

# 化審法執行支援における 蓄積データの活用

2022年12月21日

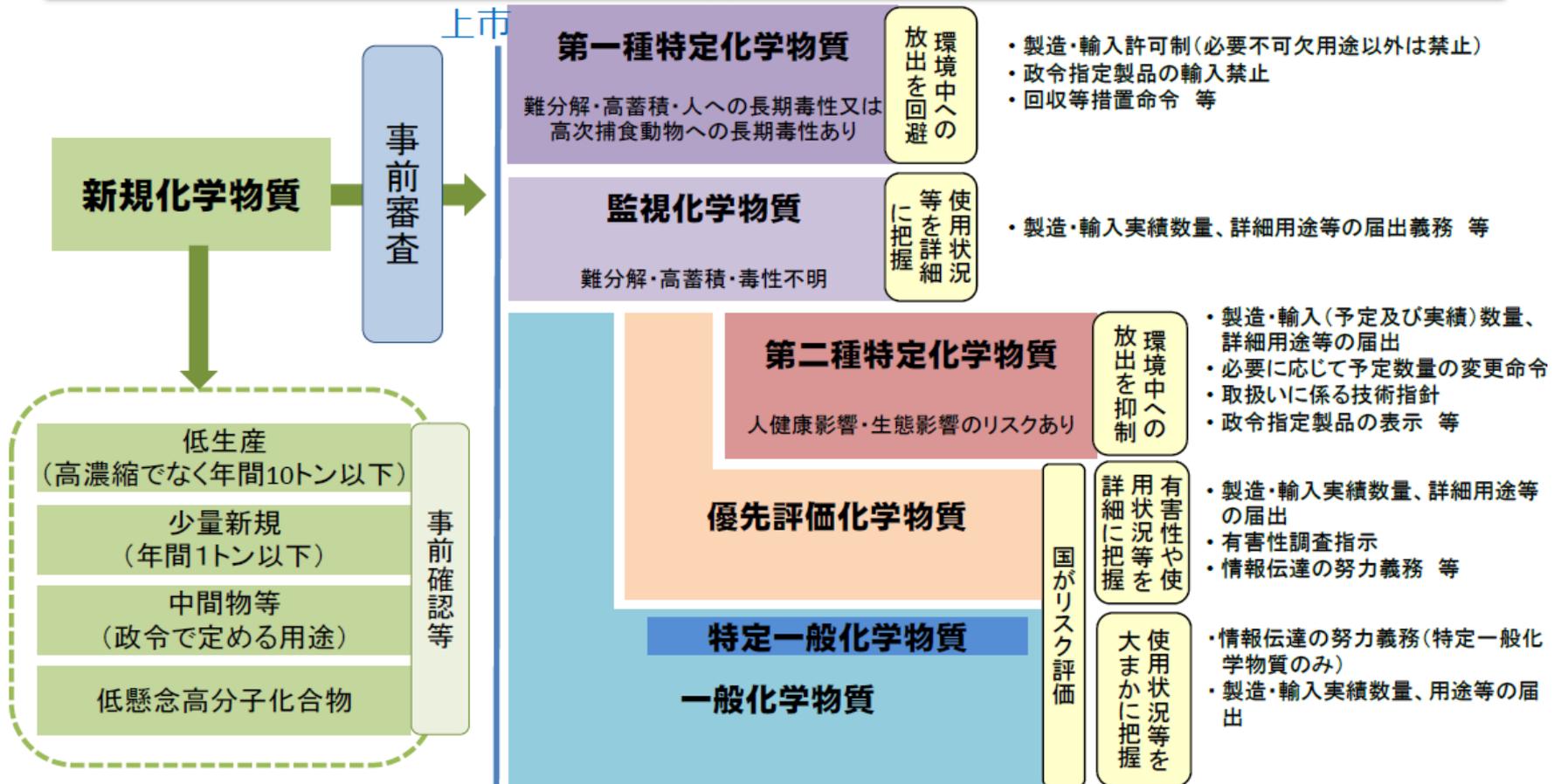
(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター 安全審査課

櫻谷 祐企

# 化審法の概要

- 化審法は、化学物質の有する性状のうち、「分解性」、「蓄積性」、「人への長期毒性」又は「動植物への毒性」といった性状や、環境中での残留状況に着目し、上市前の事前審査及び上市後の継続的な管理により、人の健康を損なうおそれ又は動植物の生息・生育に支障を及ぼすおそれがある化学物質による環境汚染を防止することを目的としている。



# 化審法の事前審査と評価

区分	年間製造輸入量の 上限	要求される 試験データ	年間届出件数 (R3実績)
通常新規	なし	生分解性、生物蓄積性 ヒト健康影響、環境毒性	186
低生産量新規	10t	生分解性、生物蓄積性	136
少量新規	1t	なし (構造により確認)	26,739

当機構は、化審法審査で蓄積された試験データを解析し、審査の合理化・効率化に役立っている。本発表では、そのいくつかの事例を紹介する。

# 1. 新規化学物質審査における 蓄積性評価の合理化

# 試験成績に係る判定基準 (濃縮度試験又は Pow測定試験)

## ① 高濃縮性

- 生物濃縮係数が 5,000 L/kg 以上であること。

## ② 高濃縮性でない

以下のいずれかであること。

- 生物濃縮係数が 1,000 L/kg 未満であること
- 1-オクタノール/水分配係数(Pow)の常用対数が 3.5 未満であること。ただし、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適用しない。

