

令和6年度QSAR／リードアクロス講習会（令和6年7月24日）

nite

化学物質の分解性に影響を与える因子及び その類推事例の紹介

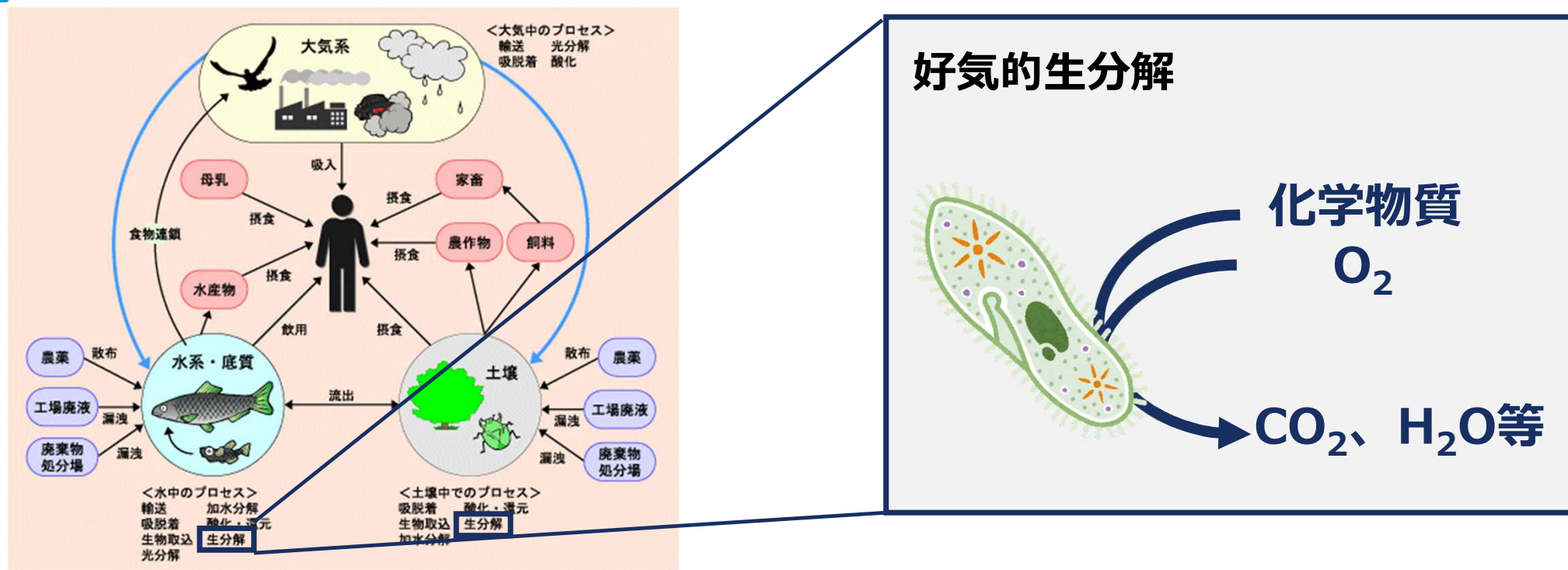
独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター安全審査課

池永 裕

本日の内容

- 0. 化学物質の環境中での分解性
- 1. 化学物質の分解性に影響を与える因子
 - 1-1. 物理化学的性状（水への溶解性）
 - 1-2. 分子構造及び官能基
 - 1-3. 微生物による呼吸活性の阻害
- 2. 分解性評価における類推の考え方及びその事例
 - 2-1. 類推とはなんぞや？
 - 2-2. 化審法における類推の判定根拠
 - 2-3. 化審法の分解性評価における類推の考え方
 - 2-4. 分解性の類推事例

