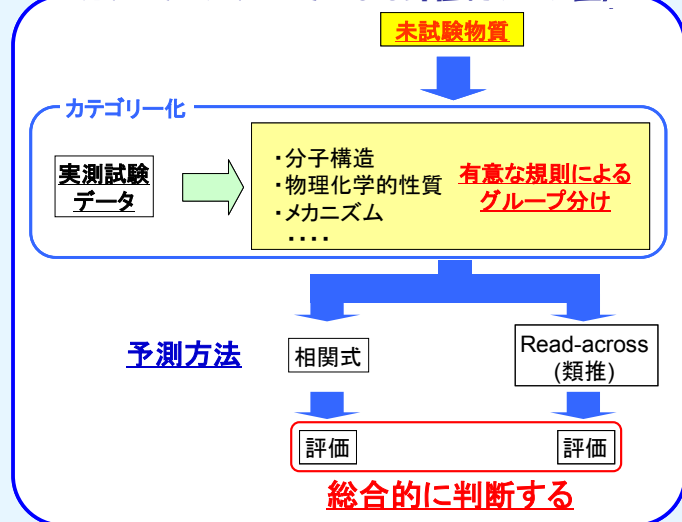
- ①生物体への取り込みと排出は濃度勾配に従い、BCFは暴露濃度に依存しない
- ②取り込みは**受動拡散**によって制限される
- ③魚体と水中における物質の濃度平衡は、疎水性と脂肪含有量によって決まる
- ④生体内における**代謝は無視し得る**

本発表では、この**単純受動拡散物質のカテゴリー化**の検討結果とカテゴリーに該当する**未試験化学物質の魚類における生物濃縮性予測手法**について報告します。

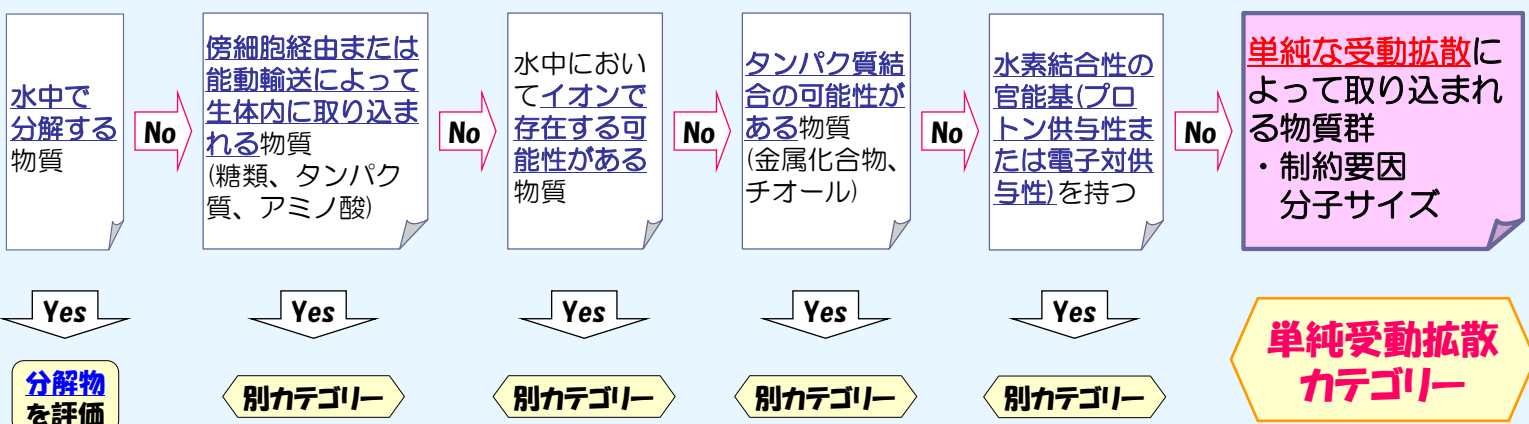
*1 1-オクタノールと水の2つの溶媒層に化学物質を加えて、平衡に達したときの濃度比
*2 化学物質の[生体内濃度]と[水中濃度]との比

[1]OECD:http://www.oecd.org/document/23/0,3343,en_2649_34379_33957015_1_1_1_1,00.html [2] Veith DG et al., J. Fish. Res. Board. Can., 36; 1040(1979) [3] Isnard P et al., Chemosphere, 17; 21(1988)

カテゴリーアプローチによる評価(イメージ図)



単純受動拡散物質の選定



単純受動拡散物質のlogKow-logBCFプロット

適用範囲: $8 \text{ \AA} \leq D_{\text{max}}^* < 11 \text{ \AA}$, $\log K_{\text{ow}} \leq 6$

