nite

OECD QSAR Toolbox の概要とその活用方法

2017年1月30日

(独)製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター
青柳　智子

発表内容

1. QSAR Toolboxの概要

2. QSAR Toolboxの操作手順

3. QSAR Toolboxの活用事例

1. QSAR Toolboxの概要

QSAR　Toolboxとは？

- ✓OECD　QSARグループ(「QSAR Toolbox Management Group」)において、開発が進められている。
- ✓2008年3月に初公開され、最新版Ver. 3. 4が2016年7月に公開。
- ✓<u>QSAR Toolboxの大きな特徴は、評価対象物質及び類似物質の情報を容易に収集・比較できること。</u>
- ✓<u>フリーソフトウェア</u>（OECDのHP上にて公開。ユーザー登録が必要。）

*化学物質の評価の指標とする項目

nite

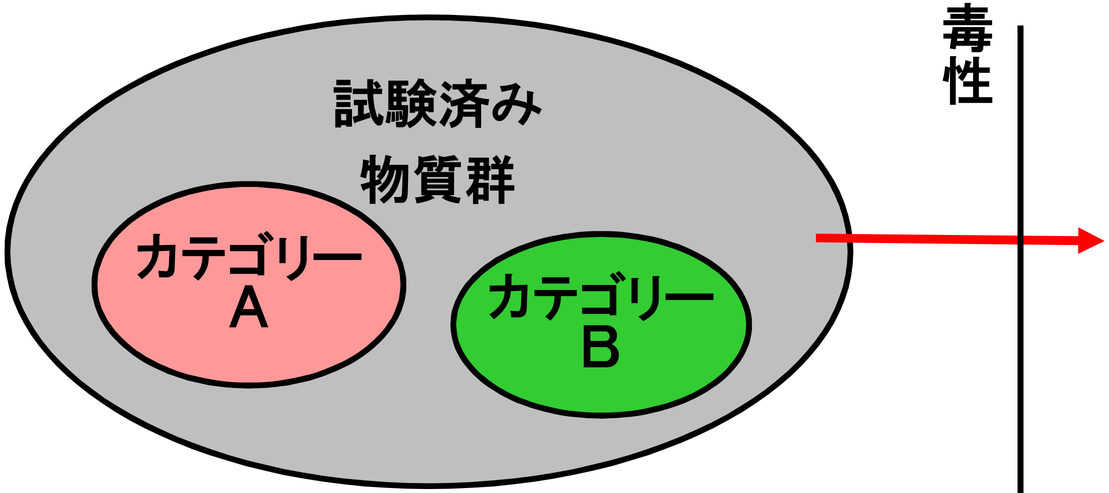
QSAR Toolboxの開発の経緯

- ✓ 2005年頃の開発当初は、各種QSARモデルを集めたライブラリの構築を計画。
- ✓ 開発メンバー間における議論において、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る。
- ✓ 最終的には、カテゴリーアプローチを支援するためのソフトウェアとして、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して2008年に公開。
- ✓ 2008年に初版、2010年にVer.2、2012年にVer.3公開。

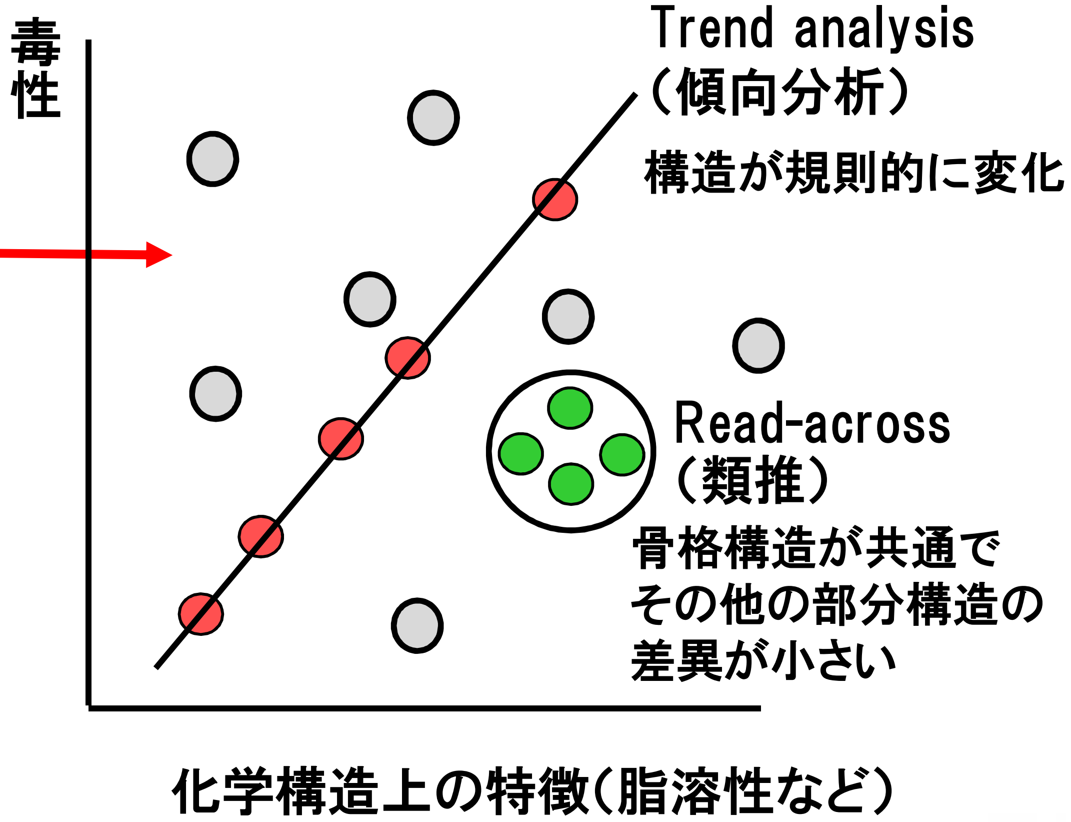
"for Grouping chemicals into categories"

（参考）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。<u>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</u>*。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。



信頼性のあるカテゴリーであることを示すためには、その科学的根拠を示すことが必要。



*OECD. 2007. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 80, Guidance on grouping of chemicals.

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、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。

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。

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

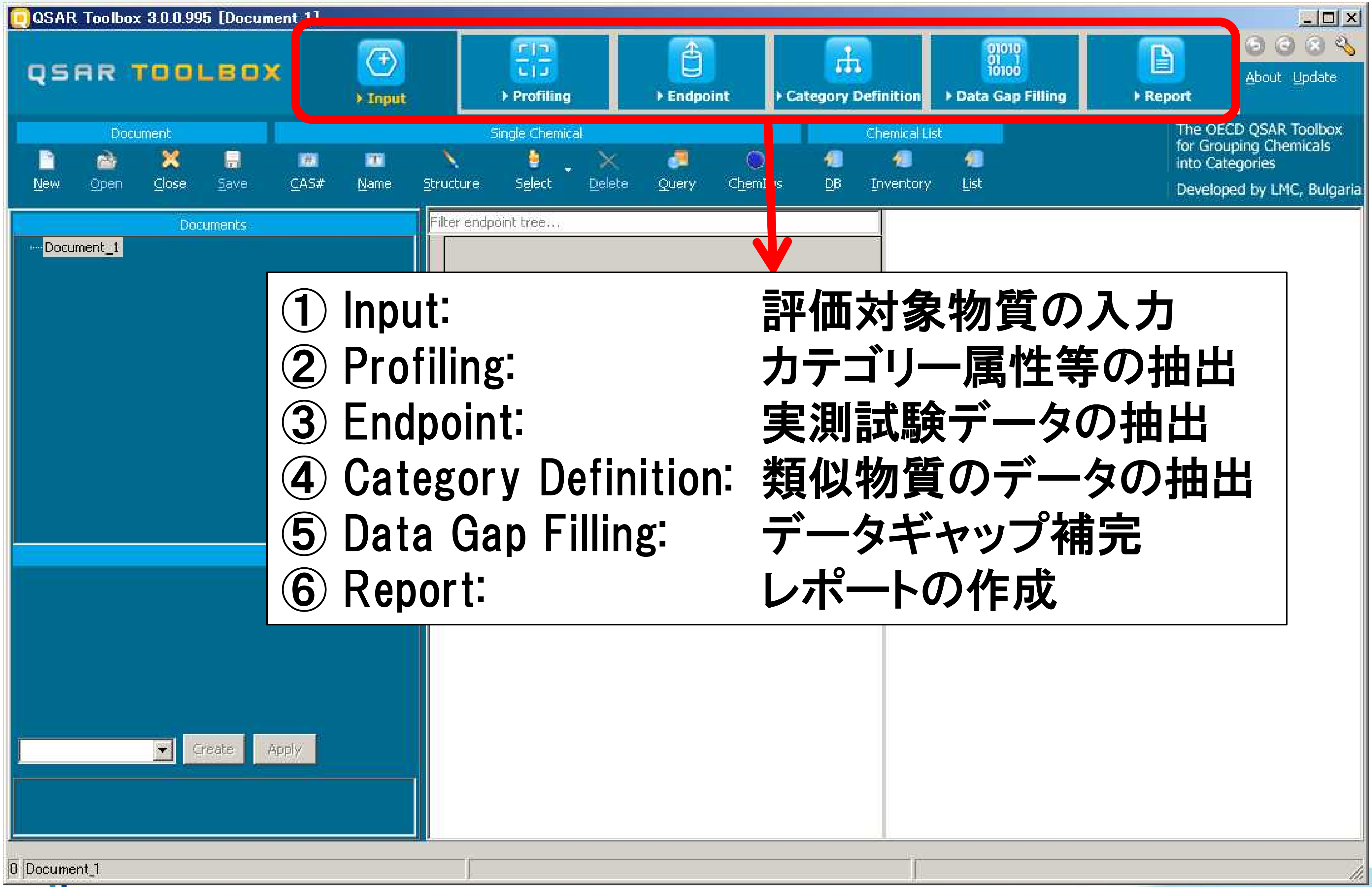
nite

2. QSAR Toolboxの操作手順

QSAR Toolboxの操作手順

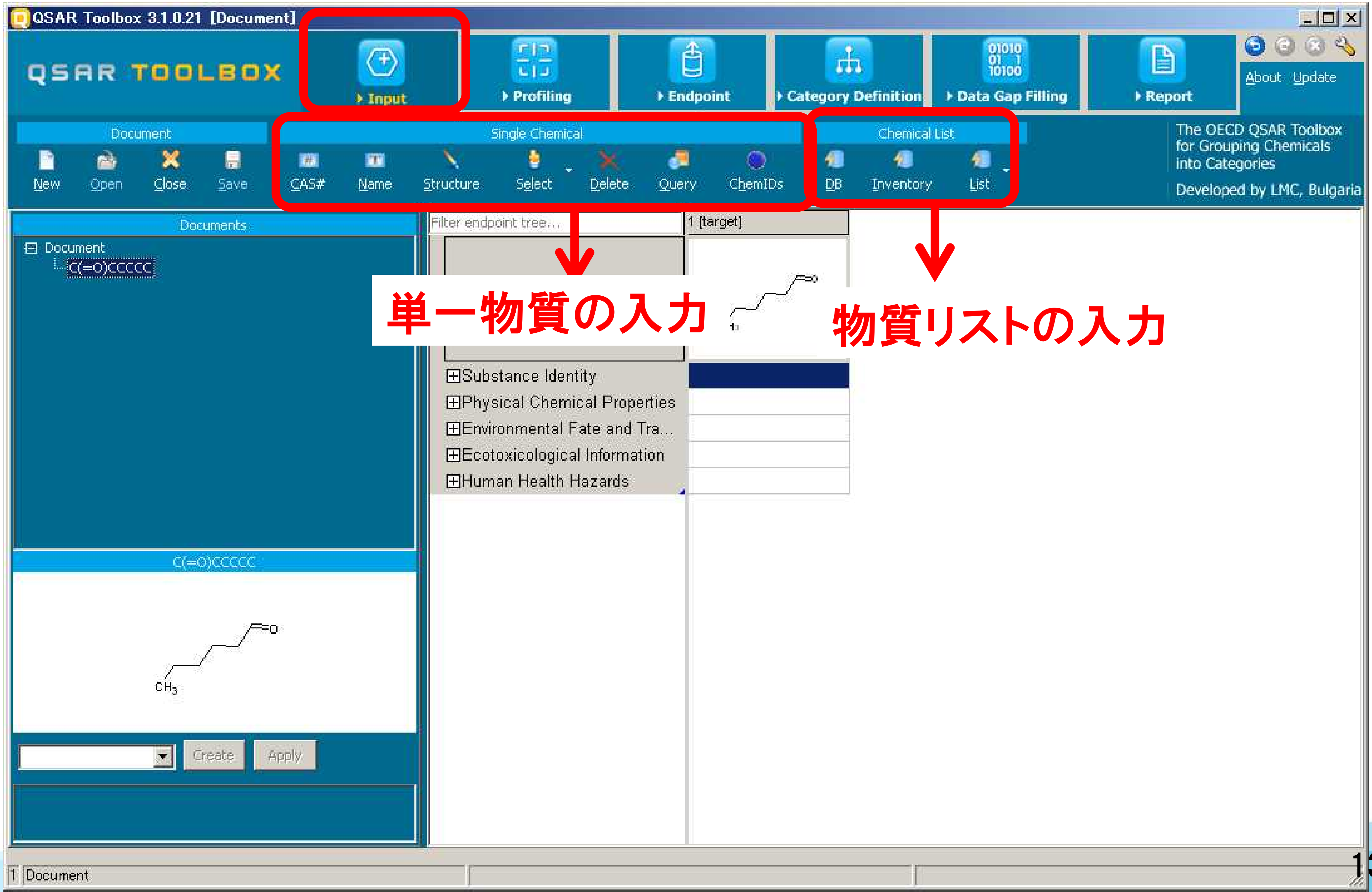
- Input　①評価対象物質の入力
- ↓
- Profiling　②カテゴリー属性等の抽出
- ↓
- Endpoint　③DBから実測試験データの抽出
- ↓
- Category Definition　④類似物質データの抽出
- ↓
- Data Gap Filling　⑤データギャップ補完
- ↓
- Report　⑥レポートの作成

