

平成 28 年度経済産業省委託事業化学物質安全対策
(分解度試験において残留した変化物に関する調査・検討)

報 告 書

平成 29 年 3 月

一般財団法人化学物質評価研究機構

目 次

	頁
事業の目的	(i)
事業の概要	(i)
1. 背景及び目的	1
2. 検討方法	1
2.1 分解度試験において残留した変化物の取扱い等に関する調査・検討	1
2.2 有識者による委員会における検討	2
3. 検討内容及び結果	3
3.1 分解性の観点による変化物の取扱いに関する検討	3
3.2 分解性の観点による親物質の取扱いに関する検討	9
3.3 生物蓄積性の観点による後続試験の対象物質の絞り込みに関する検討	10
3.4 人毒性・生態毒性の観点による後続試験の対象物質の絞り込みに関する検討	14
4. 結 論	18
5. 別添資料	19
引用文献	19

事業の目的

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。）では、同法第 3 条に基づき届け出られた新規化学物質について、その有害性を基に規制の必要性を審査している。この審査に当たっては、化学物質固有の性状を適正かつ効率的に評価できることが必要である。このため、本事業では、分解度試験において生成した変化物を合理的に評価する手法について検討した。

事業の概要

分解度試験において残留した変化物に関する調査・検討

(1) 分解度試験において生成した変化物の評価に関する調査・検討

本事業では、分解度試験で 1%以上残留した化学物質〔被験物質（以下、「親物質」という。）及び変化物〕に対して、新規化学物質の届出段階で一律に生物蓄積性、人毒性及び生態毒性に関する知見（通常は試験実施を指すため、以下、「後続試験」という。）を要求することの妥当性（＝後続試験の必要性）について、分解性、生物蓄積性、人毒性及び生態毒性の各観点から検討した。

具体的には、平成 27 年度経済産業省委託事業化学物質安全対策（化学物質の評価手法に関する調査・検討）¹⁾（以下、「平成 27 年度経済産業省委託事業」という。）における検討結果、経済産業省の協力を得て調査した新規化学物質の審査資料、化学物質の有害性評価手法に関する最新動向等を基に、経済産業省と協議の上、分解性の観点からの合理化として「変化物の取扱いに関する検討」及び「親物質の取扱いに関する検討」、生物蓄積性及び人毒性・生態毒性の各観点からの合理化として「後続試験の対象物質の絞り込みに関する検討」を実施した。

検討結果については、下記(2)の委員会において議論した。その結果得られた当該委員会の合意事項を取りまとめ、本事業における結論とした。

(2) 委員会における検討

有識者 11 名（大学・研究機関：9 名、民間企業・業界団体：2 名）による委員会を 3 回開催し、上記(1)の検討結果について議論した。委員会に関する資料を付録として添付した。

1. 背景及び目的

化審法では、同法第 3 条に基づき届け出られた新規化学物質について、その有害性に基づいて規制の必要性が審査されている。この審査に当たっては、化学物質固有の性状を適正かつ効率的に評価できることが必要である。

新規化学物質の届出の際には、製造・輸入数量が全国 1 トン超/年から 10 トン/年以下の「低生産量届出」では分解性及び生物蓄積性の評価、製造・輸入数量が全国 10 トン超/年の「通常届出」では分解性、生物蓄積性、人毒性（スクリーニング毒性）及び生態毒性の評価が求められる。分解度試験（＝分解性評価）において被験物質の添加量に対して 1%以上の変化物が残留した場合には、原則変化物ごとに生物蓄積性、人毒性及び生態毒性の評価（＝後続試験）が必要となる。しかしながら、僅かに生成した変化物について後続試験を実施することの必要性を疑問視する指摘がある。

これに対し、平成 27 年度経済産業省委託事業¹⁾では、低生産量届出を目的とした場合に限り、分解度試験で 1%以上 10%未満残留した変化物（生物蓄積性の懸念がある変化物は除く）を後続試験（＝生物蓄積性評価）の対象から除外する案がまとめられた。一方、通常届出では引き続き 1%以上残留した変化物が後続試験（＝生物蓄積性、人毒性及び生態毒性の評価）の対象とされ、新規化学物質の届出に至るまでのスピード面及び費用面での課題が残った。

そこで、本事業では、通常届出に重点を置き分解度試験で生成した変化物を合理的に評価する手法を検討すること、すなわち分解度試験で 1%以上残留した化学物質（変化物だけでなく親物質も）に対して、届出段階で一律に生物蓄積性、人毒性及び生態毒性に関する知見を要求することの妥当性（＝後続試験の必要性）を検討することを目的とした。

2. 検討方法

2.1 分解度試験において残留した変化物の取扱い等に関する調査・検討

分解度試験で 1%以上残留した化学物質（親物質及び変化物）の後続試験の必要性について、分解性、生物蓄積性、人毒性及び生態毒性の各観点から検討した。

具体的には、平成 27 年度経済産業省委託事業¹⁾で得られた検討結果、経済産業省の協力を得て調査した新規化学物質の審査資料、化学物質の有害性評価手法に関する最新動向等を基に、経済産業省と協議の上、分解性の観点からの合理化として「変化物の取扱いに関する検討」及び「親物質の取扱いに関する検討」、生物蓄積性及び人毒性・生態毒性の各観点からの合理化として「後続試験の対象物質の絞り込みに関する検討」を実施した。

検討結果については 2.2 項の有識者による委員会において議論した。議論の中で挙げられた課題についてはさらに検討し、次の回の委員会において再度議論した。その結果得られた上記の要件に関する本委員会の合意事項を取りまとめ、本事業における結論とした。

2.2 有識者による委員会における検討

経済産業省及び本機構が事務局を務め、有識者 11 名（大学・研究機関：9 名、民間企業・業界団体：2 名）による委員会を 3 回開催し、2.1 項の検討結果について議論した。委員名簿を表 2-1、全 3 回の委員会の概要を表 2-2 に示す。

表 2-1 分解度試験において残留した変化物に関する検討委員会 委員名簿

氏名	所属
今泉 圭隆	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 主任研究員
木村 信忠	国立研究開発法人産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 生物資源情報基盤研究グループ 研究グループ長
○金原 和秀	静岡大学大学院 総合科学技術研究科工学専攻 化学バイオ工学コース 教授
小林 剛	横浜国立大学大学院 環境情報研究院 准教授
清 和成	北里大学 医療衛生学部 教授
高月 峰夫	早稲田大学 ナノ・ライフ創新研究機構 規範科学総合研究所 客員教授
仲井 俊司	一般社団法人日本化学工業協会 化学品管理部 部長
山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 第四室 室長
山本 裕史	国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 生態毒性研究室 室長
山本 雅也	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 主任研究官
吉田 浩介	ライオン株式会社 研究開発本部 環境・安全性評価センター 主任研究員

○：委員長

（敬称略、五十音順、平成 29 年 3 月時点）

表 2-2 分解度試験において残留した変化物に関する検討委員会 概要

委員会	開催日時・場所	内容
第 1 回	平成 28 年 10 月 25 日 13:00～15:30 経済産業省別館 1 階 104 各省庁共用会議室	1. 平成 27 年度経済産業省委託事業 ¹⁾ について 2. 本事業の実施内容及び検討結果について 3. 検討結果に関する議論
第 2 回	平成 29 年 1 月 12 日 14:00～16:40 経済産業省別館 1 階 108 各省庁共用会議室	1. 化審法における新規化学物質審査について 2. 第 1 回委員会で挙げられた課題及び課題に対する検討結果について 3. 分解性及び生物蓄積性に関する QSAR の予測精度の検証について 4. 検討結果に関する議論
第 3 回	平成 29 年 2 月 17 日 14:00～16:35 経済産業省別館 1 階 103・105 各省庁共用会議室	1. 第 2 回委員会で挙げられた課題及び課題に対する検討結果について 2. 検討結果に関する議論 3. 本委員会における結論

3. 検討内容及び結果

分解度試験で 1%以上残留した化学物質（親物質及び変化物）の後続試験の必要性を検討した結果について、2.2 項の委員会への提案内容（＝経済産業省と協議の上検討した結果）、提案根拠、委員会の議論において委員より出された主な意見、委員会における合意事項の順に、2.1 項に記す要件ごとに 3.1～3.4 項にまとめた。

3.1 分解性の観点による変化物の取扱いに関する検討

3.1.1 提案内容

次の要件に当たる変化物は、分解度試験において残留したものとは扱わない。

- (i) 分解度試験の結果良分解、又は分解性 QSAR で良分解性の予測結果となる変化物
- (ii) 分解度試験で BOD 曲線に上昇傾向が継続しており、分解傾向が認められる変化物
- (iii) 分解度試験で複数の変化物が生成している場合であって、最終的に収束が予想される変化物以外の物質

3.1.2 提案根拠

分解度試験の結果、変化物が検出された場合、原則変化物は残存するものとして取り扱うこととされている（良分解性と判定された物質を除き、後続試験の対象としている）。一方、化審法では、「変化物」は「自然的作用による化学的变化を生じにくいものに限る」（難分解性）と限定されているため²⁾、現行の運用が変化物を広く捉えている可能性がある。このため、変化物が検出されたとしても、良分解性と判定された（される）物質はもちろんのこと、分解途上にある良分解性相当の物質（既に難分解性と判定されている物質を除く）についても、変化物としては取り扱わないこととすることは可能と考えられた。3.1.1項で挙げた(i)～(iii)の3つの要件に関する具体的な提案根拠を(1)～(3)に記す。

