

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]



平成 21 年 10 月 20 日

(独) 製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

実施体制

本報告書に記載されている「単純受動拡散カテゴリー」は、NITE 構造活性相関委員会においてレビューが行われた。当委員会の委員名簿と開催記録を以下に示す。

構造活性相関委員会名簿(就任時期)

米澤 義堯(委員長)	(独)産業総合技術研究所 安全科学研究部門 研究員(平成 16 年 4 月～)
赤松 美紀	京都大学大学院 農学研究科 准教授(平成 16 年 4 月～)
岩田 光夫	(独)産業総合技術研究所 安全科学研究部門 主任研究員(平成 20 年 12 月～平成 22 年 3 月まで)
内田 直行	日本大学 生物資源科学部 教授(平成 20 年 12 月～)
大川 秀郎	福山大学 生命工学部 教授(平成 16 年 4 月～)
齋藤 昇二	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 上席研究員(平成 18 年 12 月～)
茂岡 忠義	横浜国立大学大学院 環境情報研究院 客員教授(平成 21 年 8 月～)
田中 明人	兵庫医療大学 薬学部 教授(平成 20 年 12 月～)

開催記録

平成 20 年度	第 1 回構造活性相関委員会(平成 20 年 9 月 25 日) 第 2 回構造活性相関委員会(平成 20 年 12 月 15 日) 第 3 回構造活性相関委員会(平成 20 年 3 月 23 日)
平成 21 年度	第 1 回構造活性相関委員会(平成 21 年 8 月 4 日)

目次

1.	はじめに	1
2.	生物濃縮性におけるカテゴリーの考え方	2
3.	単純受動拡散カテゴリーの考え方	3
4.	単純受動拡散カテゴリーの定義	4
5.	化審法既存化学物質(データセット)と単純受動拡散カテゴリー該当物質の $\log P_{ow}$ と $\log BCF$ の関係	4
6.	生物濃縮性の予測方法および予測式	5
7.	化審法新規化学物質によるバリデーション結果	7
8.	単純受動拡散カテゴリーに該当する未点検既存化学物質の生物濃縮性予測例	8
9.	既存の構造活性相関ソフトウェアと予測式(2)による予測結果の比較	10
10.	単純受動拡散カテゴリー該当物質の記述子を用いた式による生物濃縮性予測の論文報告例	13
11.	解析に使用したデータおよびソフトウェア	13
12.	参考文献	14
	別添	15

1. はじめに

これまで我が国における化学物質の安全性評価は、昭和 48 年に施行された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（以下「化審法」という）に基づいて審査されてきた。この化審法により、我が国で製造または輸入が行われたことのない新規化学物質は、製造者あるいは輸入者からの届出に基づき事前に審査と判定が行われている。通常は化学物質の安全性評価にかかわる試験結果（生分解性、蓄積性、スクリーニング毒性（ヒト毒性、生態毒性））を届出者が提出し、国はこれをもとに審査及び判定を行っている[※]。また、化審法第 2 条に規定されている法律制定以前の既存化学物質（約 2 万物質）の生分解性・蓄積性に係る実測試験は国が行ってきたが、これまでに取得された実測データは 2,000 物質に満たない。これらの実測試験を行うには膨大な時間・労力・経費がかかるため、実測試験に変わる方法としてカテゴリーアプローチや構造活性相関手法の活用が検討されている。

独立行政法人製品評価技術基盤機構(以下「NITE」という)は、これらの実測試験に代わる方法として構造活性相関手法に関する取り組みを開始し、平成 16 年度に NITE 内で設立された構造活性相関委員会において、生分解性・蓄積性における構造活性相関手法の活用について検討を開始した。平成 16、17 年度に生分解性・蓄積性における構造活性相関モデルの調査および既存のソフトウェアのバリデーション¹⁾と選定を行い、平成 17～19 年度に選定した構造活性相関ソフトウェアによる未点検既存化学物質の実測試験の優先順位付けを行った。この結果は、未点検既存化学物質における実測試験実施物質の選定に役立てられた。平成 19 年度～現在においては、未点検既存化学物質の優先順位付けに限らず、化学物質のリスク評価におけるハザード評価の第一段階として用いることができる生分解性・蓄積性の構造活性相関手法について検討を行っており、特に現在世界的に検討が進められている“カテゴリーアプローチ”を活用した予測手法について検討を行っている。

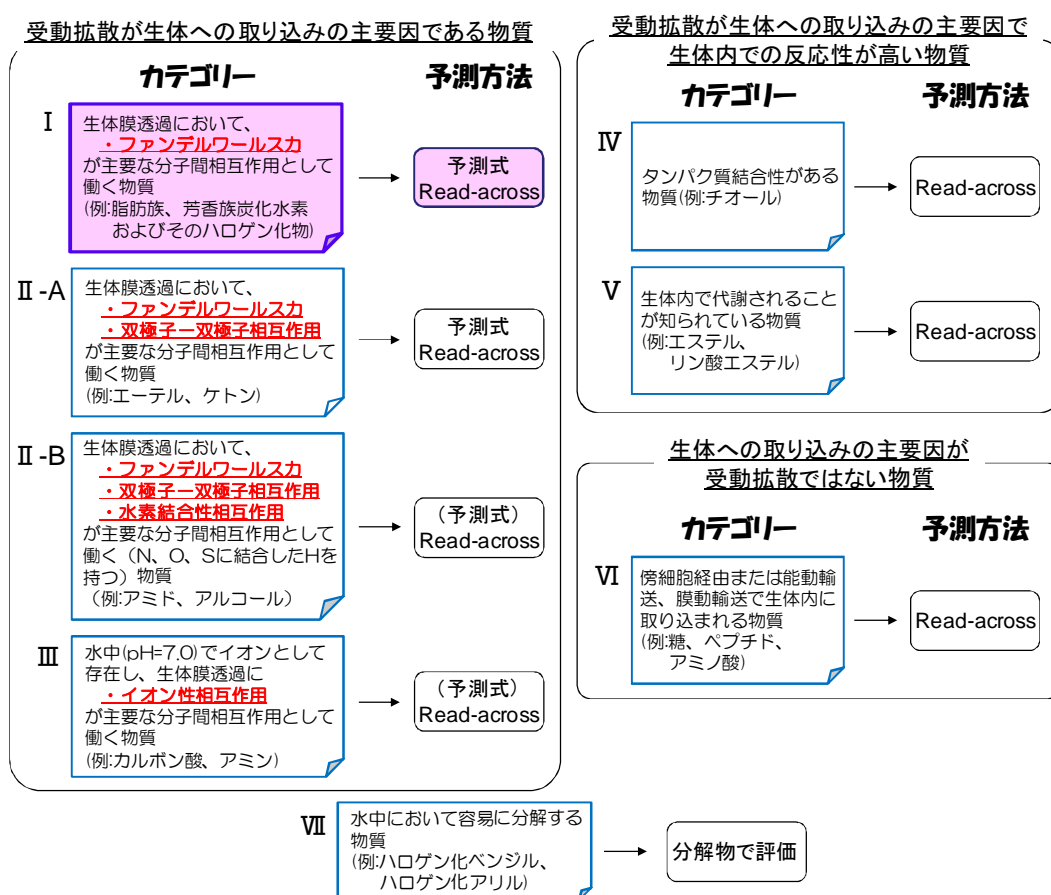
本報告書は、化審法の既存化学物質安全性点検の濃縮度試験データ²⁾を基に、NITE で蓄積性におけるカテゴリーアプローチの検討を行い、“単純受動拡散カテゴリー”に分類される化学物質の定義および予測方法について、報告書としてまとめたものである。

※ただし、届出に基づく事前審査の結果、難分解性ではあるが高蓄積性ではないと判定された製造・輸入数量の国内総量が年間 10 トン以下であるもの、予定されている取扱方法等から見て環境汚染が生じるおそれがないもの（中間物、閉鎖系等用途、輸出専用品）または我が国での製造・輸入数量が年間 1 トン以下であるもの（少量新規化学物質）については、製造・輸入者からの届出に基づいて国の事前確認を受けた場合には、特例として製造・輸入が可能となる。

2. 生物濃縮性におけるカテゴリーの考え方

化学物質の生物濃縮性において、物質の生体内への取り込みメカニズム(生体膜透過におけるメカニズムと分子間相互作用の違い)、反応性(タンパク質結合性、生体内における代謝など)の違いによって、生物濃縮の挙動は異なる。生体内への取り込みメカニズムと反応性の違いによって物質を大まかに分類すると、生物濃縮性におけるカテゴリー分類は Scheme1 のようになると考えられる。

化学物質の生体内への取り込みは、生体膜透過におけるメカニズムと分子間相互作用の違い(3.参照)によって挙動が異なるため、それぞれを別カテゴリーとして考える必要がある。(Scheme1 の I～III、VI)。また、生体内での反応性が高い「タンパク質結合性がある物質」や「生体内で代謝されやすい物質」は、それぞれ「タンパク質と結合して生体内に蓄積されやすい」、「代謝反応によって代謝物を生成し、生体内から排出されやすい」傾向にある。そのため、これらの物質も別カテゴリーとして取り扱う必要がある(Scheme1 のIV、V)。「水中において容易に分解する物質」は、分解物で生物濃縮性を評価する必要がある(Scheme1 のVII)。



* 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。

Scheme1 生物濃縮性におけるカテゴリー分類の全体像(イメージ)

3. 単純受動拡散カテゴリーの考え方

魚類における濃縮度試験において、化学物質の魚体内への取り込みは、主に鰓の生体膜を透過することによって起こると考えられている。鰓の生体膜からの透過機序としては、主に以下の4つの経路が考えられる^{3),4)}。

