

# QSAR Toolboxの 概要と活用事例

2014年10月8日

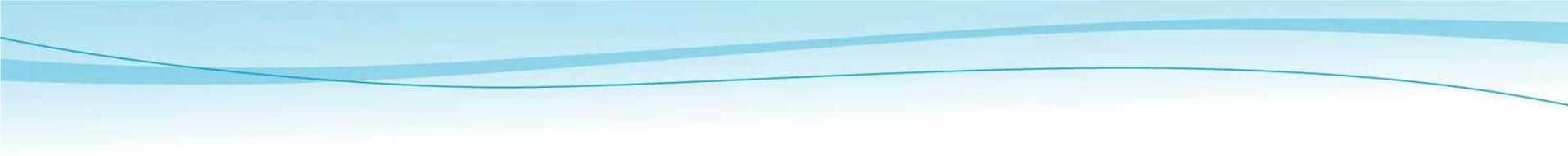
(独)製品評価技術基盤機構

化学物質管理センター

池永 裕

# 発表内容

1. QSAR Toolboxの概要
2. 生物蓄積性の類推における蓄積性  
QSARの活用について
3. 判定済みの化審法新規化学物質  
データの一部公表について
4. QSAR Toolboxの活用事例



# 1. QSAR Toolboxの概要

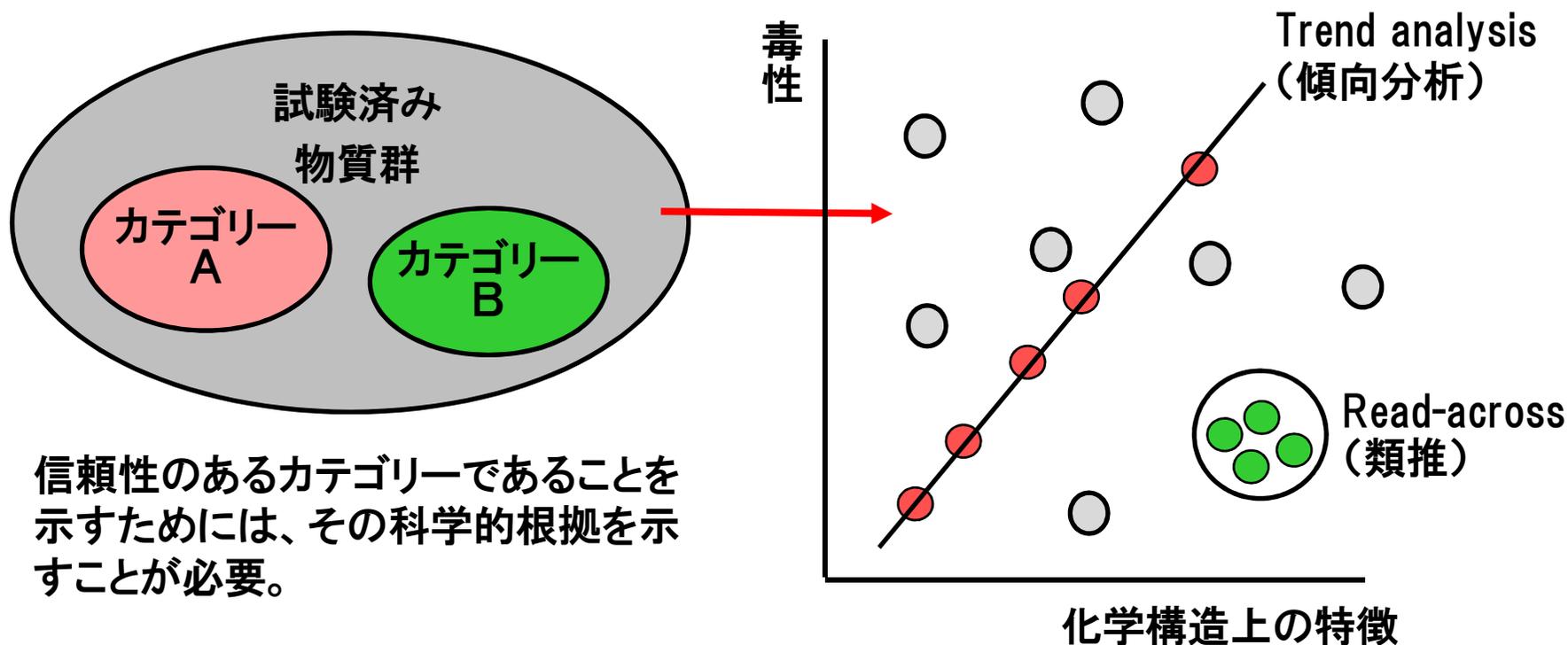
# QSAR Toolboxとは？

- ✓ 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(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。