(1) 分解度試験の結果良分解、又は分解性 QSAR で良分解性の予測結果となる変化物

分解度試験で生成した変化物が化審法の既存点検結果等で良分解性と判定済みの場合には、これまでも分解度試験において残留したものとは扱っていない。よって、変化物の分解度試験において良分解性相当の結果が得られた場合、同様に扱うことは可能と考えられた。

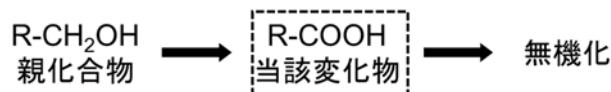
また、現在、独立行政法人製品評価技術基盤機構において、平成18年度以降に化審法において分解性の判定が行われた新規化学物質及び既存化学物質を対象に、分解性 QSAR [BIOWIN5 v.4.10 及び BIOWIN6 v.4.10（いずれも米国環境保護庁）、並びに CATABOL 301C v.02.08（ブルガリア Bourgas "Prof. Assen Zlatarov" 大学）] の予測精度の検証を行っている（平成29年3月時点では検討途中であるため検証結果は非公開）。その結果、課題はあるものの分解性 QSAR を新規化学物質の分解性評価に活用できる可能性があると考えられた。

(2) 分解度試験で BOD 曲線に上昇傾向が継続しており、分解傾向が認められる変化物

新規化学物質の化審法届出に用いられた分解度試験の報告書のうち、経済産業省の協力を得て変化物が生成した分解度試験の報告書を調査した結果、試験期間終了時において BOD 曲線に上昇傾向が認められ、親物質又は変化物が分解途上であると考えられる場合、かつ、機器分析の結果から変化物に何らかの分解傾向が認められる場合は、当該変化物を分解度試験において残留したものとは扱わないとすることは可能と考えられた。具体的に、以下の①～③に該当する変化物が考えられた。

① 分解途上の構造を有する

（例：アルキル鎖のβ酸化を受けた構造等）



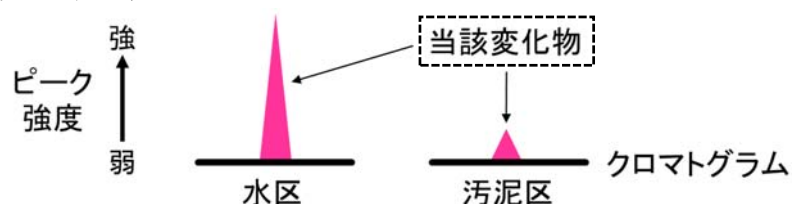
② 再現性が乏しい

(例：汚泥区の試験液 3 点間でアルキル鎖のβ酸化の程度がばらつき、アルキル鎖が長い物質が 1 点のみ検出された場合等)

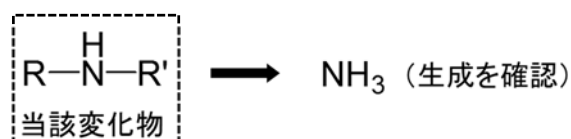
	試験液 [1]	試験液 [2]	試験液 [3]
検出された変化物	R-CH ₂ -COOH R-C ₃ H ₆ -COOH	R-CH ₂ -COOH R-C ₃ H ₆ -COOH	R-CH ₂ -COOH R-C ₃ H ₆ -COOH R-C₅H₁₀-COOH (当該変化物)

③ 物質収支から変化物の一部が分解していると考えられる

(例 1：水区と比較して汚泥区で明らかに減少した場合等、ただし汚泥への吸着による減少は除く)



(例 2：変化物が含窒素化合物であり、アンモニアの生成が確認された場合等)



(3) 分解度試験において複数の変化物が生成している場合であって、最終的に収束が予想される変化物以外の物質

(2)と同様に、新規化学物質の化審法届出に用いられた分解度試験の報告書のうち、経済産業省の協力の下、変化物が生成した分解度試験の報告書を調査した結果、複数の変化物が生成した場合であって、最終的に収束が予想されるもの以外の変化物については、当該変化物を分解度試験において残留したものとは扱わないとすることは可能と考えられた。具体的には、表 3 に示す実例が挙げられた。

表3 分解度試験において複数の変化物が生成している場合であって、最終的に収束が予想される変化物以外の物質の一例

	エステル化合物 (カルボン酸系)	エステル化合物 (りん酸系)	エポキシ化合物
被験物質	$R'-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-R'$	$\begin{array}{c} R \\ \\ O \\ \\ R-O-P-O-R \end{array}$	$\begin{array}{c} O \quad O \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ H_2C-C-R-C-CH_2 \\ \quad \\ H \quad H \end{array}$
変化物 A (当該変化物)	$R'-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$	$\begin{array}{c} O \\ \\ R-O-P-OH \\ \\ H \end{array}$	$\begin{array}{c} O \quad OH \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \\ H_2C-C-R-C-CH_2 \\ \quad \\ H \quad OH \end{array}$
変化物 B	$HO-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH$	$R-OH$	$\begin{array}{c} OH \quad OH \\ \quad \\ H_2C-C-R-C-CH_2 \\ \quad \\ OH \quad OH \end{array}$
BOD 分解度	平均 8% (8,8,7)	平均 0% (0,0,0)	平均 0% (-1,0,-1)
被験物質 分解度	平均 69% (68,67,71)	平均 82% (80,85,82)	平均 15% (13,15,17)

3.1.3 委員より出された主な意見

(1) 分解度試験の結果良分解、又は分解性 QSAR で良分解性の予測結果となる変化物

- 変化物がすでに化審法において良分解性と判定済みの場合には、分解度試験において残留したものとは扱わないことよい。
- OECD テストガイドライン 301F 等の試験データであっても、信頼性が高い試験結果であれば既知見として活用できる可能性があるのではないかと。
- 変化物の分解性に関する知見（OECD テストガイドライン 301F 等の試験データを含む）が得られたとしても、化審法において当該知見を用いて変化物の分解性の判定がなされていない場合には、専門家により個別判断すべきである。
- 分解性 QSAR は、現時点では難分解性物質を良分解性と予測するケースが多く、QSAR の適用範囲等の精査が必要である。
- 分解性 QSAR の予測精度の検証で使用した分解度試験の結果について、適切なデータであるか（微生物毒性の影響がないか等）精査したほうがよい。
- 予測値の運用基準、構造面からの予測の適用範囲の設定、水溶解度を考慮した予測方法、新規化学物質の試験データの追加による予測適用範囲の拡大等の検討が行われる予定とのことであり、予測精度の改善により、新規化学物質審査に活用されることが期待される。

(2) 分解度試験で BOD 曲線に上昇傾向が継続しており、分解傾向が認められる変化物

- BOD 曲線については、BOD 分解度 10～20%を推移するような緩やかな上昇ではなく、明確な上昇傾向が必要である。
- 変化物の分解性に関する補足情報（微生物毒性の影響を緩和するための被験物質濃度 30 mg/L の系や経時変化を確認するために追加培養した試験液の分析結果等）は、当該変化物が本要件に該当するか専門家が判断する上で有効である。
- 本要件については、専門家判断によるのではなく明確な判断要件にする必要はないか。また、複数の要件の組み合わせにより判断できないか。
- 本要件に該当するすべての変化物について、分解度試験において残留したものと扱わないとしてよいとはいいきれない。すなわち、案件ごとに専門家により判断せざるをえない。

(3) 分解度試験で複数の変化物が生成している場合であって、最終的に収束が予想される変化物以外の物質

- 上記(2)と同様に、本要件についても専門家判断によるのではなく明確な判断要件にする必要はないか。また、複数の要件の組み合わせにより判断できないか。
- 上記(2)と同様に、変化物の分解性に関する補足情報（微生物毒性の影響を緩和するための被験物質濃度 30 mg/L の系や経時変化を確認するために追加培養した試験液の分析結果等）は、当該変化物が本要件に該当するか専門家が判断する上で有効である。
- 変化物の生成速度が非常に遅い場合等には、当該変化物について後続試験を実施した方がよい場合もありうる。すなわち、案件ごとに専門家により判断せざるをえない。

(4) 全般的事項

- 3.1.1 項の提案内容では、「3つの要件に当たる変化物は分解度試験において残留したものとは扱わない」となっているが、専門家判断が必要となることを踏まえると、断定的な表現（下線部）は避けた方がよい。

3.1.4 委員会における合意事項

以下の要件に当たる変化物は、分解度試験において最終的に分解されるものとみなせる場合がある。

- (i) 化審法において判定がなされていないが、良分解性と考えられる既知見がある変化物
 - (ii) 分解度試験で BOD 曲線に上昇傾向が継続しており、下記の分解傾向が認められる変化物
 - ①分解途上の構造を有する
 - ②再現性が乏しい
 - ③物質収支から変化物の一部が分解している
 - (iii) 分解度試験で複数の変化物が生成している場合であって、最終的に収束が予想される変化物以外の物質
- (i)～(iii)については、事業者は変化物の分解を示唆する知見を提示した上で、相談案件に諮ることができる。

分解性 QSAR については、活用に向けて予測精度の向上及び予測適用物質の精査等を引き続き検討する。

(解説)