- ① 呼吸細胞経由の濃度勾配による取り込み
- ② 傍細胞経由による取り込み
- ③ 非呼吸細胞(塩類細胞など)経由の能動輸送による取り込み
- ④ 膜動輸送による取り込み

一般的な化学物質は呼吸細胞経由の濃度勾配(受動拡散)によって、生体内に取り込まれる(透過機序①)。①のメカニズムにおいては、分子の疎水性が重要な因子となる。また、生体膜には細孔が存在し、分子サイズが小さい水溶性の物質は、この細孔を水分子と共に透過することで生体内に取り込まれる(透過機序②)。この細孔の大きさは直径 約 4Å で、水の吸収に伴って拡大すると推測されている⁵⁾。一方、ごく一部の生体に必要な物質またはタンパク質は、単純な拡散ではなく、トランスポータによる特異的な輸送機構(透過機序③)やエンドトシス(endocytosis)と呼ばれる細胞表面で生体膜の一部が陥入し、物質が膜内に取り込まれる過程(透過機序④)を経て、生体内に取り込まれる⁶⁾。

ここで受動拡散が取り込みの支配要因となる物質の魚類における生物濃縮性(logBCF^{*1})は、物質の疎水性を表すパラメータの一つである logPow^{*2} と相関があることがよく知られている^{7),8)}。理論上、logPow と logBCF が特に良好な相関を持つ物質は、物質の生体膜透過における濃度勾配以外の影響因子が少ない、すなわち水中の水分子、生体膜のリン脂質などの分子との相互作用が弱い物質であると考えられる。

膜透過における物質の分子間相互作用としては、以下の4つが考えられる⁹⁾。

- A. ファンデルワールス力(基本的に全ての物質に働く)
- B. 極性相互作用(主に極性の官能基を持つ物質に働く)
- C. 水素結合性相互作用(主に水素結合性の官能基を持つ物質に働く)
- D. 静電的相互作用(主にイオン性の物質に働く)

一般的に D>C>B>A の順で分子間相互作用が強く、ファンデルワールス力は全ての物質に働くが、非常に弱い力であることから、生体膜透過に与える影響は少ない⁹⁾。従って、ファンデルワールス力が主要な分子間相互作用として働く、イオン性、水素結合性、極性の官能基を持たない物質は、水分子、リン脂質などの分子との相互作用が弱いため、単純な受動拡散によって生体内に取り込まれ、logPow を記述子とした予測式を用いて生物濃縮性を予測することができる。

*1 化学物質の魚体中濃度と水中濃度との比([魚体中濃度]/[水中濃度])の対数値

*2 水と1-オクタノールの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

([1-オクタノール中の物質濃度]/[水中の物質濃度])の対数値

4. 単純受動拡散カテゴリーの定義

単純受動拡散カテゴリー(以下、当カテゴリー)には、ファンデルワールス力が主要な分子間相互作用である物質(イオン性、水素結合性、極性の官能基を持たない物質)が該当する。

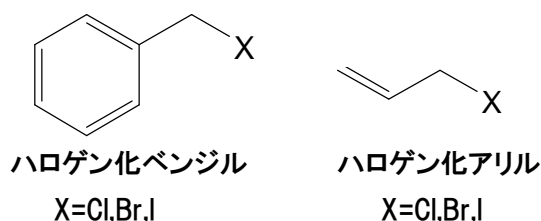
今回データセットに用いた化審法既存化学物質(373 物質) (11.参照)では、以下の 2 つの物質群 i、ii が該当することを確認した(別添 Table1~3 参照)。

i. 芳香族炭化水素およびそのハロゲン化物

ii. 脂肪族炭化水素およびそのハロゲン化物

ただし、以下の物質はカテゴリーVII(Scheme1 参照)に該当するため、適用範囲外である。

① 水中で容易に反応する物質(例えば、ハロゲン化ベンジル、ハロゲン化アリル)¹⁰⁾



また、logPow と logBCF の相関が弱くなる傾向にある以下の物質群は、QSAR 式による予測の適用範囲外とした。

② logPow(計算値)^{*3} ≥ 6 または logPow(実測値) ≥ 6 の物質 (別添 Fig.1 参照)

③ 分子サイズが大きく、生体膜透過における拡散速度が遅くなる物質(Dmax^{*4} ≥ 11 Å)^{*5} (別添 Fig.2 参照)

* 3 logPow(計算値) : KOWWIN ver.1.67 を用いて算出される値

* 4 Dmax : 物質の安定構造における最大直径の値

Database Manager 4.3 ver.1.3 を用いて算出

計算条件: Conversion mode: Automated OASIS

Conformer generation: Rapid

Calculation method: AM1

* 5 他の立体効果のパラメータを用いる場合もある

5. 化審法既存化学物質(データセット)と単純受動拡散カテゴリー該当物質の logPow と logBCF の関係

データセット 373 物質の中で、当カテゴリーに該当する 87 物質をトレーニングセットとして用いた。このトレーニングセット(87 物質)の中で、予測式の作成に用いた 54 物質、分子サイズが小さい(Dmax < 8 Å)の 23 物質、logPow^{*3} ≥ 6 または Dmax^{*4} ≥ 11 Å の 10 物質をそれぞれ別添 Table1~3 に示す。また、データセット(373 物質)とトレーニングセットの中で予測式に使用した 54 物質と Dmax < 8 Å の 23 物質の logPow(計算値)^{*3} vs. logBCF プロットを Fig.1 に示す。

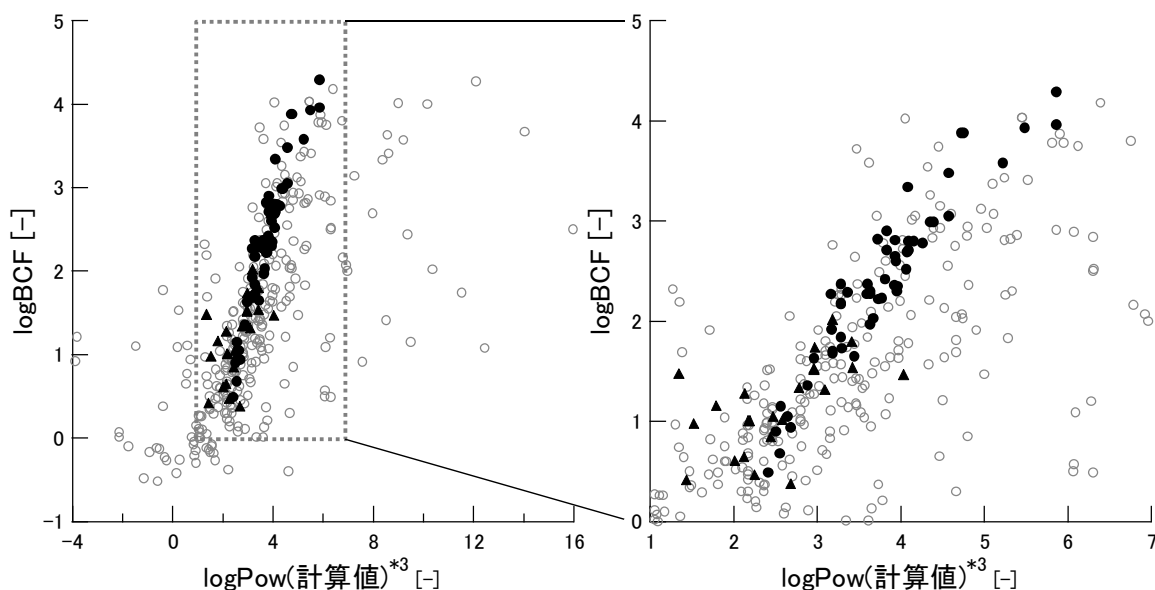


Fig.1 logPow(計算値) vs. logBCF プロット(左:全体図、右:拡大図)

[○:データセット(373物質)、●:トレーニングセット(予測式に使用した54物質)、
▲:トレーニングセット(Dmax<8Å 23物質)]

6. 生物濃縮性の予測方法および予測式

①logPow を記述子とした予測式による予測

Fig.1 を見ると、分子サイズが小さい物質(Dmax<8Å)は、logPow と logBCF の相関が弱いことがわかる。これらの分子サイズが小さい物質は、濃縮性が低い物質であるため、濃縮度試験における実測誤差が大きいことや、物質の揮発性、代謝の影響等の様々な要因によって、logBCF の実測値にバラつきが生じていることも考えられる。そのため、これらの物質を除いた 54 物質を用いて、予測式の作成を行った。

予測式の作成に用いた 54 物質の logPow(計算値) vs. logBCF(実測値)プロット、logPow(実測値) vs. logBCF(実測値)プロットを示す(Fig.2,3)。予測式における R²、Q²はそれぞれ決定係数、クロスバリデーション(leave-one-out 法)後の決定係数である。プロットにおける実線は予測式、点線は予測式から算出される logBCF(予測値)の 95%信頼区間である。また、各 logPow(計算値)における logBCF(予測値)の 95%信頼区間上限、下限値を Table1,2 に示す。

当カテゴリーに該当する物質の logPow と logBCF の関係式として、Fig.2、3 から予測式(1)、(2)が導き出される。logPow が実測されている場合には式(1)、実測されていない場合には式(2)を用いて logBCF を予測することができる。

$$\log\text{BCF} = 1.05\log\text{Pow}(\text{実測値}) - 1.71 \quad \dots (1)$$

$$\log\text{BCF} = 1.03\log\text{Pow}(\text{計算値})^3 - 1.48 \quad \dots (2)$$

②Read-across による予測

当カテゴリーにおいては、logPow と logBCF との関係式による予測を行うと同時に、トレーニングセット (87 物質)を用いて Read-across による予測も行い、両者の結果から

