

# QSAR/リードアクロスの基礎

(独) 製品評価技術基盤機構 (NITE)

化学物質管理センター

櫻谷 祐企

# 構造活性相関 (QSAR)

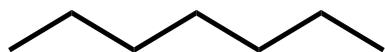
物質の化学構造上の特徴又は(物理化学定数)と生物学的な活性(例えば、分解性、蓄積性、各種毒性エンドポイントなど)の相関関係を指す。

既に有害性試験が実施された化学物質の化学構造と試験データ(トレーニングセット)を用いて、これらの相関関係を明らかにする(構造活性相関モデルを作成する)ことにより、試験が行われていない化学物質の有害性を化学構造から予測することが可能となる。

トレーニングセットなしに構造活性相関モデルを作成することはできない。一般に、類似する物質群に対する実測試験データが数多くある程、精度の高い構造活性相関モデルを作成することができる。

# QSAR予測の例 (BIOWIN5※)

評価対象物質



TYPE	NUM	Biowin5 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Methyl [-CH3]	0.0399	0.0799
Frag	5	-CH2- [linear]	0.0255	0.1276
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-0.1580
Const	*	Equation Constant		0.5544
RESULT		Biowin5 (MITI Linear Biodeg Probability)		0.6039

0.5以上なので良分解性

※ <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>

# 関連用語について

構造活性相関：

Structure-Activity Relationship (SAR)

定量的構造活性相関：

Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR)

定性的な構造活性相関を「SAR」、定量的な構造活性相関を「QSAR」を表記し、両方を指す場合は「(Q)SAR」と表記する場合がある。

一方、「QSAR」と表記されているものでも、定性的な構造活性相関を含めて指している場合もある。

→ 表記方法は統一されていない。

*in vivo*：動物を用いた評価方法

*in vitro*：細胞を用いた評価方法

*in chemico*：生体物質と化学物質の反応性による評価方法

*in silico*：コンピュータを用いた評価方法（構造活性相関を含む。）

# OECD QSARバリデーション原則

行政利用の検討を促進するために (Q)SARモデルは以下の情報に関連すべき。

1. エンドポイントの定義
2. 曖昧さのないアルゴリズム
3. 適用範囲の定義
4. 適合度、頑健性、予測性の適切な評価
5. 可能ならば、メカニズムに関する解釈

<https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/37849783.pdf>

# QSARとリードアクロスとの違い

QSAR：通常、コンピュータソフトウェア化されており、評価対象物質の化学構造を入力すると、自動的に予測結果が得られる。

→ 労力をかけずに短期間で結果が得たい場合に適する(スクリーニング等)。

リードアクロス：評価者が、ケース・バイ・ケースで類似物質の情報を収集・整理し、エキスパートジャッジで予測を行う。

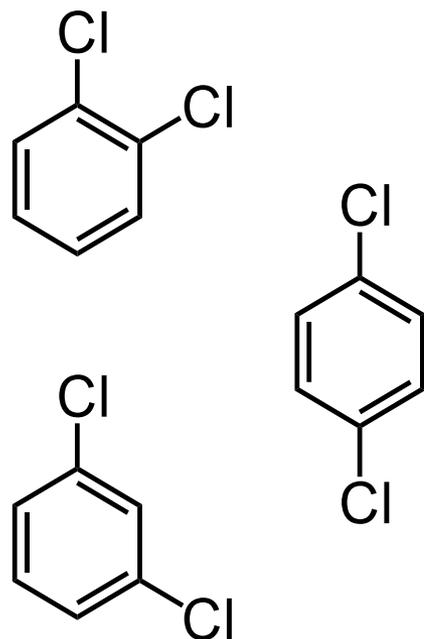
→ 一定の労力をかけて様々な観点から慎重に評価したい場合に適する(行政判断等)。

