

新規化学物質の生物蓄積性の類推等に基づく判定について（お知らせ）

平成25年9月27日

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室
経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室
環境省総合環境政策局環境保健部企画課化学物質審査室

新規化学物質の届出に係る法第4条第1項に基づく判定については、「新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び監視化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令」に定められた試験成績の他、すでに得られているその他の知見に基づいて判定することとされています。

新規化学物質の生物蓄積性については、これまでにおいても、構造が類似している生物蓄積性が既知である化学物質からの類推等による判定も一部実施しておりますが、試験に要する費用・期間の効率化の重要性や国際的な動物試験削減の要請にかんがみ、類推等に基づく評価・判定をさらに促進していくことが重要であると考えております。

こうしたことから、今般、生物蓄積性の類推等に基づく判定の運用の考え方を整理し、別添のとおり案としてとりまとめました。

今後当面の間は、本案を相談案件の対応の目安として事前相談に対応することとし、その経験を踏まえて引き続き検討を深め、生物蓄積性の類推等に基づく判定の運用の合理化・明確化を進めてまいります。

生物蓄積性の類推等に基づく判定の運用について (案)

1. 構造類似を根拠とした類推による判定

対象とする化学物質Aが、生物蓄積性が十分低いことが既知である化学物質Bと構造が類似しており、構造からAの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低いと合理的に推測される場合には、類推によりAは高濃縮性でないと判定できることとする。

その具体的な運用については、当面の間は以下を基準とすることとし、事例を積み重ねつつ、より効率的な運用となるよう適宜見直しを図ることとする。

[1] 生物蓄積性が十分低いことが既知である化学物質B

- ・ 原則としてBCFの実測値が500倍未満であるもの (※1)

(log Powのみが実測されていてBCFが実測されていない化学物質Bをもとにした類推は当面行わないこととし、その合理性については、引きつづき検討する。)

[2] AとBの構造が類似している

- ・ Aが蓄積性既知物質Bと異性体(幾何異性体等)の関係にある場合
- ・ Aが蓄積性既知物質Bと基本骨格が同じで一部分が変化した関係にある場合(アルキル基等の炭素数が変化した場合を含む。)

(ただし、極性が低下すると考えられる変化であって、AのBCFが500倍を超えるおそれがあると考えられる場合は除く。)

[3] 構造からAの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低いと合理的に推測される(①または②)

- ① 化学物質AのBCFのQSAR推計値(※2)が化学物質Bの実測値及び推計値と同程度か小さい場合(化学物質BのBCFの実測値とQSAR推計値が著しく異なる場合に限る。なお、化学物質BのBCFの実測値が極めて小さい場合は、化学物質AのBCFの推計値が十分に小さくてもBの実測値及び推計値を上回ることがあり得るが、このような場合も「Aの蓄積性はBと同程度に低い」と判断できることとする。)

- ② B C F の実測値が 1 0 0 倍未満の構造類似物質が 2 つ以上ある場合。(化学物質 A と構造が類似し、蓄積性が化学物質 A と同程度あるいは化学物質 A の方が低いと考えられるものに限る。)

(※ 1) B C F 5, 0 0 0 倍以上が高濃縮性の判定基準とされているところ、1 0 倍の安全係数をとって、B C F < 5 0 0 であることを類推の対象物質の要件とする。

(※ 2) 化学物質 A の届出を行う事業者は、A と構造類似で B C F 既知の化学物質についてできるだけ網羅的に調べ、それらを提出することとする。また、それら全てについて Q S A R による B C F 推計値を提出することとする。(上述 [3] ② に該当する場合を除く。) Q S A R については、N I T E で信頼性が確認されている B C F B A F (E P I S U I T E) 及び B C F base-line model (O A S I S C a t a l o g i c) が推奨される。それ以外の Q S A R による推計値については、当該 Q S A R の信頼性の評価を行った上で採用することとする。

2. H P L C による親水性 (極性) 比較を根拠とした判定

対象とする化学物質 A が、生物蓄積性が既知である化学物質 B と構造が類似しており、A の親水性 (極性) が B よりも高いことが逆相 H P L C により確認されている場合、B が高濃縮性でなくかつ親水性が一定以上であれば、A も高濃縮性でないと評価できると考えられる。

新規化学物質の届出にかかる費用や時間の効率化及び動物実験の削減の観点から、こうした考え方に基づく蓄積性の判定についても、今後は積極的に実施することとする。

当面、その具体的な取扱いは以下のとおりとする。

- ・ 実際にはさまざまなケースがあると考えられるため、詳細なルールを現時点で定めることはせず、事業者からの相談に応じて個別に判断することとし、知見がある程度蓄積された段階でより詳細なルールの検討を行うこととする。ただし、化学物質 B が実測 B C F < 5 0 0 の場合には、原則として本考え方により化学物質 A は高濃縮性でないと判定できることとする。(B C F < 5 0 0 であっても、親油性が極めて高いもの ($\log P_{ow} > 6.0$ であるようなもの) は除く。)
- ・ 本考え方により、親物質→分解生成物 (変化物)、分解生成物 A → 分解生成物 B、分解生成物→親物質の推測も可能と考えられる。その際、対象物質の化学構造については、マススペクトルなどによる推測等から基本骨格が類似

していることが確認されていれば、本推測は可能であると考えられる。

- なお、HPLCによる親水性（極性）の比較は、当面の間、界面活性のある物質、有機金属化合物、純度の低い物質及び無機化合物には適用しない。また、当面、「AとBの構造が類似しており」の判断は、上述1. と同じ基準で運用する。

（注1）これまでの知見等を踏まえ化学物質Aが高濃縮性であることが疑われる場合には、上述1. 及び2. のいずれかに当てはまる場合であっても、高濃縮性ではないとの判定は行わず、試験の実施等を求めることがあり得ることとする。

（注2）高分子化合物から分解度試験により生成する分解生成物については、単離・同定が困難であり、HPLCによる親水性（極性）の評価や濃縮度試験が困難な場合がある。こうした場合における分解生成物の生物蓄積性については、合理的に推測されたその化学構造から、1. に示した考え方にに基づき、親化合物等の生物蓄積性のデータに依拠する類推により判定を行うこともあり得ることとする。このようなケースなど、高分子化合物からの分解生成物については多様なケースがあると考えられることから、本ルールを単純に適用するのではなく、本ルールの考え方を踏まえつつ、事業者からの相談に応じて個別に判断することとする。

（以上）