- ・ 分解性 QSAR を活用するためには更なる検討が必要と判断されたことから、要件(i)から除外した。
- ・ 分解度試験で生成した変化物がすでに良分解性と判定済みの場合には、現状でも後続試験対象とはなっていないことから、要件(ii)については分解性に関する判定がなされていない案件に限定した。
- ・ 要件(ii)については「分解傾向がみられる」ことが具体的にどのようなものであるか分かりにくいため、3.1.2(2)に示す①～③を記載した。
- ・ 要件(i)～(iii)はいずれも明確な判断要件として示すことは難しいため、相談案件として、案件ごとに専門家が判断することとする。よって、いずれの要件についても「分解度試験において最終的に分解されるものとみなせる場合がある」と、断定的な表現は避けた。

3.2 分解性の観点による親物質の取扱いに関する検討

3.2.1 提案内容

分解度試験において親物質が 70%超消失して変化物が残留した場合は、最終的に変化物に収束するものとして取り扱い、親物質は生物蓄積性以降の評価対象から除外する。

3.2.2 提案根拠

化審法審査では、分解度試験において BOD 分解度が平均 60%以上であり、変化物が不検出であった場合、親物質が一部残留しても判定基準に従って良分解性と判定される。一方、前述とほぼ同様の結果であっても、変化物が検出された場合、親物質と変化物の両方が後続試験対象となり、親物質の取扱いについて一貫性がない。

また、分解度試験は OECD テストガイドライン 301C に相当し、OECD の試験分類としては分解性のスクリーニング試験であり、易分解性の結果が得られた場合、その化学物質は環境中で速やかにかつ完全に生分解されると推定される³⁾。化学物質の分解性を直接評価する DOC 分解度を評価指標とした場合、培養 28 日後に 70%超であれば易分解性の基準を満たす³⁾。

以上を踏まえると、直接定量分析により親物質が 70%超消失した場合、親物質として環境中に長期間残留する懸念は低いとみなせると考えられた。

3.2.3 委員より出された主な意見

- 基本的に提案には賛成である。
- 良分解性の判定の考え方にも関連することだが、実際の環境中での挙動等を考えると、分解度試験で親物質が 70%超消失したとしても、残留した親物質について後続試験を全く実施しないこととすることについて慎重に考えるべきではないか。消失速度が遅く高毒性の親物質の場合には問題が生じる懸念がある。
- 親物質、変化物のどちらを後続試験対象とするかはケース・バイ・ケースではないか。
- 分解度試験で親物質が残留したとしても、良分解性と判定された場合は親物質の後続試験の実施を求められることはない。本提案は良分解性の判定に準じた形であることを踏まえると、化審法審査の制度的に親物質の後続試験の実施は必要ないとする。リスク評価の観点では環境排出量が重要である。親物質の環境残留性が高まってきた場合にリスク評価の段階で親物質の毒性評価等を行うスキームが

あるとのことであるが、そういったスキームを着実に実行することを規制当局には求めたい。

3.2.4 委員会における合意事項

分解度試験において親物質が平均 70%超消失して変化物が残留した場合は、最終的に変化物に収束するものとして取り扱う。なお、親物質が複数成分から構成される場合には、個々の成分ごとに判断する。

(解説)

- ・ 分解性の観点による要件であり後続試験に言及した記載は不要であるため、提案内容の「親物質は生物蓄積性以降の評価対象から除外する」を削除した。
- ・ 被験物質が混合物の場合の考え方を明確にするため、混合物に関する判断を記載した。

3.3 生物蓄積性の観点による後続試験の対象物質の絞り込みに関する検討

3.3.1 提案内容

- (i) 生物蓄積性 QSAR により、親物質、変化物の中から生物蓄積性の懸念が最も高いと考えられる物質を絞り込む
- (ii) 構造条件等を設けることで、親物質の濃縮度試験又は分配係数試験の結果から変化物の生物蓄積性を評価する
- (iii) 親物質の logPow が 2 未満の場合には、変化物の生物蓄積性を「高濃縮性ではない」と判定してよいこととする
ただし、次の条件に該当する物質については、適用範囲外とする
 - ・ トリフルオロメチル基及びテトラフルオロエチレン基を有する化合物
 - ・ ケイ酸エステル化合物、チオール化合物などの親物質よりも極性が低い変化物の生成が予想される化合物
 - ・ 第一種特定化学物質及び監視化学物質に類似な部分構造を持つ化合物
 - ・ 界面活性作用がある物質、分子量分布を有する混合物、有機金属化合物、純度の低い物質（HPLC 法を除く）及び無機化合物

3.3.2 提案根拠

分解生成物（＝変化物）の取扱いについては、平成 28 年 3 月の化審法施行状況検討会において、安全性の確保を前提に、事業者が直面する課題の実態等を把握しながら、検討することとされた⁴⁾。3 省合同審議会では、新規化学物質及び既存化学物質の審査を 40 年間にわたり実施してきた実績がある。また、審査の際に使用する QSAR 等の推計結果も 10 年間のデータが蓄積されている。一方、米国では変化物の特定は不要、欧州では製造・輸入総量 100 トン/年までは変化物の特定は求められていない。

上記の背景を踏まえ、変化物が生成した場合の生物蓄積性評価については、QSAR、カテゴリーアプローチ、既知見、有識者の知見等を活用すれば、親物質、変化物の中から濃縮度試験対象を絞り込むことは可能と考えられた。3.3.1 項で挙げた 3 つの要件に関する具体的な提案根拠を(1)～(3)に記す。

- (1) 生物蓄積性 QSAR により、親物質、変化物の中から生物蓄積性に関する懸念が最も高いと考えられる物質を絞り込む

現在、独立行政法人製品評価技術基盤機構において、平成 18 年度以降に化審法において分解性の判定が行われた新規化学物質及び既存化学物質を対象に、生物蓄積性 QSAR [BCFBAF v.3.01（米国環境保護庁）及び BCF base-line model v.02.09（ブルガリア Bourgas "Prof. Assen Zlatarov" 大学）] の予測精度の検証を行っている（平成 29 年 3 月時点では検討途中であるため検証結果は非公開）。その結果、低蓄積性と考えられる物質（BCF<1,000）に対しては、予測適用範囲、条件等を検討すれば、生物蓄積性 QSAR を新規化学物質の生物蓄積性評価に活用できる可能性があると考えられた。

- (2) 構造条件等を設けることで、親物質の濃縮度試験又は分配係数試験の結果から変化物の生物蓄積性を評価する

経済産業省の協力を得て、過去に生物蓄積性について評価した新規化学物質の中から、親物質と変化物の生物蓄積性（BCF 又は logPow）を比較できる物質を選定し、親物質と変化物の関係を調査した。下記の調査結果を踏まえると、構造条件等を設ければ、親物質の濃縮度試験又は分配係数試験の結果より変化物の生物蓄積性を評価できる可能性があると考えられた。

[調査対象]

平成 11 年度～平成 23 年度までの新規化学物質（679 物質）及び平成 11 年度以前の低分子量かつ単一物質の新規化学物質（703 物質）

：合計 1382 物質

このうち、BCF 同士、logPow 同士を比較できるデータを解析した。例えば、親物質が BCF、変化物が logPow のデータがある場合は、明らかに変化物のほ

うが蓄積性は低い、このようなケースは除外した。

[調査結果]

① BCF の比較（親物質と変化物で BCF が比較できるケース：42 物質）

- ・親物質の生物蓄積性が変化物より高い：7 物質
- ・変化物の生物蓄積性が親物質より高い：13 物質

具体事例：分子量が極端に減少（5 物質）

エステル加水分解（3 物質）

フッ素化合物（2 物質）

- ・判断ができない（BCF が分析定量下限未満の場合）：22 物質

② logPow の比較（親物質と変化物で logPow が比較できるケース：46 物質）

- ・親物質の生物蓄積性が変化物より高い：33 物質
- ・変化物の生物蓄積性が親物質より高い：10 物質

具体事例：アルコールからカルボン酸への変化（6 物質）

アルコールからケトンへの変化（1 物質）

チオール重合による変化（2 物質）

オキシランの開環による変化（1 物質）

- ・判断ができない（基準物質よりも溶出時間が早い場合）：3 物質

(3) 親物質の logPow が 2 未満の場合には、変化物の生物蓄積性を「高濃縮性ではない」と判定してよいこととする

経済産業省の協力を得て、過去に生物蓄積性について評価した新規化学物質の中から、親物質と変化物の logPow を比較できる物質を選定し、親物質と変化物の関係を調査した。下記の調査結果を踏まえると、適用除外範囲等を設ければ、親物質の分配係数試験の結果より変化物の生物蓄積性を評価できる可能性があると考えられた。

[調査対象]

平成 16 年度～平成 26 年 9 月までに届出された新規化学物質の中で、親物質と変化物の logPow が比較可能であったケース：74 物質

[調査結果]（図 3 参照）

- ・一般的に、親物質よりも変化物の方が極性は高い傾向にある。
- ・親物質が重合して変化物が生成する場合等は、変化物の方が極性は低くなることもある。
- ・多くの場合、親物質と変化物の logPow の差は±1.0 の範囲に収まっている。
- ・親物質の logPow が 2 未満の場合、変化物の logPow は全て 2.5 未満である。

