

# QSAR Toolboxの 概要と活用事例

2016年10月25日

(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

池永 裕

# 発表内容

1. QSAR Toolboxの概要
2. QSAR Toolboxでできること
3. QSAR Toolboxの活用事例
4. まとめ



# 1. QSAR Toolboxの概要

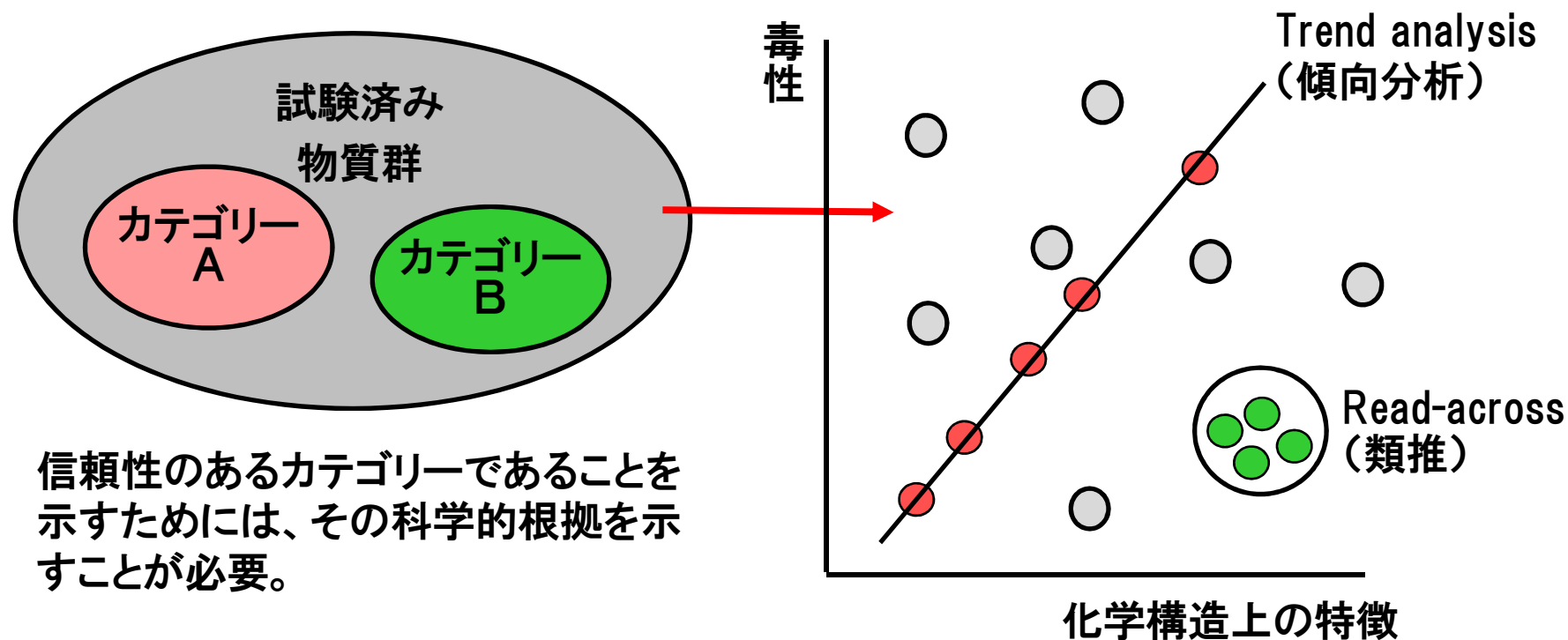
# QSAR Toolboxとは？

- ✓ OECDが開発を行っているカテゴリーアプローチを支援するためのソフトウェア
- ✓ 物理化学的性状、分解性、蓄積性、反復投与毒性などの様々なエンドポイント\*に関するデータベースと化学物質をグループ分けするために必要な機能などが備わっている。
- ✓ フリーソフトウェア（OECDのHPから公開。ユーザー登録が必要。）

\*化学物質の評価の指標とする項目

# カテゴリーアプローチとは？

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。



# QSAR Toolboxの開発の背景

- ✓ OECD QSARグループにおいて、開発が進められている。
  - 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OECD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、国立医薬品食品衛生研究所、国立環境研究所、NITEが参加。

# 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、カテゴリ作成を支援する機能及びカテゴリ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。

# QSAR Toolboxの機能概要

- ✓ 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物理化学的性状、分解性、蓄積性、反復投与毒性などの各種エンドポイントの実測試験データのデータベースが実装されている。
- ✓ 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。
- ✓ 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。

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.



