

化学物質の「1-オクタノール／水分配係数」を魚介類の体内における濃縮度を判定するための知見として取り扱うことについて(案)

平成15年5月20日
経 済 産 業 省
化 学 物 質 安 全 室

1. 検討の概要

- (1) 現在、化学物質審査規制法における化学物質のlogPowに基づく濃縮性の判定に当たっては、測定値が3未満の場合には、「高濃縮性でない」と判定することとしているが、この判定基準の妥当性を検討するため、フラスコ振とう法によるlogPowの測定値と濃縮倍率(BCF)との関係についてこれまでに得られたデータに基づき解析を行った。
- (2) その結果、化学物質のlogPowが4未満のものは、すべて濃縮度試験によるBCFが1,000倍未満の濃縮度を示した。

2. 解析に用いたデータの収集及び整理

- (1) 魚介類を用いた濃縮度試験の結果において一定の濃縮性が認められた化学物質のlogPow値について解析することとし、これまでに既存点検が実施されたものの中からBCFで「最大値が500倍以上～平均値が10,000倍以下」の化学物質を111物質抽出した。次に、この111物質についてフラスコ振とう法によるlogPowの測定値の調査を行い、測定値のないものについては、追加測定を行った。(表-2参照)
- (2) 具体的には、文献調査等で既知の測定値が存在したものは、55物質((財)化学物質評価研究機構による測定:40物質、その他機関による測定:15物質)あり、さらに14年度に9物質について追加測定を行った。なお、111物質のうちlogPowの測定値のないもの又はlogPow測定値が使用できないものは47物質^(注)あった。

(注) この47物質の内訳は、①現時点で試薬入手が困難なもの16物質、②混合物のためlogPow測定対象外のもの5物質、③有機金属化合物のためlogPow測定値が知見として利用できないもの9物質、④水相中の被験物質濃度が検出限界以下でlogPow測定値算出不能のもの又はlogPow測定値が6以上のもの8物質、⑤解離性物質のためlogPow測定値が知見として利用できないもの2物質、⑥文献調査で実測値がなく現在測定中のもの6物質。

- (3) さらに、数多くのデータを解析に用いるために、BCFの最大値が500倍未満の化学物質についてもlogPowの測定値の調査を行ったところ143物質について測定値が確認された。
- (4) 上記により得られたBCF最大値500倍以上～平均値10,000倍以下の64物質、BCF最大値500倍未満の143物質、合わせて207物質のlogPowの測定値とBCFの関係について解析を行った。以下にlogPowの測定値の内訳を示すとともに、図1～図4にlogPowとlogBCFの相関関係グラフを、表1-1及び表1-2に相関性が低かった化学物質の一覧を示した。

フラスコ振とう法によるlogPow測定値の内訳

	全物質	logPow測定値あり			logPow 追加測定	logPow 測定無 等(注)	解析に 用いた logPow 測定値
			化評研	その他			
BCF 最大値 500 倍以上	111	55	40	15	9	47	64
BCF 最大値 500 倍未満	—	143	143	0	0	—	143
合 計	—	198	183	15	9	—	207

(注) については、2. (2) の (注) 参照。

3. 結果及び考察

- (1) logPowの測定値(207物質)とlogBCFの相関関係については、決定係数が $R^2=0.655$ であり、一定の相関が見られた。
- (2) logPowの測定値が4未満の場合、BCF_{3av}(各濃度区における後半3回の平均濃縮倍率のうち最も倍率の高いもの)及びBCF_{max}(試験期間中の濃縮倍率の最高値)のいずれの場合にも、BCFが1,000倍以上となる物質は確認されなかった。(図1及び図2参照)
- (3) 図1中に、実線でlogPowの測定値が0以上6以下の範囲内のデータから求めた回帰直線を示した。今回の解析結果においては、BCF_{3av}が100倍程度に相当する化学物質のlogPowの値は、この回帰直線から4程度と予測され、また、同一のlogPowの測定値に対するlogBCF_{3av}のバラツキは、おおよそ回帰直線から±1の範囲内(信頼区間にして約86%)に収まっていると考えられた。^{*1}
- (4) 図3に、logPowとlogBCF_{3av}の関係のグラフにおいて回帰直線から95%信頼区間を破線で示した。この図より、95%信頼区間から外れる物質は1物質を除いて、回帰直線より右下方向にある(すなわち、logPow測定値が大きく濃縮倍率が小さくなる物質は散見されるが、logPow測定値が小さく濃縮倍率が大きくなる方向にはずれる物質はほとんど見られない)ことが分かった。
- (5) logPowによる蓄積性の判定においては、logPowが一定値未満の場合のみ「高濃縮性でない」とこととする知見として取り扱っているため、回帰直線より右下方向に外れる物質に関しては、結果的に安全サイドの判断がなされることとなる(すなわち、logPow測定値が大きい場合は濃縮度試験が指示される)。この点を考慮し、図3の95%信頼区間から右下に外れた8物質を削除した上で、改めてlogPowとlogBCF_{3av}の関係のグラフを描いたものを図4に示す。