## ③ 生物濃縮係数が 1,000 L/kg 以上、5,000 L/kg 未満の場合には、必要に応じ、以下の成績及び知見を考慮して高濃縮性かどうかを総合的に判断する。

- 排泄試験
- 部位別(可食部)の生物濃縮係数
- 濃度依存性に関する知見

新規化学物質の判定及び監視化学物質への該当性の判定等に係る試験方法及び判定基準(平成30年4月13日)  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/ra/criteria\\_180413.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/criteria_180413.pdf)

# 既に得られている知見に基づく判定等 (標準的な試験法によらないもの)

## (1) 分子量による判定

「既に得られているその組成、性状等に関する知見」としての取扱いについて(平成16年9月16日)  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/about/laws/laws\\_r01070152\\_1.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/about/laws/laws_r01070152_1.pdf)

## (2) 類推による判定

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)  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/todoke/shinki/130927\\_seibutsuchikuseki.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/todoke/shinki/130927_seibutsuchikuseki.pdf)

## (3) logDによる判定(イオン性物質)

イオン性を有する新規化学物質の生物蓄積性の判定について(お知らせ)(平成26年6月30日)  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/todoke/shinki/140630\\_logD.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/todoke/shinki/140630_logD.pdf)

## (4) 新たな濃縮度試験による評価

1) 1濃度区水暴露法、2) 簡易水暴露法、3) 餌料投与法  
[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/qa/cscl\\_3.html#qa44](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/qa/cscl_3.html#qa44)

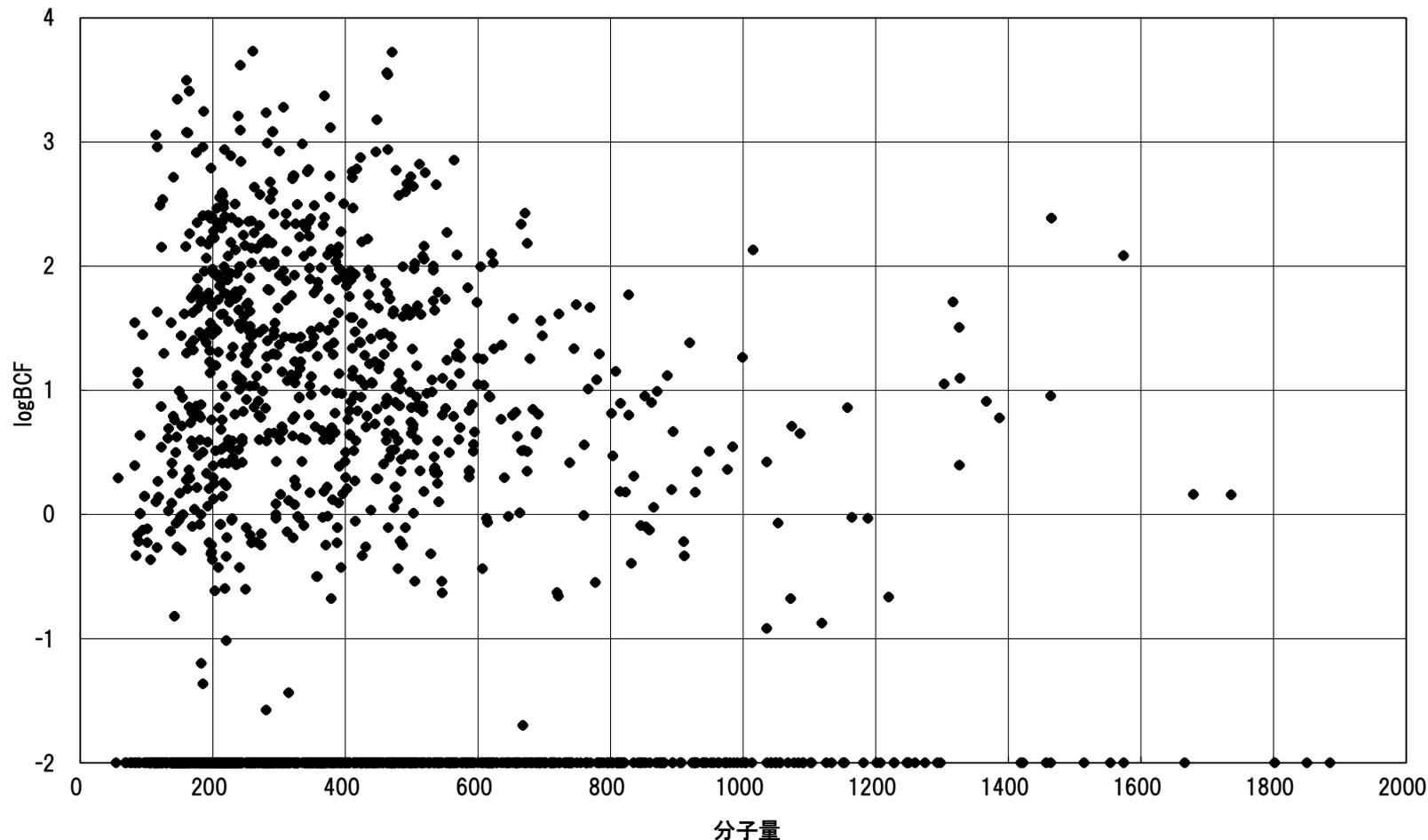
# (1) 分子量による生物蓄積性の判定 (判定方法)

