

QSAR Toolbox ver.3の概要

2013年2月19日(火)

(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

櫻谷 祐企

発表内容

1. QSAR Toolboxの開発の背景
2. Ver.3の構成と操作の流れ
3. Ver.3の新機能
4. 補足情報

1. QSAR Toolboxの開発の背景

OECD QSARグループ

構造活性相関の行政利用を推進する活動を目的とし、2003年1月に加盟国のQSARの専門家を中心としたグループとして設立された。現在の名称は「QSAR Toolbox Management Group」。年2回程度の会合を実施。我が国からは、国衛研、国環研、NITEが参加。

ワークアイテム

- ① QSARバリデーション原則の確立
- ② QSAR行政利用のためのガイダンス文書の作成
- ③ QSARツールボックスの開発

QSAR Toolboxの開発の経緯

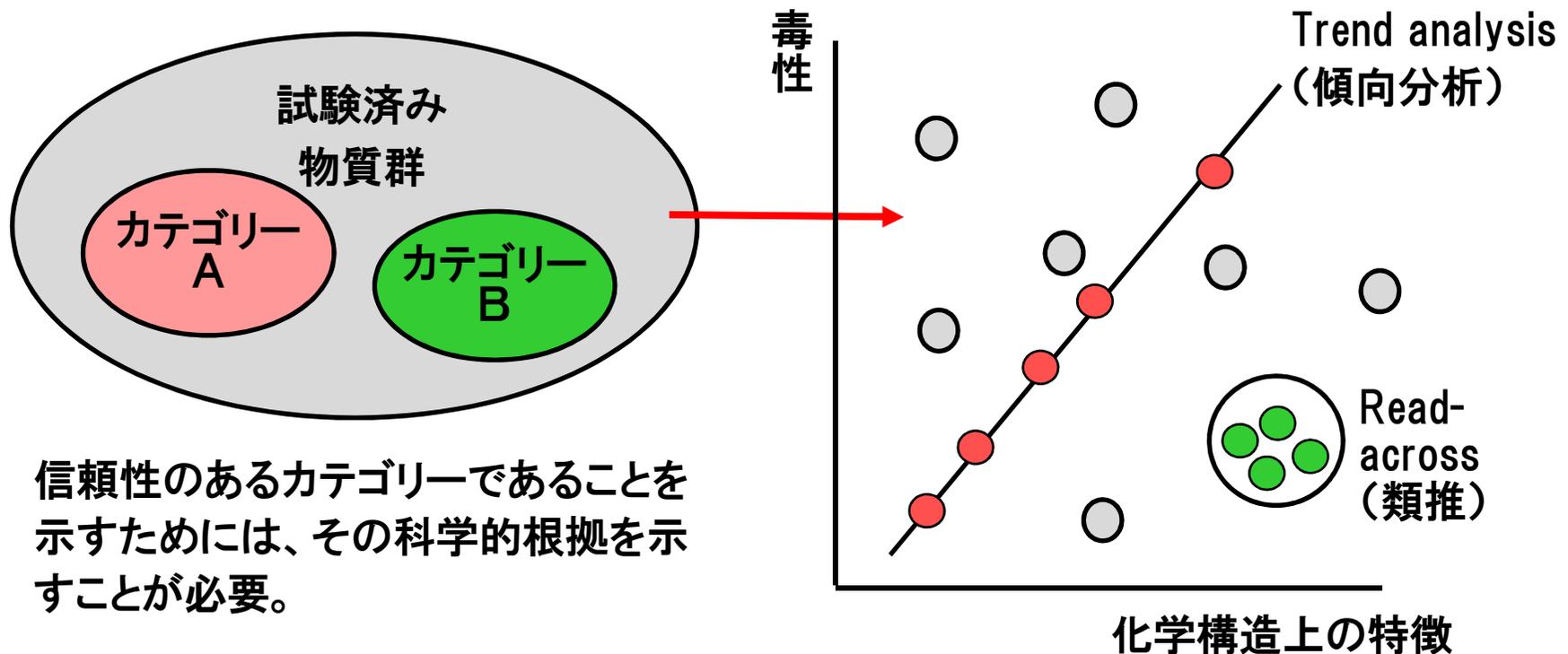
当初は、QSARモデルのライブラリを主体としたシステムとして計画されていた。

しかしながら、OECD QSARグループメンバー間では、QSARモデルの予測結果のみでは、行政利用における判断根拠が不十分であるとの認識が高まってきた。

そこで、最終的には、カテゴリー作成を支援する機能及びカテゴリーアプローチによるデータギャップ補完を支援する機能と共に、カテゴリー化の根拠を第三者に明確に示す機能が主体のシステムとなった。

カテゴリーアプローチ

化学物質管理分野において未試験の化学物質の有害性を推定する手段として国際的に推奨されている手法。カテゴリーとは、化学構造が類似し、化学構造上の特徴に対し毒性が規則的なパターンを示す又は類似する物質のグループ。傾向分析(Trend analysis)や類推(Read-across)によるデータギャップ補完を行う。



OECD QSAR Toolboxの機能概要⁷

カテゴリーアプローチの評価手法や、これに必要となる各種試験データや毒性発現メカニズムに関する既知見を国際的に共有化できる。

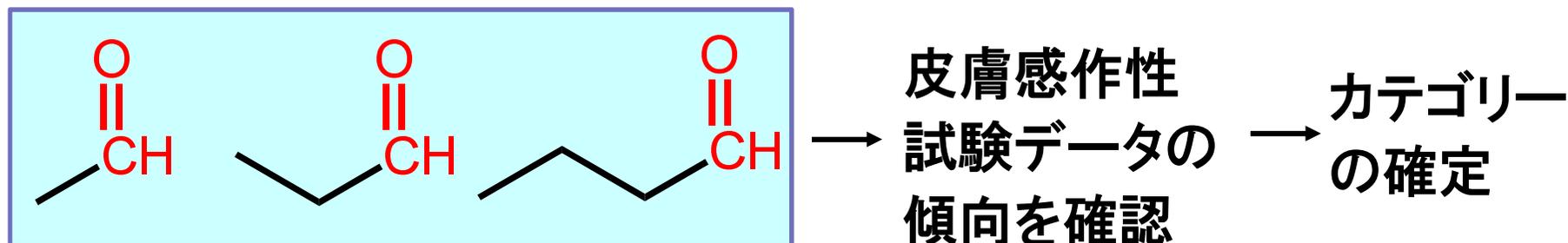
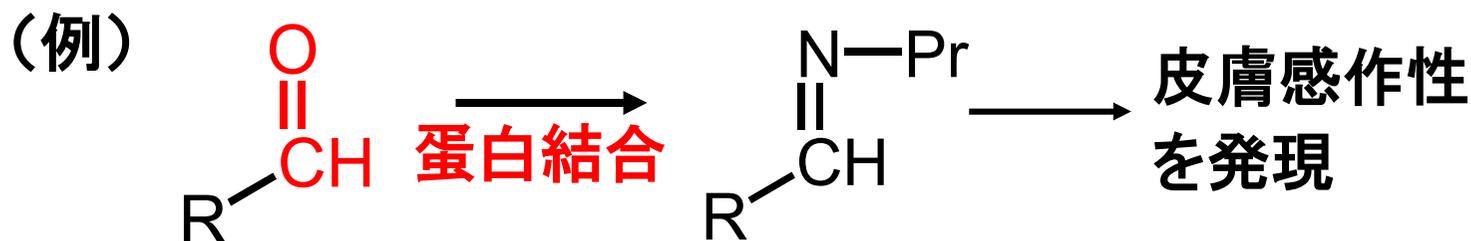
蛋白結合やDNA結合などの反応様式に基づき、毒性発現の原因となる部分構造を認識する機能(プロファイラー)と、各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データのデータベースを備えている。

ユーザーは、プロファイラーにより毒性発現の原因となる共通の部分構造を有する物質群(カテゴリーの候補)を効率よく認識できると共に、それらの物質群の実測試験データを基に毒性発現の傾向を解析することにより、カテゴリーを構築しデータギャップ補完を行うことができる。

OECD. 2009. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 102 , Guidance document for using the OECD (Q)SAR application toolbox to develop chemical categories according to the OECD guidance on grouping of chemicals.