# OECD 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.3.2)の仕様

公開日: 2013年12月10日

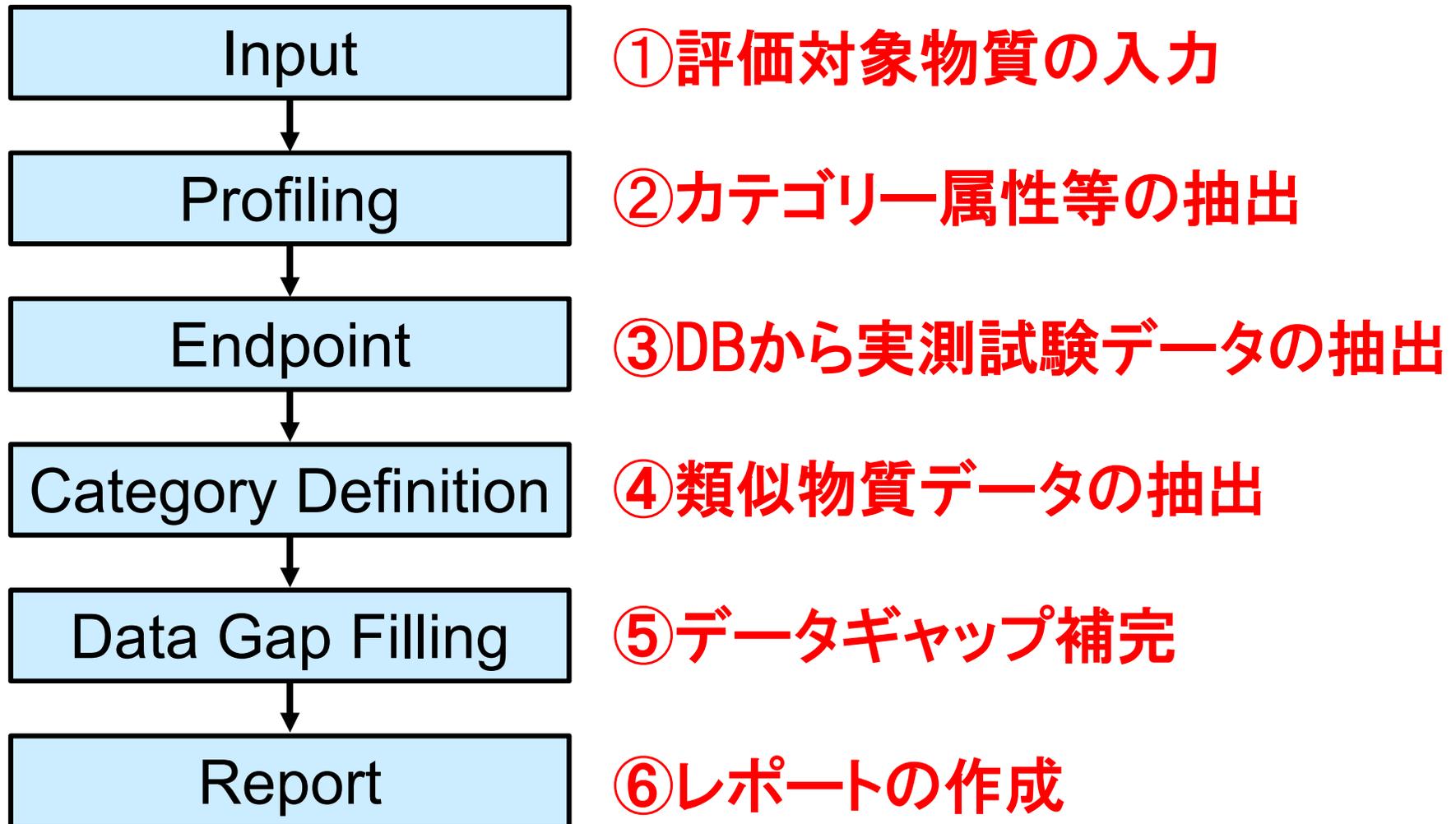
公開サイト: <http://www.qsartoolbox.org/>

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: New Open Close Save

Single Chemical: CAS# Name Structure Select Delete Query ChemIDs

Chemical List: DB Inventory List

Filter endpoint tree... 1 [target]

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

単一物質の入力

物質リストの入力

## 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 59 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)

# 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)	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.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.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	

# 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 (US EPA)	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

# ③ 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

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

# 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	

# ④ Category Definition モジュール

**プロファイラー**

**類似物質**

Structure	1 [target]	2	3	4
<chem>CCCCCCCC=O</chem>	<chem>CCCCCCCC=O</chem>	<chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C12</chem>	<chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C12</chem>	<chem>CCCCCCCC=O</chem>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Growth           <ul style="list-style-type: none"> <li>EC10 (1/1)</li> <li>EC25 (1/1)</li> <li>EC50 (8/22)               <ul style="list-style-type: none"> <li>48 h                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Protozoa                       <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciliophora                           <ul style="list-style-type: none"> <li>Ciliatea                               <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Tetrahymena pyriformis</i> (73/73) M: 152 mg/L</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>LOEC (1/5)</li> <li>MATC (1/5)</li> <li>NOEC</li> <li>NOEL</li> <li>Undefined Endpoint</li> </ul> </li> <li>Histology</li> <li>Hormone(s)</li> <li>Immobilisation</li> <li>Immunological (2/4)</li> <li>Intoxication (14/74)</li> <li>Morphology (3/7)</li> <li>Mortality (87/942) M: 17.8 mg/L, 9.79 ... M: &gt;10 mg/L, &gt;10 ... M: 4.65 mg/L, 4.6 ... M: 12 mg/L, 8.86 m...</li> </ul>				

**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**

# ⑤ 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

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

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...

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

# ⑤ 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

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=C1</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

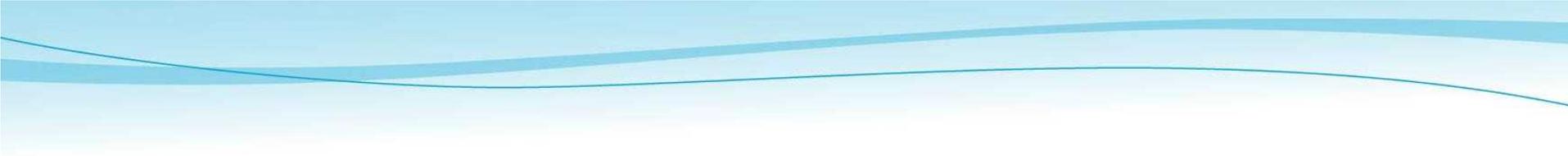
Accept prediction  
Return to matrix  
Select/filter data  
Selection navigation  
Gap filling approach  
Descriptors/data  
Model/(Q)SAR  
Calculation options  
Visual options  
Information  
Miscellaneous

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

# ⑥ 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 preview of a report titled "Prediction of IGC50 for hexanal" (page 1 of 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".



## 2. 生物蓄積性の類推における蓄積性 QSARの活用について

# 生物蓄積性の類推ルール

- ✓ 平成25年9月に3省(経済産業省、厚労省、環境省)のHPから公表された「新規化学物質の生物蓄積性の類推に基づく判定について」により、「構造類似を根拠とした類推」による生物蓄積性の判定基準が明示された。

新規化学物質の生物蓄積性の類推等に基づく判定について (お知らせ)

平成25年9月27日

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室  
経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室  
環境省総合環境政策局環境保健部企画課化学物質審査室

新規化学物質の届出に係る法第4条第1項に基づく判定については、「新規化学物質に係る試験並びに優先評価化学物質及び監視化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める省令」に定められた試験成績の他、すでに得られているその他の知見に基づいて判定することとされています。

新規化学物質の生物蓄積性については、これまでににおいても、構造が類似してい

# 構造類似を根拠とした類推の判定基準 ～ポイント～

- ✓ 化学物質の構造類似に関する定義が明示された。
- ✓ 蓄積性QSARの推計結果をエビデンスとして用いることで、類推を根拠とした蓄積性の判定の適用範囲が広がった。

表 類推を根拠とした蓄積性の判定基準の変更点

公表前	類推を根拠とした蓄積性の判定が可能なのは、原則として類似対象物質の <u>BCF実測値が100倍未満</u> 。
公表後	類推を根拠とした蓄積性の判定の適用範囲が、原則として類似対象物質の <u>BCF実測500倍未満に拡大</u> ( <u>蓄積性QSARの推計結果をエビデンスとして用いることが可能な場合に限る</u> )

