

[1] 2,3-エポキシプロピル=フェニルエーテル

本資料は、第1編「2,3-エポキシプロピル=フェニルエーテル」の生態リスク初期評価において実施した定量的構造活性相関（QSAR）等による検討の詳細を解説するものである。

1. 検討対象とした理由

本物質は、信頼性があるとされた実験値が魚類の急性毒性に関するデータのみであり、急性毒性においてデータギャップがあることから、QSAR等による検討の対象とした。

2. QSARによる予測

QSARモデルには、国内外で広く用いられているKATE2020ver3.0^a及びECOSAR2.2^bを用いた。これら2つのQSARモデルは、化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数のQSARクラス（分類）を定義し、各QSARクラスには、部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験の実験結果（実験値）を有する既存の化学物質が参照物質として割り当てられている。そして、各QSARクラスにおいて、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主にlog Kowを説明変数とした回帰分析による毒性予測を行っている。

上記2つのQSARモデルによる急性毒性、慢性毒性の予測結果の概要をそれぞれ別表1、別表2に示す。

本検討においては、回帰式の当てはまりの良さを指標としての決定係数（ R^2 ）が0.70以上、leave-one-outによる内部バリデーション指標（ Q^2 ）が0.5以上（KATEのみ）かつ毒性試験データ数（ n ）が5以上（以下、指標という。）を満たし、かつ部分構造判定において適用領域内であると判定（KATEのみ）されたQSARクラスを対象とした。

急性毒性については、魚類において、指標を満たすQSARクラスとしてECOSARにおける「Epoxydes, Mono」クラスが得られ、予測値として24,400 µg/Lが得られた。藻類及び甲殻類は指標を満たすQSAR式は得られなかった。

慢性毒性については、指標を満たすQSAR式は得られなかった。

^a 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020 version3.0. (2022年6月22日確認) <https://kate.nies.go.jp/onnet2020-e.html>

^b U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2022年6月22日確認) <https://www.epa.gov/tsc-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

別表1 QSAR を用いた急性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow=1.61 を用いた予測)

| 生物群 | 急性 | 慢性 | QSAR 予測値 [μg/L] | エンドポイント | QSAR モデル | QSAR クラス | Max log Kow [log Kow range] | R ² | n | Q ² | 適用領域 | |
|-----|----|----|-----------------|----------------------|-----------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|---|----------------|---------|------|
| | | | | | | | | | | | log Kow | 部分構造 |
| 藻類 | ○ | | 15,000 | 72h EC ₅₀ | KATE2020 | CO_X epoxide | [0.81, 3.94] | 0.95 | 3 | -0.56 | in | in |
| | ○ | | 81,200 | 96h EC ₅₀ | ECOSAR2.2 | Epoxides, Mono | 6.4[1.1, 3.7] | 0.98 | 3 | — | — | — |
| 甲殻類 | ○ | | 8,200 | 48h EC ₅₀ | KATE2020 | CO_X ether reactive (epoxide) | [-0.15, 1.59] | 0.13 | 3 | -23.2 | out of | in |
| | ○ | | 9,600 | 48h EC ₅₀ | KATE2020 | CO_X epoxide | [-0.15, 1.59] | 0.12 | 4 | -5.43 | out of | in |
| | ○ | | 67,200 | 48h LC ₅₀ | ECOSAR2.2 | Epoxides, Mono | 5[-0.05, 3.7] | 0.97 | 4 | — | — | — |
| 魚類 | ○ | | 4,600 | 96h LC ₅₀ | KATE2020 | CO_X epoxide | [-0.15, 3.94] | 0.58 | 5 | -1.10 | in | in |
| | ○ | | 5,800 | 96h LC ₅₀ | KATE2020 | CO_X ether reactive (epoxide) | [-0.15, 3.94] | 0.74 | 4 | -1.62 | in | in |
| | ○ | | 24,400 | 96h LC ₅₀ | ECOSAR2.2 | Epoxides, Mono | 5[-0.05, 3.7] | 0.95 | 7 | — | — | — |

別表2 QSAR を用いた慢性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow=1.61 を用いた予測)

| 生物群 | 急性 | 慢性 | QSAR 予測値 [μg/L] | エンドポイント | QSAR モデル | QSAR クラス | Max log Kow [log Kow range] | R ² | n | Q ² | 適用領域 | |
|-----|----|----|-----------------|----------|-----------|---|-----------------------------|----------------|----|----------------|---------|--------|
| | | | | | | | | | | | log Kow | 部分構造 |
| 藻類 | | ○ | 1,800 | 72h NOEC | KATE2020 | CO_X epoxide | [-0.15, 3.94] | 0.83 | 4 | -0.08 | in | in |
| | | ○ | 2,500 | 72h NOEC | KATE2020 | CO_X ether reactive (epoxide) | [-0.15, 3.94] | 0.87 | 3 | -0.85 | in | in |
| | | ○ | 47,700 | ChV | ECOSAR2.2 | Epoxides, Mono | 8[1.1, —] | — | 1 | — | — | — |
| 甲殻類 | | ○ | — | 21d NOEC | KATE2020 | CO_X ether reactive (epoxide) n=1 | — | — | 1 | — | — | — |
| | | ○ | 6,570 | ChV | ECOSAR2.2 | Epoxides, Mono | 8[—] | — | 0 | — | — | — |
| 魚類 | | ○ | 14 | ChV | ECOSAR2.2 | Epoxides, Mono | 8[3.5, 3.5] | 0.85 | 2 | — | — | — |
| | | ○ | 200 | NOEC | KATE2020 | CNO_X unreactive (Fish chronic), excl. (CnosX w/o n+) | [-1.61, 5.99] | 0.62 | 19 | 0.54 | in | out of |