QSAR Toolboxによるカテゴリーの作成例

有害性発現の原因となる開始反応を引き起こす特定の部分構造に着目し、カテゴリー作成を行う。



QSAR Toolboxの開発スケジュール

Phase 1: Proof of Concept 版

Ver. 1 (2008年3月にリリース)

Phase 2: 全ての規制エンドポイントをカバーすることが目標。

Ver. 2 (2010年11月にリリース)

サーバベース版による自動更新機能の付加等。

Ver. 3 (2012年10月にリリース)

複雑なエンドポイント、混合物等への対応等。

スポンサー: ECHA

メインコントラクター: Bourgas Prof. Assen Zlatarov大、
Mekenyan教授のグループ(LMC)

最新版(Ver.3.1)の仕様

公開日: 2013年1月29日

公開サイト: <http://www.qsartoolbox.org/>

公開形態: サーバ版及びスタンドアロン版(共に無料)

動作環境:

Minimum system requirements

=====

OS: Windows 2000, Windows XP, Windows Vista, Windows 7

CPU: Pentium 4 1GHz

RAM: At least 1GB of RAM

HDD: 10 GB free hard drive space

File system: NTFS

Recommended system requirements

=====

OS: Windows XP or newer

CPU: Pentium 4 2GHz or faster processor

RAM: 4GB of RAM

HDD: 12 GB free hard drive space

File system: NTFS

2. Ver.3の構成と操作の流れ

ワークフロー

① Input: 評価対象物質の入力
② Profiling: カテゴリ属性等の抽出
③ Endpoint: 実測試験データの抽出
④ Category Definition: 類似物質のデータの抽出
⑤ Data Gap Filling: データギャップ補完
⑥ Report: レポートの作成

Inputモジュール

Document: New Open Close Save

Single Chemical: CAS# Name Structure Select Delete Query ChemIDs

Chemical List: DB Inventory List

Documents: Document: C(=O)CCCCC

Filter endpoint tree... 1 [target]

単一物質の入力

物質リストの入力

複数の作業を並行してできる

CH₃

Substance Identity
Physical Chemical Properties
Environmental Fate and Tra...
Ecotoxicological Information
Human Health Hazards

Create Apply

1 Document

Profilingモジュール

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition Data Gap Filling Report

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

プロファイラー

Profiling methods

- Ionization at pH = 1
- Ionization at pH = 4
- Ionization at pH = 7.4
- Protein binding by OASIS v1.1
- Protein binding potency
- Superfragments
- Toxic hazard classification by Cramer (original)
- Toxic hazard classification by Cramer (with extension)
- Ultimate biodeg

Endpoint Specific

- Acute aquatic toxicity classification by Verhaar
- Acute aquatic toxicity MOA by OASIS
- Aquatic toxicity classification by ECOSAR
- Bioaccumulation – metabolism alerts

Metabolism/Transformations

Documented

- Observed Mammalian metabolism
- Observed Microbial metabolism
- Observed Rat In vivo metabolism
- Observed Rat Liver S9 metabolism

Simulated

- Autoxidation simulator

Filter endpoint tree... 1 [target]

Structure

Substance Identity

Physical Chemical Properties

Environmental Fate and Tra...

Ecotoxicological Information

Human Health Hazards

Profile

- General Mechanistic
 - Protein binding by OASIS v1.1
 - Schiff base formation
 - Schiff base formation >> Schiff...
 - Schiff base formation >> Schiff...

プロファイラーに対する属性
(該当するカテゴリー)

プロファイラーの階層化 (ver2.3より)

Protein binding by OASIS v1.1 (General Mechanistic) - Profiling Scheme Browser

Advanced

Protein binding by OASIS v1.1 - Category definitions

- [-] Nucleophilic addition at polarized N-functional group
 - ... C-Nitroso compounds
- [-] Nucleophilic addition reaction across carbodiimide bond
 - ... Carbodiimides
- [-] Radical
 - [-] Free radical formation
 - ... Organic peroxide compounds
- [-] Schiff base formation
 - [-] Benzoyl Schiff base formation
 - ... Benzoylphosphine oxides
 - [-] Nucleophilic cycloaddition to diketones
 - ... Diketones
 - [-] Pyrazolones and pyrazolidinones derivatives
 - ... Pyrazolones and pyrazolidinones
 - [-] Schiff base formation with carbonyl compounds
 - Aldehydes**
 - ... alpha-ketoesters
- [-] SN Vinyl
 - [-] Nucleophilic vinylic substitution on activated halogenated compounds
 - ... Halogenated isothiazolones
- [-] SN1
 - [-] Carbenium ion formation
 - ... Azoxy compounds-forming carbenium ion
 - [-] Nucleophilic substitution (SN1) on alkyl (aryl) mercury compounds
 - ... Mercury compounds
- [-] SN2
 - [-] Interchange reaction with sulphur containing compounds
 - ... Thiols and disulfide compounds
 - ... Nucleophilic substitution at Nitrogen atom

Profile Description

Mechanistic Domain: Schiff base formation

Mechanistic Alert: Schiff base formation with carbonyl compounds

Structural Alert: Aldehydes

This category includes chemicals that can undergo adduct formation with proteins via **Schiff base formation with aldehydes**.

The possible structural alert acting by this mechanism is illustrated below:

$$\text{R}-\text{C}\begin{matrix} \text{O} \\ // \\ \text{H} \end{matrix} \xrightarrow{\text{Pr}-\text{NH}_2} \text{R}-\text{C}\begin{matrix} \text{N}-\text{Pr} \\ // \\ \text{H} \end{matrix}$$

R = any C, H

Aldehydes are highly reactive molecules, many of which are strong sensitizers and their direct conjugation to protein nucleophiles is thought to be responsible. Simple aldehydes react readily with the amino groups of lysine residues on proteins to form imines or Schiff bases.

All aliphatic aldehydes can potentially undergo Schiff base formation with a primary

QSAR Toolbox ver.3のプロファイラー(1)

分類	プロファイラー名 (提供者)	概要
Predefined	Database Affiliation (ブルガス大学)	ToolboxのDBへの属性
	Inventory Affiliation (ブルガス大学)	各国インベントリへの属性
	OECD HPV Chemical Categories (OECD)	OECD HPVプログラムのカテゴリー
	Substance type (ブルガス大学)	単体、混合物、高分子、構造不定の分類
	US-EPA New Chemical Categories (US EPA)	US EPAの新規物質のカテゴリー
General Mechanistic	BioHC half-life (Biowin) (US EPA)	石油炭化水素の生分解半減期
	Primary biodeg (Biowin 4) (US EPA)	初期分解時間
	Biodeg probability (Biowin 1/2/5/6/7) (US EPA)	良分解性の確率
	Biodeg probability (Biowin 1) (US EPA)	究極分解時間
	DNA binding by OASIS v.1.1 (ブルガス大学)	DNA結合
	DNA binding by OECD (ECHA, OECD)	DNA結合
	DPPA Cysteine peptide depletion (T. Schultz)	システインペプチドとの反応性(皮膚感作性)
	DPPA Lysine peptide depletion (T. Schultz)	リジンペプチドとの反応性(皮膚感作性)
	Estrogen Receptor Binding (T. Schultz)	エストロゲン受容体結合
	Hydrolysis half-life (Ka/Kb, pH7/8)(Hydrowin) (US EPA)	加水分解半減期
	Hydrolysis half-life (pH6.5-7.4) (ブルガス大)	加水分解半減期
	Ionization at pH = 1/4/7.4/9 (ChemAxon)	イオン化度
	Protein binding by OASIS v1.1 (ブルガス大学, L'Oreal, ExxonMobil, P&G, Uniliver, 国際化粧品原料安全研究機関, Dow Chemical, デンマーク国立食品研)	蛋白結合
	Protein binding by OECD (ECHA, OECD)	蛋白結合
	Protein binding potency (T. W. Schultz)	蛋白結合(グルタチオンとの反応性)
	Super fragment extraction module (BioByte)	極性基の近接作用による超フラグメント
Toxic hazard classification by Cramer (original/with extensions) (ブルガス大)	経口投与の有害性クラス	
Ultimate biodeg	生分解半減期	

※赤字はver3から搭載

QSAR Toolbox ver.3のプロファイラー(2)