操作画面



① Input:	評価対象物質の入力
② Profiling:	カテゴリー属性等の抽出
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

①Inputモジュール
（評価対象物質の入力）

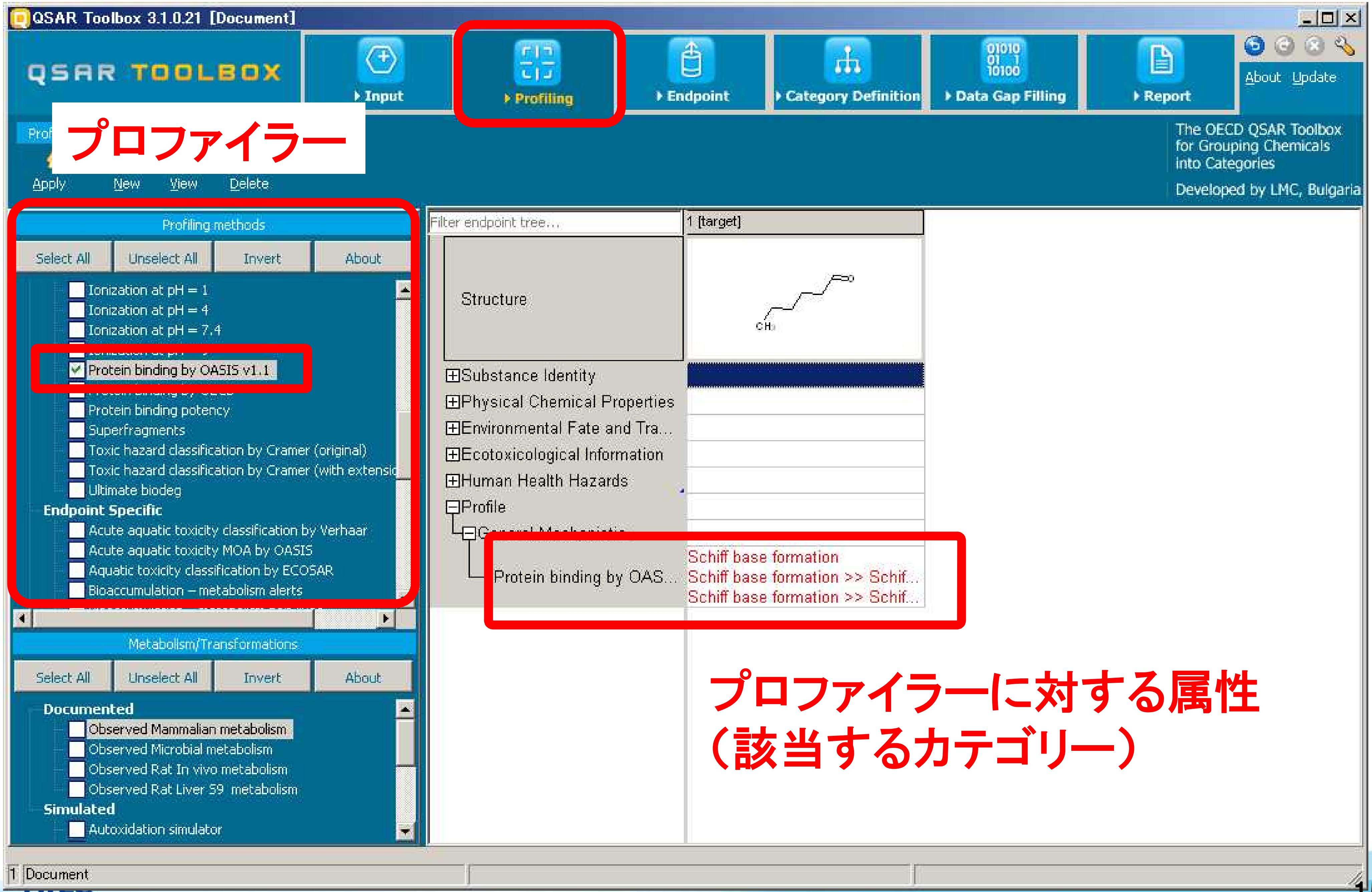


評価対象物質の入力方法

✓QSAR Toolboxでは、主に3つの方法で検索したい物質を入力することが可能。

①CAS番号 ②物質名	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
③構造入力	検索対象の物質の分子構造をエディタで描画する

②Profilingモジュール
（カテゴリー属性等の抽出）



実装されているプロファイラー（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）などがプロファイラーを提供。プロファイラーの属性例は次のとおり。
  - 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）

プロファイラー例
（タンパク質結合の構造アラート）

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

Advanced

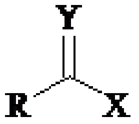
Protein binding by OECD - Category definitions

- Protein binding by OECD
  - Acylation
    - Direct Acylation Involving a Leaving group
      - Acetates
      - Acyl halides (including benzyl and carb
      - Anhydrides
      - Azi
      - Dial
      - Phosphonic acid halides
      - Sulphonyl halides
    - Isocyanates and Related Chemicals
      - Carbodiimides
      - Dithiocarbonimidic acid esters
      - Isocyanates
      - Isothiocyanates
      - Ketenes
      - Thiocyanates-Acylation
    - Ring Opening Acylation
      - alpha-Lactams
      - beta-Lactones-Acylation
      - Cyclopropenones
      - 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

カテゴリー名

Profile Description

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



R = any carbon, nitrogen

X (leaving group) = halogen, azide

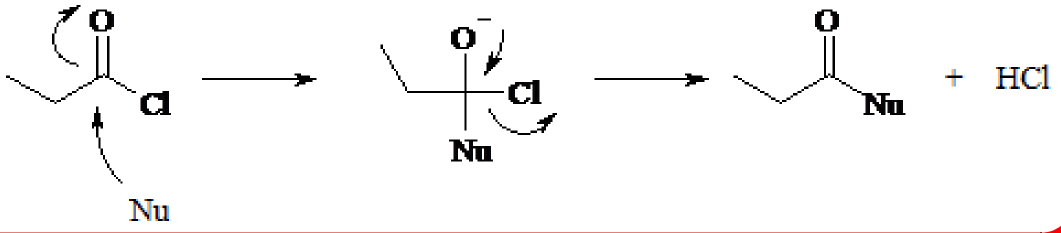
Y = oxygen, sulphur

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のプロファイラー例

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 Chem ical, 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

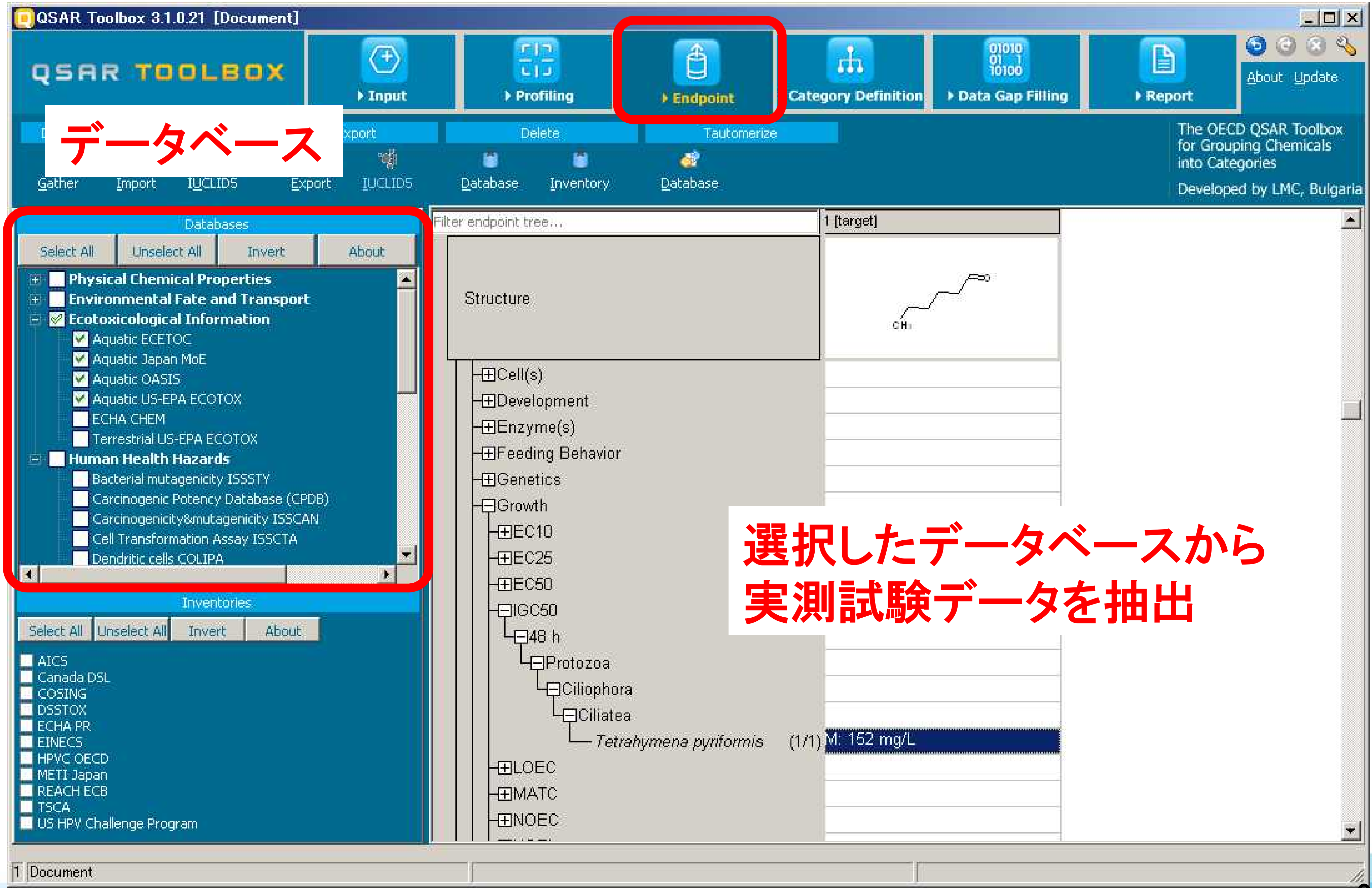
※赤字はver3から搭載

（参考）QSAR Toolbox ver.3.4のプロファイラー例

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
Enpiric	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

③Endpointモジュール（DBから実測試験データの抽出）



選択したデータベースから実測試験データを抽出

実装されているデータベース（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
	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	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
	Bioaccumulation fish CEFIC LRI (CEFIC)	生物蓄積(水生生物); Gold Standerd 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
	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	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
	kM database Environment Canada (カナダ環境省)	kM: 代謝変換速度定数	702
	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	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
	ECHA CHEM (ECHA)	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