- (6) 図4において、同様に回帰直線からの95%信頼区間を破線で記載した。この回帰直線に対する95%信頼区間の上側が、logPow「4」と交わる点のlogBCF3avは、3.175（濃縮倍率で1496倍）となった。

4. 判定基準の見直し（案）

- (1) 現在、濃縮性試験の結果に基づき「高濃縮性」の判定を行う際の基準については、BCF（濃縮倍率）が5,000倍以上としている。
- (2) 今回の解析結果により、
- ① logPow測定値が4未満の物質の中で、BCFの平均値、最大値とも1,000倍を超えた物質はなかったこと、
 - ② 図4のように回帰直線から右下に大きく外れる物質を以外のデータについて95%信頼区間を設定した場合、logPowが4の場合には、logBCF3avは 2.148 ± 1.027 （濃縮倍率として140倍を中心として13倍～1496倍）となること、
- から、引き続き安全率を見込んでBCFが1,000倍程度に収まることを、フラスコ振とう法によるlogPowの測定値を濃縮度を判定するための知見とするための条件とすると、「高濃縮性でない」との判定を行う際の判定基準としては、logPow測定値で4程度とすることが適当と考えられる。
- (4) このため、「高濃縮性でない」との判定を行う際の判定基準となっているフラスコ振とう法によるlogPowの測定値については、現行の「3未満」を「4未満」に変更することとする。^{*2}

5. その他の検討事項（HPLC法の適用）

- (1) OECD/TG117の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法による分配係数（1-オクタノール/水）の測定については、フラスコ振とう法では正確な測定ができないような混合物等に対して有効な測定法である。
- (2) 現在、HPLC法による測定データについては、個別の化学物質毎に審査における知見としての取扱いを考慮することとしているが、引き続き知見の収集に努め、魚介類の体内における濃縮度との関係を整理し、当該手法による測定値に基づく判定基準についても今後検討を進めることとする。

*1) logPow測定値の「3未満」を高濃縮性ではないと判定することを決定した通商産業省化学品審議会第128回試験判定部会（昭和61年12月23日開催）においては、「OECD化学品テストガイドライン・データ解釈指針1984年5月（分配係数（1-オクタノール/水））」における「logPowが3未満の場合にはBCFは100未満と推定することができるから、それ以上の生物蓄積性試験は必要ではない」が参考資料として提出されている。

なお、上記の推定においてどの程度の信頼区間が設定されているかは不明。

*2) 米国環境保護庁では、PBTクライテリアの第1段階の判断基準として、logPow4.2を採用しているが、この基準の根拠としてBCF1,000倍に相当するものであるとしている。