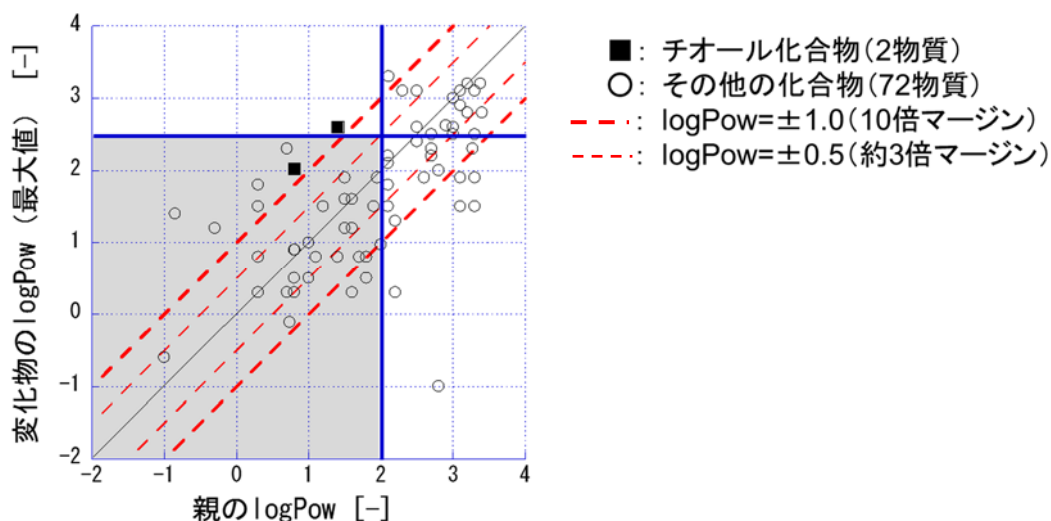


図3 親物質と変化物の logPow の関係

3.3.3 委員より出された主な意見

(1) 生物蓄積性 QSAR により親物質、変化物の中から最も懸念が高いと考えられる物質を絞り込む

- 生物蓄積性 QSAR の予測精度の検証は、高濃縮性の実測データが少ないため、検証が十分とは言えない。
- 生物蓄積性 QSAR の予測精度の検証で使用した濃縮度試験の結果について、水溶解度の値等も含め適切なデータであるか精査したほうがよい。
- 予測精度が良いと考えられる物質群について検討すること及び高濃縮性の物質に対して予測が外れた理由を検証し、より予測精度が向上する評価方法を検討することにより、新規化学物質の審査に活用されることが期待される。

(2) 構造条件等を設けることで、親物質の濃縮度試験又は分配係数試験の結果から変化物の生物蓄積性を評価する

- 構造条件等について一律に要件を定めることは難しいが、親物質の濃縮度試験又は分配係数試験の結果から変化物の生物蓄積性を評価可能か、案件ごとに専門家が判断することは可能と考える。

(3) 親物質の logPow が 2 未満の場合には、変化物の生物蓄積性を「高濃縮性ではない」と判定してよいこととする

- 本提案は安全サイドに立った提案であり、運用として十分使える可能性がある。引き続き検討してもらいたい。

3.3.4 委員会における合意事項

親物質の logPow が 2 未満の場合には、変化物の生物蓄積性を「高濃縮性ではない」と判定することの提案は、運用として十分使える可能性がある。適用除外範囲を含め妥当性について引き続き検討する。

生物蓄積性 QSAR については、活用に向けて予測精度の向上及び予測適用物質の精査等を引き続き検討する。

(解説)

- ・ 生物蓄積性 QSAR を活用するためには更なる検討が必要と判断されたことから、生物蓄積性 QSAR を用いた提案は除外した。
- ・ 案件ごとに全て専門家判断とすることは現実的には難しいため、親物質の濃縮度試験又は分配係数試験の結果から変化物の蓄積性を評価する提案は除外した。

3.4 人毒性・生態毒性の観点による後続試験の対象物質の絞り込みに関する検討

3.4.1 提案内容

構造的観点より、親物質、変化物の中から人毒性・生態毒性の懸念が最も高いと考えられる物質を絞り込む。

なお、本要件に関連して、2.2 項の第 3 回委員会において、一般社団法人日本化学工業協会より、変化物の毒性評価を効率的に実施することを目的とした、化審法における毒性予測手法 (QSAR 及びカテゴリーアプローチ) の活用に向けた提案がなされた (参考資料参照)。本提案は参考意見として取り扱った。

3.4.2 提案根拠

分解生成物（＝変化物）の取り扱いについては、平成 28 年 3 月の化審法施行状況検討会において、安全性の確保を前提に、事業者が直面する課題の実態等を把握しながら、検討することとされた⁴⁾。現在、日本国内の新規化学物質の人毒性及び生態毒性の判定及びスクリーニング評価の有害性クラス分けは、親物質及び変化物の後続試験結果の中から有害性クラスが最も高いものを採用して実施されている。3 省合同審議会では、新規化学物質及び既存化学物質の審査を 40 年間にわたり実施してきた実績がある。また、審査の際に使用する QSAR 等の推計結果も 10 年間のデータが蓄積されている。一方、米国では変化物の特定は不要、欧州では製造・輸入総量 100 トン/年までは変化物の特定は求められていない。

上記の背景を踏まえ、変化物が生成した場合の人毒性試験及び生態毒性試験については、QSAR、カテゴリーアプローチ、既知見、有識者の知見等を活用することにより、親物質、変化物の中から人毒性試験及び生態毒性試験の対象を絞り込むことができる可能性があると考えられた。3.4.1 項で挙げた要件に関する具体的な提案根拠を以下に記す。

経済産業省の協力を得て、過去に人毒性及び生態毒性について評価した新規化学物質の中から、親物質と変化物の人毒性及び生態毒性を比較できる物質を選定し、親物質と変化物の関係を調査した。下記の 2 つの調査結果を踏まえると、構造的観点より、親物質、変化物の中から人毒性試験及び生態毒性試験の対象を絞り込むことは可能と考えられた。

①調査 I

[調査対象]

平成 23 年 4 月～27 年 7 月に判定された通常届出の新規化学物質(308 物質)
のうち、親物質と変化物の毒性が比較できるケース：74 物質

[調査結果]

(a) 人毒性

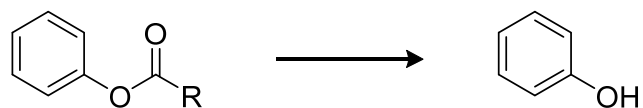
- ・親物質と変化物の有害性クラスが同一：54 物質
- ・親物質より変化物の有害性クラスの方が低い：6 物質
- ・親物質より変化物の有害性クラスの方が高い：14 物質

(b) 生態毒性

- ・親物質と変化物の有害性クラスが同一：45 物質
- ・親物質より変化物の有害性クラスの方が低い：21 物質
- ・親物質より変化物の有害性クラスの方が高い：8 物質

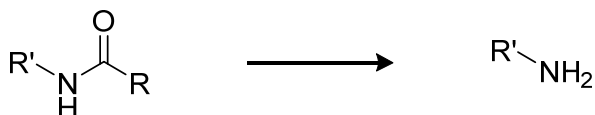
親物質よりも変化物の有害性クラスの方が高いケースは人毒性で約 19%、生態毒性で約 11%であった。懸念が高いと考えられる構造的要素として次のような事例が考えられた。

(人毒性)



⇒フェノール骨格を有する物質は毒性が強い可能性がある

(生態毒性)



⇒アミン骨格を有する物質は毒性が強い可能性がある

②調査 II

[調査対象]

平成 16 年 4 月以降に判定した通常新規化学物質で親物質と変化物の構造が類似のもの

[調査結果]

(a) 人毒性

- ・脱ハロゲンにより変化物が生成したもの：2 物質

いずれも含ハロゲン化合物の方が、毒性が強い結果であった。

(2 物質の事例：トリフルオロメチル基からカルボン酸への変化、ヨード基からの脱ヨウ素)

(b) 生態毒性

- ・脱ハロゲンにより変化物が生成したもの：2 物質

いずれも含ハロゲン化合物の方が、毒性が強い結果であった。

- ・親物質及び変化物がアルコール、ケトン（アルデヒド）、カルボン酸のいずれかの関係にあるもの：5 物質

アルデヒドの毒性が最も強く、次いで、アルコールの毒性が強い結果であった。

- ・エステルの加水分解により変化物が生成したもの：10 物質

6 物質については、カルボン酸及びアルコールよりもエステルの方が毒性が強い結果であった。エステルの方が毒性が低い事例として、含フッ素化合物（2 物質）、芳香族アミン（1 物質）、2-エチルヘキシルエステル（1 物質）が挙げられた。

3.4.3 委員より出された主な意見

- 合理的に毒性が一番強いと予測できる場合には、毒性が一番強いものに特化して試験を実施するような考え方を導入してはどうか。
- 一番毒性が強いと考えられる物質をどのように絞り込むかという視点が決まっていない。
- 合理化を検討する上で、毒性に関する QSAR やカテゴリーアプローチ等の予測手法を活用すべきであるが、そのためには予測結果の信頼性を保証する要件をまとめたガイダンスを作成する必要がある。
- 3.4.2 項の調査 I で提示された 74 物質に関する QSAR の検証結果や医薬品不純物に関する QSAR の活用状況等を踏まえると Ames 試験については QSAR を活用できる可能性はあるが、染色体異常試験や反復投与毒性試験について QSAR で予測することは難しい。
- 内挿でのカテゴリーアプローチによる毒性予測をする上で、用いる類似物質の試験データの信頼性が非常に重要である。
- 3.4.2 項の調査 I 及び調査 II の結果はあくまで事例であって、これらの事例に当てはまる別の物質（特に新規化学物質）でも同様な傾向が得られるとは言いきれない。今回の調査結果を一般論として取り扱うことは難しく、個別に議論する必要がある。
- QSAR やカテゴリーアプローチの活用を含め、人毒性及び生態毒性に関する具体的な合理化案については、その分野の専門家が多い場で議論する必要がある。