生物濃縮性予測を行う。

Read-across は、未試験物質の有害性等を同じカテゴリー内に属する有害性等が既知の類縁物質(分子構造、物理化学的性状が類似な物質)から予測する方法で、OECD (Q)SAR Application Toolbox¹¹⁾で提唱されている予測手法である。logBCF(予測値)は、選択した類縁物質のlogBCF(実測値)の平均値から算出する(予測例：8.の②参照)。有害性等が既知の類縁物質がない場合には、Read-across による予測を行うことができない。

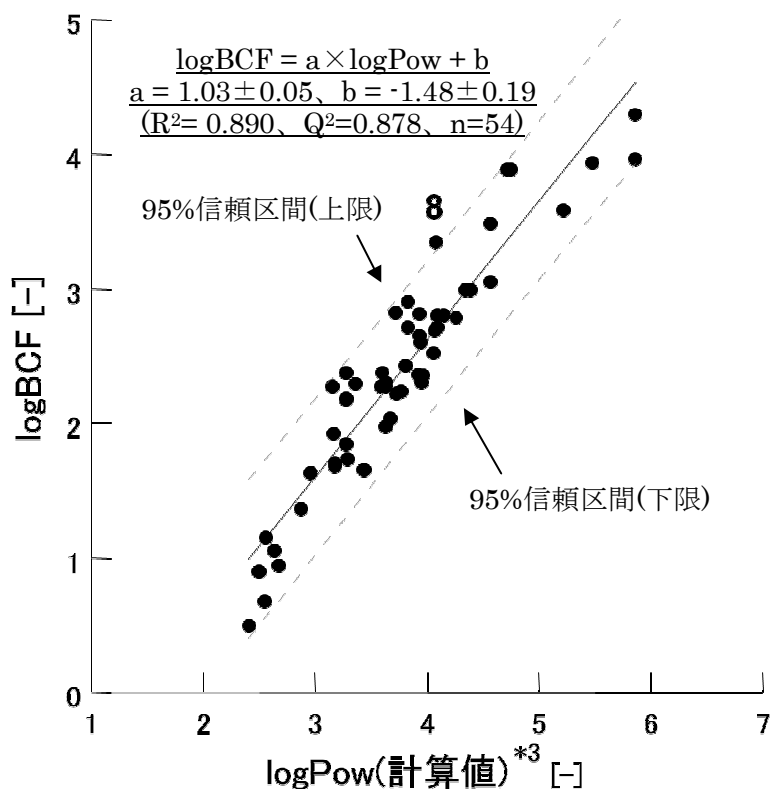


Fig.2 logPow(計算値) vs. logBCF(実測値)プロット(54 物質)

Table1 logPow(計算値)^{*3}とlogBCF(予測値)と95%信頼区間の上限値または下限値

logPow (計算値) [-]	logBCF (予測値) [-]	logBCF 95%信頼区間 (上限値)	logBCF 95%信頼区間 (下限値)
2.0	0.58	1.18	-0.02
2.5	1.10	1.68	0.51
3.0	1.61	2.19	1.03
3.5	2.13	2.70	1.55
4.0	2.64	3.21	2.07
4.5	3.16	3.73	2.58
5.0	3.67	4.26	3.08
5.5	4.19	4.78	3.59
6.0	4.70	5.32	4.08

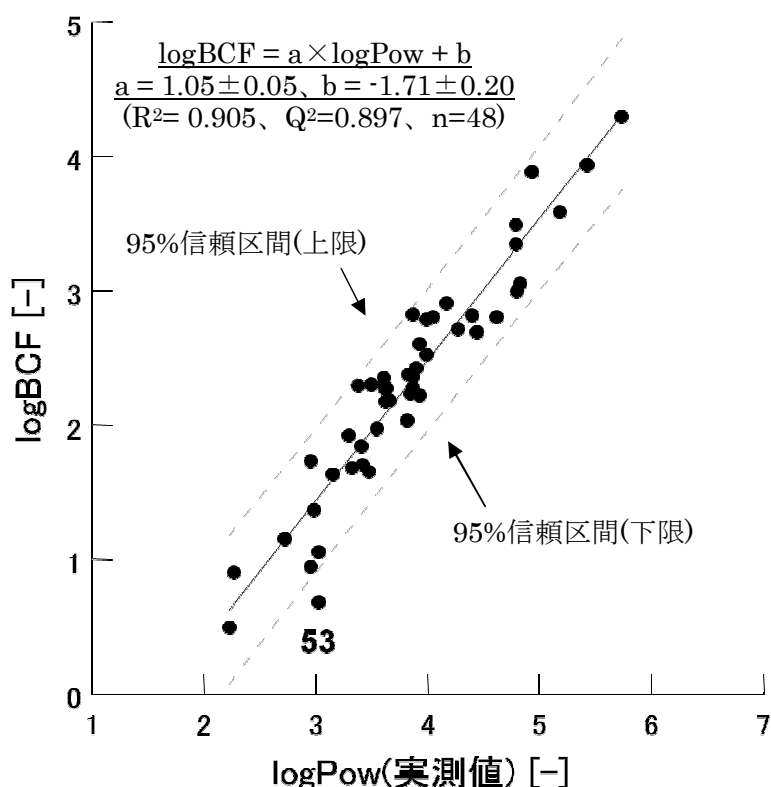


Fig.3 logPow(実測値) vs. logBCF(実測値)プロット(48 物質)

Table2 logPow(実測値)^{*3}とlogBCF(予測値)と95%信頼区間の上限値または下限値

logPow (実測値) [-]	logBCF (予測値) [-]	logBCF 95%信頼区間 (上限値)	logBCF 95%信頼区間 (下限値)
2.0	0.39	0.96	-0.18
2.5	0.92	1.47	0.36
3.0	1.44	1.99	0.89
3.5	1.97	2.50	1.43
4.0	2.49	3.03	1.95
4.5	3.02	3.56	2.47
5.0	3.54	4.09	2.99
5.5	4.07	4.63	3.50
6.0	4.59	5.17	4.01

7. 化審法新規化学物質によるバリデーション結果

化審法新規化学物質(11.参照)の中で当カテゴリ定義に該当し、(対水溶解度)≥(試験濃度)の条件に当てはまる物質は8物質であった。式(2)から算出したlogBCFの予測値と実測値のプロットを次ページのFig.4に示す。この8物質の予測結果を評価したところ、1物質(A)を除いて良好な予測結果が得られた。予測値が大きく外れた物質Aは、ほとんどの炭素にフッ素が置換している鎖状化合物であった。この物質Aはトレーニングセットに含まれている類縁物質が少ないため、予測式による予測が大きく外れたと考えられる。また、類縁物質がないことからRead-acrossによる予測を行うことができないため、この物質は「予測できない物質」と判断した。

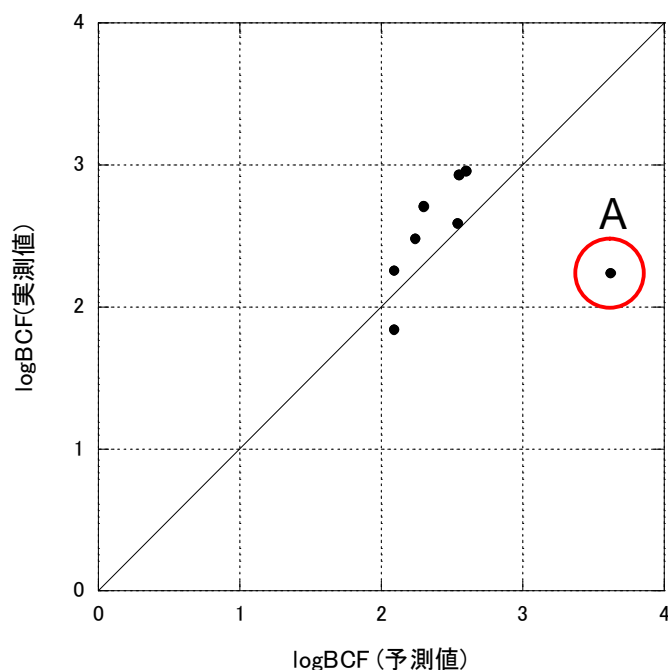


Fig.4 化審法新規化学物質によるバリデーション結果

8. 単純受動拡散カテゴリーに該当する未点検既存化学物質の生物濃縮性予測例

当カテゴリー定義に該当する未点検既存化学物質と式(2)から算出された logBCF(予測値)を別添 Table4 に示す。また、当カテゴリーに該当する未試験物質の生物濃縮性予測のケーススタディとして、o-トリフルオロメチルクロロベンゼン(別添 Table4 の No.97、以下 o-TFCB という)の予測例を示す。

① logPow(計算値)^{*3}と予測式(2)を用いた予測

o-TFCB の logPow(計算値)^{*3}は 3.60 である。この値を式(2)に代入すると、

$$\log\text{BCF}(\text{予測値}) = 1.03 \times 3.60 - 1.48 = 2.228 \dots \approx 2.23$$

logPow(計算値)= x とおくと、logBCF の 95%信頼区間は次式(3)より算出される。

$$[95\% \text{信頼限界}] = \sqrt{Ve \left\{ 1 + \frac{1}{n} + \frac{(x_0 - \bar{x})^2}{Sxx} \right\}} \times t(\text{自由度}, 0.05) \quad (3)$$