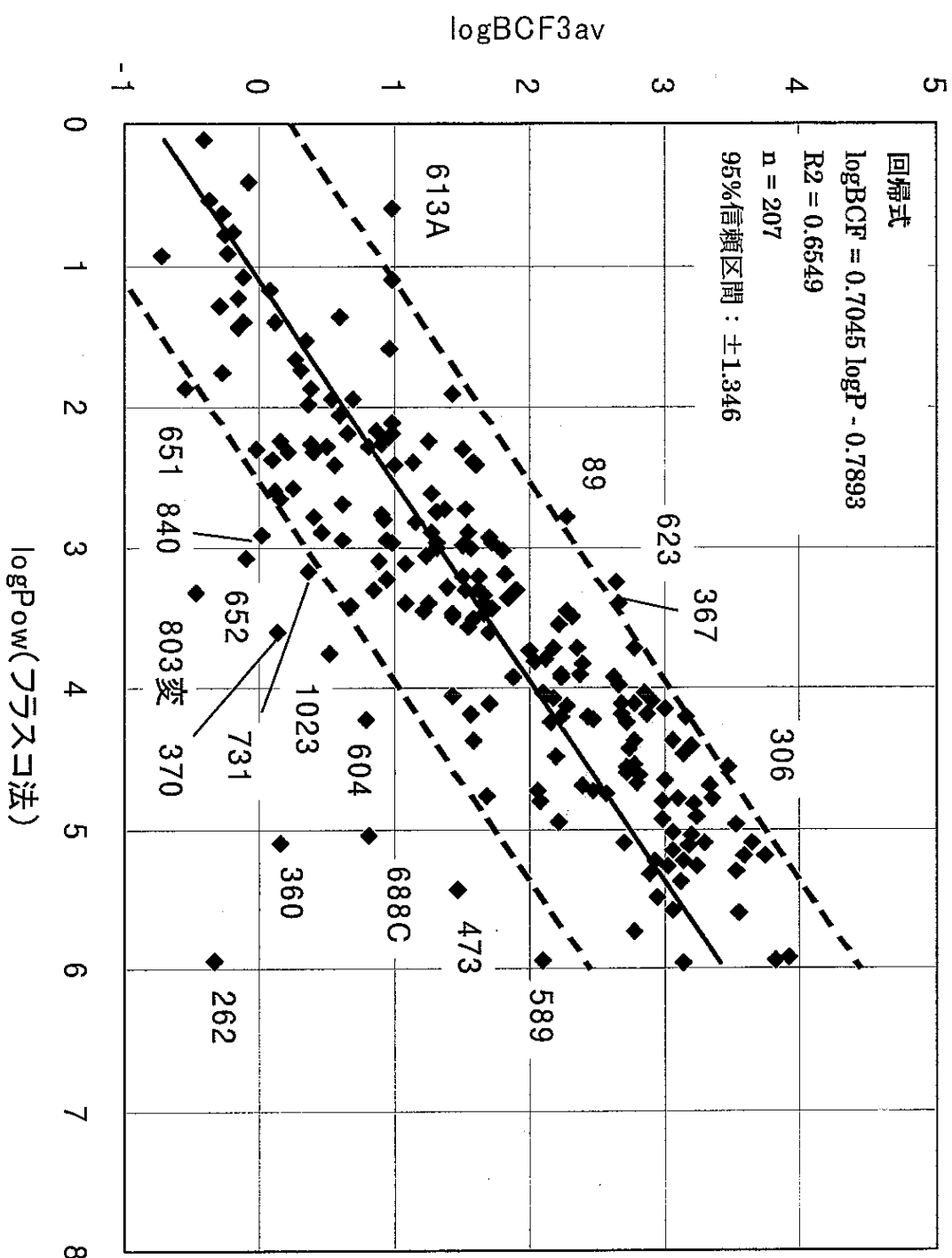


図-1 $\log P_{ow}$ (クラスコ法) と $\log BCF$ (平均値) の関係
 (破線は回帰式 $\log BCF_{3av} \pm 1$ を示す)