# 構造類似を根拠とした類推の判定基準

## ～実際の文章からの抜粋～

- ✓ 対象とする化学物質Aが、生物蓄積性が十分低いことが既知である化学物質Bと構造が類似しており、構造からAの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低いと合理的に推測される場合には、類推によりAは高濃縮性でないと判定できる。
- ✓ 当面の間は以下を基準とする。
  - [1] 生物蓄積性が十分低いことが既知である化学物質B  
(原則としてBCFの実測値が500倍未満のもの(※1))
  - [2] AとBの構造が類似している
  - [3] 構造からAの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低いと合理的に推測される

# 構造類似を根拠とした類推の判定基準

## ～[2] AとBの構造の類似～

### [2] AとBの構造が類似している

- Aが蓄積性既知物質Bと異性体(幾何異性体等)の関係にある場合
- Aが蓄積性既知物質Bと基本骨格が同じで一部分が変化した関係(※2)にある場合(アルキル基等の炭素数が変化した場合を含む。)

※2 ただし、Aの極性が低下すると考えられる変化であって、AのBCF実測値が500倍を超えるおそれがあると考えられる場合は除く。

# 構造類似を根拠とした類推の判定基準

～[3] Aの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低い～

[3] 構造からAの蓄積性はBと同程度に低いかそれより低いと合理的に推測される(①または②)

- ① 化学物質AのBCFのQSAR推計値(※3)が化学物質Bの実測値及び推計値と同程度か小さい場合(化学物質BのBCFの実測値とQSAR推計値が著しく異なる場合に限る。)
- ② BCFの実測値が100倍未満の構造類似物質が2つ以上ある場合。(化学物質Aと構造が類似し、蓄積性が化学物質Aと同程度あるいは化学物質Aの方が低いと考えられるものに限る。)

※3 QSARについては、NITEで信頼性が確認されているBCFBAF(EPI SUITE)及びBCF base-line model(OASIS Catalogic)を推奨。

### 3. 判定済みの化審法新規化学物質 データの一部公表について

## データ公表の背景

- ✓ 既存化学物質以外の既知のデータを活用することができれば、実測試験を行うことなく、化学物質の安全性を評価できる範囲が広がると考えられる。
- ✓ このことを踏まえ、平成16年度から19年度に公示された新規化学物質(白物質)及びその変化物(既存)の約103物質の蓄積性に関するデータ(BCF:75物質、logPow:28物質)を経済産業省及びNITEのHP上から公表。(平成26年9月10日)

NITEのHP(分解性・蓄積性に関するQSAR・カテゴリーアプローチの活用)

[http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/bunchiku\\_qsar.html](http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/bunchiku_qsar.html)

# 公表された新規化学物質データのイメージ

- ① 物質名称、官報公示整理番号など
- ② 物質の構造に関する情報 (SMILES)
- ③ 蓄積性に関する情報 (試験方法、測定値など)

①

②

③

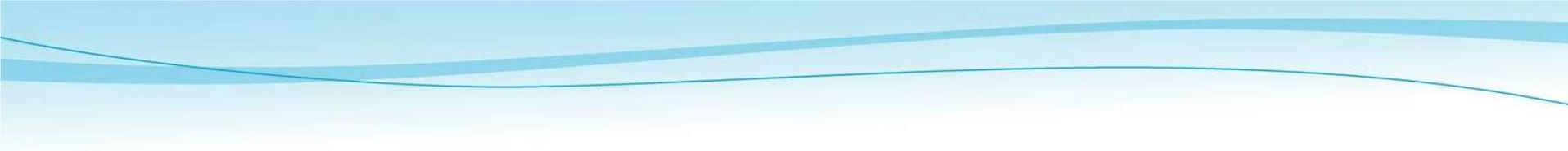
官報公示整理番号	CAS	官報公示名称	SMILES	試験方法	Endpoint	Data
2-217	590-36-8	アルカノール(C=5~38)	<chem>CCCC(C)(C)O</chem>	TG107	LogPow	1.49
2-224	13393-68-5	t-アルキル(C4~8)ヒドロペルオ	<chem>CCCC(C)(C)OO</chem>	TG117	LogPow	1.9
2-958, 2-1002	53417-29-1	多価アルコール脂肪族不飽和一塩	<chem>C=CC(OCC(CO)(CO)COC(C=</chem>	TG117	LogPow	0.5
2-1182	53826-12-3	フルオロアルキル(C=2~10)カ	<chem>OC(CC(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C</chem>	TG305	BCF	≤ 12
2-2402	2043-47-2	2-パーフルオロアルキル(C=4	<chem>OCCCC(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C</chem>	TG305	BCF	<37
2-2402	647-42-7	2-パーフルオロアルキル(C=4	<chem>OCCCC(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C</chem>	TG305	BCF	58
2-4055	132182-92-4	1, 1, 1, 2, 3, 4, 4, 5, 5, 5-	<chem>COC(F)C(F)(F)C(F)(F)C(F)(F)C</chem>	TG305	BCF	2600
2-4056	52591-27-2	3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ナ	<chem>C=C(C(OCCCC(F)(F)C(F)(F)C</chem>	TG305	BCF	<53
2-4057	701909-41-3	3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ナ	<chem>C=C(C(OCCCC(F)(F)C(F)(F)C</chem>	TG305	BCF	<74
2-4058	637-92-3	2-エトキシ-2-メチルプロパ	<chem>CC(C)(OCC)C</chem>	TG107	LogPow	1.39
2-4059	-	アンモニウム=2, 2, 4, 4, 5,	<chem>[NH4]OC(C(OC(C(OC(C(F)F</chem>	TG305	BCF	≤ 5.8
2-4061	2517-44-4	3, 4-ジメトキシ-2, 5-ジオキ	<chem>COC(C(OC)OC)OC</chem>	TG117	LogPow	<0.3

## 公表された新規化学物質データを 活用するためのマニュアルの公表

- ✓ これらのデータを効率よく活用するためには、その活用方法を提供する必要がある。

→ QSAR Toolboxを用いたデータの活用に関するマニュアルをNITEのHP上から公表(平成26年9月10日)

- A) ユーザーデータのインポート方法
- B) データベース内の試験データの検索方法
  - B-1. 特定の部分構造を含む物質の検索
  - B-2. 類似の分子構造を持つ物質の検索
- C) 検索した試験データの詳細の確認方法

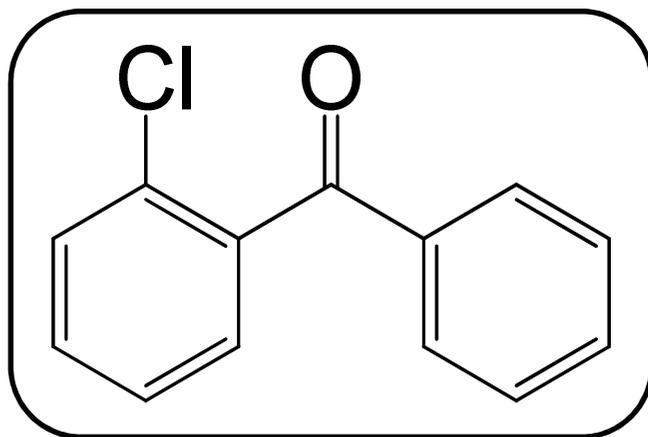


# 4. QSAR Toolboxの活用事例

## ～化審法における分解性・蓄積性の類推例～

## 評価事例2-1

2-クロロベンゾフェノン  
(CAS:5162-03-8)