# 最新版(Ver.3.4)の仕様

公開日: 2016年7月5日

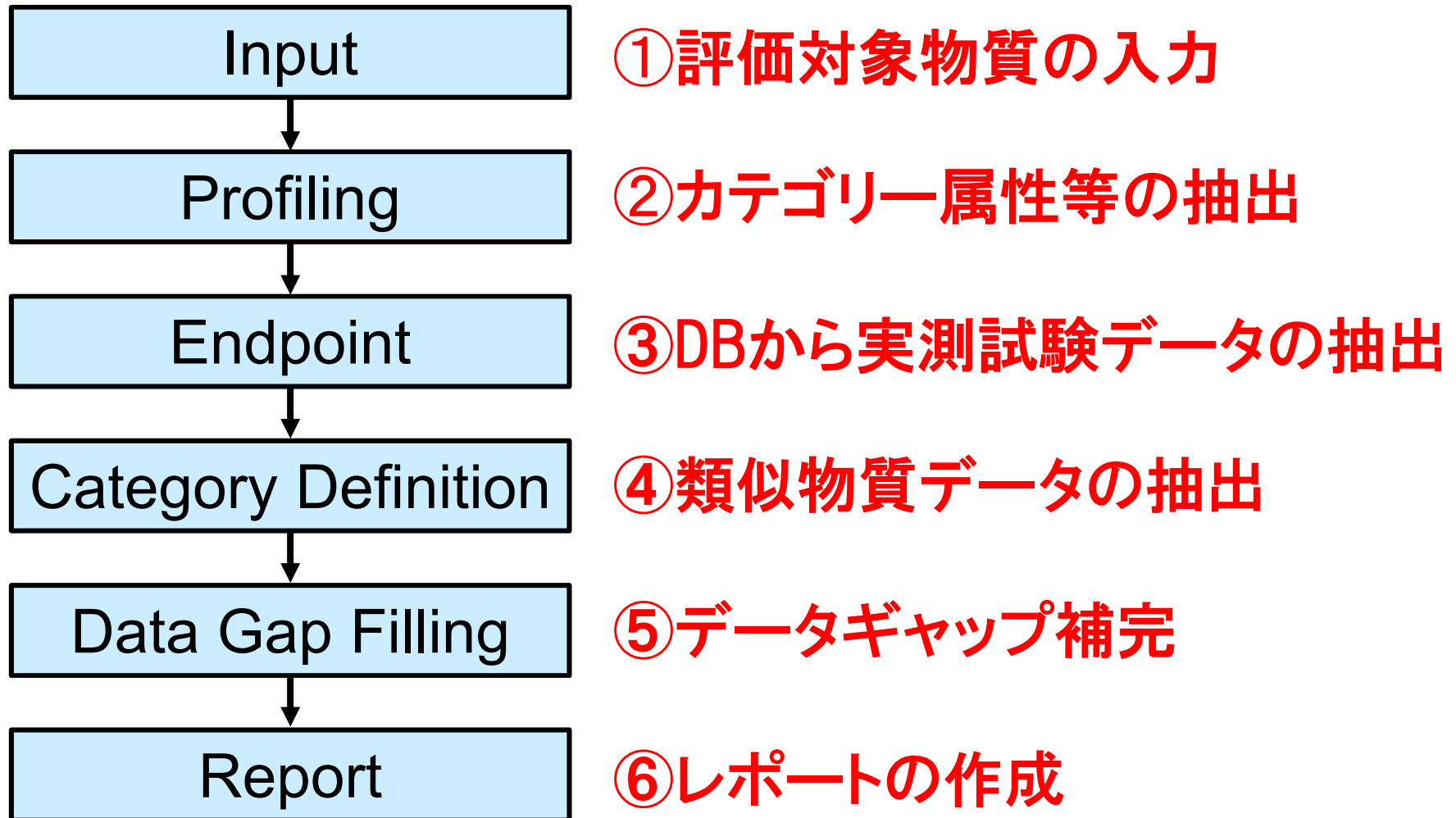
公開サイト: <http://www.qsartoolbox.org/>

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 XP
CPU:	Core 2 duo at 1.8 GHz or equivalent AMD CPU
RAM:	At least 3GB of RAM
HDD:	14 GB free hard drive space
File system:	NTFS
Recommended system requirements	
OS:	Windows 7 64 bit or newer
CPU:	I5 at 2.4GHz or faster processor or equivalent AMD CPU
RAM:	6 GB of RAM
HDD:	20 GB free hard drive space
File system:	NTFS

# ワークフロー



# 実際のワークフロー

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

# ① Inputモジュール

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

Document: Single Chemical Chemical List

Input Profiling Endpoint Category Definition Data Gap Filling Report

Document: New Open Close Save CAS# Name Structure Select Delete Query ChemIDs 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

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

C(=O)CCCCC

CH<sub>3</sub>

Create Apply

1 Document

## ② Profilingモジュール

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition Data Gap Filling Report

Proファイラー

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

Profiling methods

Select All Unselect All Invert About

- 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

Select All Unselect All Invert About

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)

# 実装されているProfiler(全54種類)

- ✓ OECDに参加している国(米国、ドイツ、イタリア、EUなど)や研究者(ブルガス大学、T.W.Schultz)などが機能を提供。主要な機能は次のとおり。
  - 分解速度(微生物による分解、加水分解)
  - タンパク質(またはDNA)結合性の官能基の有無
  - 代謝データの有無(微生物、Ratの*vivo*またはS9、哺乳類の*vivo*または*vitro*)
  - 代謝物の構造推定(代謝シミュレータ)
  - 毒性の構造アラート(Ames、小核試験、反復投与毒性、発がん性)



