



化学物質の生物濃縮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

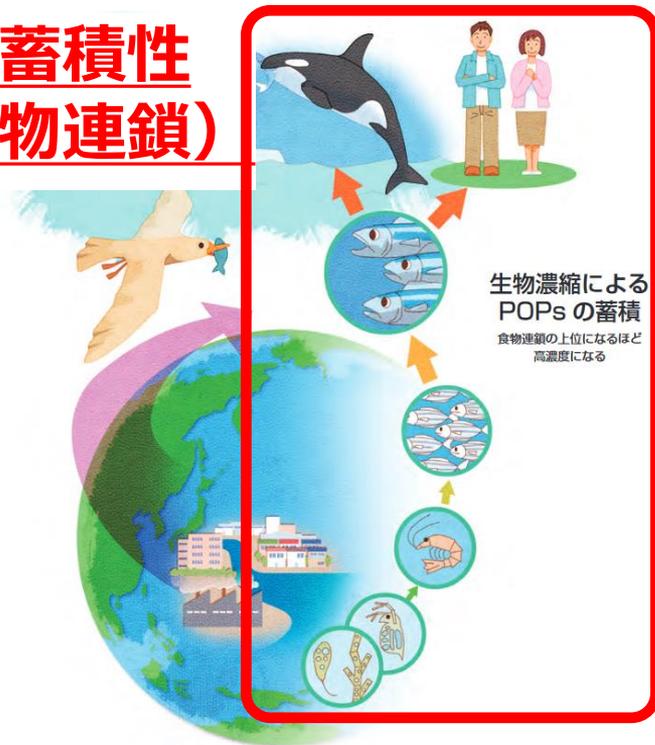
池永 裕

本日の内容

0. 化学物質の生物蓄積性と生物濃縮性の違い
1. 化学物質の生物濃縮性に影響を与える因子
 - 1-1. 化学物質の魚体内への取り込み
 - 1-2. 化学物質の魚体内で分布
 - 1-3. 化学物質の魚体内での代謝
2. 生物蓄積性評価における類推の考え方及びその事例
 - 2-1. 生物蓄積性の類推とはなんぞや？
 - 2-2. 化審法における類推の判定根拠
 - 2-3. 生物蓄積性評価における類推の考え方
 - 2-4. 生物蓄積性の類推事例

0. 化学物質の生物蓄積性と生物濃縮性の違い ～生物蓄積性とは？～

生物蓄積性 (食物連鎖)



- 生物蓄積性は、食物連鎖によってより高次の捕食者の体内に高い濃度で蓄積すること。
- その結果、生態への影響やヒト健康に影響を及ぼす場合がある。

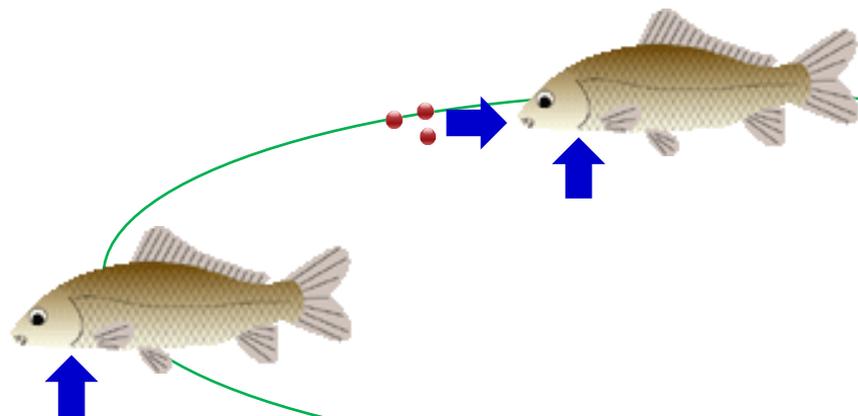
0. 化学物質の生物蓄積性と生物濃縮性の違い ～生物濃縮性とは？～



生物濃縮性
(単一の生物種)

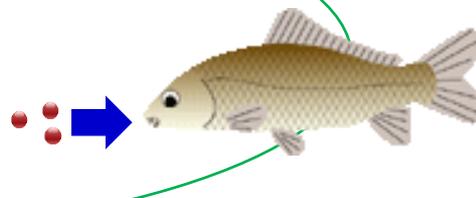
- **生物濃縮性は、単一の生物種における化学物質の濃縮のこと。**
- 魚類だけではなく、その他の生物種（ムール貝、ヨコエビ等）でも試験されることがある。
- 化審法では魚類における生物濃縮に係る試験結果に基づいて、生物蓄積性の判定を行っている。

0. 化学物質の生物蓄積性と生物濃縮性の違い ～関連する3つの指標（BAF、BCF、BMF）～



②BCF:ラボデータ
(**Bio-Concentration Factor**)
えらや体表を通じての直接的取り込み
水暴露法
化審法濃縮度試験・OECDTG305-I、II

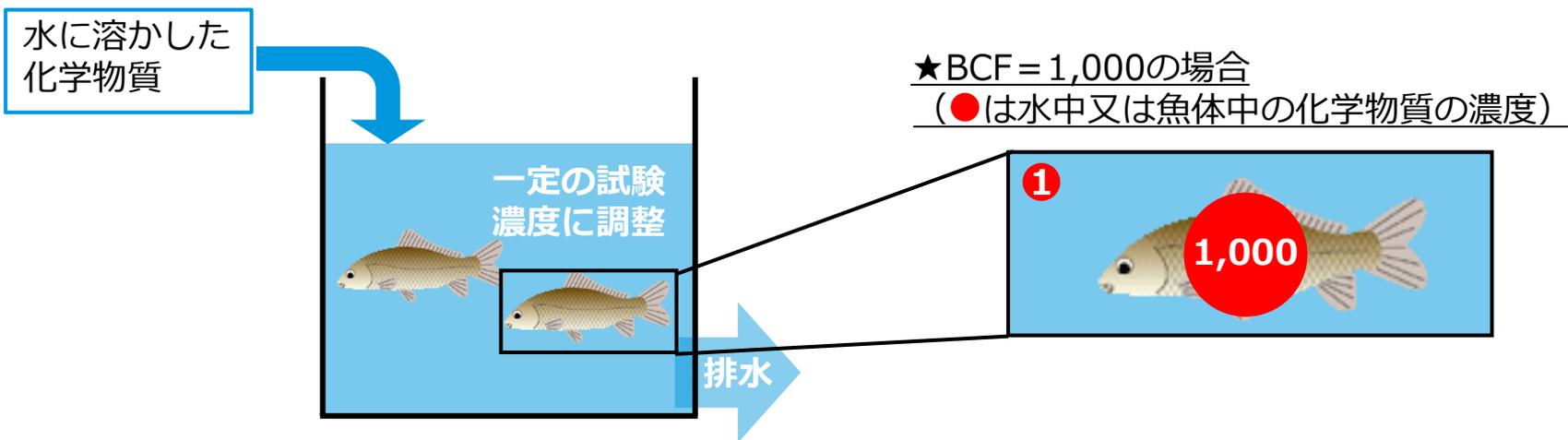
①BAF:フィールドデータ
(**Bio-Accumulation Factor**)
食物連鎖、給餌、水などの自然界の全
ての経路による取り込み