生物蓄積性

# 実測データの有無の確認

## ～検索対象の物質の入力方法～

✓ QSAR Toolboxでは、主に次に示す3つの方法で検索したい物質を入力することができます。

① CAS番号

② 物質名

③ 構造入力

検索対象の物質のデータがデータベースに登録されている場合のみ検索可能

検索対象の物質の分子構造をエディタで描画する

今回のケーススタディーでは、③の方法を用いる

# 実測データの有無の確認 ～検索対象の物質の入力(1)～

1

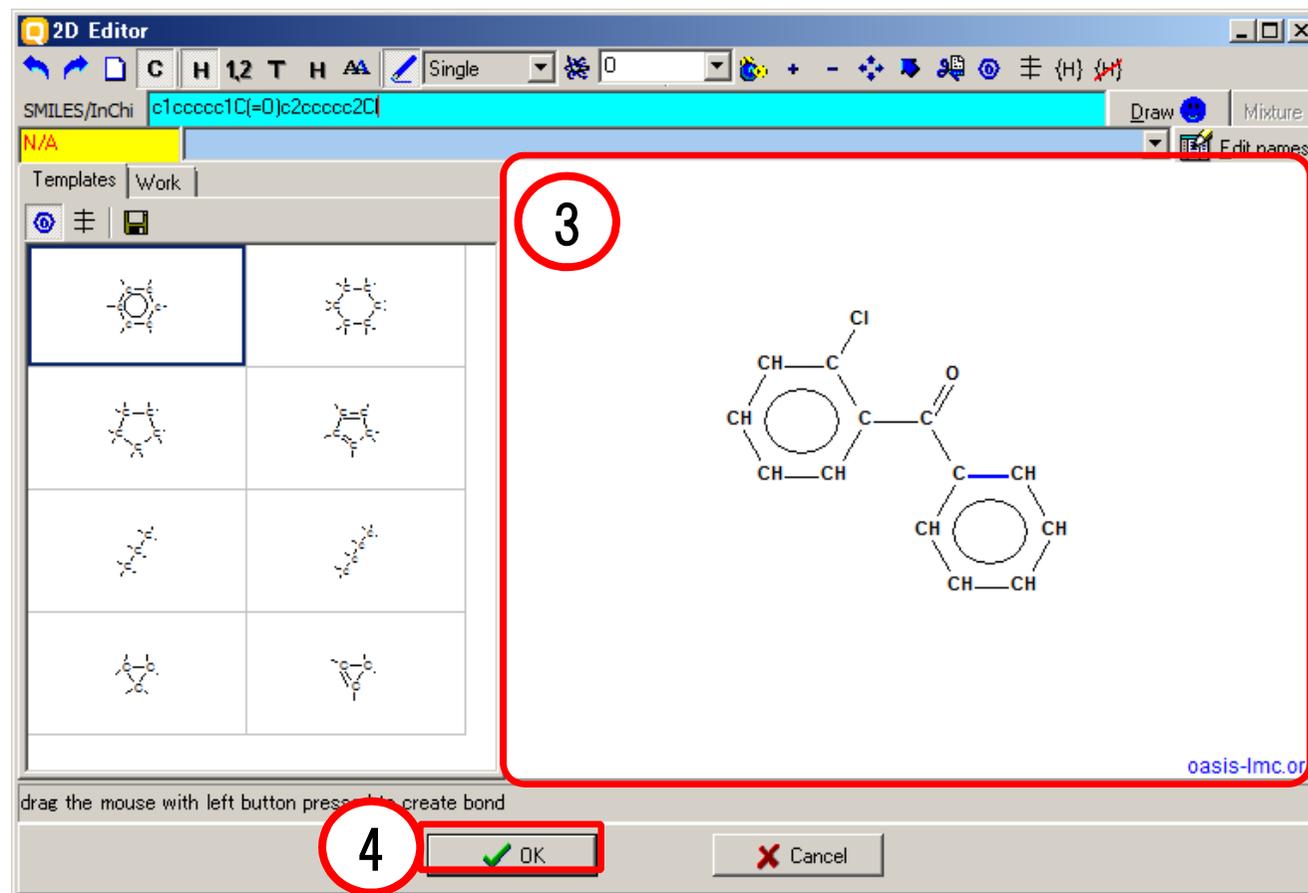
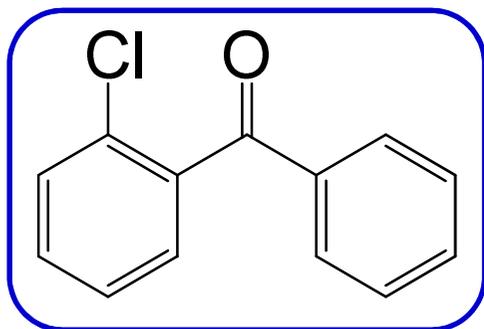
2

1. “Input”を選択する。  
2. “Structure”を選択する。

0 Document

# 実測データの有無の確認 ～検索対象の物質の入力(2)～

## 検索する物質の構造



The screenshot shows the 2D Editor software interface. The SMILES/InChI field contains the string c1ccccc1C(=O)C2=CC=CC=C2Cl. The main drawing area, labeled with a circled '3', displays the chemical structure of 2-(chlorophenyl)acetophenone. The 'OK' button at the bottom, labeled with a circled '4', is highlighted with a red box. The interface includes a toolbar with various drawing tools and a 'Templates' panel on the left.