# Profilerの例(タンパク質結合の構造アラート)

Protein binding by OECD (General Mechanistic) - Profiling Scheme Browser

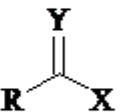
Advanced

Protein binding by OECD - Category definitions

- Protein binding by OECD
  - Acylation
    - Direct Acylation Involving a Leaving group
      - Acetates
      - Acyl halides (including benzyl and carbamoyl derivatives)**
      - Anhydrides
      - Azides
      - Dialkyl phosphonates
      - Phosphonic acid halides
      - Sulphonyl halides
    - Isocyanates and Related Chemicals
      - Carbodiimides
      - Dithiocarbonyl diimides
      - Isocyanates
      - Isothiocyanates
      - Ketenes
      - Thiocyanates-Acylation
    - Ring Opening Acylation
      - alpha-Lactams
      - beta-Lactones-Acylation
      - Cyclopropanones
      - Thio-lactones
    - Michael addition
      - Acid imides
        - Acid imides-MA
      - Polarised Alkenes
        - Polarised alkene - aldehydes
        - Polarised alkene - amides
        - Polarised alkene - cyano
        - Polarised alkene - esters
        - Polarised alkene - ketones

Profile Description

**Structural alert: Acyl halides (including benzyl and carbamoyl derivatives)**



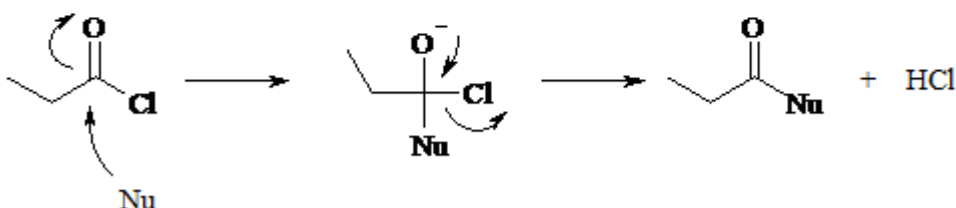
R = any carbon, nitrogen  
X (leaving group) = halogen, azide  
Y = oxygen, sulphur

**アラート構造の条件**

**メカニズムに関する情報(カテゴリーの根拠)**

*Mechanism*

An acylation mechanism involving nucleophilic attack at the carbonyl (or sulfinyl) has been suggested as being responsible for the activity of these chemicals (Enoch et al 2009, Gerner et al 2004, Hulzebos et al 2005, Roberts et al 2007).



