

[2] リン酸ジブチル=フェニル

本資料は、II. (II) [5]リン酸ジブチル=フェニ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

本物質の有害性情報に関しては、甲殻類について 1 文献から信頼できる急性毒性実験値及び慢性毒性実験値が 1 つずつ得られているのみである。化審法の下では、新規化学物質として本物質を主成分とする混合物（リン酸トリブチル及びリン酸ブチルジフェニルが合わせて最大で 35%混合）が登録されており、藻類、甲殻類、魚類に対する混合物の急性毒性試験結果が公表されている。しかし、本物質単独での藻類及び魚類に対する毒性情報は得られていない。

そこで、3 生物群（藻類、甲殻類、魚類）の急性及び慢性毒性について、予測手法により生態毒性を推定し、甲殻類については、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、その他の 2 生物群については、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 KATE2025ver1.0^a（以下、「ECOSAR」という。）及び ECOSAR2.2^b（以下、「KATE」という。）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、かつ生態毒性試験による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>O=P(OCCCC)(OCCCC)Oc1ccccc1</chem>
分子量	286.30
log Kow (KOWWIN による推定値)	4.11

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 KATE2025 version1.0 (2025 年 8 月 12 日確認)
<https://kate.nies.go.jp/KATE2025-ja.html>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2 (2025 年 8 月 12 日確認)

<https://www.epa.gov/tsca-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及び慢性毒性の予測結果の概要を、PNEC導出に用いた実験値とともに、それぞれ別表2及び別表3に示した。

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 リン酸ジブチル=フェニルのPNECの導出に用いた急性毒性実験値とQSARによる急性毒性予測結果の概要 (KOWWINによる推定値 log Kow= 4.11 を用いた予測)

【急性毒性】

生物群	PNEC導出に用いた実験値又はQSAR予測値 (95%予測区間) [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	PNEC導出に用いた実験値										
	—	—									
	1,230	96 h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters	6.4 [-0.18, 6.3]	0.79	$\frac{28}{(6)}$	—	—	—	
	3,430	96 h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	6.4 [1.3, 5.3]	0.68	$\frac{41}{(9)}$	—	—	—	
	4,940	96 h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	6.4 [1.2, 4.7]	0.99	$\frac{6}{(3)}$	—	—	—	
—	72 h EC ₅₀	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	—	—	$\frac{2}{(10)}$	—	—	—		
甲殻類	PNEC導出に用いた実験値										
	360	48 h EC ₅₀									
	2,060	48 h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5 [-2.7, 5]	0.77	$\frac{98}{(30)}$	—	—	—	
	2,810	48 h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	5 [1.2, 4.7]	0.96	$\frac{7}{(15)}$	—	—	—	
	3,690	48 h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters	5 [-0.67, 5.3]	0.81	$\frac{47}{(26)}$	—	—	—	
5,100 (170 - 150,000)	48 h EC ₅₀	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	0.39	$\frac{4}{(8)}$	-2.7	in	in		
魚類	PNEC導出に用いた実験値										
	—	—									
	1,830	96 h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters	5 [-0.18, 5.4]	0.79	$\frac{102}{(13)}$	—	—	—	
	2,630	96 h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	5 [-0.6, 4.7]	0.96	$\frac{28}{(12)}$	—	—	—	
	2,980	96 h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5 [-1.8, 5]	0.88	$\frac{298}{(55)}$	—	—	—	
4,500 (1,000 - 20,000)	96 h LC ₅₀	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[1.56, 4.70]	0.94	$\frac{6}{(9)}$	0.87	in	in		
14,300	14 d LC ₅₀	ECOSAR2.2	Esters	6 [4.8, —]	—	$\frac{1}{(1)}$	—	—	—		

別表3 リン酸ジブチル=フェニルの PNEC の導出に用いた慢性毒性実験値と QSAR による慢性毒性予測結果の概要 (KOWWIN による推定値 log Kow=4.11 を用いた予測)