0. 化学物質の環境中での分解性



画像の引用元：平成13年度版 図で見る環境白書（環境省のHP）

分解度試験

様々な要因で分解するが、（好氣的）生分解の寄与が大きい
 主な排出経路は水系と考え、水圏の微生物により分解されうるかを試験する

1. 化学物質の分解性に影響を与える因子

1. 化学物質の分解性に影響を与える因子

○活性汚泥中の微生物による化学物質の分解は、酵素反応が関与していることから、主に次の因子の影響を受けると考えられる。

1-1. 物理化学的性状（水への溶解性）

1-2. 分子構造及び官能基

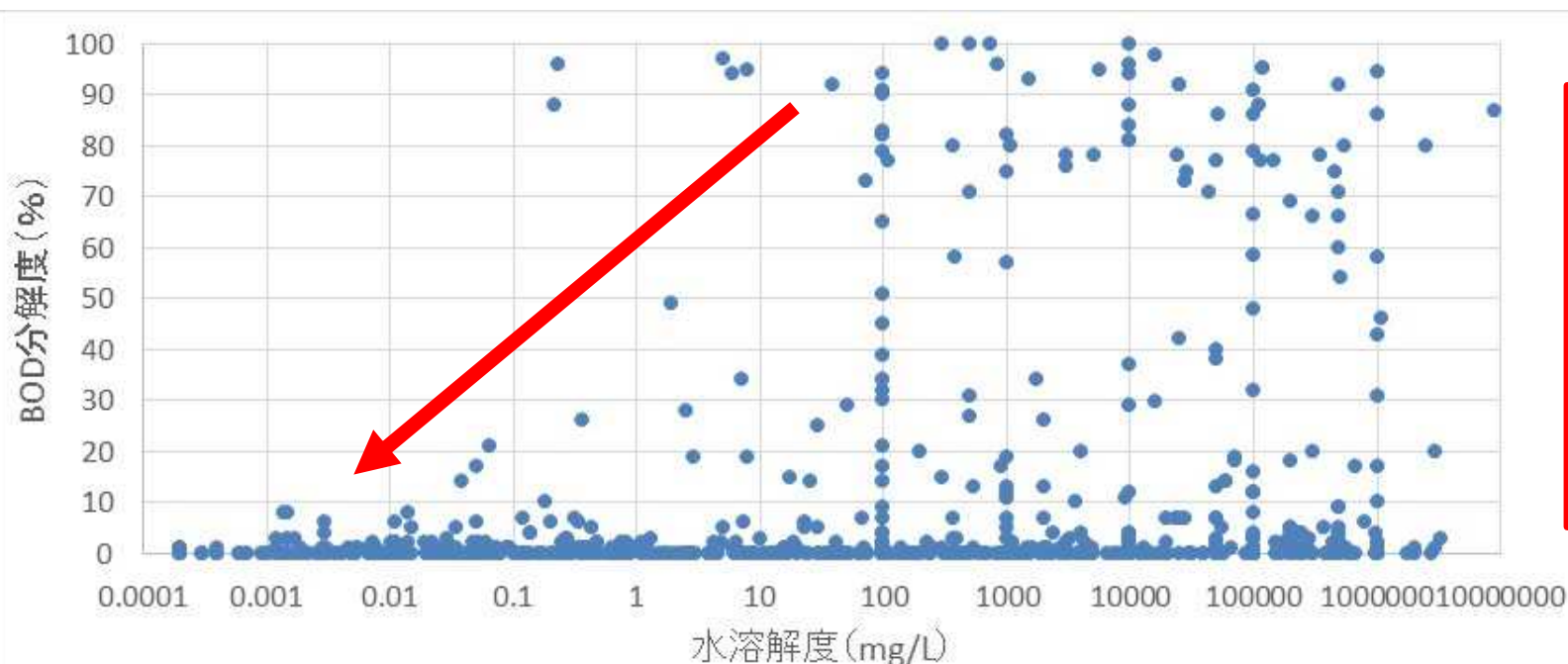
A) 微生物酵素が反応する構造なのか

B) 微生物酵素の活性中心にフィットするのか

1-1.物理化学的性状（水への溶解性）

～化学物質の水溶解度とBOD分解度との関係～

○2004年4月～2015年1月に届出された化審法新規化学物質のうち、OECD TG301Cで分解度試験が実施され、化学物質審議会において分解性が判定済みの755物質の水溶解度とBOD分解度との関係を検討

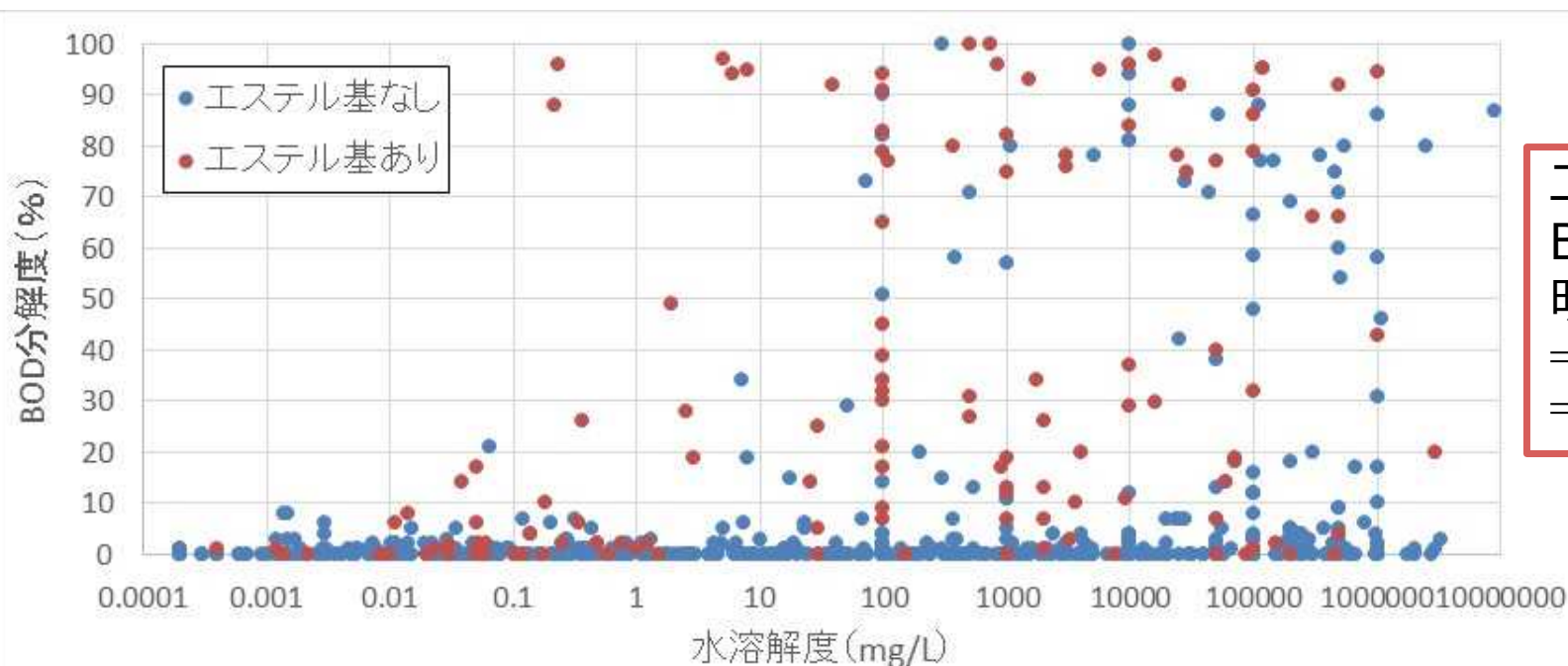


水溶解度が低くなると分解性も低くなる顕著な傾向がある。
⇒水に溶けないものは、微生物に取り込まれにくく、分解されにくい。

1-2. 官能基及びその分子構造

～ A)微生物酵素が反応する構造なのか～

○2004年4月～2015年1月に届出された化審法新規化学物質のうち、OECD TG301Cで分解度試験が実施され、化学物質審議会において分解性が判定済みの755物質の水溶解度とBOD分解度の関係を検討