# グルーピング

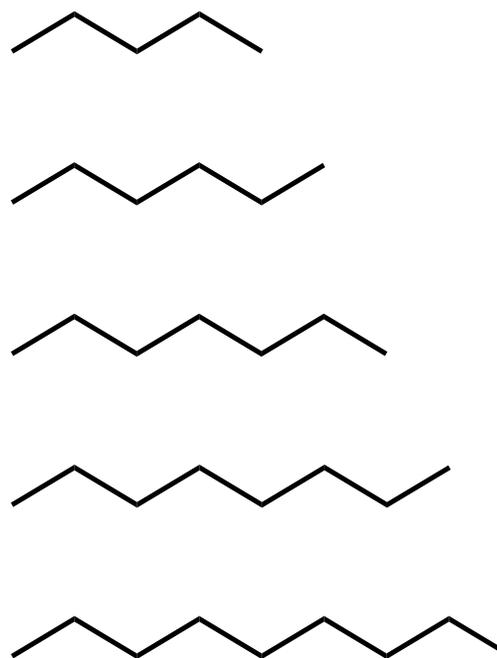
- 化学構造が類似する物質をグループとして評価（有害性等）すること。
- 特徴：エキスパートによるケース・バイ・ケースの評価
- 利点：評価作業の効率化、データギャップ補完、戦略的な試験実施計画、個々の試験データの信頼の確認、が可能になる等。
- グルーピングによるデータギャップ補完は、
  - 動物実験代替法の有力な方法として化学品規制での利用が国際的に推進されている
  - カテゴリーアプローチ、リードアクロス、類推などと総称されることがある

# グルーピングの例 ①

位置異性体

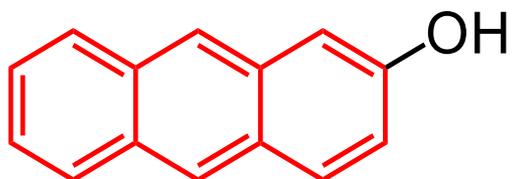
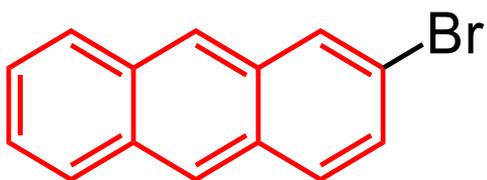
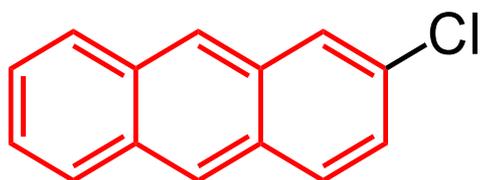


主鎖長が規則的に変化

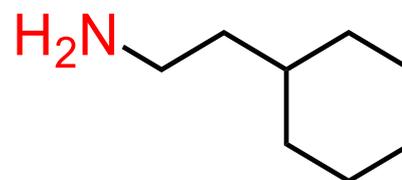
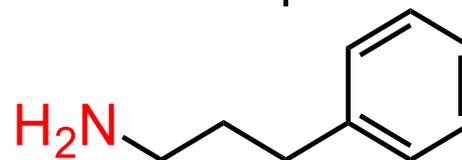
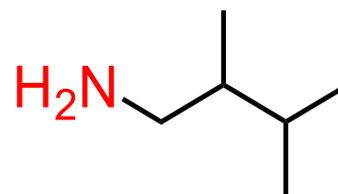
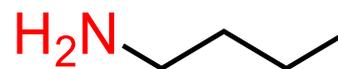


# グルーピングの例 ②

骨格構造が共通



官能基が共通



# OECDガイダンス文書\*による用語の定義

**グルーピング**： 化学物質をグループ化して評価する手法。以下のカテゴリーアプローチとアナログアプローチを含む。

**カテゴリーアプローチ**： 物理化学的、毒性学的及び生態毒性学的性質が、類似する、又は、構造的類似性の結果、これらの性質が規則的なパターンに従う物質のグループ(**カテゴリー**)を用いて評価を行うこと。

**アナログアプローチ**： 評価対象物質(**ターゲットケミカル**)の特性を1つまたは複数の類似物質(**ソースケミカル**又は**アナログケミカル**)の試験データを使用して予測すること。

\* OECD (2014). Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition, Series on Testing & Assessment No. 194 (ENV/JM/MONO(2014)4).