3. “2D Editor”というウィンドウが表示される。検索したい物質の分子構造を描画する。
4. “OK”を選択する。

# 実測データの有無の確認 ～検索対象の物質の入力(3)～

5

1. Yes

5162-03-8 O=C(c1ccc(Cl)cc1)

1: 2-chloro  
2: metha  
3: benzop  
4: (2-chlo

1: High Q  
2: Low Q  
3: Low Q  
4: High Q

1: High Q  
2: Low Q  
3: Low Q  
4: High Q

1: High  
2: ME  
3: ME  
4: ME

6

OK

Cancel

5. 検索したい物質が既にデータベースに登録されている場合、“Select chemicals”というウィンドウが表示される。データベースに登録されているデータが複数ある場合は、数字をクリックして“Yes”と“No”を切り替え、対象とするデータを選択する。
6. “OK”を選択する。

# 実測データの有無の確認 ～検索対象の物質の入力(4)～

QSAR Toolbox 3.2.0.103 [Document\_1]

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

Single Chemical: Structure

Chemical List: [target]

Structure

7

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

O=C(c1ccccc1)c1ccccc1Cl

7. 入力した物質が表示される。

Document\_1 17/0/0

# 実測データの有無の確認 ～検索に使用するデータベースの選択～

8. “Endpoint”を選択する。

9. “Databases”の中から、検索に使用するデータベースを選択する。  
(今回は、“Environmental Fate and Transport”の下にある“Bioconcentration NITE”と“化審法新規化学物質(公示済み500倍未満)”(p.30参照)を選択する。)

# 実測データの有無の確認 ～DBからのデータの抽出(1)～

10

11

12

10. “Gather”をクリック。  
11. “Data”というポップアップが表示され、「選択したデータベースからのみデータを引用します」という意味のメッセージが表示される。  
12. “OK”をクリック。

# 実測データの有無の確認 ～DBからのデータの抽出(2)～

The screenshot shows the QSAR Toolbox 3.2.0.103 interface. On the left, the 'Databases' panel is expanded to 'Environmental Fate and Transport', with '13' circled in red next to it. In the center, a 'Read data?' dialog box is open, with '14' circled in red next to the 'OK' button. The dialog box contains the following options: 'All endpoints' (selected), 'Choose...' (disabled), and 'from Tautomers' (checked). The 'OK' button is highlighted with a red box.

13. データベースから参照するデータの範囲を選択する。(今回は、“All endpoints”、“from Tautomers”を選択)
14. “OK”を選択する。

# 実測データの有無の確認 ～DBからのデータの抽出(3)～

15. “No data found”と表示され、選択したDBには“2-クロロベンゾフェノン”の生物蓄積性の実測試験データがないことがわかった。

類似物質のBCF(実測値)または蓄積性QSARのBCF(推計値)を用いた生物蓄積性の評価を試みる。

# 類似の分子構造を持つ物質の検索(1)

18

16

17

19

16. “Category Definition”を選択する。  
17. “Grouping methods”の中の“Empiric”の下にある“Structure similarity”を選択する。  
18. “Define”を選択する。  
19. “Grouping”というポップアップが表示され、「選択したデータベースとインベントリのみから収集します」という意味のメッセージが表示される。“OK”を選択する。

# 類似の分子構造を持つ物質の検索(2)

20

21

22

20. 検索条件を入力する。(今回は“Measure”は“Tanimoto(Jaccard)”、“Molecular features”は“Atom pairs”、“Topologic torsions”、“Atom centered fragments”、“Path”、“Cycles”を選択。)

21. 類似度のしきい値を入力する。(今回は50%)

22. “OK”を選択する。

# 類似の分子構造を持つ物質の検索(3)

23. “Define category name”というポップアップが表示される。カテゴリー名を入力する。(今回は、表示されたカテゴリー名を変更せずに使用)

24. “OK”を選択する。

Document 1  
SMILES: O=C(c1ccccc1)c1ccccc1Cl

O=C(c1ccccc1)c1ccccc1Cl

1 Document\_1 17/0/0

# 類似の分子構造を持つ物質の検索(4)

25. “Data”というポップアップが表示され、「選択したデータベースからのみデータを引用します」という意味のメッセージが表示される。

26. “OK”をクリック。

# 類似の分子構造を持つ物質の検索(5)

QSAR Toolbox 3.2.0.103 [Document\_1]

Document: Document\_1  
Single Chemical: 1 [target]  
Chemical List

SMILES: O=C(c1ccccc1)c1ccccc1Cl

Structure: O=C(c1ccccc1)c1ccccc1Cl

Read data?  
 All endpoints  Choose...  from Tautomers

27. データベースから参照するデータの範囲を選択する。(今回は、“All endpoints”、“from Tautomers”を選択)

28. “OK”を選択する。

Document\_1 17/0/0 48

# 類似の分子構造を持つ物質の検索(6)

QSAR Toolbox 3.2.0.103 [Document\_1]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition Data Gap Filling Report

Define Subcategorize Combine Clustering Delete Delete All

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

Grouping methods

- in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by
- in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts
- Keratinocyte gene expression
- Oncologic Primary Classification
- Protein binding alerts for skin sensitization
- rtER Expert System ver. 1 - USEPA
- Skin irritation/corrosion Exclusion rules by
- Skin irritation/corrosion Inclusion rules by

Empiric

- Chemical elements
- Groups of elements
- Lipinski Rule Oasis
- Organic functional groups
- Organic functional groups (nested)
- Organic functional groups (US EPA)
- Organic functional groups, Norbert Haider
- Structure similarity
- Tautomers unstable

Toxicological

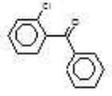
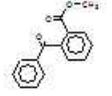
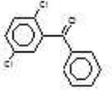
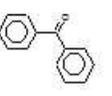
- Repeated dose (HESS)

Defined Categories

- Document\_1
  - [4] Similarity: Threshold=50%; Tanimoto (Jac

Structure

29

1 [target]	2	3	4
			
	M: 0.857 log(L/kg w...	M: 1.89 log(L/kg wet)	M: 0.964 log(L/kg w...

Substance Identity  
Physical Chemical Properties  
Environmental Fate and Transport (3/5)  
Ecotoxicological Information  
Human Health Hazards

Similarity: Threshold=50%; Tanimoto (Jaccard)(Atom pairs;Topologic torsior

17/0/0

29. 選択したデータベースから、類似な物質(類似度50%以上と計算された物質)の構造と試験データが表示される。

# 蓄積性QSARの推計値の算出方法(1)

The screenshot displays the QSAR Toolbox 3.2.0.103 interface. The main window is titled 'QSAR Toolbox 3.2.0.103 [Document]'. The top menu bar includes 'Input', 'Profiling', 'Endpoint', 'Category Definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. Below the menu bar, there are buttons for 'Categorize' and 'Delete', and a sub-menu for 'Delete' with options 'Delete' and 'Delete All'. The left sidebar shows 'Grouping methods' with categories like 'Empiric', 'Toxicological', and 'Custom'. The 'Structure' column is highlighted, and a context menu is open over it, showing options like 'Substance Identity', 'Physical Chemical Properties', 'Environmental Fate and Tra...', 'Ecotoxicological Information', and 'Human Health Hazards'. The 'Show hidden' option is selected, and the text 'Parameters' is visible in blue in the background.

