

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
[水素結合アクセプターによる双極子－双極子
相互作用が受動拡散に影響を与える物質群]

nite

平成 22 年 12 月 14 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「水素結合性アクセプターによる双極子-双極子相互作用が受動拡散に影響を与える物質群」(以下、カテゴリーII-A という。)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 21 年度	第 2 回構造活性相関委員会(平成 21 年 12 月 10 日)
	第 3 回構造活性相関委員会(平成 22 年 3 月 17 日)
平成 22 年度	第 1 回構造活性相関委員会(平成 22 年 7 月 12 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.	カテゴリーⅡ-Aに該当する物質の考え方	3
4.	カテゴリーⅡ-Aに該当する物質の定義	6
5.	化審法既存化学物質(ベースデータセット)とカテゴリーⅡ-Aに該当する物質のlogPowとlogBCFの関係	6
6.	生物濃縮性の予測方法及び予測式	8
7.	化審法新規化学物質によるバリデーション結果	12
8.	カテゴリーⅡ-Aに該当する未点検既存化学物質の生物濃縮性予測例	13
9.	既存の構造活性相関ソフトウェアと予測式による予測結果の比較	15
10.	解析に使用したデータ及びソフトウェア	19
11.	参考文献	20
	別添	21

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、実測試験に代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及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、2009 年 10 月に発表したカテゴリー I : 単純受動拡散カテゴリーに続いて、カテゴリー II - A : 水素結合性アクセプターによる双極子-双極子相互作用が受動拡散に影響を与える物質群に分類される化学物質の定義及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・輸入者からの申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。

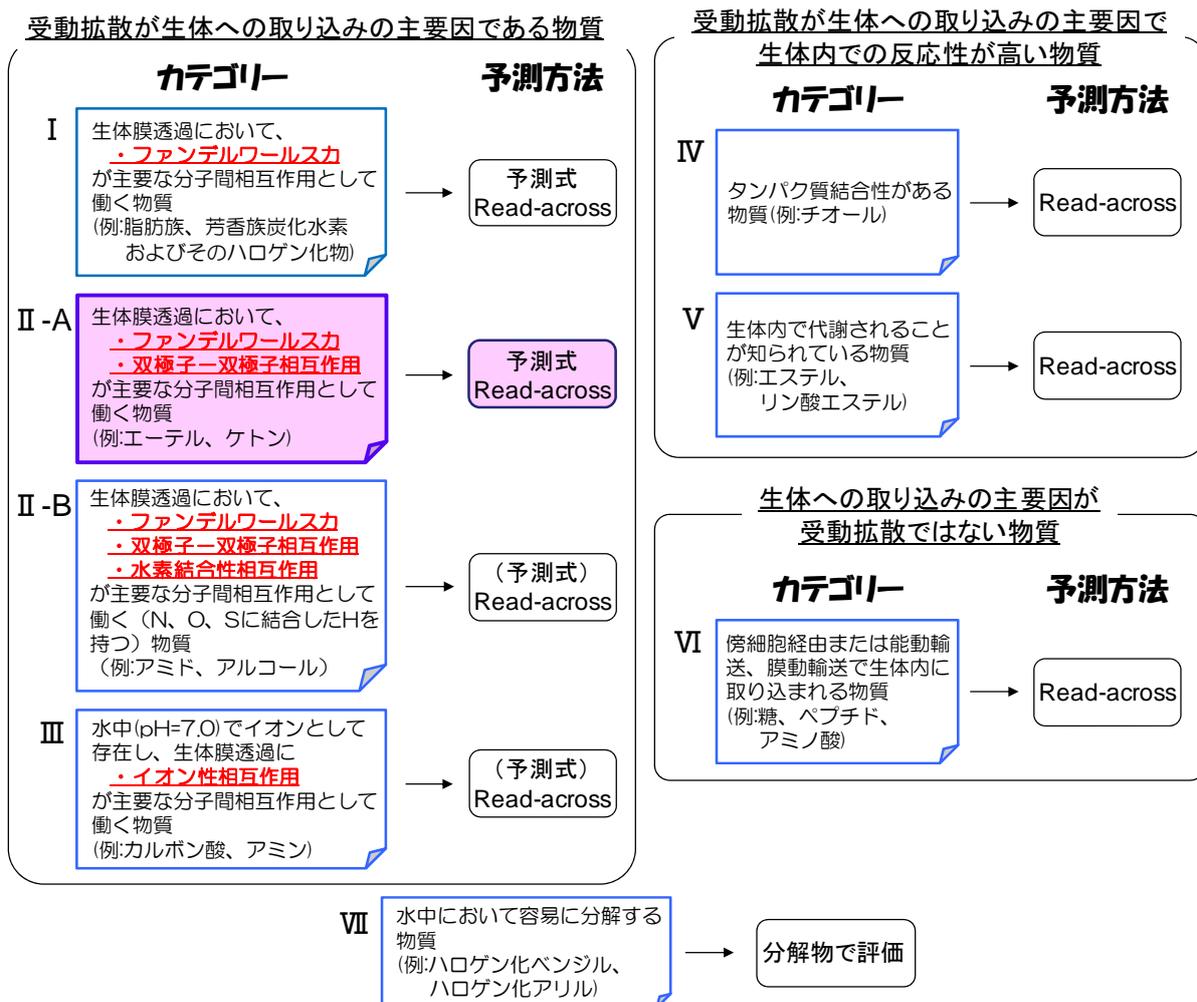
2. 生物濃縮性におけるカテゴリーの考え方

化学物質の生体内への取り込みは、主に①受動拡散、②傍細胞経由、③能動輸送、④膜動輸送によって起こると考えられており、大部分の物質は①受動拡散によって生体内に取り込まれる（3. 参照）。この受動拡散による化学物質の拡散は、理論的には Fick の第 1 法則に従い、水和している水分子や生体膜中の生体分子との分子間相互作用の影響を受けると考えられる。また、化学物質の生体内への蓄積と生体内からの排出（排泄）には、脂質に溶解したときの安定性、生体内での反応性(タンパク質結合性、生体内における代謝)などが影響を与える。タンパク質結合性を有する物質は、タンパク質との結合により生体内に蓄積され、代謝反応によって代謝物を生成する物質は、生体内から排出され易いことが想定される。

化学物質に水和している水分子及び生体分子との分子間相互作用としては、主にファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用、水素結合性相互作用（水素結合性ドナーまたはアクセプター）、イオン性相互作用が考えられる（3. 参照）。生体膜透過における双極子-双極子相互作用及び水素結合性相互作用の影響として、物質が生体膜中に取り込まれる際の水素結合の開裂に伴うエネルギーの損失や生体膜中のリン脂質等の生体分子との分子間相互作用による拡散速度の低下などが考えられる³⁾。また、水素結合性相互作用が生体膜透過に与える影響として、創薬の世界でよく知られている法則の一つに「Lipinski のルールオブファイブ」があり、「水素結合性アクセプター」よりも「水素結合性ドナー」を多数持つ物質の方が、生体膜を透過しにくいことが経験的に知られている⁴⁾。生体膜透過におけるイオン性相互作用の影響としては、水素結合性相互作用の場合と同様に、水素結合の開裂に伴うエネルギーの損失、生体膜中の生体分子との分子間相互作用による拡散速度の低下に加えて、水和による見かけ上の分子容積の増大に伴う拡散速度の低下、生体膜表面におけるリン脂質のアニオンとの静電的相互作用なども想定される。

上述のことを考慮すると、化学物質の生体内への取り込みメカニズム、水中及び生体中での分子間相互作用(水和している水分子及び生体分子との分子間相互作用)、生体内における反応性(タンパク質結合性、生体内における代謝)の違いによって、化学物質の生物濃縮挙動は異なる。これら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 Scheme 1 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。(Scheme 1 の I ~ III、VI)。また、生体内での反応性が高い物質は、タンパク質との結合による生体内への蓄積や代謝反応によって生体内から排出され易いことが考えられるため、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(Scheme 1 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(Scheme 1 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。

Scheme 1 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. カテゴリーII-Aに該当する物質の考え方

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^{5),6),7),8)}。

- ① 呼吸細胞経由の濃度勾配(受動拡散)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⁷⁾。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、トランスポーターによる特異的な輸送機構(透過機序

③)やエンドトキシ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⁸⁾。

ここで①のメカニズム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($\log BCF^{*1}$)は、物質の疎水性を表すパラメータの一つである $\log Pow^{*2}$ と相関があることがよく知られている^{9),10)}。理論上、 $\log Pow$ と $\log BCF$ 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、生体膜分子との相互作用が弱い物質であると考えられる(別添 1-1、1-2)。

生体膜透過における化学物質と生体膜分子との分子間相互作用は、大まかに A.ファンデルワールス力、B.双極子-双極子相互作用、C.水素結合性相互作用、D.イオン性相互作用の4つに分類される。4つの分子間相互作用における静電的相互作用と静電的相互作用エネルギーの理論式を Table 1 に示す。

A は分散力(誘起双極子-誘起双極子の静電的相互作用)に起因する力¹¹⁾、B は配向力(双極子-双極子の静電的相互作用)に起因する力である^{11),12)}。C は B の一種とも考えることができる力で、電気陰性度が高い原子(例えば O、N、F、Cl)に結合した水素が正電荷に分極されることによって、配向力が特に強く働くことに起因した力である。D は 2 つの荷電した原子に働くクーロン力(イオン-イオンの静電的相互作用)に起因する力で、分子間相互作用の中でも特に強い力である。

一般的に $A < B < C < D$ の順で右にいくほど分子間相互作用が強く、A が主要な分子間相互作用として働く物質(カテゴリー I)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く、 $\log Pow$ と $\log BCF$ が良好な相関を持つ¹⁴⁾。その一方、A に加えて B 及び C が働く物質(カテゴリー II)、D が働く物質(カテゴリー III)は、カテゴリー I に該当する物質よりも分子間相互作用が強く、 $\log Pow$ と $\log BCF$ との相関が弱い可能性がある。また、B 及び C が働く物質において、水素結合性アクセプターと水素結合性ドナーを持つ物質では、生体膜透過における影響が異なることが経験的に知られているため、水素結合性アクセプターのみを持つ物質をカテゴリー II-A、水素結合性アクセプター及びドナーを持つ物質のみをカテゴリー II-B として定義した。

また、生体膜は一般的にタンパク質とリン脂質(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、Fig.1 参照)によって構成されている。本報告書で定義した生物濃縮性におけるカテゴリーと生体膜透過において主に作用する化学物質と生体膜の物質の部位、分子間相互作用との関係を Table 2 に示す^{11),12)}。

注:A.ファンデルワールス力は厳密には、分散力(誘起双極子-誘起双極子の静電的相互作用)、誘起力(誘起双極子-双極子の静電的相互作用)、配向力(双極子-双極子の静電的相互作用)の3つに起因する力と定義されるが、誘起力と配向力の寄与は分散力と比較すると極めて小さいため、ここでは考慮していない。

*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

Table 1 分子間相互作用における静電的相互作用と
静電的相互作用エネルギーの関係^{11),12),13)}

分子間相互作用	分子間相互作用において 主に働く静電的相互作用	静電的相互作用 エネルギーの理論式	分子間相互作用 エネルギーの大きさ [kJ mol ⁻¹]
A.ファンデルワールスカ	誘起双極子-誘起双極子	$V \propto \frac{\alpha\alpha'}{r^6}$ (1)	< 1
B.双極子-双極子相互作用	双極子-双極子	$V \propto \frac{\mu^2\mu'^2}{r^6}$ (2)	< 2
C.水素結合性相互作用	水素結合	不詳	10~30
D.イオン性相互作用	イオン-イオン	$V \propto \frac{qq'}{r}$ (3)	400~4000

V : 相互作用エネルギー、 r : 2分子間の距離
 α : 分極率、 μ : 双極子モーメント、 q : 点電荷

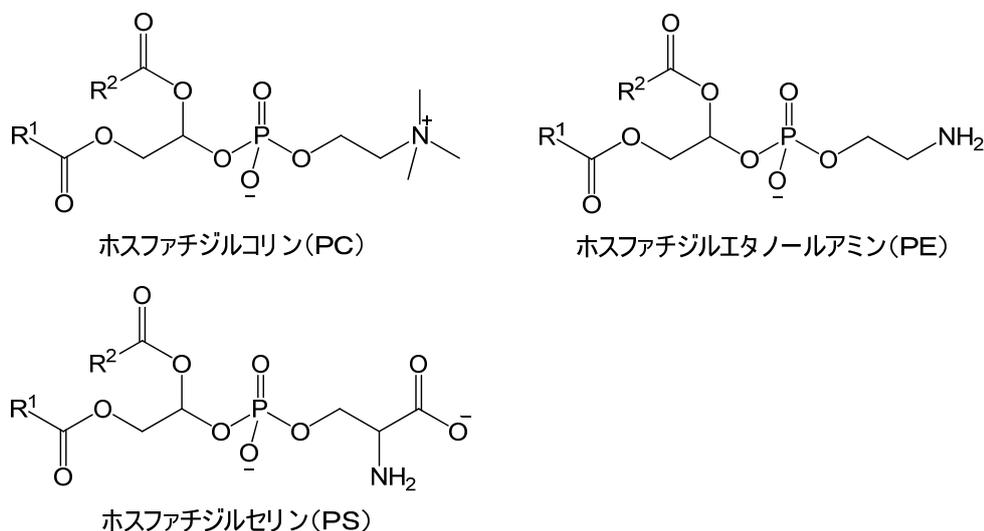


Fig.1 生体膜におけるリン脂質の物質例(R¹、R² : 鎖状炭化水素(C=4~30))