エステル基の有無により、BOD分解度の平均値に明確な差が見られる。

⇒有 (130物質) : 33.4%

⇒無 (625物質) : 6.1%

1-2. 分子構造及び官能基

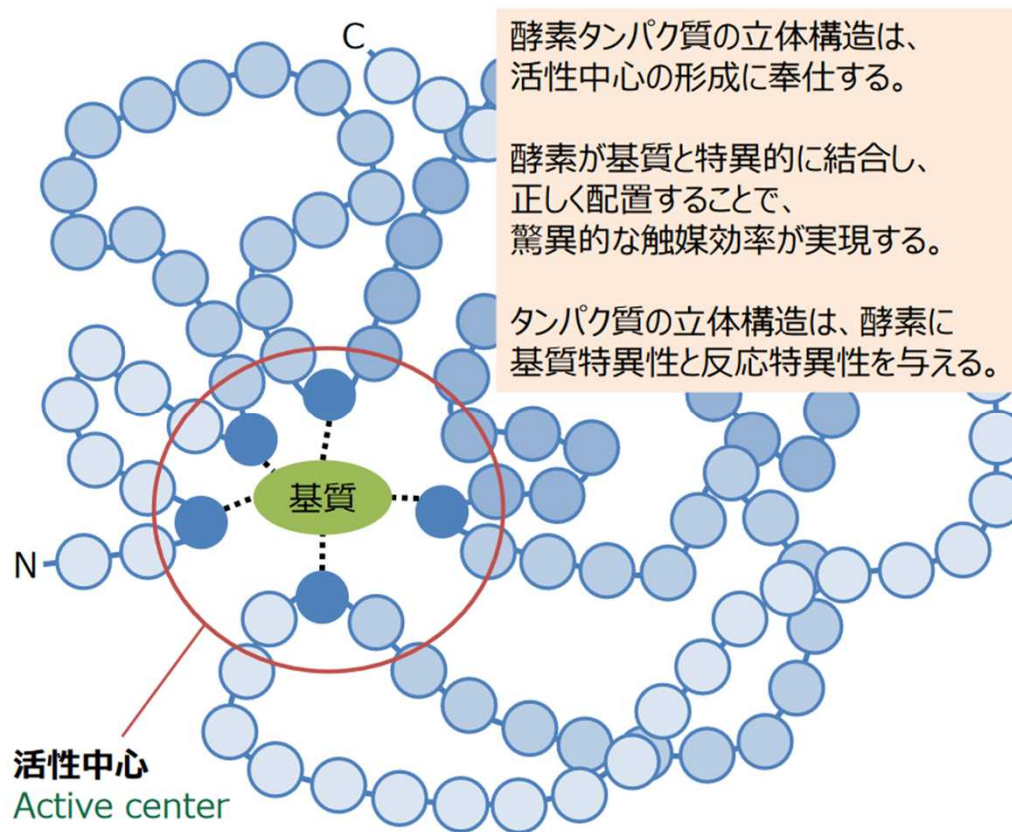
～ A) 微生物酵素が反応する構造なのか ～

分解度試験で分解生成物が確認された官能基の例

- ✓ エステル基の加水分解
 - ✓ 酸ハロゲン化物の加水分解
 - ✓ アミドの加水分解
 - ✓ アルキル基の酸化
 - ✓ アルキニル基の酸化
 - ✓ ハロゲン化アルキルからの脱ハロゲン化
 - ✓ 1 級アルコールの酸化
 - ✓ ジスルフィド結合の生成
 - ✓ アルデヒドの酸化・還元
 - ✓ エポキシの開環
 - ✓ 酸化的脱アミノ化
- etc.

1-2.分子構造及び官能基

～B)微生物酵素の活性中心にフィットするのか～

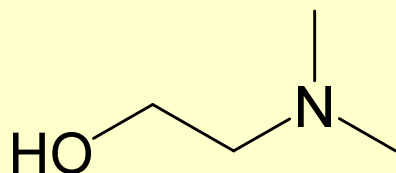


- 微生物による化学物質の分解は、活性汚泥中の微生物による酵素反応
- 酵素タンパク質の活性中心にフィットするのか、類推する際は化学物質の構造を立体的に考える必要がある。

1-2. 分子構造及び官能基

～化学物質の分子構造と分解性の関係①～

○類似な分子構造の化学物質に見えても、立体的な構造の差異によって、その分解性が大きく異なる場合



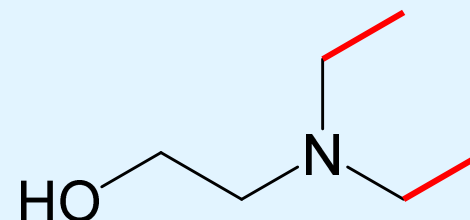
良分解性

(公表日1977.11.30)

OECD TG 301C (14days)

BOD分解度: 60.5%

GC分解度: 100%



難分解性

(公表日2002.03.26)

OECD TG 301C (28days)

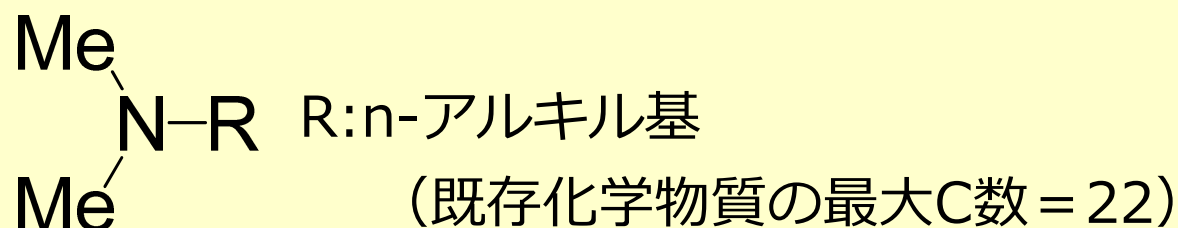
BOD分解度: 1%

HPLC分解度: 5%

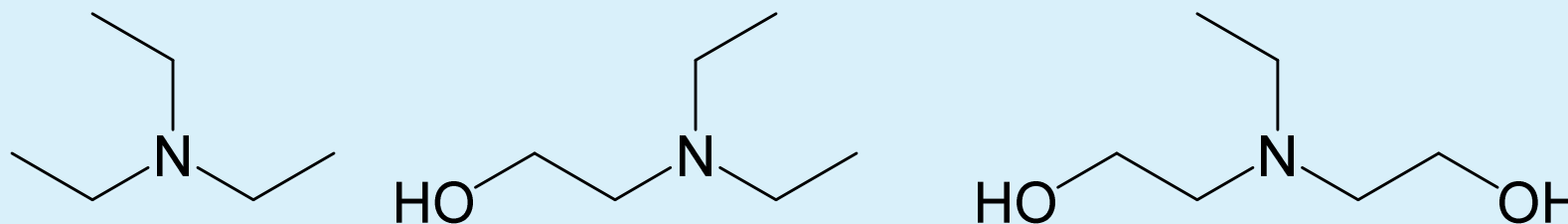
1-2. 分子構造及び官能基

～化学物質の分子構造と分解性の関係②～

- これまでに化審法で判定された次の3級アミンは、全て
良分解性（既存：4物質、新規1物質）と判定されている。



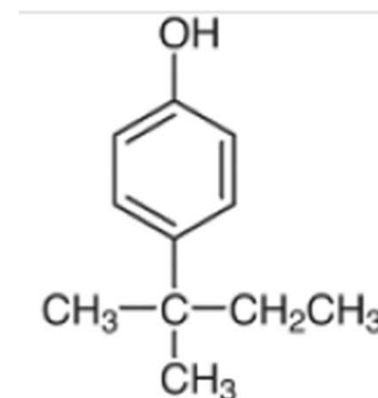
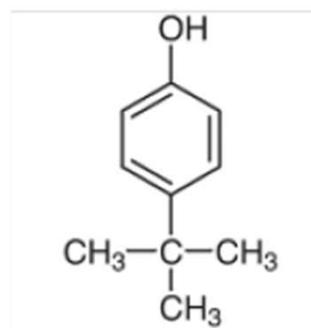
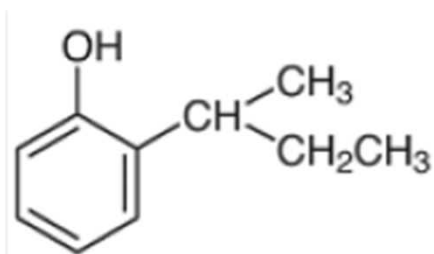
- その一方で、上述の構造以外の3級アミンには難分解性と判定されているものもある。



1-3. 微生物による呼吸活性の阻害

○化学物質の分子構造によっては、活性汚泥中の微生物の呼吸活性を阻害するものがある。

⇒令和2年度の経済産業省の委託事業にて、次の3物質の分解度試験をOECD TG 301F条件下にて実施し、化学物質の濃度が分解度試験に与える影響（呼吸活性の阻害）について調査