③BMF:ラボデータ
(**Bio-Magnification Factor**)
餌の摂取による腸管を通じての間接的取り込み
餌料投与法
OECDTG305-IIIに新たに追加された試験方法
化審法濃縮度試験（平成30年4月1日追加）

0. 化学物質の生物蓄積性と生物濃縮性の違い ～濃縮度試験（水暴露法）におけるBCF～

- 周辺の水から鰓や体表から直接化学物質が取り込まれ、**魚体へ取り込まれる量が魚体から排泄される量を上回った場合に濃縮**する。



濃縮度試験（水暴露法）の大まかなイメージ

1. 化学物質の生物濃縮性に影響を与える因子

1. 化学物質の生物濃縮性に影響を与える因子 ～化学物質の生物濃縮のメカニズム～

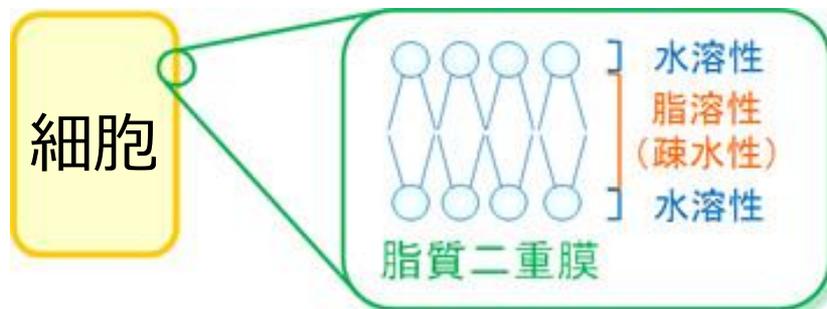
- 基本的には、化学物質の生体内での動態（吸収、分布、代謝、排泄）で考える。



1-1.化学物質の魚体内への取り込み

～化学物質はなぜ魚体内に吸収されるのか？～

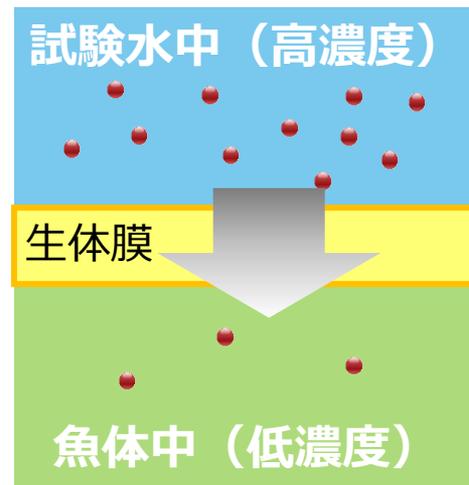
- 鰓、経口（腸管）のどちらを経由する場合でも、化学物質が吸収されるためには、細胞を構成している脂質二重膜を通過する必要がある。
- 脂質である以上、脂質に馴染みやすい（脂溶性のある物質）が通過しやすい。



1-1.化学物質の魚体内への取り込み

～濃度勾配による魚体内への取り込み～

- 魚類における化学物質の生体内への取り込みは、**ほとんどの場合で濃度勾配（受動拡散）**によって起こる。
- それ以外には、次のような取り込み経路が考えられるが、基本的にはレアケース
 - ✓ 傍細胞経由：Hexose、Mannitol
 - ✓ 能動輸送：Hexoseポリマー
(Dextran、Inulin)
 - ✓ 膜動輸送：重金属イオン
(Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} など)



受動拡散のイメージ

(参考) 1-オクタノール/水分配係数 (Pow)

○分配係数とは

- ✓ 水と油のように混じり合わない2つの液体を同じ容器に入れ、化学物質を添加して振とうすると、両液体中の濃度比は添加量にかかわらず、一定になる。
- ✓ この濃度比を化学物質の分配係数という。
- ✓ 分配係数とは化学物質の疎水性（又は親油性）の尺度となる。

●分配係数の表し方

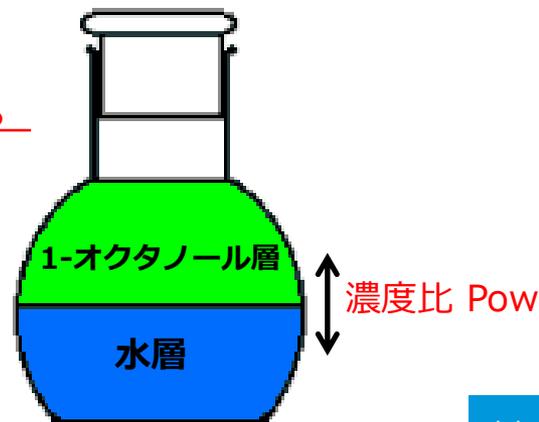
- ✓ 2つの液体が1-オクタノールと水の場合、Powと表す。

通常、対数値 (Log Pow) として取り扱う。

$$\text{LogPow} = \text{Log} (C_o / C_w)$$

C_o : 1-オクタノール層中の被験物質濃度 (mg/L)