30. “Structure”の下の灰色のエリアの上で右クリックし、メニューから“Show hidden”を選択する。  
(青文字で“Parameters”という項目が表示される。)

# 蓄積性QSARの推計値の算出方法(2)

The screenshot shows the QSAR Toolbox 3.2.0.103 interface. The left sidebar lists various grouping methods, with 'Structure similarity' selected. The main window displays a table of chemical structures and their associated parameters. The 'Parameters' section is expanded, showing '2D' parameters. The 'BCF' parameter is highlighted with a red box, and a circled '31' is placed next to it. The table below shows the calculated values for various parameters across four columns.

	1 [target]	2	3	4
Structure				
Substance Identity				
Parameters				
2D				
(Q) Acidic pKa (Chemaxon)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
(Q) Basic pKa (Chemaxon)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (lower trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (mid trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (upper trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (upper trophic, biotran...	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BCF	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BCF (lower trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated

31. “Parameters”→“2D”→“BCF”の欄(赤枠の中)で右クリックし、メニューから“Calculate BCF for all chemicals”を選択する。

# 蓄積性QSARの推計値の算出方法(3)

QSAR Toolbox 3.2.0.103 [Document]

QSAR TOOLBOX

Input Profiling Endpoint Category Definition Data Gap Filling Report

Categorize Delete

Define Subcategorize Combine Clustering Delete Delete All

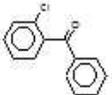
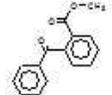
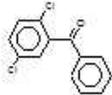
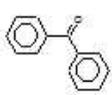
The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories  
Developed by LMC, Bulgaria

Grouping methods

- Skin irritation/corrosion Exclusion rules by ...
- Skin irritation/corrosion Inclusion rules by ...
- Empiric
  - Chemical elements
  - Groups of elements
  - Lipinski Rule Oasis
  - Organic functional groups
  - Organic functional groups (nested)
  - Organic functional groups (US EPA)
  - Organic functional groups, Norbert Haider
  - Structure similarity
  - Tautomers unstable
- Toxicological
  - Repeated dose (HESS)
- Custom
  - Class\_I\_Specified\_Chemical\_6\_7
  - CSCL
  - NITE\_BCF\_Category
  - NITE\_Read\_across
  - Organic\_function

Defined Categories

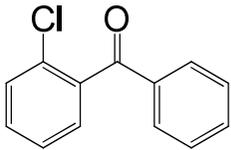
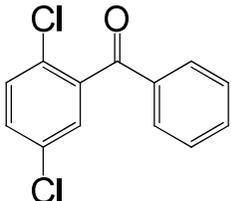
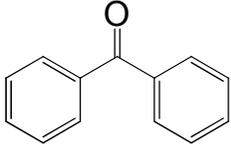
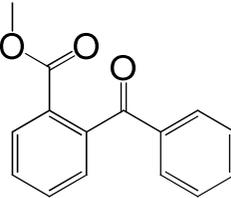
- Document
  - [4] Similarity: Threshold=50%; Tanimoto (Jaccard)(Atom pairs;Topologi

	1 [target]	2	3	4
Structure				
Substance Identity				
Parameters				
2D				
(Q) Acidic pKa (Chemaxon)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
(Q) Basic pKa (Chemaxon)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (lower trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (mid trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (upper trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BAF (upper trophic, biotran...	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
BCF	1.58 log(L/kg wet)	0.86 log(L/kg wet)	2.01 log(L/kg wet)	1.18 log(L/kg wet)
BCF (lower trophic)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
Biodeg probability (Biowin 1)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated
Biodeg probability (Biowin 2)	Not calculated	Not calculated	Not calculated	Not calculated

32. 各物質のBCF(推計値)が表示される。  
(BCFWIN ver.3.00(US EPA)を用いて算出された値)

[4] Similarity: Threshold=50%; Tanimoto (Jaccard)(Atom pairs;Topologi

# 生物蓄積性の類推ルールに沿った評価例

物質名	分子構造	BCF(実測値) [L/kg wet]	BCF(推計値) [L/kg wet]
2-クロロベンゾフェノン		試験済みの物質A、Bの濃縮性から低濃縮と類推	38.0
試験済みの物質A (新規物質のデータ)		77.6	7.2
試験済みの物質B		9.2	102.3
試験済みの物質C		7.2	15.1

- [1]物質A、BのBCF(実測値)は500倍未満  
 [2]2-クロロベンゾフェノン(CBP)と物質A、Bは基本骨格が同じで、一部が変化した関係にある。  
 [3]CBPと物質A、BのBCF(推計値)の比較結果からCBPの蓄積性はA、Bと同程度であると推測される。
- [1]～[3]の結果から、生物蓄積性の類推ルールに従い、「低濃縮」と類推可能

エステル基が置換しているため、2-クロロベンゾフェノールとは濃縮性が異なる可能性が高い(類似ではない)

# (参考)検索した試験データの詳細の確認方法 ～試験データの詳細を確認したい物質の選択～

The screenshot shows the QSAR Toolbox 3.2.0.103 interface. The left sidebar shows a document with the SMILES string O=C(c1ccccc1)c1ccccc1Cl. The main window displays a table of search results for this SMILES string. The table has columns for CAS#, Name, and Structural Formula. The first row is highlighted, and a context menu is open over the CAS# 16611-67-9, with the option 'Search by CAS in eChemPortal' selected.

CAS#	Name	Structural Formula
606-28-0	benzoic acid	<chem>O=C(O)c1ccccc1</chem>
16611-67-9	methyl 2-benzoylbenzoate	<chem>COC(=O)c1ccccc1C(=O)c2ccccc2</chem>
119-61-9	diphenyl methanone	<chem>O=C(c1ccccc1)c1ccccc1</chem>

1. “Substance Identity”の左の“+”を選択し、詳細項目を表示する。
2. 試験データの詳細を確認したい物質のCAS番号の上で右クリックして、“Search by CAS in eChemPortal”を選択する。

# (参考)検索した試験データの詳細の確認方法 ～表示結果(eChemPortalのHP)～

eChemPortal→J-CHECK(NITEのHP)から試験報告書  
(PDFファイル)を確認することが可能



Print

English

The Global Portal to Information on Chemical Substances



eChemPortal

eChemPortal

- > Home
- > Substance Search
- > Property Search
- > What's new?
- > General Information
- > Participating Databases
- > Roles & Responsibilities
- > Extension of the Portal
- > Linking to eChemPortal
- > Schedules of Assessments
- > Structure Search
- > GHS Classifications
- > Other useful information
- > FAQ
- > Help
- > Contact us
- > Disclaimer

## Substance Search

Substance Search Search Result Step 1

### Search history & Ways to proceed

- You searched for  
Number: 16611-67-9  
Participants: ACToR, AGRITOX, APVMA-CR, CCR, CESAR, Combined Exposures, ECHA CHEM, EnviChem, EPA HHBP, EPA OPPALB, ESIS, GDL, GHS-J, GSBL, HPVIS, HSDB, HSNOCID, INCHEM, INERIS-PSC, J-CHECK, JECDB, NICNAS Other, NICNAS PEC, OECD HPV, OECD SIDS IUCLID, SIDS UNEP, SPIN, UK CCRMP Outputs, US EPA IRIS, US EPA SRS
- Click any of the links below to see details
- Save as [Bookmark](#)

### Search information

For more details on the substance search mechanism, please go to help in the left menu bar.