Table 2 生物濃縮性におけるカテゴリーと生体膜透過において主に作用する
化学物質と生体膜の物質の部位、分子間相互作用との関係^{11),12)}

カテゴリー	生体膜透過において主に作用する物質の部位		分子間相互作用
	化学物質	生体膜 (相互作用する官能基)	
I	非水素結合性部位	非水素結合性部位 (リン脂質の疎水性部分など)	◎ファンデルワールスカ
II-A	水素結合性アクセプター	水素結合性アクセプター (リン脂質のエステル基など)	◎双極子-双極子相互作用
		水素結合性ドナー (PEのアミン基、PSのアミノ基など)	水素結合性相互作用
II-B	水素結合性ドナー	水素結合性アクセプター (リン脂質のエステル基など)	双極子-双極子相互作用
		水素結合性ドナー (PEのアミン基、PSのアミノ基など)	◎水素結合性相互作用
III	イオン性部位	イオン性相互作用部位 (PSのカルボキシル基など)	◎イオン性相互作用

◎ : 生物濃縮性において主に働くと考えられる分子間相互作用

4. カテゴリー II -A に該当する物質の定義

カテゴリー II -A には、化学物質と生体分子との相互作用において、ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用が主要な分子間相互作用として働く水素結合性アクセプターを持つ物質が該当する。

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、以下の官能基を持つ物質群 i ~ ix が該当することを確認した(別添 2 の Table 1,2 参照)。

- i. 3 級アミン及び 3 級アミド基
- ii. エーテル基
- iii. ケトン基
- iv. ジアゾ基
- v. スルフィド及びジスルフィド基
- vi. スルホニル基
- vii. ニトロ基
- viii. ニトロソアミン基
- ix. ピリジン、ピペリジン、モルホリン、フラン、チオフェン、チアゾール (ただし、H と結合した N を持つ物質を除く)

POPs 条約規制対象物質及び対象候補物質(21 種類の物質)では、以下の 7 種類がカテゴリー一定義に該当する。

- デイルドリン
- エンドリン
- ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン及びポリ塩化ジベンゾフラン
- テトラブロモジフェニルエーテル及びペンタブロモジフェニルエーテル
- クロルデコン
- ヘキサブロモジフェニルエーテル及びヘプタブロモジフェニルエーテル
- パーフルオロオクタンスルホン酸フルオリド (PFOSF)

5. 化審法既存化学物質(ベースデータセット)とカテゴリー II -A に該当する物質の logPow と logBCF の関係

ベースデータセット 373 物質(10. 参照)の中で、カテゴリー II -A に該当する 78 物質をトレーニングセットとして用いた。トレーニングセットに用いた 78 物質の logPow(実測値) vs. logBCF プロット(全 67 物質)、logPow(計算値)^{*3} vs. logBCF プロット(全 78 物質)をそれぞれ Fig.2、3-1、また、 $-3 \leq \log\text{Pow}(\text{計算値}) \leq 7$ の物質についてプロットした結果を Fig.3-2 に示す。このトレーニングセット(78 物質)の中で、予測式の適用範囲内(6. 参照 : $\log\text{Pow}^{*3} < 6$ かつ $D_{\text{max}}^{*4} < 11 \text{ \AA}$)である 44 物質、予測式の適用範囲外($\log\text{Pow}^{*3} \geq 6$ または $D_{\text{max}}^{*4} \geq 11 \text{ \AA}$)の 34 物質をそれぞれ別添 2 の Table 1,2 に示す。

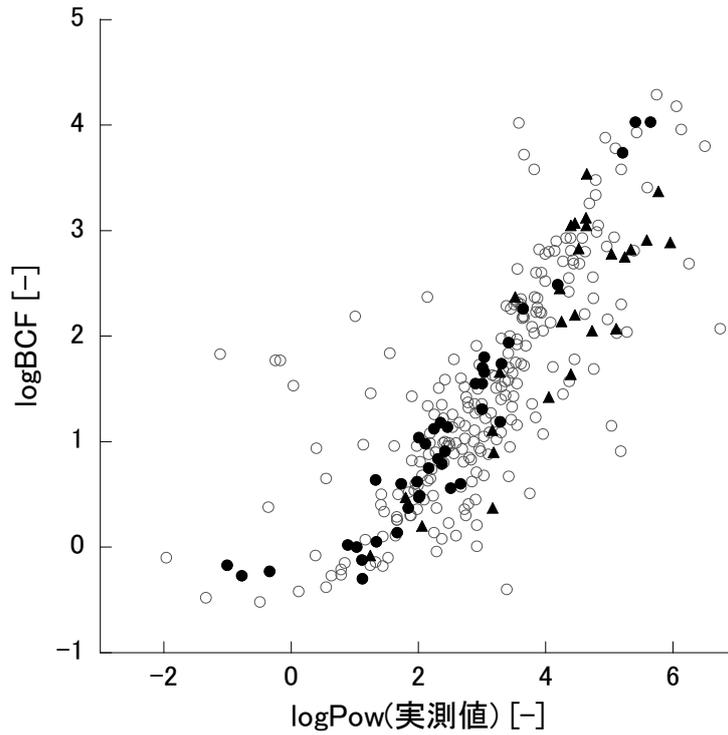


Fig.2 logPow(実測値) vs. logBCF プロット

[○: ベースデータセット(299 物質)、●: カテゴリー II - A に該当する予測式の適用範囲内($D_{max} < 11 \text{ \AA}$ かつ $\log Pow \geq 6$)の物質(40 物質)、▲: カテゴリー II - A に該当する予測式の適用範囲外($D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ または $\log Pow \geq 6$)の物質(27 物質)]

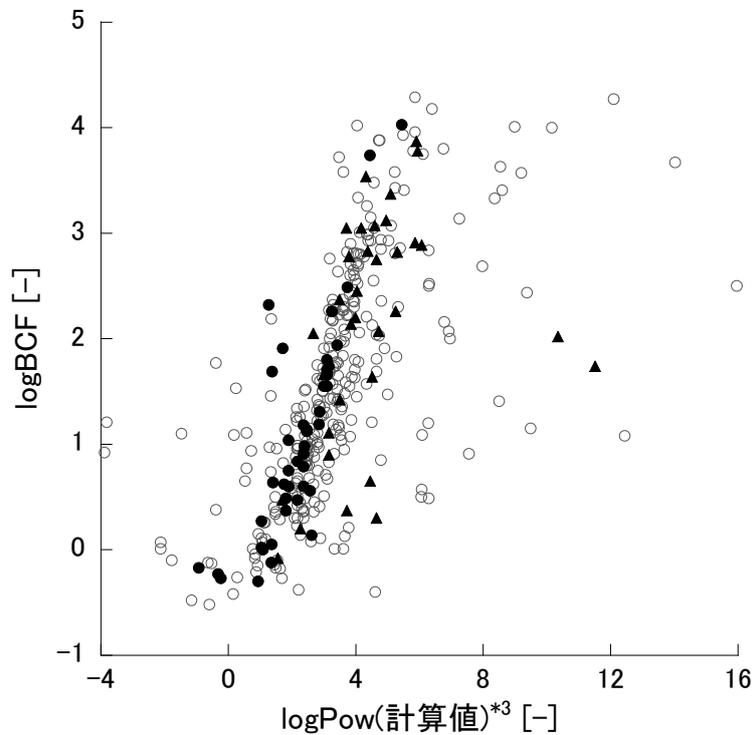


Fig.3-1 logPow(計算値)^{*3} vs. logBCF プロット(全体図)

[○: ベースデータセット(373 物質)、●: カテゴリー II - A に該当する予測式の適用範囲内($D_{max} < 11 \text{ \AA}$ かつ $\log Pow \geq 6$)の物質(44 物質)、▲: カテゴリー II - A に該当する予測式の適用範囲外($D_{max} \geq 11 \text{ \AA}$ または $\log Pow \geq 6$)の物質(34 物質)]

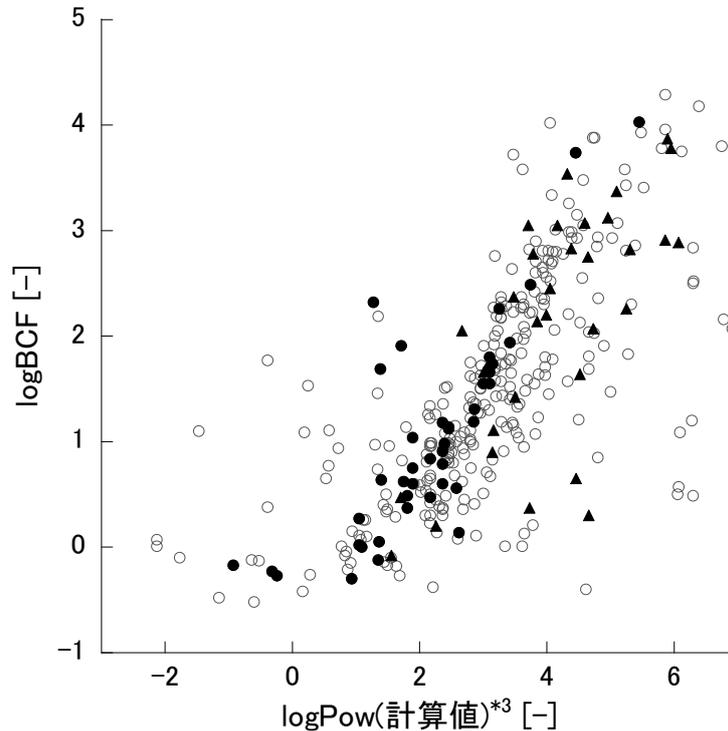


Fig.3-2 logPow(計算値)^{*3} vs. logBCF プロット(-3 ≤ logPow ≤ 7)

[○: ベースデータセット(373 物質)、●: カテゴリー II-A に該当する予測式の適用範囲内(D_{max} < 11 Åかつ logPow ≥ 6)の物質(44 物質)、▲: カテゴリー II-A に該当する予測式の適用範囲外(D_{max} ≥ 11 Åまたは logPow ≥ 6)の物質(34 物質)]

6. 生物濃縮性の予測方法及び予測式

カテゴリー II-A に関与する分子間相互作用としては、ファンデルワールスカ、双極子-双極子相互作用が考えられ、分子間相互作用エネルギーに関連するパラメータとしては、分極率 (α)、双極子モーメントの 2 乗 (μ^2) が考えられる (Table 1 の理論式 (1)、(2))。そのため、 μ^2 とモル屈折率 (Molecular Refraction[MR]、 α と比例関係にある値) の大きさの違いに基づいて物質を分類し、logPow と logBCF との関係について解析を行った(別添 1-3 参照)。この解析の結果から、カテゴリー II-A に該当する物質は μ^2 、MR の値に関わらず、logPow と logBCF 間に良好な相関を有し、カテゴリー I に該当する物質と類似の生物濃縮挙動を示すことがわかった。このことから、カテゴリー II-A に該当する物質は、生物濃縮における水素結合性相互作用の影響が弱く、カテゴリー I に該当する物質と類似の生物濃縮挙動を示すため、カテゴリー I と同様の予測方法 (カテゴリー I の logPow を記述子とした予測式(1)または予測式(2)と Read-across) を用いて、生物濃縮性を予測することが可能である。

ただし、カテゴリー II-A であっても次の条件に該当する物質は、予測式を用いた予測の適用範囲外とする。

1. logPow(実測値) ≥ 6 または logPow(計算値)^{*3} ≥ 6 の物質
2. 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
(D_{max}^{*4,5} ≥ 11 Å)

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

- * 4 Dmax : 分子を球に入れたとき最小となる直径の値
Database Manager 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

① logPow(実測値)を記述子とした予測式による予測

カテゴリー II - A に該当する物質は、分子間相互作用が弱いと考えられるため、カテゴリー I の場合と同様に logPow を記述子とした予測式を用いて logBCF を予測することが可能と考えられる。(ただし、カテゴリー II - A に該当する物質のうち、分子サイズが大きい物質(Dmax ≥ 11 Å)または logPow(実測値) ≥ 6 の物質は、logPow(実測値)と logBCF(実測値)の相関が弱い。また、logPow(実測値) < 0 の濃縮性が小さい物質は、濃縮度試験における実測誤差や物質の揮発性、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るため、logPow(実測値)と logBCF(実測値)との相関が弱い傾向にある。)従って、カテゴリー I で作成した予測式(1)とカテゴリー II - A に該当する物質の logPow(実測値)と logBCF(実測値)をプロットし、両者の関係について検討を行った(Fig.4)。

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

Fig.4 の R²、Q² は、それぞれ予測式(1)における決定係数、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(実測値)における logBCF(予測値)の 95%信頼区間上限値、下限値を Table 3 に示す。

Fig.4 を見ると、予測式(1)の適用範囲内のカテゴリー II - A に該当する物質(Dmax < 11 Å、logPow < 6)のほとんどが予測式(1)の 95%信頼区間内に存在する。このことから、カテゴリー II - A に該当する物質は、カテゴリー I に該当する物質と類似した生物濃縮のメカニズムを持つと考えられ、カテゴリー I の場合と同様に logPow(実測値)を記述子とする予測式(1)を用いて、logBCF を予測することが可能である。

② logPow(計算値)を記述子とした予測式による予測

カテゴリー II - A に該当する物質の logPow(実測値)と logBCF(実測値)との間に良い相関が見られたため、カテゴリー I で作成した予測式(2)とカテゴリー II - A に該当する物質の logPow(計算値)*³ と logBCF(実測値)との関係について、検討を行った。

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

予測式(2)とカテゴリー II - A に該当する物質の logPow(計算値) vs. logBCF(実測値)プロットを Fig.5 に示す。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%信頼区間上限値、下限値を Table 4 に示す。