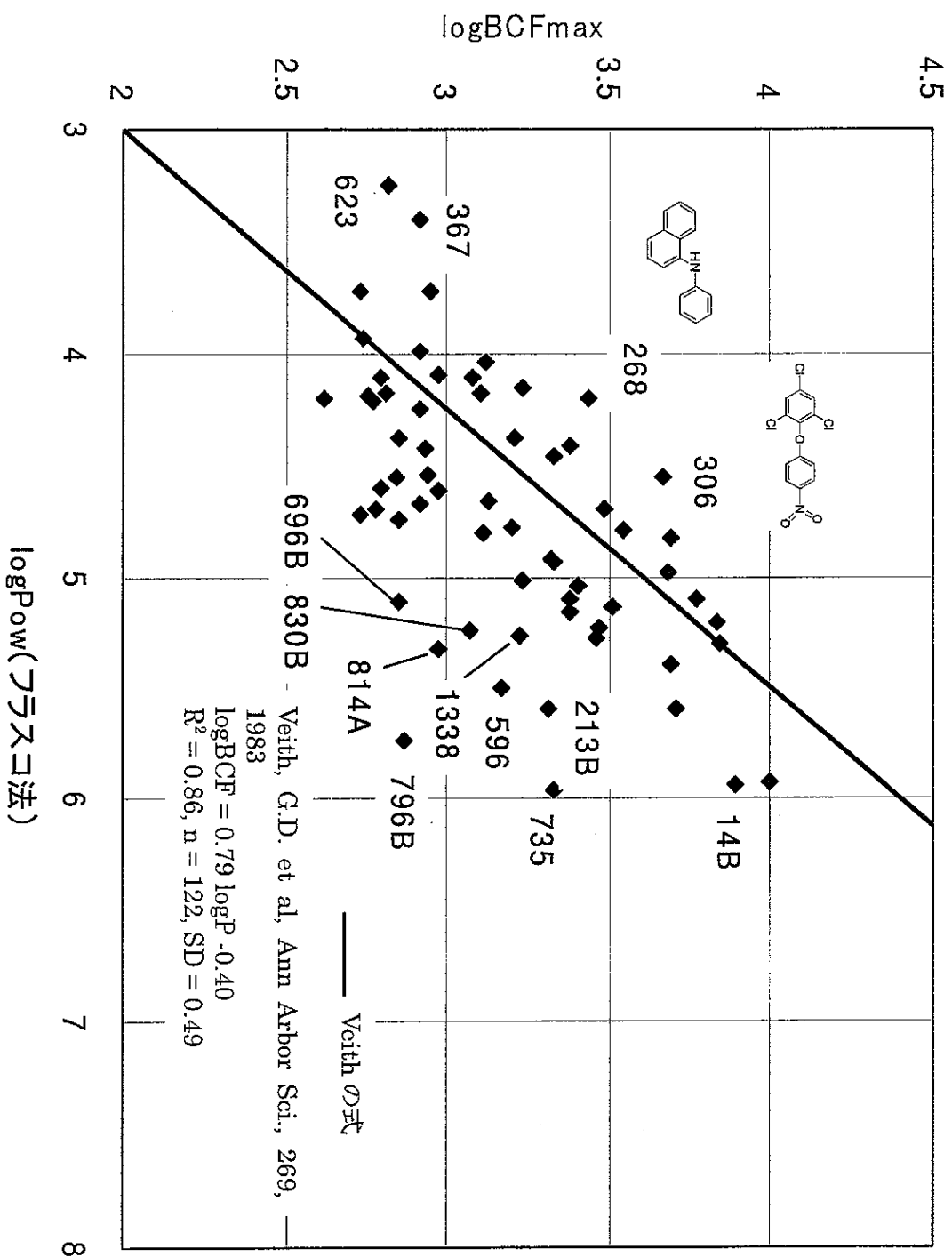


図-2 logPow (プラスコ法) と logBCF (最大値) の関係
(BCF 最大値が500倍以上から10000倍以下の64物質)