※赤字はver3から搭載

(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

nite

※赤字はver3から搭載

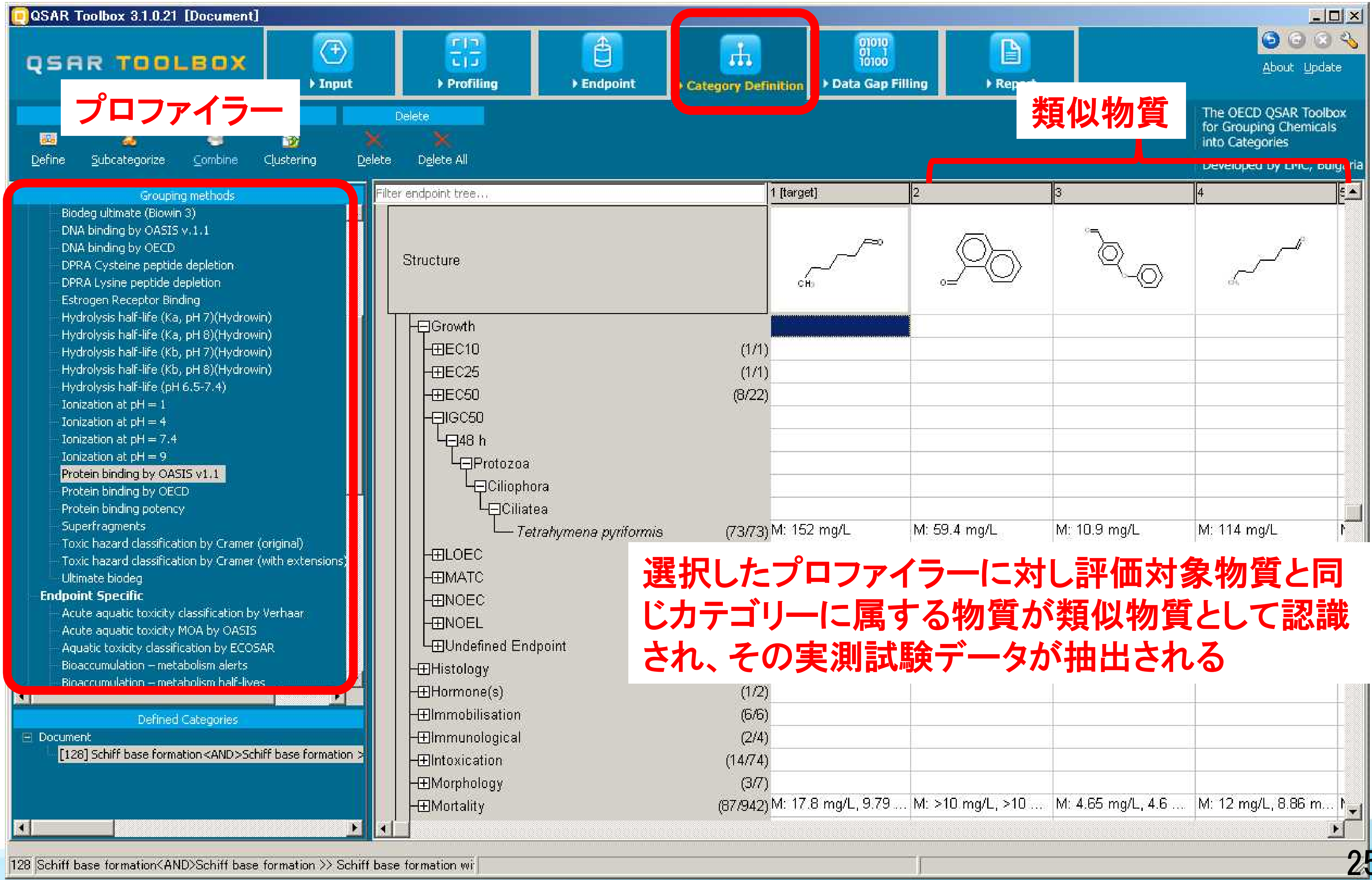
(参考)QSAR Toolbox ver.3.4のデータベース(3)

	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
	ToxCastDB (US EPA)	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
	ZEBET database(独連邦消費者健康保護・獣医学研究	in vitro細胞毒性(IC50)、急性毒性	362

※赤字はver3から搭載

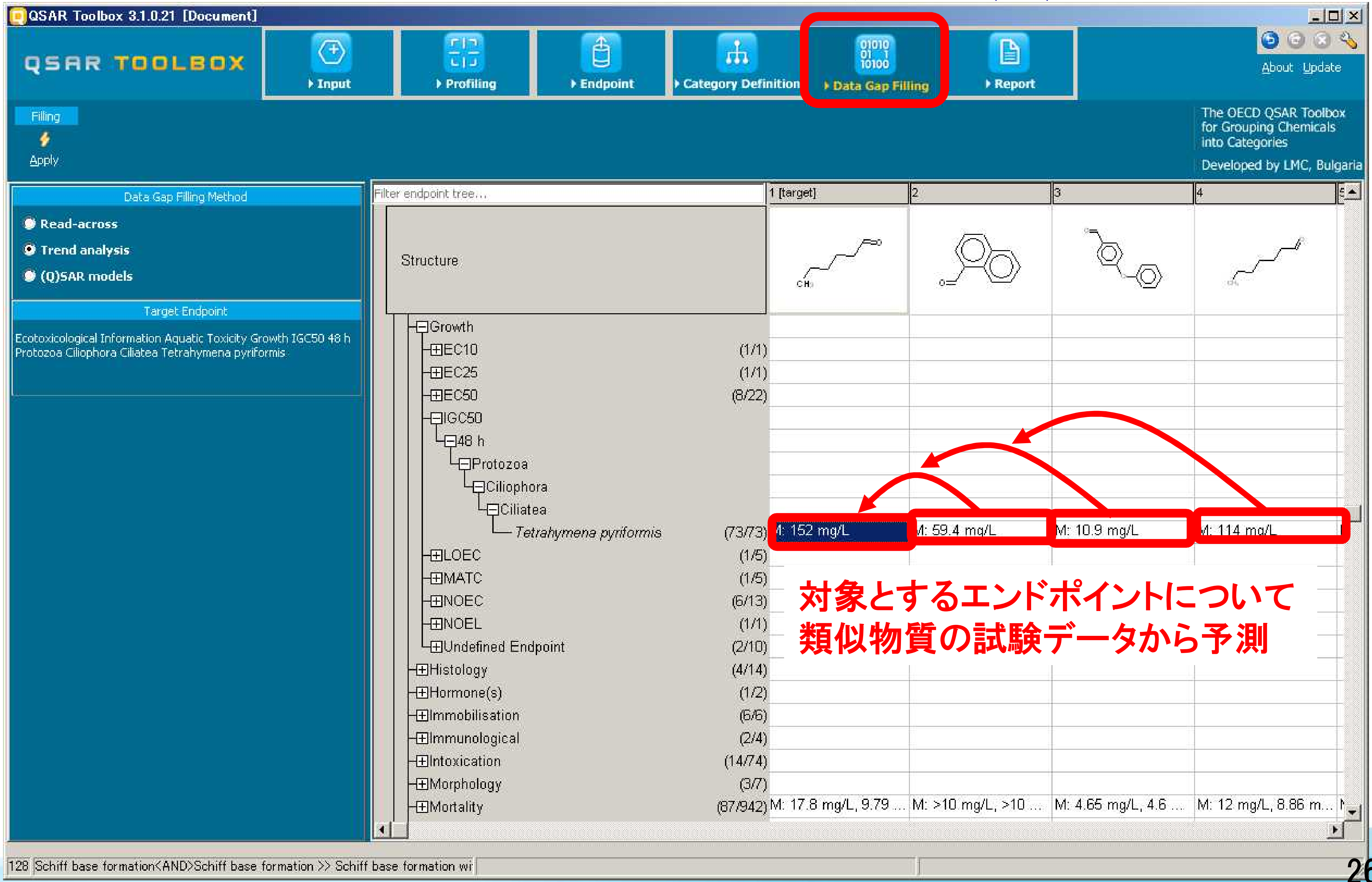
nite

④Category Definition モジュール（類似物質データの抽出）

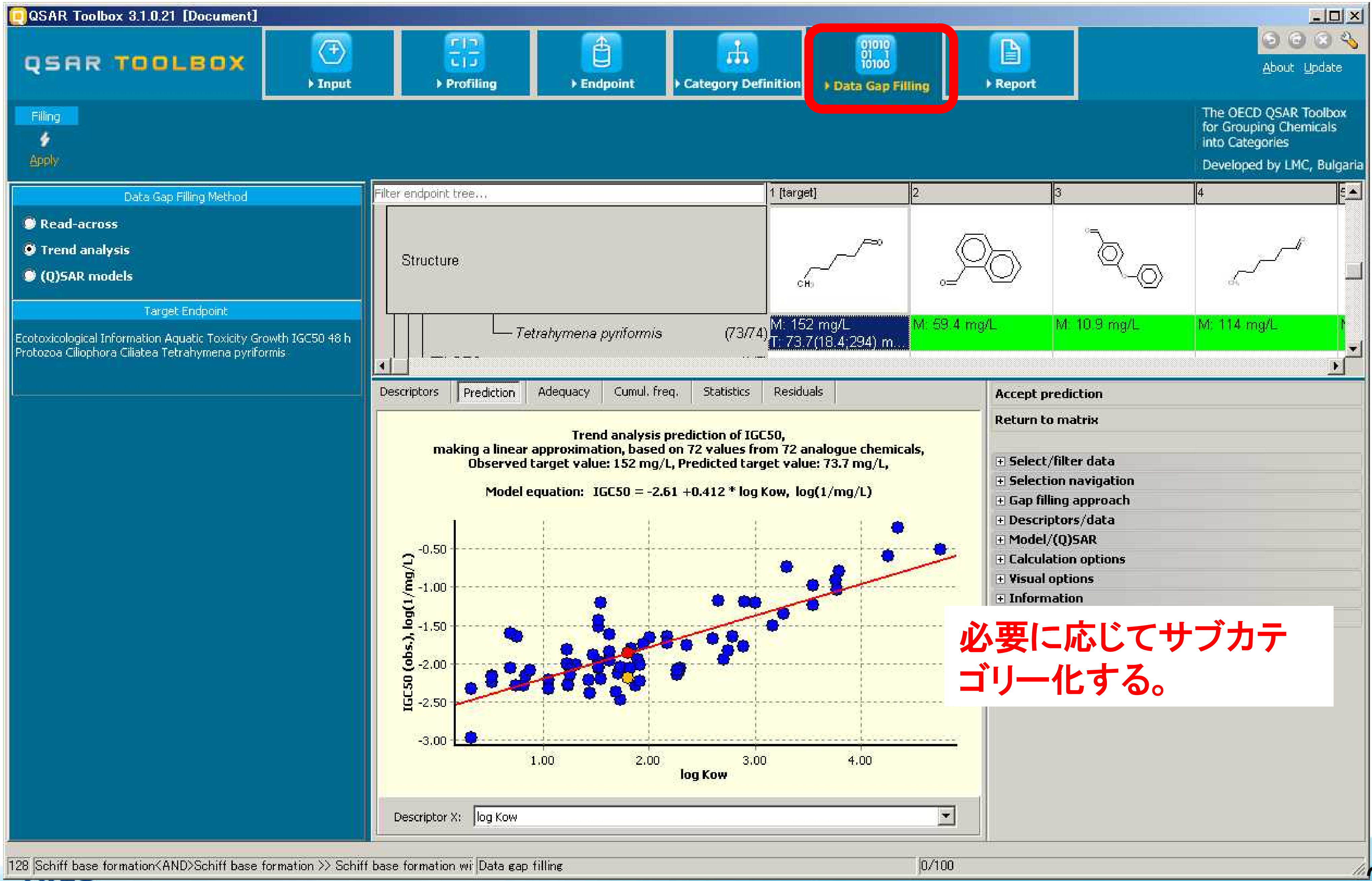


選択したプロファイラーに対し評価対象物質と同じカテゴリーに属する物質が類似物質として認識され、その実測試験データが抽出される

⑤Data Gap Filling モジュール（データギャップ補完）(1)