分類	プロファイラー名 (提供者)	概要
Endpoint Specific	Acute aquatic toxicity classification by Verhaar (ブルガス大)	水生生物急性毒性の分類
	Acute aquatic toxicity MOA by OASIS (ブルガス大)	水生生物急性毒性のモードオブアクション
	Aquatic toxicity classification by ECOSAR (US EPA)	水生生物毒性ケミカルクラス
	Bioaccumulation - metabolism (US EPA)	代謝速度を算出する際のフラグメント
	Bioaccumulation - metabolism half-lives (US EPA)	代謝半減期
	Biodegradation fragments (BioWIN MITI) (US EPA)	生分解性を算出する際のフラグメント
	Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS (伊国衛研、JRC)	発癌性構造アラート
	DNA alerts for AMES, MN and CA by OASIS v.1.1 (ブルガス大学)	DNA構造アラート(AMES試験、小核試験、染色体異常試験)
	Eye irritation/corrosion Exclusion rules by BfR (独リスク評価研)	眼刺激性/腐食性除外ルール
	Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR (独リスク評価研)	眼刺激性/腐食性適用ルール
	in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS (伊国衛研、JRC)	エームス試験構造アラート
	in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS (伊国衛研、JRC)	小核試験構造アラート
	Keratinocyte gene expression (T. Schultz)	ケラチノサイト遺伝子発現(皮膚感作性)
	Oncologic Primary Classification (US EPA)	発癌性の分類
	Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS v1.1 (ブルガス大学)	蛋白結合(皮膚感作性)
	rtER Expert System ver.1 - USEPA	鱒エストロゲン受容体
Skin irritation/corrosion Exclusion rules by BfR (独リスク評価研)	皮膚刺激性/腐食性除外ルール	
Skin irritation/corrosion Inclusion rules by BfR (独リスク評価研)	皮膚刺激性/腐食性適用ルール	
Empiric	Chemical elements (ブルガス大)	元素
	Groups of elements (ブルガス大)	元素のグループ(アルカリ金属等)
	Lipinski Rule Oasis (ブルガス大)	リピンスキールール
	Organic functional groups (/nested)(ブルガス大)	部分構造(/官能基を除外)
	Organic functional groups (US EPA)	部分構造(KOWWINのフラグメント)
	Organic functional groups, Norbert Haider (checkmol) (ウィーン大)	部分構造
	Tautomers unstable (ブルガス大学)	不安定なトートマー
Toxicological	Repeated Dose HESS (NEDO/METI)	反復投与毒性のカテゴリー

※赤字はver3から搭載

Endpointモジュール

データベース

選択したデータベースから実測試験データを抽出

1 [target]

Structure

Cell(s)

Development

Enzyme(s)

Feeding Behavior

Genetics

Growth

EC10

EC25

EC50

IGC50

48 h

Protozoa

Ciliophora

Ciliatea

Tetrahymena pyriformis (1/1) M: 152 mg/L

LOEC

MATC

NOEC

QSAR Toolbox ver.3のデータベース(1)

	データベース名 (提供者)	主な試験; 対象物質等	物質数
物 化 性 状	Chemical Reactivity COLIPA (欧州化粧品工業会)	ペプチド反応性	285
	ECHA CHEM (ECHA)	沸点, 融点, 分配係数, 解離定数, 水溶解度他; REACH届出データ	4313
	Experimental pKa (リバプールJM大)	解離定数	14773
	GSH Experimental RC50 (Unilever, 国際QSAR財団, テネシー大)	グルタチオン反応性	424
	Phys-chem EPISUITE (SRC)	沸点, 融点, 分配係数, 解離定数, 水溶解度	25640
環 境 運 命 ・ 輸 送	Aquatic US-EPA ECOTOX (US EPA)	生物蓄積(水生生物)	700
	Bioaccumulation Canada (カナダ環境省)	生物蓄積(水生生物); カナダDSL	499
	Bioaccumulation fish CEFIC LRI (CEFIC)	生物蓄積(水生生物); Gold Standard DB	539
	Bioconcentration NITE (NITE)	生物蓄積(水生生物); 化審法既存点検データ	771
	Biodegradation in soil OASIS (ブルガス大)	生分解(土壌)	215
	Biodegradation NITE (NITE)	生分解(汚泥); 化審法既存点検データ	1373
	Biota-Sediment Accumulation Factor (US EPA)	生物相-底質濃縮係数	311
	ECHA CHEM (ECHA)	生分解(汚泥,土壌), 光分解, 生物蓄積(水生生物), 土壌吸着係数, ヘンリー定数, 加水分解半減期他; REACH届出データ	3439
	Hydrolysis rate constant OASIS (ブルガス大)	加水分解速度定数	286
	kM database Environment Canada (カナダ環境省)	kM: 代謝変換速度定数	702
生 態 毒 性	Phys-chem EPISUITE (SRC)	光分解性, 生物濃縮(水生生物), 土壌吸着係数, ヘンリー定数	2969
	Terrestrial US-EPA ECOTOX (US EPA)	生物蓄積性(陸生生物)	69
	Aquatic ECETOC (ECETOC)	生態毒性(水生生物)	7812
	Aquatic Japan MoE (国環研)	生態毒性(水生生物); 化審法既存点検データ	464
	Aquatic OASIS (ブルガス大)	生態毒性(水生生物)	4826
	Aquatic US-EPA ECOTOX (US EPA)	生態毒性(水生生物)	147
	ECHA CHEM (ECHA)	生態毒性(水生生物, 陸生生物, 堆積物); REACH届出データ	3904
	Terrestrial US-EPA ECOTOX (US EPA)	生態毒性(陸生生物)	3816

※赤字はver3から搭載

QSAR Toolbox ver.3のデータベース(2)

	データベース名 (提供者)	主な対象試験; 対象物質等	物質数
ヒト健康影響	Bacterial mutagenicity ISSSTY (伊国衛研)	遺伝子突然変異	7367
	Carcinogenic Potency Database (UCバークレー)	発癌性	1530
	Carcinogenicity&mutagenicity ISSCAN (伊国衛研)	発癌性	1150
	Cell Transformation Assay ISSCTA (伊国衛研)	細胞形質転換試験	327
	Dendritic cells COLIPA (欧州化粧品工業会)	樹状細胞成熟	119
	Developmental toxicity ILSI (ILSI)	発生毒性	193
	ECHA CHEM (ECHA)	急性毒性, 発生毒性, 遺伝毒性, 免疫毒性, 神経毒性, 反復投与毒性, 生殖毒性, 感作性他, REACH届出データ	4506
	Estrogen Receptor Binding Affinity OASIS (ブルガス大)	エストロゲン受容体結合	1460
	Eye Irritation ECETOC (ECETOC)	眼刺激性	128
	Genotoxicity OASIS (ブルガス大)	遺伝子突然変異、染色体異常	7342
	Keratinocyte gene expression Givaudan (Givaudan)	角化細胞遺伝子発現	100
	Micronucleus ISSMIC (伊国衛研, スイス衛生局)	小核試験	564
	Micronucleus Oasis (ブルガス大)	小核試験	557
	MUNRO non-cancer EFSA (欧州食品安全機関)	反復投与毒性	610
	Rep Dose Tox Fraunhofer ITEM (独Fraunhofer研)	反復投与毒性	615
	Repeated Dose Toxicity HESS (NEDO, 経産省)	反復投与毒性; 化審法既存点検データ他	502
	Rodent Inhalation Toxicity Database (国際QSAR財団, OECD)	急性吸入毒性(げっ歯類)	206
	Skin irritation (蘭国衛研, ECVAM, ECETOC, リバプールJM大)	皮膚刺激性	354
	Skin sensitization (Unilever; P&G, ExxonMobil, OECD)	皮膚感作性	1035
	Skin sensitization ECETOC (ECETOC)	皮膚感作性	39
	Terrestrial US-EPA ECOTOX (US EPA)	急性毒性368、反復投与毒性878	1065
Toxicity Japan MHLW (国衛研)	急性毒性, 遺伝子突然変異, 染色体異常, 小核試験; 化審法既存点検データ	252	
ToxRefDB US-EPA (US EPA)	反復投与毒性, 発生毒性, 生殖毒性; 農薬	406	
Yeast estrogen assay database (テネシー大)	エストロゲン受容体遺伝子発現	213	

※赤字はver3から搭載

Category Definition モジュール

プロファイラー

類似物質

選択したプロファイラーに対し評価対象物質と同じカテゴリーに属する物質が類似物質として認識され、その実測試験データが抽出される

Structure	1 [target]	2	3	4
EC10	(1/1)			
EC25	(1/1)			
EC50	(8/22)			
IGC50				
48 h				
Protozoa				
Ciliophora				
Ciliatea				
<i>Tetrahymena pyriformis</i>	(73/73) M: 152 mg/L	M: 59.4 mg/L	M: 10.9 mg/L	M: 114 mg/L
LOEC	(1/5)			
MATC	(1/5)			
NOEC				
NOEL				
Undefined Endpoint				
Histology				
Hormone(s)				
Immobilisation				
Immunological				
Intoxication				
Morphology				
Mortality				

Data Gap Filling モジュール (1)

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition **Data Gap Filling** Report

Filling

Apply

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

Data Gap Filling Method

- Read-across
- Trend analysis
- (Q)SAR models**

Target Endpoint

Ecotoxicological Information Aquatic Toxicity Growth IGC50 48 h
Protozoa Ciliophora Ciliata Tetrahymena pyriformis.