3.4.4 委員会における合意事項

厚生労働省及び環境省に以下の提案をする。

- ・ 親化合物と変化物の構造によっては、専門家判断により試験対象を絞り込むことができる可能性があるため、親化合物や変化物の毒性を比較できる科学的根拠を提示した上で、相談案件に諮ってもよいこととする。

(解説)

- ・ 人毒性及び生態毒性については厚生労働省及び環境省の所管であるため、本事業としては 2 省への提案とする。
- ・ 上記要件は明確な判断要件として示すことが難しいため、相談案件として案件ごとに専門家が判断することを提案することとする。

4. 結 論

本事業では、分解度試験で 1%以上残留した化学物質（親物質及び変化物）の後続試験の必要性について、分解性、生物蓄積性、人毒性及び生態毒性の各観点から有識者による委員会において議論した。その結果得られた当該委員会の合意事項を取りまとめ、本事業における結論とした。要件ごとの結論を(1)～(4)に記す。

(1) 分解性の観点①：後続試験対象外と判断できる変化物の要件

以下の要件に当たる変化物は分解度試験において最終的に分解されるものとみなせる場合がある。

- (i) 化審法において判定がなされていないが、良分解性と考えられる既知見がある変化物
- (ii) 分解度試験で BOD 曲線に上昇傾向が継続しており、下記の分解傾向が認められる変化物
 - ①分解途上の構造を有する
 - ②再現性が乏しい
 - ③物質収支から変化物の一部が分解している
- (iii) 分解度試験で複数の変化物が生成している場合であって、最終的に収束が予想される変化物以外の物質

(i)～(iii)については、事業者は変化物の分解を示唆する知見を提示した上で、相談案件に諮ることができる。

分解性 QSAR については、活用に向けて予測精度の向上及び予測適用物質の精査等を引き続き検討する。

(2) 分解性の観点②：親物質が最終的に変化物に収束するものと判断できる要件

分解度試験において親物質が平均 70%超消失して変化物が残留した場合は、最終的に変化物に収束するものとして取り扱う。なお、親物質が複数成分から構成される場合には、個々の成分ごとに判断する。

(3) 生物蓄積性の観点：親物質又は変化物の中から後続試験対象を絞り込むことができる要件

親物質の logPow が 2 未満の場合には、変化物の生物蓄積性を「高濃縮性ではない」と判定することの提案は、運用として十分使える可能性がある。適用除外範囲を含め妥当性について引き続き検討する。

生物蓄積性 QSAR については、活用に向けて予測精度の向上及び予測適用物質の精査

等を引き続き検討する。

- (4) 人毒性・生態毒性の観点：親物質又は変化物の中から後続試験対象を絞り込むことができる可能性がある要件

厚生労働省及び環境省に以下の提案をする。

- ・親化合物と変化物の構造によっては、専門家判断により試験対象を絞り込むことができる可能性があるため、親化合物や変化物の毒性を比較できる科学的根拠を提示した上で、相談案件に諮ってもよいこととする。

5. 別添資料

参考資料 毒性予測手法の化審法への活用に向けた提案（分解生成物の効率的評価）

引用文献

- 1) 一般財団法人化学物質評価研究機構（2016）平成 27 年度経済産業省委託事業化学物質安全対策（化学物質の評価手法に関する調査・検討）
- 2) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和 48 年 10 月 16 日法律第 117 号）
- 3) Organization for Economic Cooperation and Development. (2006) OECD guidelines for testing of chemicals, revised introduction to the OECD guidelines for testing of chemicals, section 3. Paris, France.
- 4) 化審法施行状況検討会（2016）化審法施行状況検討会報告書



平成28年度 第3回 分解度試験の残留変化物に関する検討委員会

毒性予測手法の 化審法への活用に向けた提案 (分解生成物の効率的評価)

2017年2月17日
一般社団法人
日本化学工業協会

1

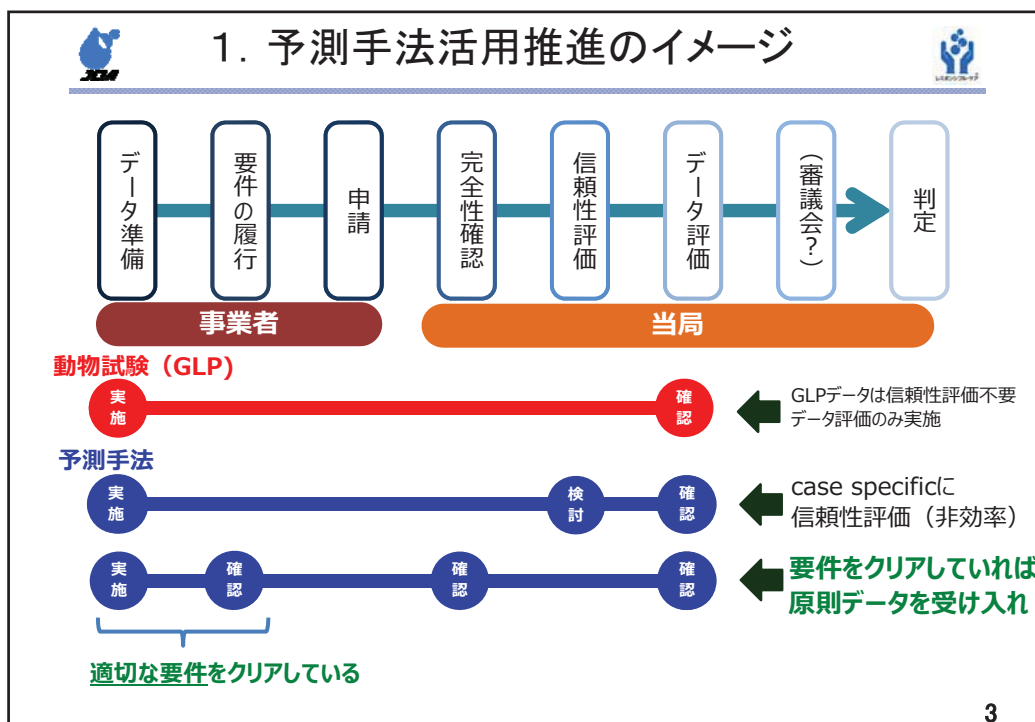


報告内容



1. はじめに
2. 国際動向
3. 分解生成物の毒性評価の具体事例
 - 1) カテゴリーアプローチ
信頼性保証要件
具体事例
 - 2) QSAR
信頼性保証要件
具体事例
 - 3) 日化協からの提案

2



1. 予測手法活用イメージ(分解生成物)

毒性予測

	親化合物	分解生成物 1	分解生成物 2	分解生成物 3
試験1	強 (予測: 5)	強 (予測: 6)	中 (予測: 20)	弱 (予測: 200)
試験2	中 (予測: 30)	強 (予測: 8)	中 (予測: 50)	弱 (予測: 200)
試験3	弱 (予測: 100)	中 (予測: 20)	中 (予測: 50)	弱 (予測: 200)

(数値は予測毒性値)

要件を満たす毒性予測結果を適用(主に既存化学物質)

↓

試験による評価

	親化合物	分解生成物 1	分解生成物 2	分解生成物 3
試験1	試験実施 (10)	類推 (≥10)	類推 (≥10)	類推 (≥10)
試験2	類推 (≥7)	試験実施 (7)	類推 (≥7)	類推 (≥7)
試験3	類推 (≥30)	試験実施 (30)	類推 (≥30)	類推 (≥30)

(数値は実測毒性値)

予測結果から試験実施対象を絞り込む(主に新規化学物質)

1物質あたりの毒性試験費用:1340~1800万円 (生態毒性:360~540万円、ヒト健康:980~1260万円)

4

1. 適切な要件を明文化したガイダンスがあれば

- ・事業者:
ガイダンスに沿ったデータ創出(予測)を実施
- ・当局
申請データが要件をクリアしていれば被審査
化学物質の安全性評価に供する



信頼性を保証する要件をまとめ、ガイダンス作成へ



分解生成物を効率的に毒性評価(新規/既存)

本日はこの要件案と具体事例を紹介

5



報告内容



1. はじめに
2. 国際動向
3. 分解生成物の毒性評価の具体事例
 - 1) カテゴリーアプローチ
信頼性保証要件
具体事例
 - 2) QSAR
信頼性保証要件
具体事例
 - 3) 日化協からの提案

6

2. 海外での予測手法活用の進み具合

	EU (REACH)	米国 (TSCA)	日本 (化審法)
予測手法活用状況	活用を要求	活用	限定的 審査の参考情報 としてのみ活用
活用機会	化学物質登録 [新規/既存]	新規化学物質 (製造前届出)	既存化学物質 新規化学物質
導入時期	2008年～	1980年代～	?
実施者	事業者(登録者)	当局	当局
物質数	約8400物質～	年間約1200件	[約7700物質(既存)]
備考	2015年の登録済み 物質	試験は生態10%, 哺乳 動物急性15-20%のみ (既存化学物質の評 価も加速化)	評価済(既存) 生態266, ヒト健康144物質* 抜本的対策が要

<出典> * 環境省,他. (2015).平成27年度スクリーニング評価の進め方及び評価結果

7

2. 予測手法の信頼性評価(欧州)