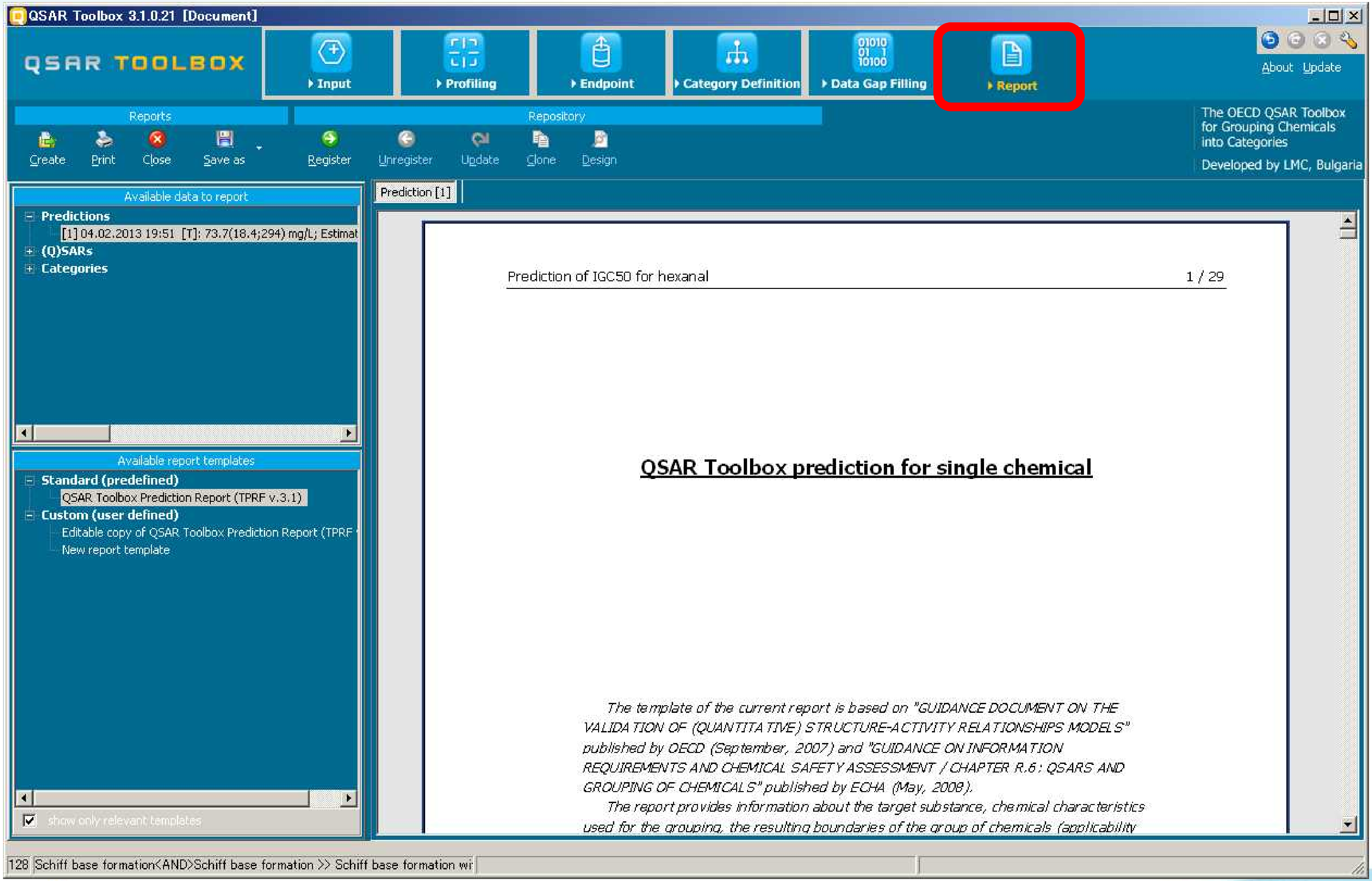


⑤Data Gap Filling モジュール（データギャップ補完）(2)



必要に応じてサブカテゴリー化する。

⑥Reportモジュール



3. QSAR Toolboxの活用事例

HESSとは

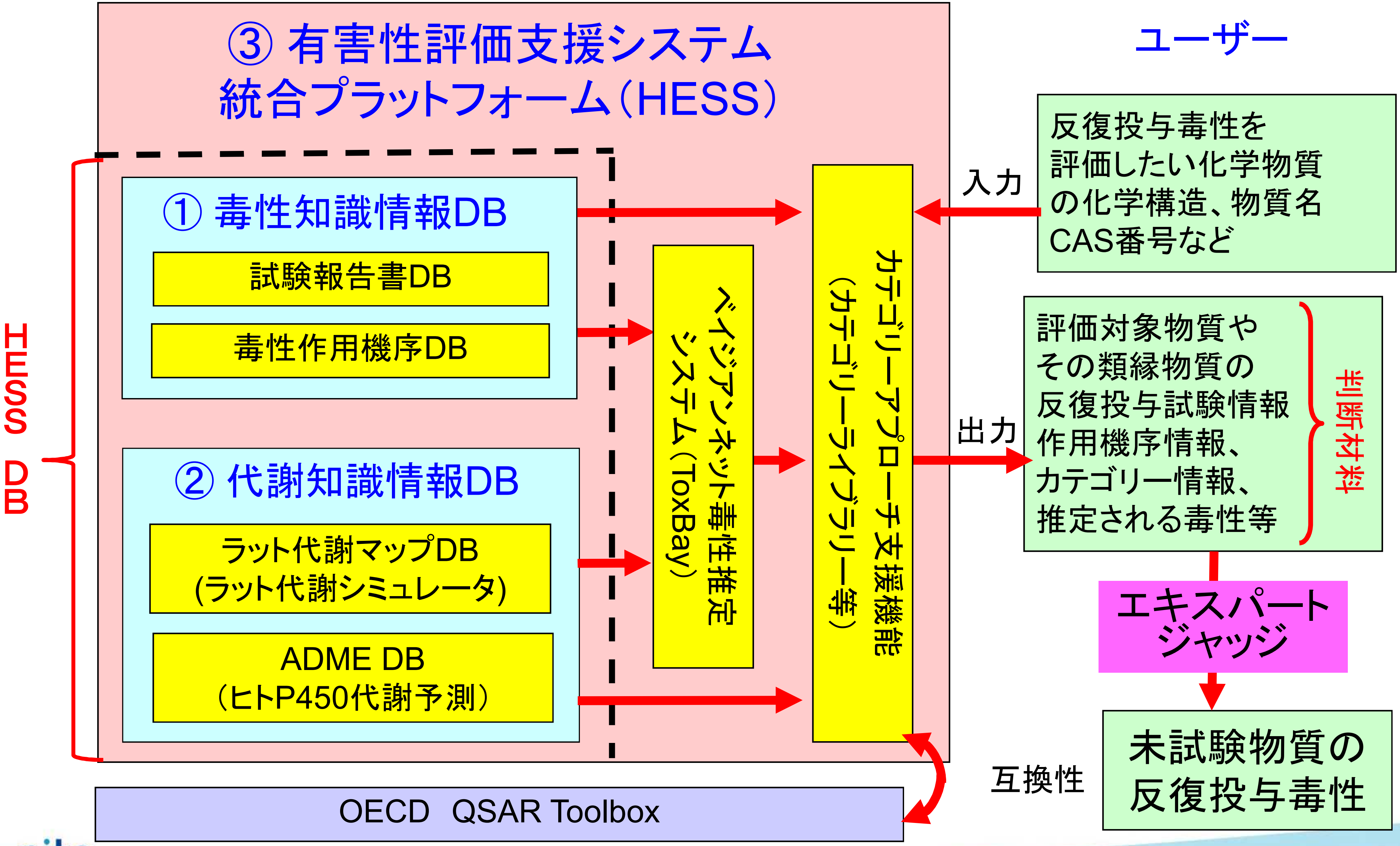
- ✓ NEDO/経済産業省委託事業により、NITE及び富士通株式会社が受託・開発。
- ✓ 平成23年度から無料でNITEのHP上に公開。

概要：化学物質のリスク評価におけるヒト健康影響の評価に際し、安全性試験データがない化学物質に対し、類似化学物質の反復投与毒性試験データやその他の既知見を用いて、カテゴリーアプローチ等の手法により反復投与毒性を推定できるよう必要となる判断材料を評価者（専門家）に提供するデータベース及び評価支援システム。

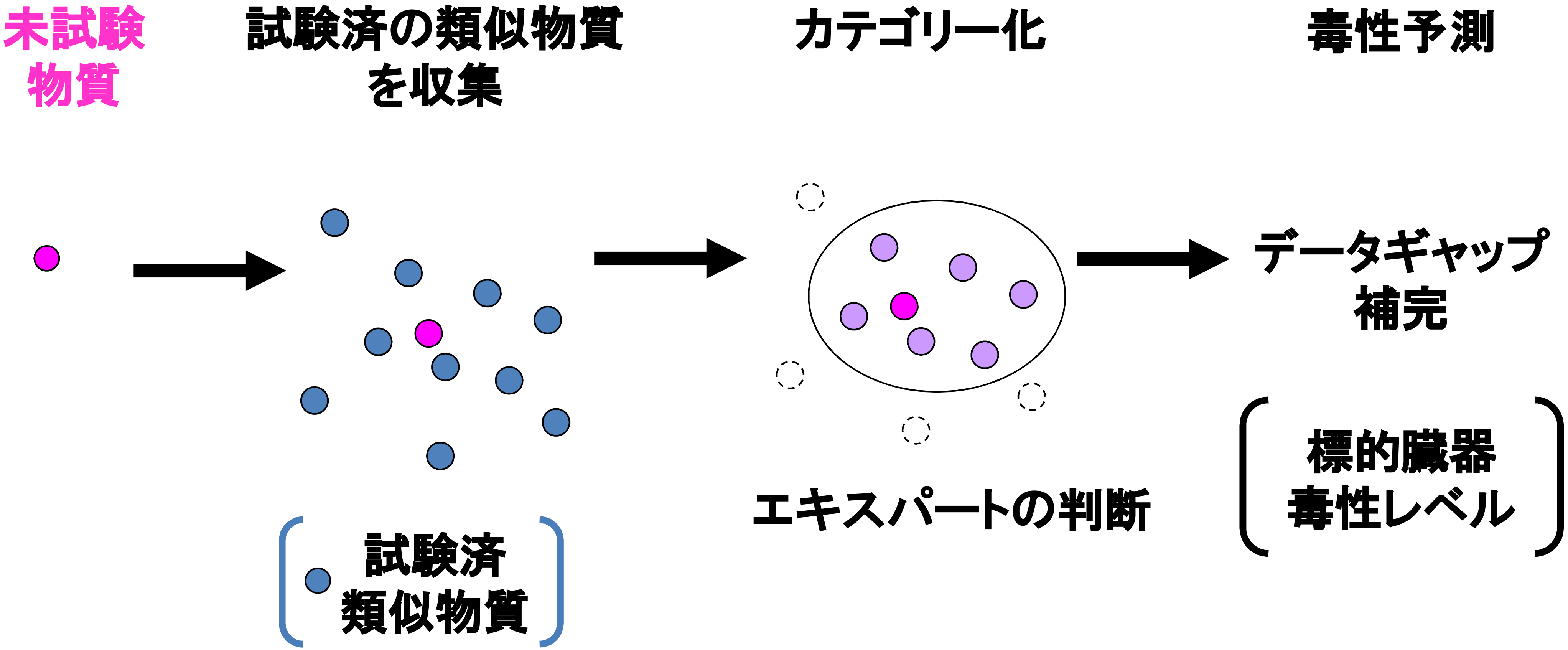
- 専門家の判断をサポートするためのシステム
- 毒性、病理の専門家の主導によるシステム
- 国際的に利用されるシステム（OECDと連携）

URL：http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html#download

HESSの構成


③ 有害性評価支援システム
統合プラットフォーム（HESS）
HESS DB
① 毒性知識情報DB
試験報告書DB
毒性作用機序DB
② 代謝知識情報DB
ラット代謝マップDB
(ラット代謝シミュレータ)
ADME DB
（ヒトP450代謝予測）
ベイジアンネット毒性推定システム（ToxBay）
カテゴリーアプローチ支援機能（カテゴリーライブラリー等）
OECD　QSAR Toolbox
互換性
ユーザー
入力
反復投与毒性を
評価したい化学物質
の化学構造、物質名
CAS番号など
出力
評価対象物質や
その類縁物質の
反復投与試験情報
作用機序情報、
カテゴリー情報、
推定される毒性等
判断材料
エキスパート
ジャッジ
未試験物質の
反復投与毒性

反復投与毒性のカテゴリーアプローチ



HESSカテゴリー作成の方針

反復投与毒性におけるAdverse Outcome Pathwayを下記のように定義し、共通のAOPが想定できる物質群をカテゴリーとして捉える*。

分子レベルの毒性メカニズム(化学構造上の特徴)	細胞レベル～生体レベルの毒性メカニズム	反復投与毒性の所見の組合せ

- ✓ 毒性・病理専門家の知見を基に、発現毒性の類似性を検討。
- ✓ HESS DB開発で集積・整理された詳細な情報をAOP作成の根拠として活用。

*Hayashi, M. and Sakuratani, Y. 2012. Hemolytic anemia induced by anilines and nephrotoxicity induced by 4-aminophenols. In: OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138 , Report of the Workshop on Using Mechanistic Information in Forming Chemical Categories: Annex 8.