Filter endpoint tree...

Structure

- Growth
 - EC10 (1/1)
 - EC25 (1/1)
 - EC50 (8/22)
 - IGC50
 - 48 h
 - Protozoa
 - Ciliophora
 - Ciliata
 - Tetrahymena pyriformis* (73/73)
- LOEC (1/5)
- MATC (1/5)
- NOEC (6/13)
- NOEL (1/1)
- Undefined Endpoint (2/10)
- Histology (4/14)
- Hormone(s) (1/2)
- Immobilisation (6/6)
- Immunological (2/4)
- Intoxication (14/74)
- Morphology (3/7)
- Mortality (87/942)

1 [target]	2	3	4
M: 152 mg/L	M: 59.4 mg/L	M: 10.9 mg/L	M: 114 mg/L
M: 17.8 mg/L, 9.79 ...	M: >10 mg/L, >10 ...	M: 4.65 mg/L, 4.6 ...	M: 12 mg/L, 8.86 m...

128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation.wi

対象とするエンドポイントについて類似物質の試験データから予測

Data Gap Filling モジュール (2)

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition **Data Gap Filling** Report

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria

Filling

Apply

Data Gap Filling Method

- Read-across
- Trend analysis
- (Q)SAR models

Target Endpoint

Ecotoxicological Information Aquatic Toxicity Growth IGC50 48 h Protozoa Ciliophora Ciliatea Tetrahymena pyriformis

Filter endpoint tree...

Structure

Tetrahymena pyriformis (73/74)

1 [target]	2	3	4
M: 152 mg/L T: 73.7 (18.4, 294) m	M: 59.4 mg/L	M: 10.9 mg/L	M: 114 mg/L

Descriptors Prediction Adequacy Cumul. freq. Statistics Residuals

Trend analysis prediction of IGC50, making a linear approximation, based on 72 values from 72 analogue chemicals, Observed target value: 152 mg/L, Predicted target value: 73.7 mg/L, Model equation: $IGC50 = -2.61 + 0.412 * \log Kow, \log(1/mg/L)$

Descriptor X: log Kow

Accept prediction

Return to matrix

- Select/filter data
- Selection navigation
- Gap filling approach
- Descriptors/data
- Model/(Q)SAR
- Calculation options
- Visual options
- Information
- Miscellaneous

必要に応じてサブ
カテゴリー化する。

128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation wi Data gap filling 0/100

Reportモジュール

The screenshot displays the QSAR Toolbox 3.1.0.21 software interface. The main window title is "QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]". The top menu bar includes "Input", "Profiling", "Endpoint", "Category Definition", "Data Gap Filling", and "Report", with the "Report" button highlighted by a red rectangle. Below the menu bar is a toolbar with icons for "Create", "Print", "Close", "Save as", "Register", "Unregister", "Update", "Clone", and "Design". The left sidebar contains two panels: "Available data to report" and "Available report templates". The "Available data to report" panel shows a list of predictions, including one for hexanal. The "Available report templates" panel shows a list of templates, including "Standard (predefined)" and "Custom (user defined)". The main window area displays a report titled "Prediction of IGC50 for hexanal" with a page number "1 / 29". The report content includes the title "QSAR Toolbox prediction for single chemical" and a paragraph of text: "The template of the current report is based on 'GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE) STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS MODELS' published by OECD (September, 2007) and 'GUIDANCE ON INFORMATION REQUIREMENTS AND CHEMICAL SAFETY ASSESSMENT / CHAPTER R.6: QSARS AND GROUPING OF CHEMICALS' published by ECHA (May, 2008). The report provides information about the target substance, chemical characteristics used for the grouping, the resulting boundaries of the group of chemicals (applicability". The status bar at the bottom shows the text "128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation wi".

3. Ver.3の新機能

- ① 混合物解析機能
- ② 代謝物解析機能
- ③ トートマー解析機能
- ④ AOP解析機能

混合物解析機能 (1)

	混合物	成分A	成分B	成分C	
Filter endpoint tree...	1 [target]	2 [target,mix.component]	3 [target,mix.component]	4 [target,mix.component]	
Structure Mortality EC50 LC50 24 h 48 h 96 h Animalia Arthropoda(Invertebrates) Chordata(Vertebrates) Actinopterygii(Fish) Leuciscus idus Pimephales promelas Poecilia reticulata LD50 MRC50	[3] [Mix]	A	A	A	
		Qty: 1 g	Qty: 10 g	Qty: 100 g	
	(1/1)			M: 1.91E3 mg/L	
	(1/1)		M: 27 mg/L		
	(1/1)			M: 661 mg/L	
	(1/1)			M: 1E3 mg/L	
	(4/4)	CS: 89.9 mg/L	M: 1.99 mg/L	M: 14.8 mg/L	M: 1.74E3 mg/L
	(2/2)			M: 15.5 mg/L	M: 1.74E3 mg/L
	(1/1)				M: 5.49E3 mg/L
	(1/1)				M: 9.33E3 mg/L

各成分の実測値から予測

類似物質の実測値から予測

混合物解析機能 (2)

成分Aにフォーカス

成分Aの類似物質

Filter endpoint tree...

Structure

1 [target,mix.component] 6 7 8 9 15

A

CC(=O)c1ccc(Cl)cc1

Qty: 1 g

Poecilia reticulata (111/111)

T: 6.29(1.07;36.9) ...	M: 7.31E3 mg/L	M: 102 mg/L	M: 294 mg/L	M: 3.55E3 mg/L	M:
------------------------	----------------	-------------	-------------	----------------	----

Descriptors Prediction Adequacy Cumul. freq. Statistics Residuals

Trend analysis prediction of LC50,
making a linear approximation, based on 110 values from 110 analogue chemicals,
Observed target value: N/A, Predicted target value: 6.29 mg/L,
Model equation: $LC50 = +1.29 + 0.903 * \log Kow$

Descriptor X: log Kow

Accept prediction

Return to matrix

- Select/filter data
- Selection navigation
- Gap filling approach
- Descriptors/data
- Model/(Q)SAR
- Calculation options
- Visual options
- Information
- Miscellaneous

特定の成分について、その類似物質のデータを抽出し予測する。

0/100

混合物解析機能 (3)

	混合物	成分A	成分B	成分C
Filter endpoint tree...	1 [target]	2 [target,mix.component]	3 [target,mix.component]	4 [target,mix.component]
Structure	[3] [Mix]	A	A	A
		Qty: 1 g	Qty: 10 g	Qty: 100 g
	Mortality			
	+ EC50			
	+ LC50			
	+ 12 h			
	+ 24 h	(1/1)		M: 1.91E3 mg/L
	+ 48 h	(1/1)	M: 27 mg/L	
	+ 96 h			
+ Animalia				
+ Arthropoda(Invertebrates)	(1/1)		M: 661 mg/L	
+ Chordata(Vertebrates)				
+ Actinopterygii(Fish)				
- <i>Lepomis macrochirus</i>				
- <i>Leuciscus idus</i>	(1/1)		M: 1E3 mg/L	
- <i>Pimephales promelas</i>	(4/4)	CS: 89.9 mg/L	M: 14.8 mg/L	M: 1.74E3 mg/L
- <i>Poecilia reticulata</i>	(4/4)	CS: 129 mg/L	M: 15.5 mg/L	M: 1.74E3 mg/L
+ Mollusca(Invertebrates)				
+ LD50	(1/1)			M: 5.49E3 mg/L
+ MRC50	(1/1)			M: 9.33E3 mg/L

各成分の実測値及び予測値から予測

予測値

実測値

実測値

代謝物解析機能 (1)

The screenshot shows the QSAR Toolbox 3.1.0.21 interface. The 'Profiling' menu is highlighted in red. Below it, the 'Metabolism/Transformations' panel is also highlighted in red, showing a list of methods categorized into 'Documented' and 'Simulated'. A table on the right lists these methods with their names and content. A red arrow points from the table to a red text box at the bottom.