ここで、 Ve (誤差分散)=0.0809、 n (データ数)=54、 Sxx (x の平方和)=32.024、 \bar{x} (x の平均値)=3.77 である。また t 分布表より、($\alpha=0.05$ 、自由度 53、両側)のとき $t=2.006$ 、これら全ての値を式(3)に代入すると、 $x_0=3.60$ のときの [95%信頼限界]は、

$$[95\% \text{信頼限界}] = \sqrt{0.0809 \times \left\{ 1 + \frac{1}{54} + \frac{(3.60 - 3.77)^2}{32.024} \right\}} \times 2.006 = 0.576 \dots = 0.58$$

よって、予測式(2)から算出される o-TFCB の logBCF(予測値)は

$$\log\text{BCF}(\text{予測値}) = 2.23 \pm 0.58$$

②Read-across による予測

o-TFCB (logPow(計算値)^{*3}=3.60)の Read-across に用いる類縁物質は、①分子構造の類似性(基本骨格、置換基)、②物理化学的性質(logPow、分子量など)の両方の観点から選択する必要がある。そこで、トレーニングセット(87 物質)の中から、以下の条件に基づいて類縁物質の選択を行った。

1. ベンゼン 2 置換体
2. 置換基はハロゲンまたはトリフルオロメチル基
3. 類縁物質の logPow(計算値)^{*3} が[o-TFCB の値]±0.5

その結果、以下の 6 物質を o-TFCB の類縁物質として選択した(Table3)。

これらの 6 物質の logBCF の平均値を算出し、o-TFCB の logBCF(予測値)とする。

$$\log BCF(\text{予測値}) = \frac{(2.37 + 2.23 + 2.36 + 2.18 + 2.17 + 1.84)}{6} = 2.19$$

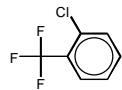
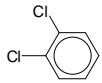
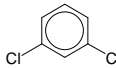
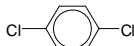
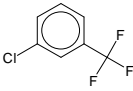

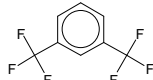
また、t 分布表より(α=0.05、自由度 5、両側)のとき t=2.571、6 物質の logBCF の標準誤差(S.E.)= 0.0787 より、logBCF(予測値)の 95%信頼限界は、

$$[95\% \text{信頼限界}] = 0.0787 \times 2.571 = 0.20$$

よって、Read-across から算出される o-TFCB の logBCF(予測値)は

$$\log BCF(\text{予測値}) = 2.19 \pm 0.20$$

Table3 o-トリフルオロメチルクロロベンゼンと選択された類縁物質(6 物質)

No.	評価対象物質	25	27	35	
CAS No.	88-16-4	95-50-1	541-73-1	106-46-7	
物質名	o-トリフルオロメチルクロロベンゼン	σ-ジクロロベンゼン	m-ジクロロベンゼン	p-ジクロロベンゼン	
分子構造					
logBCF	実測値	-	2.18	2.17	1.84
	予測値(相関式)	2.23±0.57	1.90	1.90	1.90
logPow	実測値	-	3.66	3.63	3.41
	KOWWIN	3.60	3.28	3.28	3.28
分子量	181	147.0	147.0	147.0	
沸点 [°C]	152.0	180.5	173.0	173.0	
対水溶解性[ppm]	<1000	100	75	49	
Dmax [Å]	8.5	8.3	8.7	9.5	
No.	37	38	42		
CAS No.	98-15-7	106-37-6	402-31-3		
物質名	m-トリフルオロメチルクロロベンゼン	p-ジブロモベンゼン	m-キシレン ヘキサフルオリド		
分子構造					
logBCF	実測値	2.37	2.23	2.36	
	予測値(相関式)	2.23	2.40	2.56	
logPow	実測値	2.14	3.85	3.87	
	KOWWIN	3.60	3.77	3.92	
分子量	180.6	235.9	214.1		
沸点 [°C]	138.1	220.4	116.0		
対水溶解性[ppm]	33	12	28		
Dmax [Å]	9.3	10.1	9.8		

③o-TFCB の生物濃縮性の評価

o-TFCB の $\log\text{BCF}$ は予測式(2)、Read-across を用いた予測によって、それぞれ 2.23 ± 0.58 、 2.19 ± 0.20 と予測された。両者の値の最大値は 3 を超えないことから、この物質の生物濃縮性は「高濃縮性ではない」と判断する。

9. 既存の構造活性相関ソフトウェアと予測式(2)による予測結果との比較

トレーニングセット(87 物質)の中で、予測式の作成に用いた 54 物質の生物濃縮性を既存の構造活性相関ソフトウェア(3 モデル、11.参照)を用いて予測を行い、予測式(2)による予測結果との比較を行った。BCFWIN、Baseline モデルでは 全 54 物質が予測され、CERI モデルではフッ素化合物 4 物質(No.4,25,27,48)を除く 50 物質が予測された。予測式(2)と既存の構造活性相関ソフトウェア(3 モデル)の $\log\text{BCF}$ の予測値と実測値のプロットを Fig.5-8 に示す。Fig における R^2 、S.D.はそれぞれ予測値と実測値間の決定係数、標準偏差の値である。

BCFWIN では、全 54 物質に対して予測式($\log\text{BCF} = 0.77 \log\text{Pow} - 0.70$)を用いて、CERI モデルではフッ素化合物以外の 50 物質に対して予測式($\log\text{BCF} = 0.76\log\text{Pow} - 0.76$ または $\log\text{BCF} = 0.76\log\text{Pow} - 1.76$) を用いた予測が行われた。この 2 モデルでは、「単純受動拡散カテゴリー」以外の生物濃縮の挙動が異なる物質も含めたトレーニングセットから予測式が作成されている。そのため、これらの予測式の傾きは当カテゴリーの予測式(2)よりも小さく、このことが原因で $\log\text{Pow} \geq 2$ の物質では予測値よりも実測値の方が高い傾向にあったと考えられる。その一方で、当カテゴリーの予測式(2) ($\log\text{BCF} = 1.03\log\text{Pow} - 1.48$)を用いた予測では、 $\log\text{BCF} \geq 2$ の物質においても比較的良好な結果が得られた。

Baseline モデルでは、他の 2 つのモデルよりも予測精度が悪い傾向が得られた。このモデルは、いくつかの物質において生体内における代謝の影響を考慮した予測を行う。この代謝の予測には、ラットの代謝データが用いられているが、魚類の代謝とは反応または反応速度に種差があることが予想される。この代謝影響の過大評価によって、予測精度が低下したと考えられる。

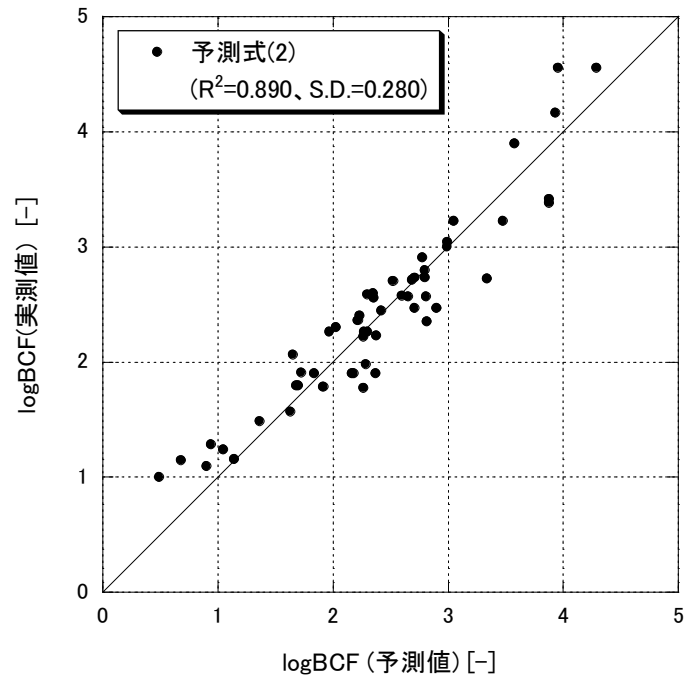


Fig.5 予測式(2)による予測結果(54 物質)

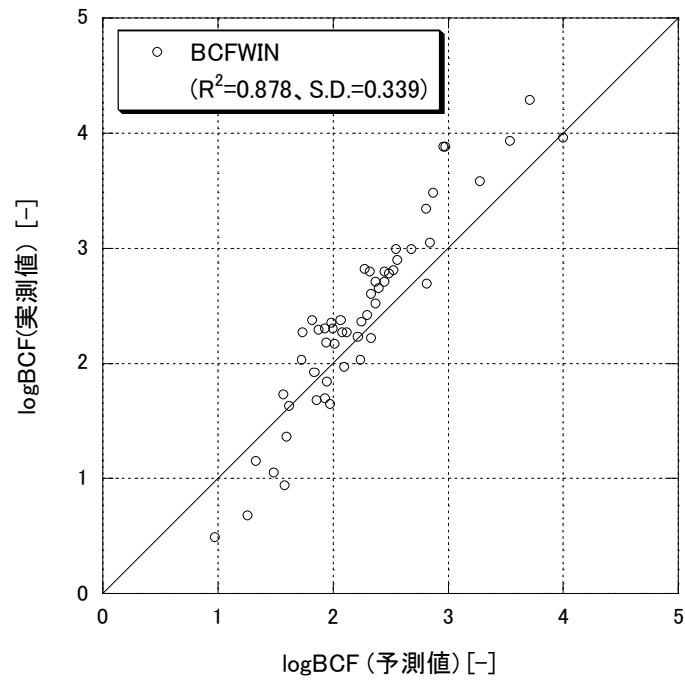


Fig.6 BCFWIN による予測結果(54 物質)