1) Read-Across Assessment Framework (RAAF)

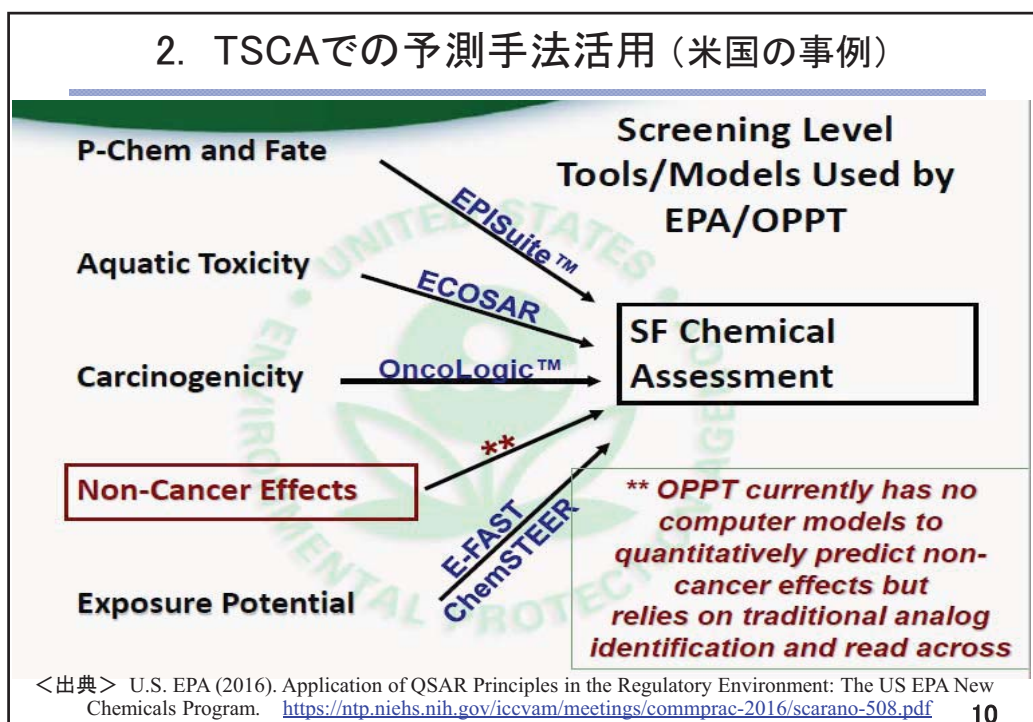
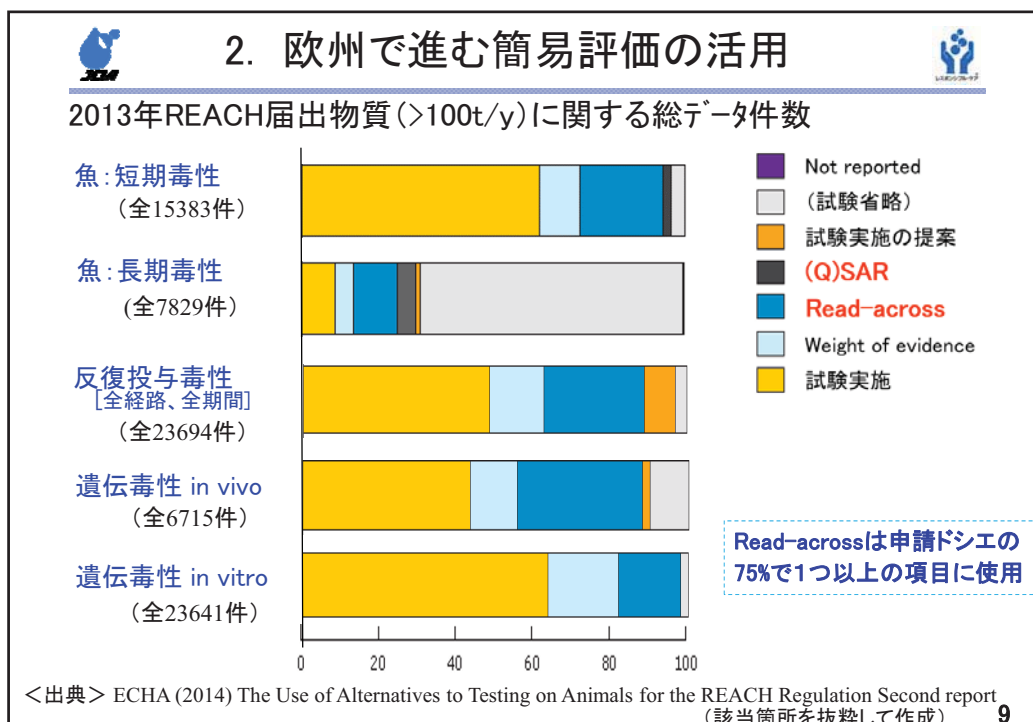
- ・ アナログアプローチ または カテゴリーアプローチ のガイダンス
- ・ シナリオ毎(同一物質/類似物質)に、考慮すべき項目を明確化

2) 信頼性を高める一般的条件

- ・ 評価対象が明確
- ・ 代謝経路、体内への取り込み、生物学的な反応性
- ・ 評価手順の透明性、 など

<出典> ・ ECHA. (2015). Read-Across Assessment Framework (RAAF)
 ・ Ball, N., et al.. (2016). Toward Good Read-Across Practice (GRAP) guidance. ALTEX. 33(2): 149-66
 ・ Schultz, T. W. et al. (2015). Regul Toxicol Pharmacol 72, 586-601.

8



2. 毒性メカニズムをどのように分類するか(米国の事例)

TSCA (有害物質規制法)

化学物質の毒性学的な特徴から56のカテゴリーに分類

これまでの経験から、同一のカテゴリー内にある物質では、
「有害性の懸念の程度」に大きな差はない

カテゴリー	健康	環境	カテゴリー	健康	環境
Acid Chlorides		○	Benzotriazoles		○
Acid Dyes and Amphoteric Dyes		○	Benzotriazole-hindered phenols	○	○
Acrylamides	○	○	Boron Compounds	○	○
Acrylates/Methacrylates	○	○	Cationic Dyes		○
Aldehydes		○	Cationic (quaternary ammonium) surfactants		○
Aliphatic Amines		○	Cobalt		○
Alkoxysilanes	○	○	Diazoniums		○
Aminobenzothiazole Azo Dyes	○	○	Dichlorobenzidine-based Pigments	○	○
Anhydrides, Carboxylic Acid	○		Dithiocarbamates		○
Anilines		○	Epoxides	○	○
Dianilines	○	○	Esters		○
Anionic Surfactants		○	Ethylene Glycol Ethers	○	
Azides		○	他 (全 56カテゴリー)		

<出典> U. S. EPA (2010) TSCA New Chemicals Program (NCP) Chemical Categories

https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-10/documents/nep_chemical_categories_august_2010_version_0.pdf 11



報告内容



1. はじめに

2. 国際動向

3. 分解生成物の毒性評価の具体事例

1) カテゴリーアプローチ

信頼性保証要件

具体事例

2) QSAR

信頼性保証要件

具体事例

3) 日化協からの提案

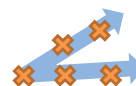


3-1) 要件(1) カテゴリーアプローチ (案)



1) 予測手法について:

- ・内挿でのカテゴリーアプローチを利用でき、
毒性発現に一定の傾向が確認できる



2) 比較対照に用いる物質について:

- ・類似性が明確であり(構造、物化性、反応性、共通変化物)
毒性メカニズムが共通と推測できる
- ・信頼性の高いデータが存在

以上は概念として提示

<参考>

ECHA (2016) Practical Guide: How to use alternatives to animal testing

13



3-1) 類似性の考え方(例)



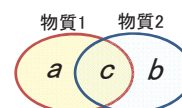
・構造、物化性、反応性、共通変化物、毒性発現メカニズム

例1) 構造類似性 :

- ・基本骨格が同じで一部分が変化、異性体の関係、など
(生物蓄積性の類推判定での条件)

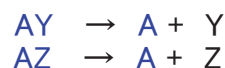
- ・類似性指標 (Tanimoto係数が0.7以上、など)

$$\frac{Nc}{Na + Nb - Nc}$$



例2) 代謝経路の類似性 :

予想される分解生成物が共通



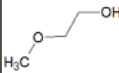
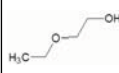
例3) メカニズムの類似性:

生態毒性 ECOSARクラス分類が同じ

クラス数: 118 → 毒性発現メカニズムも同様

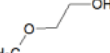
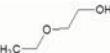
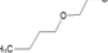
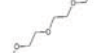
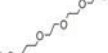
14

3-1) 評価事例1

CAS No.		109-86-4	110-80-5	111-76-2	112-35-6	112-50-5	143-22-6
物質名		2-メトキシエタノール	2-エトキシエタノール	2-ブトキシエタノール	TEGME	TEGEE	TEGBE
構造式							
実験値	環境省データ	>93.2 mg/L	>96.2 mg/L	>100 mg/L	-	-	>100 mg/L
藻類毒性EC50	Non-GLP				>500 mg/L		
予測値	Read-across				>100 mg/L	>100 mg/L	
藻類EC50	QSAR (ECOSAR, Neutral Organics)	>100 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L
毒性メカニズム分類	ECOSAR分類	Neutral Organics	Neutral Organics	Neutral Organics	Neutral Organics	Neutral Organics	- Neutral Organics - Surfactants-Nonionic