	名称	内容 (収載物質数)
実測データ	Observed Mammalian metabolism	哺乳動物vivo, vitro (100物質)
	Observed Microbial metabolism	微生物代謝 (551物質)
	Observed Rat In vivo metabolism	ラットin vivo代謝 (647物質)
	Observed Rat Liver S9 metabolism	ラット肝S9代謝 (261物質)
シミュレータ	Autooxidation simulator	自動酸化
	Autooxidation simulator (alkaline medium)	自動酸化(アルカリ性媒質)
	Dissociation simulator	解離
	Hydrolysis simulator (acidic)	加水分解(酸)
	Hydrolysis simulator (basic)	加水分解(塩基)
	Hydrolysis simulator (neutral)	加水分解(中性)
	Microbial metabolism simulator	微生物代謝
	Rat liver S9 metabolism simulator	ラットS9代謝
Skin metabolism simulator	皮膚代謝	

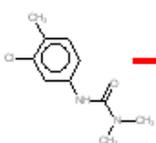
※赤字はver3から搭載

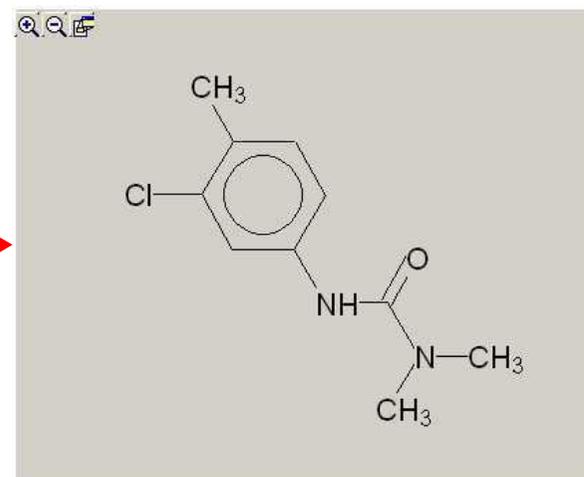
↓

実測の代謝物又はシミュレータによる予測代謝物を解析に活用する

代謝物解析機能 (2)

評価対象物質

Filter endpoint tree...	1 [target]
Structure	
CAS Number	15545-48-9
Chemical IDs	Einecs Number:239...
Chemical Name	chlorotoluron chlorotoluron chlortolu urea, n'-(3-chloro-4-methylphenyl)- urea, n'-(3-chloro-4-methylphenyl)- urea, 3-(3-chloro-4-methylphenyl)- 3-(3-chloro-4-methylphenyl)-urea chlorotoluron(3(3chl... n'-(3-chloro-4-methy...
Structural Formula	c1(C)c(Cl)cc(NC(=O)N(C)C)cc1
Physical Chemical Properties	
Environmental Fate and Transport	
Bioaccumulation: Aquatic	
BAF	
BCF	
Animalia	
Chordata(Vertebrates)	
Actinopterygii(Fish)	
Carassius auratus	
Cyprinus carpio	
Oryzias latipes	
Pimephales promelas	
Poecilia reticulata	



鯉の濃縮倍率を予測したい



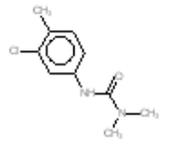
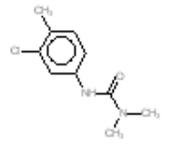
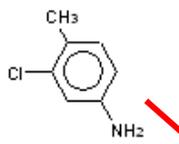
代謝物解析機能 (3)

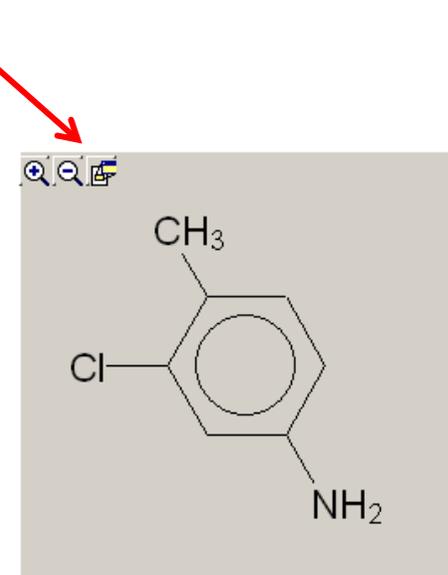
代謝物の抽出

全物質

親物質

代謝物 (微生物、実測)

Filter endpoint tree...	1 [target]	2 [target]	3 [target,transf. product]
Structure			
CAS Number	15545-48-9	15545-48-9	N/A
Chemical IDs	Einecs Number:239...	Einecs Number:239...	NA
Chemical Name	chlortoluron chlorotoluron chlortolu urea, n'-(3-chloro-4-methy... urea, n'-(3-chloro-4-methy... urea, 3-(3-chloro-p-tolu... urea, 3-(3-chloro-p-tolu... 3-(3-chloro-4-methy... 3-(3-chloro-4-methy... chlorotoluron(3(3chl... chlorotoluron(3(3chl... n'-(3-chloro-4-methy... n'-(3-chloro-4-methy...	chlortoluron chlorotoluron chlortolu urea, n'-(3-chloro-4-methy... urea, n'-(3-chloro-4-methy... urea, 3-(3-chloro-p-tolu... urea, 3-(3-chloro-p-tolu... 3-(3-chloro-4-methy... 3-(3-chloro-4-methy... chlorotoluron(3(3chl... chlorotoluron(3(3chl... n'-(3-chloro-4-methy... n'-(3-chloro-4-methy...	
Structural Formula	c1(C)c(Cl)cc(NC(=O)C)cc1	c1(C)c(Cl)cc(NC(=O)C)cc1	c1(C)c(Cl)cc(N)cc1
Physical Chemical Properties			
Environmental Fate and Transport			
Bioaccumulation: Aquatic			
BAF			
BCF			
Animalia			
Chordata(Vertebrates)			
Actinopterygii(Fish)			
Carassius auratus			
Cyprinus carpio			
Oryzias latipes			
Pimephales promelas			
Poecilia reticulata			



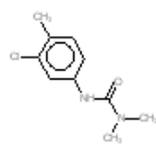
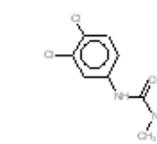
実測値なし

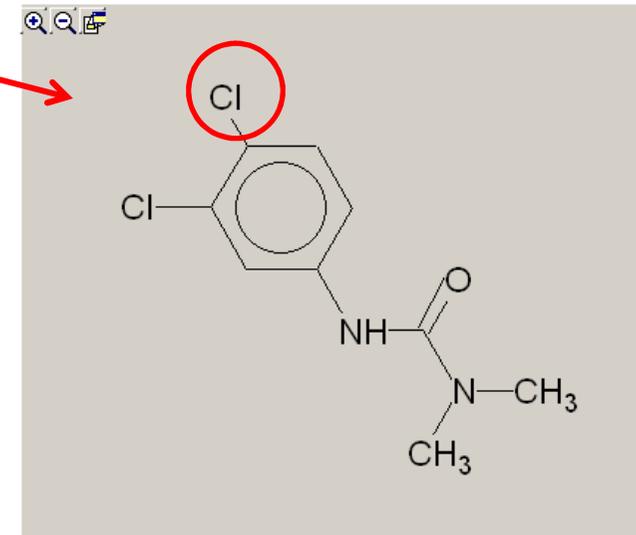
代謝物解析機能 (3)

親物質にフォーカス

親物質

親物質の
類似物質

Filter endpoint tree...	1 [target]	2
Structure		
CAS Number	15545-48-9	330-54-1
Chemical IDs	Einecs Number:239...	EC Number:206-354-4 Einecs Number:206...
Chemical Name	chlortoluron chlorotoluron chlortolu urea, n'-(3-chloro-4-... urea, n'-(3-chloro-4-... urea, 3-(3-chloro-p-t... 3-(3-chloro-4-methy... chlorotoluron(3(3chl... n'-(3-chloro-4-methy...	urea, n'-(3,4-dichlor... diuron 3-(3,4-dichlorophen... urea, n-(3,4-dichlor... urea, n'-(3,4-dichlor... n'-(3,4-dichlorophen... urea, 3-(3,4-dichlor... diuron(iso)
Structural Formula	c1(C)c(Cl)cc(NC(=...	c1(Cl)c(Cl)cc(NC(=...
Physical Chemical Properties		
Environmental Fate and Transport		
Bioaccumulation: Aquatic		
BAF		
BCF		
Animalia		
Chordata(Vertebrates)		
Actinopterygii(Fish)		
Carassius auratus		
Cyprinus carpio	(2/3) R: 8.28 L/kg wet	M: 4.9 L/kg wet, 14..
Oryzias latipes		
Pimephales promelas	(1/2)	
Poecilia reticulata		