（参考）Adverse Outcome Pathway（AOP）*

Toxicant	Molecular Initiating Event	Cellular Responses	Organ Responses	Organism Responses	Population Responses
Chemical Properties	Receptor/Ligand Interaction DNA Binding Protein Oxidation	Gene Activation Protein Production Altered Signaling Protein Depletion	Altered Physiology Disrupted Homeostasis Altered Tissue Development or Function	Lethality Impaired Development Impaired Reproduction Cancer	Structure Recruitment Extinction

AOPとは、分子レベルのトリガーとなる反応から、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。現バージョンのツールボックスで対応できていない有害性発現メカニズムが複雑なエンドポイントについては、AOPに基づいてカテゴリー作成するコンセプトがOECDから提案され、最近、活発的に議論がなされている。

*OECD. 2011. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 138 , Report of the workshop on using mechanistic information in forming chemical categories.

HESSのカテゴリー作成の手順

① 特定の毒性における作用機序の調査及びAOPの作成

特定の物質群に対し特定の毒性傾向が知られている物質を調査し（文献情報）、AOPを作成する。

② 反復投与毒性試験データとの比較

当該試験条件における毒性強度の構造依存性（官能基、脂溶性等）を確認。

③ カテゴリー領域の定義

②において強く毒性が発現することが認められた構造領域を定義。

nite

作成した反復投与毒性カテゴリー (1)

Category (effect)	Number of category members	LOEL for target effect (mg/kg/day)	Reliability ranking
Azobenzenes (Hemolytic anemia)	2	0.6±5.7	B
Imidazole-2-thione derivatives (Thyrotoxicity)	2	5.5±5.8	B
Diphenyl disulfides (Hemolytic anemia)	1	30	B
Hydrazines (Hemolytic anemia)	2	20±127	B
Acrylamides (Neurotoxicity)	2	21±111	B
Oximes (Hemolytic anemia)	3	23±7	B
Aliphatic nitriles (Hepato toxicity)	4	33±46	B
Nitrobenzenes (Hemolytic anemia)	12	54±82	A
Hydroquinones (Hepatotoxicity)	2	55±64	B
p-Aminophenols (Renal toxicity)	2	63±476	B
Phenyl Phosphates (Lipidosis of adrenocortical cells)	4	70±34	C
Anilines (Hemolytic anemia)	18	72±40	A
4,4'-Methylenedianilines/Benzidines (Hepatobiliary toxicity)	5	75±156	B
Aliphatic/Alicyclic hydrocarbons (Alpha 2u-globulin nephropathy)	6	76±100	C
Aromatic Hydrocarbons (Hepato toxicity)	9	83±51	C
N-Alkyl-N'-phenyl-p-phenylenediamine (Hemolytic anemia)	2	100	B

作成した反復投与毒性カテゴリー (2)

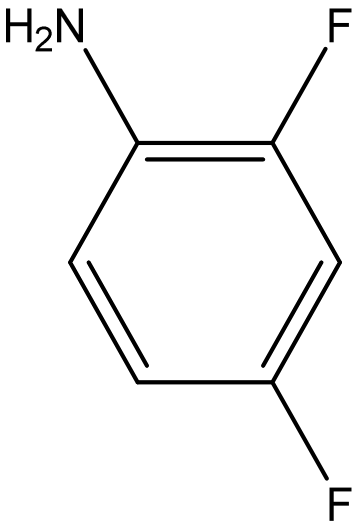
Category (effect)	Number of category members	LOEL for target effect (mg/kg/day)	Reliability ranking
Halobenzenes (Renal toxicity)	9	101±79	A
Nitrobenzenes (Hepato toxicity)	12	108±96	C
Ethyleneglycol Alkylethers (Hemolytic anemia)	5	110±192	A
Organophosphates (Neurotoxicity)	7	116±98	A
Anilines (Hepato toxicity)	18	146±70	C
Aliphatic amines (Mucous membrane irritation)	6	148±202	C
Halobenzenes (Hepato toxicity)	9	151±129	A
Benzene or Naphthalene sulfonic acid (Less susceptible)	13	223±355	C
Ethyleneglycol Alkylethers (Testicular toxicity)	2	231±2077	B
Nitrobenzenes (Testicular toxicity)	4	237±278	C
p-Alkylphenols (Hepatotoxicty)	7	250±381	A
o-/p-Aminophenols (Hemolytic anemia)	3	254±606	B
Benzain sulfonamide (Toxicity to urinary system)	2	310±2414	B
Nitrophenols/Halophenols (Mitochondrial dysfunction)	13	314±218	C
Phenols (Mucous membrane irritation)	25	405±231	C
Halogenated Aliphatic Compounds (Hepato toxicity)	17	533±756	C
Phthalate esters (Testicular toxicity)	3	886±1466	C

カテゴリーの信頼性のランク付け

信頼性ランク	A	B	C
メカニズム情報	Molecular Initiating Event からの毒性発現のメカニズムが説明されているもの。	Molecular Initiating Event からの毒性発現のメカニズムが説明されているもの。	Molecular Initiating Event からの毒性発現のメカニズムは説明されていないが、特定の構造的特徴を持つ物質に対し特定の毒性を発現することが文献等で報告されているもの。
構造領域	反復投与毒性試験データが多くの物質に対し得られており、反復投与毒性試験データを根拠に毒性が発現する構造領域を定義することが可能であるもの	反復投与毒性試験データが多くの物質に対し得られておらず、反復投与毒性試験データを根拠に毒性が発現する構造領域を定義することはできないが、in vitro試験等の別の試験の文献情報を根拠に毒性が発現する構造領域を定義できるもの	反復投与毒性試験データが多くの物質に対し得られており、反復投与毒性試験データを根拠に毒性が発現する構造領域を定義することが可能であるもの