15

3-1) 評価事例1

CAS No.		109-86-4	110-80-5	111-76-2	112-35-6	112-50-5	143-22-6
物質名		2-メトキシエタノール	2-エトキシエタノール	2-ブトキシエタノール	TEGME	TEGEE	TEGEBE
構造式							
実験値	環境省データ	>93.2 mg/L	>96.2 mg/L	>100 mg/L	-	-	>100 mg/L
	藻類毒性EC50	Non-GLP			>500 mg/L		
	予測値	Read-across				>100 mg/L	>100 mg/L

要件(1)の確認:

- 1) ・内挿でのカテゴリーアプローチ ①
・毒性発現に一定の傾向 ②
- 2) ・類似性が明確 ③
・信頼性の高いデータを利用 ④



→ 要件(1)を満たす → 予測結果の信頼性は高いと判断できる

16



3-1) 評価事例2



信頼性の高いデータのカテゴリーアプローチでの活用検討

環境省 化学物質の生態影響試験データ (平成28年3月版)

全591物質 (異性体混合物、互変異体 無機化合物、4級アンモニウム塩は除外)

OECD QSAR Toolbox の生態毒性に関する毒性プロファイラを適用し、
「ECOSARのカテゴリー」の物質の分布を確認

17



3-1) 評価事例2



Aquatic toxicity classification by ECOSAR

#	Category	Count	%
73	Neutral Organics	170	28.8
79	Phenols	40	6.8
34	Anilines (Unhindered)	36	6.1
77	Not Related to an Existing ECOSAR Class	33	5.6
16	Aliphatic Amines	30	5.1
46	Esters	26	4.4
23	Amides	14	2.4
88	Surfactants-Anionic	11	1.9
97	Vinyl/Allyl Halides	11	1.9
80	Phenols, Poly	10	1.7
83	Polynitrobenzenes	9	1.5
13	Aldehydes (Mono)	8	1.4
63	Hydrazines	8	1.4
94	Vinyl/Allyl Alcohols	8	1.4
50	Esters+Esters (phosphate)	7	1.2
91	Thiols and Mercaptans	7	1.2
99	Vinyl/Allyl Ketones	7	1.2
9	Acrylamides	6	1.0
33	Anilines (Hindered)	6	1.0
36	Benzyl Alcohols	6	1.0
72	Methacrylates	6	1.0
10	Acrylates	5	0.9
67	Imides	5	0.9

要件(1)の観点: 信頼性の高い試験データ(環境省データ)には、複数の物質から構成される「ECOSARカテゴリー」が存在する

18



3-1) 評価事例2



Hindered-Phenol類の試験データを抽出

「環境省 化学物質の生態影響試験データ」より

Number	Analog1	Analog2	Analog3	Analog4	Analog5
CAS	576-26-1	2219-82-1	1879-09-0	128-37-0	4130-42-1
NAME	2,6-dimethylphenol;2,6-xyleneol;dimethylphenol, 2,6-;	dimethylphenol, 2-(1,1-dimethylethyl)-6-methyl-;2-tert-butyl-6-methylphenol;6-tert-	6-tert-butyl-2,4-dimethylphenol;phenol, 2-(1,1-dimethylethyl)-4,6-dimethyl-;2-tert-	2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol;2,6-di(tert)butyl-4-methylphenol (bth)-2,6-	2,6-di-t-butyl-4-ethylphenol;phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-ethyl-;2,6-di-tert-
SMILES					
Molecular formula	C8H10O	C11H16O	C12H18O	C15H24O	C16H26O
log Kow	2.61	3.97	4.52	5.03	5.52
Molecular weight	122.164	164.244	178.271	220.35	234.377
Daphnia 48h-EC50 (mg/L)	11	5.3	2.9	0.84	>0.47
Fish 96h-LC50 (mg/L)	15	4.3	2.5	1.1	0.59
Algae 72h-EC50 (mg/L)	45, 48	6.3	7.1	>7	>0.24, >0.52

要件(1)の確認: (評価物質は未定ながらこれらの類似構造物質を想定)

1) ・毒性発現に一定の傾向 (→ 内挿で評価)

2) ・類似性が明確、信頼性の高いデータを利用

→ 要件(1)を満たすカテゴリーアプローチが実施できる可能性が高い

19

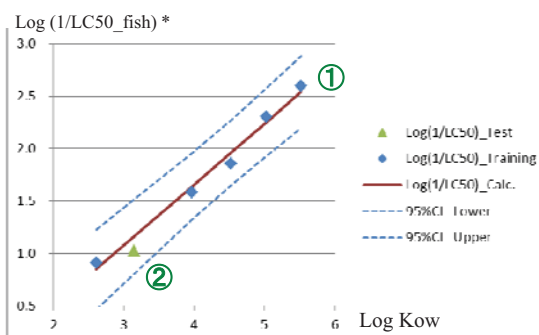


3-1) 評価事例2



Hindered-Phenol類

(外部データで検証)



要件(1)の追加確認:

・毒性発現に一定の傾向 ①

→ 要件(1)を満たす

・この傾向分析は外部データも適合 ②

→ 予測結果の信頼性は高いと判断できる

Number	Target
CAS	527-60-6
NAME	2,4,6-trimethylphenol;trimethylphenol, 2,4,6-;phenol, 2,4,6-trimethyl-;2,4,6-trimethyl-phenol;2,3,6-trimethyl-phenol;mesitol;phenol, 2,4,6-trimethyl-
SMILES	
Molecular formula	C9H12O
log Kow	3.15
Molecular weight	136.18
Fish 96h-LC50 (mg/L)	13
Year	1997
Database name	Aquatic OASIS
Reference source	Environmental Toxicology and Chemistry, Vol. 16, No. 5, pp. 948-967.
Test organisms (species)	Pimephales promelas

「OECD QSAR Toolboxデータ」より 20

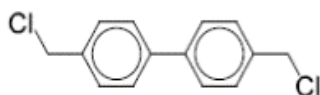


3-1) 評価事例3



モデルケース

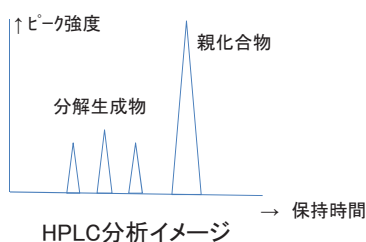
(公開データ*を用い、生態毒性を効率的に評価する手順について検討)



4,4'-Bis(chloromethyl)-1,1'-biphenyl

分解度試験:

3つの分解生成物を確認



4物質が毒性評価の対象

(評価実施が難しいケース)

評価対象の絞込みはできないか?

＜出典＞ * NITE 化審法データベース: 4, 4'-ビス(クロロメチル)ビフェニル (CAS番号 1667-10-3)
実際には生態毒性試験データは存在するが、分解生成物評価のモデルケースとして記載
【OECD(2016) IATAのCase Studiesとして分解生成物のBioaccumulation Potentialを評価】

21



3-1) 評価事例3



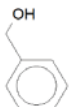
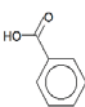
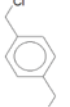
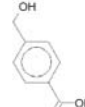
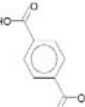
	親化合物	分解生成物 1	分解生成物 2	分解生成物 3
CAS No.	1667-10-3	-	-	787-70-2
構造式				

4物質では直接的に類推できない → 同一の部分構造変化の情報は?
(カテゴリーアプローチ)

CAS No.	100-44-7	100-51-6	65-85-0	623-25-6	589-29-7	3006-96-0	100-21-0
物質名	ベンジルクロリド	ベンジルアルコール	安息香酸	キシリレンジクロライド	キシリレングリコール	4-ヒドロキシメチル安息香酸	テレフタル酸
構造式							

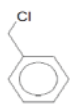
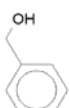
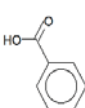
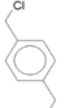
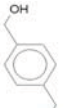
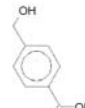
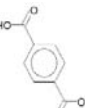
22

3-1) 評価事例3

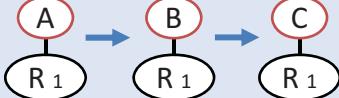
CAS No.	100-44-7	100-51-6	65-85-0	623-25-6	589-29-7	3006-96-0	100-21-0
物質名	ベンジルクロリド	ベンジルアルコール	安息香酸	キシリレンジクロライド	キシリレングリコール	4-ヒドロキシメチル安息香酸	テレフタル酸
構造式							
実験値	環境省データ	>100 mg/L					>19 mg/L
魚LC50	OECD HPV, 生態リスク初期評価	1.9 mg/L	44.6 mg/L				
	Non-GLP	4 mg/L	47.3 mg/L	0.048 mg/L			
予測値	QSAR (KATE)	1.6 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L	1.2 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L
魚LC50	QSAR (ECOSAR)	0.40 mg/L	>100 mg/L	計算不可	0.45 mg/L	>100 mg/L	>100 mg/L
毒性メカニズム分類	ECOSAR 分類	Benzyl Halides	Benzyl Alcohols	Not Related to an Existing ECOSAR Class	Benzyl Halides	Benzyl Alcohols	Not Related to an Existing ECOSAR Class

