

[2] *N,N*-ジメチルドデシルアミン

本資料は、II. (II) [3] *N,N*-ジメチルドデシ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。

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。

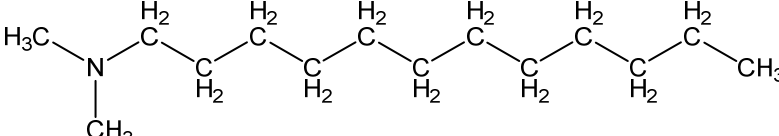
1. QSAR 等による検討の対象とした理由

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、又藻類等及び甲殻類等の慢性毒性において、採用可能とされた実験値が得られているものの、魚類の慢性毒性においては採用可能とされた実験値が得られていない。そこで、魚類慢性毒性について、予測手法を用いた生態毒性の推定ができるか検討することとした。

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	<chem>N(CCCCCCCCCCCC)(C)C</chem>
分子量	213.40
log Kow (KOWWIN による推定値)	5.44

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。

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。

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>

- 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 = 5.44 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	15	96hEC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	6.4[-1.6, 5.7]	0.78	35 (11)	—	in	—
	310	96hEC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	6.4[1.3, 5.3]	0.68	41 (9)	—	out of	—
	6,400	72hEC ₅₀	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 1.70]	0.31	5(4)	-0.95	out of	in
甲殻類	40	48hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	5[-2.2, 4.4]	0.76	24 (22)	—	out of	—
	110	48hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-2.7, 5.0]	0.77	98 (30)	—	out of	—
	6,200	48hEC ₅₀	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 4.37]	0.89	6(3)	0.64	out of	in
魚類	140	96hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-1.8, 5.0]	0.88	296 (55)	—	out of	—
	220	96hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	5[-2.5, 4.8]	0.79	90 (32)	—	out of	—
	1,100	96hLC ₅₀	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.59, 4.74]	0.73	16 (6)	0.64	out of	in

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 = 5.44 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	5.0	72hNOEC	KATE2020 v5.1	CNO_X amine sec,tert unreactive w/ N-Oxide, Nitroso	[-0.80, 4.67]	0.69	21 (2)	0.62	out of	in
	6.6	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[-1.5, 5.7]	0.83	13 (7)	—	in	—
	160	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-1.2, 5.9]	0.70	34 (5)	—	in	—
	980	72hNOEC	ECOSAR2.2	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 4.37]	0.4	7 (2)	-0.03	out of	in
甲殻類	4.9	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[4.2, 5.6]	0.8	5 (2)	—	in	—
	15	21dNOEC	KATE2020 v5.1	CNO_X amine sec,tert unreactive w/ N-Oxide, Nitroso	[-0.80, 4.67]	0.81	15 (2)	0.74	out of	in
	23	21dNOEC	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 4.37]	0.91	5 (1)	0.43	out of	out of
	26	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)	—	in	—

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	3.9	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[4.2, 5.6]	0.98	3 (1)	—	in	—
	11	NOEC	KATE2020 v5.1	CNO_X unreactive Fish Chronic, w/ N,O	[-1.61, 5.99]	0.62	19 (2)	0.54	in	out of
	20	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[0.49, 6.2]	0.74	46 (7)	—	in	—

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 logKow 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 logKow 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が持つ「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が持つ「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、適量領域内の判定

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)

魚類の慢性について、KATE2020v5.1 「CNO_X unreactive Fish Chronic, w/ N,O」クラスでは第三級アミンの構造が部分構造適用領域外と判定されたこと、ECOSAR2.2 「Aliphatic Amines」クラスでは参照物質数が 3 であるため指標を満たさないことから、この 2 つのクラスについては QSAR 予測の妥当性の検討は行わなかった。なお、KATE2020.v5.1 では第二及び第三級アミン類に対するクラスは魚類慢性以外のエンドポイントに対して構築されているが、魚類慢性毒性においては構築されていない。ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラスにおいて、指標を満たした回帰式から、適用領域内の予測結果が得られた。

ECOSAR2.2 では、Baseline Toxicity として「Neutral Organics」クラスの QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力されるが、予測対象物質が「Neutral Organics」クラスに該当するとは限らな

c：生態毒性予測システム「KATE2020」技術文書 (2024 年 3 月 25 日版)
https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE_TechnicalDocument.pdf より一部改変

い。実際に「Neutral Organics」クラスが適用される物質の構造定義を確認したところ、本物質に含まれるアミノ基は含まれていなかった（別表4）。また、参照物質の構造を実際に比較したところ、脂肪族アミノ基を有する物質は含まれていなかった。

以上より、魚類慢性毒性として ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラスの予測結果を採用するのは妥当ではないと判断した。

