

[3] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン

本資料は、II. (II) [6] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオ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

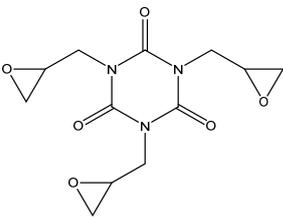
本物質は、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性及び藻類の慢性毒性において、採用可能とされた実験値は得られているものの、それぞれ 1 データずつしか得られていない。また、甲殻類及び魚類の慢性毒性においては試験による実験値が得られていない。

そこで、3 生物群の急性毒性及び慢性毒性において、予測手法を用いた生態毒性の推定を実施し、3 生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性については、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、甲殻類及び魚類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 ^{*1}	O=C(N(C(=O)N(C1=O)CC(O2)C2)CC(O3)C3)N1CC(O4)C4
分子量	297.26
log Kow (KOWWIN による推定値)	1.21

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/tsc-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

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。

- 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 最小と最大の範囲内にある
 - 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= 1.21 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	1,100	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	6.4[1.4, 4.1]	0.21	$\frac{12}{(1)}$	—	out of	—
	11,000	72h EC ₅₀	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 3.75]	0.01	$\frac{5}{(5)}$	-1.47	out of+	out of
	367,000	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	6.4[1.3, 5.3]	0.68	$\frac{41}{(9)}$	—	out of	—
	—	72h EC ₅₀	KATE2020v5.1	urea unreactive	[1.95, 3.84]	—	$\frac{2}{(3)}$	—	—	—
甲殻類	30,000	48h EC ₅₀	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-1.31, 4.90]	0.43	$\frac{3}{(3)}$	-6.7	in	out of
	50,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Epoxides, Poly	5[1.2, 1.2]	1.00	$\frac{2}{(3)}$	—	in	—
	210,000	48h EC ₅₀	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 3.75]	0.04	$\frac{5}{(6)}$	-8.35	out of+	out of
	211,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	5[1.9, 4.1]	0.37	$\frac{9}{(3)}$	—	out of	—
	667,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-2.7, 5.0]	0.77	$\frac{98}{(30)}$	—	in	—
魚類	190,000	96h LC ₅₀	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[-4.15, 3.75]	0.98	$\frac{3}{(10)}$	0.68	in	out of
	615,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	5[2.2, 4.1]	0.58	$\frac{23}{(3)}$	—	out of	—
	1,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-0.27, 2.67]	0.95	$\frac{9}{(5)}$	0.87	in	out of
	1,263,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-1.8, 5.0]	0.88	$\frac{296}{(55)}$	—	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= 1.21 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	1,900	72h NOEC	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 5.95]	0.00	$\frac{8}{(2)}$	-0.6	out of	out of
	4,700	ChV	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	8[1.4, 3.7]	0.2	$\frac{13}{(1)}$	—	out of	—

3 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン

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
	14,000	72h NOEC	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-1.31, 4.90]	0.63	3 (2)	-4.09	in	out of
	82,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-1.2, 5.9]	0.70	34 (5)	—	in	—
甲殻類	4,600	ChV	ECOSAR2.2	Epoxides, Poly	8[-, -]	—	0 (2)	—	—	—
	5,500	21d NOEC	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 5.95]	0.22	7 (3)	-0.24	out of+	out of
	17,000	ChV	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	8[1.9, 3.6]	0.68	6 (1)	—	out of	—
	40,000	21d NOEC	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-1.31, 1.95]	1.00	3 (1)	0.77	in	out of
	53,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)	—	in	—
魚類	350	ChV	ECOSAR2.2	Epoxides, Poly	8[-, -]	—	0 (2)	—	—	—
	540	Chronic NOEC	KATE2020v5.1	CNO_X unreactive Fish Chronic, w/ N,O	[-1.61, 5.99]	0.62	19 (2)	0.54	in	out of
	46,000	ChV	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	8[2.2, 4.1]	0.85	6 (1)	—	out of	—
	113,000	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 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 の範囲内にならない)

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)

藻類の急性毒性においては、ECOSAR2.2、KATE2020.v5.1 のいずれにおいても指標を満たす予測結果は得られなかった。他のエンドポイントにおいては ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラス以外の QSAR クラスにおいて指標を満たす予測結果は得られなかった。

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、本物質に含まれるエポキシ基やイソシアヌル酸構造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、エポキシ基やイソシアヌル酸構造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

<p>Application: Solvents, non-reactive, non-ionizable neutral organic compounds</p> <p>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</p>
--