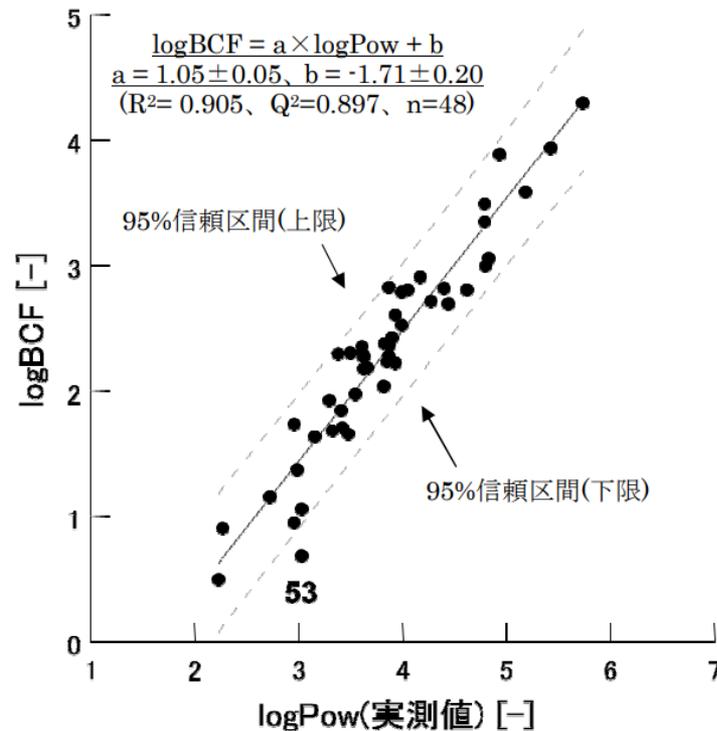
C_w : 水層中の被験物質濃度 (mg/L)



1-1. 化学物質の魚体内への取り込み

A) 化学物質の脂溶性 (Pow) と生物濃縮性の関係①

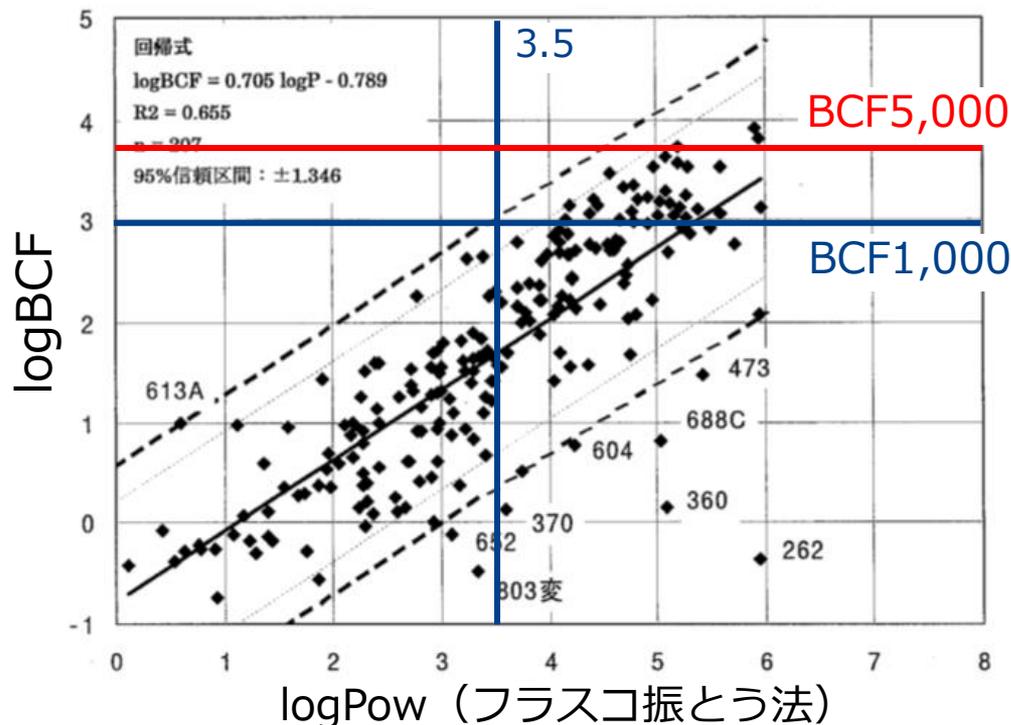
- 濃度勾配（受動拡散）による化学物質の魚体内への取り込みには、化学物質のA) 脂溶性、B) 分子サイズ、C) 電荷が影響する。
- また、濃度勾配（受動拡散）によって魚体内への取り込まれる化学物質は、生物濃縮性 (logBCF) と化学物質の A) 脂溶性を表すパラメータの一つである logPow と相関があることがよく知られている。