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)の化学物質については、生物の体内に蓄積されやすいものではないものとして取り扱うものとする。ただし、化学物質の構造等から当該取扱いができるものと判断できない場合には、この限りではない。

「既に得られているその組成、性状等に関する知見」としての取扱いについて(平成16年9月16日)

[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/about/laws/laws\\_r01070152\\_1.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/about/laws/laws_r01070152_1.pdf)

# (1) 分子量による生物蓄積性の判定 (判定方法の作成に用いられた知見の例)



新規届出物質の分子量と濃縮度の関係

分子量による魚介類の体内における濃縮度を判定するための知見について (平成16年11月26日)

[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/mw\\_bcf.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/mw_bcf.html)

## (2) 類推による生物蓄積性の判定

古くからエキスパートジャッジによる運用がなされていた  
→ 平成25年に類推ルールを明確化

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)

[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/todoke/shinki/130927\\_seibutsuchikuseki.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/todoke/shinki/130927_seibutsuchikuseki.pdf)

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、これまでにおいても、構造が類似している生物蓄積性が既知である化学物質からの類推等による判定も一部実施しておりますが、試験に要する費用・期間の効率化の重要性や国際的な動物試験削減の要請にかんがみ、類推等に基づく評価・判定をさらに促進していくことが重要であると考えております。

こうしたことから、今般、生物蓄積性の類推等に基づく判定の運用の考え方を整理し、別添のとおり案としてとりまとめました。

今後当面の間は、本案を相談案件の対応の目安として事前相談に対応することとし、その経験を踏まえて引き続き検討を深め、生物蓄積性の類推等に基づく判定の運用の合理化・明確化を進めてまいります。

## (2) 類推による生物蓄積性の判定 (判定方法①: 構造類似を根拠)

物質A (評価対象) は高濃縮性でないと判定できる

### ケース 1

#### 1) 化学構造



#### 2) BCF実測値

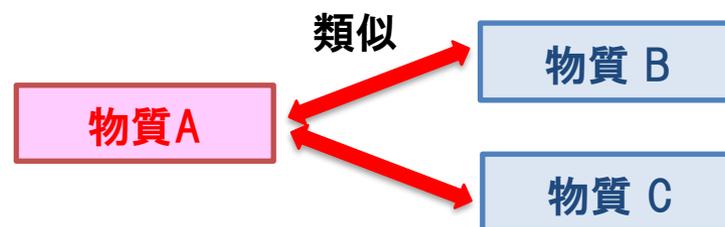


#### 3) QSARによるBCF予測値



### ケース2

#### 1) 化学構造



#### 2) BCF実測値



\* QSAR model は、BCFBAF (EPI SUITE) 又は BCF base-line model (OASIS Catalogic)を推奨

## (2) 類推による生物蓄積性の判定 (判定方法②:HPLCによる親水性(極性)比較を根拠)

物質A (評価対象) は高濃縮性でないと判定できる

### ケース 3

#### 1) 化学構造

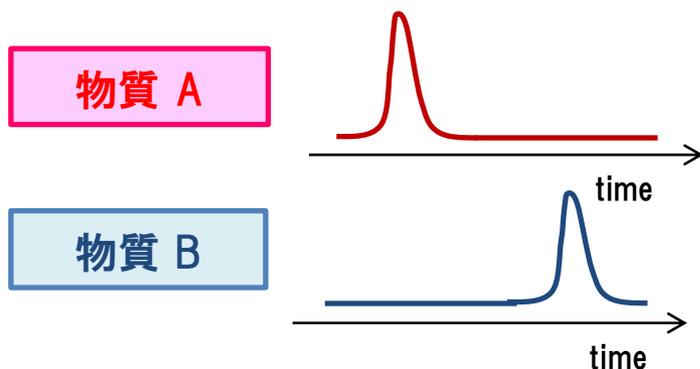


注) 物質Aが物質Bの変化物の際に適用可能。

#### 2) BCF実測値



#### 3) 逆相HPLCによる疎水性(極性)の比較



NITEは、本類推ルールに関するケーススタディーを作成し、OECD IATAケーススタディプロジェクトに提出した。本ケーススタディーはOECD文書として公開されている。

Series on Testing & Assessment No. 254  
(ENV/JM/MONO(2016)52):

[https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2016\)52&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2016)52&doclanguage=en)

## (2) 類推による生物蓄積性の判定 (判定方法②の作成に用いられた知見の例)

### ＜親物質と変化物の生物蓄積性の比較＞

#### 【データ解析内容】

- ・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生物蓄積性が比較可能な73物質のデータについて、両者の生物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、分解生成物の生物蓄積性は、親物質と同程度または低い傾向にあることがわかった。