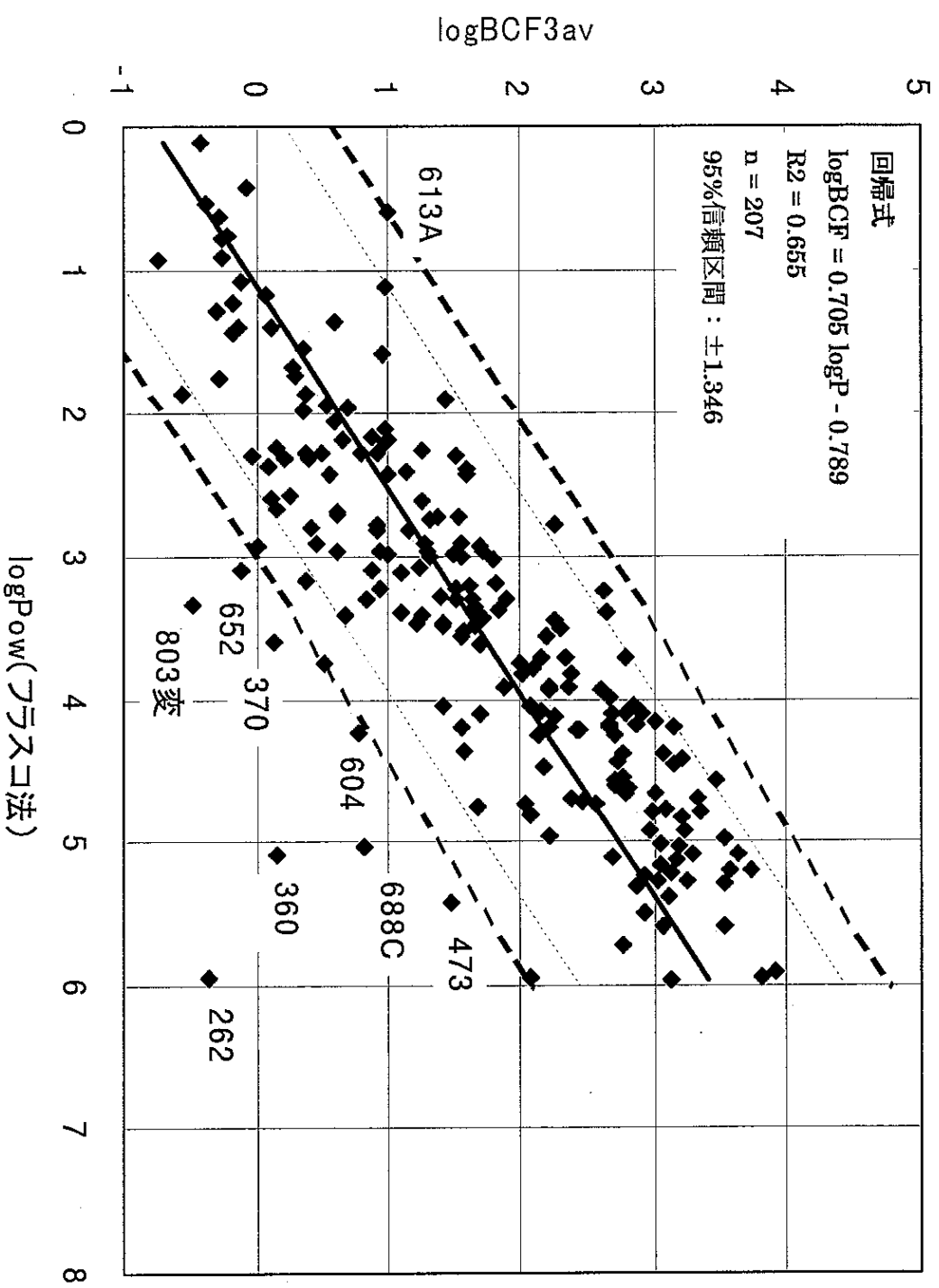


図-3 LogPow (トラサコ法) と logBCF (平均値) の関係

(破線は回帰式の95%信頼区間 (± 1.346)、点線は回帰式 $\log BCF_{3av} \pm 1$ を示す)