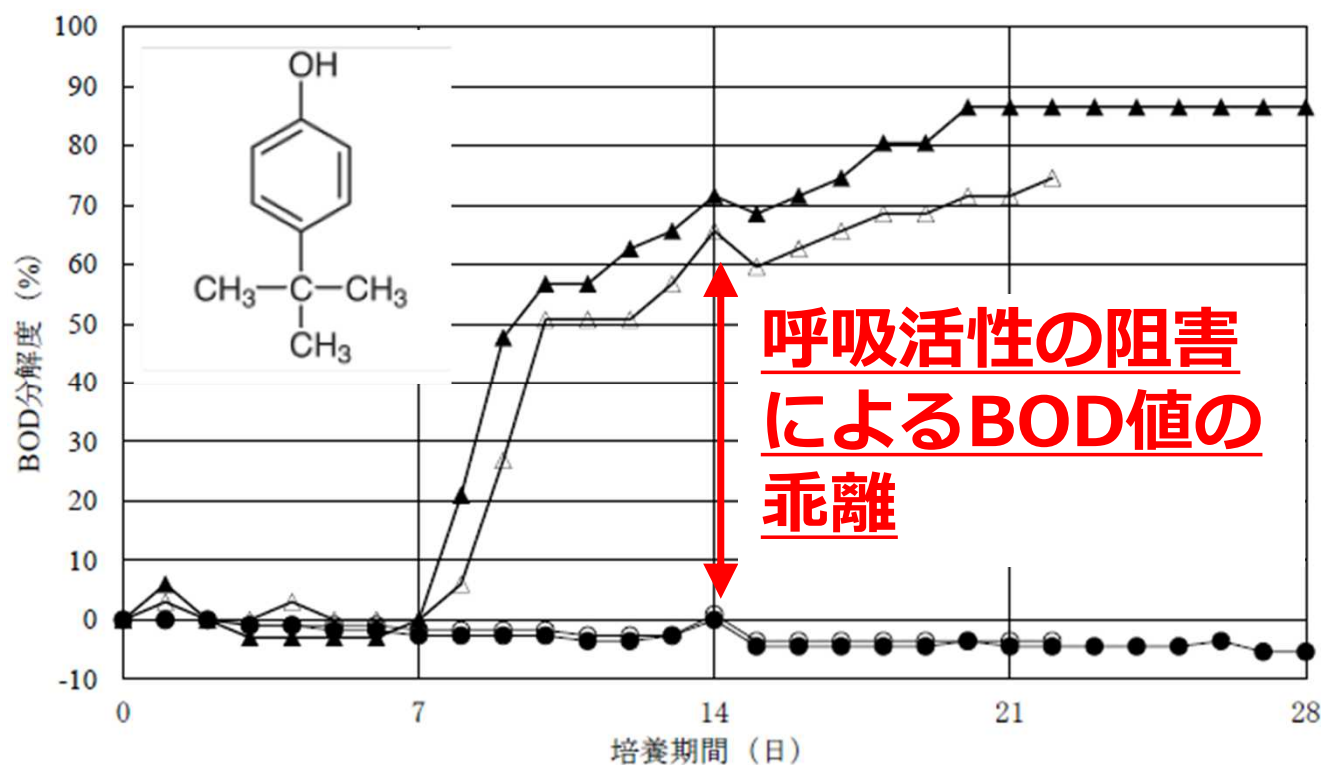


委託報告書のアクセス先：

[令和2年度化学物質安全対策「呼吸活性を阻害する被験物質の濃度が生分解性試験とQSAR予測信頼性に与える影響の調査」](#)

1-3. 微生物による呼吸活性の阻害

～活性阻害の検証結果（4-*tert*-ブチルフェノール）～



※活性污泥濃度は全て30mg/L
○：被験物質100mg/L（系1）
●：被験物質100mg/L（系2）
△：被験物質 30mg/L（系1）
▲：被験物質 30mg/L（系2）

2. 分解性評価における類推の考え方 及びその事例

2-1.類推とはなんぞや？

- 化学物質の構造式、示性式、成分組成、物理化学的性状、生物に対する挙動、**既に得られている試験データその他の過去に積み上げられた種々の情報や知識などの知見（いわゆる既知見）を根拠に判定すること。**

区分	類似物質 1	未試験物質	類似物質 2
化学物質名	ペンタン-1-オール	1-ヘキサノール	オクタン-1-オール
CAS番号	71-41-0	111-27-3	111-87-5
構造式	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_5-\text{OH}$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_7-\text{OH}$
	・ 構造的に、微生物に取り込まれる程度に水に溶解してそう ・ 脂肪族鎖状の1級アルコールで、酵素分解も同じ反応になりそう		
分解性	良分解性（平成19年7月判定） 分解度試験（標準法：28日間） BODによる平均分解度：92% TOCによる平均分解度：99% GCによる平均分解度：100%	 分解性は未知だが 92%≥BOD≥89% と推測できそう	良分解性（平成14年4月判定） 分解度試験（標準法：28日間） BODによる平均分解度：89% TOCによる平均分解度：99% GCによる平均分解度：100%

2-2.化審法における類推の判定根拠

○化審法 第四条第1項から抜粋

第四条 厚生労働大臣、経済産業大臣及び環境大臣は、前条第一項の届出があつたときは、その届出を受理した日から三月以内に、その届出に係る新規化学物質について既に得られているその組成、性状等に関する知見に基づいて、その新規化学物質が次の各号のいずれに該当するかを判定し、その結果をその届出をした者に通知しなければならない。

○化審法 逐条解説p.60より抜粋（黄色のハイライト部分の解説）

届出に係る新規化学物質の構造式、示性式、成分組成、物理化学的性状、生物に対する挙動、既に得られている試験データその他の過去に積み上げられた種々の情報や知識などの知見（いわゆる既知見）を根拠に判定することを示したものである。～（中略）～

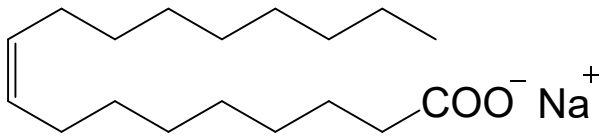
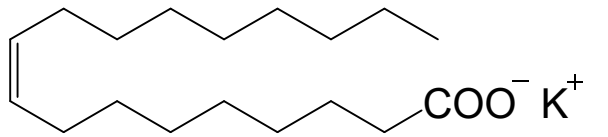
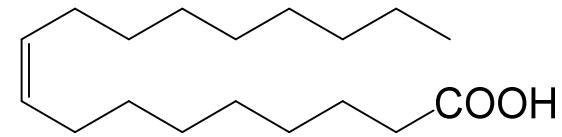
このように「既知見」により審査を行うことを基本としているのは、届出のあった新規化学物質すべてについて分解性等の試験を行わせることは過剰な義務を課すことに加え、新規化学物質や有害性の項目によっては既存の知見で判断できる場合もあるという実際上の判断があるためである。