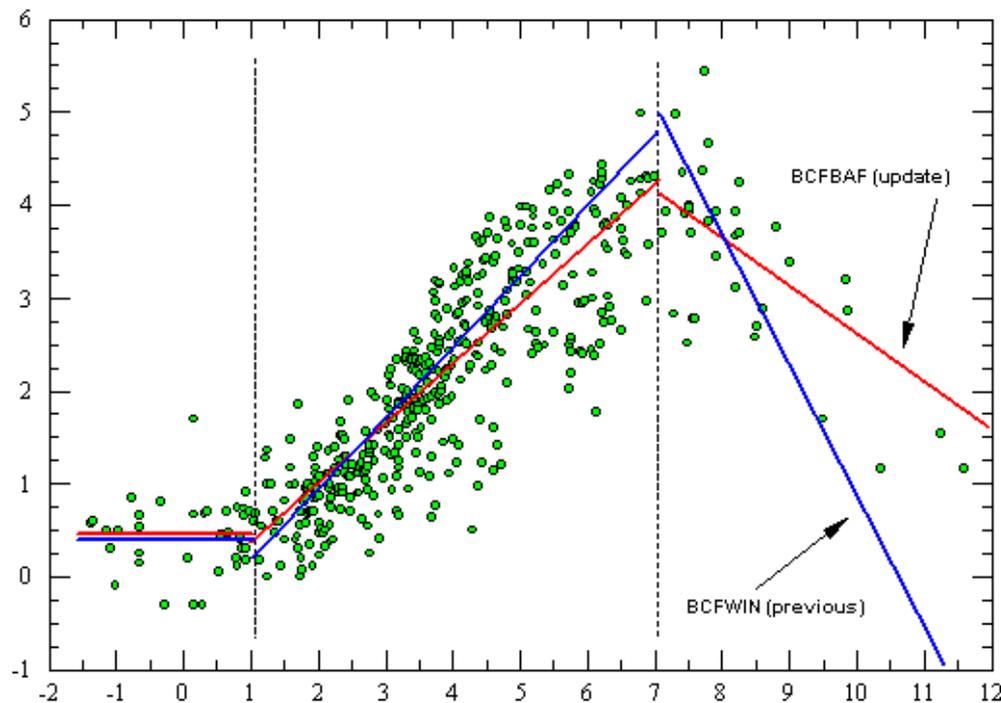
1-1. 化学物質の魚体内への取り込み

A) 化学物質の脂溶性 (Pow) と生物濃縮性の関係②

- 化審法上は **1-オクタノール/水分分配係数 (logPow) が 3.5未満**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。
- ただし、無機化合物、有機化合物、分子量分布を有する香附子化合物及び界面活性効果を有する化学物質についてはこの限りではない。



(参考) logPow (計算値) vs. logBCF



EPISUITE中のBCFBAFのHELP画面 7.1. からの引用

1-1. 化学物質の魚体内への取り込み

B) 化学物質の分子サイズと生物濃縮性①

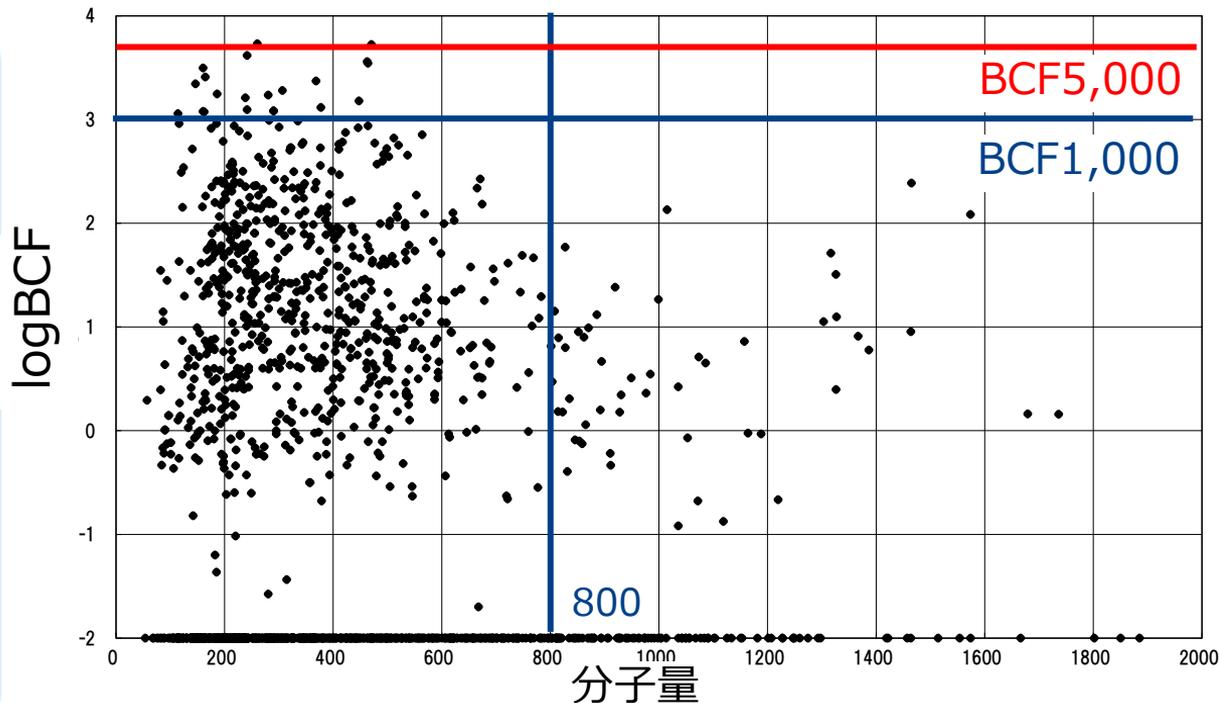
○過去の様々な検討結果から、化学物質の魚体内への取り込みに分子サイズが関与し、生物濃縮性に影響を与えることが分かっている。

記述子名	特徴
分子量 (MW)	分子1モルあたりの重量。 <u>分子サイズに関連する最も簡便な2次元パラメータ</u> であり、化学物質のおおよそのかさ高さを表現することができる。
分子体積 (MV)	分子1モルあたりの体積。分子動力学法などで最適化した分子の <u>3次元構造に関連するパラメータ</u> 。
Effective cross sectional diameter (Deff)	<u>分子動力学法などで最適化した分子の3次元構造が入る円柱の最小直径</u> 。あるいはその3次元構造が入る最小の大きさの直方体における2番目に小さい長さ(縦、横、高さ)。
Maximum diameter (Dmax)	<u>分子動力学法などで最適化した分子の3次元構造に外接する球の最小直径</u> 。あるいはその3次元構造が入る最小の大きさの直方体における1番大きい長さ(縦、横、高さ)。