# カテゴリーアプローチによる データギャップ補完

化学構造が類似する物質のグループで、対象とする  
エンドポイントの特性が「**類似する**」又は「**規則的な  
パターン**」を示す場合、

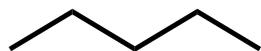


未試験の評価対象物質(**ターゲットケミカル**)の有害  
性試験データを類似物質(**ソースケミカル**又は**アナ  
ログケミカル**)の試験データから予測することが可能。

# データギャップ補完の例 ①

有害性試験データが「類似する」

BOD分解度



100% (実測)



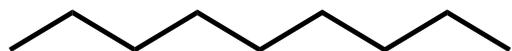
100% (実測)



100% (予測: リードアクロス、内挿)



100% (実測)

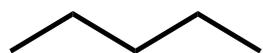


100% (実測)

# データギャップ補完の例 ②

有害性試験データが「規則的なパターン」を示す

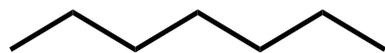
濃縮倍率



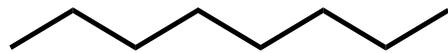
10 L/kg (実測)



12 L/kg (実測)



14 L/kg (予測:トレンドアナリシス、内挿)



16 L/kg (実測)

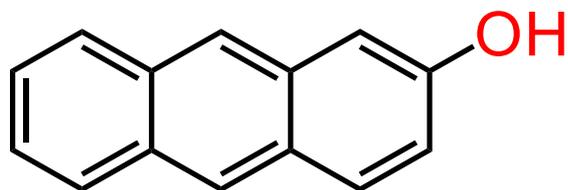


18 L/kg (実測)

# アナログアプローチによる データギャップ補完の例

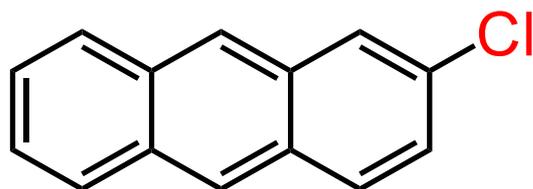
濃縮倍率

評価対象物質  
(ターゲットケミカル)



未試験

類似物質  
(ソースケミカル)



予測: リードアクロス  
→ ClがOHに変わることで、  
水溶性が増すので、評価対  
象物質の濃縮倍率は、類似  
物質より低いと予測できる  
(100 L/kg未満)

100 L/kg (実測)

構造の差異が対象とする特性に及ぼす影響について考察する

# 予測の信頼性の確保

求められる予測の信頼性は評価の目的により異なる

構造類似性のみを根拠としたグルーピングでは、信頼性が不十分とみなされる場合もある

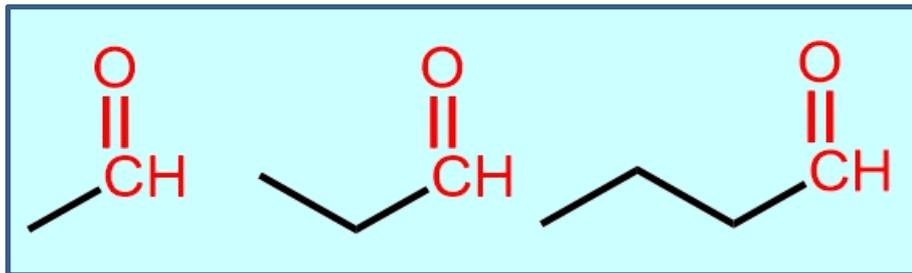
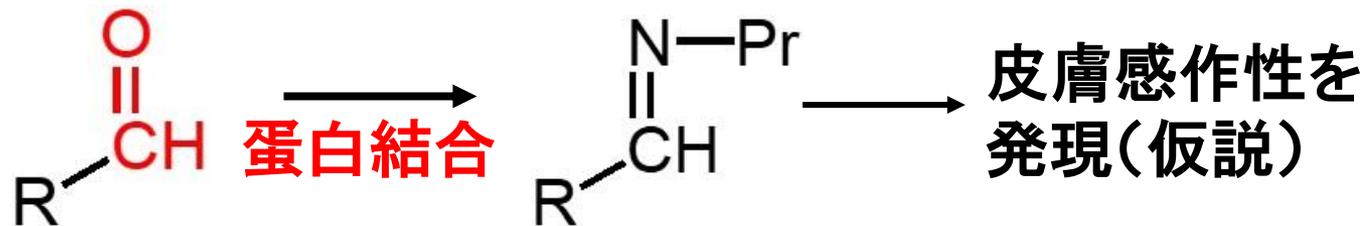
信頼性の高い予測を行うために、有害性発現のメカニズムに基づいたグルーピングが推奨されている