OECD QSAR Toolboxの操作実演

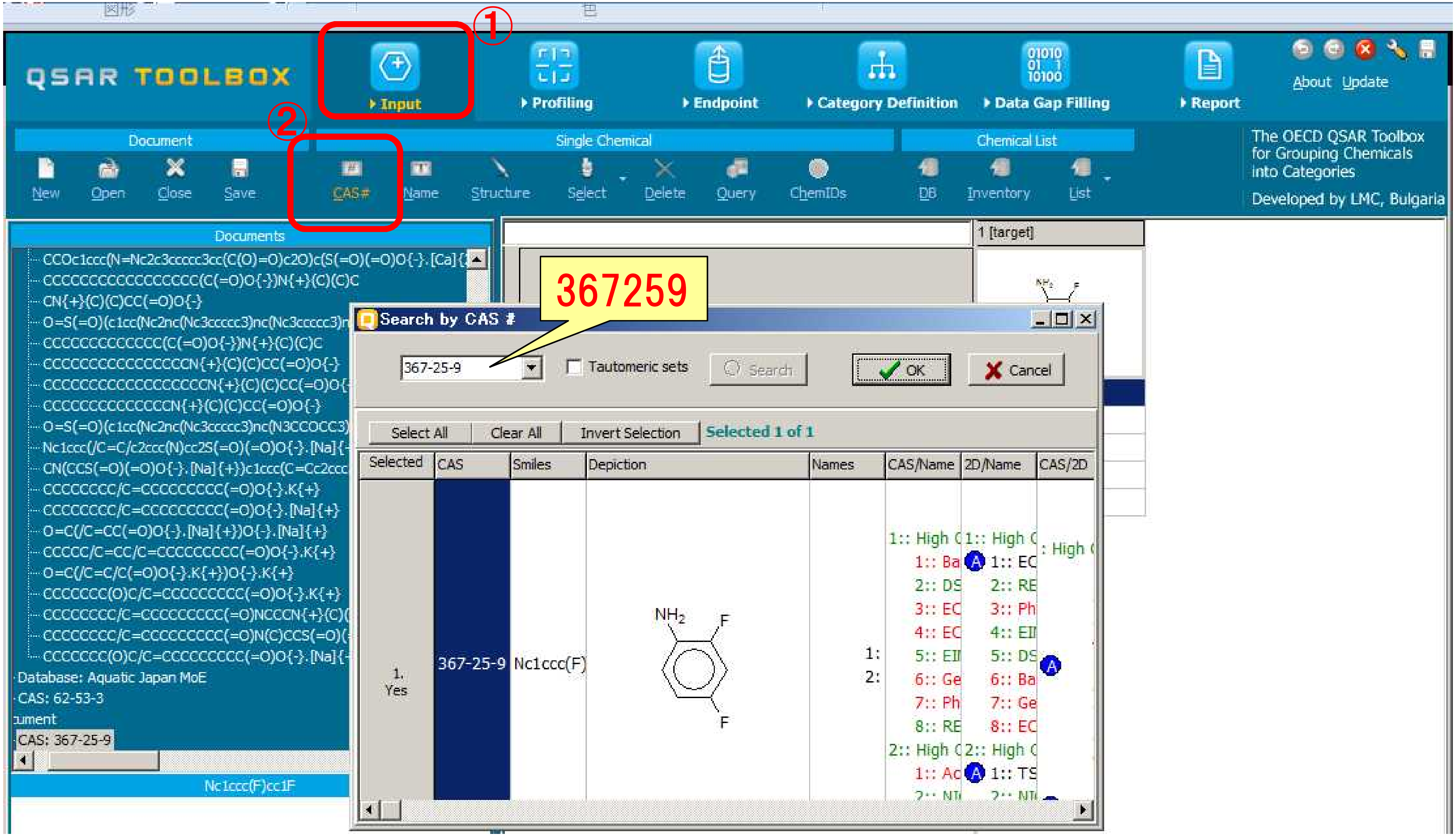
データ収集及び
反復投与毒性の予測



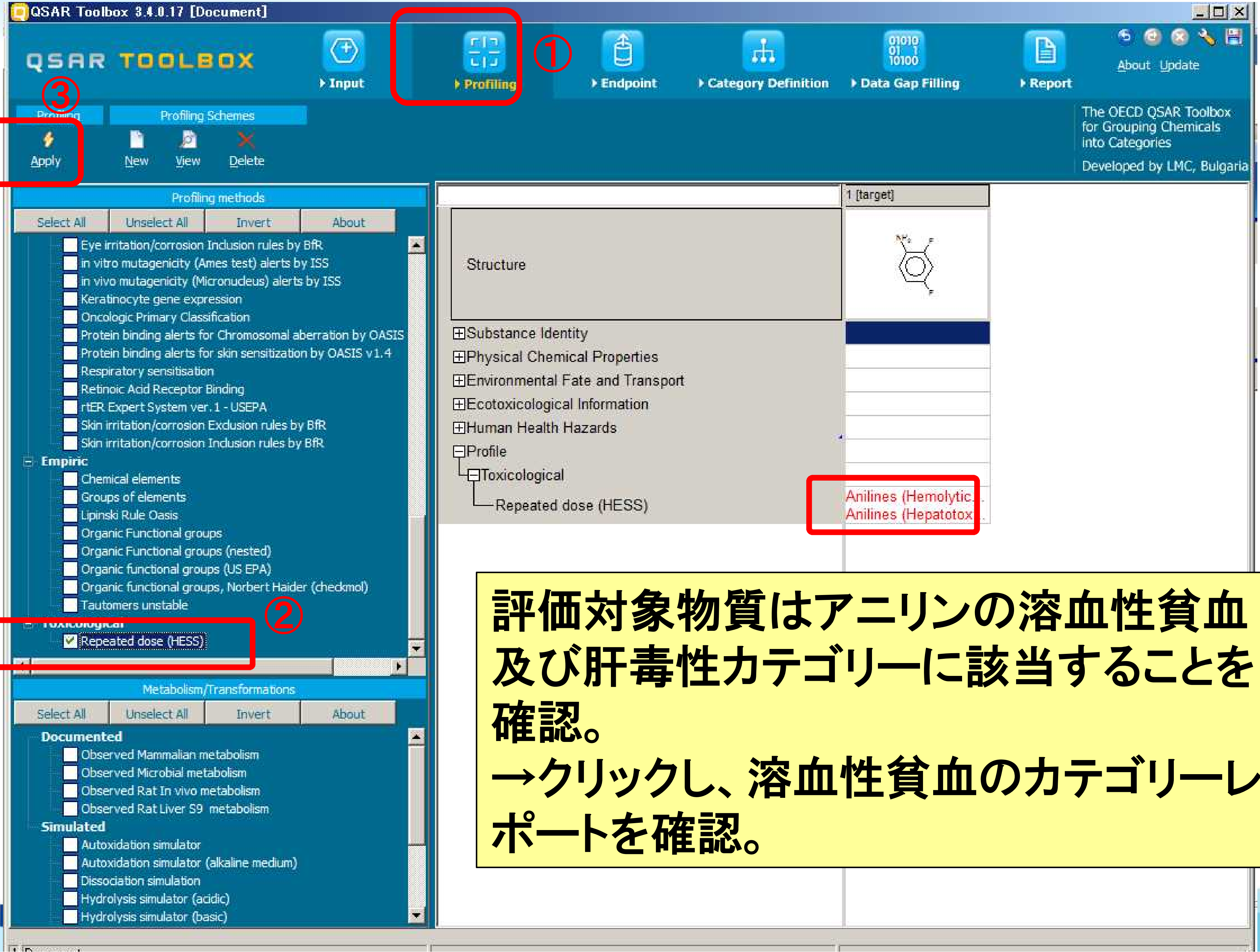
対象物質:CAS:367-25-9
２, ４－ジフルオロアニリン

- ✓ データ収集:HESS及びECHA CHEMデータベースを用いたデータ収集
- ✓ 反復投与毒性の予測: HESSのカテゴリーアプローチを用いたRat反復投与毒性試験LOELの予測

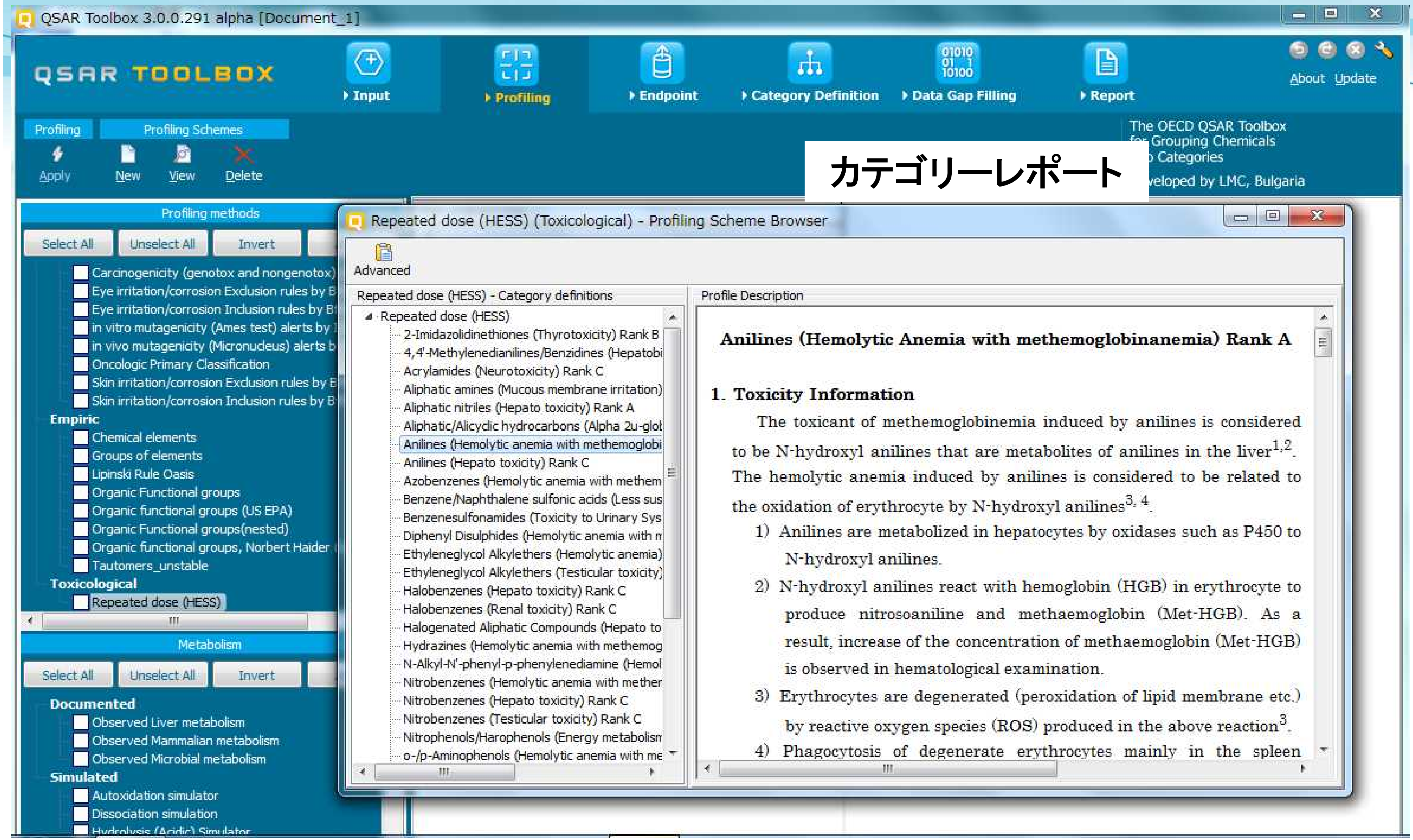
評価対象物質の入力


①
②
367259
QSAR TOOLBOX
Input
Profiling
Endpoint
Category Definition
Data Gap Filling
Report
About Update
Document
Single Chemical
Chemical List
New
Open
Close
Save
CAS#
Name
Structure
Select
Delete
Query
ChemIDs
DB
Inventory
List
The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories
Developed by LMC, Bulgaria
Documents
Search by CAS #
367-25-9
Tautomeric sets
Search
OK
Cancel
Select All
Clear All
Invert Selection
Selected 1 of 1
Selected
CAS
Smiles
Depiction
Names
CAS/Name
2D/Name
CAS/2D
1. Yes
367-25-9
Nc1ccc(F)
Database: Aquatic Japan MoE
CAS: 62-53-3
CAS: 367-25-9
Nc1ccc(F)cc1F

カテゴリー属性等の抽出



評価対象物質はアニリンの溶血性貧血及び肝毒性カテゴリーに該当することを確認。
→クリックし、溶血性貧血のカテゴリーレポートを確認。



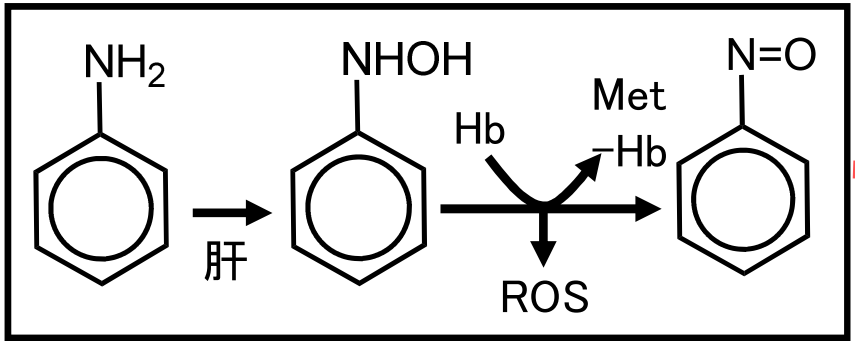
カテゴリーレポートには、カテゴリー（今回の場合はアニリンの溶血性貧血）の作成根拠である毒性メカニズム、文献情報、試験済みの物質の情報などが記載されている。 ※HESSのカテゴリーライブラリーは、ECHAがREACH届出物質の評価等において活用している。

（例）アニリン類の溶血性貧血カテゴリー

AOP

分子→細胞→生体レベルの毒性メカニズム

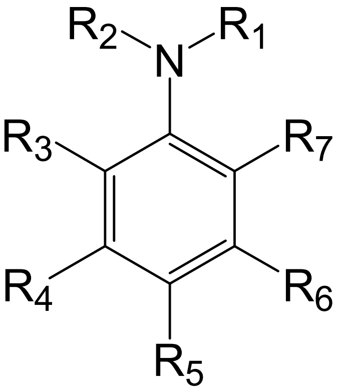
関連する
反復投与毒性所見



→ ROSによる赤血球脂質膜過酸化 → 溶血（脾臓での貪食） →

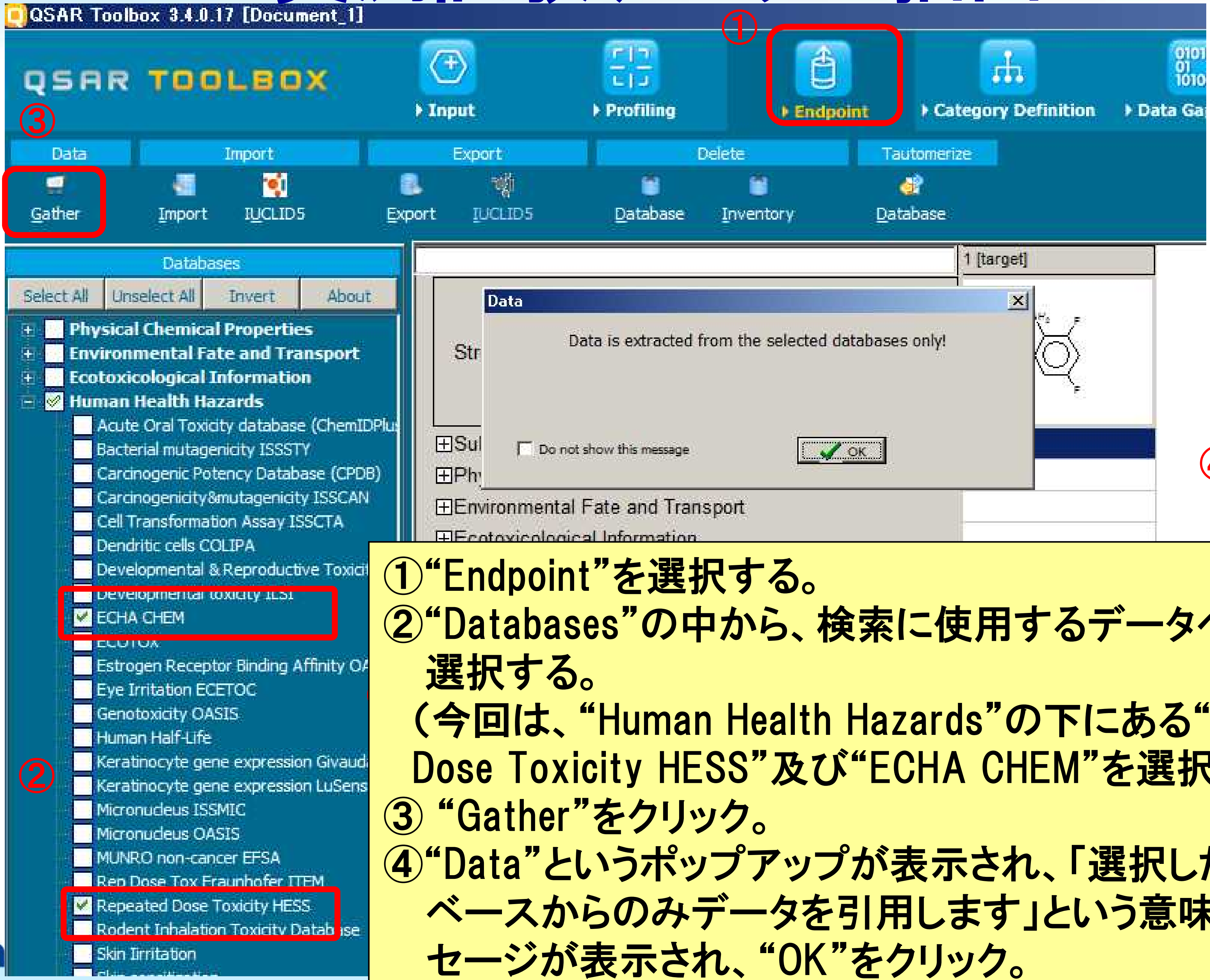
RBC↓, HGB↓
HTC↓,
Reticulo↑
Met-Hb↑, T-bil↑
脾-ヘモジデリン沈着
髄外造血亢進（代償作用） 等

構造領域



R_1, R_2 = H, methyl or ethyl.
R_3～R_7 = H, alkyl, halo, alkoxy, NO_2 or NH_2.