# (参考)QSAR Toolbox ver.3.4のプロファイラー(1)

分類	プロファイラー名 (提供者)	概要
Pre defined	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)	OECDHPV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)	USEPA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 (Biowin4) (US EPA)	初期分解時間
	Biodeg probability (Biowin1/2/5/6/7) (US EPA)	良分解性の確率
	Biodeg probability (Biowin3) (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
	DPRA Cysteine peptide depletion (T.W.Schultz)	システインペプチドとの反応性(皮膚感作性)
	DPRA Lysine peptide depletion (T.W.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 (ブルガス大)	生分解半減期	



# (参考)QSAR Toolbox ver.3.4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)
	Empiric	rtER Expert System ver.1 (US EPA)
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
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)
Toxicological	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
	Repeated Dose HESS (NEDO/METI)	反復投与毒性のカテゴリ

# ③ Endpointモジュール

データベース

Endpoint

選択したデータベースから  
実測試験データを抽出

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

# 実装されているDatabase(全62種類)

- ✓ OECDに参加している国(日本、米国、ドイツ、イタリア、EUなど)や研究者(ブルガス大学、Fraunhofer研究所、リバプールJM大学)などが提供。主要なエンドポイントは次のとおり。
  - 物化性状(沸点、融点、分配係数、解離定数など)
  - 環境運命・輸送(生分解性、生物蓄積性、光分解速度、加水分解速度など)
  - 生態毒性(水生生物、陸生生物)
  - ヒト健康影響(急性毒性、変異原性、皮膚感作性、反復投与毒性など)

# (参考)QSAR Toolbox ver.3.4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	359
	<b>ECHA CHEM (ECHA)</b>	沸点, 融点, 分配係数, 解離定数, 水溶解度他; REACH届出データ	6895
	Experimental pKa (リバプールJM大)	解離定数	14715
	GSH Experimental RC50 (Unilever, 国際QSAR財団、 テネシー大学)	グルタチオン反応性	1469
	Phys-chem EPISUITE (SRC)	沸点, 融点, 分配係数, 解離定数, 水溶解度	25990
環 境 運 命 ・ 輸 送	Bioaccumulation Canada (カナダ環境省)	生物蓄積(水生生物); カナダDSL	499
	<b>Bioaccumulation fish CEFIC LRI (CEFIC)</b>	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	767
	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
	<b>ECHA CHEM (ECHA)</b>	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	6895
	ECOTOX (US EPA)	生物蓄積(水生生物、陸生生物)	8093
	Hydrolysis rate constant OASIS (ブルガス大)	加水分解速度定数	341
	<b>kM database Environment Canada (カナダ環境省)</b>	kM: 代謝変換速度定数	702
<b>Phys-chem EPISUITE (SRC)</b>	光分解性, 生物濃縮(水生生物), 土壌 吸着係数, ヘンリー定数	25990	
生 態 毒 性	Aquatic ECETOC (ECETOC)	生態毒性(水生生物)	734
	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)	2390
	<b>ECHA CHEM (ECHA)</b>	生態毒性(水生生物, 陸生生物, 堆積物); REACH届出データ	6895
	ECOTOX (US EPA)	生態毒性(水生生物、陸生生物)	8093



# (参考)QSAR Toolbox ver.3.4のデータベース(2)

	データベース名 (提供者)	主な試験; 対象物質等	物質数
ヒト健康影響	Acute Oral Toxicity database (ChemIDPlus DB)	急性毒性(LD50)	10154
	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	1148
	Cell Transformation Assay ISSCTA (伊国衛研)	細胞形質転換試験	368
	Dendritic cells COLIPA (欧州化粧品工業会)	樹状細胞成熟	262
	Developmental & Reproductive Toxicity (DART, P&G)	生殖毒性、発生毒性	716
	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	6895
	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	7930
	Human Half-Life(J A Arnot)	ヒトにおける総排出及び生体内変換の半減期	1105
	Keratinocyte gene expression Givaudan (Givaudan)	角化細胞遺伝子発現	323
	Keratinocyte gene expression LuSens	角化細胞遺伝子発現	79
	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	686
Rodent Inhalation Toxicity Database (国際QSAR財団)	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	