- 反応性(蛋白結合等)が類似するグループ
- 毒性の原因となる共通の代謝物が想定されるグループ

評価レポートにおいて予測の信頼性の根拠を明確に説明することが重要(グルーピングの根拠、データの信頼性等)

# メカニズムに基づいたカテゴリーの例

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



皮膚感作性試験データの傾向を確認  $\longrightarrow$  カテゴリーの確定

# OECD QSAR Toolbox

リードアクロスによりデータギャップ補完を行うためには相応の知見とデータが必要

→評価結果は評価者の知識に依存し、データの取得にかなりの労力を要する場合がある

OECD QSAR Toolboxには、類似物質を選定するための様々なツールや、種々の試験データのデータベースが搭載されている

→リードアクロスに必要な情報を共有化し、効率よく取得できる

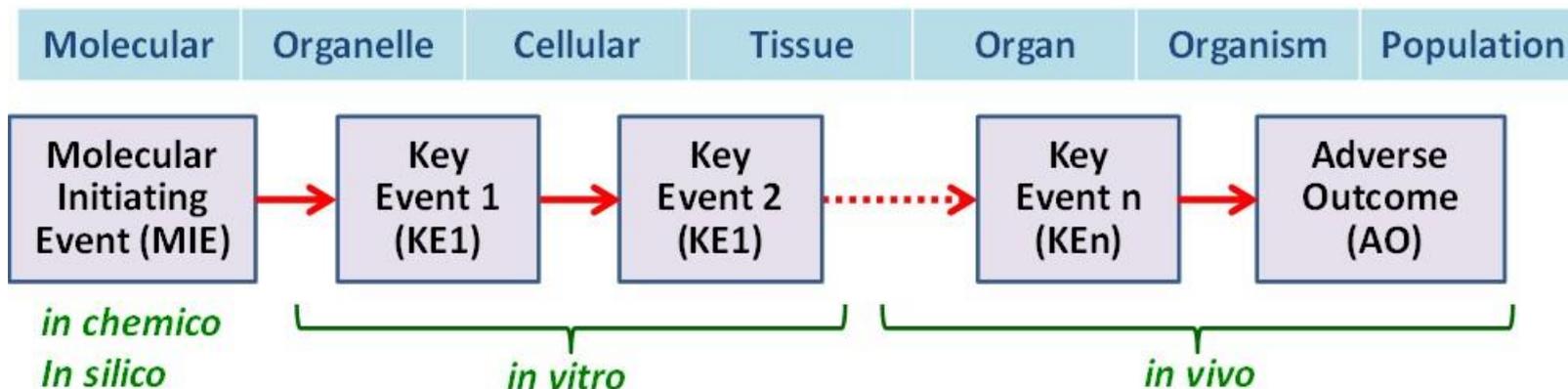
詳細は講義3で紹介

# 予測が困難なエンドポイントへの対応

メカニズムが複雑なエンドポイント(反復投与毒性等)は化学構造と特性の相関関係が得られにくく、カテゴリー化が困難。

OECDでは、このようなエンドポイントに対し、Adverse Outcome Pathway (AOP: 有害性発現経路)に基づいたカテゴリー化を推奨している。

構造と有害性を直接結びつけるのではなく、有害性発現メカニズムに関連する種々の階層の情報を活用することにより、適切なカテゴリーが得られる可能性が高くなる。



OECD (2016). Guidance Document for the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA), Series on Testing and Assessment No. 260. (ENV/JM/MONO(2016)67)

# HESSについて

リードアクロスによる反復投与毒性の評価を支援するためのシステム

OECD QSAR Toolboxに類似した仕組みを有するシステムだが、反復投与毒性の評価に特化している

物質間の反復投与毒性の類似性を比較するために必要な情報を得る詳細なデータベース(毒性試験データ・毒性メカニズム情報・ADME情報等)を備える

詳細は講義7で紹介

※ 有害性評価支援システム統合プラットフォーム  
<https://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html>