

[1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール

本資料は、II. (II) [1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノー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。

なお、ここでの QSAR 等による検討は、本生態リスク初期評価において参考情報として用いることを目的としており、他の評価において利用できることを保証するものではない。

1. QSAR 等による検討の対象とした理由

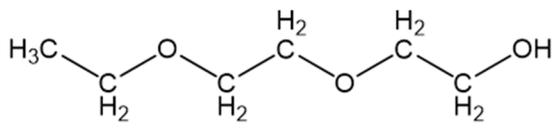
本物質は、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性において、採用可能とされた実験値は得られているものの、藻類については 1 データのみと少なかった。また、慢性毒性においては、3 生物群ともに採用可能とされた実験値は得られていない。

そこで、藻類の急性毒性及び 3 生物群の慢性毒性において、予測手法を用いた生態毒性の推定を実施し、藻類の急性毒性については、その結果が実験値を補強する証拠の一つとして用いることができるか、3 生物群の慢性毒性については、その結果をリスク評価に活用できるかを検討した。

2. QSAR による生態毒性の推定

QSAR モデルには、国内外で広く用いられている KATE2020ver5.1^a及び ECOSAR2.2^bを用いた。これら 2 つのモデルは、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（構造分類）を定義する。各クラスには、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。各 QSAR クラスでは、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。これらの QSAR 予測に使用した本物質の情報を別表 1 に示す。

別表 1 QSAR 予測対象物質の情報

構造式	
SMILES	CCOCCOCCO
分子量	134.17
log Kow (KOWWIN による推定値)	-0.69

別表 1 の情報を用いて、QSAR モデルによって求めた急性毒性、慢性毒性の予測結果の概要をそれぞれ別表 2、別表 3 に示す。

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 version5.1. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://kate.nies.go.jp/onnet2020-e.html>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

検討対象とする毒性について、以下の条件（以下、指標という。）を満たす回帰式から、適用領域内と判定された QSAR 予測結果についてのみ妥当性を検討した。

- 回帰式の条件
 - 当てはまりの良さの指標としての決定係数 (R^2) が 0.7 以上
 - 毒性試験データ数 (n) が 5 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)
- 適用領域内の判定
 - 本物質の log Kow が参照物質の log Kow 最小値と最大値の範囲内にある
 - 部分構造判定において適用領域内であると判定されている (KATE のみ)

別表 2 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=-0.69 を用いた予測)

生物群	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	3,393,000	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	6.4[1.3, 5.3]	0.68	$\frac{41}{(9)}$	—	out	—
	17,000,000	72h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive excl. HRAC Ea Alga	[1.34, 5.10]	<u>0.92</u>	$\frac{9}{(16)}$	<u>0.82</u>	out of+	<u>in</u>
	400,000,000	72h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X primary alcohol	[2.31, 5.26]	<u>0.91</u>	$\frac{6}{(16)}$	<u>0.79</u>	out of	<u>in</u>
	—	72h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO alga	—	—	$\frac{1}{(6)}$	—	—	—
甲殻類	11,000,000	48h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X primary alcohol	[2.31, 5.26]	<u>0.95</u>	$\frac{6}{(17)}$	<u>0.76</u>	out of+	<u>in</u>
	11,000,000	48h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive	[1.34, 5.13]	<u>0.83</u>	$\frac{15}{(19)}$	<u>0.74</u>	out of+	<u>in</u>
	12,720,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5[-2.7, 5.0]	<u>0.77</u>	$\frac{98}{(30)}$	—	<u>in</u>	—
	—	48h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO Daphnid	—	—	$\frac{0}{(7)}$	—	—	—
魚類	15,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X alcohol unreactive w / EO	[-1.75, 3.22]	<u>0.98</u>	$\frac{5}{(6)}$	<u>0.97</u>	<u>in</u>	<u>in</u>
	23,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive	[-1.75, 5.10]	<u>0.87</u>	$\frac{44}{(17)}$	<u>0.86</u>	<u>in</u>	<u>in</u>
	28,719,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5[-1.8, 5.0]	<u>0.88</u>	$\frac{296}{(55)}$	—	<u>in</u>	—
	32,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X primary alcohol	[-1.75, 5.26]	0.92	$\frac{22}{(15)}$	<u>0.9</u>	<u>in</u>	<u>in</u>

別表 3 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=-0.69 を用いた予測)