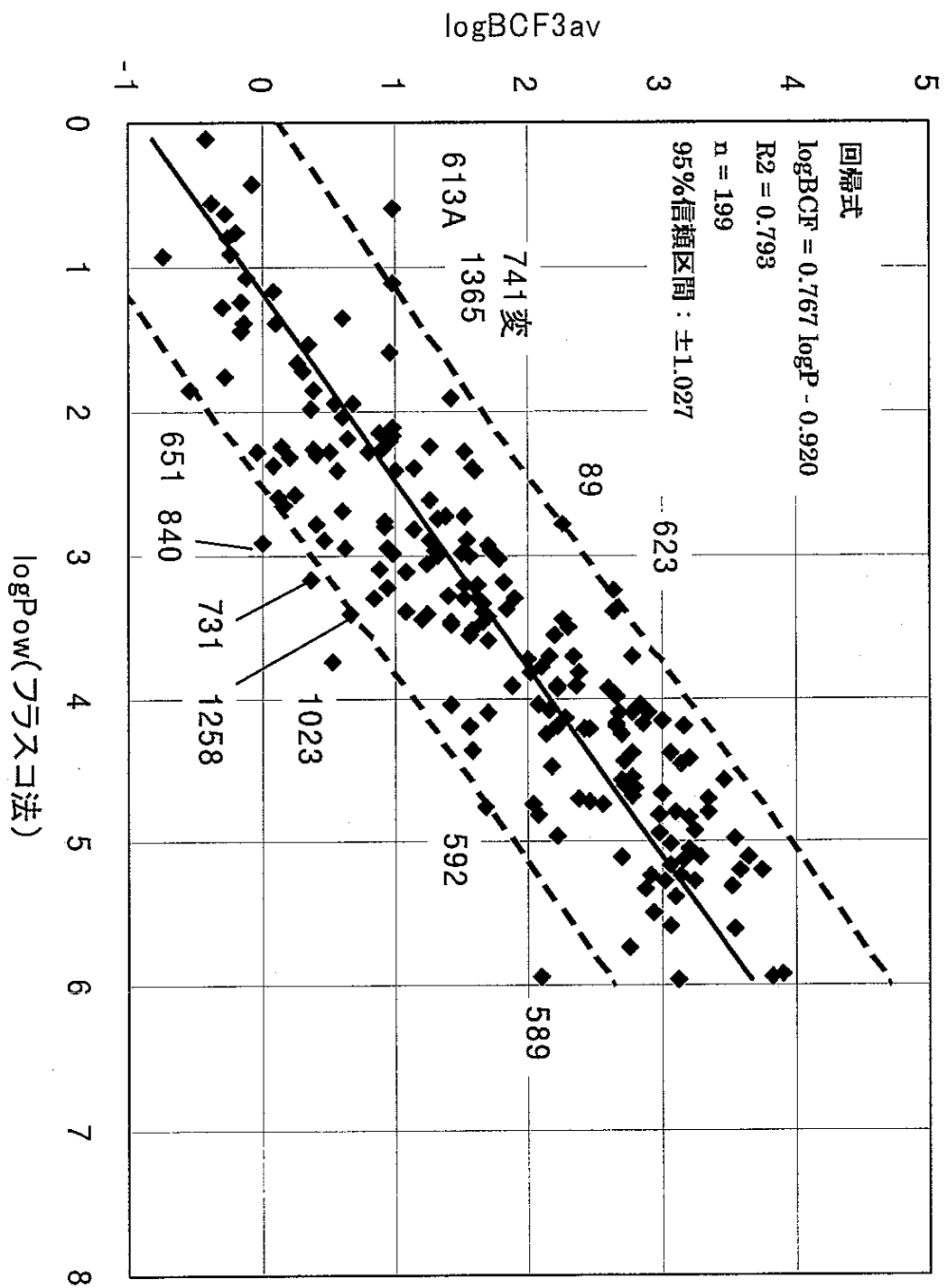
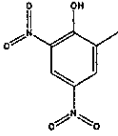
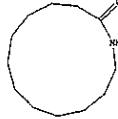
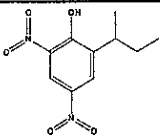
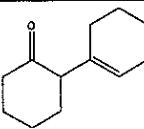
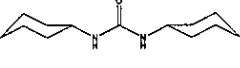
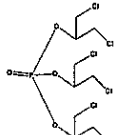
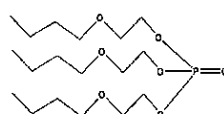


図-4 図-3より 95%信頼区間の下側に外れた8物質を除いたLogP (プラスコ法) とlogBCF3avとの関係
 (破線は回帰式の95%信頼区間 (± 1.027) を示す)

表 1-1 BCF が回帰曲線の下側にはずれた化学物質 (フォールス・ポジティブ)

K-No	構造	logP(SF法)	logBCF3av
651		1.86	-0.55
840		2.92	0.01
652		3.09	-0.12
731		3.17	0.37
803変		3.33	-0.48
370		3.6	0.13
1023		3.75	0.51

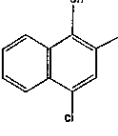
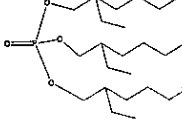
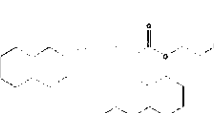
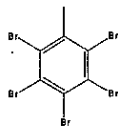
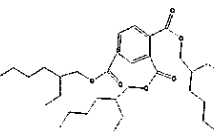
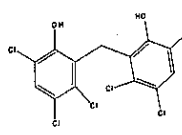
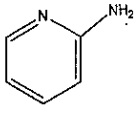
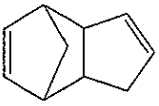
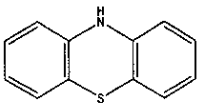
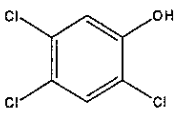
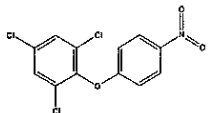
K-No	構造	logP(SF法)	logBCF3av
604		4.23	0.78
688C		5.04	0.81
360		5.1	0.14
473		5.43	1.47
262		5.94	-0.35
589		5.94	2.09

表 1-2 BCF が回帰曲線のバラツキの上側にはずれた化学物質（フォールス・ネガティブ）

K-No	構造	logP(SF法)	logBCF3av
613A		0.6	0.99
89		2.78	2.27
623		3.25	2.63

K-No	構造	logP(SF法)	logBCF3av
367		3.4	2.64
306		4.56	3.46