【慢性毒性】

生物群	PNEC 導出に用いた実験値又は QSAR 予測値 (95%予測区間) [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	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—									
	459	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8[-0.18, 5.3]	0.63	$\frac{21}{(5)}$	—	—	—	
	830 (58 – 12,000)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus all	[1.63, 4.70]	<u>0.74</u>	$\frac{9}{(7)}$	0.64	in	in	
	1,390	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-1.2, 5.9]	<u>0.7</u>	$\frac{34}{(5)}$	—	—	—	
	1,500 (420 – 5,400)	72h NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	<u>0.95</u>	$\frac{5}{(7)}$	0.86	in	in	
2,350	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8[1.2, 6.8]	<u>0.96</u>	$\frac{7}{(2)}$	—	—	—		
甲殻類	PNEC 導出に用いた実験値										
	92	21 d NOEC									
	27 (0.0000097 – 740,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus all	[1.63, 4.70]	0.21	$\frac{7}{(4)}$	-0.31	in	in	
	345	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8 [-0.15, 7.7]	<u>0.87</u>	$\frac{26}{(1)}$	—	—	—	
	470 (0.00089 – 250,000)	21d NOEC	KATE2025 v1.0	CNOSP_X phosphorus unreactive	[2.24, 4.70]	<u>0.76</u>	$\frac{3}{(4)}$	-3.1	in	in	
	537	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8 [-0.6, 7.3]	<u>0.99</u>	$\frac{10}{(2)}$	—	—	—	
739	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8 [0.59, 8.1]	<u>0.8</u>	$\frac{27}{(14)}$	—	—	—		
魚類	PNEC 導出に用いた実験値										
	—	—									
	153	ChV	ECOSAR2.2	Esters	8 [0.37, 6.3]	0.65	$\frac{11}{(2)}$	—	—	—	
	367	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8 [0.49, 6.2]	<u>0.74</u>	$\frac{46}{(7)}$	—	—	—	
	681	ChV	ECOSAR2.2	Esters, Phosphates Inert Substitutions	8 [3.8, 6.3]	<u>0.96</u>	$\frac{3}{(1)}$	—	—	—	
—	Chronic NOEC	KATE2025 v1.0	Unclassified Fish chronic	—	—	$\frac{0}{(0)}$	—	—	—		

生物群 : QSAR による予測の検討を行う生物群

PNEC 導出に用いた実験値 : II. (II) [5] リン酸ジブチル=フェニルの生態リスク初期評価において PNEC 導出の根拠として採用された実験値

95%予測区間 : KATE のみ記載

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 及び KATE 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 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 の範囲内でない)
 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、適用領域内の判定

Neutral Organics : ECOSAR 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。
 ここで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

QSAR 予測値 (太字下線) : 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のうち、QSAR 式を構成している参照物質に本物質のようなリン酸エステル類が含まれており、生物活性物質等は含まれていないもの、参照物質の種類数が 5 以上であるもの (後述)

本物質について、QSAR 等の活用の検討対象となっている 3 生物群 (藻類、甲殻類、魚類) の急性毒性及び慢性毒性のうち、指標を満たす QSAR 予測値は、別表 2 及び 3 の太字で示されたものであった。

しかし、ECOSAR の「Neutral Organics クラス」では、単純な非極性麻酔作用メカニズムを持つ中性有機化合物が該当するとされており、構造の定義にも本物質のようなリン酸エステル類は含まれていない (別表 4)。また、ECOSAR の「Esters クラス」では構造の定義上はリン酸エステル類も該当するが、実際に参照物質の構造を確認したところ、本物質のようなリン酸エステル類は含まれていなかった。後述の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」にはリン酸エステル類が含まれていることから、「Esters クラス」ではリン酸エステル類が除かれていると思われる。したがって、本物質の毒性値としてこれら 2 クラス (「Neutral Organics クラス」「Esters クラス」) から QSAR 予測値を採用するのは妥当ではないと判断した。

別表 4 ECOSAR 「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

藻類及び甲殻類の急性毒性 (別表 2) について、ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質 (別表 5 参照) が含まれていた。しかし、参照物質の毒性試験データ数は指標 ($n \geq 5$) を満たしているものの、参照物質の種類に重複が多く、実際の参照物質種類数はそれぞれ 4 種と少なかった。したがって、このクラスからの藻類及び甲殻類の急性毒性 QSAR 予測値を採用することはできないと判断した。

c : 生態毒性予測システム「KATE2025」技術文書 (2025 年 3 月 27 日版)
https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE_TechnicalDocument.pdf より一部改変

d : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2025 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)

魚類の急性毒性（別表 2）について、ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」及び KATE の「CNOSP_X phosphorus unreactive クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチル、リン酸トリフェニル等本物質の類似物質（別表 5 参照）が含まれていた。また、参照物質の種類数も 5 以上と十分であったため、この 2 クラスからの魚類急性毒性 QSAR 予測値は採用できると考えられ、2,630～4,500 µg/L であった。

藻類の慢性毒性（別表 3）について、KATE からは 2 つのクラス（「CNOSP_X phosphorus all クラス」及び「CNOSP_X phosphorus unreactive クラス」）が指標を満たしていた。しかし、「CNOSP_X phosphorus all クラス」には、生物活性のある農薬等が参照物質に含まれていたため、より適切と考えられる「CNOSP_X phosphorus unreactive クラス」からの予測値を採用することとした。KATE の「CNOSP_X phosphorus unreactive クラス」及び ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質（別表 5 参照）が含まれていた。また、参照物質の種類数も 5 以上と十分であったため、この 2 クラスからの藻類慢性毒性 QSAR 予測値は採用できると考えられ、1,500～2,350 µg/L であった。