別表4 ECOSAR2.2 「Neutral Organics」に分類される構造の定義^d

Application:
Solvents, non-reactive, non-ionizable neutral organic compounds

1. Alcohols, 2. Acetals, 3. Ketones, 4. Ethers, 5. Alkyl halides, 6. Aryl halides
7. Aromatic hydrocarbons, 8. Halogenated aromatic hydrocarbons,
9. Halogenated aliphatic hydrocarbons, 10. Sulfides and di-sulfides

なお、ECOSAR には log Kow を説明変数とせずに毒性を予測する Special Cases が設けられており、その中に「Cationic Surfactants」クラスがある。本物質は中性域においてカチオン性を有するため、このクラスに属する可能性がある。しかし、このクラスで予測できるエンドポイントは甲殻類、魚類及び巻貝の急性毒性であり、魚類慢性毒性については予測が行えなかった。

3. 類推による生態毒性の推定

「2. QSAR による予測」において、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魚類慢性毒性の QSAR クラスを構築している参照物質のうち、本物質と同様に脂肪族アミノ基を有する物質は別表5の通りである。

ECOSAR のうち、該当する参照物質はドジン及びアミトラズであり、いずれも特異的な毒性を有する物質（殺菌剤、殺虫剤）であった。ドジンは FRAC (Fungicide Resistance Action Committee)^e における作用機構の分類は「U（作用機構不明）」、標的部位とコードは「細胞膜の崩壊（提案中）」とされるグアニジン類に属する。ドジンは魚類に対し組織化学的な変化を及ぼすという知見^fがある。本物質とドジンにおいて得られている試験による実験値を比較すると、甲殻類急性毒性や魚類急性毒性では同程度である一方、藻類急性でドジンは本物質より強い毒性であり、生物種間で異なる毒性傾向を示していた。また、ドジンは第二級アミンの構造を有するが、アミノ基に結合する炭素原子が窒素原子と二重結合を有する等、単純な第三級アミンである予測対象物質と構造的な違いがある。

d : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 8 月 8 日確認)
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>
("ECOSAR Class Definition: Neutral Organics"より改行等一部改変)

e : Fungicide Resistance Action Committee (2024) FRAC Code List© 2024 (<https://www.frac.info/> 2024/08/09 確認)

f : Büyüksoylu, Semih, et al. "An investigation of histopathological changes and bioaccumulation in tissues of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to dodine." Drug and chemical toxicology 45.2 (2022): 537-547.

アミトラズは IRAC (Insecticide Resistance Action Committee)^g における主要グループと一次作用部位の分類「19 オクトパミン受容体アゴニスト」の代表的有効成分である。オクトパミン受容体は脊索動物において失われている^hが、哺乳類においてオクトオパミンが G タンパク質共役受容体に結合するとの知見ⁱもある。本物質とアミトラズの log Kow 推定値は 5.44 と 5.6 で近いものの、実測水溶解度は 37 mg/L と 0.094 mg/L^jと 400 倍程度異なるため、物理化学的性状は大きく異なる可能性がある。また、アミトラズは第三級アミンの構造を有するが、アミノ基に結合する炭素原子が窒素原子と二重結合を有する等、単純な第三級アミンである本物質と構造的な違いがある。

以上より、本物質の魚類慢性毒性の推定において、ドジン及びアミトラズは特異的な作用機序を発現している懸念や物理化学的性状、構造等の違いを有するため、類似物質として設定することは妥当ではない。

KATE の参照物質であるモノエタノールアミンは本物質に含まれないヒドロキシ基を有するが、この部分構造は KATE では「Narcotic group」クラス、ECOSAR では「Neutral Organics」クラスの部分構造定義に含まれている。これらのクラスは単純な麻酔作用のみで毒性が説明できると考えられる物質で構築されているため、この部分構造を有することで特異的な毒性は発現しないと考えられる。しかしながらアミン類については魚類慢性毒性において QSAR 式が構築されておらず、毒性傾向の違い等を推測する情報は得られなかった。また、モノエタノールアミンの推定 log Kow は-1.6、本物質の推定 log Kow は 5.44 であり、モノエタノールアミンは本物質と物理化学的性状が大きく異なると考えられる。以上より、モノエタノールアミンを類似物質として設定することは妥当でない。

過去に化学物質の環境リスク初期評価において生態リスクの初期評価を実施した物質から、予測対象物質と同様に脂肪族アミノ基及び脂肪族炭素のみで構成される類似構造を抽出したところ、ジメチルアミン及びトリエチルアミンにおいて魚類慢性毒性情報が得られた。ジメチルアミンは第二級アミンであることが予測対象物質と異なっていた。ジメチルアミンの推定 log Kow は-0.17、トリエチルアミンの推定 log Kow は 1.51、予測対象物質の推定 log Kow は 5.44 であるため物理化学的性状が大きく異なる。よって、予測対象物質とジメチルアミン及びトリエチルアミンは構造や物理化学的性状等に違いがあり、類似物質として設定することは妥当でない。