実測試験データの抽出

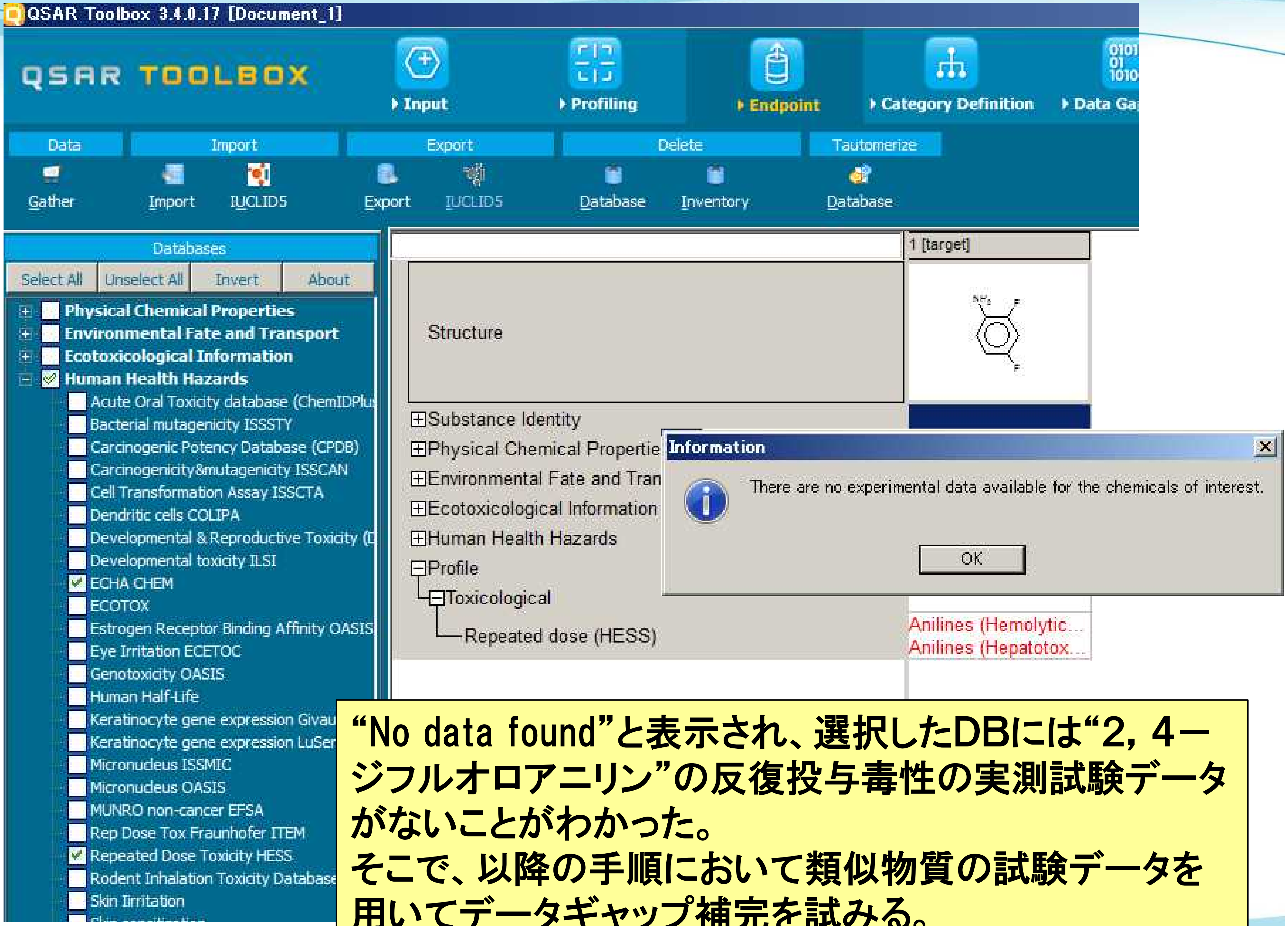


①"Endpoint"を選択する。

②"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、"Human Health Hazards"の下にある"Repeated Dose Toxicity HESS"及び"ECHA CHEM"を選択する。）

③ "Gather"をクリック。

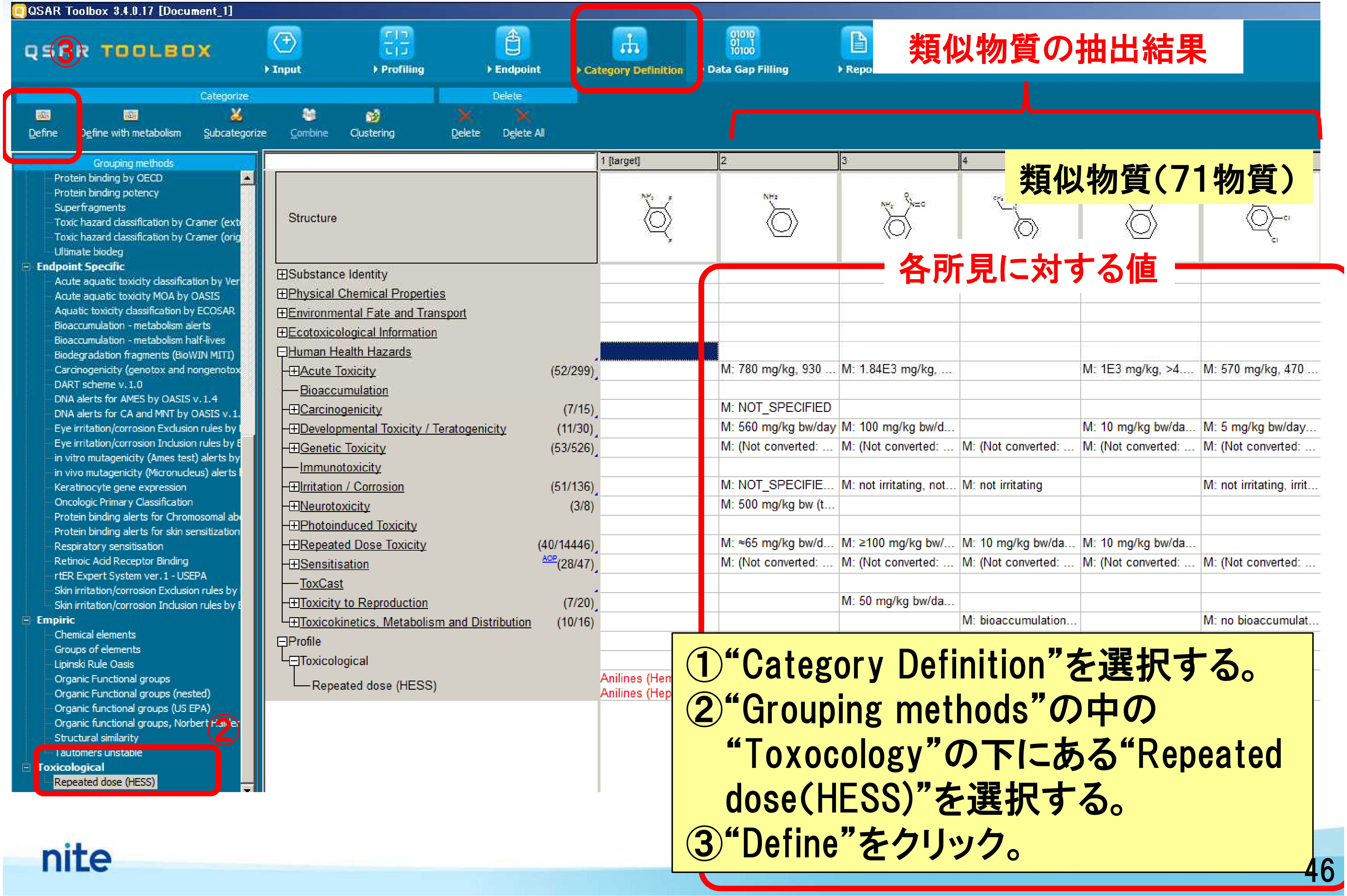
④"Data"というポップアップが表示され、「選択したデータベースからのみデータを引用します」という意味のメッセージが表示され、"OK"をクリック。



"No data found"と表示され、選択したDBには"2, 4－ジフルオロアニリン"の反復投与毒性の実測試験データがないことがわかった。
そこで、以降の手順において類似物質の試験データを用いてデータギャップ補完を試みる。

nite

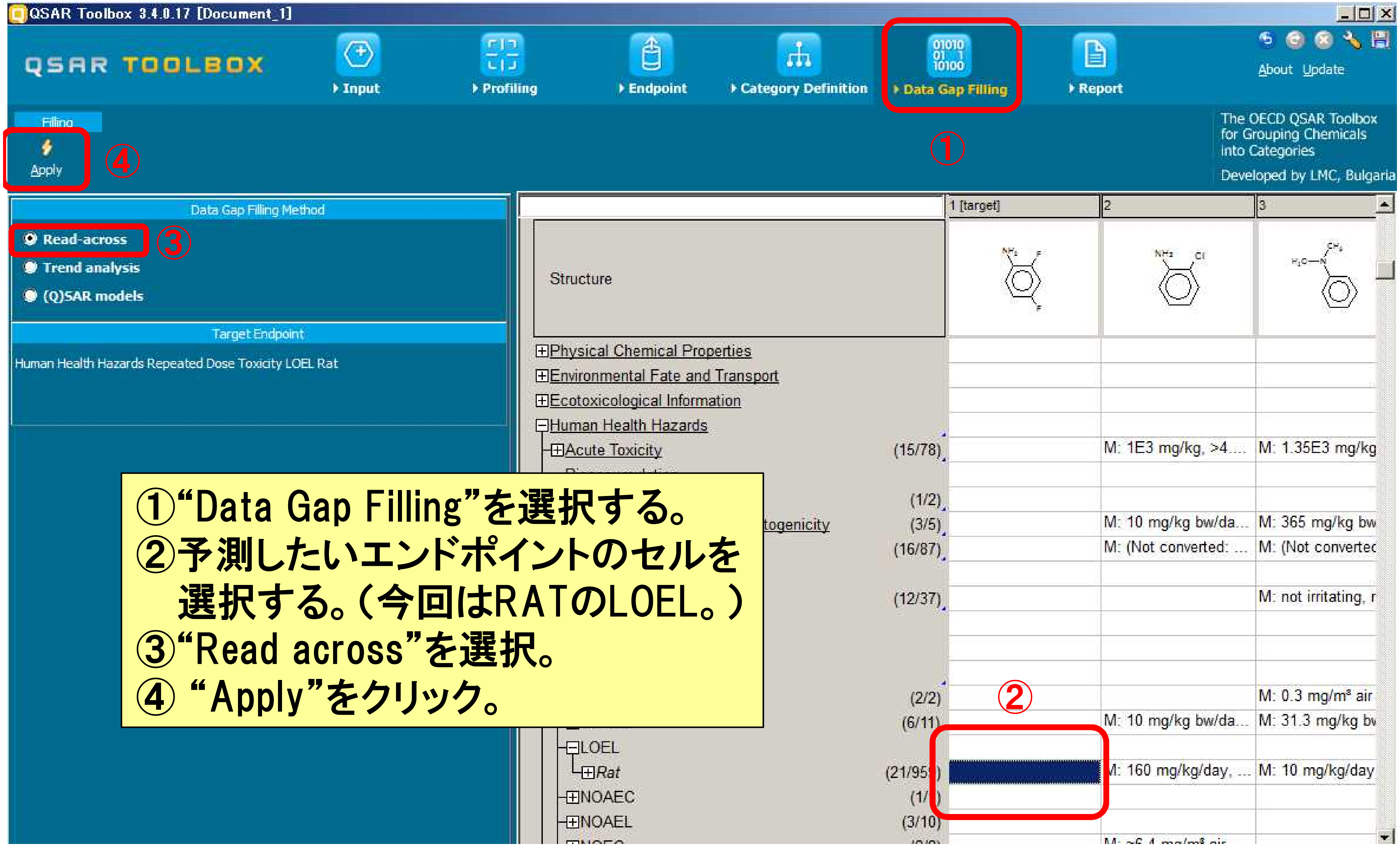
類似物質データの抽出



①“Category Definition”を選択する。
②“Grouping methods”の中の“Toxocology”の下にある“Repeated dose(HESS)”を選択する。
③“Define”をクリック。