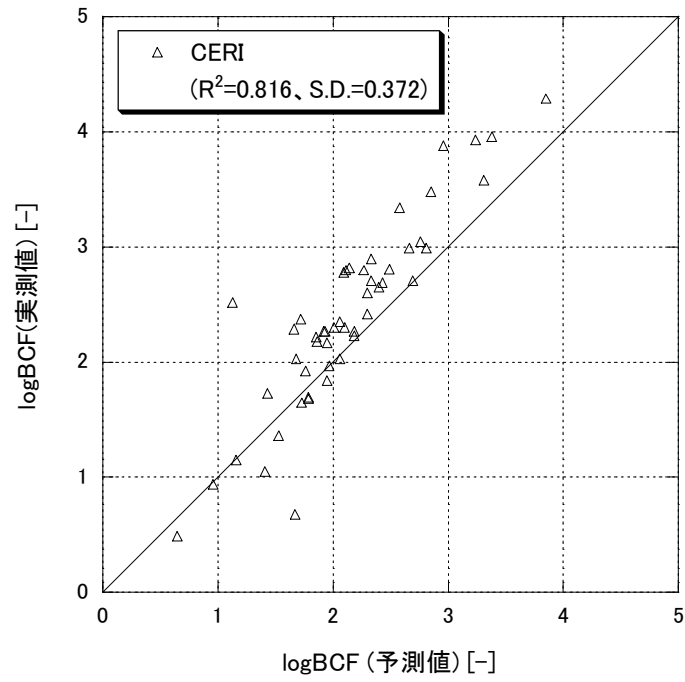


Fig.7 CERI モデルによる予測結果(50 物質)

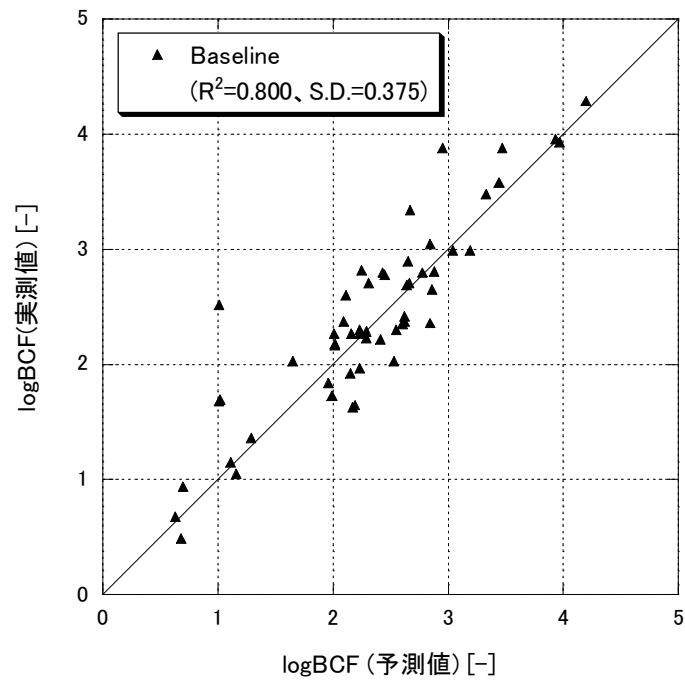


Fig.8 Baseline モデルによる予測結果(54 物質)

10. 単純受動拡散カテゴリー該当物質の記述子を用いた式による生物濃縮予測の論文報告例

単純受動拡散カテゴリー該当物質の記述子を用いた式による生物濃縮性予測では、対象物質として芳香族炭化水素、クロロベンゼン類、予測に用いる記述子として logPow(計算値または実測値)、無機性値(Σi)、有機性値(Σo)などを用いた研究が今までに報告されている(Table4)。

Table4 QSAR 式による生物濃縮性予測の研究例

対象物質	トレーニングセット の物質数	記述子	予測式	参考文献
芳香族炭化水素	17	logPow	$\log BCF = 0.714 \log Pow - 0.920$	12
クロロベンゼン類	6	logPow	$\log BCF = 3.411 \log Pow - 0.264(\log Pow)^2 - 5.513$	13
クロロベンゼン類	6	Σi Σo	$\log BCF = -0.046 \Sigma i + 0.0256 \Sigma o$ $\log BCF = 71.5 \Sigma i / \Sigma o - 9.25$	14

11. 解析に使用したデータおよびソフトウェア

(1) 本報告書で用いた物質および濃縮度試験データ

1. データセット:

化審法既存点検による濃縮度試験結果が公表されている全 783 物質(平成 20 年 8 月 12 日まで²⁾の中で、以下の条件を満たす 373 物質を解析データに使用した。

- 1) 有機低分子量かつ濃縮度試験が化合物単体で行われているもの (662 物質)
- 2) 対水溶解度が明確に測定されており、対水溶解度より低い濃度で濃縮度試験がなされたもの (417 物質)
- 3) 測定濃度が検出限界以下でなく、BCF 値が明確に測定されているもの(各物質の BCF 値には、最低濃度区の後半 3 週における魚 2 匹 (6 点) の濃縮倍率の平均値を使用した。測定結果に [検出限界以下] の記述がある場合には、その上の濃度区のデータを解析に用いた)

2. バリデーショセット:

昭和 50 年度から平成 19 年度までに届け出られた化審法新規化学物質の中で、以下の条件を満たす 906 物質の濃縮度試験結果をバリデーションに使用した。

- 1) 有機低分子量かつ濃縮度試験が化合物単体で行われているもの
- 2) 測定濃度が検出限界以下でなく、BCF 値が明確に測定されているもの(各物質の BCF 値には、最低濃度区の後半 3 週における魚 2 匹 (6 点) の濃縮倍率の平均値を使用した。測定結果に [検出限界以下] の記述がある場合には、その上の濃度区のデータを解析に用いた)

3. 予測例に用いた未点検の化審法既存化学物質

濃縮度試験が未実施の第 2 類から第 5 類に属する化審法既存物質で、平成 13 年度実績における年間の製造・輸入量¹⁵⁾の合計が 10t 以上確認されたもののうち、化学構造が特定可能な物質を用いた。

(3) 本報告書で使用したソフトウェア

*1 logPow(計算値)の算出:

KOWWIN ver.1.67 (US EPA)

*2 分子の安定構造における最大直径(Dmax)の算出:

Database Manager 4.3 ver.1.3 (Laboratory of Mathematical Chemistry)

計算条件: Conversion mode: Automated OASIS

Conformer generation: Rapid

Calculation method: AM1

*3 データ解析およびグラフ描画

Igor Pro ver.5.05 (Wave Metrics)

Kaleida Ver.3.6 (Synergy Software)

OECD (Q)SAR Application Toolbox ver1.0(Laboratory of Mathematical Chemistry)

*4 構造活性相関ソフトウェア

BCFWIN ver.2.15 (US EPA)

化学物質特性予測システム ver.2.18[CERI モデル] ((財)化学物質評価研究機構)

Catabol ver.5.100[Baseline モデル] (Laboratory of Mathematical Chemistry)

12. 参考文献

1) OECD 原則に基づく構造活性相関モデルのバリデーション

BIOWIN5: http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/biowin5.pdf

生分解性予測システム: http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/ceri.pdf

Catabol: http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/qsar_pdf/catabol.pdf

2) <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>

3) WL. Hayton, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **9(2)**, 151-157(1990).

4) J. Isaia, *The Journal of Physiology*, **326(1)**, 297-307(1982).

5) 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).

6) 加藤 隆一, 臨床薬物動態学 改訂第3版, 南江堂, 5-8(2003).

7) M. CRAIG BARBER, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **22(9)**, 1963-1992 (2003).

8) 若林 明子, 化学物質と生態毒性 改訂版, 丸善, 193-196(2003).

9) J.N. Israelachvili, 分子間力と表面力 第2版, 朝倉書店, 393-400(1996).

10) W. Mabey, *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **7**, 383-415(1978).

11) http://www.oecd.org/document/54/0,3343,en_2649_34379_42923638_1_1_1_1,00.html

12) Ogata M., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **33**, 561-567 (1984).

13) Konemann H., *Chemosphere*, **9**, 3-19 (1980).

14) Matsuo M., *Chemosphere*, **9**, 409-413 (1980).