## (3) logDによる判定(イオン性物質) (判定方法)

非解離状態におけるlogPowを測定することが困難なスルホン酸、カルボン酸、両性イオン化合物、4級アミンなどのイオン性化合物について、中性付近(pH=7付近)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。

なお、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には本ルールは適用しない。

(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pKa<3、塩基であればpKa>11のものとする。

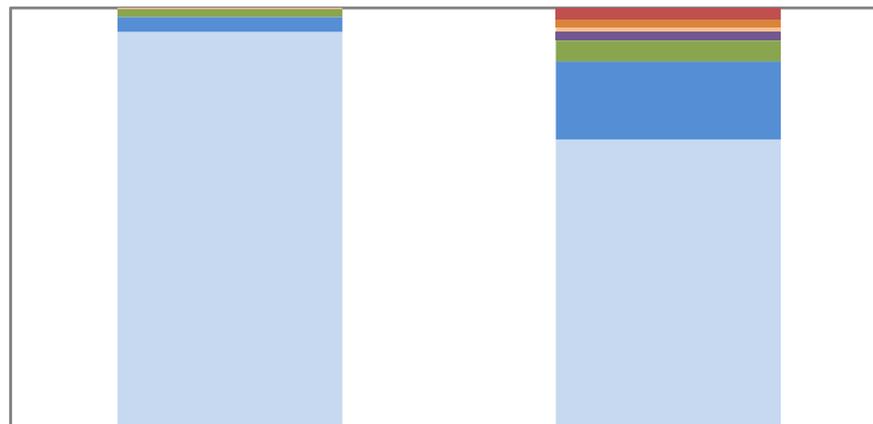
(注3)慎重を期すため、本ルールをいきなり判定基準として位置づけるのではなく、当面は事前に事務局に相談することを必須とする。

イオン性を有する新規化学物質の生物蓄積性の判定について(お知らせ) (平成26年6月30日)

[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/todoke/shinki/140630\\_logD.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/todoke/shinki/140630_logD.pdf)