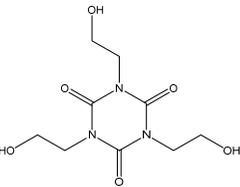
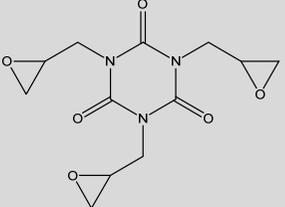
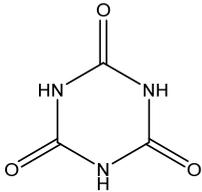
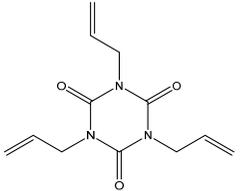
3. 類推による生態毒性の推定

「2. QSAR による予測」において、本物質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、類推による予測毒性の検討を行うこととした。

本物質が分類された QSAR クラスの KATE 及び ECOSAR の参照物質のうち、本物質と同様にエポキシ基とイソシアヌル酸を共に有する物質の情報は得られなかった。そのため、本物質に含まれるイソシアヌル酸構造又はエポキシ基を有する物質のうち、KATE の Narcotic group 及び ECOSAR の Neutral Organics のクラスの部分構造定義に含まれている部分構造を有する物質抽出したところ別表 5 の通りであった。これらの物質から毒性の類推を検討したが、イソシアヌル酸構造の毒性に加え、本物質に含まれるエポキシ基による毒性影響について検討が必要とされた。

^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)

別表5 本物質 () : 表中網掛け) とイソシアヌル酸構造を有する物質の毒性比較

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	839-90-7	1,3,5-トリス(2-ヒドロキシエチル)イソシアヌル酸		0.07	261.23	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	—
2	2451-62-9	本物質 (予測対象物質) 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-トリオン 別名: イソシアヌル酸トリグリシジル		1.21	297.26	29,000 (ECHA)	6,300 (ECHA)	>100,000 (ECHA)	—	>77,000 (ECHA)	—
3	108-80-5	イソシアヌル酸		1.95	129.08	950,000 (KATE)	250,000 (KATE)	1,000,000 (KATE)	32,000 (KATE)	>100,000 (KATE)	—
4	1025-15-6	イソシアヌル酸トリアリル		5.12	251.29	—	—	>1,000,000 (KATE)	—	>95,000 (KATE)	—

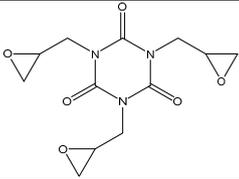
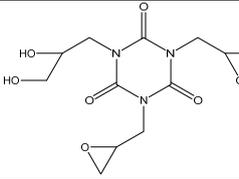
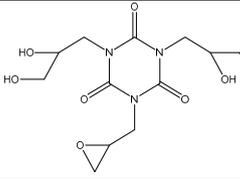
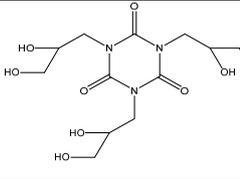
出典

KATE : KATE2020 v.5.1 参照物質情報

ECHA : European Chemicals Agency (ECHA): ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 1,3,5-tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype : Article10-full,Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

エポキシ基による毒性影響の検討が必要な一方で、本物質は、化学物質安全性点検結果等（経済産業省）^eにおける微生物による分解度試験において、28日後には（水+被験物質）系及び（汚泥+被験物質）系ともに被験物質中のエポキシ基はほぼ水中で開環し（別表6）、被験物質のいずれの加水分解物も微生物により分解されないことが推察された。

別表6 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオンの加水分解物（資料をもとに作図）

	本物質	加水分解物（予想）1	加水分解物（予想）2	加水分解物（予想）3
構造				
名称	1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-トリオン	1,3-ビス(2,3-エポキシプロピル)-5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)イソシアヌル酸	1-(2,3-エポキシプロピル)-3,5-ビス(2,3-ジヒドロキシプロピル)イソシアヌル酸	1,3,5-トリス(2,3-ジヒドロキシプロピル)イソシアヌル酸
log Kow (推定)	1.21	0.05	-1.5	-3.07

また、本物質の加水分解半減期は5日（pH=7、22°C）であり、加水分解生成物を生じる。評価書本文中における本物質の加水分解性の出典^fには「Additional Information」として、以下の文章が掲載されている。

The tests were performed according to OECD guideline 111, without any solvents.

The data show that hydrolysis is rapid at all three pH values tested (4, 7, 9), and the results show that the expected hydrolysis products were generated, namely, dihydroxy-TGIC, tetrahydroxy-TGIC and hexyhydroxy-TGIC.

Thus hydrolysis plays an important role in detoxification of TGIC in the environment.