15) http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/a9/2.htm

1. トレーニングセットおよび単純受動拡散カテゴリーに該当する未試験物質のリスト

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質))

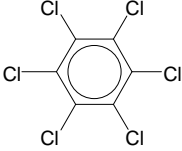
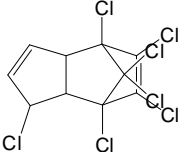
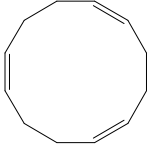
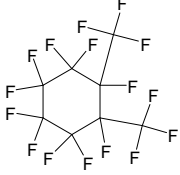
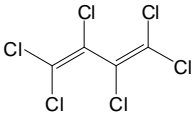
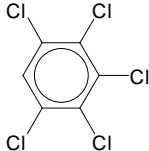
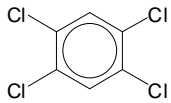
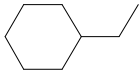
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
1	118-74-1	ヘキサクロロベンゼン		285	4.29	5.74	5.86	0.005	9.5
2	76-44-8	ヘプタクロル		373	3.96	6.13	5.86	0.0343	10.0
3	4904-61-4	1, 5, 9-シクロ ドデカトリエン		162	3.93	5.43	5.48	3	9.5
4	306-98-9	ペルフルオロ 1, 2-ジメチル シクロヘキサン		400	3.88	-	4.75	0.00241- 0.00296	9.3
5	87-68-3	六塩化ブタジエン [別名:ヘキサクロロー 1, 3-ブタジエン]		261	3.88	4.94	4.72	2.91	9.8
6	608-93-5	ペンタクロロベンゼン		250	3.58	5.19	5.22	0.12	9.5
7	95-94-3	1, 2, 4, 5-テトラ クロロベンゼン		216	3.48	4.79	4.57	0.606	9.5
8	1678-91-7	エチルシクロヘキサン		112	3.34	4.79	4.08	6.6	9.6

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質)) [続き]

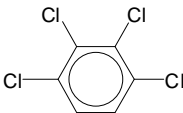
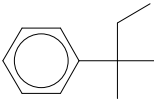
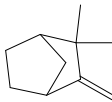
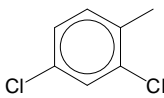
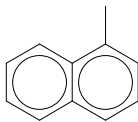
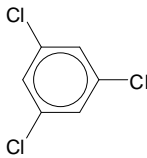

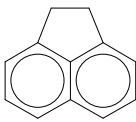
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
9	634-66-2	1, 2, 3, 4-テトラ クロロベンゼン		216	3.05	4.83	4.57	0.71	9.5
10	2049-95-8	tert-アミルベンゼン [別名: tert-ペンチルベ ンゼン]		148	2.99	-	4.39	10.5	9.4
11	79-92-5	カンフェン		136	2.99	4.80	4.35	4.2	8.1
12	95-73-8	2, 4-ジクロロトルエン		161	2.90	4.17	3.83	25	9.2
13	90-12-0	1-メチルナフタレン		142	2.82	3.87	3.72	25.8	9.4
14	108-70-3	1, 3, 5-トリクロロ ベンゼン		181	2.81	4.40	3.93	5.61	8.7
15	1712-70-5	4-イソプロペニル クロロベンゼン		153	2.80	4.62	4.09	4.2	10.6
16	83-32-9	アセナフテン		154	2.80	4.05	4.15	0.57	9.4

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質)) [続き]

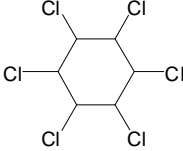
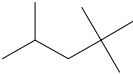
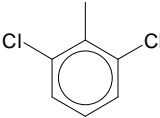
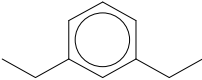
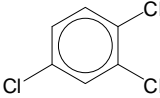
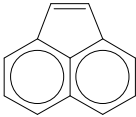
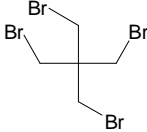
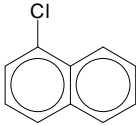
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
17	608-73-1	ヘキサクロロシクロヘキサン		291	2.78	3.99	4.26	8	9.6
18	540-84-1	2, 2, 4-トリメチルペンタン		114	2.71	-	4.09	0.56	8.9
19	118-69-4	2, 6-ジクロロトルエン		161	2.71	4.27	3.83	26	8.7
20	141-93-5	m-ジエチルベンゼン		134	2.69	4.44	4.07	24	10.8
21	120-82-1	1, 2, 4-トリクロロベンゼン		181	2.65	-	3.93	37.9	9.5
22	208-96-8	アセナフチレン		152	2.60	3.93	3.94	16	9.4
23	3229-00-3	1, 3-ジブromo-2, 2-ビス(ブromoメチル)プロパン		388	2.52	3.99	4.06	1.6	8.8
24	90-13-1	1-クロロナフタレン		163	2.42	3.90	3.81	22.4	9.4

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質)) [続き]

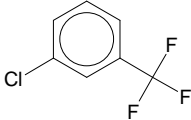
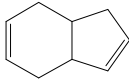
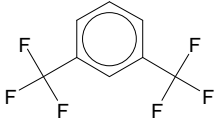
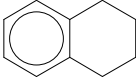
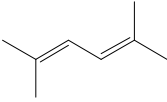
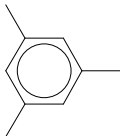
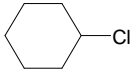
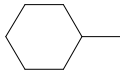
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
25	98-15-7	m-トリフルオロ メチルクロロベンゼン		181	2.37	2.14	3.60	33	9.2
26	3048-65-5	3a, 4, 7, 7a- テトラヒドロ- 1H-インデン		120	2.37	3.83	3.28	49	8.7
27	402-31-3	メタキシレン ヘキサフルオリド		214	2.36	3.87	3.92	28	9.8
28	119-64-2	テトラヒドロナフタリン		132	2.35	3.61	3.96	47	9.4
29	764-13-6	2, 5-ジメチルヘキサ- 2, 4-ジエン		110	2.30	3.50	3.95	32	9.8
30	108-67-8	1, 3, 5-トリメチル ベンゼン		120	2.30	3.61	3.63	47.9	8.8
31	542-18-7	クロロシクロヘキサン		119	2.29	3.38	3.36	500	8.4
32	108-87-2	メチルシクロヘキサン		98	2.27	3.87	3.59	15.1	8.1

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質)) [続き]

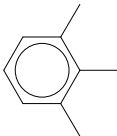
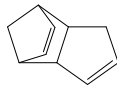
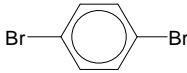
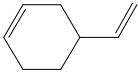
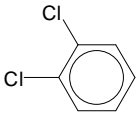
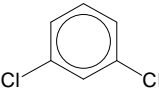
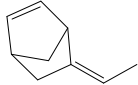
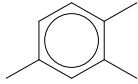
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
33	526-73-8	1, 2, 3-トリメチル ベンゼン		120	2.27	3.63	3.63	57	8.8
34	77-73-6	ジシクロペンタジエン		132	2.27	3.62	3.16	20	8.7
35	106-37-6	p-ジブロモベンゼン		236	2.23	3.85	3.77	12	10.1
36	100-40-3	4-ビニル-1- シクロヘキセン		108	2.22	3.93	3.73	50	9.6
37	95-50-1	o-ジクロロベンゼン		147	2.18	3.66	3.28	100	8.3
38	541-73-1	m-ジクロロベンゼン		147	2.17	3.63	3.28	75	8.7
39	16219-75-3	5-エチリデン-2- ノルボルネン		120	2.03	3.82	3.67	8.9	9.0
40	95-63-6	1, 2, 4-トリメチル ベンゼン		120	1.97	3.55	3.63	57	9.0

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質)) [続き]

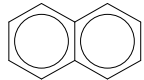

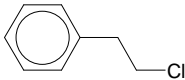
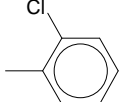
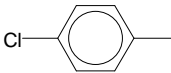
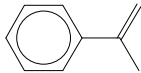
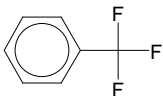
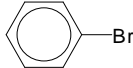
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
41	91-20-3	ナフタリン		128	1.92	3.30	3.17	31.7	9.4
42	106-46-7	p-ジクロロベンゼン		147	1.84	3.41	3.28	49	9.5
43	622-24-2	(2-クロロエチル)ベンゼン		141	1.73	2.96	3.29	210	10.6
44	95-49-8	o-クロロトルエン		127	1.70	3.42	3.18	374	8.3
45	106-43-4	パラクロロトルエン		127	1.68	3.33	3.18	100	9.2
46	98-83-9	α-メチルスチレン		118	1.65	3.48	3.44	100	9.4
47	98-08-8	ベンゾトリフルオライド		146	1.63	3.16	2.96	140	8.5
48	108-86-1	ブロモベンゼン		157	1.36	2.99	2.88	100	8.7

Table1 トレーニングセット(予測式の作成に用いた化審法既存化学物質(54 物質)) [続き]

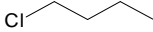
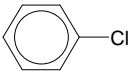
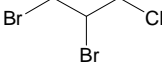
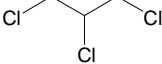
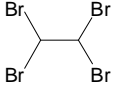
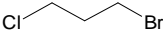
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
49	109-69-3	1-クロロブタン		93	1.15	2.73	2.56	370	8.9
50	108-90-7	モノクロロベンゼン		113	1.05	3.03	2.64	495	8.3
51	96-12-8	1, 2-ジブromo-3-クロロプロパン		236	0.94	2.96	2.68	300	8.4
52	96-18-4	1, 1, 3-トリクロロプロパン		147.4	0.90	2.27	2.5	900	8.0
53	79-27-6	1, 1, 2, 2-テトラブromoエタン		346	0.68	3.03	2.55	680	8.2
54	109-70-6	1-ブromo-3-クロロプロパン		157	0.49	2.23	2.41	2100	9.0

Table2 トレーニングセット(Dmax が 8 Å 未満の化審法既存化学物質(23 物質))

No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logKow (実測値) [-]	logKow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
55	67-72-1	ヘキサクロロエタン		237	1.45	4.27	4.03	50	7.6
56	127-18-4	テトラクロロエチレン		166	1.72	3.66	2.97	150	7.6
57	110-82-7	シクロヘキサン		84	2.00	3.44	3.18	49	7.2
58	124-73-2	1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン		260	1.51	3.22	2.96	3	7.3
59	76-13-1	1, 1, 2-トリクロロ-1, 1, 2-トリフルオロエタン		187	1.30	2.97	3.09	120	6.9
60	110-83-8	シクロヘキセン		82	1.50	2.93	2.96	160	7.2
61	56-23-5	四塩化炭素		154	0.83	2.83	2.44	800	6.2
62	76-14-2	1, 2-ジクロロ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタン		171	1.32	2.79	2.78	130	7.0

Table2 トレーニングセット(Dmax が 8 Å 未満の化審法既存化学物質(23 物質)) [続き]