QSAR 予測値

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR)ソフトウェアとして、ECOSAR 2.2、KATE 2020 ver.3 を用いた。

エンドポイント

ChV (Chronic Value) : NOEC と LOEC の幾何平均値、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

logKow

Max log Kow : ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する場合、一般的に飽和状態で影響なしと考えられる。

[log Kow Range] : QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

統計値

R² : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

Q² : leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2020 のみ)

適用領域

in : 適用領域内

out of : 適用領域外

3. 類似物質によるリードアクロス（類推）の活用

本物質が分類された QSAR クラスは、藻類の急性毒性について、KATE で「CO_X epoxide」、ECOSAR で「Epoxides, Mono」である。また、甲殻類の急性毒性については、KATE で「CO_X ether reactive (epoxide)」及び「CO_X epoxide」、ECOSAR で「Epoxides, Mono」である。これらの QSAR クラスはいずれもエポキシ基を有する物質群により構築されている。

1) 藻類の急性毒性・甲殻類の急性毒性

藻類・甲殻類の急性毒性について、QSAR クラスを構築している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられるベンゼン環を有する物質を 2 物質（フェニルオキシラン、ジブロモクレジルグリシジルエーテル）を抽出した（別表 3、別表 4）。いずれも KATE の参照物質に含まれる物質であり、ECOSAR の参照物質からは類似物質は得られなかった。

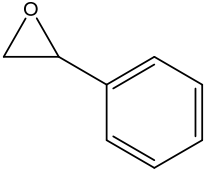
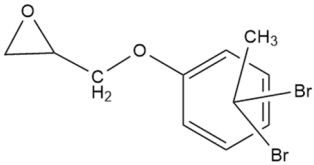
このうち、フェニルオキシランはフェニル基とエポキシ基が直接結合しており、エポキシ基とベンゼン環の間に脂肪族原子を含む本物質とは、反応性が異なる可能性があると考えられた。

一方、ジブロモクレジルグリシジルエーテルは、エポキシ基とベンゼン環の間に脂肪族炭素及びエーテル結合を有することから比較的類似性が高いと考えられた。しかし、ジブロモクレジルグリシジルエーテルの生態毒性試験において用いられた被験物質は、メチル基とブロモ基の結合位置が不定である異性体混合物であった。加えて、被験物質には不純物としてモノブロモクレジルグリシジルエーテル及びトリブロモクレジルグリシジルエーテルがそれぞれ 6.8%及び 10.3%含まれていた。このことから、ジブロモクレジルグリシジルエーテルの毒性値を定量的に採用し、本物質への類推に用いることは難しいとされた。

ただし、本物質とジブロモクレジルグリシジルエーテルの化学構造の違いは、後者のベンゼン環部分に含まれるメチル基とブロモ基のみであり、物質の骨格は非常に類似している。

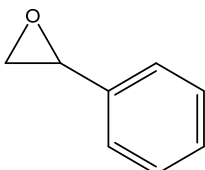
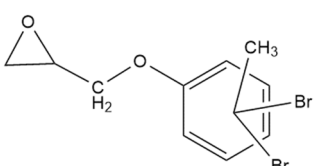
この骨格にメチル基とブロモ基が付加したジブロモクレジルグリシジルエーテルの反応性は、本物質との違いは少なく、これらの官能基を有することで脂溶性が高まり、それに相関して毒性は強まると考えられた。そのため、本物質はジブロモクレジルグリシジルエーテルの毒性値（610 µg/L）よりも毒性が弱いと類推した。

別表3 藻類の急性毒性 QSAR クラスの(ベンゼン環を有する)参照物質とその毒性値

| CAS 番号 | 物質名 | 構造式 | log Kow | 藻類急性毒性値 [μg/L] | |
|------------|---|---|---------|-------------------------------|---|
| | | | | KATE2020v3 CO_X epoxide | 『化学物質の 環境リスク初 期評価』で PNEC 導出時 に参照された 毒性値 (掲載巻) |
| 96-09-3 | フェニルオキシラン |  | 1.59 | 25,000 ^c | 32,000 (第2巻) |
| 30171-80-3 | ジプロモクレジル グリシジルエーテル*1 (構造異性体混合 物) |  | 3.94 | 610 ^c | —*1 |

*1 本生態リスク初期評価は実施していない

別表4 甲殻類の急性毒性 QSAR クラスの参照物質(ベンゼン環を有する)とその毒性値

| CAS 番号 | 物質名 | 構造式 | log Kow | 甲殻類急性毒性値 [μg/L] | |
|------------|---|---|---------|--|---|
| | | | | KATE2020v3 CO_X epoxide | 『化学物質 の環境リス ク初期評 価』で PNEC 導出 時に参照さ れた毒性値 (掲載巻) |
| 96-09-3 | フェニルオキシラン |  | 1.59 | 1,900 ^c | 11,600 (第2巻) |
| 30171-80-3 | ジプロモクレジル グリシジルエーテル*1 (構造異性体混合 物) |  | 3.94 | 1,300 ^c ※Support Chemicals (outlier) | —*1 |

*1 本物質は本生態リスク初期評価を実施していない