### (3) logDによる判定(イオン性物質) (判定方法の作成に用いられた知見の例)

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

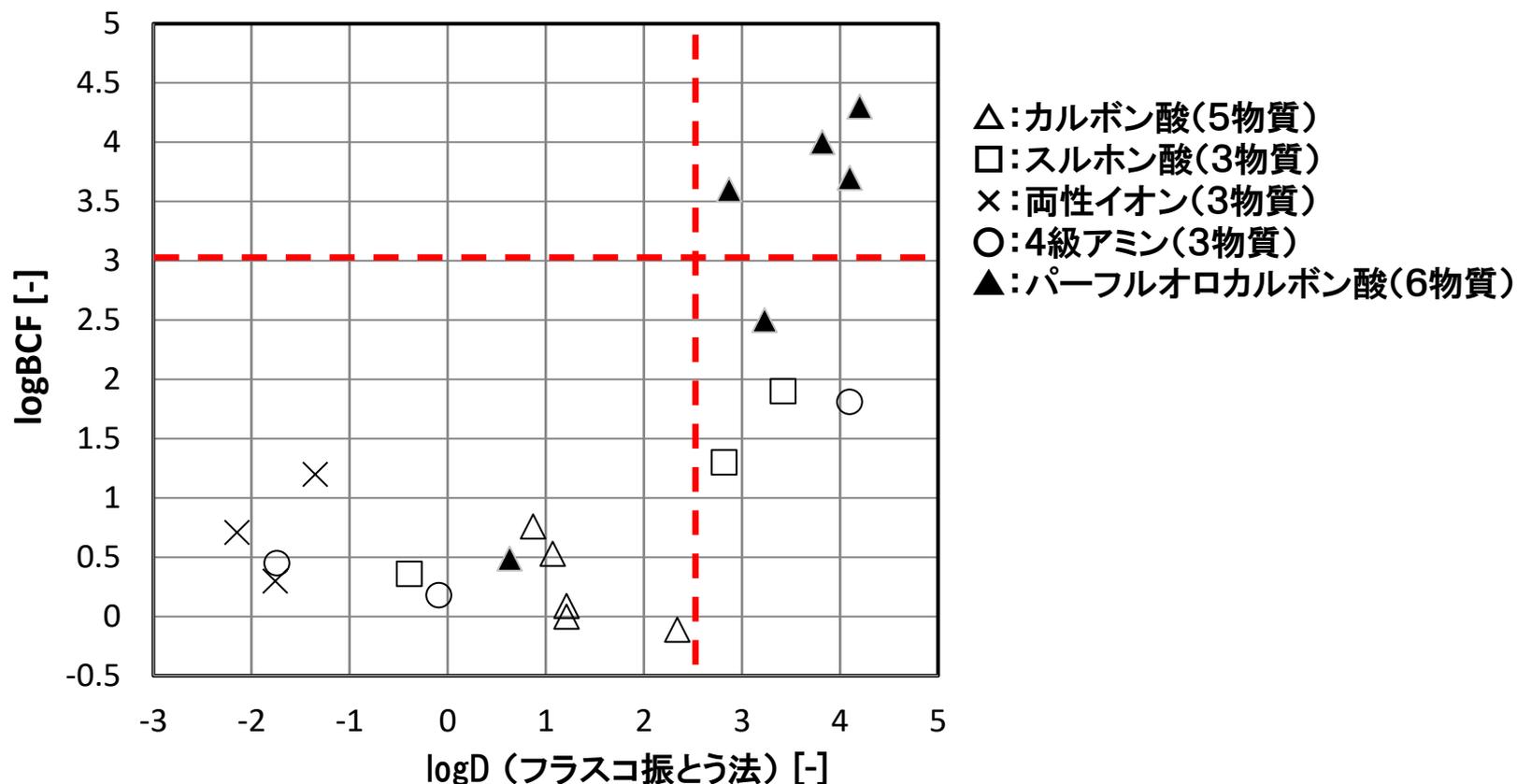


イオン性化学物質 304物質      その他の化学物質 1917物質

BCF(実測値)	イオン性化学物質*9 [該当物質数(割合)]	その他の化学物質*10 [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304物質のうち、286物質(約94%)がBCF100未満。

### (3) logD (イオン性物質)による判定 (判定方法の作成に用いられた知見の例)



logD(フラスコ振とう法)とlogBCFとの比較結果

## (4) 新たな濃縮度試験による評価

平成24年10月にOECD テストガイドライン305(化学物質の生物濃縮度試験に関するもの)の改正に伴い、新たに3つの試験方法(1濃度区水暴露法、簡易水暴露法、餌料投与法)が追加された。  
→化審法の判定基準を制定。

### 1) 1濃度区水暴露法

被験物質の濃度がその対水溶解度の1/10以下で実施された1濃度区濃縮度試験の結果、定常状態におけるBCFが500 倍未満であった場合には、その1濃度区だけの結果から高濃縮性でないと判定できる。

### 2) 簡易水暴露法

被験物質の濃度がその対水溶解度の1/10以下で実施された簡易水暴露法濃縮度試験の結果が、以下のいずれの項目も満たすものであることであった場合には、その結果から高濃縮性でないと判定できる。

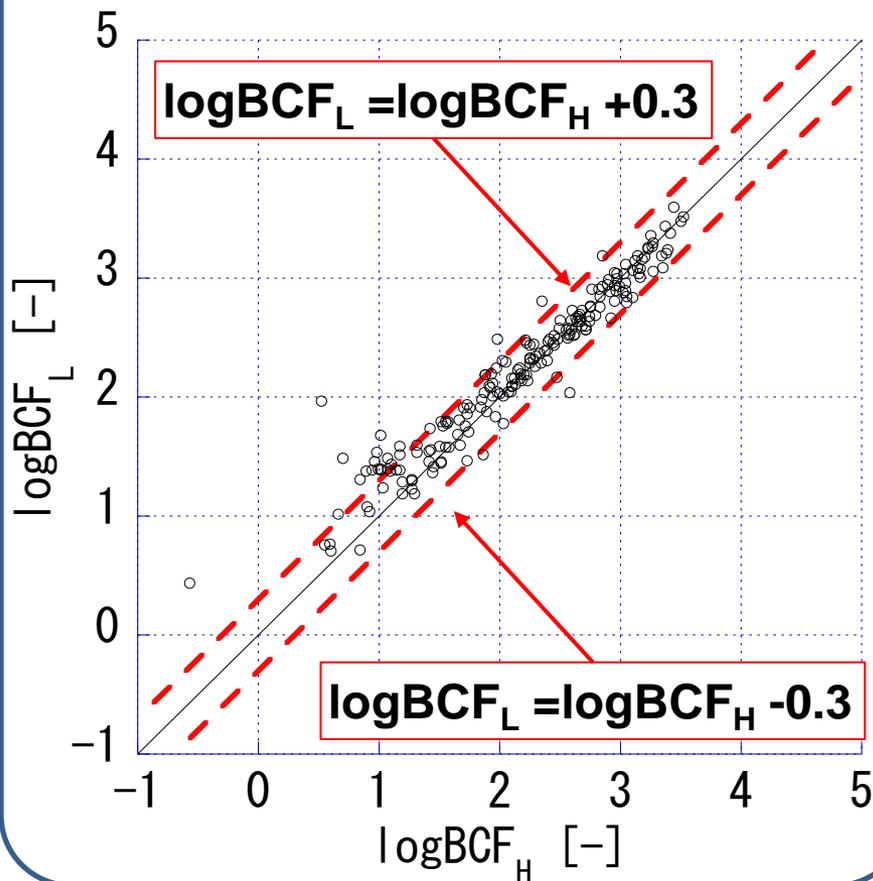
- 試験水濃度及び魚体中濃度が定量下限値の10倍以上
- 取り込み及び排泄が一次速度式に従っている
- $BCFK_m \geq \text{Minimised } BCF_{SS}$
- $BCFK_m < 200$ 倍