予測

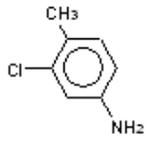
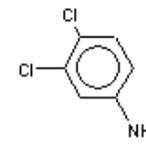
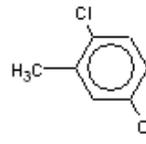
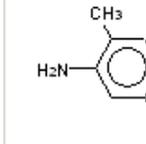
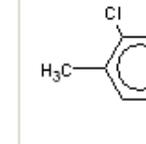
実測値

代謝物解析機能 (4)

代謝物にフォーカス

代謝物

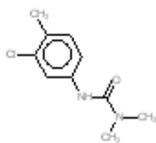
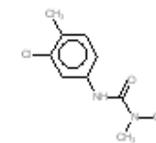
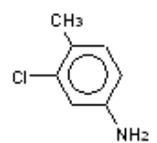
代謝物の類似物質

Filter endpoint tree...	1 [target,transf. product]	2	3	4	5
Structure					
CAS Number	N/A	95-76-1	59-50-7	95-80-7	19398-61-9
Chemical IDs	NA	EC Number:202-448-4 Einecs Number:202...	Einecs Number:200...	EC Number:202-453-1 Einecs Number:202...	Einecs Number:243...
Chemical Name		benzenamine, 3,4-d... 3,4-dichloroaniline dichloroaniline, 3,4- 3,4-dichloroaniline (... 3,4-dichlorobenzen... aniline, 3,4-dichloro- 1-amino-3,4-dichlor...	4-chloro-3-methylph... chloro-3-methylphe... 4-chloro-3-methyl-p... 3-methyl-4-chloroph... phenol, 4-chloro-3-... p-chloro-m-cresol chlorocresol 4-chloro-3-methyl p... 4-chloro-m-cresol m-cresol, 4-chloro-	1,3-benzenediamin... diaminotoluene, 2,4- 2,4-diaminotoluene 2,4-toluenediamine 4-methyl-1,3-benze... 4-methyl-m-phenyle... toluene-2,4-diamine 4-methylbenzene-1,... 4methylmphenylen...	benzene, 1,4-dichlo... 2,5-dichlorotoluene toluene, 2,5-dichloro- 1,4-dichloro-2-meth...
Structural Formula	<chem>c1(C)c(Cl)cc(N)cc1</chem>	<chem>c1(Cl)c(Cl)cc(N)cc1</chem>	<chem>c1(Cl)c(C)cc(O)cc1</chem>	<chem>c1(C)c(N)cc(N)cc1</chem>	<chem>c1(Cl)c(C)cc(Cl)cc1</chem>
Physical Chemical Properties					
Environmental Fate and Transport					
Bioaccumulation: Aquatic					
BAF					
BCF					
Animalia					
Chordata(Vertebrates)					
Actinopterygii(Fish)					
Carassius auratus	(1/1)				
Cyprinus carpio	(9/21)				
Oryzias latipes	(1/1)				
Pimephales promelas	(1/1)				
	R: 30.9 L/kg wet	M: 14.4 L/kg wet, 1...	M: 13 L/kg wet, 11 ...	M: <5 L/kg wet, <5...	
		実測値	実測値	実測値	

予測

代謝物解析機能 (5)

代謝物を考慮した予測 全物質 親物質 代謝物

Filter endpoint tree...	1 [target]	2 [target]	3 [target,transf. product]
Structure			
CAS Number	15545-48-9	15545-48-9	N/A
Chemical IDs	Einecs Number:239...	Einecs Number:239...	NA
Chemical Name	chlortoluron chlorotoluron chlortolu urea, n'-(3-chloro-4-... urea, n'-(3-chloro-4-... urea, 3-(3-chloro-p-t... 3-(3-chloro-4-methy... chlorotoluron(3(chl... n'-(3-chloro-4-methy...	chlortoluron chlorotoluron chlortolu urea, n'-(3-chloro-4-... urea, n'-(3-chloro-4-... urea, 3-(3-chloro-p-t... 3-(3-chloro-4-methy... chlorotoluron(3(chl... n'-(3-chloro-4-methy...	
Structural Formula	c1(C)c(Cl)cc(NC(=O)C)cc1	c1(C)c(Cl)cc(NC(=O)C)cc1	c1(C)c(Cl)cc(N)cc1
Physical Chemical Properties			
Environmental Fate and Transport			
Bioaccumulation: Aquatic			
BAF			
BCF			
Animalia			
Chordata(Vertebrates)			
Actinopterygii(Fish)			
Carassius auratus			
Cyprinus carpio			
Oryzias latipes			
Pimephales promelas			
Poecilia reticulata			
	(3/3) Cl: 30.9 L/kg wet	R: 8.28 L/kg wet	R: 30.9 L/kg wet
		予測値	予測値

予測

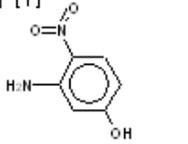
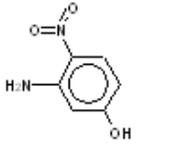
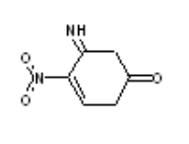
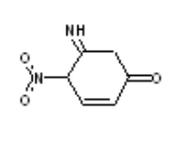
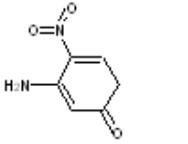


トートマー解析機能 (1)

トートマーを考慮した解析

入力物質
単独の解析

生成されたトートマー

Filter endpoint tree...	1 [target]	2 [target,tautomer]	3 [target,tautomer]	4 [target,tautomer]	5 [target,tautomer]
Structure					
<input type="checkbox"/> Substance Identity <input type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport <input type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile <input type="checkbox"/> General Mechanistic					
Protein binding by OASIS v1.1 Protein binding by OECD	Michael addition Michael addition >>... Michael addition >>... Michael addition >>... Michael addition >>... Michael addition >>... No alert found	No alert found	Michael addition Michael addition >>... Michael addition >>...	Michael addition Michael addition >>... Michael addition >>...	Michael addition Michael addition >>... Michael addition >>... Michael addition >>...

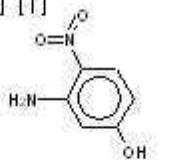
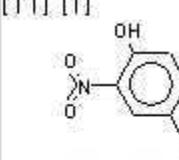
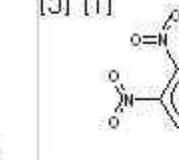
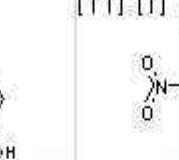
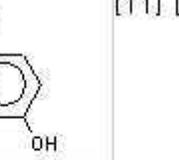
蛋白結合のアラートが
認識されない

蛋白結合のアラートあり

トートマー解析機能 (2)

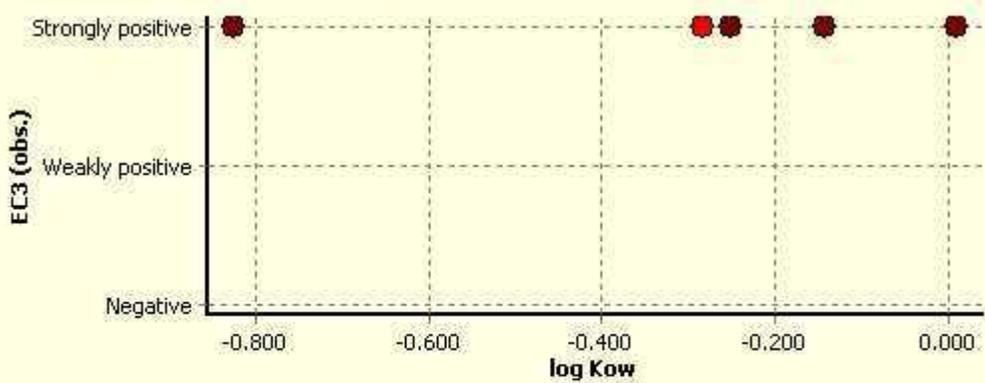
評価対象物質

トートマーを考慮した類似物質
(共通の蛋白結合アラートあり)

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5
Structure					
EC3 (4/4)		M: Strongly positive	M: Strongly positive	M: 0.2 %	M: 0.07 %
Toxicity to Reproduction					

Descriptors Prediction

Read across prediction of EC3, taking the highest mode from the nearest 5 neighbours, based on 4 values from 4 neighbour chemicals, Observed target value: N/A, Predicted target value: 'Strongly positive'