1-1. 化学物質の魚体内への取り込み

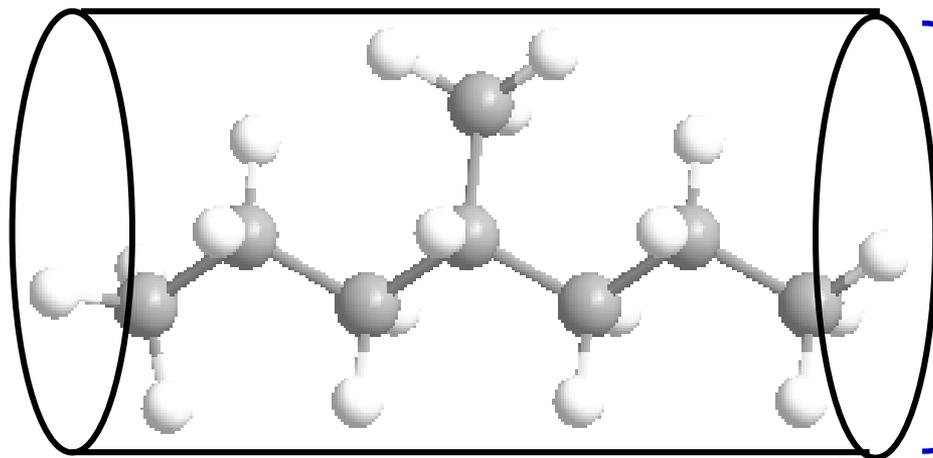
B) 化学物質の分子サイズと生物濃縮性②

- 化審法上は分子量800以上（ハロゲン元素を2個以上含む化合物にあつては分子量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。
- 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。



新規届出物質の分子量と濃縮度の関係

(参考) D_{eff} と D_{max} のイメージ



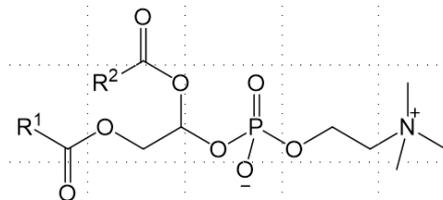
D_{eff} (分子を円柱に入れた際の底辺の円の直径)

D_{max} (分子構造における最大辺の長さ)

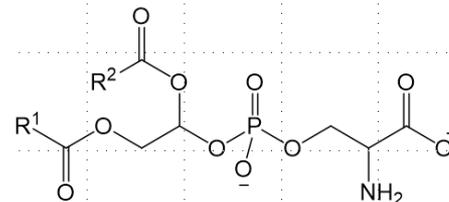
1-1. 化学物質の魚体内への取り込み

C) 化学物質の電荷と生物濃縮性①

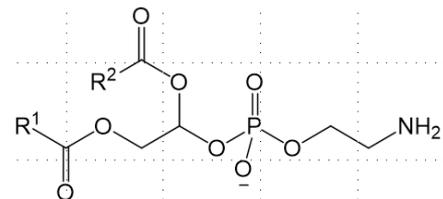
- 生体膜は主にホスファチジルコリン (PC)、ホスファチジルセリン (PS)、ホスファチジルエタノールアミン (PE) などのリン脂質とコレステロールやトリグリセライドなどの中性脂肪で構成されており、**生体膜表面は負に帯電していると考えられている。**
- 生体膜が負に帯電していることから、**化学物質の魚体内への取り込みにはその電荷が影響する。**



ホスファチジルコリン(PC)



ホスファチジルセリン(PS)



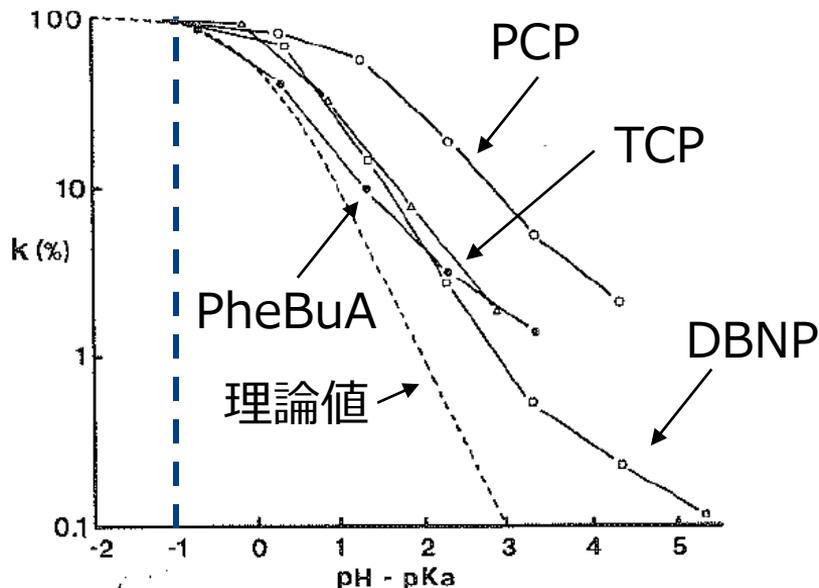
ホスファチジルエタノールアミン(PE)

生体膜の構成成分の例

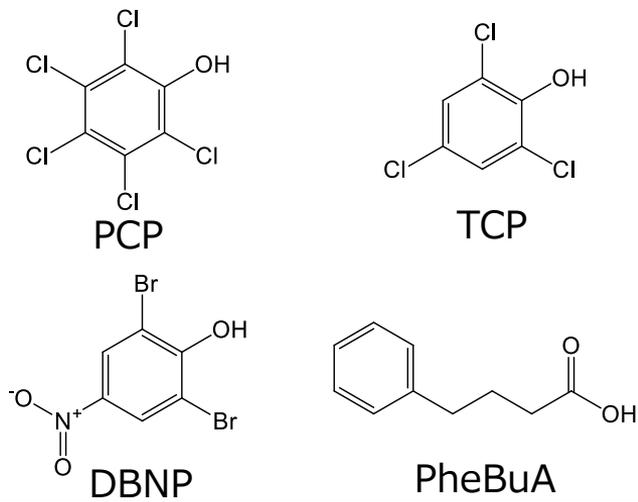
1-1. 化学物質の魚体内への取り込み

C) 化学物質の電荷と生物濃縮性②

○ $\text{pH} - \text{pK}_a \geq -1$ (イオン存在割合が10%以上の場合) に、魚体への取り込み速度 (k) が減少し始める。



Guppyにおける化学物質の生体への取り込み速度の測定 (pH=3~9)



化学物質の生体への取り込み速度(k)とpH-pKaの関係

1-1.化学物質の魚体内への取り込み

C)化学物質の電荷と生物濃縮性の傾向分析①

【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*1とその他の化学物質*12で生物濃縮係数（BCF）の比較を行った。