生物群	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	320,000	72h NOEC	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO alga	[0.02, 3.22]	<u>0.88</u>	$\frac{4}{(3)}$	-1.81	out of+	<u>in</u>
	350,000	72h NOEC	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive excl. HRAC Ea Alga	[0.02, 5.13]	<u>0.89</u>	$\frac{15}{(9)}$	<u>0.86</u>	out of+	<u>in</u>
	511,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-1.2, 5.9]	<u>0.70</u>	$\frac{34}{(5)}$	—	<u>in</u>	—
甲殻類	621,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-0.15, 7.7]	<u>0.87</u>	$\frac{26}{(1)}$	—	out	—
	910,000	21d NOEC	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive	[0.00, 4.66]	<u>0.88</u>	$\frac{10}{(8)}$	<u>0.76</u>	out of+	<u>in</u>
	—	21d NOEC	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO Daphnid	—	—	$\frac{2}{(4)}$	—	—	—

生物群	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
魚類	1,200	Chronic NOEC	KATE2020 v5.1	CO_X unreactive Fish Chronic, w / N,O	[-1.61, 5.99]	0.62	$\frac{19}{(2)}$	<u>0.54</u>	in	in
	2,094,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[0.49, 6.2]	<u>0.74</u>	$\frac{46}{(7)}$	—	out	—

生物群：QSAR による予測の検討を行う生物群

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

QSAR モデル

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.5.1 を用いた。

log Kow

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、ECOSAR では「飽和状態で影響なし」と判定される。

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

QSAR 式の統計値

R²：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

() 内の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値>6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、いずれも構造は QSAR クラスの定義に合致するものの、QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

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

log Kow in：適用領域内 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にある)

out of：適用領域外 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にはない)

部分構造 (KATE のみ) in：適用領域内 (予測対象物質に含まれる「構造判定用部分構造」の全てが、当該 QSAR クラスに含まれる物質を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれる。

out of：適用領域外 (予測対象物質の「構造判定用部分構造」に、当該 QSAR クラスと反応性が低く特異的な生理活性作用に基づかない物質群を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれない部分構造がある)

統計値、適用領域 (下線)：指標を満たす統計値、適用領域内の判定

Neutral Organics* ECOSAR2.2 では Baseline Toxicity として Neutral Organics の QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力される。この結果が出力された構造は必ずしも Neutral Organics に該当するとは限らない。

QSAR 予測値 (太字)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値 (ただし上記の理由により Neutral Organics の予測値は除く)

本物質について、QSAR 等の活用の検討対象となっている、藻類の急性毒性及び 3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) の慢性毒性のうち、指標を満たす予測結果は、別表 3 の ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラスにおける藻類の慢性毒性値 (511,000 µg/L) のみであった。しかし、「Neutral Organics」クラスの参照物質の構造を確認したところ、本物質のようなポリエチレンオキシドを有する物質は含まれておらず、藻類の慢性毒性としてこの予測結果を採用するのは妥当ではないと判断された。

3. 類推による生態毒性の推定

「2. QSAR による予測」において、藻類の急性毒性及び 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類)

の慢性毒性について妥当性のある QSAR 予測結果が得られなかったため、類似物質による類推により、毒性予測を検討した。

本物質が分類される 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比較的高い物質を抽出した（別表 4）。抽出条件は、log Kow の値が本物質 (-0.69) から増減 1.5 の範囲にあること、Similarity (Tanimoto 係数^oによる) が 0.8 以上であることである。魚類慢性毒性以外は、いずれの生物群の急性及び慢性毒性に対しても複数の類似物質に対する毒性値が得られた。魚類慢性毒性については、参照物質に類似物質が含まれておらず、類推はできなかった。

類似物質の毒性値を用いて毒性予測値を類推した。類似物質の毒性傾向を確認したところ、log Kow と毒性にはっきりとした傾向は見られなかった。しかし、限度試験濃度で影響なしという物質が多く見られた。

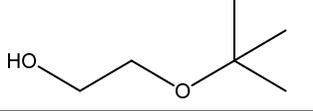
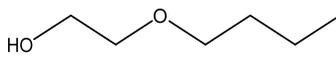
log Kow の観点から見ると、本物質は別表 4 の類似物質の範囲内に内挿されていると考えられる。したがって、これら類似物質と同様に、本物質の藻類急性毒性予測値及び甲殻類の慢性毒性予測値は、限度試験成立濃度で影響なし（藻類急性毒性予測値；100,000 µg/L 超、甲殻類慢性毒性予測値；100,000 µg/L 程度）と推測された。