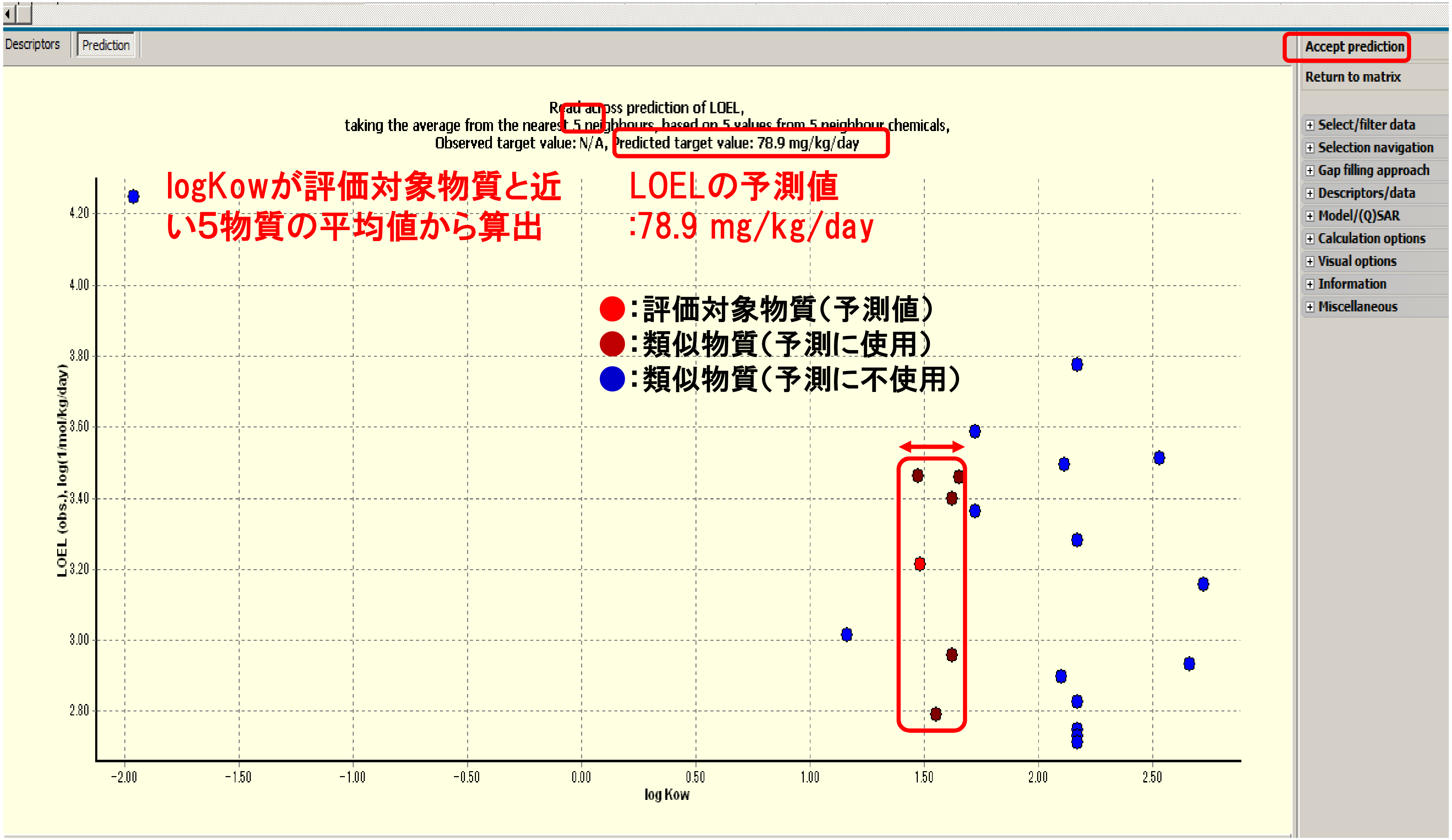
nite

データギャップ補完



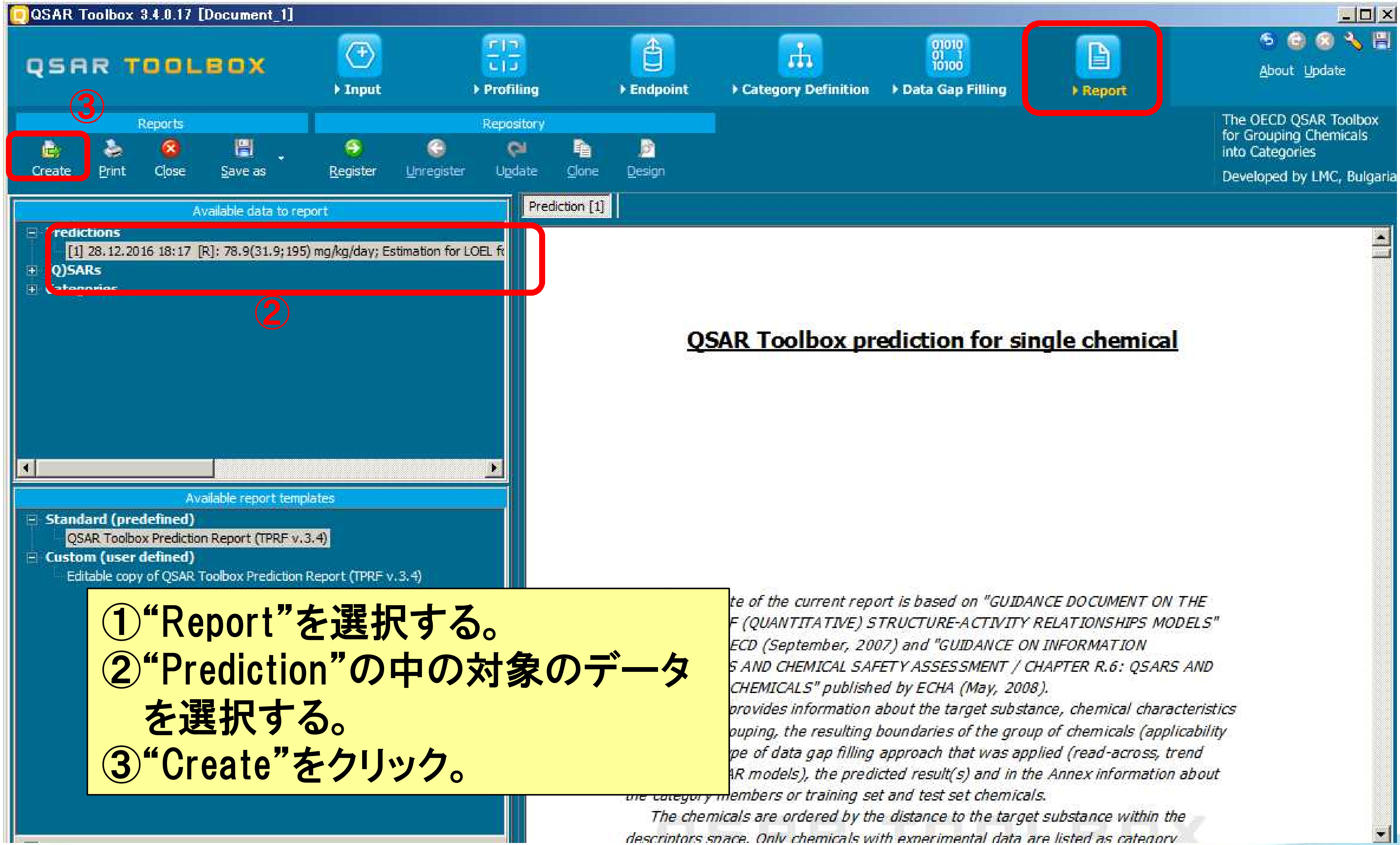
①"Data Gap Filling"を選択する。
②予測したいエンドポイントのセルを
　選択する。(今回はRATのLOEL。)
③"Read across"を選択。
④ "Apply"をクリック。

予測に使用する類似物質の確定と予測結果



予測の信頼性は毒性強度の分布に依存する。→利用目的に応じて指標を考慮。

レポートの作成



①“Report”を選択する。
②“Prediction”の中の対象のデータを選択する。
③“Create”をクリック。

参考情報

QSAR Toolbox トレーニング資料

✓ Toolboxは、評価の目的やエンドポイントにより活用方法は様々。目的に適した活用方法を各自で検討可能。

OECD QSAR ToolboxのHP

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

Guidance Documents and Training Materials for Using the Toolbox

The manuals of the QSAR Toolbox can be downloaded from the following table:

Title
IUCLID 5 Import/Export via Webservices (PDF) version 1.1; February 2011
Guidance document for using the OECD (Q)SAR Application Toolbox to develop chemical categories according to the OECD Guidance on Grouping of Chemicals (PDF) 2009
Database Import Wizard (PDF) version 1.0; April 2011
Tips and tricks (PDF) version 1.1; February 2011
Strategies for grouping chemicals for data gap filling for acute aquatic toxicity endpoints (PDF) version 1.1; July 2013
Strategies for grouping chemicals to fill data gaps to assess genetic toxicity and genotoxic carcinogenicity (PDF) version 1.1; July 2013

Training materials for the Toolbox are also available below. This material can be freely used for training purposes.

Training material
Tutorial 1 Step by step example on how to predict the skin sensitisation potential approach of a chemical by read across based on an analogue approach (PDF) Video tutorial (for beginners) (May 2015)
Tutorial 2 Step-by-step example of how to predict aquatic toxicity for an untested target chemical by the trend analysis approach (PDF) (for beginners) (May 2015)

NITEのHP上に公開

・QSAR Toolboxユーザーマニュアル（NITE仮訳）

http://www.nite.go.jp/data/000083129.pdf

・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む方法（NITEがマニュアル化）

http://www.nite.go.jp/data/000055487.pdf

QSAR TOOLBOX

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories

ユーザーマニュアル

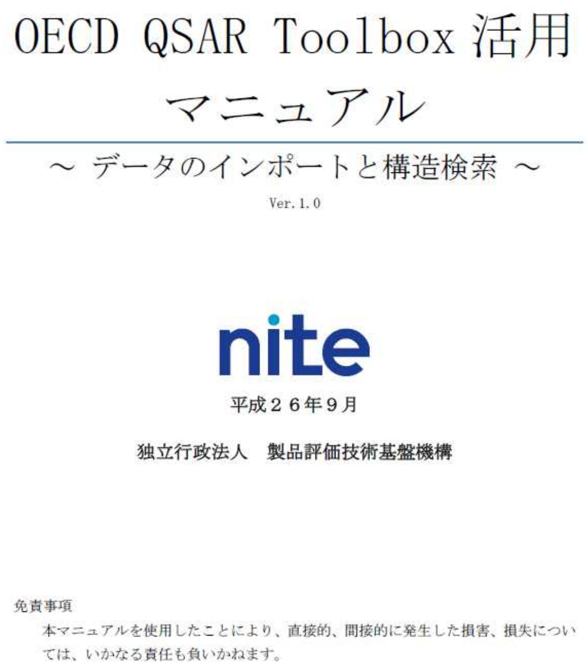
スタートガイド

日本語訳
© 2016 National Institute of Technology and Evaluation (NITE)

ドキュメントバージョン 2.0　　1/37 ページ

2012年 10月

QSAR TOOLBOX　QSAR Toolbox ユーザーマニュアル スタートガイド


OECD QSAR Toolbox 活用マニュアル

～ データのインポートと構造検索 ～

Ver. 1.0

nite

平成２６年９月

独立行政法人　製品評価技術基盤機構

免責事項

本マニュアルを使用したことにより、直接的、間接的に発生した損害、損失については、いかなる責任も負いかねます。

ご清聴ありがとうございました