

[2] メチルアミン

本資料は、第1編「メチルアミン」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、アミン類が甲殻類等に対する慢性毒性が急性毒性と比べて特に強い影響を示す場合があることから、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、国内外の規制部局等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の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。

甲殻類の慢性毒性について、指標を満たす QSAR 式は得られたものの、適用領域内の QSAR 予測値は得られなかった。なお、本物質の log Kow は ECOSAR の「Aliphatic Amines」クラスで予測できる log Kow の範囲を超えているため、「Aliphatic Amines」クラスの予測値 1,730 $\mu\text{g/L}$ は、採用していない。

^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/tsca-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 logKow=-0.64 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	○		4,000	72h EC ₅₀	KATE2020	amine unreactive NH ₂ =1 aliphatic (alga)	[-1.61, 3.00]	0.09	4	-3.92	in	in
	○		42,900	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	6.4[-1.6, 5.7]	0.78	35	—	—	—
甲殻類	○		28,300	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	5[-2.2, 4.4]	0.76	24	—	—	—
	○		35,000	48h EC ₅₀	KATE2020	amine unreactive NH ₂ =1 aliphatic	[-1.61, 3.00]	0.78	4	-2.11	in	in
魚類	○		323,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	5[-2.5, 4.8]	0.79	90	—	—	—
	○		560,000	96h LC ₅₀	KATE2020	amine primary unreactive NH ₂ =1 aliphatic	[-1.61, 5.25]	0.92	25	0.90	in	in

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 logKow=-0.64 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		○	1,300	72h NOEC	KATE2020	amine unreactive NH ₂ =1 aliphatic (alga)	[-1.61, 3.00]	0.32	4	-2.65	in	in
		○	11,400	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[-1.5, 5.7]	0.83	13	—	—	—
甲殻類		○	500	21d NOEC	KATE2020	N_X amine aliphatic NH ₂ =1	[-1.61, 3.19]	0.45	19	0.29	in	in
		○	530	21d NOEC	KATE2020	amine unreactive NH ₂ =1 aliphatic	[-1.61, 1.63]	0.23	4	-2.19	in	in
		○	1,730	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[4.2,5.6]	0.80	5	—	—	—
魚類		○	260	NOEC	KATE2020	CNO_X unreactive (Fish chronic), excl. (CnosX w/o n+)	[-1.61, 5.99]	0.62	19	0.54	in	in
		○	47,900	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[4.2, 5.6]	0.98	3	—	—	—

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

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、甲殻類の慢性毒性において KATE で「N_X amine aliphatic NH2=1」及び「amine unreactive NH2=1 aliphatic」、ECOSAR で「Aliphatic Amines」である。これらの QSAR クラスはいずれも第一級アミン (-NH₂) の構造を有する物質群により構築されている。

1) 甲殻類の慢性毒性

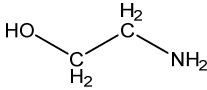
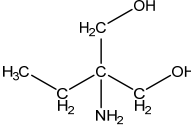
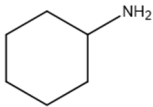
甲殻類の慢性毒性について、QSAR クラスを構築している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる脂肪族炭素にアミンが結合する脂肪族アミンの構造を有する物質に着目し、その中から特定の生理活性を有する農薬の有効成分（ドジン及びスピロキサミン）を除き、類似物質を抽出した。その結果、類似物質として別表 3 に示す 3 物質が設定された。なお、いずれも KATE の参照物質に含まれる物質であり、ECOSAR の参照物質からは類似物質は得られなかった。

3 物質のうち、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がある 2 物質（2-アミノエタノール、シクロヘキシルアミン）は、その値を使用した。

3 物質の慢性毒性値には 4.7 倍程度の幅があった（850～4,000 µg/L）。3 物質には、構造中にヒドロキシ基を有する 2-アミノエタノール及び 2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオールが含まれ、それぞれの慢性毒性値は 850 µg/L 及び 4,000 µg/L であった。これらの毒性値がヒドロキシ基を有しないシクロヘキシルアミンの毒性値 1,620 µg/L と明確に異なるという根拠は得られなかった。そのため、これらの 3 物質を本物質の類似物質として同等に扱うこととした。

リードアクロス（類推）を活用して本物質の甲殻類の慢性毒性値を類推する場合、類似物質群の最小値 850 µg/L、幾何平均値 1,760 µg/L のいずれかを用いることが考えられたが、初期評価であることから、安全側の値として 850 µg/L が適当と類推した。

別表3 甲殻類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質とその毒性値
(脂肪族アミンに限る、生理活性物質を除く)

CAS 番号	物質名	構造式	logKow	甲殻類慢性毒性値 [μg/L]	
				KATE2020v3	『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)
141-43-5	2-アミノエタノール		-1.61	850 °	850 (第9巻)
115-70-8	2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール*1		-0.6	4,000 °	—*1
108-91-8	シクロヘキシルアミン		1.63	1,600 °	1,600 (第3巻)

*1 本生態リスク初期評価は実施していない