カテゴリー II - A に該当する物質の logPow(計算値)と logBCF(実測値)との関係は、カテゴリー I の場合とは異なり、logPow(実測値)と logBCF との関係で良好な相関が見られた物質についても、プロットがバラつく傾向にある。このプロットのバラつきの要因の一

つとして、カテゴリーII-Aに該当する物質はカテゴリーIに該当する物質とは異なり、logPow(計算値)の計算誤差が大きいことが考えられる(別添2のTable 1,2の物質3、51、65など)。そのため、logPow(計算値)を記述子とする予測式(2)を用いてカテゴリーII-Aに該当する物質のlogBCFの予測を行うには、Read-acrossと併用して類縁物質のlogPowの計算誤差が少ないこと等を確認することが必要である。

③Read-acrossによる予測

カテゴリーII-A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(78物質)を用いてRead-acrossによる予測を行い、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 Toolbox¹⁵⁾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)。ただし、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。

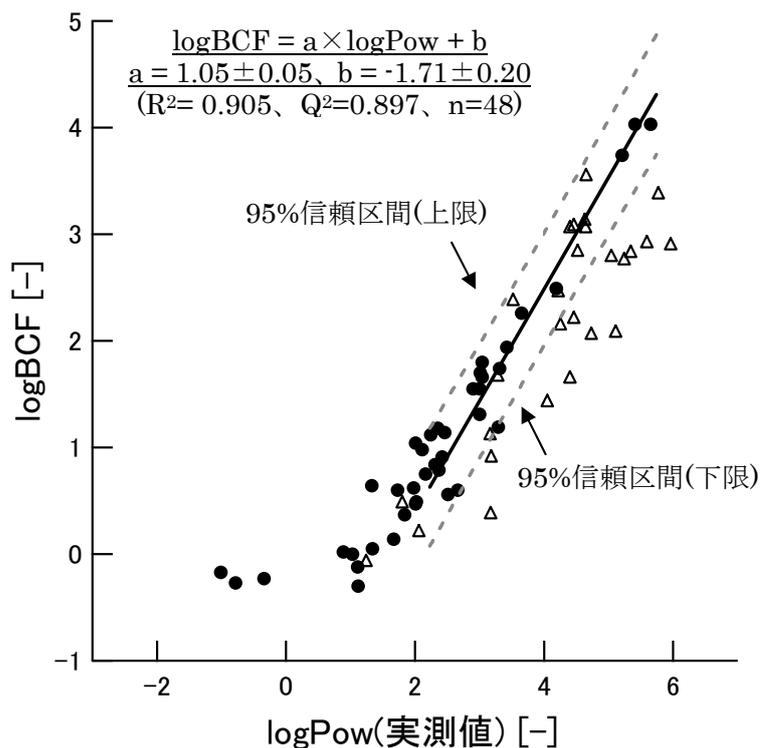


Fig.4 カテゴリーII-Aに該当する物質のlogPow(実測値) vs. logBCFプロットと予測式(1)との比較

●:トレーニングセット(予測式の適用範囲内: $D_{\text{max}} < 11 \text{ \AA}$ かつ $\log\text{Pow} < 6$ 40物質)、
 △:トレーニングセット(予測式の適用範囲外: $D_{\text{max}} \geq 11 \text{ \AA}$ または $\log\text{Pow} \geq 6$ 27物質)

Table3 logPow(実測値)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

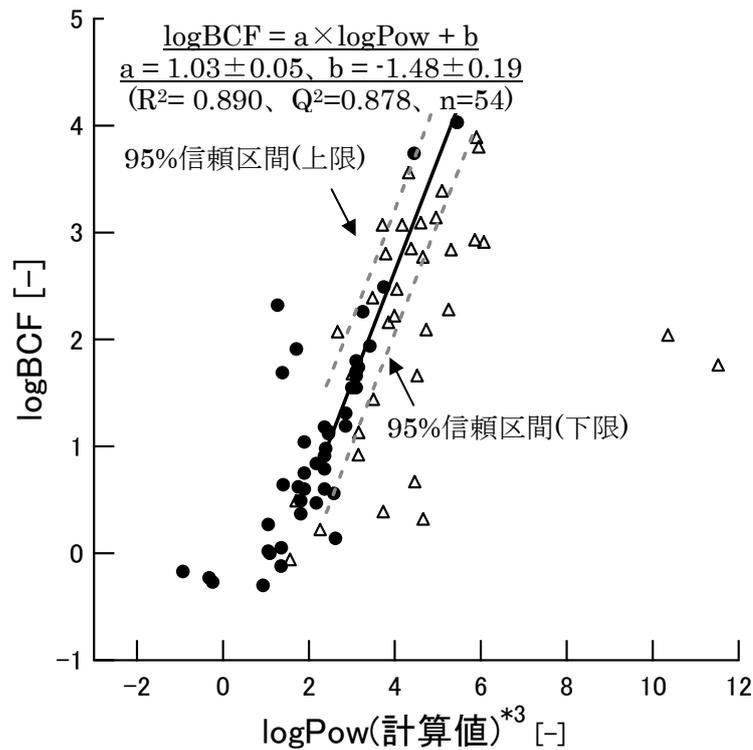


Fig.5 カテゴリーII-Aに該当する物質のlogPow(計算値)^{*3} vs. logBCFプロットと
予測式(2)との比較

[●:トレーニングセット(予測式の適用範囲内:Dmax<11ÅかつlogPow<6 44物質)、
 △:トレーニングセット(予測式の適用範囲外:Dmax≥11ÅまたはlogPow≥6 34物質)]

Table4 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

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)の中でカテゴリⅡ-Aの定義に該当し、logPow(計算値)<6かつDmax<11Å、(試験濃度)≤(対水溶解度)の条件に当てはまる物質は29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Fig.6に示す。この予測結果を評価したところ、物質Aを除いて良好な予測結果が得られた。

予測がフォールスポジティブ側に大きく外れた物質Aは、脂環式のケトン化合物であった。予測がフォールスポジティブに外れた可能性の一つとして、脂環式のケトン化合物のlogPow(計算値)が過大に見積もられていることが考えられる(別添2参照、物質36[logPow(実測値)=1.67, logPow(計算値)=2.62]、物質75[logPow(実測値)=3.17, logPow(計算値)=3.73])。また、物質Aはデータセットに類似物質がなく、Read-acrossによる予測を行うことができないため、物質Aは「予測できない物質」とであると判断した。

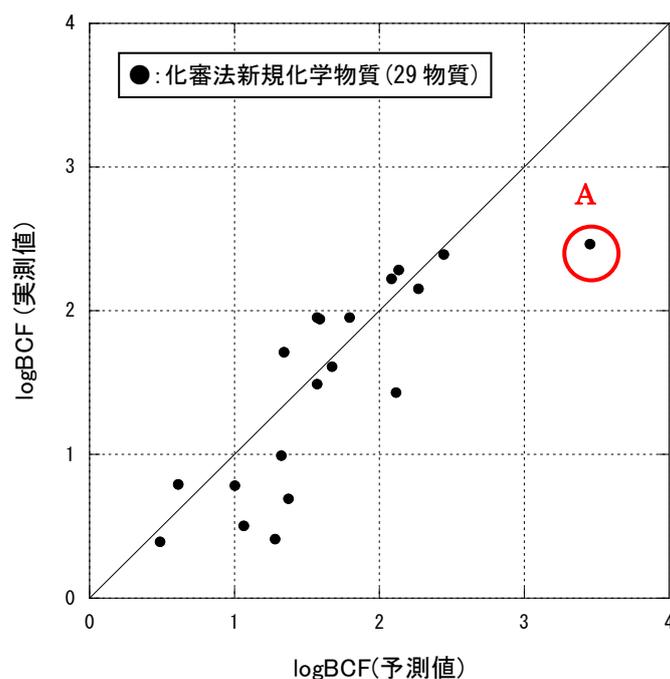


Fig.6 化審法新規化学物質によるバリデーション結果

8. カテゴリーⅡ-Aに該当する未点検既存化学物質の生物濃縮性予測例

カテゴリーⅡ-Aの定義に該当する未点検既存化学物質の中で、予測式(2)の適用範囲内 ($\log\text{Pow}<6$ かつ $D_{\text{max}}<11\text{\AA}$)の64物質と予測式(2)から算出された $\log\text{BCF}$ (予測値)を別添2のTable 4に示す。また、カテゴリーⅡ-A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、(別添2のTable 4のNo.119、以下 p-DNB という)の予測例を示す。

① $\log\text{Pow}$ (計算値)^{*3}と予測式(2)を用いた予測

p-DNBの $\log\text{Pow}$ (計算値)^{*3}は1.63である。この値を式(2)に代入すると、

$$\log\text{BCF}(\text{予測値}) = 1.03 \times 1.63 - 1.48 = 0.198 \dots \doteq 0.20$$

$\log\text{Pow}$ (計算値)= x とおくと、 $\log\text{BCF}$ の95%信頼限界は次式(3)より算出される。

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

ここで、 Ve (誤差分散)=0.0809、 n (データ数)=54、 S_{xx} (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、 $x_0=1.63$ のときの95%信頼限界は、

$$[95\% \text{信頼限界}] = \sqrt{0.0809 \times \left\{ 1 + \frac{1}{54} + \frac{(1.63 - 3.77)^2}{32.024} \right\}} \times 2.006 = 0.614 \dots = 0.61$$

よって、予測式(2)から算出される p-DNB の $\log\text{BCF}$ (予測値)は

$$\underline{\log\text{BCF}(\text{予測値}) = 0.20 \pm 0.61}$$

② Read-across による予測

p-DNB ($\log\text{Pow}$ (計算値)^{*3}=1.63)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($\log\text{Pow}$ 、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(78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. 置換基はニトロ基を1つ以上含む
3. 類縁物質の $\log\text{Pow}$ (計算値)^{*3} が 1.63(p-DNB の値) \pm 1.0

その結果、以下の8物質を p-DNB の類縁物質として選択した(Table 5)。

これらの8物質の $\log\text{BCF}$ の平均値を算出し、p-DNB の $\log\text{BCF}$ (予測値)とする。

$$\log\text{BCF}(\text{予測値}) = \frac{(0.60 + 0.75 + 0.79 + 0.91 + 1.04 + 1.12 + 1.14 + 1.18)}{8} = 0.94$$

また、 t 分布表より($\alpha=0.05$ 、自由度 7、両側)のとき $t=2.365$ 、8物質の $\log\text{BCF}$ の標準誤差(S.E.)= 0.0750より、 $\log\text{BCF}$ (予測値)の95%信頼限界は、

$$[95\% \text{信頼限界}] = 0.0750 \times 2.365 = 0.18$$

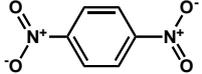
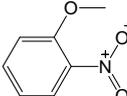
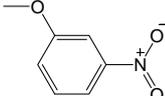
よって、Read-across から算出される p-DNB の $\log\text{BCF}$ (予測値)は

$$\underline{\log\text{BCF}(\text{予測値}) = 0.94 \pm 0.18}$$

③p-DNB の生物濃縮性の評価

p-DNB の logBCF は予測式(2)、Read-across を用いた予測によって、それぞれ 0.20 ± 0.61 、 0.94 ± 0.18 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。

Table 5 p-ジニトロベンゼンと選択された類縁物質(8 物質)

No.	評価対象物質	1	2	
CAS No.	100-25-4	91-23-6	555-03-3	
物質名	p-ジニトロベンゼン	o-ニトロアニソール	m-ニトロアニソール	
分子構造				
logBCF	実測値	-	0.60	0.75
	予測値 (相関式)	0.20 ± 0.61	0.47 ± 0.61	0.47 ± 0.61
logPow	実測値	1.46	1.73	2.16
	KOWWIN	1.63	1.89	1.89
分子量	168.1	153.1	153.1	
沸点 [°C]	-	-	-	
対水溶解性[ppm]	-	1690	100	
Dmax [Å]	9.9	9.3	10.3	

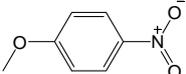
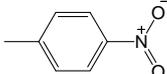
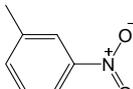
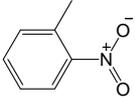
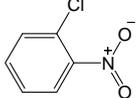
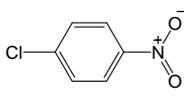
No.	3	4	5	
CAS No.	100-17-4	99-99-0	99-08-1	
物質名	p-ニトロアニソール	p-ニトロトルエン	m-ニトロトルエン	
分子構造				
logBCF	実測値	1.04	0.79	0.91
	予測値 (相関式)	0.47 ± 0.61	0.95 ± 0.59	0.95 ± 0.59
logPow	実測値	2.01	2.37	2.42
	KOWWIN	1.89	2.36	2.36
分子量	153.1	137.1	137.1	
沸点 [°C]	-	-	-	
対水溶解性[ppm]	590	442	100	
Dmax [Å]	10.7	9.5	9.2	

Table 5 p-ジニトロベンゼンと選択された類縁物質(8 物質)[続き]

No.	6	7	8	
CAS No.	88-72-2	88-73-3	100-00-5	
物質名	o-ニトロトルエン	o-ニトロクロロベンゼン	p-ニトロクロロベンゼン	
分子構造				
logBCF	実測値	1.18	1.12	1.14
	予測値 (相関式)	0.95±0.59	1.05±0.59	1.05±0.59
logPow	実測値	2.35	2.24	2.46
	KOWWIN	2.36	2.46	2.46
分子量	137.1	157.6	157.6	
沸点 [°C]	-	-	-	
対水溶解性[ppm]	652	440	453	
Dmax [Å]	8.5	8.5	9.6	