## (参考)QSAR Toolbox ver.3.4のデータベース(3)

	データベース名 (提供者)	主な試験; 対象物質等	物質数
ヒト健康影響	Skin sensitization (Unilever; P&G, ExxonMobil, OECD)	皮膚感作性	1242
	Skin sensitization ECETOC (ECETOC)	皮膚感作性	39
	<b>ToxCastDB (US EPA)</b>	50%活性化濃度	1858
	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
	<b>ZEBET database(独連邦消費者健康保護・獣医学研究)</b>	in vitro細胞毒性(IC50)、急性毒性	362

# ④ 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

Endpoint	Count	1 [target]	2	3	4
Growth					
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	(2/4)				
Intoxication	(14/74)				
Morphology	(3/7)				
Mortality	(87/942)	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...

# ⑤ Data Gap Filling モジュール (1)

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

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

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 Ciliatea Tetrahymena pyriformis

Filter endpoint tree...

Structure

- Growth
  - EC10 (1/1)
  - EC25 (1/1)
  - EC50 (8/22)
  - IGC50
    - 48 h
      - Protozoa
        - Ciliophora
          - Ciliatea
            - Tetrahymena pyriformis (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 (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) 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...

1 [target] 2 3 4

M: 152 mg/L M: 59.4 mg/L M: 10.9 mg/L M: 114 mg/L

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

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



# ⑤ Data Gap Filling モジュール (2)

QSAR Toolbox 3.1.0.21 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint **Data Gap Filling** Report

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

Filter endpoint tree... 1 [target] 2 3 4

Structure

Tetrahymena pyriformis (73/74)

<chem>CCCCCCCC=O</chem>	<chem>O=C1C=CC=CC=C1</chem>	<chem>O=C1C=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2</chem>	<chem>CCCCCCCC=O</chem>
M: 152 mg/L I: 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

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

必要に応じてサブカテゴリー化する。

# ⑥ Reportモジュール

The screenshot displays the QSAR Toolbox 3.1.0.21 software interface. The main window is titled "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, there are buttons for "Create", "Print", "Close", "Save as", "Register", "Unregister", "Update", "Clone", and "Design". The left sidebar shows "Available data to report" with a tree view containing "Predictions", "(Q)SARs", and "Categories". Below this is "Available report templates" with a tree view containing "Standard (predefined)" and "Custom (user defined)". The main content area shows a preview of a report titled "Prediction of IGC50 for hexanal" with 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 "128 Schiff base formation<AND>Schiff base formation >> Schiff base formation wi".

## 2. QSAR Toolboxでできること

### ✓ 評価対象物質に対して…

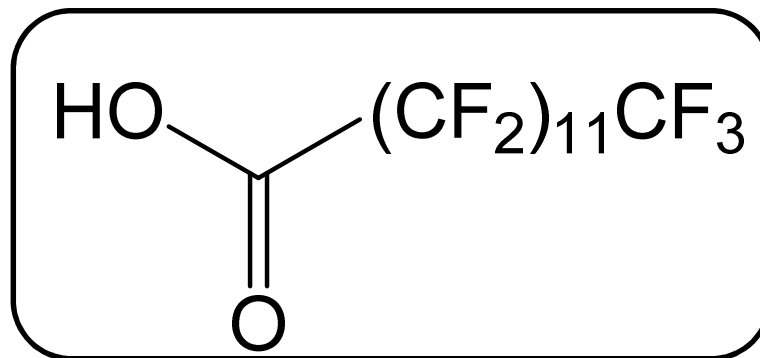
- 実測試験データ(物化性状、環境中運命、生態毒性、ヒト健康影響、代謝データ)の有無を確認できる。
- 実測試験データが見つからない場合には、Profilerを用いたカテゴリーの作成、類似物質の実測試験データの検索、QSARソフトウェアを用いた推計値を算出することができる。
- 代謝物の推定、代謝物に対する毒性評価などを実施できる。
- 評価結果をPDFファイルなどで出力できる。