以上より、本物質の類似物質が設定できないため、魚類慢性毒性について、類似物質に基づく毒性の類推ができなかった。

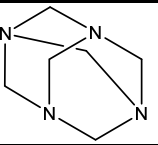
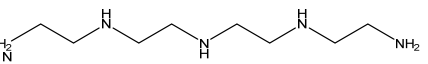
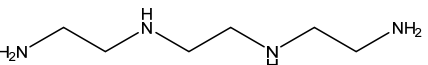
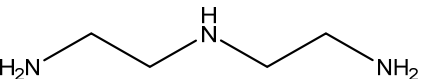
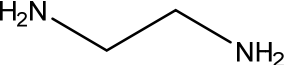
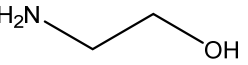
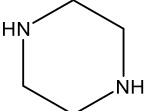
g : Insecticide Resistance Action Committee (2024) The IRAC Mode of Action Classification Online (<https://irac-online.org/> 2024/08/09 確認)、いずれも日本語訳は農薬工業会の RAC コード(農薬の作用機構分類)を参考にした (<https://www.jcpa.or.jp/labo/mechanism.html>)

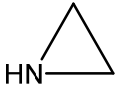
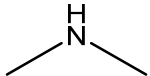
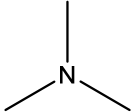
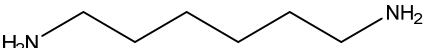
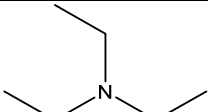
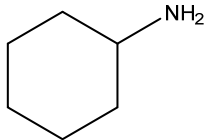
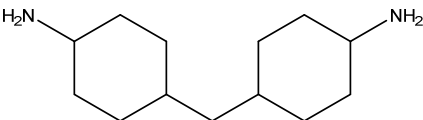
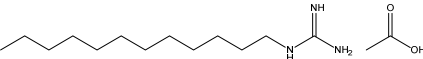
h : Philipp Bauknecht and Gáspár Jékely. Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians. Bauknecht and Jékely BMC Biology (2017) 15:6

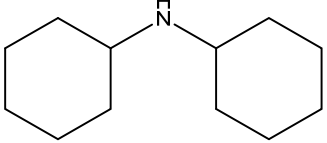
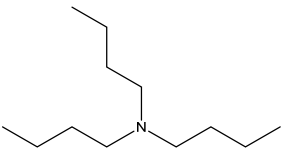
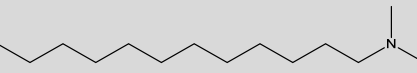
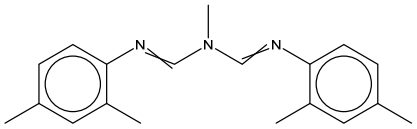
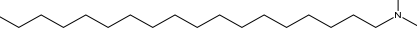
i : Andrew Shuma et al. Octopamine metabolically reprograms astrocytes to confer neuroprotection against α -synuclein, PNAS 2023 Vol. 120 No. 17 e2217396120

j : 環境省:水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料 (https://www.env.go.jp/council/i_08/900431585.pdf 2024/8/9 確認)

別表5 本物質（ ：表中網掛け）及び魚類慢性毒性 QSAR クラスの参照物質に含まれる脂肪族アミノ基を有する物質と、過去に化学物質の環境リスク評価を実施した脂肪族アミノ基と脂肪族炭素のみで構成される物質とその毒性値

