

化学物質管理センターでは、化学物質の安全性に関する審査業務の支援のために、魚類における生物濃縮性について構造活性相関手法の活用を検討を行っています。

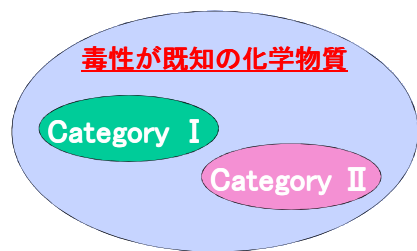
背景と目的

化学物質の安全性評価における実測試験には、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、**実測試験に代わる方法**が必要とされており、構造活性相関(QSAR)、**カテゴリーアプローチ**、Read-across(類推)などの利用が検討されています。

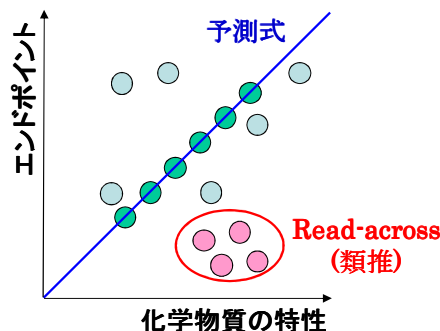
”**カテゴリーアプローチ**”とは、有害性が既知の化学物質を分子構造、物理化学的性質または有意な規則によってグループ分け(カテゴリー化)を行い、未試験物質を該当するカテゴリーで評価する方法です。この方法は、予測根拠の明示と透明性の高い議論を行うことができるため、国際的にも検討が進められています。OECDでは、カテゴリーアプローチの実施を支援するためのシステム[OECD (Q)SAR Application Toolbox (OECD Toolbox)] の開発が行われています¹⁾。

本発表では、化学物質の**生物濃縮性を対象としたカテゴリー分類**の検討結果とNITEで作成した「**単純受動拡散カテゴリー**」を用いた化学物質の生物濃縮性予測の具体的な手順について報告します。

¹⁾ http://www.oecd.org/document/54/0,3343,en_2649_34379_42923638_1_1_1_1_00.html



有意な規則による
グループ分け

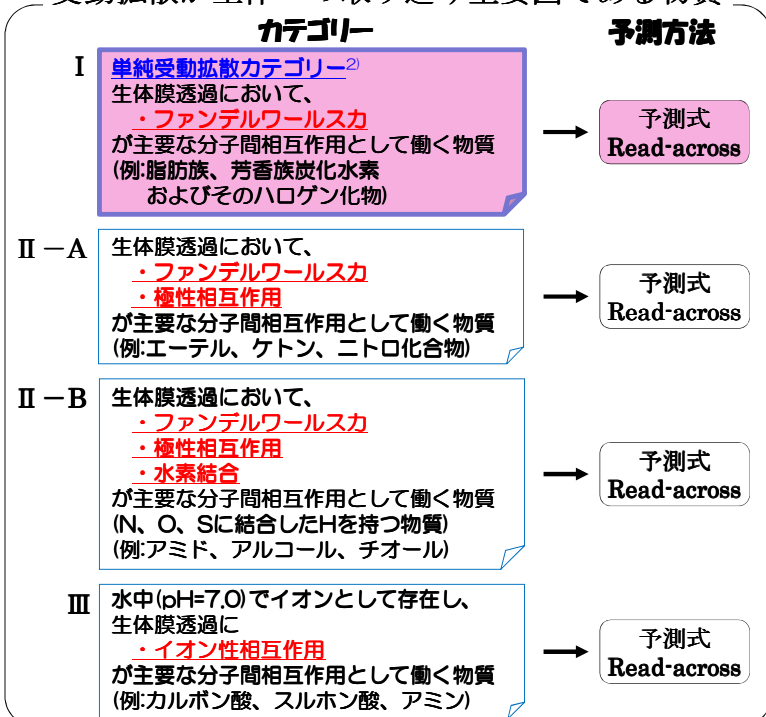


生物濃縮性におけるカテゴリー分類

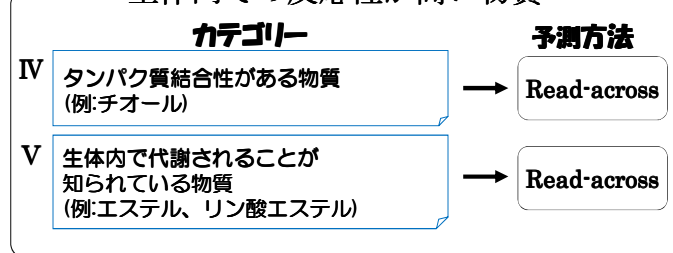
化学物質の生物濃縮性におけるカテゴリーは、次の**3つの観点から分類**することができます。

- ① 生体膜透過におけるメカニズム(受動拡散、能動輸送、傍細胞経由、膜動輸送)
- ② 生体分子との相互作用(ファンデルワールス力、極性相互作用、水素結合、イオン性相互作用)
- ③ 生体内での反応性(代謝、タンパク質結合性)