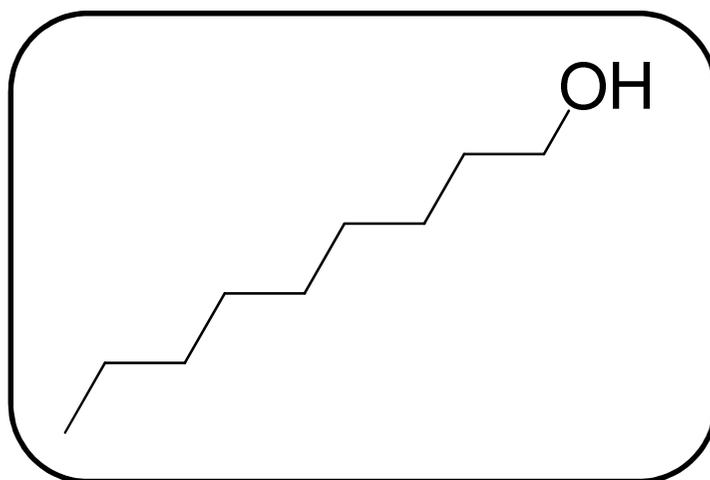
### Overall query results

Click the following link to see details for all query results.

- 1 Line(s) with 1 Hit(s) found as overall query results (including indirect query results)

## 評価事例2-2

ノナン-1-オール  
(CAS:143-08-8)



生分解性

# QSAR(BIOWIN5,6\*)の予測結果

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	1	Aliphatic alcohol [-OH]	0.1611	0.1611
Frag	1	Methyl [-CH3]	0.0004	0.0004
Frag	8	-CH2- [linear]	0.0494	0.3953
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.4292
Const	*	Equation Constant		0.7121
RESULT   Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)				0.8398

TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	1	Aliphatic alcohol [-OH]	1.0041	1.0041
Frag	1	Methyl [-CH3]	0.0194	0.0194
Frag	8	-CH2- [linear]	0.4295	3.4360
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-4.1646
RESULT   Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)				0.9438

A Probability Greater Than or Equal to 0.5 indicates --> Readily Degradable  
A Probability Less Than 0.5 indicates --> NOT Readily Degradable

0.5以上なので良分解性

\* 米国EPA(環境保護庁)が開発したソフトウェア。BIOWIN1~7の種類モデルがある。BIOWIN5及び6は、OECD TG 301C法における分解度を予測するもので、5は線形の予測モデル、6は非線形の予測モデルを用いる。

# Toolboxを活用した類似物質に対する QSARの予測精度の確認

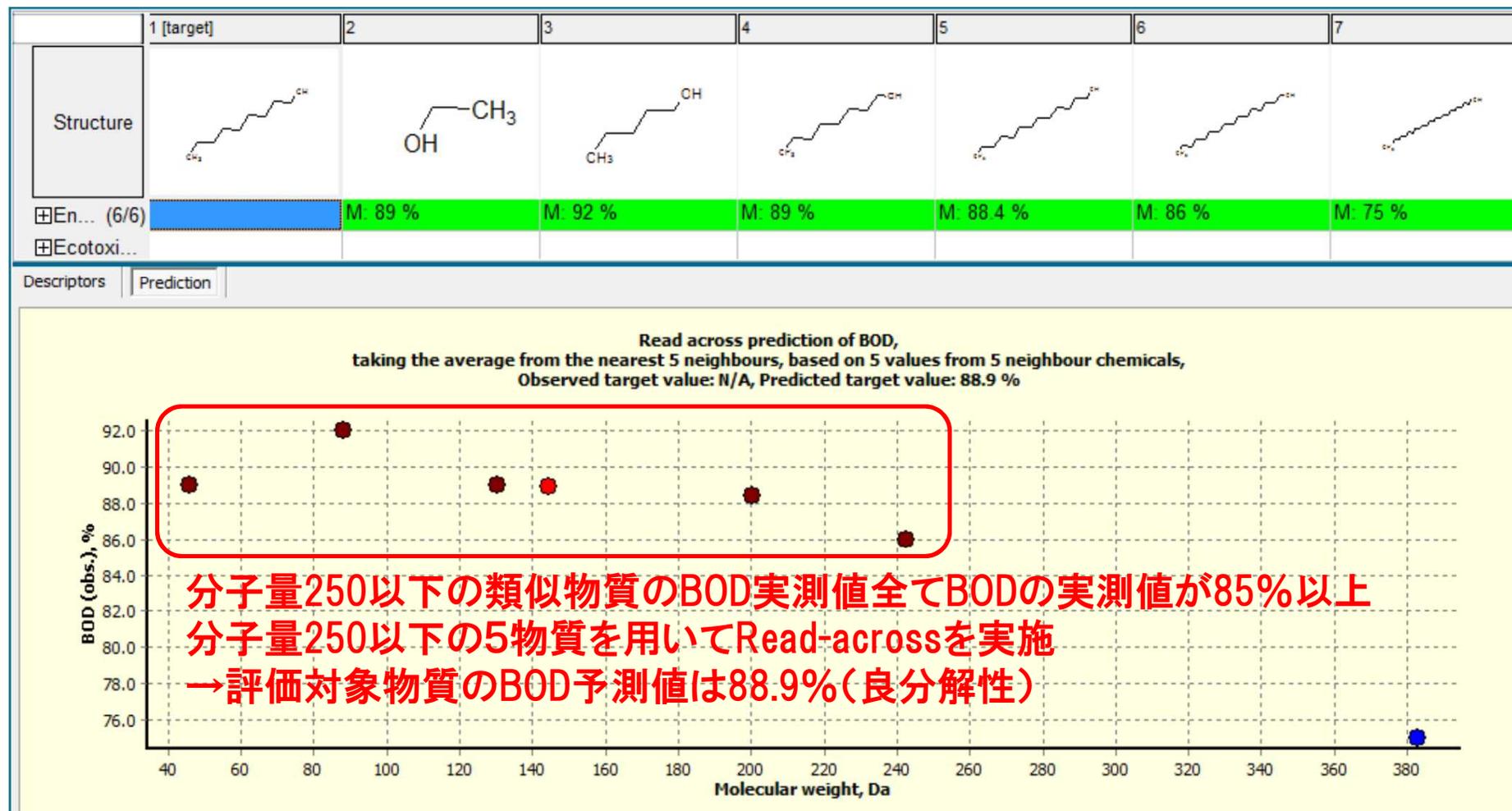
プロファイラー: Biodegradation fragments (BioWIN MITI); strict  
データベース: Biodegradation NITE