9. 既存の構造活性相関ソフトウェアと予測式による予測結果との比較

カテゴリーII-Aのトレーニングセット(78物質)の中で、予測式の適用範囲内(logPow<6かつDmax<11Å)にある44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(1)、(2)による予測結果との比較を行った。予測式(2)、BCFWIN、Baselineモデルにおいては全44物質、予測式(1)においては、logPow(実測値)がない4物質(No.5,8,12,35)を除く全40物質、CERIモデルでは13物質(No.5,7,12,27,28,29,31,34,35,37,41,42,43)を除く31物質が予測された。既存の構造活性相関ソフトウェア(3モデル)と予測式(1)、(2)のlogBCFの予測値と実測値のプロットをFig.7~11に示す。Fig.におけるR²、S.D.はそれぞれ予測値と実測値間の決定係数及び標準偏差の値である。

BCFWINでは、38物質に対して予測式(logBCF = 0.6598 logPow - 0.333)、1物質(No.12)に対して予測式(logBCF = 0.6598 logPow - 1.673)、5物質(No.38, 39, 41, 42, 43)に対してはlogBCF=0.50(logPow<1の物質)を用いて予測を行った(Fig.7、R²=0.731)。BCFWINの予測結果が大きく外れたのは、3物質(No.5, 8, 12)であった。これらの3物質の予測結果が大きく外れた要因の一つとして、logPow(実測値)が測定されていないことから、logPowの計算誤差が考えられる。

CERIモデルでは31物質に対して予測式(logBCF = 0.76logPow - 0.76 または logBCF = 0.76logPow - 1.76)を用いた予測、11物質(No.12, 27, 28, 29, 31, 34, 35, 37, 41, 42, 43)に対して定性的予測(logBCF<3)が行われ、フッ素化合物である2物質(No.5,7)は予測不能であった(Fig.8、R²=0.796)。CERIモデルで予測式を用いた予測結果が大きく外れたのは、4物質(No.1, 2, 3, 8)であった。CERIモデルは、logPowの計算ソフトウェアとしてClogP 4.0

を用いている。予測結果が大きく外れた 3 物質(No.1, 2, 3)については、logPow の計算誤差が大きいことが原因で、予測が大きく外れたと考えられる(No.1: logPow(実測値)=5.65、logPow(計算値):4.55、No.2: logPow(実測値)=5.41、logPow(計算値)=4.55、No.3: logPow(実測値)=5.21、logPow(計算値)=3.96)。No.8 については、logPow(実測値)が測定されていないことから、logPow の計算誤差が可能性の一つとして考えられる。

Baseline モデルでは、全 44 物質に対して予測が行われ、BCFWIN よりも予測精度が良く、CERI モデルと同等の予測精度が得られた(Fig.9、 $R^2=0.793$)。このモデルにおいて、予測結果が大きく外れたのは、3 物質(No.3,5,40)であった。Baseline 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。予測結果が外れた 3 物質(No.3,5,40)については、代謝影響の過大評価、logPow、logBCF の計算または実測誤差等が原因で、予測が外れた可能性がある。

BCFWIN、CERI モデルの 2 モデルの予測式の傾きは、カテゴリー II - A の予測式(1)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。その一方、カテゴリー II - A の予測式(1) ($\log\text{BCF} = 1.05\log\text{Pow} - 1.71$)を用いた予測では、 $\log\text{BCF} \geq 2$ の物質においても良好な結果(Fig.10、 $R^2=0.855$)が得られた。予測式(2)を用いた予測においては、既存の構造活性相関ソフトウェアよりも予測結果が悪くなる傾向(Fig.11、 $R^2=0.701$)が得られている。予測式(1)と(2)の決定係数が大きく異なる原因として、logPow(計算値)の予測誤差の影響が考えられる。このことは、カテゴリー II - A に該当する物質の中には logPow の計算誤差が大きい可能性がある物質が含まれていることを示している。そのため、未試験物質の生物濃縮性予測を行う際には、類縁物質の logPow の計算誤差が小さいことを確認する等の検討を踏まえた上で、予測を行う必要がある。

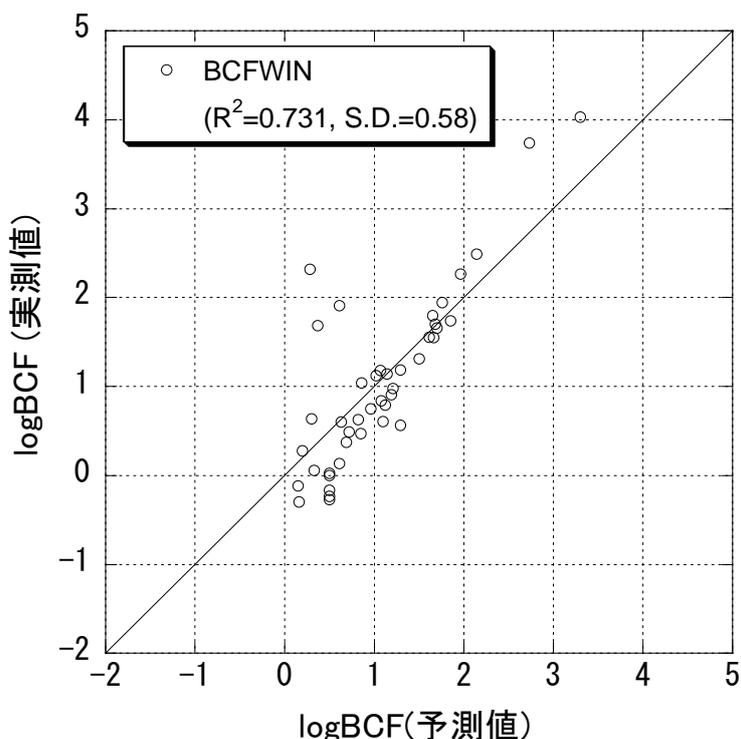


Fig.7 BCFWIN による予測結果(44 物質)

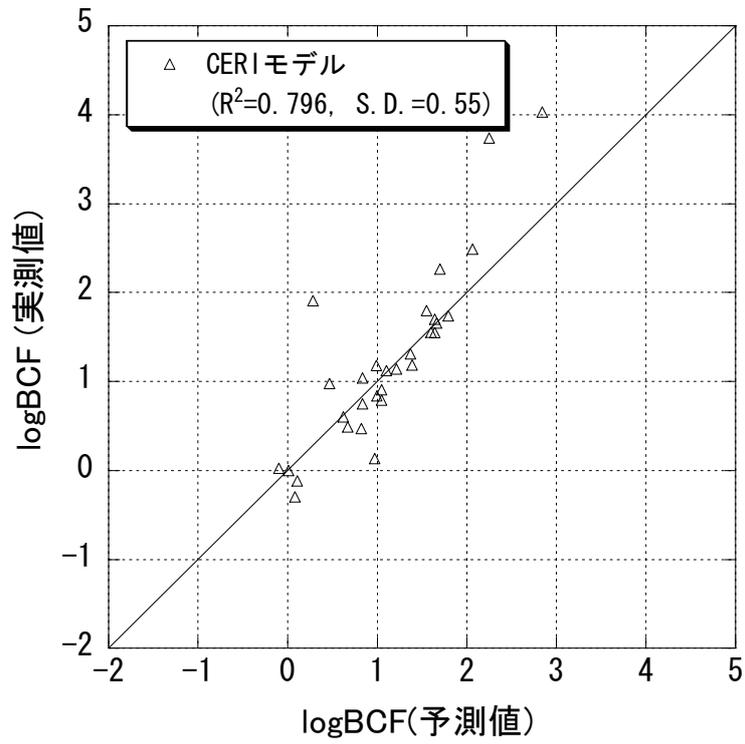


Fig.8 CERI モデルによる予測結果(31 物質)

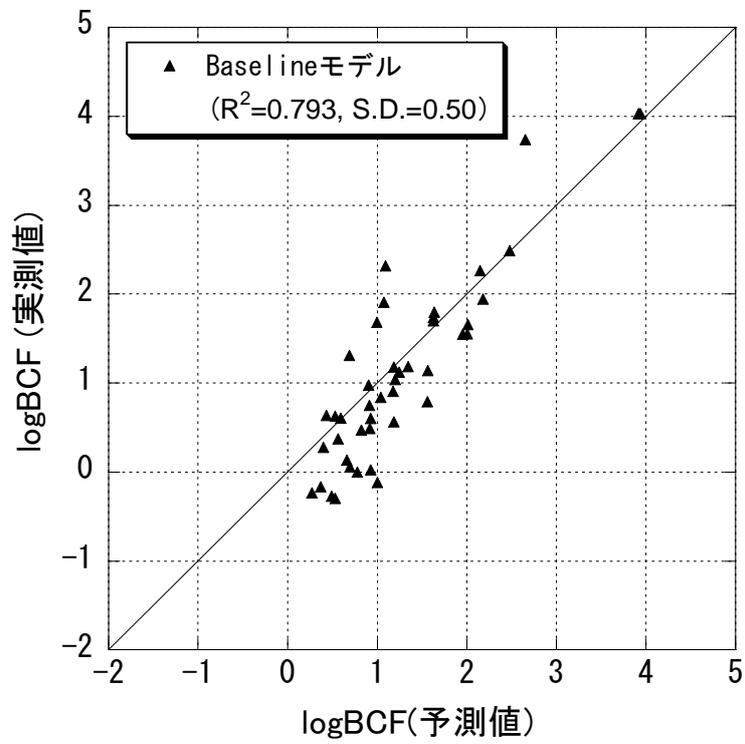


Fig.9 Baseline モデルによる予測結果(44 物質)

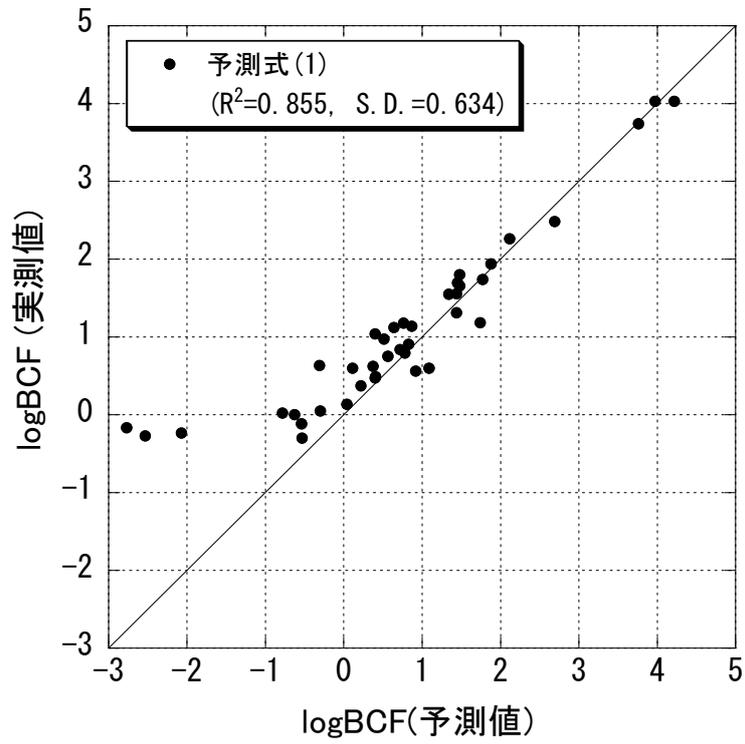


Fig.10 予測式(1)による予測結果(40物質)

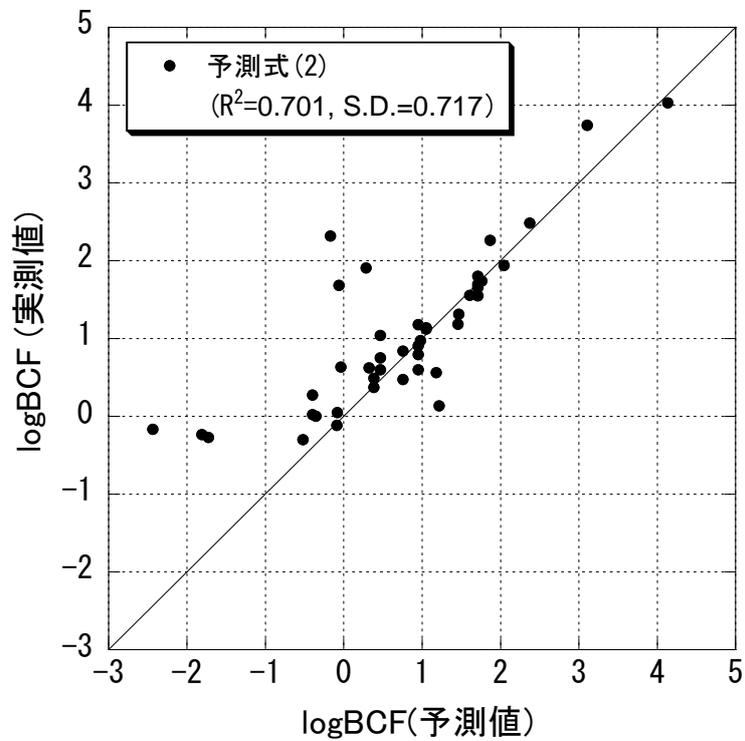


Fig.11 予測式(2)による予測結果(44物質)

10. 解析に使用したデータ及びソフトウェア

(1) 本報告書で用いた物質及び濃縮度試験データ

1. ベースデータセット:

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. バリデーションセット:

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 19 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. 分子を球に入れたとき最小となる直径(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. データ解析及びグラフ描画

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)