2-3. 化審法の分解性評価における類推の考え方

- 化学物質の分解性に影響を与える因子（物理化学的性状（対水溶解性、水中における安定性）、分子構造（基本となる骨格、官能基及び置換基の位置））が類似と考えられるものを類似物質とする。
- 化審法の分解性評価において、類推による判定が認められたことがあるのは、主に次の3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）の関係にある場合 【良分解性、難分解性】
 - ② 類似物質のデータが複数あり、評価対象物質の分解性が内挿できるもの（挟み込みの関係にあるもの）がある場合 【良分解性、難分解性】
 - ③ 類似物質のデータから、評価対象物質の分解性が同等あるいはさらに低いと合理的に判断できる場合 【難分解性】

2-4. 分解性の類推事例 1

～①酸とその塩の関係にある場合～

区分	評価対象物質 1	評価対象物質 2	安全性既知の類似物質
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	オレイン酸
CAS番号	143-19-1	143-18-0	112-80-1
官報公示 整理番号	2-611	2-611, 9-1677	2-611, 9-1677
構造式			
分解性	安全性既知のオレイン酸（良分解性）と 酸及びその塩の関係にある ⇒良分解と評価		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%

※ [化学物質審議会資料（平成24年7月27日開催）](#)より抜粋、一部修正

2-4. 分解性の類推事例 2

～②評価対象物質の分解性が内挿できるもの～

区分	評価対象物質 1	評価対象物質 2	評価対象物質 3
化学物質名	n-テトラデカン	n-ヘキサデカン	n-ノナデカン
CAS番号	629-59-4	544-76-3	629-92-5
構造式	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CH}_3$
分解性	評価対象のアルカン (C=14,16,19) は分解性既知のアルカン (C=12,15,20) と内挿の関係にある ⇒ 良分解と評価		

区分	安全性既知の類似物質 1	安全性既知の類似物質 2	安全性既知の類似物質 3
化学物質名	n-ウンデカン	n-ペンタデカン	エイコサン
CAS番号	1120-21-4	629-62-9	112-95-8
構造式	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CH}_3$
分解性	良分解性 (平成7年12月19日判定) 【分解度試験 (標準法: 28日間)】 BODによる平均分解度: 118% GCによる平均分解度: 100%	良分解性 (昭和51年10月19日判定) 【分解度試験 (標準法: 14日間)】 BODによる平均分解度: 54.8% GCによる平均分解度: 94.5%	良分解性 (昭和54年10月24日判定) 【分解度試験 (標準法: 28日間)】 BODによる平均分解度: 89% GCによる平均分解度: 72%

※ [化学物質審議会資料 \(平成24年12月21日開催\)](#) より抜粋、一部修正

2-4. 分解性の類推事例 2

～②評価対象物質の分解性が内挿できるもの【補足】～

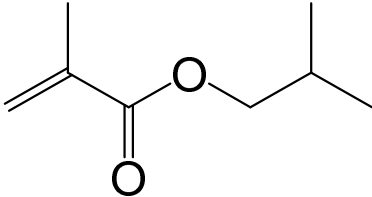
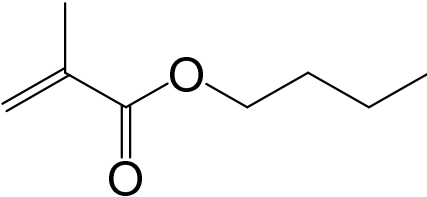
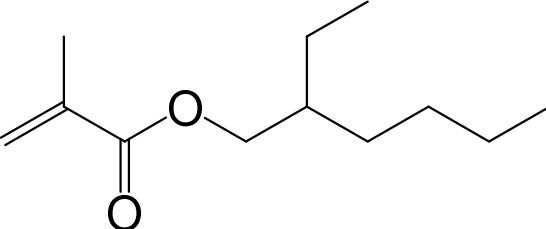
区分	安全性既知の類似物質 1	安全性既知の類似物質 2	安全性既知の類似物質 3
化学物質名	n-ウンデカン	n-ペンタデカン	エイコサン
CAS番号	1120-21-4	629-62-9	112-95-8
構造式	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CH}_3$	$\text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CH}_3$
分解性	良分解性（平成7年12月19日判定） 【分解度試験（標準法：28日間）】 BODによる平均分解度：118% GCによる平均分解度：100%	良分解性（昭和51年10月19日判定） 【分解度試験（標準法：14日間）】 BODによる平均分解度：54.8% GCによる平均分解度：94.5%	良分解性（昭和54年10月24日判定） 【分解度試験（標準法：28日間）】 BODによる平均分解度：89% GCによる平均分解度：72%
水溶解度	3.7×10^{-3} mg/L（実測値）	7.6×10^{-5} mg/L（実測値）	—

○水溶解度とBOD分解度の関係（スライド6）から、0.1mg/L以下の物質は、ほとんど難分解性のはずでは・・

⇒【仮説】アルキルは酵素反応によって、末端が酸化されたカルボン酸（-COOH）の分解生成物を生成する。**分解生成物が界面活性剤として働き、化学物質の水溶解性が向上したのではないか。**

2-4. 分解性の類推事例 3

～②評価対象物質の分解性が内挿できるもの～

区分	評価対象物質	安全性既知の類似物質 1	安全性既知の類似物質 2
化学物質名	イソブチル＝ メタクリレート	n-ブチル＝ メタクリレート	2-エチルヘキシル＝ メタクリレート
CAS番号	97-86-9	100-66-3	103-73-1
構造式			
分解性	— ✕類似物質 1 のみ ◎類似物質1及び2	良分解性（平成9年12月24日判定） 分解度試験（標準法：28日間） BODによる平均分解度：88% GCによる平均分解度：100%	良分解性（平成9年12月24日判定） 分解度試験（標準法：28日間） BODによる平均分解度：88% GCによる平均分解度：100%

※ [化学物質審議会資料（平成24年7月27日開催）](#)より抜粋、一部修正

2-4. 分解性の類推事例 4

～③分解性が同等あるいは低いと合理的に判断できる～

○既に得られている知見に基づく合理的な評価・判定を促進する観点から、類推による「難分解性（変化物なし）」の判定の運用及び考え方を整理したもの

新規化学物質の生分解性の類推に基づく判定の運用の明確化について（お知らせ）

令和6年3月11日

厚生労働省医薬局医薬品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
環境省大臣官房環境保健部環境保健企画管理課化学物質審査室

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和48年法律第117号。以下「化審法」という。）第4条第1項に基づく新規化学物質の届出に係る判定については、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（平成22年厚生労働省・経済産業省・環境省令第3号）第1条に