No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logKow (実測値) [-]	logKow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
63	79-01-6	トリクロロエチレン		131	1.03	2.73	2.47	1100	7.6
64	71-55-6	1, 1, 1-トリクロロエタン		133	0.36	2.72	2.68	4400	6.4
65	13116-53-5	1, 1, 2, 3-テトラクロロプロパン		182	1.52	2.72	3.42	480	7.6
66	76-12-0	1, 1, 2, 2-テトラクロロ-1, 2-ジフルオロエタン		204	1.78	2.56	3.41	160	7.7
67	75-69-4	トリクロロフルオロメタン		137	1.26	2.54	2.13	1300	6.2
68	75-25-2	トリブロモメタン		253	1.14	2.54	1.79	1000	6.8
69	78-79-5	イソブレン		68	1.00	2.42	2.58	300	7.7
70	79-34-5	1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン		168	0.99	2.39	2.19	1000	7.6

Table2 トレーニングセット(Dmax が 8 Å 未満の化審法既存化学物質(23 物質)) [続き]

No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
71	306-83-2	2, 2-ジクロロ-1, 1, 1-トリフルオロエタン (フロン123)		153	0.99	2.18	2.17	2100	6.9
72	75-35-4	1, 1-ジクロロ エチレン		97	0.63	2.15	2.12	210	6.4
73	78-87-5	1, 2-ジクロロ プロパン		113	0.45	2.09	2.25	1000	7.6
74	79-00-5	1, 1, 2-トリクロロ エタン		133	0.59	1.99	2.01	3500	7.6
75	67-66-3	トリクロロメタン		119	0.96	1.97	1.52	5000	6.2
76	74-97-5	ブロモクロロメタン		129	0.40	1.41	1.43	14000	6.5
77	75-09-2	ジクロロメタン		85	1.46	1.25	1.34	7900	6.2

Table3 トレーニングセット(logPow*3 ≥ 6 または Dmax*4 ≥ 11 Å の化審法既存化学物質(10 物質))

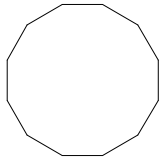
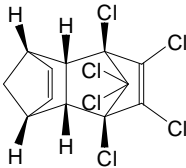
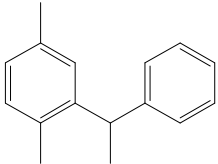
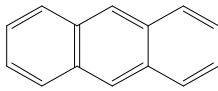
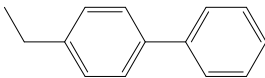
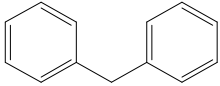
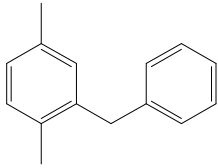

No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
78	294-62-2	シクロドデカン		168.3	3.75	-	6.12	10	9.2
79	309-00-2	アルドリン		364.9	3.80	6.50	6.75	0.18	10.0
80	6165-51-1	1,4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼン		210.3	2.81	5.39	5.24	96	11.4
81	120-12-7	アントラセン		178.2	3.26	4.69	4.35	1.24	11.7
82	5707-44-8	4-エチルビフェニル		182.3	2.94	5.08	4.8	1.6	13.6
83	101-81-5	ジフェニルメタン		168.2	2.81	4.14	4.02	1.41	11.2
84	13540-50-6	フェニルキシリルメタン		196.3	3.07	-	5.11	0.684	11.5
85	105-05-5	p-ジエチルベンゼン		134.2	2.69	4.53	4.07	24.8	11.4

Table3 トレーニングセット(logPow*3 ≥ 6 または Dmax*4 ≥ 11 Å の化審法既存化学物質(10 物質))
[続き]

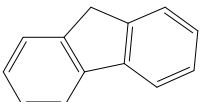
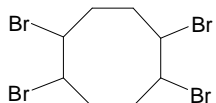
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 (実測値) [mg/l]	Dmax*4 [Å]
86	86-73-7	フルオレン		166.2	2.72	4.43	4.02	1.69	11.2
87	3194-57-8	1, 2, 5, 6-テトラ ブロモシクロオクタン		427.8	3.43	-	5.24	0.347	11.2

Table4 カテゴリー該当物質(未点検既存化学物質(30 物質))

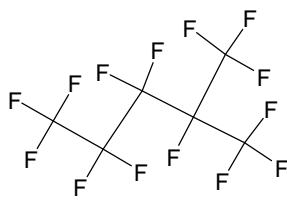
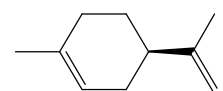
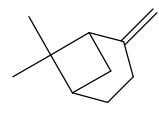
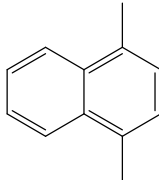
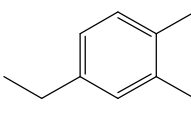
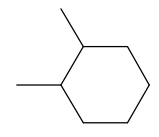
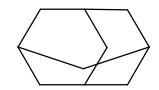
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [A]
88	355-04-4	1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,5-undecafluoro-4-(trifluoromethyl)pentane		338	3.99	5.31	9.94
89	5989-27-5	Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-, (R)-		136	3.49	4.83	10.49
90	127-91-3	Bicyclo[3.1.1]heptane, 6,6-dimethyl-2-methylene-		136	3.00	4.35	8.75
91	571-58-4	1,4-dimethylnaphthalene		156	2.91	4.26	9.40
92	934-80-5	Benzene, 4-ethyl-1,2-dimethyl-		134	2.77	4.13	10.33
93	583-57-3	1,2-dimethylcyclohexane		112	2.65	4.01	8.20
94	281-23-2	Tricyclo[3.3.1.1.3,7]decane		136	2.58	3.94	7.17

Table4 カテゴリー該当物質(未点検既存化学物質(30 物質)) [続き]

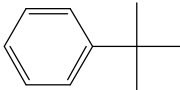
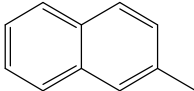
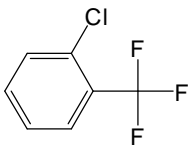
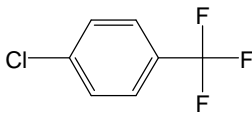
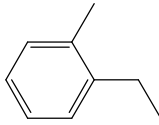
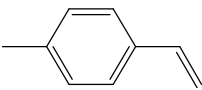
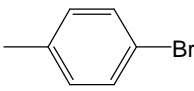
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
95	98-06-6	Benzene, (1,1-dimethylethyl)-		134	2.54	3.90	9.42
96	91-57-6	Naphthalene, 2-methyl-		142	2.35	3.72	10.36
97	88-16-4	Benzene, 1-chloro-2-(trifluoromethyl)-		181	2.23	3.60	8.54
98	98-56-6	p-trifluoro chlorobenzene		181	2.23	3.60	9.6
99	611-14-3	Benzene, 1-ethyl-2-methyl-		120	2.21	3.58	9.43
100	622-97-9	Benzene, 1-ethenyl-4-methyl-		118	2.06	3.44	10.38
101	106-38-7	Benzene, 1-bromo-4-methyl-		171	2.05	3.43	9.52

Table4 カテゴリー該当物質(未点検既存化学物質(30 物質)) [続き]

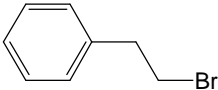
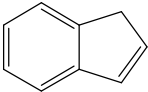
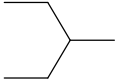
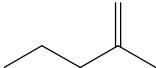

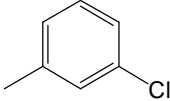
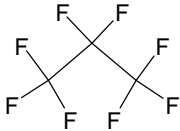
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [A]
102	103-63-9	Benzene, (2-bromoethyl)-		185	1.99	3.37	10.87
103	95-13-6	1H-Indene		116	1.87	3.25	8.95
104	96-14-0	Pentane, 3-methyl-		86	1.83	3.21	8.90
105	763-29-1	1-Pentene, 2-methyl-		84	1.83	3.21	8.52
106	563-79-1	2-Butene, 2,3-dimethyl-		84	1.81	3.19	7.62
107	108-41-8	Benzene, 1-chloro-3-methyl-		127	1.80	3.18	8.63
108	76-19-7	Propane, octafluoro-		188	1.73	3.12	7.50

Table4 カテゴリー該当物質(未点検既存化学物質(30 物質)) [続き]

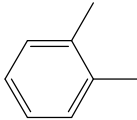
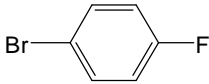
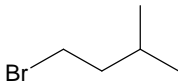
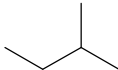
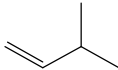
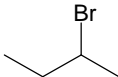
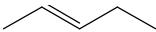
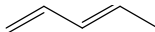
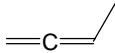
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
109	95-47-6	Benzene, 1,2-dimethyl-		106	1.70	3.09	8.06
110	460-00-4	p-bromofluorobenzene		174	1.69	3.08	9.0
111	107-82-4	Butane, 1-bromo-3-methyl-		151	1.68	3.07	9.20
112	78-78-4	Butane, 2-methyl-		72	1.32	2.72	7.73
113	563-45-1	1-Butene, 3-methyl-		70	1.19	2.59	7.60
114	78-76-2	Butane, 2-bromo-		137	1.18	2.58	7.73
115	109-68-2	2-Pentene		70	1.18	2.58	8.72

Table4 カテゴリー該当物質(未点検既存化学物質(30 物質)) [続き]

No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
116	2004-70-8	1,3-Pentadiene, (3E)-		68	1.04	2.45	8.71
117	590-19-2	1,2-Butadiene		54	0.64	2.06	7.35