11. 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) 化学物質総合情報システム (CHRIP) : <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>
- 3) 古賀直文, *生体膜と膜透過*, 南江堂, 46-65(1964)
- 4) Lipinski CA., *Advanced Drug Delivery Reviews*, **23(1-3)**, 3-25(1997).
- 5) Hayton WL., *Environmental Toxicology and Chemistry*, **9(2)**, 151-157(1990).
- 6) Isaia J., *The Journal of Physiology*, **326(1)**, 297-307(1982).
- 7) 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).
- 8) 加藤隆一, *臨床薬物動態学 改訂第3版*, 南江堂, 5-8(2003).
- 9) M. CRAIG BARBER, *Environmental Toxicology and Chemistry*, **22(9)**, 1963-1992 (2003).
- 10) 若林明子, *化学物質と生態毒性 改訂版*, 丸善, 193-196(2003).
- 11) Israelachvili J. N., *分子間力と表面力 第2版*, 朝倉書店, 393-400(1996).
- 12) 西尾元宏, *有機化学のための分子間力入門*, 16-22(2009).
- 13) 木下實ほか訳, *ベッカー 一般化学 上*, 300(1983).
- 14) NITE 化学物質管理センターHP (カテゴリーアプローチによる化学物質の生物濃縮性予測に関する検討結果の公表について) :
http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/category_approach.html
- 15) OECD Quantitative Structure-Activity Relationships [(Q)SARs] Project :
http://www.oecd.org/document/23/0,3343,en_2649_34365_33957015_1_1_1_1,00.html
- 16) 経済産業省 HP(化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成19年度実績) 結果報告 (確報)) :
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html
- 17) Nishihara T., Saito S., Matsuo M., *Pharmaceutical Society of Japan*, **39**, 494-508(1993)

1. 化学物質の魚体中への取り込みと排出の考え方¹⁷⁾

1.1 速度論的解釈

一般的な化学物質の魚類における取り込みと排出は、基本的に受動拡散によって起こる。ここで、魚類における水中の化学物質の取り込みと排出の速度定数を K_1 、 K_2 、時間を t とおき、生物濃縮の過程をコンパートメントモデル(Fig.1 の左図)で表現すると、水中の化学物質濃度 (C_w) と魚体中の化学物質濃度 (C_f) は、次の速度式で表現される。

$$\frac{dC_w}{dt} = K_2 \cdot C_f - K_1 \cdot C_w \quad (1)$$

$$\frac{dC_f}{dt} = K_1 \cdot C_w - K_2 \cdot C_f \quad (2)$$

$t=0$ のとき $C_f=0$ より、(2)式を積分して整理すると、(3)式が与えられる。

$$C_f = \frac{K_1}{K_2} \cdot C_w [1 - \exp(-K_2 t)] \quad (3)$$

$t=\infty$ のとき、(4)式が成立することから、 $BCF=(C_f / C_w)$ が取り込みと排出の速度定数の比として表現されることがわかる。

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{C_f}{C_w} = BCF \quad (4)$$

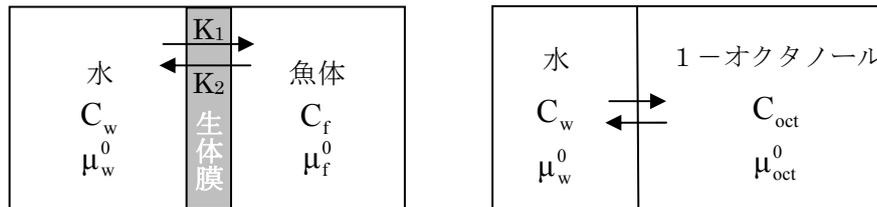


Fig.1 生物濃縮過程における水—魚体中と 1-オクタノール中の化学物質の平衡(模式図)

1.2 熱力学的解釈

化学物質の魚類における取り込みと排出に伴う熱力学的な変化を考えると、 $BCF=(C_f / C_w)$ は化学物質の水中における標準化学ポテンシャル (μ_w^0) と魚体中における標準化学ポテンシャル (μ_f^0) の差として考えることができる(Fig.1 の左図)。

$$\mu_f^0 - \mu_w^0 = -RT \cdot \ln\left(\frac{C_f}{C_w}\right) \quad (5)$$

$$= -2.303RT \cdot \log BCF \quad (6)$$

ここで R は気体定数、 T は絶対温度である。

2. 化学物質の生物濃縮性(logBCF)と logPow の関係¹⁷⁾

化学物質の疎水性を計る指標の一つとして用いられる 1-オクタノール/水分配係数 (Pow)^{*2} は、1-オクタノール中の標準化学ポテンシャル (μ_{oct}^0) と μ_w^0 の差として考えることができ、(7)式が成り立つ(Fig.1 の右図)。

$$\mu_{\text{oct}}^0 - \mu_{\text{w}}^0 = -RT \cdot \ln \text{Pow} \quad (7)$$

$$= -2.303RT \cdot \log \text{Pow} \quad (8)$$

よって、 $\mu_{\text{oct}}^0 \propto \mu_{\text{f}}^0$ のとき、(6)、(8)から次式が成立する。

$$\log \text{BCF} = a \cdot \log \text{Pow} - b \quad (9)$$

ここで、 a 、 b は任意の定数である。

(9)式より、化学物質の1-オクタノール中における標準化学ポテンシャル (μ_{oct}^0) と魚体中における標準化学ポテンシャル (μ_{f}^0) における差が小さい ($\mu_{\text{oct}}^0 \propto \mu_{\text{f}}^0$) の場合に、 $\log \text{BCF}$ と $\log \text{Pow}$ との間に直線関係が成り立つ。 μ_{oct}^0 と μ_{f}^0 の差は、化学物質と1-オクタノールまたは魚体中の生体分子(脂肪、リン脂質など)との間における分子間相互作用(ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用、水素結合性相互作用、イオン性相互作用)の違いによって生じると考えられる。

1-オクタノールは、一般に生体分子の代替物 (Surrogate) としてよく用いられるが、水素結合性相互作用、イオン性相互作用などの比較的強い(極性)相互作用に関係し得るのはアルコール基 (-OH) のみであって、リン脂質に含まれるアミノ基 (-NH₂、-NHR、-NRR') などの生体分子の多種多様な官能基の特性を全て記述できるわけではない。従って、水素結合性相互作用、イオン性相互作用が生物濃縮性に影響を与える物質では、 μ_{oct}^0 と μ_{f}^0 の違いが顕著となり、また、その違いの程度は個々の物質によって異なることから、 $\mu_{\text{oct}}^0 \propto \mu_{\text{f}}^0$ の関係は成立し難い。

一方、ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用などの比較的弱い(非極性)相互作用のみが生物濃縮性に影響を与える物質群では、上述のような違いは生じ難いと考えられ、 μ_{oct}^0 と μ_{f}^0 は近似または比例関係を示し、 $\log \text{Pow}$ と $\log \text{BCF}$ は直線関係を持つことが期待できる。

3. 補足データ:

カテゴリー II-A に該当する物質の $\log \text{BCF}$ 予測に用いる予測式(1)または予測式(2)と $\log \text{Pow}$ と $\log \text{BCF}$ の相関が弱くなる傾向にある $\log \text{Pow} \geq 6$ の物質及び分子サイズ (D_{max}^{*3}) 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(別添 2 の Table 2)の $\log \text{Pow}$ vs. $\log \text{BCF}$ プロットを Fig.2,3 に示す。

カテゴリー II-A に該当する物質と生体分子間には、双極子-双極子相互作用が働く(本文の Table 1,2 を参照)。生物濃縮性に対する双極子-双極子相互作用の影響を調べるために、双極子モーメントの2乗 (μ^2)⁴ とモル屈折率⁵ (α と相関がある値、以下 MR と示す。) を記述子として用いて物質の分類を行い、 $\log \text{Pow}$ と $\log \text{BCF}$ をプロットした。その結果を Fig.4,5 に示す。 μ^2 、MR の閾値には、それぞれ 10.90、7.19(カテゴリー I に該当する物質における最大値[未公開データ])を用いた。Fig.4 を見ると、 $D_{\text{max}} < 11 \text{ \AA}$ の物質は μ^2 、MR の値に関係なく、 $\log \text{Pow}$ (実測値)と $\log \text{BCF}$ 間には良好な相関を持つことがわかった。このことは、化学物質の生物濃縮性において、双極子-双極子相互作用の及ぼす影響が弱いことを示している。

Fig.5において、一部の物質でlogPow(計算値)とlogBCF間の相関が弱い傾向が見られた。これらの相関から外れた物質は、logPow(実測値)が測定されていない。また、カテゴリーII-Aに該当する一部の物質(3,36,51,57,58,65など)において、logPowの計算誤差が大きい傾向にあることから、このことが要因の一つとして働き、相関が弱い傾向にあったと考えられる。

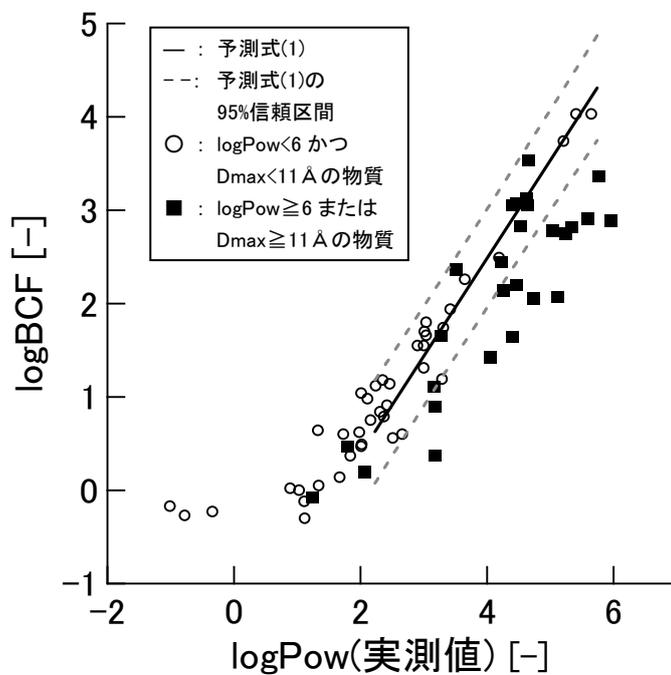


Fig.2 予測式(1)とカテゴリーII-Aに該当する物質のlogPow(実測値) vs. logBCFプロット (67物質)

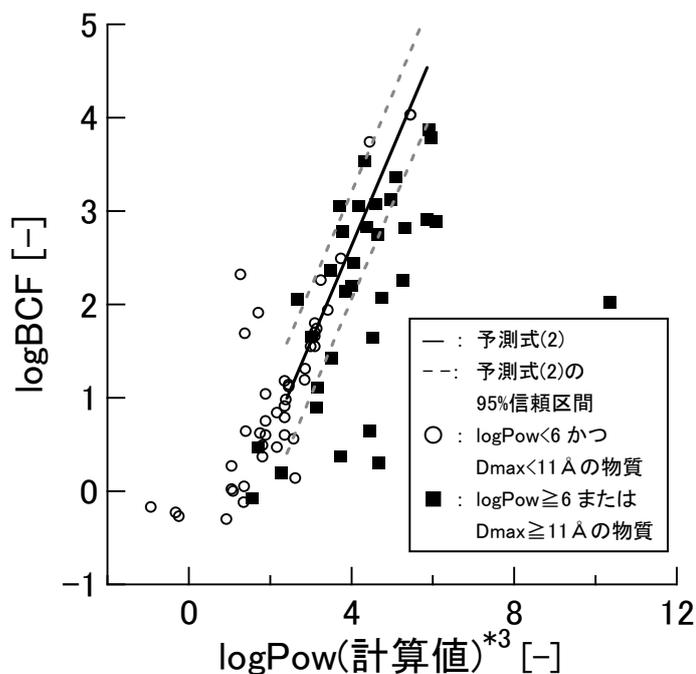


Fig.3 予測式(2)とカテゴリーII-Aに該当する物質のlogPow(計算値) vs. logBCFプロット (78物質)

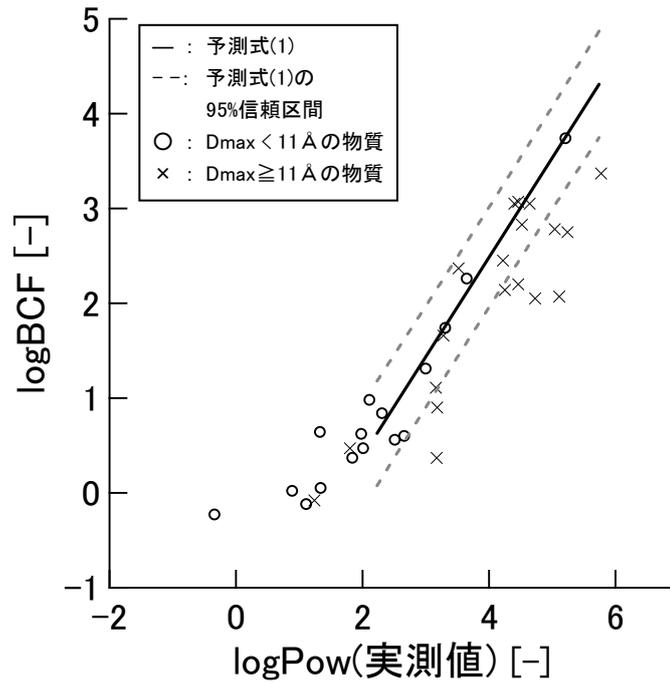


Fig.4-1 予測式(1)とカテゴリーⅡ-Aに該当する物質($\mu^2 \leq 10.90$ かつ $MR \leq 7.19$)の $\log\text{Pow}$ (実測値) vs. $\log\text{BCF}$ プロット