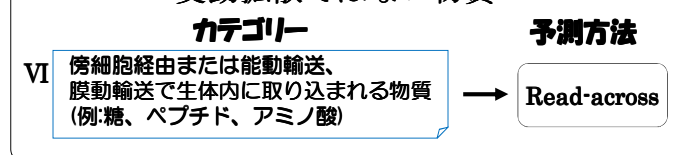
受動拡散が生体への取り込み主要因である物質



受動拡散が生体への取り込み主要因で
生体内での反応性が高い物質



生体への取り込み主要因が
受動拡散ではない物質



*物質によっては複数のカテゴリーに該当するものもある。

²⁾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)

http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/category_approach.html

単純受動拡散カテゴリーの予測方法及び予測手順

単純受動拡散物質のlogPow^{*1} vs. logBCF^{*2} プロット

適用範囲 : $8\text{\AA} \leq D_{\text{max}}^{*3} < 11\text{\AA}$, $\log\text{Pow} \leq 6$

* 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。

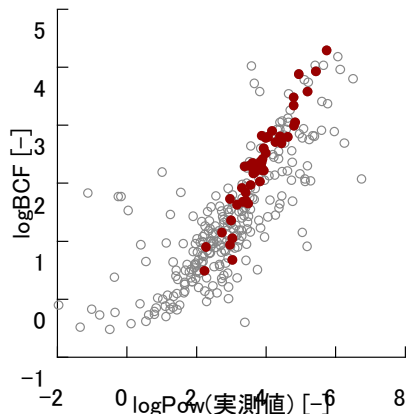


Fig.1 単純受動拡散物質の物質全体
における位置付け(298物質)

* 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

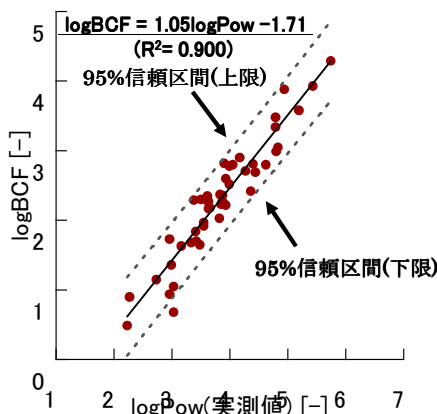


Fig.2 logPow(実測値)-logBCFプロット
(48物質)

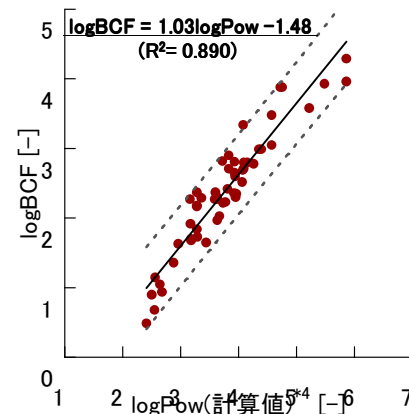


Fig.3 logPow(計算値)-logBCFプロット
(54物質)

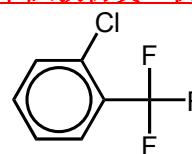
* 3 化学物質の安定構造における最大直径
* 4 KOWWIN ver. 1. 67より算出

未試験化学物質の生物濃縮性予測手順

* 本手法による予測結果は、化学物質審議会の参考資料として活用されています。
(平成22年1月から)

① 評価対象物質の官能基に着目して、
どのカテゴリーに該当するのかを検討

(未試験物質の例)



logPow(計算値) = 3.60
Dmax = 8.5 Å

② 予測式がある場合には、予測式から
logBCFの予測結果を算出

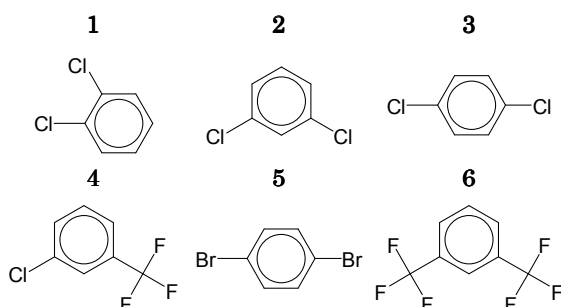
[単純受動拡散カテゴリーの予測式]
logBCF = 1.03 × 3.60 [logPow(計算値)] - 1.48
= 2.23

③ Read-acrossによる予測を行うために、
類似物質を選定(類似物質の選定は、
評価者によって異なるため、選定条件
を明記する)

④ 予測式とRead-acrossの両方の予測が
可能な場合には、予測結果の信頼区
間の幅が狭い方を優先する。

類似物質の条件:

- ① 濃縮度試験が実測済み
- ② ベンゼン2置換体
- ③ logKow(計算値)が(未試験物質) ± 0.5
- ④ 置換基はハロゲンまたはトリフルオロメチル基



Read-acrossの結果から
「高濃縮性ではない」と判断する。