### 3) 餌料投与法

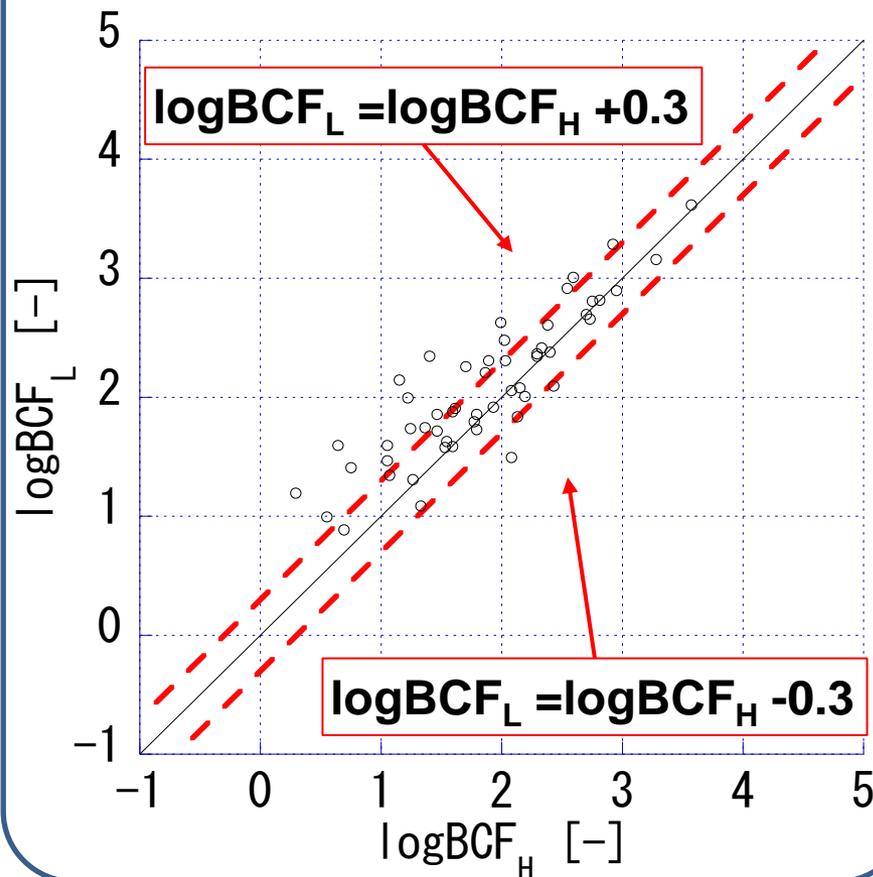
餌料投与法における成長希釈補正した速度論による経口生物濃縮係数(BMFK<sub>g</sub>)又は取込期間を10日間以上実施した試験において取込期間終了時における経口生物濃縮係数が0.007未満の場合は、高濃縮性ではないと判定することとしている。0.007以上の場合は、その他のエンドポイント(BMFK、BMFK<sub>L</sub> 及びBMFK<sub>gL</sub>)、部位別(可食部)の経口生物濃縮係数、基準物質の試験結果等を考慮して総合的に判断される。

# (4)-3) 1濃度区水暴露法 (判定方法の作成に用いられた知見の例)

試験濃度が対水溶解度以下で  
濃縮度試験が行われた201物質



試験濃度が対水溶解度より高く  
設定されていたもの又は対水溶  
解度が不明であった59物質



## 2. 少量新規化学物質の確認 におけるQSAR・類推の活用

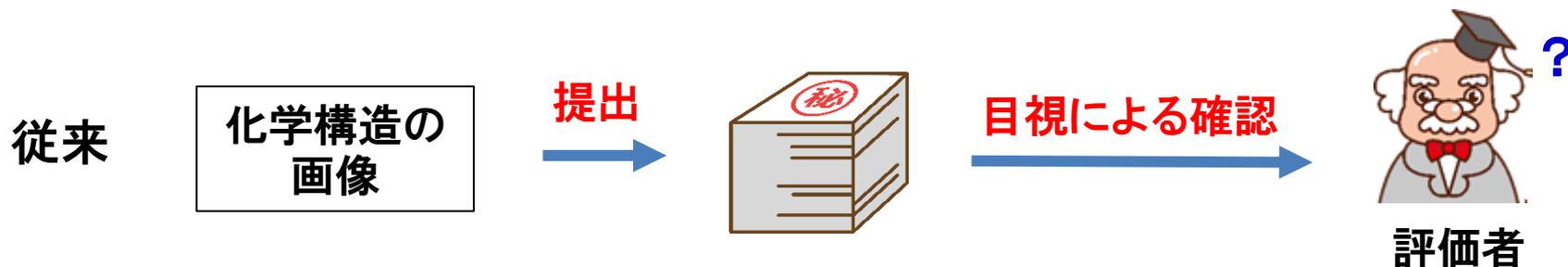
# 化審法新規化学物質の事前届出と審査

区分	年間製造輸入量の 上限	要求される 試験データ	年間届出件数 (R3実績)
通常新規	なし	生分解性、生物蓄積性 ヒト健康影響、環境毒性	186
低生産量新規	10t	生分解性、生物蓄積性	136
少量新規	1t	なし (構造により確認)	26,739

化審法第3条第1項第5号:「既に得られている知見等から判断して、その新規化学物質による環境の汚染が生じて人の健康に係る被害又は生活環境動植物の生息若しくは生育に係る被害を生ずるおそれがあるものでない」旨の確認。