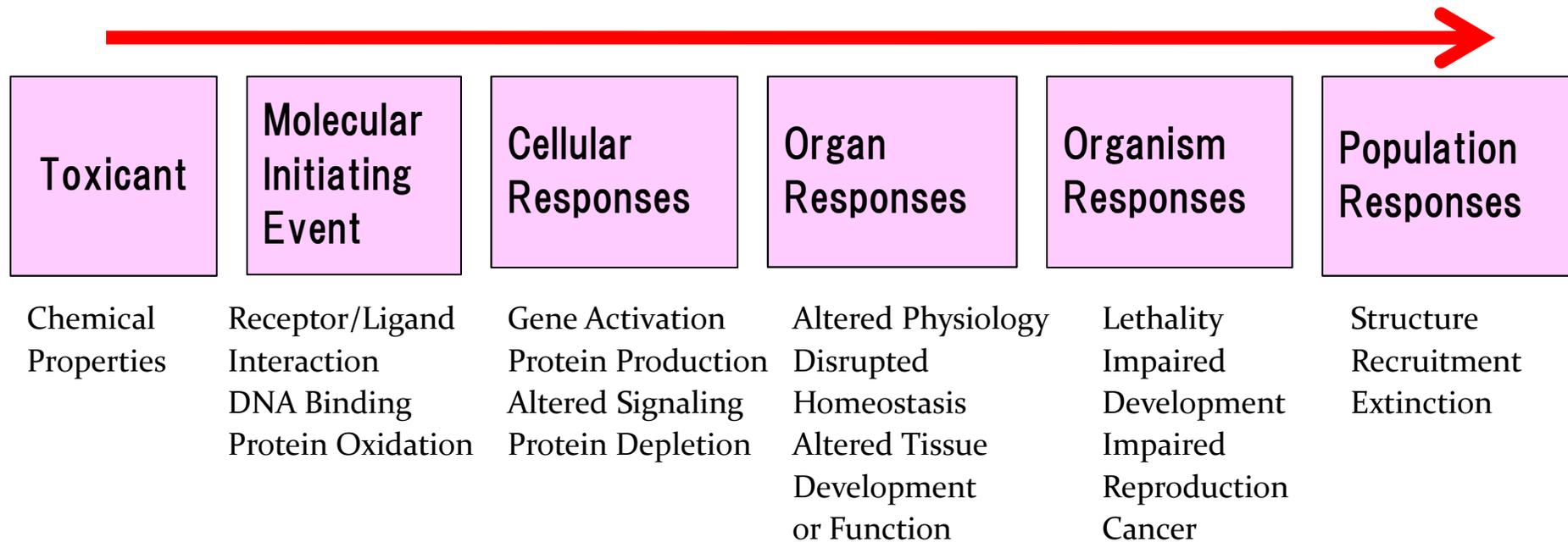
Descriptor X: log Kow

Accept prediction

Return to matrix

- + Select/filter data
- + Selection navigation
- + Gap filling approach
- + Descriptors/data
- + Model/(Q)SAR
- + Calculation options
- + Visual options
- + Information
- + Miscellaneous

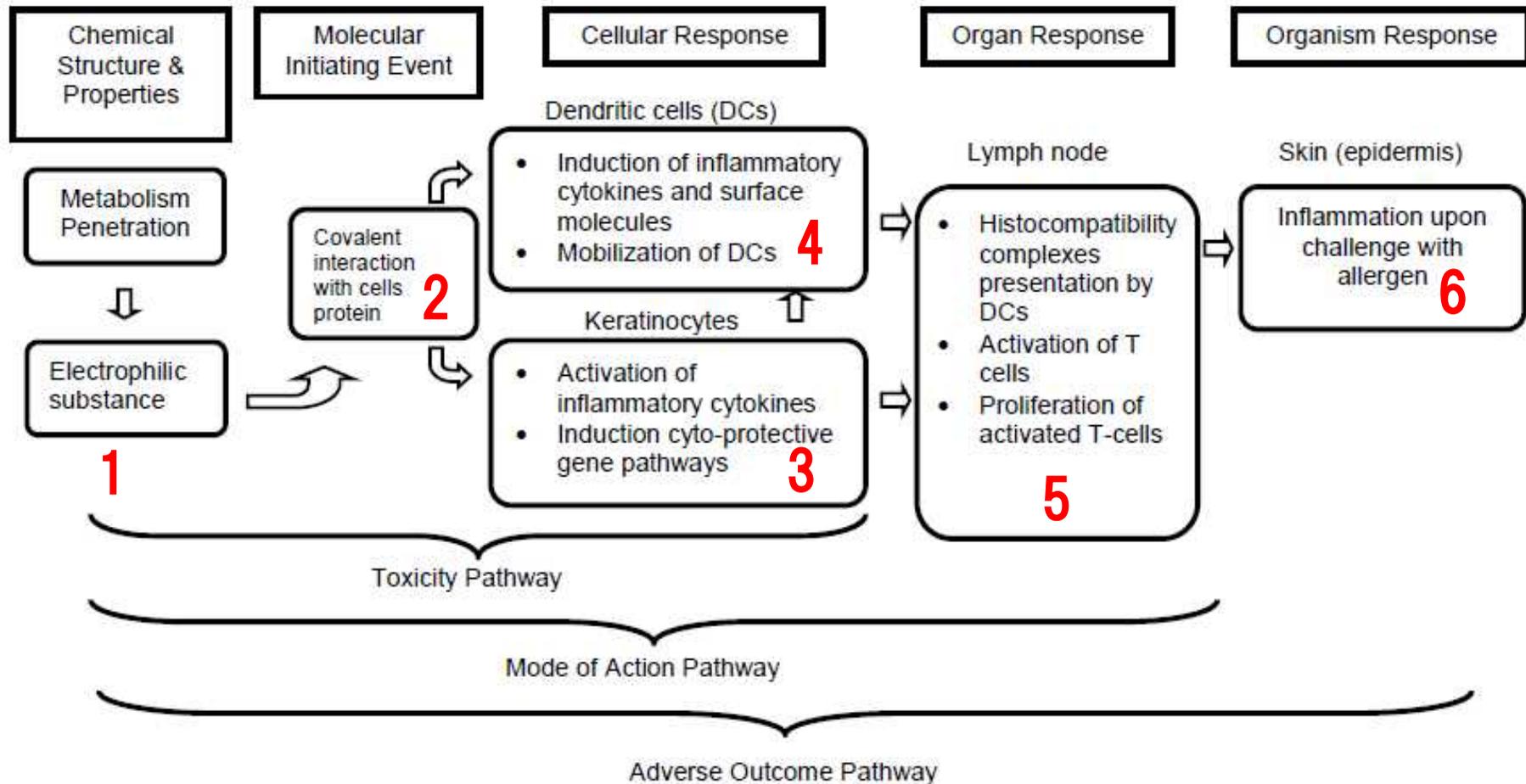
Adverse Outcome Pathway (AOP)



Adverse Outcome Pathway (AOP) とは、**毒性発現の原因となる分子レベルのメカニズム(Molecular Initiating Event)から、細胞レベル、生体レベルのメカニズムを経て、最終的な毒性発現に至るまでの経路を示したもの。**

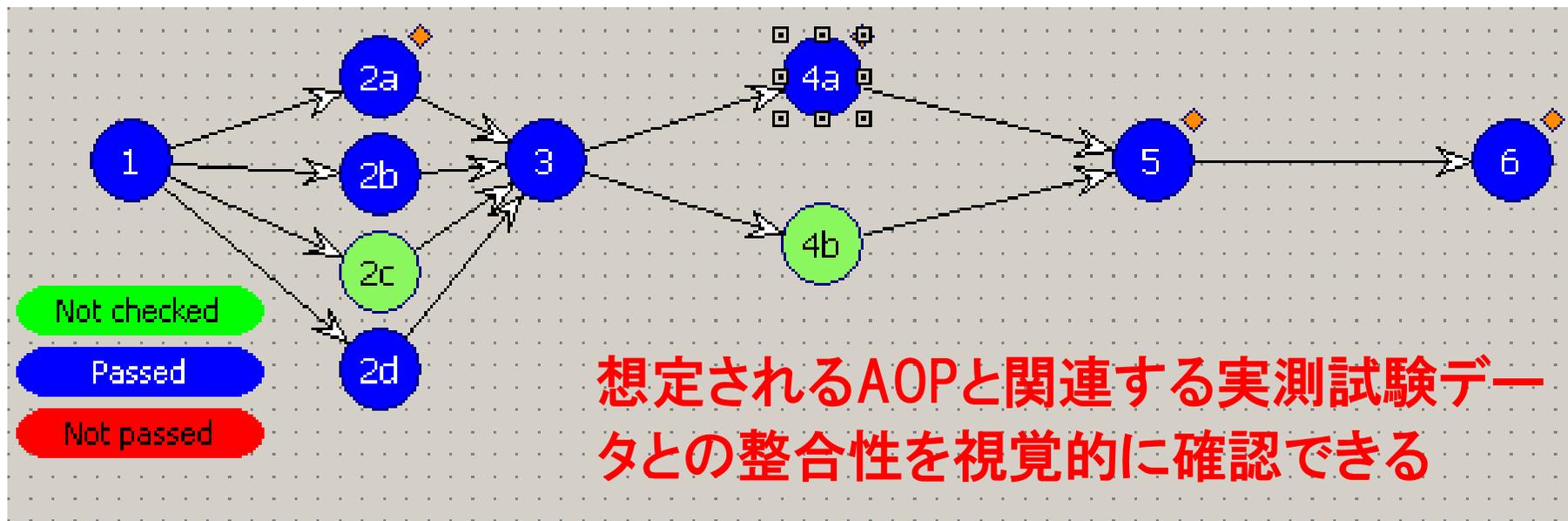
近年OECDでは、毒性発現メカニズムが複雑なエンドポイントについて、AOPに基づいてカテゴリー化を行う手法開発の検討を開始した。

皮膚感作性のAOP



OECD. 2012. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 168 , The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitization Initiated by Covalent Binding to Proteins Part 1: Scientific Evidence.