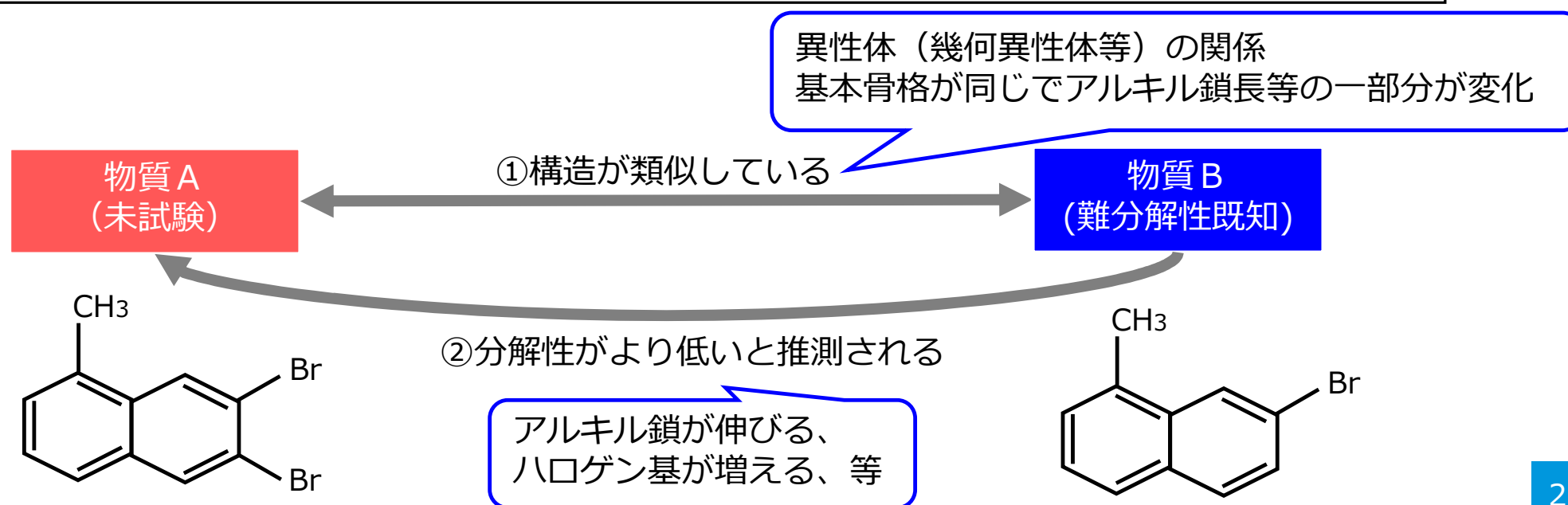
資料のアクセス先：[新規化学物質の生分解性の類推に基づく判定の運用の明確化について（令和6年3月11日）](#)

2-4. 分解性の類推事例 4

～③分解性が同等あるいは低いと合理的に判断できる～

評価対象の化学物質 A が、

- ①極めて分解性が低いことが既知である **化学物質 B と構造が類似** しており
 - ②構造から **その分解性が化学物質 B と同等あるいはさらに低い** と考えられる
- **化学物質 A について、類推により「難分解（変化物なし）」と判定**



ご清聴ありがとうございました

自己紹介

■ 氏名

池永 裕 (YUTAKA IKENAGA)

■ 役職・担当業務

役職： 主査

担当業務： ・ 化審法新規化学物質の審査の合理化検討（主にQSAR関連）
・ 化学物質の分解性及び蓄積性の評価にかかる技術的な支援
・ 情報システムの構築及び運用保守（化審法連絡システムなど）

■ 化審法関連の業務経験

- | | |
|---|--------------|
| ・ 化学物質審議会への審査参考資料の提出（分解性蓄積性QSAR予測結果） | 【2008～2013年】 |
| ・ 分解性未判定の既存化学物質の良分解性判定（案）の提出（121物質） | 【2011～2013年】 |
| ・ 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） | 【2012～2013年】 |
| ・ 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） | 【2013～2014年】 |
| ・ OECD IATA Case Studies Projectへの生物蓄積性の評価事例の提出 | 【2015～2016年】 |
| ・ 化審法の改正内容にかかる検討（主に少量新規化学物質の申出制度） | 【2016～2017年】 |

(以下、参考資料)

(参考) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）の目的

目的

- 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の汚染を防止。

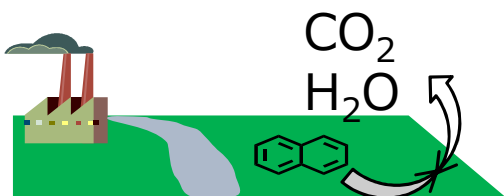
概要

- **新規化学物質の事前審査**
→ **新たに製造・輸入される化学物質に対する事前審査制度**
- 上市後の化学物質の継続的な管理措置（既存化学物質のリスク評価など）
→ 製造・輸入数量の把握（事後届出）、有害性情報の報告等に基づくリスク評価
- 化学物質の性状等（分解性、蓄積性、毒性、環境中での残留状況）に応じた規制及び措置
→ 性状に応じて「第一種特定化学物質」、「第二種特定化学物質」等に指定
→ 製造・輸入数量の把握、有害性調査指示、製造・輸入許可、使用制限等

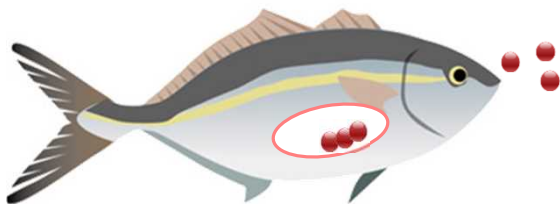
(参考) 新規化学物質の審査制度

- 新規の化学物質を製造又は輸入しようとする者は、国に事前に届出をする。
- 国はその届け出られた新規化学物質の性状（分解性、蓄積性、人健康・生態への毒性を有するものであるか否か）を審査し、その結果に応じた規制を行う。