23

3-1) 評価事例3

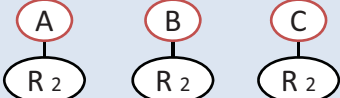
CAS No.	100-44-7	100-51-6	65-85-0	623-25-6	589-29-7	3006-96-0	100-21-0
物質名	ベンジルクロリド	ベンジルアルコール	安息香酸	キシリレンジクロライド	キシリレングリコール	4-ヒドロキシメチル安息香酸	テレフタル酸
構造式							
実験値	環境省データ	>100 mg/L					>19 mg/L
魚LC50	OECD HPV	1.9 mg/L	44.6 mg/L				

A → B → C



評価物質と一連の分解生成物

A B C



類似物質(分解生成物の比較対照)

・ [要件(1)は満たしていないが…]

塩化ベンジル基を持つ親物質が最も毒性が強いと推測可能

→ 分解生成物の影響予測は可能

(類似物質の毒性変化、QSAR、毒性メカニズム、化学反応性から総合的に判断)

24



3-2) 要件(2) QSAR (案)



- 1) 予測手法について:
 - ・ 妥当性検証済みのQSARモデルを利用
- 2) 評価物質について:
 - ・ モデルの適用範囲内
(物性パラメータ、構造フラグメント、代謝/変化物)
- 3) 推奨事項:
 - ・ 複数のQSARモデルを利用
 - ・ トレーニングセット内の物質との類似性の確認
 - ・ 実測値と予測値の一致度を独自に外部検証

以上は概念として提示

例) 生態毒性モデル: ECOSAR, KATE など

<参考> ECHA (2016) Practical guide, How to use and report (Q)SARs

25



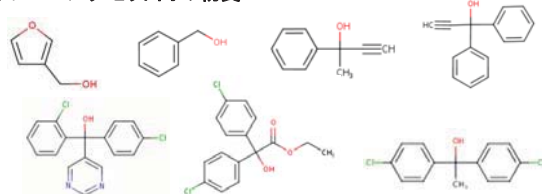
3-2) 評価事例4



ECOSAR 魚急性毒性モデル: Benzyl Alcohols

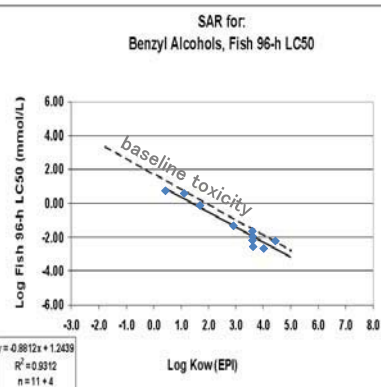
CAS No.	Chemical Name	M.W.	log Kow (CLogP)	log Kow (EPI)	log Kow (M)	Fish 96-h LC50 (mg/L)
4412-91-3	3-Furanmethanol	98	0.31	0.45	0.3	508
100-51-6	Benzenemethanol	108	1.1	1.1	1.1	460
127-66-2	2-Phenyl-3-butyn-2-ol	146	1.9	1.7		113
3923-52-2	1,1-Diphenyl-2-propyn-1-ol	208	2.0	2.9		11.1
60168-88-9	Fenatamol	331	2.9	3.6	3.6	3.1
60168-88-9	Fenatamol	331	2.9	3.6	3.6	2.1
60168-88-9	Fenatamol	331	2.9	3.6	3.6	4.1
60168-88-9	Fenatamol	331	2.9	3.6	3.6	5.7
60168-88-9	Fenatamol	331	2.9	3.6	3.6	0.9
510-15-6	Chlorobenzilate	325	4.4	4	4.74	0.67
80-06-8	Chlorfenethol	267	4.3	4.5		1.39
	Kow Limit		5	5		

トレーニングセット内の物質



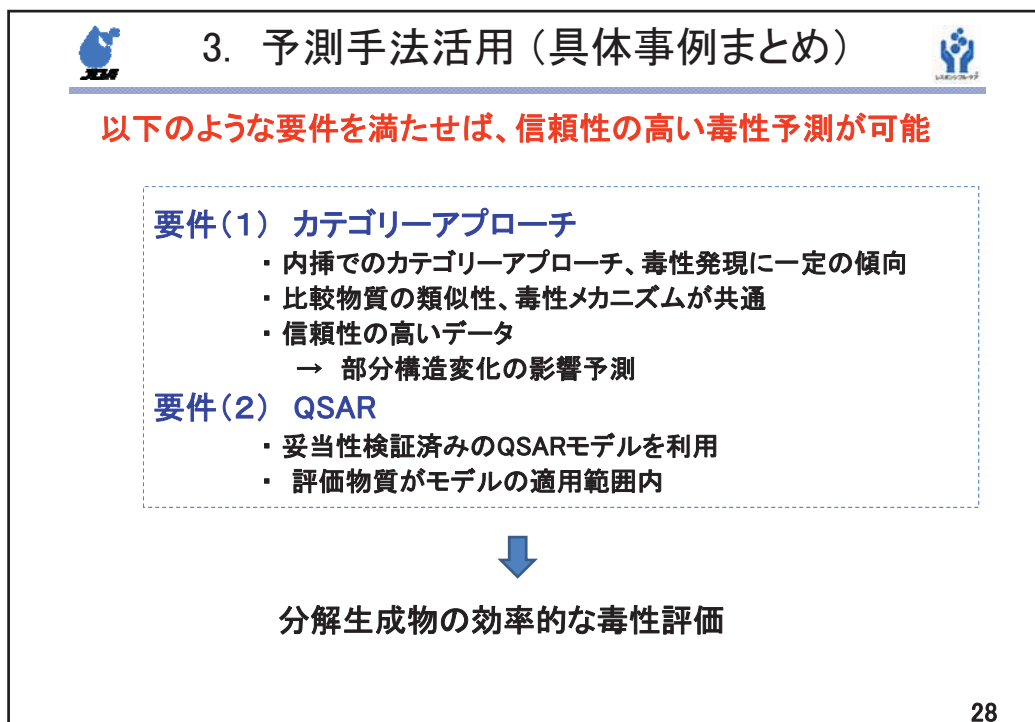
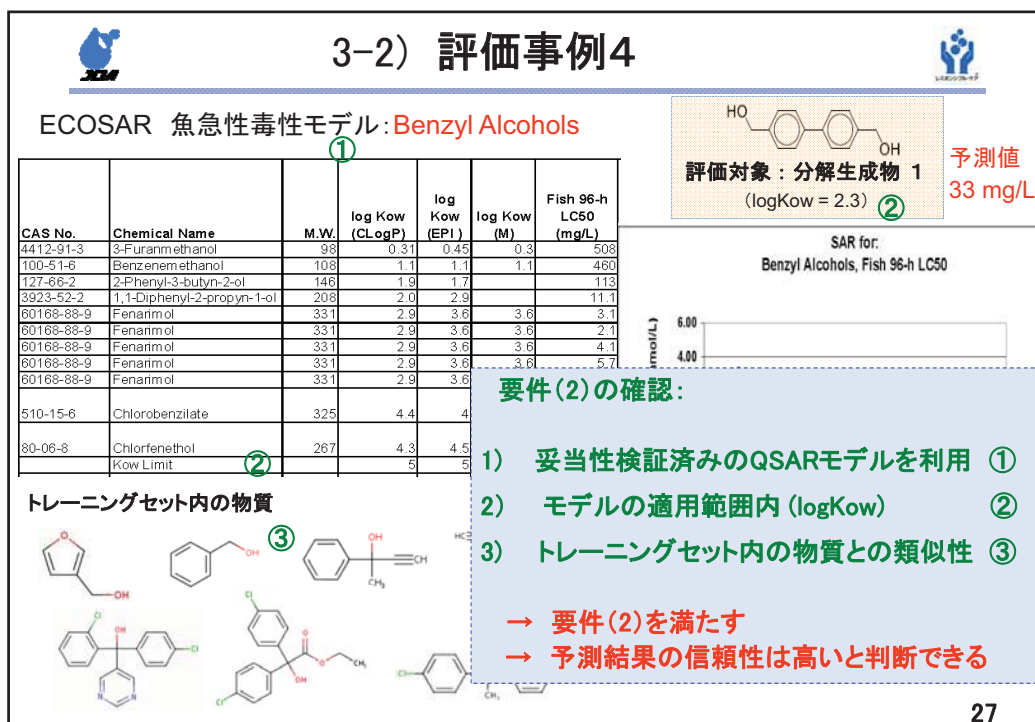
評価対象: 分解生成物 1
(logKow = 2.3)

予測値
33 mg/L



<出典> U.S. EPA (2012). ECOSAR v1.11,
QSAR Class Definition document,
Benzyl Alcohols

26





3-3). 日化協からの提案



分解生成物の毒性評価においても積極的に予測手法を活用すべき

- ・毒性予測結果の適用（主に既存化学物質）
- ・試験実施対象の絞り込み（主に新規化学物質）



- ・予測結果の信頼性を保証する「要件」を明確にすることが重要
- ・このような要件をまとめた「ガイダンス」を作成すべき

（予測手法を規制において活用し、産官学連携して技術的向上を図ることができるような枠組みの構築へ）

二次利用不可リスト

報告書の題名 平成28年度経済産業省
委託事業化学物質安全対策
(分解度試験において残留した変化物
に関する調査・検討) 報 告 書

委託事業名 平成28年度化学物質
安全対策（分解度試験において残留し
た変化物に関する調査・検討）

受注事業者名 一般財団法人化学物質
評価研究機構

[illegible]