### ✓ その他

- ユーザー(インハウス)データをDBとしてシステムに取り込める。
- DBに格納されたデータのReference情報を確認できる。

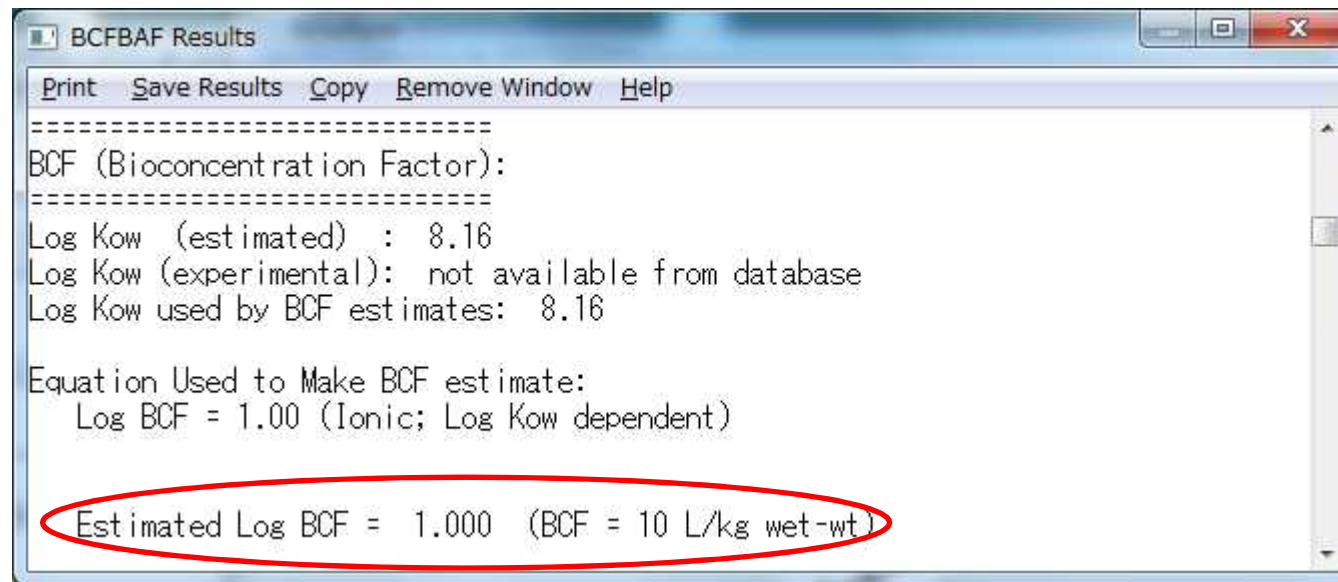
### 3. QSAR TOOLBOXの活用事例

ペルフルオロトリデカン酸  
(CAS:72629-94-8)



生物蓄積性

# QSAR (BCFBAF)の予測結果



```
BCFBAF Results
Print Save Results Copy Remove Window Help
=====
BCF (Bioconcentration Factor):
=====
Log Kow (estimated) : 8.16
Log Kow (experimental): not available from database
Log Kow used by BCF estimates: 8.16

Equation Used to Make BCF estimate:
  Log BCF = 1.00 (Ionic; Log Kow dependent)

Estimated Log BCF = 1.000 (BCF = 10 L/kg wet-wt)
```


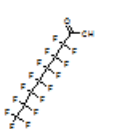

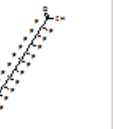

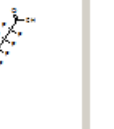
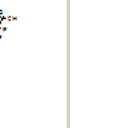
濃縮倍率10倍（低濃縮性）



# Toolboxを活用した類似物質に対する QSARの予測精度の確認

プロファイラー: Bioaccumulation – metabolism alerts; strict  
データベース: Bioconcentration NITE