確認 → 上市可  
不確認 → 上市不可

# 少量新規化学物質の新しい確認プロセス



少量新規化学物質の申出には、化学構造の電子データを提出することが義務づけられた。

これにより、分解性・蓄積性を化学構造の電子データを基に評価するQSAR評価フローの運用が開始された。

# 少量新規化学物質の確認の方針

## 1. 化審法規制対象物質との類似物質の検出

- 第一種特定化学物質 (PBT 34種類)
- 監視化学物質 (PB 38種類)

## 2. QSARおよびリードアクロスの適用

難分解・高蓄積性を示す物質の構造上の特徴に関する知見を基に検出ツールや評価フローを開発

### 第一種特定化学物質の例

政令番号*	政令名称
1	ポリ塩化ビフェニル
2	ポリ塩化ナフタレン (塩素数が2以上のものに限る。)
3	ヘキサクロロベンゼン
4	1, 2, 3, 4, 10, 10-ヘキサクロロ-1, 4, 4a, 5, 8, 8a-ヘキサヒドロ-エキソ-1, 4-エンド-5, 8-ジメタノナフタレン (別名アルドリン)
5	1, 2, 3, 4, 10, 10-ヘキサクロロ-6, 7-エポキシ-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-エキソ-1, 4-エンド-5, 8-ジメタノナフタレン (別名ディルドリン)
6	1, 2, 3, 4, 10, 10-ヘキサクロロ-6, 7-エポキシ-1, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-エンド-1, 4-エンド-5, 8-ジメタノナフタレン (別名エンドリン)
7	1, 1, 1-トリクロロ-2, 2-ビス (4-クロロフェニル) エタン (別名DDT)
8	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 8-オクタクロロ-2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-4, 7-メタノ-1H-インデン、1, 4, 5, 6, 7, 8, 8-ヘプタクロロ-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-4, 7-メタノ-1H-インデン及びこれらの類縁化合物の混合物 (別名クロルデン又はヘプタクロル)
9	ビス (トリブチルスズ) =オキシド
10	N, N'-ジトリル-パラ-フェニレンジアミン、N-トリル-N'-キシリル-パラ-フェニレンジアミン又はN, N'-ジキシリル-パラ-フェニレンジアミン
11	2, 4, 6-トリ-ターシャリ-ブチルフェノール
12	ポリクロロ-2, 2-ジメチル-3-メチリデンピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (別名トキサフェン)
13	ドデカクロロペンタシクロ [5. 3. 0. 0 (2, 6). 0 (3, 9). 0 (4, 8)] デカン (別名マイルレックス)
14	2, 2, 2-トリクロロ-1, 1-ビス (4-クロロフェニル) エタノール (別名ケルセン又はジコホル)