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
1	100-97-0	ヘキサメチレン テトラミン		-4.15	140.2	>100,000 (第 17 巻*)	100,000 (第 17 巻*)	>104,000 (第 17 巻*)	99,100 (第 17 巻*)	>101,000 (第 17 巻*)	—
2	112-57-2	テトラエチレン ペンタミン		-3.16	189.30	121 (第 19 巻*)	10 (第 19 巻*)	13,400 (第 19 巻*)	140 (第 19 巻*)	>69,600 (第 19 巻*)	—
3	112-24-3	トリエチレン テトラミン		-2.65	146.23	3,700 (第 21 巻*)	468 (第 21 巻*)	33,900 (第 21 巻*)	2,860 (第 21 巻*)	>110,000 (第 21 巻*)	—
4	111-40-0	<i>N</i> -(2-アミノエチ ル)-1,2-エタン ジアミン		-2.13	103.17	345,600 (第 11 巻*)	10,200 (第 11 巻*)	53,500 (第 11 巻*)	5,600 (第 11 巻*)	430,000 (第 11 巻*)	—
5	107-15-3	エチレンジアミン		-1.62	60.10	151,000 (第 3 巻*)	—	14,000 (第 3 巻*)	160 (第 3 巻*)	220,000 (第 3 巻*)	—
6	141-43-5	モノエタノール アミン		-1.61	61.08	2,510 (第 9 巻*) 2,500 (KATE)	1,000 (第 9 巻*) 1,000 (KATE)	43,000 (第 9 巻*) 97,000 (KATE)	850 (第 9 巻*) 850 (KATE)	>100,000 (第 9 巻*) 2,070,000 (KATE) 2,070,000 (ECOSAR)	1,240 (第 9 巻*) 1,200 (KATE)
7	110-85-0	ピペラジン		-0.80	86.14	132,000 (第 17 巻*)	34,200 (第 17 巻*)	21,000 (第 17 巻*)	32,700 (第 17 巻*)	>100,000 (第 17 巻*)	—
8	74-89-5	メチルアミン		-0.64	31.06	>281,800 (第 21 巻*)	8,900 (第 21 巻*)	702,000 (第 21 巻*)	—	1,000,000 (第 21 巻*)	—

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
9	151-56-7	エチレンイミン		-0.28	43.07	—	—	14,000 (第 12 巻*)	—	—	—
10	124-40-3	ジメチルアミン		-0.17	45.08	30,000 (第 12 巻*)	—	50,000 (第 12 巻*)	—	17,000 (第 12 巻*)	1,000 (第 12 巻*)
11	75-50-3	トリメチルアミン		0.04	59.11	>100,000 (第 12 巻*)	56,000 (第 12 巻*)	28,000 (第 12 巻*)	8,000 (第 12 巻*)	>100,000 (第 12 巻*)	—
12	124-09-4	ヘキサメチレン ジアミン		0.35	116.21	70,000 (第 17 巻*)	10,000 (第 17 巻*)	19,800 (第 17 巻*)	4,160 (第 17 巻*)	70,700 (第 17 巻*)	—
13	121-44-8	トリエチルアミン		1.51	101.19	7,970 (第 6 巻*)	1,100 (第 6 巻*)	34,000 (第 6 巻*)	10,700 (第 6 巻*)	24,000 (第 6 巻*)	<3,200 (第 6 巻*)
14	108-91-8	シクロヘキシル アミン		1.63	99.18	34,000 (第 3 巻*)	5,700 (第 3 巻*)	36,300 (第 3 巻*)	1,600 (第 3 巻*)	33,400 (第 3 巻*)	—
15	1761-71-3	ビス(4-アミノシク ロヘキシル)メタン		3.26	210.36	2,164,000 (第 15 巻*)	—	6,840 (第 15 巻*)	—	>100,000 (第 15 巻*)	—
16	2439-10-3	ドジン		4.2	286	0.64 (ECOSAR)	—	17.8 (ECOSAR) 86 (ECOSAR)	5.67 (ECOSAR)	860 (ECOSAR) 570 (ECOSAR)	140 (ECOSAR)

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
17	101-83-7	<i>N,N</i> -ジシクロ ヘキシルアミン		4.37	181.32	>19,400 (第 14 巻*)	2,030 (第 14 巻*)	8,000 (第 14 巻*)	49 (第 14 巻*)	12,000 (第 14 巻*)	—
18	102-82-9	トリブチルアミン		4.46	185.35	10,100 (第 22 巻*)	1,650 (第 22 巻*)	8,000 (第 22 巻*)	—	16,300 (第 22 巻*)	—
19	112-18-5	(本物質) <i>N,N</i> -ジメチル ドデシルアミン		5.44	213	23.5 (EPA HPV /SIAR)	2.6 (EPA HPV /SIAR)	83 (EPA HPV /SIAR)	36 (SIAR)	570 (EPA HPV)	—
20	33089-61-1	アミトラズ		5.6	293	—	—	—	1.6 (ECOSAR)	>340 (ECOSAR)	2.0 (ECOSAR)
21	124-28-7	<i>N,N</i> -ジメチルオク タデシルアミン		8.39	298	1.8 (第 14 巻*)	0.99 (第 14 巻*)	15.5 (第 14 巻*)	2.74 (第 14 巻*)	79.3 (第 14 巻*)	—

出典

*: 『化学物質の環境リスク評価』

ECOSAR : ECOSAR v2.2 参照物質情報

EPA HPV : U.S. EPA (2003): High Production Volume Information System, FND Ether Amines Category HPV Chemicals Challenge - Appendix A, *N,N*-Dimethyldodecylamine.

KATE : KATE2020 v.5.1 参照物質情報

SIAR : OECD High Production Volume Chemicals Program (2001): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, *N,N*-Dimethyldodecylamine.