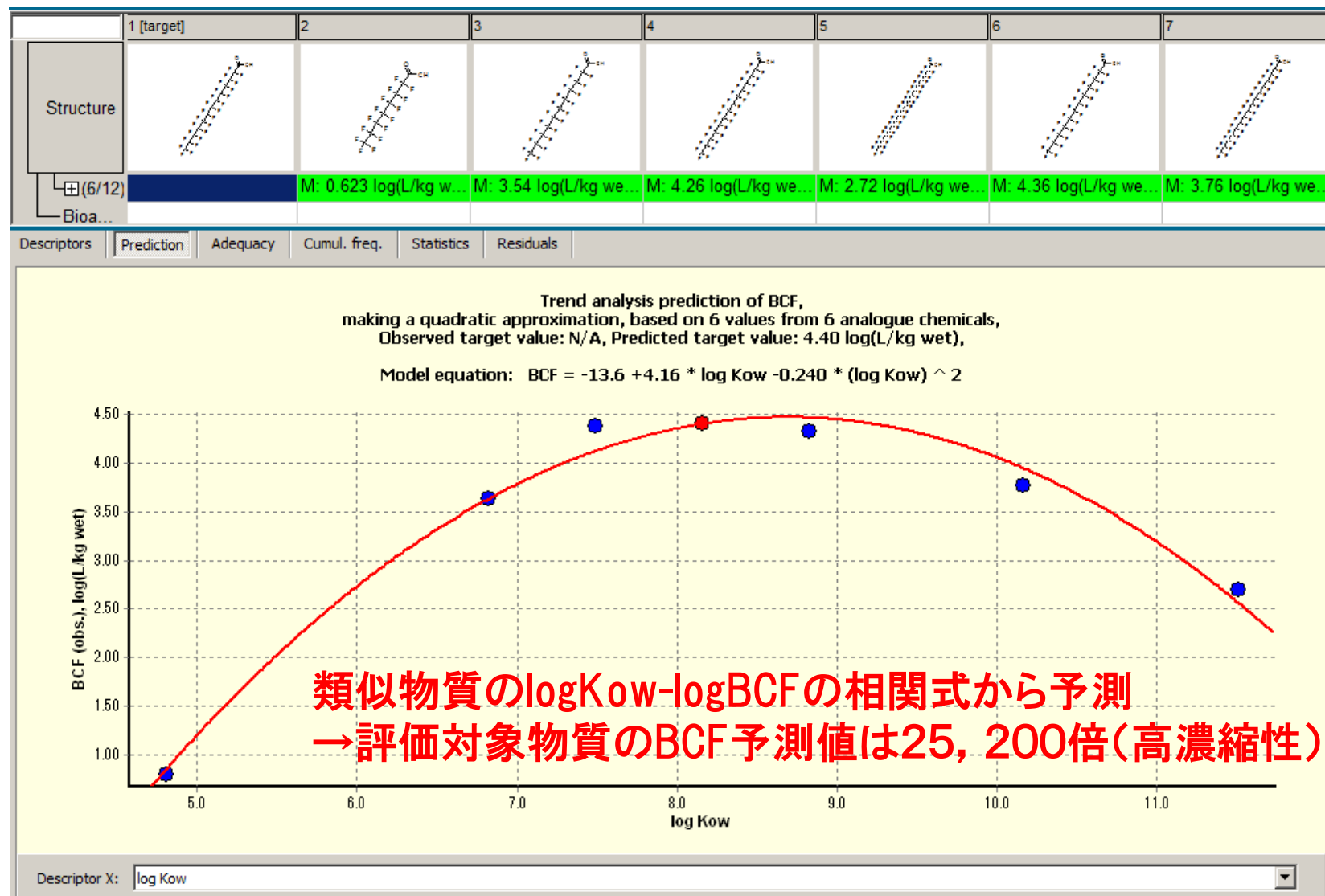
予測10倍  
実測1万倍

	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
	<b>C=13</b>	<b>C=8</b>	<b>C=11</b>	<b>C=14</b>	<b>C=18</b>	<b>C=12</b>	<b>C=16</b>
<b>BCFWINIによるBCF予測値</b>							
Parameters	1 log(L/kg wet)	0.5 log(L/kg wet)	1.75 log(L/kg wet)	1 log(L/kg wet)	0.5 log(L/kg wet)	1.75 log(L/kg wet)	0.5 log(L/kg wet)
2D	8.16	4.81	6.82	8.83	11.8	7.49	10.2
Environmental Fate and Transport							
Bioaccumulation: Aquatic							
BCF (6/12)		M: 0.623 log(L/kg we...	M: 3.54 log(L/kg we...	M: 4.26 log(L/kg we...	M: 2.72 log(L/kg we...	M: 4.36 log(L/kg we...	M: 3.76 log(L/kg we...
<b>化審法試験データのBCF実測値</b>							
Profile	Aliphatic acid [-C(...	Aliphatic acid [-C(...	Aliphatic acid [-C(...	Aliphatic acid [-C(...	Aliphatic acid [-C(...	Aliphatic acid [-C(...	Aliphatic acid [-C(...
Endpoint Specific	Carbon with 4 singl...	Carbon with 4 singl...	Carbon with 4 singl...	Carbon with 4 singl...	Carbon with 4 singl...	Carbon with 4 singl...	Carbon with 4 singl...
	Fluorine [-F]	Fluorine [-F]	Fluorine [-F]	Fluorine [-F]	Fluorine [-F]	Fluorine [-F]	Fluorine [-F]
	Trifluoromethyl grou...	Trifluoromethyl grou...	Trifluoromethyl grou...	Trifluoromethyl grou...	Trifluoromethyl grou...	Trifluoromethyl grou...	Trifluoromethyl grou...

カテゴリー化に用いた部分構造


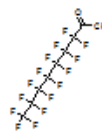

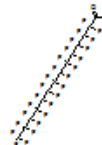


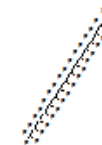