# 規制物質の類似物質の検出ツール

## QSAR Toolboxのカスタムプロファイラー

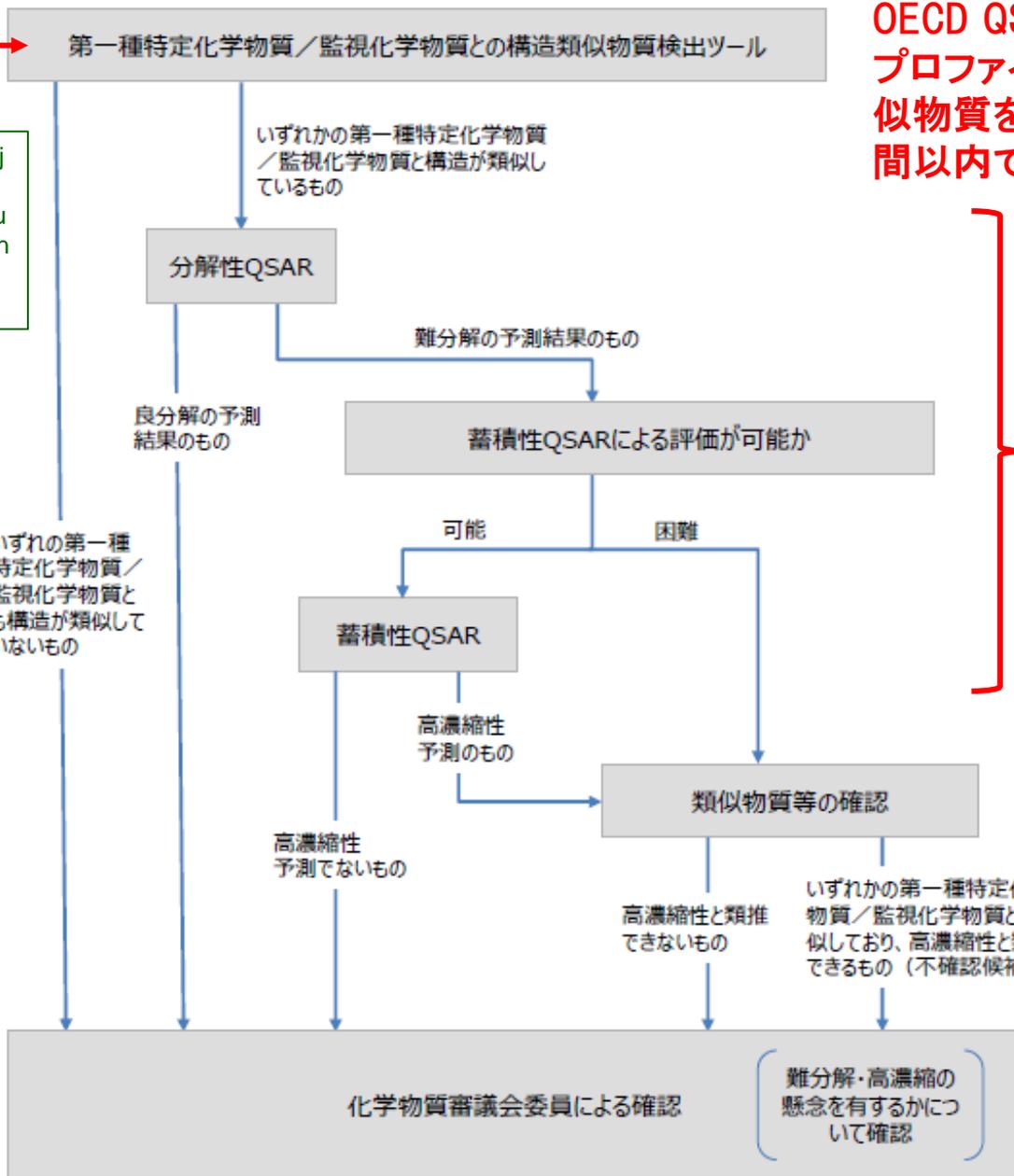


\*化審法規制物質: 第一種特定化学物質 (PBT 34種類)  
監視化学物質 (PB 38種類)

# 分解性・蓄積性評価フローの概要

届出された  
モルファイル

[https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/files/information/shinki/buntikukakuninflow\\_english.pdf](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/shinki/buntikukakuninflow_english.pdf)



OECD QSAR Toolboxのカスタム  
プロファイルにより規制物質との類  
似物質を検出(10,000 物質を1時  
間以内で処理可能)

QSARソフトウェアによる  
絞り込み

リードアクロス

優先順位付けさ  
れた物質リストと  
判断情報

最終判断

# 企業へのサポート

少量新規化学物質のQSAR評価フローは公開されている。また、本評価フローで使用されているプロファイラーはNITEのHPから無料でダウンロードすることができる。

企業は、これらを使用して、申請の事前に自らの化学物質の確認の可能性を予見することができる。

NITEは、企業が本評価フローを利用するための支援を行っている(解説資料、講習会、相談窓口等)。

[https://www.nite.go.jp/chem/qsar/syouryou\\_QSAR.html](https://www.nite.go.jp/chem/qsar/syouryou_QSAR.html)

[HOME](#) > [化学物質管理](#) > [動物実験代替法 \(QSAR, Read-across, IATA\)](#) > 少量新規化学物質における分解性・蓄積性の評価フロー

## 少量新規化学物質における分解性・蓄積性の評価フロー

少量新規化学物質については、化審法第3条第1項第5号に基づき、「既に得られている知見等から判断して、その新規化学物質による環境の汚染が生じて人の健康に係る被害又は生活環境動植物の生息若しくは生育に係る被害を生ずるおそれがあるものでない」旨の確認が行われています。

具体的には、申出のあった少量新規化学物質について、第一種特定学物質・監視化学物質との構造類似性やQSAR(定量的構造活性相関)による推計等を踏まえつつ、化学物質審議会委員の意見も聴いた上で、確認が行われています(  [少量新規化学物質における分解性・蓄積性の評価フロー](#)  )。

当機構は、『少量新規化学物質における分解性・蓄積性の評価フロー』を用いて、事業者が自らの化学物質を自主的に評価することを支援しています。

# まとめ

化審法審査で蓄積された試験データや既治験を活用し、審査の効率化や合理化に役立てた事例を紹介した。

## 1. 新規化学物質審査における蓄積性評価の合理化

→ 魚類を用いた濃縮度試験なしに蓄積性を判定する方法の拡大

## 2. 少量新規化学物質の確認におけるQSAR・類推の活用

→ 化学構造を基に、規制対象物質に該当する/類似する物質を検出するツールや評価フローを開発

# 今後の課題とNITEの取組

**課題：我が国の化学産業の国際競争力の強化に資する化学物質管理制度の構築**

- ① 化学物質の安全性評価における信頼性と評価効率の向上の両立
  - 化学物質の安全性データと科学的知見を体系的に集積するための質と量を兼ね揃えた高度な知的基盤の構築
  - 集積した化学物質の安全性データと科学的知見を解析し、化学物質の安全性評価に最大限に活用するための最先端技術の積極的な導入(AI技術等)
- ② 企業のイノベーション支援
  - 安全性評価だけでなく、企業のイノベーション支援にも役立つ次世代の化学物質管理制度の創成

## <NITEの新しい取組>

生分解性予測AI-QSARの開発(経済産業省委託事業)による評価技術の高度化。

法施行支援業務で蓄積した技術やデータを活用した企業のイノベーション支援(NICEプログラム)。