以上、2. 及び 3. の結果より、藻類急性毒性予測値（100,000 µg/L 超）は、本物質の文献からの実験値（14,900,000 µg/L）を補強する証拠の 1 つであることが示された。

また、藻類及び甲殻類の慢性毒性についても、100,000 µg/L 程度で影響がないということが推測された。魚類の慢性毒性については類推ができなかった。

別表4 KATE2020 及び ECOSAR2.2 で毒性予測した QSAR クラスの参照物質に含まれる化学構造的に類似性が比較的高い物質と毒性値

	CAS 番号	物質名	構造式	Similarity*1	log Kow (推定)	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等		甲殻類等		魚類	
						急性	慢性	急性	慢性	急性	慢性
類似物質 1	112-27-6	トリエチレングリコール		0.913	-1.75	—	—	—	—	59,900,000 70,200,000 77,400,000 (ECOSAR) 68,900,000 (KATE)	—
類似物質 2	111-46-6	ジエチレングリコール		0.955	-1.47	57,400,000 (第17巻*)	5,000,000 (第17巻*)	5,900,000 (第17巻*)	—	>100,000 (第17巻*)	—
類似物質 3	109-86-4	エチレングリコール モノメチルエーテル (=2-メトキシエタノール)		0.909	-0.91	>100,000 (第4巻*)	100,000 (第4巻*)	>85,000 (第4巻*)	92,000 (第4巻*)	>89,000 (第4巻*)	—
本物質 (予測対象 物質)	111-90-0	2-(2-エトキシエトキシ) エタノール (=ジエチレングリコール モノエチルエーテル)			-0.69	14,900,000 (文献 2024071)	—	1,982,000 (ECHA)	—	6,010,000 (文献 12004)	—
類似物質 4	110-80-5	エチレングリコール モノエチルエーテル (=2-エトキシエタノール)		1.000	-0.42	>100,000 (第4巻*)	100,000 (第4巻*)	>90,000 (第4巻*)	97,000 (第4巻*)	>95,000 (第4巻*)	—
類似物質 5	109-59-1	2-イソプロポキシ エタノール		0.880	0.00	>1,000,000 (MOE,2001)	1,000,000 (MOE,2001)	>1,000,000 (MOE,2001)	98,000 (MOE,2001)	>100,000 (MOE,2001)	—
類似物質 6	143-22-6	トリエチレングリコール モノブチルエーテル		0.815	0.02	>920,000 (MOE,1998)	86,000 (MOE,1998)	>860,000 (MOE,1998)	100,000 (MOE,1998)	>100,000 (MOE,1998)	—

	CAS 番号	物質名	構造式	Similarity*1	log Kow (推定)	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等		甲殻類等		魚類	
						急性	慢性	急性	慢性	急性	慢性
類似物質 7	7580-85-0	2- <i>t</i> -ブトキシエタノール (=エチレングリコール モノ- <i>t</i> -ブチルエーテル)		0.846	0.46	>870,000 (MOE,2000)	23,000 (MOE,2000)	>1000,000 (MOE,2000)	100,000 (MOE,2000)	>100,000 (MOE,2000)	—
類似物質 8	111-76-2	2-ブトキシエタノール (=エチレングリコール モノブチルエーテル)		0.917	0.57	>1,000,000 (第6巻*)	125,000 (第6巻*)	>1000,000 (第6巻*)	100,000 (第6巻*)	>100,000 (第6巻*)	—

*1 Similarity : Pubchem fingerprint を用いた Tanimoto 係数による類似度。

出典

* : 『化学物質の環境リスク評価』

ECHA : European Chemicals Agency (ECHA): ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 2-(2-ethoxyethoxy) ethanol., REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full, Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

ECOSAR : ECOSAR2.2 参照物質情報

KATE : KATE2020 ver.5.1 参照物質情報

MOE : 環境省 (庁) 生態影響試験 (数字は公表年)

ref.12004 : Thurston, R.V., T.A. Gilfoil, E.L. Meyn, R.K. Zajdel, T.L. Aoki, and G.D. Veith (1985): Comparative Toxicity of Ten Organic Chemicals to Ten Common Aquatic Species. Water Res. 19(9):1145-1155.

ref.2024071 : Aruoja, V., M. Moosus, A. Kahru, M. Sihtmae, and U. Maran (2014): Measurement of Baseline Toxicity and QSAR Analysis of 50 Non-Polar and 58 Polar Narcotic Chemicals for the Alga *Pseudokirchneriella Subcapitata*. Chemosphere 96: 23-32.