類似物質に対する予測と実測が一致しなかったため  
評価対象物質に対するBCF推計値の信頼性に疑義が生じる

# ToolboxによるTrend analysisの実施



類似物質のlogKow-logBCFの相関式から予測  
→評価対象物質のBCF予測値は25, 200倍(高濃縮性)

# 総合評価

	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
Substa...							
Param...							
2D							
BCF	1 log(L/kg wet)	0.5 log(L/kg wet)	1.75 log(L/kg wet)	1 log(L/kg wet)	0.5 log(L/kg wet)	1.75 log(L/kg wet)	0.5 log(L/kg wet)
log...	8.16	4.81	6.82	8.83	11.5	7.49	10.2
Environ...							
Bioa...							
(7/13)	T: 4.4(3.62;5.19) log(L/kg wet)	M: 0.623 log(L/kg w...	M: 3.54 log(L/kg we...	M: 4.26 log(L/kg we...	M: 2.72 log(L/kg we...	M: 4.36 log(L/kg we...	M: 3.76 log(L/kg we...
Bioa...							
Profile							
Endp...							
Bi...	Aliphatic acid [-C(=O)-OH] Carbon with 4 single bonds ... Fluorine [-F] Trifluoromethyl group [-CF3]	Aliphatic acid [-C(... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...	Aliphatic acid [-C(... Carbon with 4 singl... Fluorine [-F] Trifluoromethyl grou...

QSARとRead-acrossの結果が一致しなかった。  
 QSARの信頼性に疑義があるため、Read-acrossの結果を  
 採用する。



# まとめ

- ✓ QSAR Toolboxの概要を紹介し、活用事例を紹介した。
- ✓ QSAR Toolboxの大きな特徴は、評価対象物質の類似物質の情報を容易に収集・比較できることである。
- ✓ エキスパートの知見を反映することにより、QSAR Toolboxが提示した類似物質の妥当性を確認し、より信頼性の高い評価結果を得ることができる。
- ✓ 本発表では、化学物質の生物蓄積性での活用事例を紹介したが、評価の目的やエンドポイントにより活用方法は様々であり、目的に適した活用方法を各自で検討することが重要と考えられる(OECDが公表しているトレーニング資料も良い参考となる)。

*The OECD QSAR ToolboxのHP*

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>