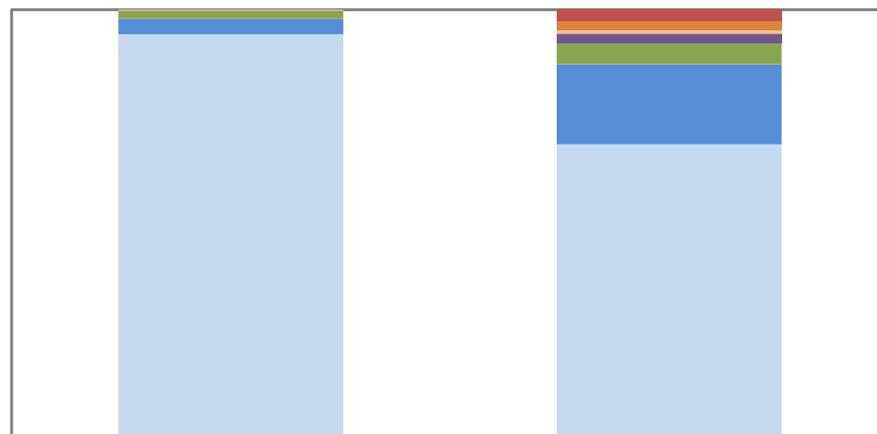
*1 イオン性を有する化合物：カルボン酸・スルホン酸及びその金属塩（パーフルオロ酸8物質を除く）、4級アミン、両イオン性化合物

*2 イオン性化合物及びパーフルオロ酸以外のもの

1-1.化学物質の魚体内への取り込み

C)化学物質の電荷と生物濃縮性の傾向分析②

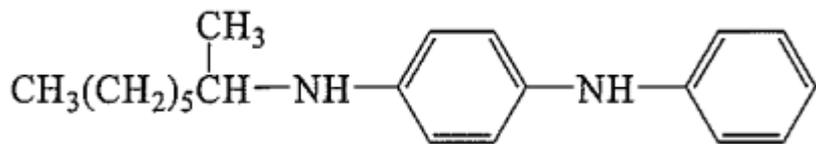
- イオン性化学物質（304物質）のうち286物質のBCF<100(約94%)。
- イオン性化学物質は、その他の化学物質よりも生物濃縮されにくい。



イオン性化学物質 *1 304物質 その他の化学物質 *2 1917物質

1-2.化学物質の魚体内で分布 ～濃縮度試験での事例～

既存化学物質（3-136）：
N-オクタン-2-イル-N'-フェニル
-1,4-フェニレンジアミン



各部位における濃縮倍率（BCF）

濃度区	部 位	濃縮倍率
1	外 皮	2700
		1200
	頭 部	3400
		1900
内 臓	8100	
	3800	
可食部	1400	
	880	

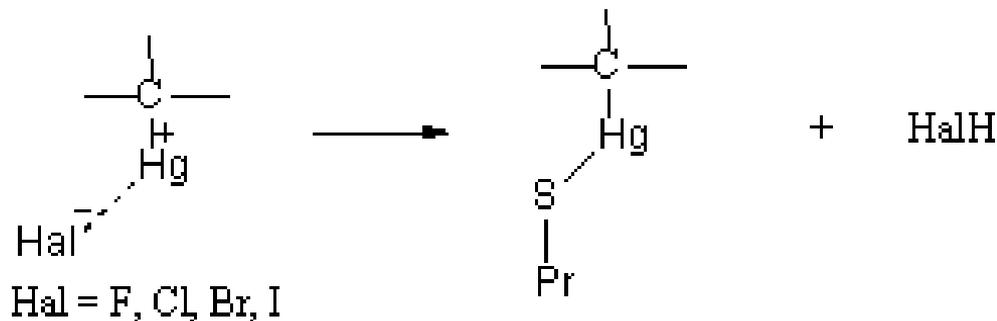


部位によってBCF値が異なる
（魚体内での分布が異なる。）

1-2. 化学物質の魚体内で分布

～タンパク質結合性を持つもの～

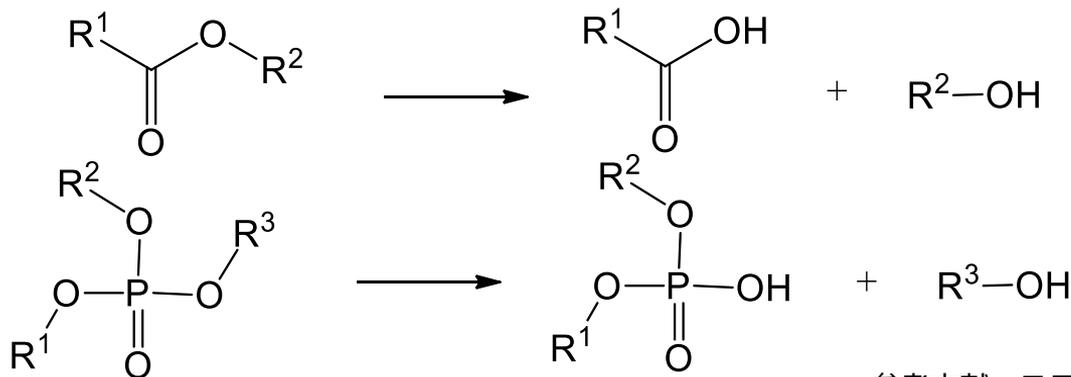
- 有機水銀、有機スズ化合物については、生体内のタンパク質と結合することが知られている。
- これらの物質は、代謝とは別の要因で生体内に蓄積されやすい。



有機水銀のタンパク質結合の反応例

1-3. 化学物質の魚体内での代謝

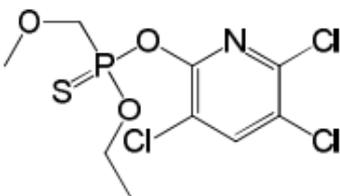
- 魚類の肝臓における代謝反応によって、**被験物質から代謝物を生成する場合、logPowから想定されるBCFよりも実際のBCFが低くなる**ことがある。
- この影響が大きい代表的な物質は、エステル、リン酸エステルなど。