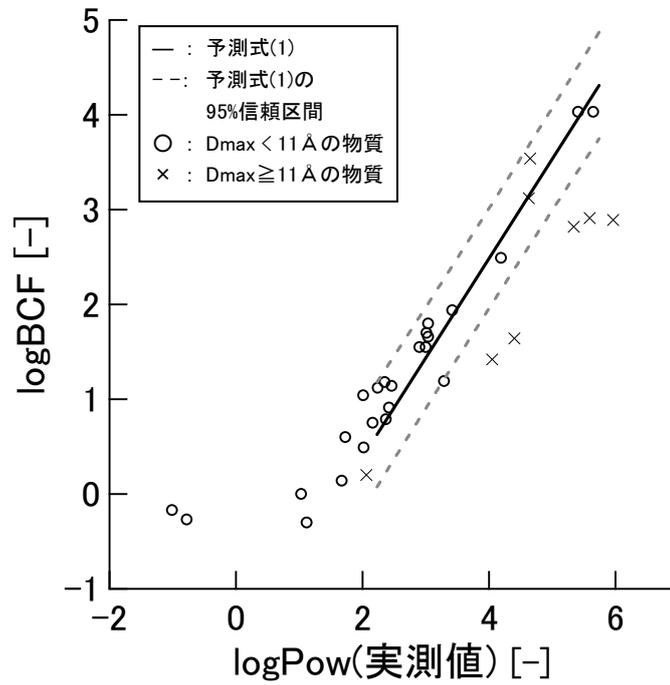


Fig.4-2 予測式(1)とカテゴリーⅡ-Aに該当する物質($\mu^2 > 10.90$ または $MR > 7.19$)の $\log\text{Pow}$ (実測値) vs. $\log\text{BCF}$ プロット

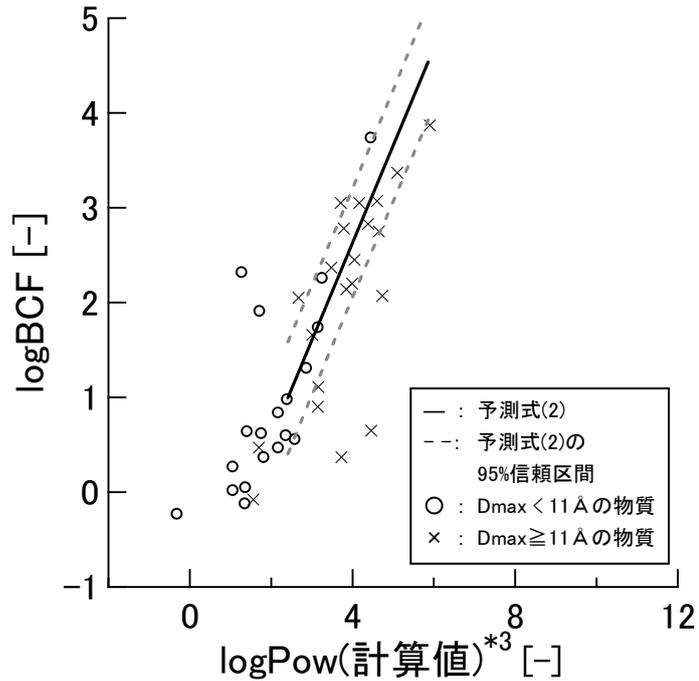


Fig.5-1 予測式(2)とカテゴリーⅡ-Aに該当する物質($\mu^2 \leq 10.90$ かつ $MR \leq 7.19$)の $\log\text{Pow}(\text{計算値})^*3$ vs. $\log\text{BCF}$ プロット

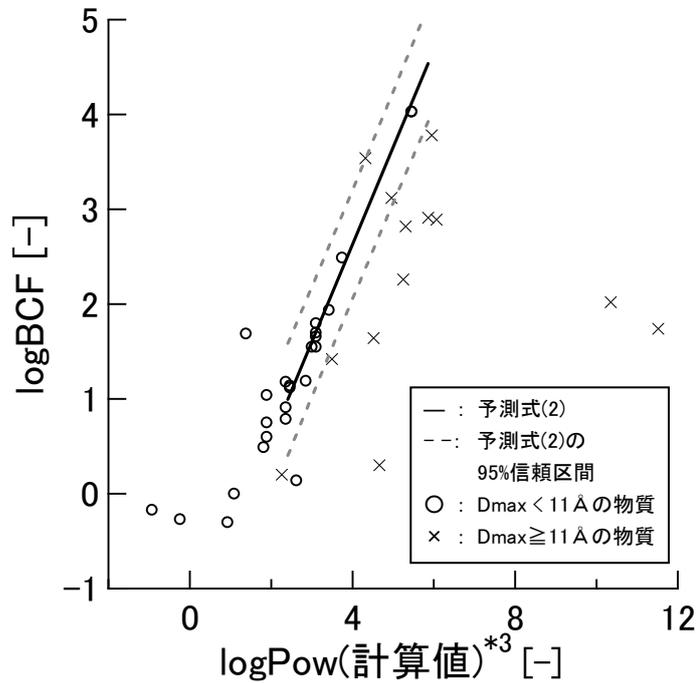


Fig.5-2 予測式(2)とカテゴリーⅡ-Aに該当する物質($\mu^2 > 10.90$ または $MR > 7.19$)の $\log\text{Pow}(\text{計算値})^*3$ vs. $\log\text{BCF}$ プロット

- * 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])
- * 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])
- * 3 $\log\text{Pow}(\text{計算値})$: KOWWIN ver.1.67 を用いて算出される値

- * 4 Dmax : 分子を球に入れたとき最小となる直径の値
Database Manager ver.1.3 を用いて算出
計算条件: Conversion mode: Automated OASIS
Conformer generation: Rapid
Calculation method: AM1
- * 5 μ^2 : 双極子モーメントの 2 乗、Database Manager ver.1.3 を用いて算出(計算条件は*4 と同じ)
- * 6 MR: 分子屈折率、MOE ver. 2009.10 を用いて算出(Chemical Computing Group Inc.)

1. カテゴリー II -A に該当する化審法既存化学物質及び未試験化学物質のリスト

Table1 トレーニングセット(予測式の適用範囲内の化審法既存化学物質(44 物質))

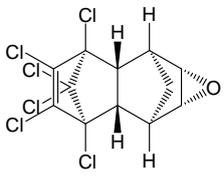
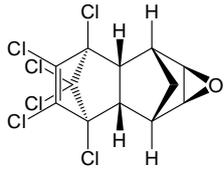
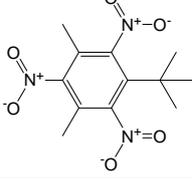
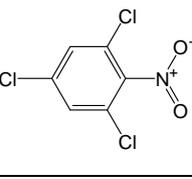
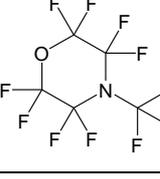
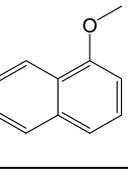
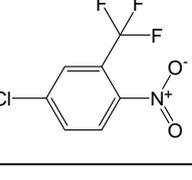
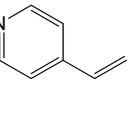
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [A]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
1	60-57-1		380.9	4.03	5.65	5.45	0.19	10.44	0.90	7.54
2	72-20-8		380.9	4.03	5.41	5.45	0.18	9.93	1.35	7.54
3	81-15-2		297.3	3.74	5.21	4.45	0.47	10.85	2.26	7.03
4	18708-70-8		226.4	2.49	4.19	3.74	6.25	9.65	19.49	4.63
5	382-28-5		299.0	2.32	-	1.27	5.10	8.68	0.09	2.61
6	2216-69-5		158.2	2.26	3.65	3.25	10.0	10.12	1.27	5.01
7	118-83-2		225.6	1.94	3.42	3.42	100	9.67	32.58	4.29
8	100-43-6		105.1	1.91	-	1.71	10000	8.92	5.04	3.46

Table1 トレーニングセット(予測式の適用範囲内の化審法既存化学物質(44 物質)) [続き]

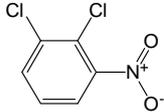
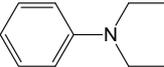
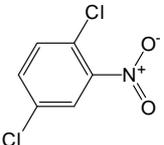
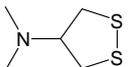
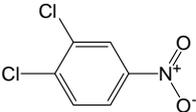
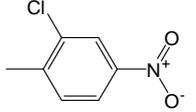
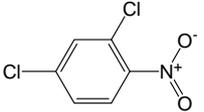
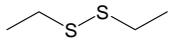
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [A]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
9	3209-22-1		192.0	1.80	3.04	3.10	74.1	9.15	24.14	4.22
10	91-66-7		149.2	1.74	3.31	3.15	14286	10.36	1.74	4.90
11	89-61-2		192.0	1.70	3.01	3.10	83.0	9.48	22.41	4.21
12	1631-58-9		149.3	1.69	-	1.38	2000	8.81	12.20	4.02
13	99-54-7		192.0	1.66	3.04	3.10	100	9.65	14.39	4.21
14	121-86-8		171.6	1.55	3.00	3.00	58.0	9.51	27.35	4.24
15	611-06-3		192.0	1.55	2.90	3.10	188	9.69	18.24	4.21
16	110-81-6		122.3	1.31	3.00	2.86	240	9.32	4.42	3.46

Table1 トレーニングセット(予測式の適用範囲内の化審法既存化学物質(44 物質)) [続き]

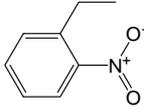
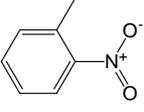
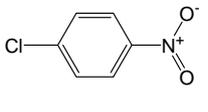
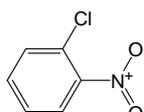
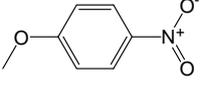
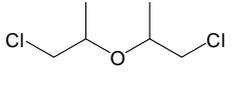
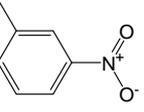
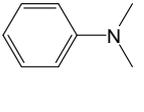
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [A]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
17	612-22-6		151.2	1.19	3.29	2.85	100	9.44	25.11	4.24
18	88-72-2		137.1	1.18	2.35	2.36	652	8.54	25.33	3.76
19	100-00-5		157.6	1.14	2.46	2.46	453	9.64	16.99	3.78
20	88-73-3		157.6	1.12	2.24	2.46	440	8.51	28.86	3.78
21	100-17-4		153.1	1.04	2.01	1.89	590	10.65	35.89	3.94
22	108-60-1		171.1	0.98	2.11	2.39	1700	10.35	0.02	4.16
23	99-08-1		137.1	0.91	2.42	2.36	100	9.24	29.65	3.76
24	121-69-7		121.2	0.84	2.31	2.17	1450	9.35	1.93	3.96

Table1 トレーニングセット(予測式の適用範囲内の化審法既存化学物質(44 物質)) [続き]

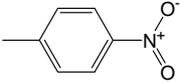
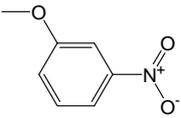
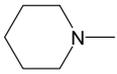
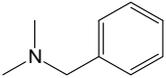
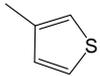
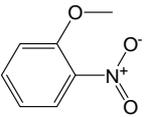
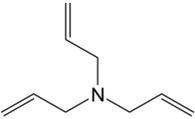
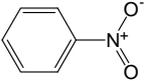
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [A]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
25	99-99-0		137.1	0.79	2.37	2.36	442	9.49	32.81	3.76
26	555-03-3		153.1	0.75	2.16	1.89	100	10.34	18.37	3.94
27	626-67-5		99.2	0.64	1.33	1.40	10000	7.72	1.40	3.11
28	103-83-3		135.2	0.62	1.98	1.75	12000	9.62	0.91	4.42
29	616-44-4		98.2	0.60	2.66	2.36	100	7.66	0.02	3.04
30	91-23-6		153.1	0.60	1.73	1.89	1690	9.27	39.77	3.94
31	102-70-5		137.2	0.56	2.51	2.58	500	10.27	0.93	4.57
32	98-95-3		123.1	0.49	2.02	1.81	1.90	8.48	27.37	3.30

Table1 トレーニングセット(予測式の適用範囲内の化審法既存化学物質(44 物質)) [続き]

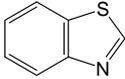
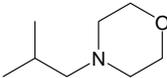
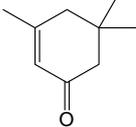
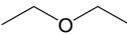
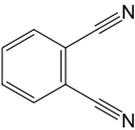
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [A]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
33	95-16-9		135.2	0.47	2.01	2.17	4300	9.02	2.46	4.05
34	110-02-1		84.1	0.37	1.84	1.81	1000	6.71	0.12	2.59
35	10315-98-7		143.2	0.27	-	1.05	28000	10.01	1.75	4.23
36	78-59-1		138.2	0.14	1.67	2.62	12000	8.98	14.72	4.19
37	110-00-9		68.1	0.05	1.34	1.36	96.0	6.54	0.23	2.08
38	60-29-7		74.1	0.02	0.89	1.05	20000	7.66	2.18	2.28
39	91-15-6		128.1	0.00	1.03	1.09	395	9.07	27.98	3.93
40	109-06-8		93.1	-0.12	1.11	1.35	100000	8.03	3.06	3.05

Table1 トレーニングセット(予測式の適用範囲内の化審法既存化学物質(44 物質)) [続き]

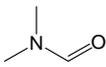
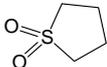
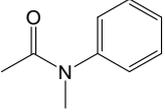
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [Å]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
41	68-12-2		73.1	-0.17	-1.01	-0.93	1040000	6.74	12.62	2.05
42	123-91-1		88.1	-0.23	-0.34	-0.32	1000000	6.99	0.00	2.27
43	126-33-0		120.2	-0.27	-0.78	-0.24	1000000	6.97	17.51	2.82
44	579-10-2		149.2	-0.30	1.12	0.93	1000	10.4	12.23	4.55

Table2 トレーニングセット(Dmax \geq 11 Åまたは logPow(計算値) \geq 6 の
化審法既存化学物質(34 物質))