AOP解析機能



1 -Protein binding alerts

2a-Peptide depletion assay DPRA (Cys)

2b-Peptide depletion assay DPRA (Lys)

2c-Glutathione depletion assay GSH (RC50)

2b-Adduct formation assay LC-MS

3 -Keratinocyte ARE (EC1.5, EC2, EC3)

4a-Dendritic cell activity assay h-CLAT (expression of CD54 and CD86)

4b-Dendritic cell activity assay MUSST (expression of CD86)

5 -Organ response (LLNA)

6 -Organism response (GPMT)

← 構造アラート

生体分子との反応性
(*in chemico*)

in vitro

in vivo

4. 補足情報

当機構での利用例

1. 類似物質試験データの調査

化審法審査の対象物質や類推の相談案件の対象物質において調査が必要となるケースが多い。

2. カテゴリーの作成

プロファイラーを作成し、試験データとの整合性や分布を確認しつつ、カテゴリーの条件を最適化する。

※ ver.3で追加された混合物と代謝物の解析機能は、化審法対象物質を取り扱う上で有用と考えられる。

今後の動向

Ver3のリリースをもってフェーズ2の開発計画は完了し QSAR Toolboxの機能開発は一段落した。

OECDでは、当面AOPの開発に重点が置かれる予定(分子スクリーニング&トキシコゲノミクスグループが主体)。

2013-2016年度のOECDの計画においてもAOP開発と Toolbox開発は、インテグレートッドアプローチの一環として継続して行われることが見込まれている。

ECHAでは既に次期バージョンのQSAR Toolbox議論を開始し、2013年にはユーザからの要望を収集すること。また今後2018年期限の登録にどのように活用できるか調査する予定とのこと。

ユーザサポート情報等

OECD QSAR Toolbox Discussion Forum (無償)

https://community.oecd.org/community/toolbox_forum

OECD QSAR Toolbox Discussion Forum

概要 全コンテンツ (107) ディスカッション (107) アンケート

Disclaimer

The information, documents or articles or any other form of written statement published on this website/blog have been posted by users of the OECD QSAR Toolbox and have not been reviewed by the Organisation. Information, documents or articles or any other form of written statement published on this website/blog do not necessarily represent the official views of the Organisation or of the governments of its member countries. The Organisation cannot

Welcome to the OECD QSAR Toolbox Discussion Forum

On this web site, you can:

- exchange experience with using the QSAR Toolbox (tips and tricks),
- seek guidance,
- exchange databases,
- exchange user defined profilers and QSARs, and
- make suggestions for improvements:

The Toolbox can help you find adequate analogues to build a chemical category as well as to establish the arguments to build a category rationale (e.g. similarity of mechanisms of action, similarity of structural functional groups etc.). Specific guidance can be found in the Guidance Document for Using the OECD (Q)SAR Application Toolbox to Develop Chemical Categories According to the OECD Guidance on Grouping of Chemicals.

Join our network

Register now for free

FAQ

Terms and conditions of use for this site

アクション

通知

QSAR Toolboxに関する情報交換の場
操作方法に関する質疑応答あり

日本ユーザ向けQSAR Toolboxトレーニング (有償)

現在、ブルガス大学が企画中で、詳細は3月下旬までに決定とのことです。

(現時点の想定)日程:5月13日の週(2日間)、場所:東京、定員:20名

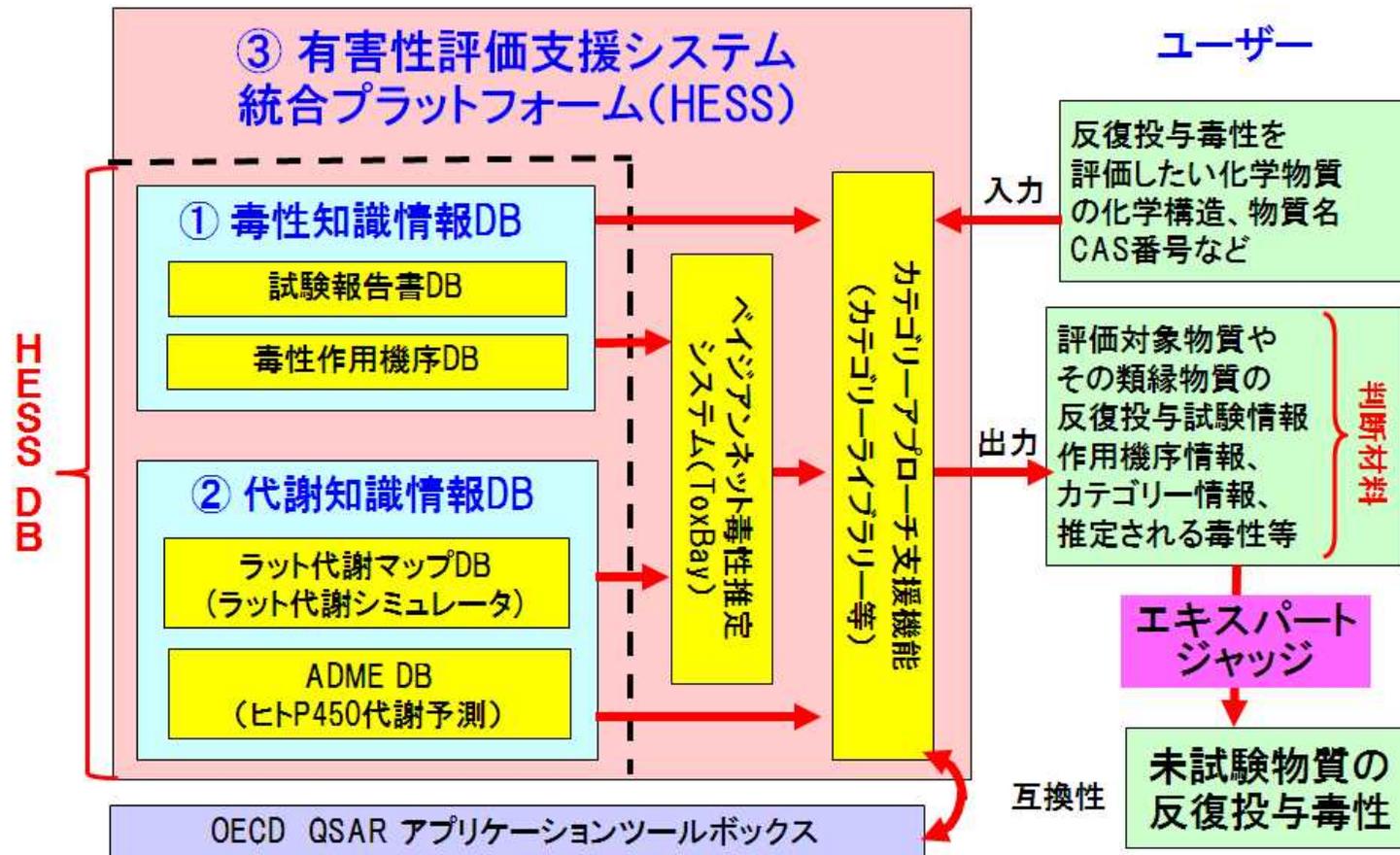
問い合わせ先:

コーディネータ NITE客員調査員 山田 隼 (yamada-jun@nite.go.jp)

有害性評価支援システム 統合プラットフォーム(HESS)



<http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/hess.html>



ユーザー対応、データ拡充、機能改良を継続して実施中