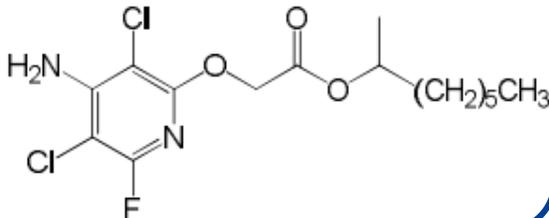
1-3. 化学物質の魚体内での代謝 ～生物濃縮性（BCF）と代謝の関係～

○ **同程度のlogPowの物質でも、代謝の影響でBCF値が異なっている。**

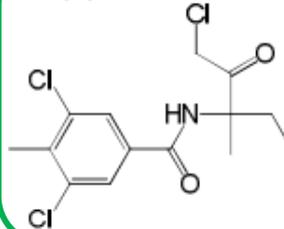
(A) Chlorpyrifos



(B) Fluroxypyr methylheptyl ester



(C) Zoxamide



(D) Haloxyfop methyl ester

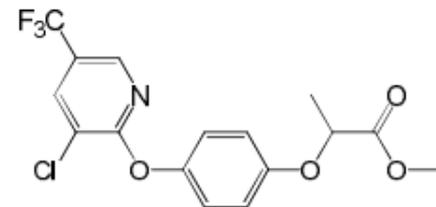


表 各化合物のlogPow、logBCFの実測値及び*in vitro*での代謝速度の測定結果

Chemical Name	logPow [-]	Measured <i>in vitro</i> loss rate [$\mu\text{mol h}^{-1} \text{gprotein}^{-1}$]	Mesured BCF [-]
(A) Chlorpyrifos	4.7	0.325	1400 ¹⁵⁾
(B) Fluroxypyr methylheptyl ester	4.7	444	6 ¹⁶⁾
(C) Zoxamide	3.5	2.19	400 ^{17), 18)}
(D) Haloxyfop methyl ester	3.8	12.6	13 ¹⁹⁾

2. 生物濃縮性評価における類推の 考え方及びその事例

2-1. 生物濃縮性の類推とはなんぞや？

- 生物濃縮性が既知の化学物質の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**既知見から「未試験化学物質の生物濃縮性が同程度あるいはそれより低い」と合理的に判断すること。**

構造類似性

- 基本となる骨格が類似し、側鎖が一部変化した関係
- ただし、側鎖アルキルが分枝するなど蓄積性が高くなる懸念のある変化は要考慮
- 魚類におけるタンパク質結合性や代謝の影響がある官能基の有無



物理化学的性状

- 脂溶性：ほとんどの場合logPowから推測（実測値がない場合は推定値も考慮）
- 分子サイズ：分子量、Dmaxが同程度又はそれより大きいなど
- 電荷の有無

既知見の信頼性

- 試験データはOECD TG準拠 or それ以外の情報
- 試験濃度と水溶解度の関係（*）

2-2.化審法における類推の判定根拠①

○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。

2-2.化審法における類推の判定根拠②

- 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、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たもの

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。

2-3.化審法における類推の考え方

～運用ルール（（1）構造類似による類推）～

○化学物質Aが **3つの条件を満たす場合、「高濃縮性でない」と類推可能**

(1) 化学物質A及びBの分子構造が類似（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）



(2) 化学物質BのBCF実測値が500倍未満



(3) BCF予測値の比較結果から、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可能



2-3.化審法における類推の考え方

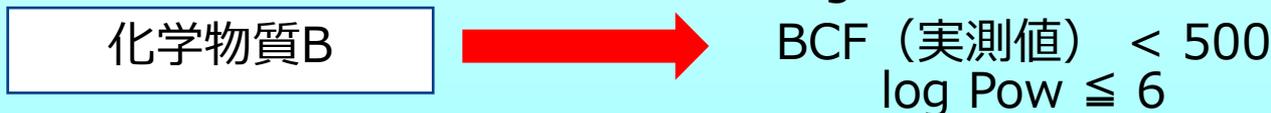
～運用ルール（（2）親水性比較を根拠とした判定）～

○化学物質Aが **3つの条件を満たす場合、「高濃縮性でない」と類推可能**

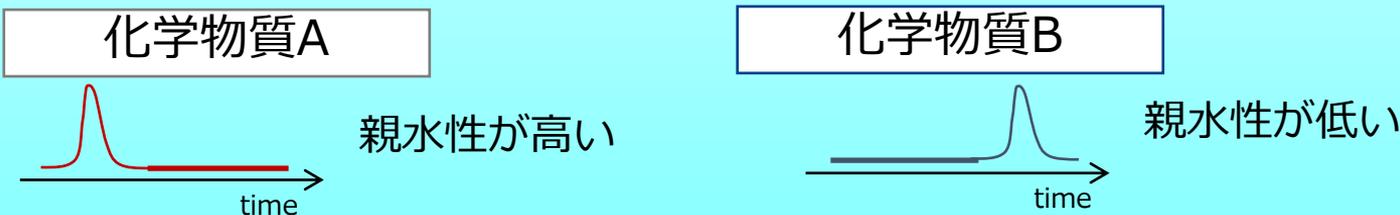
(1) 化学物質A及びBの分子構造が類似（光学異性体、または基本骨格が同じで一部分が変化した関係にある）