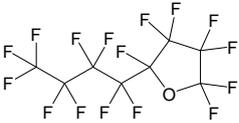
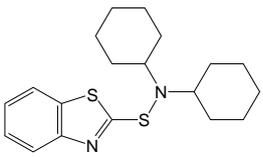
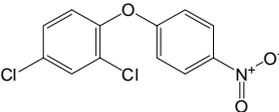
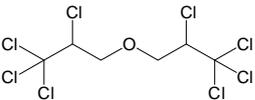
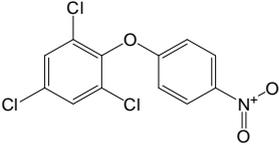
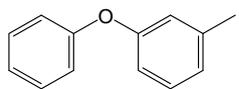
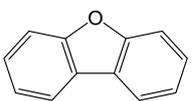
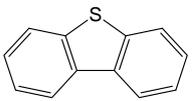
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [Å]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
45	335-36-4		416.1	3.87	-	5.90	1000	11.29	0.95	3.55
46	4979-32-2		346.6	3.78	-	5.95	0.0019	14.32	7.40	10.24
47	1836-75-5		284.1	3.54	4.65	4.32	0.70	13.8	27.78	6.91
48	127-90-2		377.7	3.37	5.77	5.10	1.53	12.59	1.39	6.73
49	1836-77-7		318.5	3.12	4.63	4.96	0.25	14.23	28.26	7.35
50	3586-14-9		184.2	3.07	4.46	4.60	5.00	11.62	2.12	5.87
51	132-64-9		168.2	3.05	4.64	3.71	4.10	11.1	1.23	5.28
52	132-65-0		184.3	3.05	4.40	4.17	0.70	11.28	0.30	5.80

Table2 トレーニングセット(Dmax \geq 11 Åまたは logPow(計算値) \geq 6 の
化審法既存化学物質(34 物質)) [続き]

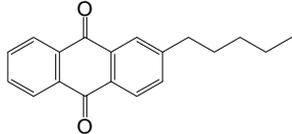
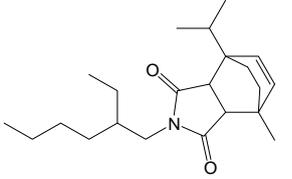
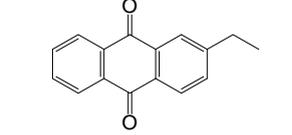
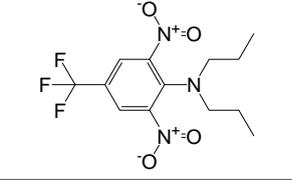
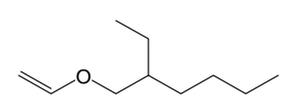
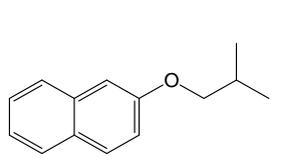
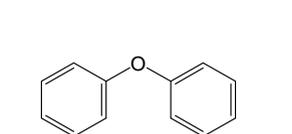
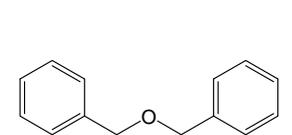
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [Å]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
53	13936-21-5		278.3	2.91	5.59	5.86	0.50	17.84	0.49	8.45
54	13358-11-7		345.5	2.89	5.96	6.07	0.040	16.12	4.66	10.19
55	84-51-5		236.3	2.83	4.52	4.38	1.00	13.75	0.25	7.05
56	1582-09-8		335.3	2.82	5.34	5.31	0.18	13.19	4.02	7.53
57	103-44-6		156.3	2.78	5.04	3.79	1.80	13.13	0.62	5.00
58	2173-57-1		200.3	2.75	5.24	4.65	1.23	13.56	1.05	6.37
59	101-84-8		170.2	2.45	4.22	4.05	18.0	11.42	1.79	5.42
60	103-50-4		198.3	2.37	3.52	3.48	40.0	13.23	1.42	6.36

Table2 トレーニングセット(Dmax \geq 11 Åまたは logPow(計算値) \geq 6 の
化審法既存化学物質(34 物質)) [続き]

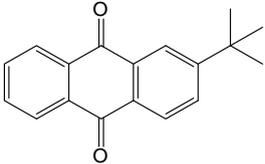
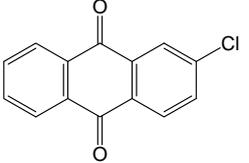
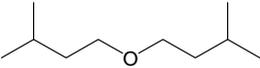
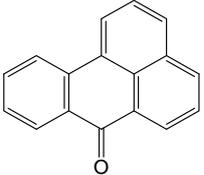
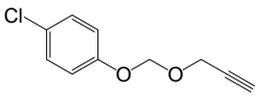
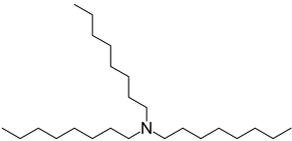
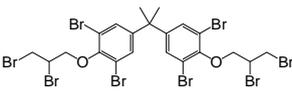
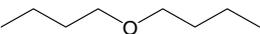
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [Å]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
61	84-47-9		264.3	2.26	-	5.25	0.17	14.15	0.36	7.91
62	131-09-9		242.7	2.20	4.46	3.99	880	12.89	1.75	6.60
63	544-01-4		158.3	2.14	4.25	3.85	10.8	13.71	1.41	4.99
64	82-05-3		230.3	2.07	5.11	4.73	1.80	11.77	10.36	7.16
65	-		196.6	2.05	4.73	2.67	18.2	13.91	3.34	5.33
66	1116-76-3		353.7	2.02	-	10.35	0.050	21.09	0.81	11.60
67	21850-44-2		943.6	1.74	-	11.52	0.0067	21.69	36.49	15.42
68	142-96-1		130.2	1.66	3.28	3.01	126.0	13.75	1.43	4.13

Table2 トレーニングセット(Dmax \geq 11 Åまたは logPow(計算値) \geq 6 の
化審法既存化学物質(34 物質)) [続き]

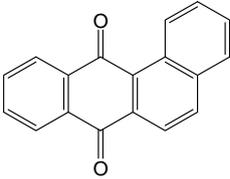
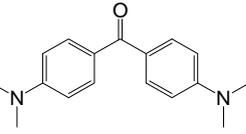
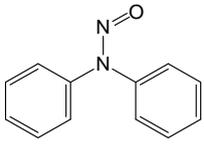
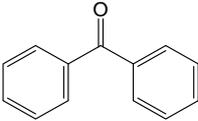
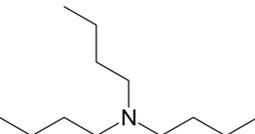
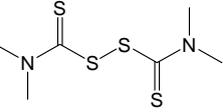
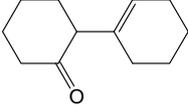
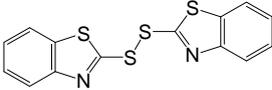
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [Å]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
69	2498-66-0		258.3	1.64	4.40	4.52	1.57	13.55	4.55	7.72
70	90-94-8		268.4	1.42	4.05	3.50	0.65	16.16	8.84	8.25
71	86-30-6		198.2	1.11	3.16	3.16	35.1	11.52	8.68	5.99
72	119-61-9		182.2	0.90	3.18	3.15	45.0	11.74	9.35	5.80
73	102-82-9		185.3	0.65	-	4.46	66.0	12.43	0.63	6.07
74	137-26-8		240.4	0.47	1.80	1.70	16.1	12.54	0.21	6.26
75	1502-22-3		178.3	0.37	3.17	3.73	100	11.45	7.16	5.45
76	120-78-5		332.5	0.30	-	4.66	10.0	15.73	3.19	9.17

Table2 トレーニングセット(Dmax \geq 11 Åまたは logPow(計算値) \geq 6 の
化審法既存化学物質(34 物質)) [続き]

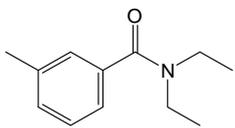
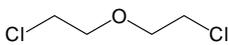
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	対水溶解性 [mg/l]	Dmax*4 [Å]	μ^2*5 [D ²]	MR*6 [-]
77	134-62-3		191.3	0.20	2.06	2.26	1000	11.76	12.86	5.94
78	111-44-4		143.0	-0.08	1.24	1.56	10300	11.03	0.00	3.27

Table3 カテゴリーII-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質))

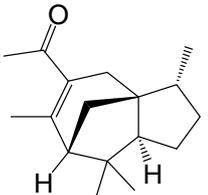
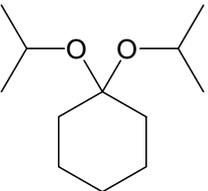
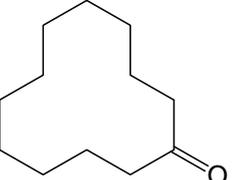
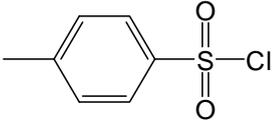
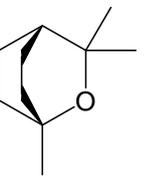
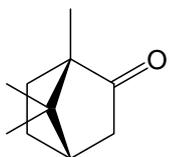
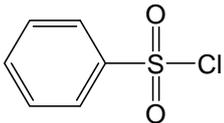
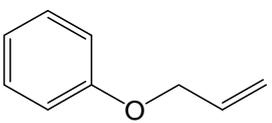
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
79	32388-55-9		246.4	3.69	-	5.02	10.6
80	1132-95-2		200.3	3.22	-	4.56	10.1
81	830-13-7		182.3	2.71	4.1	4.07	9.8
82	98-59-9		190.6	2.11	-	3.49	10.0
83	470-82-6		154.2	1.74	2.74	3.13	8.5
84	76-22-2		152.2	1.65	2.74	3.04	8.1
85	98-09-9		176.6	1.55	-	2.94	9.0
86	1746-13-0		134.2	1.53	2.94	2.92	10.2

Table3 カテゴリーⅡ-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質)) [続き]

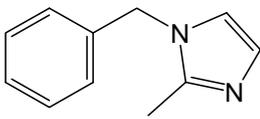
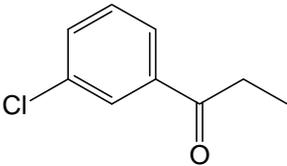
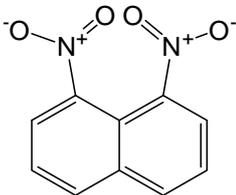
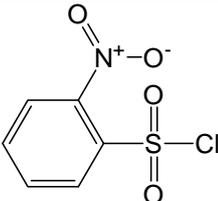
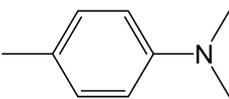
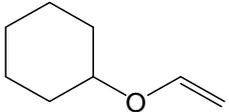
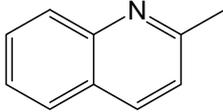
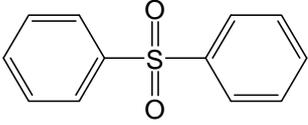
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
87	13750-62-4		172.2	1.47	-	2.86	10.9
88	34841-35-5		168.6	1.41	-	2.81	10.5
89	602-38-0		218.2	1.40	2.58	2.8	9.8
90	1694-92-4		221.6	1.36	-	2.76	9.1
91	99-97-8		135.2	1.32	2.81	2.72	10.3
92	2182-55-0		126.2	1.29	-	2.69	9.6
93	91-63-4		143.2	1.29	2.59	2.69	10.2
94	127-63-9		218.3	1.21	2.4	2.61	10.9

Table3 カテゴリーⅡ-A に該当する物質(未点検既存化学物質(64 物質)) [続き]

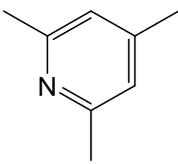
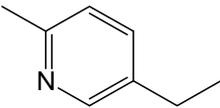
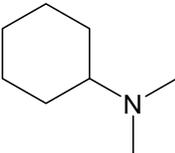
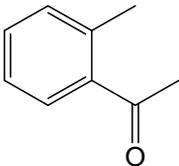
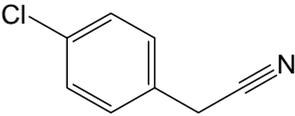
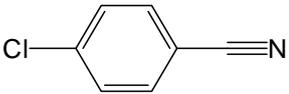
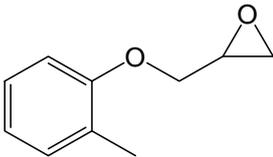
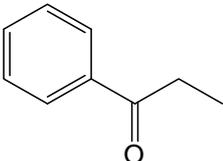
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
95	108-75-8		121.2	1.04	1.88	2.45	8.8
96	104-90-5		121.2	0.98	-	2.39	10.3
97	98-94-2		127.2	0.90	-	2.31	8.7
98	577-16-2		134.2	0.81	-	2.22	9.4
99	140-53-4		151.6	0.80	2.47	2.21	10.6
100	623-03-0		137.6	0.77	2.47	2.18	10.2
101	2210-79-9		164.2	0.74	-	2.16	10.8
102	93-55-0		134.2	0.74	2.19	2.16	10.5

Table3 カテゴリーⅡ-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質)) [続き]

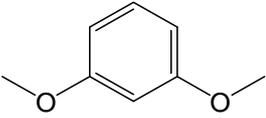
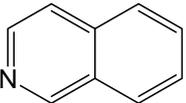
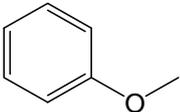
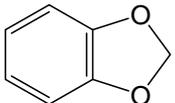
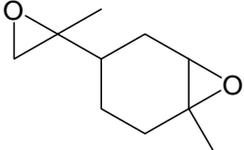
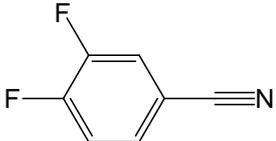
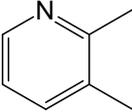
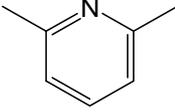
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
103	151-10-0		138.2	0.73	2.21	2.15	10.2
104	119-65-3		129.2	0.72	2.08	2.14	9.3
105	100-66-3		108.1	0.65	2.11	2.07	9.3
106	274-09-9		122.1	0.63	2.08	2.05	8.5
107	96-08-2		168.2	0.61	-	2.03	10.6
108	64248-62-0		139.1	0.52	-	1.94	9.5
109	583-61-9		107.2	0.48	-	1.9	8.0
110	108-48-5		107.2	0.48	1.68	1.9	8.7