そこで本物質の加水分解により生じるとされる3つの変化物について情報を収集したが、いずれも情報が得られなかった。そのため、他のエポキシ基を有する物質とその物質から開環反応によって生じると推察される構造について毒性を比較することとした。KATEの参照物質からエポキシ基を有する物質と、その物質から開環反応により生じると推察される構造について毒性を調べたところ、エポキシ基を有する物質のうち、開環反応により生じると推察される構造と毒性値を比較できるものは2物質のみと限られていた（別表7）。

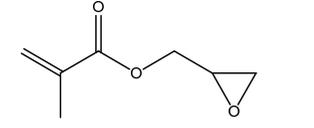
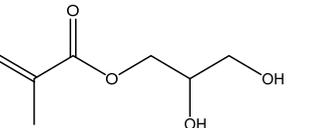
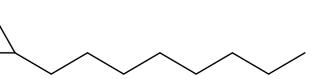
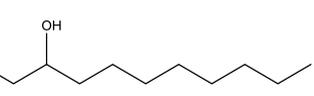
また、甲殻類及び魚類の慢性毒性については毒性傾向を確認できる情報は得られなかった。しかしながら、3種の生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性の比較において、エポキシ基の開環により毒性が下がることが確認され、エポキシ基が毒性を有することが示唆された。本物質の半減期は5日であり、エポキシ基が開環反応を終了するまでにエポキシ基に由来する毒性が発現する可能性があることが示唆された。

e：経済産業省(2001)：化学物質安全性点検結果等（分解性・蓄積性）

https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/tempfile_list.action?tpk=24991&ppk=1485&kinou=100&type=ja (2024.08.08 現在)

f：European Chemicals Agency(2024)：ECHA CHEM, 1,3,5-tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, (<https://chem.echa.europa.eu/100.017.741/dossier-view/34e6733b-1fe6-4909-8af3-f1a653172794>, 2024.05.21 現在)

別表7 エポキシ基を有する物質とその変化物(推定)の毒性比較

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	MW	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	106-91-2	KATE 参照物質 オキシラン-2-イルメチ ル=メタクリラート		0.81	142.15	32,000 (KATE)	2,400 (KATE)	25,000 (KATE)	1,000 (KATE)	2,800 (KATE)	—
2	5919-74-4	オキシラン-2-イルメチ ル=メタクリラートの 変化物(推定)		-0.34	160.17	>120,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	>=120,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	>120,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	—	>100,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	—
3	2404-44-6	KATE 参照物質 2-オクチルオキシラン		3.81	156.27	22,500 (KATE)	1,170 (KATE)	1,730 (KATE)	—	3,450 (KATE)	—
4	1119-86-4	2-オクチルオキシラン の変化物(推定)		2.66	174.28	41,300 (ECHA, GLP 試験 2015)	12,500 (ECHA, GLP 試験 2015)	25,500 (ECHA, GLP 試験 2015)	—	14,100 (ECHA, GLP 試験 2015)	—

出典

KATE : KATE2020 v.5.1 参照物質情報

ECHA : European Chemicals Agency (ECHA); ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>, 2024.10.10 現在)、数字は公表年

GLP : Good Laboratory Practice (優良試験所基準)

エポキシ基を有することによる毒性影響を考慮の上、本物質の毒性及びイソシアヌル酸構造を有する類似物質群の毒性や毒性情報の補強及び類推の観点から比較検討を行った。本物質は藻類に対して他の生物種よりも強い毒性を発現しており、類似物質群において藻類に対し最も強い毒性を発現するイソシアヌル酸において同様の傾向であった。

また、藻類の急性及び慢性においては、本物質の試験による毒性値はエポキシ基を有さないイソシアヌル酸構造を有する類似物質群の最小の毒性値よりも小さいことから、類似物質群の情報は試験により求められた実験値を補強する結果となった。

甲殻類及び魚類の急性毒性において本物質は試験上限濃度区で影響なし、類似物質群も最高濃度区で影響なし、もしくは現在の OECD 試験法で定められる最高濃度区以上の毒性値が得られた。これは毒性が低いという点において本物質と同様の傾向であったが、具体的な値や傾向をもって試験により求められた毒性値を補強するには至らなかった。

試験による実験値が得られていない甲殻類慢性毒性において、上記の通りエポキシ基の構造による毒性について直接的に比較確認できる情報は得られなかったが、他の生物種における傾向に鑑みて、イソシアヌル酸構造を有する類似物質群の最小の毒性値 (32,000 µg/L) よりも小さい毒性値 (強い毒性) になると類推された。

魚類慢性毒性についてはいずれの物質についても情報が得られず類推を行えなかった。