①分解性：自然環境中で分解されやすいか



②蓄積性：生物の体内に蓄積しやすいか



③毒性：

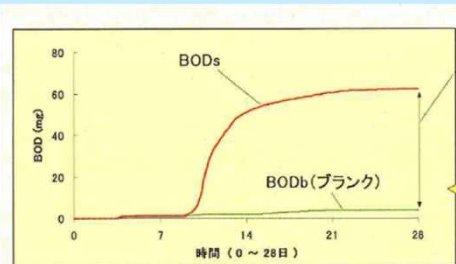
人・生物に対する毒性があるか



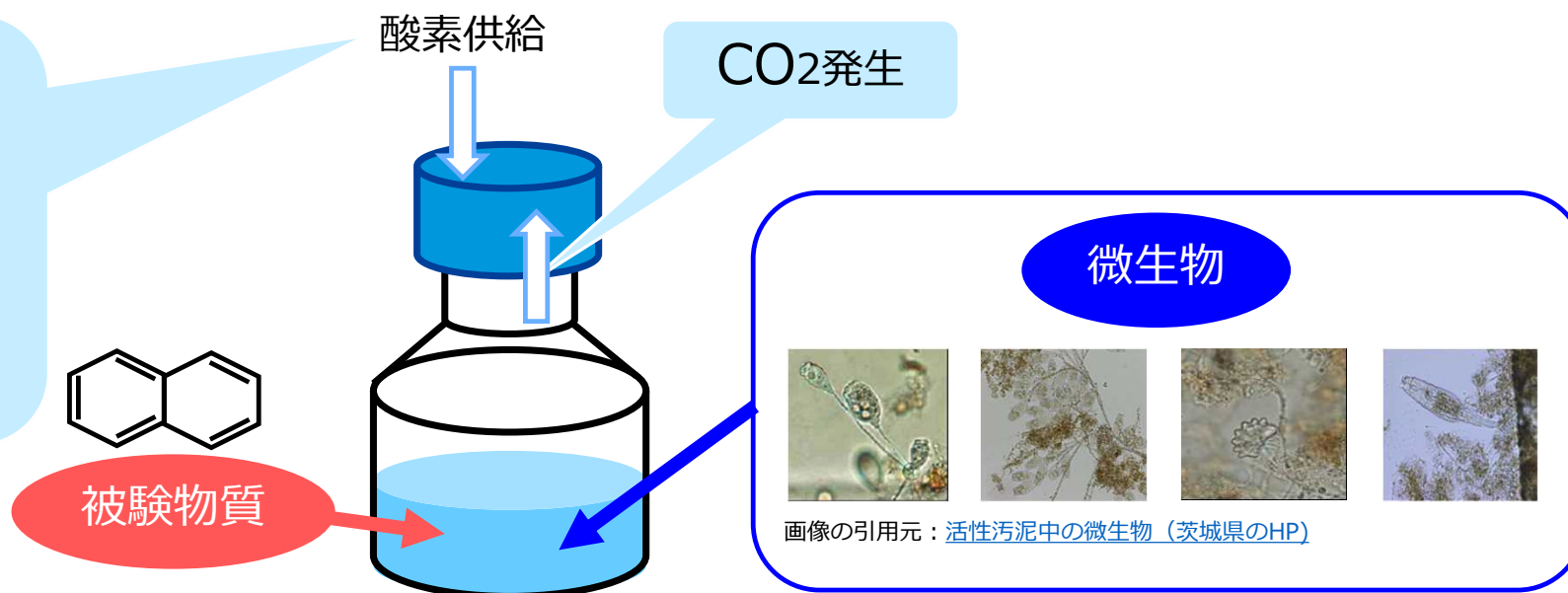
(参考) 分解度試験の概要

目的 化学物質が自然的作用による化学的変化を生じにくいものであるかどうか確認すること。
手法 分解度試験から得られたBOD（生物学的酸素消費量）等の分析結果から、化学物質が生分解し易いか否かを確認する。また、新たな化学物質の生成の有無を確認する。

酸素消費量をクーロメーターにより継続的に測定



● 培養終了後の被験物質分析
(HPLC, LC/MS, GC, GC/MSなど)
被験物質分解度を算出し、被験物質の一次生分解の程度について確認する。
被験物質が水に溶解する場合は、溶存有機炭素 (DOC) も測定する。
分解生成物 (変化物) の生成の有無を確認する。



化審法テストガイドラインには以下2種類の試験法が規定されている。

- ・ **微生物による化学物質の分解度試験 (OECD TG 301C相当)**
- ・ **微生物による化学物質の分解度試験 (OECD TG 301F相当)**

(参考) 分解度試験による分解性の判定基準

良分解性

- 3つの試験容器で実施した場合には、2つ以上でBODによる分解度が60%以上であり、かつ、3つの平均が60%以上であること。
- 2つの試験容器で実施した場合には、BODによる分解度の平均が60%以上であり、かつ、BODによる分解度がいずれも60%以上であること又は分解度の最大と最小の差が20%未満であること。

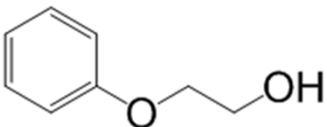
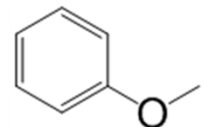
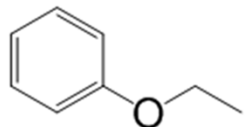
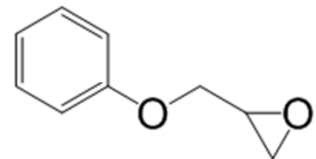
上記の判定に当たっては、併せてHPLC、GC等の直接分析法により分解生成物が生成していないことが確認されること。

なお、通知で定められた試験方法による試験成績が上記の基準を満たさない場合には、BODによる分解度以外の試験結果等を考慮して総合的に判定を行うことができる。また、BOD曲線等から試験終了後も引き続き生分解していることが示唆される場合（上昇傾向等）には、OECD TG302Cによる試験成績に基づいて判定を行うことができる。

難分解性：良分解性でないこと。

(参考：レアケース) 分解性の類推事例

～②評価対象物質の分解性が内挿できるもの～

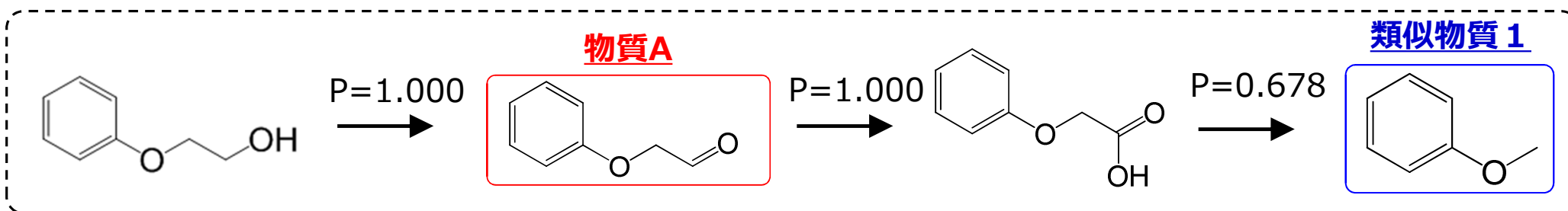
区分	評価対象物質	安全性既知の類似物質 1	安全性既知の類似物質 2	安全性既知の類似物質 3
化学物質名	2-フェノキシエタノール	アニソール (別名 メトキシベンゼン)	フェネトール (別名 エトキシベンゼン)	フェニルグリシジルエーテル
CAS番号	122-99-6	100-66-3	103-73-1	122-60-1
構造式				
分解性	文献データ (情報源: SIDS Dossier) 試験条件: OECD TG301F 試験条件の詳細: 好氣的、activated sludge 被験物質濃度 30 mg/L 分解度 (28日): 90% 試験期間中の分解度: 10% / 3days; 60% / 4days (信頼性ランク: 1A)	良分解性 (昭和54年10月24日判定) 分解度試験 (標準法: 28日間) BODによる平均分解度: 56% TOCによる平均分解度: 86% GCによる平均分解度: 100%	良分解性 (昭和54年12月17日判定) 分解度試験 (標準法: 14日間) BODによる平均分解度: 63% TOCによる平均分解度: 88% GCによる平均分解度: 100%	良分解性 (昭和57年10月19日判定) 分解度試験 (標準法: 28日間) BODによる平均分解度: 24% TOCによる平均分解度: 25% ※ジオール体の生成を確認 分解度試験 (逆転法: 28日間) BODによる平均分解度: 51% TOCによる平均分解度: 49% HPLCによる平均分解度: 98% HPLCによる平均分解度*: 66% ※ジオール体の生成を考慮した値