Table3 カテゴリーⅡ-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質)) [続き]

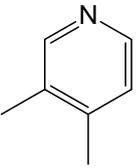
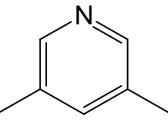
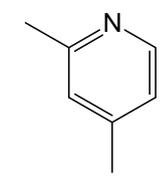
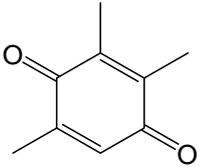
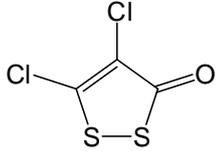
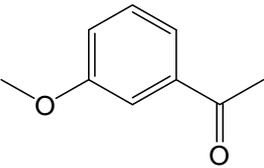
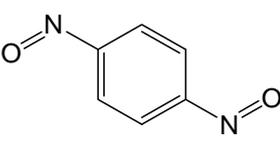
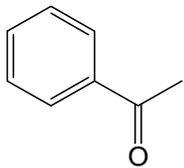
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
111	583-58-4		107.2	0.48	-	1.9	8.0
112	591-22-0		107.2	0.48	1.78	1.9	8.9
113	108-47-4		107.2	0.48	-	1.9	8.6
114	935-92-2		150.2	0.47	1.82	1.89	9.1
115	1192-52-5		187.1	0.40	-	1.83	8.1
116	586-37-8		150.2	0.32	1.84	1.75	10.5
117	105-12-4		136.1	0.30	-	1.73	9.9
118	98-86-2		120.1	0.24	1.58	1.67	9.4

Table3 カテゴリーⅡ-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質)) [続き]

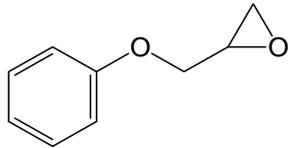
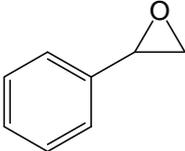
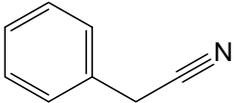
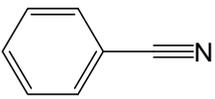
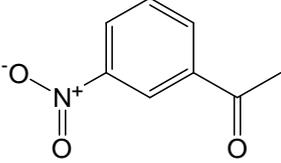
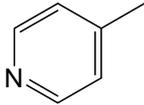
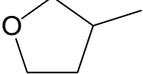
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
119	100-25-4		168.1	0.20	1.46	1.63	9.9
120	122-60-1		150.2	0.18	-	1.61	10.7
121	96-09-3		120.1	0.16	1.61	1.59	9.5
122	140-29-4		117.1	0.13	1.56	1.56	9.4
123	100-47-0		103.1	0.11	1.56	1.54	9.1
124	121-89-1		165.1	0.05	1.42	1.49	9.9
125	108-89-4		93.1	-0.09	1.22	1.35	7.7
126	13423-15-9		86.1	-0.09	-	1.35	7.5

Table3 カテゴリーⅡ-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質)) [続き]

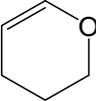
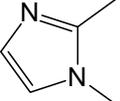
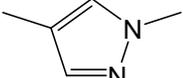
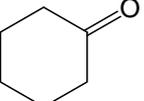
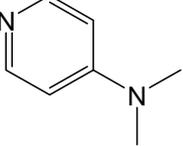
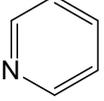
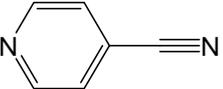
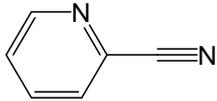
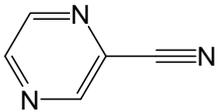
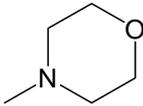
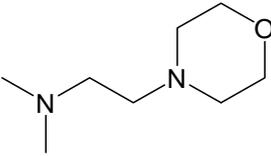
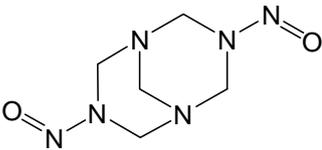
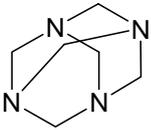
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
127	110-87-2		84.1	-0.23	0.69	1.21	7.1
128	1739-84-0		96.1	-0.30	-	1.15	7.5
129	1072-68-0		96.1	-0.30	-	1.15	8.5
130	108-94-1		98.1	-0.32	0.81	1.13	7.5
131	1122-58-3		122.2	-0.47	1.34	0.98	8.9
132	109-99-9		72.1	-0.51	0.46	0.94	6.3
133	110-86-1		79.1	-0.66	0.65	0.8	7.1
134	100-48-1		104.1	-1.12	0.46	0.35	8.4

Table3 カテゴリーⅡ-Aに該当する物質(未点検既存化学物質(64物質)) [続き]

No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (予測値) [-]	logPow (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	Dmax*4 [Å]
135	100-70-9		104.1	-1.12	0.45	0.35	9.0
136	106-51-4		108.1	-1.22	0.2	0.25	8.1
137	19847-12-2		105.1	-1.44	-0.01	0.04	9.0
138	646-06-0		74.1	-1.80	-0.37	-0.31	6.1
139	109-02-4		101.1	-1.84	-0.33	-0.35	7.4
140	4385-05-1		158.2	-2.15	-	-0.65	10.0
141	101-25-7		186.2	-3.23	-	-1.7	8.1
142	100-97-0		140.2	-5.75	-	-4.15	7.0

2. 様々な理由で解析に使用しなかった物質:

カテゴリーII-A の定義に該当するが、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(Table4)。

Table4 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(49 物質)とその除外理由

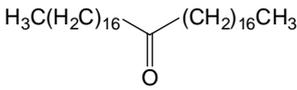
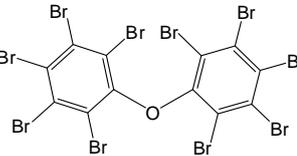
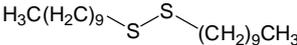
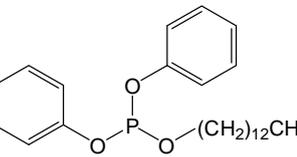
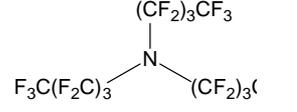
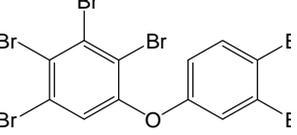
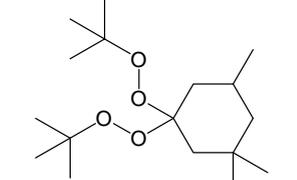
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow ^{*3} (計算値) [-]	除外理由
143	504-53-0		506.9	検出限界 以下	15.48	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
144	1163-19-5		959.2	検出限界 以下	12.11	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
145	10496-18-1		346.7	検出限界 以下	10.71	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
146	60628-17-3		416.5	検出限界 以下	10.07	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
147	311-89-7		671.1	1.48	9.98	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
148	36483-60-0		643.6	2.92	8.55	・混合物で測定されて いる。
149	6731-36-8		302.4	3.87	7.56	・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。

Table4 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(49 物質)とその除外理由[続き]

No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow ^{*3} (計算値) [-]	除外理由
150	36065-30-2		544.7	4.42	6.79	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
151	5586-15-2		318.5	検出限界 以下	6.66	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
152	78-63-7		290.4	3.34	6.55	・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。
153	41122-70-7		263.4	3.47	6.31	・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。
154	80-43-3		270.4	2.69	5.88	・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。
155	40464-54-8		416.1	3.79	5.75	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
156	101-68-8		250.3	2.31	5.22	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
157	85954-11-6		354.4	検出限界 以下	5.19	・BCFの値が明確に測定されていない(検出限界以下)。

Table4 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(49 物質)とその除外理由[続き]

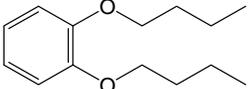
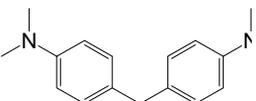
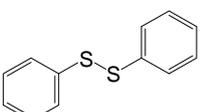
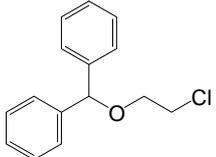
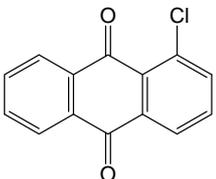
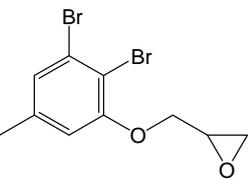
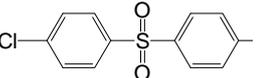
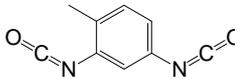
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	除外理由
158	-		222.3	2.72	4.58	・試験濃度が対水溶解度よりも大きいため、BCF値が正確に測定されていない可能性がある。
159	101-61-1		254.4	2.63	4.37	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
160	882-33-7		218.3	検出限界以下	4.31	・BCFの値が明確に測定されていない(検出限界以下)。
161	32669-06-0		246.7	2.57	4.15	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
162	82-44-0		242.7	2.27	3.99	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
163	30171-80-3		322.0	検出限界以下	3.94	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
164	80-07-9		287.2	1.88	3.90	・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。
165	584-84-9		174.2	2.11	3.74	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。

Table4 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(49 物質)とその除外理由[続き]

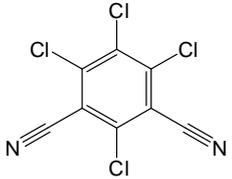
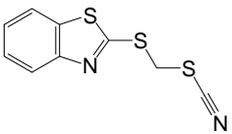
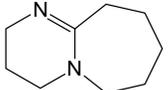
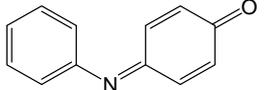
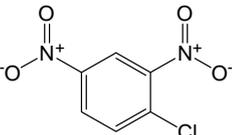
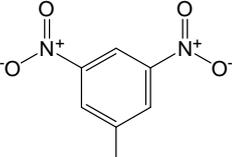
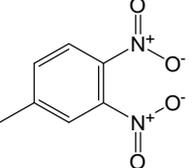
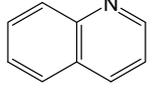
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow ^{*3} (計算値) [-]	除外理由
166	1897-45-6		265.9	検出限界 以下	3.66	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
167	21564-17-0		238.4	検出限界 以下	3.12	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
168	6674-22-2		152.2	検出限界 以下	2.70	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
169	-		183.2	0.91	2.31	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
170	97-00-7		202.6	検出限界 以下	2.27	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
171	25321-14-6		182.1	0.90	2.18	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
172	610-39-9		182.1	検出限界 以下	2.18	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
173	91-22-5		129.2	検出限界 以下	2.14	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。

Table4 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(49 物質)とその除外理由[続き]

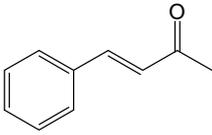
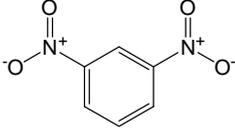
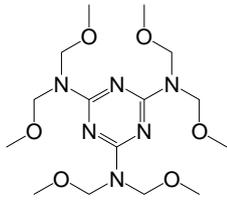
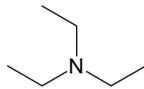
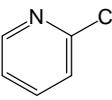
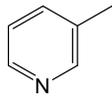
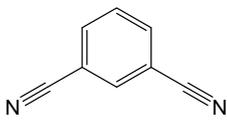
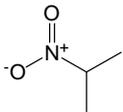
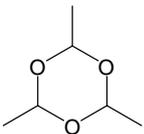
No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow ^{*3} (計算値) [-]	除外理由
174	122-57-6		146.2	検出限界 以下	2.04	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
175	75-15-0	S=C=S	76.1	検出限界 以下	1.94	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
176	25154-54-5		168.1	0.35	1.63	・混合物で測定されて いる。
177	3089-11-0		390.4	検出限界 以下	1.61	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。
178	121-44-8		101.2	検出限界 以下	1.51	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
179	109-09-1		113.5	検出限界 以下	1.45	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
180	108-99-6		93.1	検出限界 以下	1.35	・BCFの値が明確に 測定されていない(検 出限界以下)。
181	626-17-5		128.1	検出限界 以下	1.09	・対水溶解度の値が 明確に測定されてい ない。

Table4 解析に使用しなかった化審法既存化学物質(49 物質)とその除外理由[続き]

No.	CAS No.	分子構造	分子量	logBCF (実測値) [-]	logPow*3 (計算値) [-]	除外理由
182	623-26-7		128.1	-0.01	1.09	・対水溶解度の値が明確に測定されていない。
183	79-46-9		89.1	検出限界 以下	0.87	・BCFの値が明確に測定されていない(検出限界以下)。
184	123-63-7		132.2	検出限界 以下	0.70	・BCFの値が明確に測定されていない(検出限界以下)。
185	280-57-9		112.2	検出限界 以下	-0.49	・BCFの値が明確に測定されていない(検出限界以下)。
186	67-68-5		78.1	検出限界 以下	-1.22	・BCFの値が明確に測定されていない(検出限界以下)。

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	2010 年 12 月 14 日	・初版発行
第 1.1 版	2011 年 12 月 22 日	・第 1 版第 1 章の文章の変更