2. 様々な理由で解析に使用しなかった物質:

当カテゴリー定義に該当するが、試験条件等の理由で解析に使用しなかった化審法既存化学物質を示す(Table5)。

Table5 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(18 物質)とその除外理由

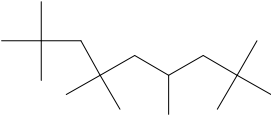
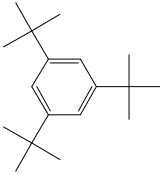
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値)	logPow*3 (計算値)	除外理由
118	544-76-3	n-ヘキサデカン	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	226	1.36	8.20	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある
119	307-34-6	ペルフルオロオクタン		438	3.93	7.95	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある
120	4390-04-9	2, 2, 4, 4, 6, 8, 8-ヘプタメチルノナン		226	2.08	7.79	・対水溶解度の値が明確に測定されていない
121	1460-02-2	1, 3, 5-トリ-tert-ブチルベンゼン		246	4.42	7.72	・対水溶解度の値が明確に測定されていない
122	629-62-9	n-ペンタデカン	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	212	1.49	7.71	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある
123	-	塩素化パラフィン	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CH}_2\text{Cl}$	233	2.56	7.47	・対水溶解度の値が明確に測定されていない ・混合物で測定されている
124	87-82-1	ヘキサブロモベンゼン		552	0.75	7.33	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある

Table5 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(18 物質)とその除外理由[続き]

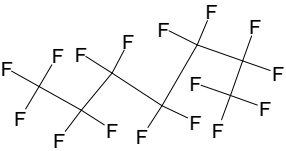
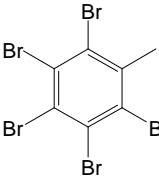
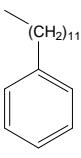
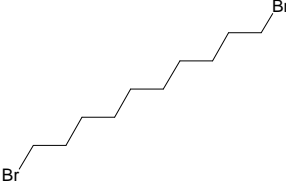
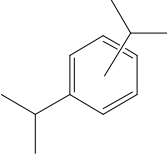
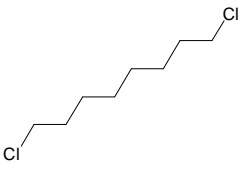
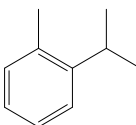
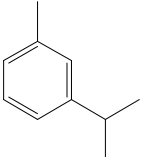
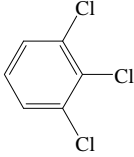
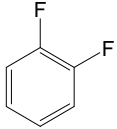
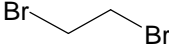
No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値)	logPow*3 (計算値)	除外理由
125	335-57-9	ペルフルオロヘプタン		388	3.74	6.99	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある
126	87-83-2	ペンタブロモトルエン		487	1.47	6.99	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある
127	123-01-3	アルキル(C=6~18) ベンゼン(分枝型)		204	2.10	6.40	・混合物で測定されている
128	4101-68-2	1, 10-ジブロムデカン		300	1.59	5.94	・対水溶解度の値が明確に測定されていない
129	25321-09-9	ジイソプロピルベンゼン		162	3.15	4.90	・混合物で測定されている
130	2162-99-4	1, 8-ジクロロオクタン		183	2.45	4.78	・対水溶解度の値が明確に測定されていない
131	527-84-4	o-シメン		134	-	4.00	・m-シメン【難分解・低濃縮性】の結果から類推されているため、濃縮度試験が行われていない
132	535-77-3	m-シメン		134	2.69	4.00	・対水溶解度の値が明確に測定されていない

Table5 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(18 物質)とその除外理由[続き]

No.	CAS No.	物質名	分子構造	分子量	logBCF (実測値)	logPow*3 (計算値)	除外理由
133	87-61-6	1, 2, 3-トリクロロベンゼン		181	2.61	3.93	・対水溶解度の値が明確に測定されていない
134	367-11-3	1, 2-ジフルオロベンゼン		114	-	2.39	・分配係数の値から類推されているため、濃縮度試験が行われていない
135	106-93-4	1, 2-ジブロムエタン		188	0.35	2.01	・対水溶解度の値が明確に測定されていない

3. 補足データ:

logPow と logBCF の相関が弱くなる傾向にある logPow \geq 6 の物質(Table3)、分子サイズが大きく、生体膜透過における拡散速度が遅くなる傾向にある物質(Table3)の logPow vs. logBCF プロットを Fig.1,2 に示す。

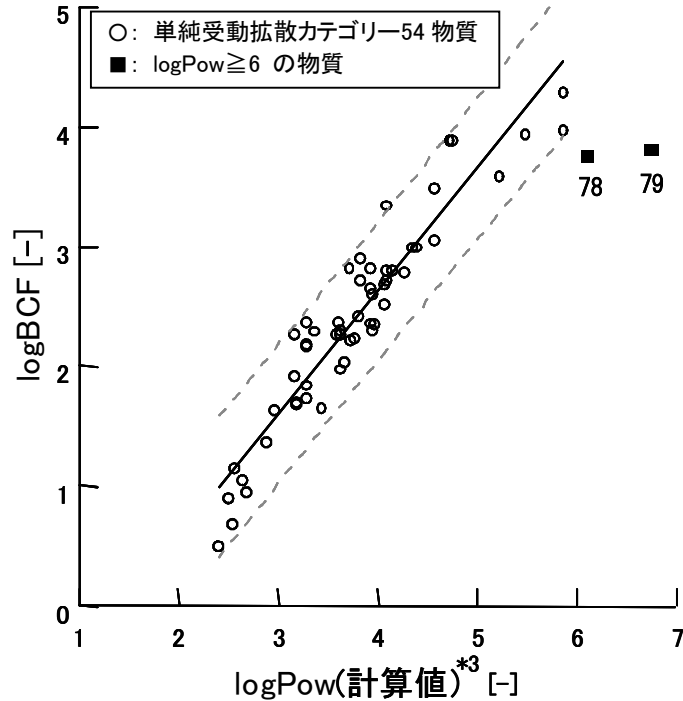


Fig.1 単純受動拡散カテゴリ該当物質と脂肪族、芳香族炭化水素およびハロゲン化物かつ logPow \geq 6 の物質の logPow vs. logBCF プロット

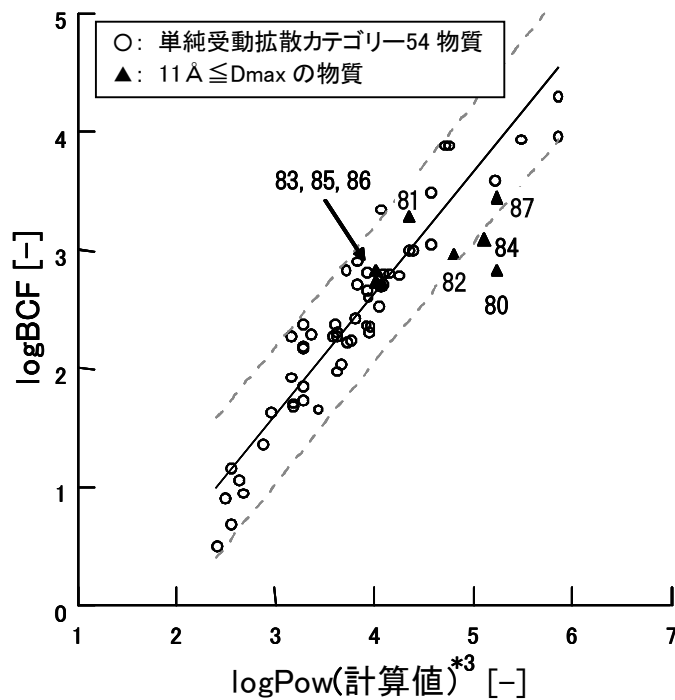


Fig.2 単純受動拡散カテゴリ該当物質と脂肪族、芳香族炭化水素およびハロゲン化物かつ Dmax \geq 11 Å の物質の logPow vs. logBCF プロット

用語集：

【BCFWIN ver.2.15】

アメリカの EPA で使用されているモデル。予測対象物質をイオン性と非イオン性に分類し、logPow-logBCF の相関式から BCF を予測する。logPow の算出には KOWWIN を使用する。

【CERI モデル ver.2.18】

(財)化学物評価研究機構によって開発されたモデル。予測対象物質を分子構造によって予測困難物質、定性予測を行う物質、logPow-logBCF の相関式を用いて予測する物質に分類し、BCF の予測を行う。logPow の算出には ClogP を使用する。

【Baseline Model ver.5.100】

ブルガリアにある Prof. Assen Zlatarov 大学の Dimitrov らによって提唱されたモデル。このモデルでは、logPow で表される受動拡散の式から logBCFmax を算出し、この値から物質の代謝性、分子サイズ、解離性などで表される Mitigation Factor を引くことによって BCF の予測を行う。物質の代謝性は、論文等で公表されている Rat の代謝情報をデータベース化したシミュレータより求める。分子サイズは、自動生成されるいくつかの分子配座を初期構造とし、半経験的量子化学計算を用いて計算される最安定構造から算出する。量子化学計算には mopac、logPow の算出には KOWWIN を使用する。

改訂履歴

版数	発行日	改訂内容
第 1 版	2009 年 10 月 20 日	・初版発行
第 1.1 版	2010 年 12 月 14 日	・第 1 版第 2 章の Scheme1 の変更 ・文章中の略号の変更(logKow を logPow に変更)
第 1.2 版	2011 年 12 月 22 日	・第 1.1 版第 1 章の文章の変更