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
<input checked="" type="checkbox"/> Substance Identity <input checked="" type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Biodegradation               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Biodegradation in Water: Screeni...                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Ready Biodegradability (6/6)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<b>化審法試験データのBOD分解度(全て良分解相当)</b>						
	M: 89 %	M: 92 %	M: 89 %	M: 88.4 %	M: 86 %	M: 75 %	
	<b>BIOWINによるBOD分解度予測値(全て良分解予測)</b>						
	Biodegrades Fast						
	Biodegrades Fast						
	Aliphatic alcohol [-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]						

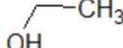
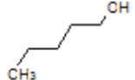
カテゴリー化に用いた部分構造

類似物質に対する予測と実測が一致していることにより  
評価対象物質に対する予測結果の信頼性が示せた

# ToolboxによるRead-acrossの実施



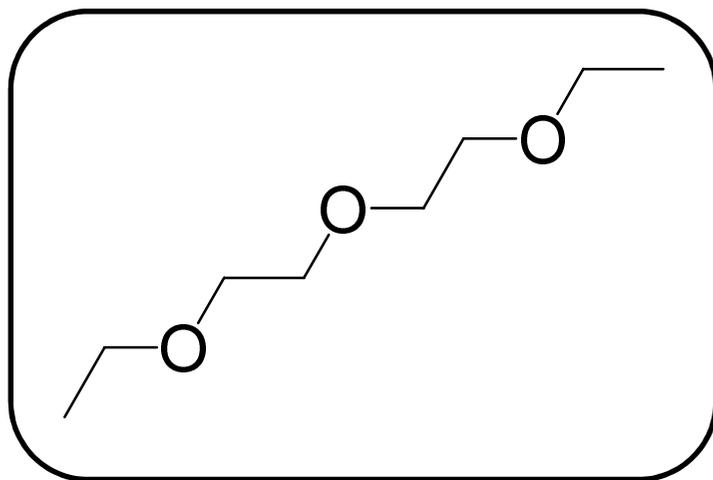
# 総合評価

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3	4	5	6	7
Structure							
<input checked="" type="checkbox"/> Substance Identity <input checked="" type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Bioaccumulation: Terrestrial</li> <li><input type="checkbox"/> Biodegradation               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Biodegradation in Water: Screening                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Ready Biodegradability (7/7) <b>R: 88.9 %</b></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>							
<input checked="" type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input checked="" type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> General Mechanistic               <ul style="list-style-type: none"> <li>Biodeg probability (Biowin 5)</li> <li>Biodeg probability (Biowin 6)</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Endpoint Specific               <ul style="list-style-type: none"> <li>Biodegradation fragments (Biowin 5)</li> </ul> </li> </ul>							
	M: 88.9 %	M: 89 %	M: 92 %	M: 89 %	M: 88.4 %	M: 86 %	M: 75 %
	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic alcohol [-CH2- [linear] Methyl [-CH3]

QSARとカテゴリーアプローチの結果が一致(良分解性)  
 →単独の結果よりも、信頼性が高いと考えられる

## 評価事例2-3

3, 6, 9-トリオキサウンデカン  
(CAS:112-36-7)



生分解性

# QSAR (BIOWIN5,6)の予測結果

TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	3	Aliphatic ether [C-O-C]	0.0015	0.0044
Frag	2	Methyl [-CH3]	0.0004	0.0008
Frag	6	-CH2- [linear]	0.0494	0.2965
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.4826
Const	*	Equation Constant		0.7121
RESULT		Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)		0.5312

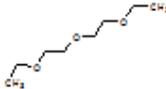
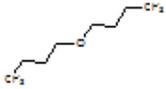
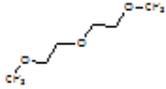
TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	3	Aliphatic ether [C-O-C]	-0.1071	-0.3214
Frag	2	Methyl [-CH3]	0.0194	0.0389
Frag	6	-CH2- [linear]	0.4295	2.5770
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-4.6834
RESULT		Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)		0.5341

A Probability Greater Than or Equal to 0.5 indicates --> Readily Degradable  
A Probability Less Than 0.5 indicates --> NOT Readily Degradable

0.5以上なので良分解性

# 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: Biodegradation fragments (BioWIN MITI); strict  
データベース: Biodegradation NITE

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3
Structure			
<input checked="" type="checkbox"/> Substance Identity <input checked="" type="checkbox"/> Physical Chemical Properties <input checked="" type="checkbox"/> Environmental Fate and Transport (2/2) <input checked="" type="checkbox"/> Ecotoxicological Information <input checked="" type="checkbox"/> Human Health Hazards <input type="checkbox"/> Profile			
		M: 3 %	M: 0 %
<input type="checkbox"/> General Mechanistic <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Biodeg probability (Biowin 5)</li> <li><input type="checkbox"/> Biodeg probability (Biowin 6)</li> </ul> <input type="checkbox"/> Endpoint Specific <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Biodegradation fragments (BioWIN...</li> </ul>			
	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]

化審法試験データのBOD分解度(全て難分解相当)

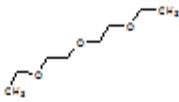
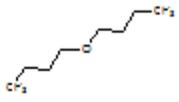
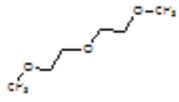
BIOWINによるBOD分解度予測値(全て良分解予測)

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QSAR予測結果の信頼性に疑義が生じる



# 総合評価

Filter endpoint tree...	1 [target]	2	3
Structure			
☑ Substance Identity			
☑ Physical Chemical Properties			
☑ Environmental Fate and Transport (3/3)	R: 1.5 %	M: 3 %	M: 0 %
☑ Ecotoxicological Information			
☑ Human Health Hazards			
☐ Profile			
☐ General Mechanistic			
Biodeg probability (Biowin 5)	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
Biodeg probability (Biowin 6)	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast	Biodegrades Fast
☐ Endpoint Specific			
Biodegradation fragments (BioWIN...)	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]	Aliphatic ether [C-... -CH2- [linear] Methyl [-CH3]

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、QSAR予測結果との併用など、いくつかの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。
- ✓ 評価結果に求められる信頼性は、利用目的に依存するため、この作業にどの程度の労力をかけるかがポイントと考えられる。
- ✓ 本発表では、当機構における経験(化審法審査における分解性・蓄積性の類推結果の確認等)に基づきQSAR Toolboxの活用事例を説明したが、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)。