甲殻類の慢性毒性（別表 3）について、ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質の構造を確認すると、リン酸トリブチルやリン酸トリフェニル等本物質の類似物質（別表 5 参照）が含まれていた。また、参照物質の種類数も 5 以上と十分であったため、このクラスからの甲殻類慢性毒性 QSAR 予測値 537 µg/L は採用できると考えられた。

魚類慢性毒性については、指標を満たす QSAR 予測値が「Neutral Organics クラス」からのみであった。このクラスには本物質の類似物質は含まれていないため、該当予測値を採用することはできなかった。

甲殻類の慢性毒性 QSAR 予測値 (537 µg/L) は、PNEC の導出に用いた慢性毒性実験値 (92 µg/L) の 10 倍の範囲に収まっていた。

3. 類推による生態毒性の推定


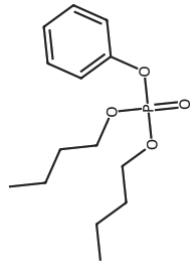
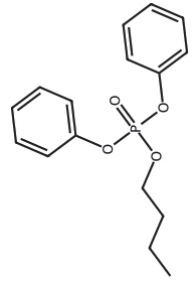
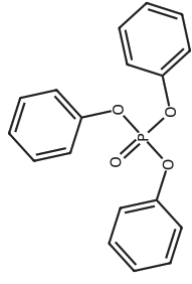
「2. QSAR による予測」において、藻類及び甲殻類の急性毒性と魚類の慢性毒性については、妥当性のある QSAR 予測値が得られなかったため、類似物質による類推により毒性予測を検討することとした。

本物質が分類される ECOSAR の「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」を構築している参照物質から、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 5）。抽出した物質は、log Kow（予測値）の値が本物質 (4.11) より小さいリン酸トリ *n*-ブチル (log Kow=3.82) と本物質より大きいリン酸トリフェニル (log Kow=4.70) である。また、参考としてリン酸ブチルジフェニルについても、類似物質として log Kow の順に並べた。

類似物質の毒性傾向を確認したところ、log Kow が大きいものあるいはフェニル基を持つものの方が毒性が高い（つまり毒性値が小さい）傾向がありそうなのが示唆された。しかし、甲殻類等の慢性毒性のように、log Kow が大きくフェニル基の数が多いリン酸トリフェニルよ

りも、**log Kow** が小さくフェニル基の数が少ないリン酸ジブチルフェニル（本物質）の方が毒性値が小さい例もあった。したがって、本物質の藻類及び甲殻類の急性毒性予測値や魚類の慢性毒性予測値を、**log Kow** やフェニル基の数の観点から類推することはしなかった。

別表5 リン酸ジブチルフェニル（本物質）と ECOSAR「Esters, Phosphates Inert Substitutions クラス」の参照物質から抽出
又はその他の類似物質（毒性値は ECOSAR ではなく『化学物質の環境リスク評価』より引用）

物質	リン酸トリ- <i>n</i> -ブチル	リン酸ジブチルフェニル（本物質）	リン酸ブチルジブチルフェニル	リン酸トリブチルフェニル
『化学物質の環境リスク評価』	第4巻	第24巻	—	第24巻
CAS No.	126-73-8	2528-36-1	2752-95-6	115-86-6
構造式				
分子量	266.31	286.30	306.29	326.28
log Kow	4.00 (pH不明) 3.82 (KOWWIN)	4.27 (pH不明) 4.11 (KOWWIN)	4.41 (KOWWIN)	4.59 (pH不明) 4.70 (KOWWIN)
水溶解度(mg/L)	280 (25°C)	96 (温度不明)	1.95 (WSKOWWIN)	0.73 (24°C) 1.90 (25°C)
『化学物質の環境リスク評価』においてPNEC導出の際に参照した知見として本文中で言及された毒性値				
急性	藻類等	—	—	2,000 (<i>R. subcapitata</i> , 96 h-EC ₅₀)
	甲殻類等	360 (<i>D. magna</i> , 48 h-EC ₅₀)	—	90 (<i>D. magna</i> , 48 h-LC ₅₀)
	魚類	—	—	299 (<i>O. mykiss</i> , 96 h-LC ₅₀)
慢性	藻類等	—	—	100 (<i>R. subcapitata</i> , 72 h-NOEC)
	甲殻類等	92 (<i>D. magna</i> , 21d-NOEC)	—	254 (<i>D. magna</i> 21 d-NOEC)
	魚類	—	—	15.2 (<i>O. latipes</i> , 133 d-NOEC)

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、LETC (Lethal Threshold Concentration) : 致死限界濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度
R. subcapitata = *Raphidocelis subcapitata* 緑藻 (ムレミカヅキモ)、*D. subspicatus* = *Desmodesmus subspicatus* 緑藻 (トゲイカダモ)、*D. magna* = *Daphnia magna* オオミジンコ、
O. latipes = *Oryzias latipes* ミナミメダカ、*O. mykiss* = *Oncorhynchus mykiss* ニジマス