* データセットには、平成20年8月12日までに公表されている化審法既存点検による濃縮度試験結果を用いた。

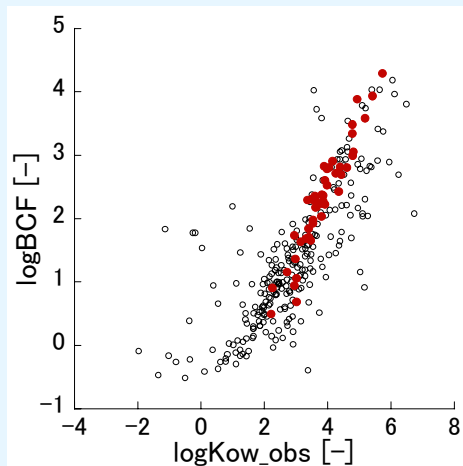


Fig.1 単純受動拡散物質の物質全体における位置付け(272物質)

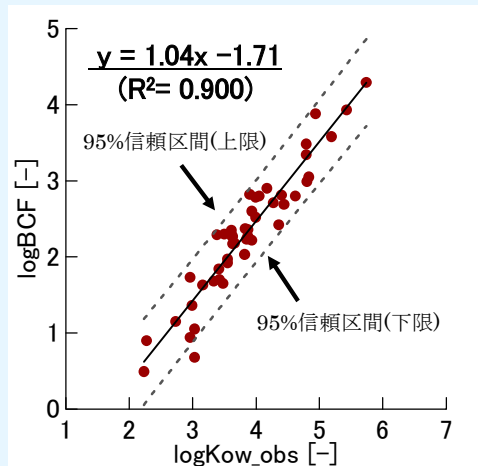


Fig.2 logKow(実測値)-logBCFプロット (48物質)

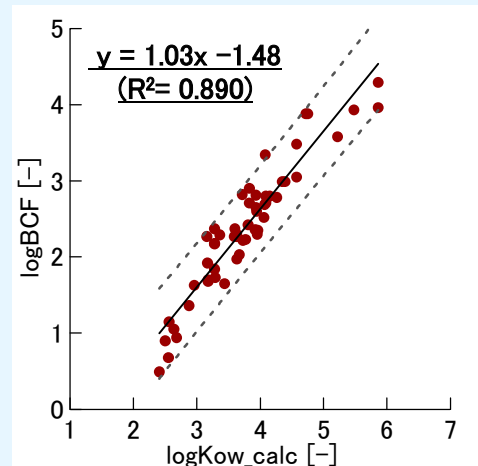
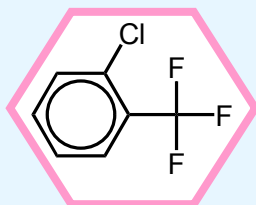


Fig.3 logKow(計算値)-logBCFプロット (54物質) * KOWWIN ver.1.67より算出
* 3 化学物質の安定構造における最大直径

未試験物質の生物濃縮性予測

未試験物質

logKow(計算値) = 3.60



Read-acrossを行うために、類縁物質を選択(濃縮性が既知の物質で、以下の条件に該当するもの)

- ① 単純受動拡散カテゴリーに該当
- ② ベンゼン2置換体
- ③ 置換基が電子求引性
- ④ logKow(計算値)が(未試験物質)±0.5

類縁物質(6物質)

No.	1	2	3	4	5	6
分子構造						
logBCF(実測値) [-]	2.36	2.23	2.37	2.18	2.17	1.84
logKow(計算値) [-]	3.92	3.77	3.60	3.28	3.28	3.28

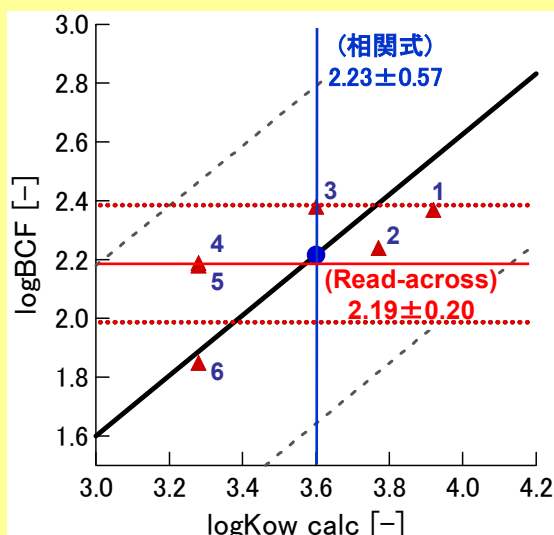


Fig.4 予測結果の比較(相関式とRead-across)

相関式、Read-acrossの結果から「高濃縮性ではない」と判断する

総合的に判断することで、より信頼性の高い予測結果を得ることができる