(2) 化学物質BのBCF実測値が500倍未満かつlogPが6以下



(3) 逆相HPLCの結果から、化学物質Aの親水性が化学物質Bよりも高い



2-4. 生物蓄積性の類推事例

～運用ルール（（１）構造類似による類推）～

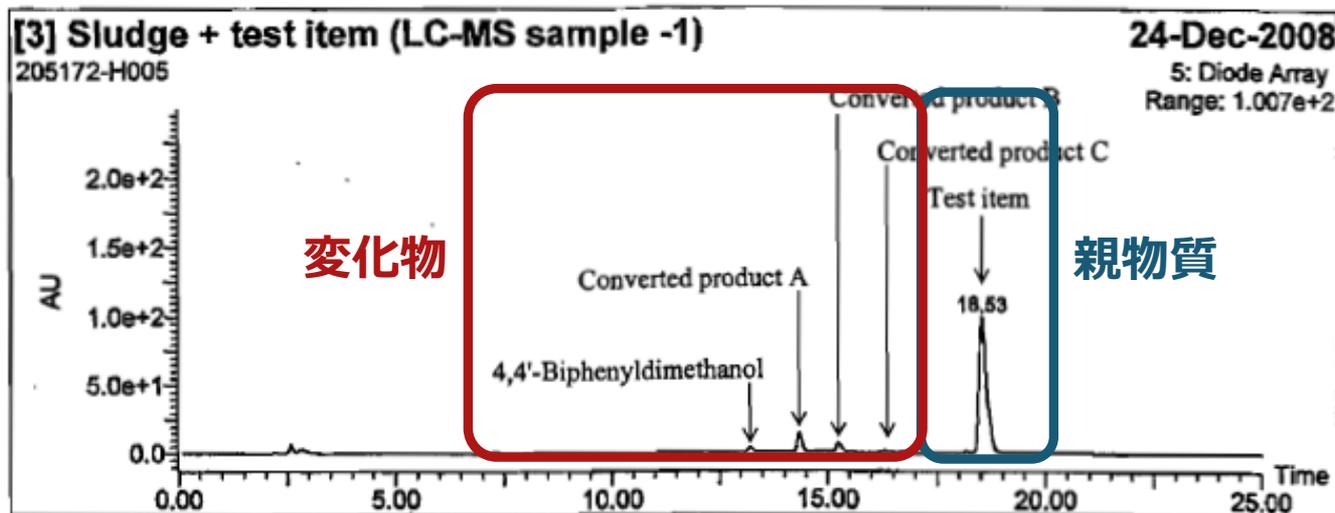
物質名	対象物質A	類似物質B	類似物質C
構造式			
	基本となる骨格が同じ		
BCF (推計値*)	196 B, CのBCF(推計値)より小さい	481	433
BCF (実測値)	B、Cよりも 低濃縮と類推	485	491
		BCF(実測値)<500	

2-4. 生物蓄積性の類推事例

～運用ルール（（2）親水性比較を根拠とした判定）～

○分解度試験で生成した変化物と親物質の例

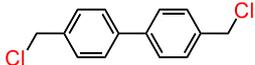
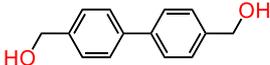
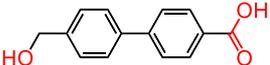
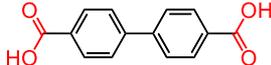
- ✓ AとBの構造が類似している（次ページ）
- ✓ HPLC分析で変化物の親水性が親物質よりも高いことを確認
- ✓ 親物質のBCFが500未満（次ページ）



2-4. 生物蓄積性の類推事例

～運用ルール（（2）親水性比較を根拠とした判定）～

- 化学物質B（親物質）と化学物質A（変化物）の構造が類似
- 化学物質Bの（親物質）のlogPowは6.0以下
- 化学物質Bの（親物質）のBCF（実測値）は500未満

		親物質	4,4-biphenyl dimethanol	Converted Product A	Converted Product B	Converted Product C
分子構造						構造不明
logPow	実測値	4.5 (HPLC法)	—	—	—	—
	推計値	5.36	2.33	2.72	3.52	
BCF (実測値)		第1濃度区(10 μg/L): BCF ≤ 5 第2濃度区(1 μg/L): BCF ≤ 48		<div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> 4つの変化物はいずれも「高濃縮性でない」と判断 </div>		
BCF (推計値)						
BCF (推計値)	BCFBAF		8.9	3.2	3.2	—
	logBCF max		1.8	2.1	2.6	—

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】

本資料の参考文献など①

【参考文献など】

- ① [Hayton WL., Environmental Toxicology and Chemistry, 9\(2\), 151-157\(1990\).](#)
- ② [Isaia J., The Journal of Physiology, 326\(1\), 297-307\(1982\).](#)
- ③ 構造活性相関懇話会編, 薬物の構造活性相関 ドラッグデザインと作用機作研究への指針, 南江堂, 365-371(1979).
- ④ 加藤隆一, 臨床薬物動態学 改訂第3版, 南江堂, 5-8(2003).
- ⑤ [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\[単純受動拡散カテゴリー\]](#) (NITEのHP)
- ⑥ [Pow測定試験データ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 \(平成16年11月26日\)](#) (経済産業省のHP)
- ⑦ [EPI Suite™-Estimation Program \(米国環境保護庁のHP\)](#)
- ⑧ [Yuki Sakuratani, J Environ Biol., 29\(1\), 89-92\(2008\).](#)
- ⑨ [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 \(平成15年11月21日 : 財団法人化学物質評価研究機構\)](#) (経済産業省のHP)
- ⑩ [S. D. Dimitrov, Pure Appl. Chem., 74, 1823-1830 \(2002\).](#)
- ⑪ [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 \(平成16年11月26日\)](#) (経済産業省のHP)
- ⑫ [Saarikoski J., Ecotoxicol Environ Saf, 11\(2\), 158-173\(1986\).](#)

本資料の参考文献など②

- ⑬ Horton, R. et al., Principles of Biochemistry, (1999).
- ⑭ [Boudou A. et al.; Water, Air, & Soil Pollution; 56\(1\); 807-821\(1991\).](#)
- ⑮ 江指隆年, 食品衛生検査指針理化学編, 464(2005).
- ⑯ [Katagi T., Reviews of environmental contamination and toxicology, 1-132\(2010\).](#)
- ⑰ [今井 輝子, 日本薬理学雑誌, 134\(5\), 281-284\(2009\).](#)
- ⑱ [Cowan-Ellsberry C. E. et al., Chemosphere, 70\(10\), 1804-17\(2008\).](#)
- ⑲ [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\[カテゴリーV\]](#) (NITEのHP)
- ⑳ 第13回化学物質評価研究機構研究発表会 講演要旨集 (2008年6月)

【お知らせ（経済産業省のHP）】

- ① [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）](#)