※ [化学物質審議会資料 \(平成24年12月21日開催\)](#) より抜粋、一部修正

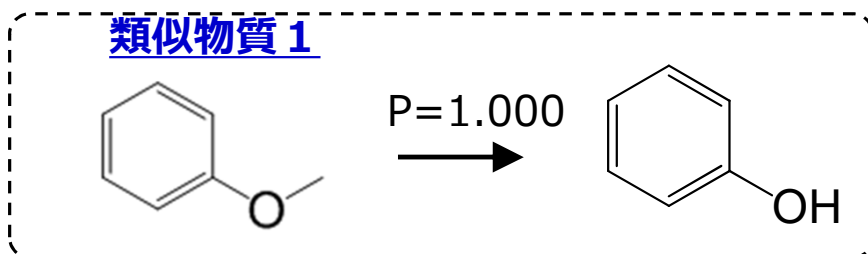
(参考：レアケース) 分解性の類推事例 ～②評価対象物質の分解性が内挿できるもの～

○評価対象物質と類似物質は、**類似な微生物代謝の経路によって分解される (p.32、33参照) と考え、評価対象物質を良分解性と評価。**

評価対象物質（2-フェノキシエタノール）の代謝経路



類似物質1の代謝経路

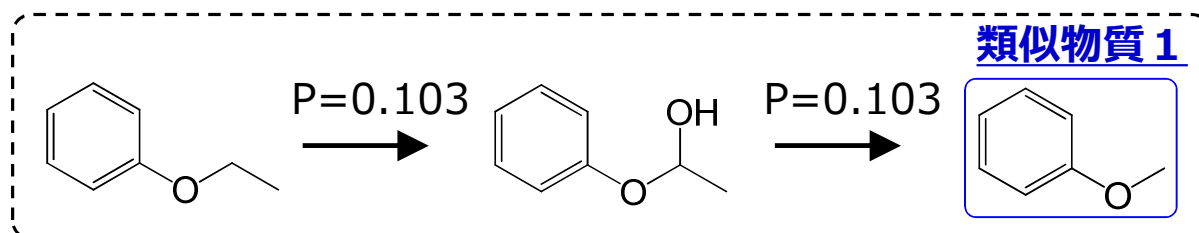


※ Catalogic ver5.11.5を用いて予測。Pは代謝の反応確率

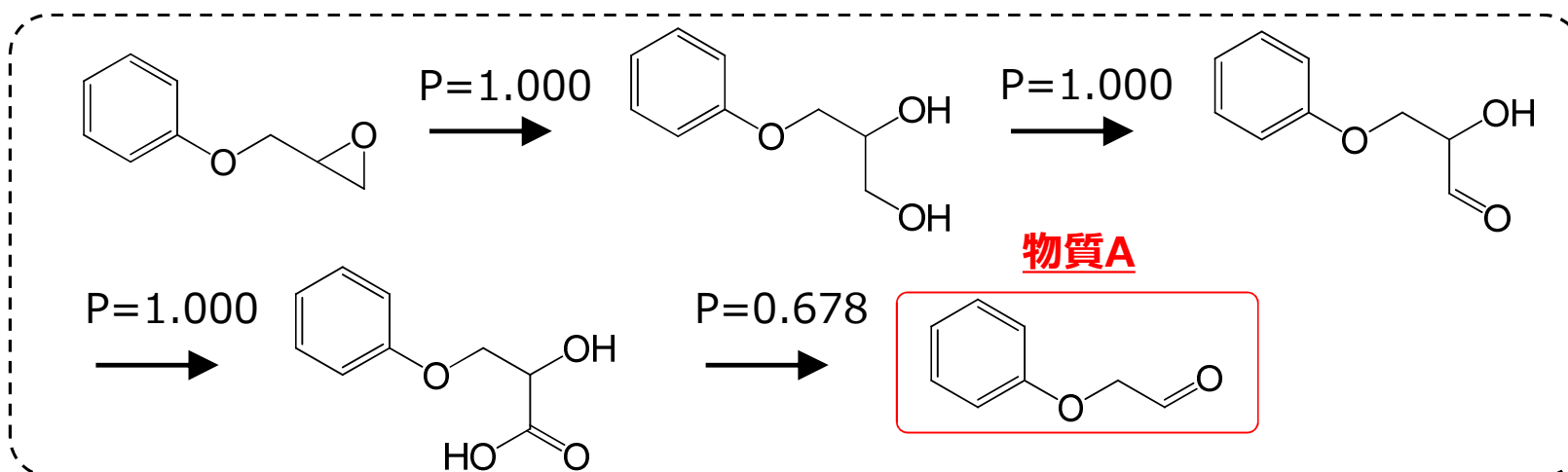
(参考：レアケース) 分解性の類推事例

～②評価対象物質の分解性が内挿できるもの～

類似物質2の代謝経路



類似物質3の代謝経路



※ Catalogic ver5.11.5を用いて予測。Pは代謝の反応確率

本資料の参考文献など①

【法律、逐条解説及びお知らせ】

- ① [化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（e-gov法令検索）](#)
- ② [化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律【逐条解説】（平成29年度改正版）](#)
- ③ [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）
- ④ [新規化学物質の分解度試験で残留した親物質及び変化物の取扱いの合理化について（お知らせ）](#)（平成29年7月25日）
- ⑤ [既に得られている知見等に基づく新規化学物質の分解性の判定について](#)（平成30年8月13日）
- ⑥ [新規化学物質の生分解性の類推に基づく判定の運用の明確化について（お知らせ）](#)（令和6年3月11日）

【良分解性の類推事例】

- ⑦ [化学物質審議会（平成23年1月21日開催）資料3 分解性未判定物質の分解性に関する情報について](#)
- ⑧ [化学物質審議会（平成24年1月27日開催）資料1-2 分解性未判定物質の分解性に関する情報について](#)
- ⑨ [化学物質審議会（平成24年7月27日開催）資料2-2 分解性未判定物質の分解性に関する情報について](#)
- ⑩ [化学物質審議会資料（平成24年12月21日開催）資料1-3 分解性未判定物質の分解性について（類似化学物質の分解性との比較）](#)
- ⑪ [化学物質審議会資料（平成24年12月21日開催）資料1-2 分解性未判定物質の分解性について（類似化学物質の分解性との比較）](#)

※アクセス先URLは、2024年7月16日現在の情報です。

本資料の参考文献など②

【参考文献など】

- ⑫ [生化学第5回 酵素の特性（信州大学農学部HP）](#)
- ⑬ [令和2年度化学物質安全対策「呼吸活性を阻害する被験物質の濃度が生分解性試験とQSAR予測信頼性に与える影響の調査」](#)（令和3年3月）
- ⑭ 化学物質と生態毒性, 若林 明子著, 2000, 社団法人 産業環境管理協会
- ⑮ [EAWAG-BBD Pathway Prediction System](#)