

ヒト健康影響に関連した(Q)SARと リードアクロス・最新動向

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部
山田 隆志



- 本発表内容は発表者の個人的な見解であり、可能な限り正確な情報を掲載するよう努めておりますが、誤情報が入り込んだり、情報が古くなったりすることもあります。当該情報に基づいて被ったいかなる損害について、一切責任を負うものではございませんのであらかじめご了承ください。
- また、国立医薬品食品衛生研究所、食品安全委員会などの諸機関見解ではございません。

- ヒト健康影響に関連した(Q)SAR
 - (Q)SARについて
 - Ames/(Q)SARとその適用領域
 - Ames/(Q)SARモデル改良へ向けた取り組み
 - OECD QSAR Assessment Framework

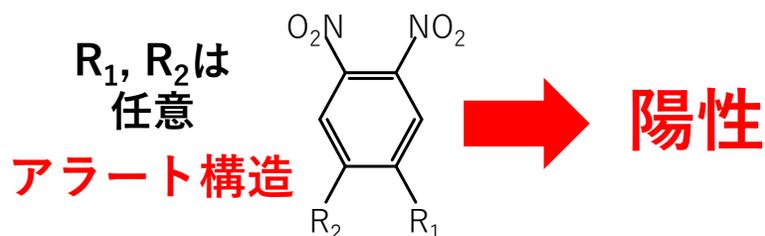
- ヒト健康影響に関連したリードアクロス
 - リードアクロスについて
 - リードアクロスの実際
 - リードアクロス支援ツールの紹介

- まとめ

- (Q)SAR : 化学物質の構造とその生物学的な活性との間に成り立つ関係のこと。また、これにより構造的に類似した化合物の作用や毒性について推定すること。
 - 定性的な関係の場合は構造活性相関 (SAR)、定量的な関係の場合は定量的構造活性相関 (QSAR) と区別することもある。
- モデルの構築方法により、知識ベースと統計ベースに大別される。

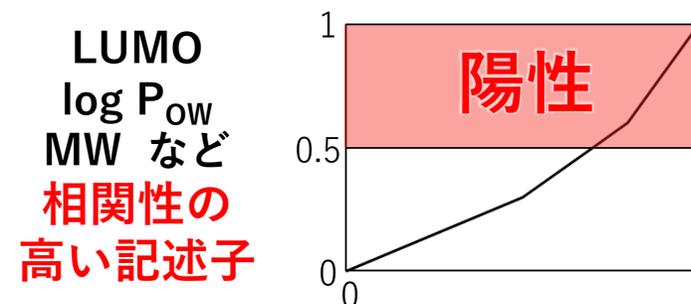
知識ベース Rule-based (Q)SAR

既知データから、毒性試験陽性をもたらす化学物質の特徴的なアラート構造を定義し、ルール化された経験則から、定性的に試験結果を予測： SARに該当



統計ベース Statistically-based (Q)SAR

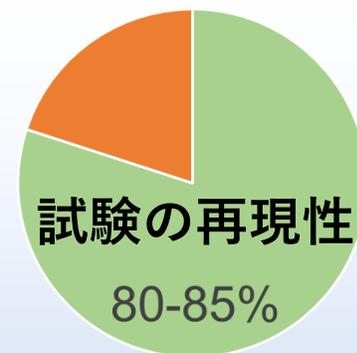
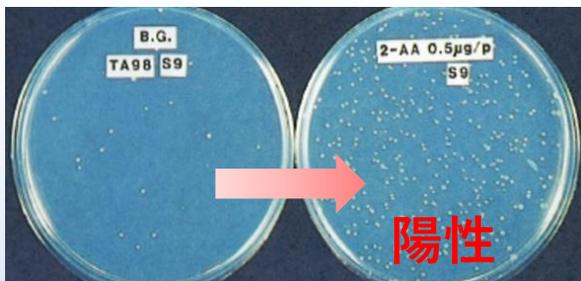
化学物質の構造や構造がもたらす物性を記述子に変換し、毒性試験結果と相関性の高い記述子を用いて試験結果を予測



In vitro 変異原性 (Ames) 試験

■ *In vitro* 変異原性 (Ames) 試験

- *In vitro* 遺伝毒性試験のひとつ
- 他の遺伝毒性試験と比べて試験データ数が比較的多い
- 再現性が高い
- 他の遺伝毒性試験と比較すると発がん性および非発がん性物質を検知する能力が高い



単離・生成が難しい物質などについて、Ames試験結果を予測する*in silico*評価であるAmes/(Q)SARは規制利用に有効

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL
CARCINOGENIC RISK

M7

Current Step 4 version
dated 23 June 2014

ICH-M7

潜在的発がんリスクを低減する
ための医薬品中DNA反応性
(変異原性)
不純物の評価及び管理
2014年6月

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical
Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
(日米EU医薬品規制調和国際会議)

- 対象は低レベルでDNAに直接損傷を与える変異原物質のみ。変異原性はAmes試験により評価する。
- Ames試験の代わりに、(Q)SARを用いて変異原性を評価することができる。
- 毒性学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern, TTC）の適用

■ 評価技術企画ワーキンググループ (2016～)

- 迅速かつ信頼性の高いリスク評価のための新しい評価方法や技術の検討
- In silico評価方法、ベンチマークドーズ法・・・
 - In silico評価方法のためのデータベースや指針の整備

2017

「新たな時代に対応した評価技術の検討
～化学物質の毒性評価のための
(Q)SAR 及びRead across の利用～」

2018

2019

食品健康影響評価技術研究

- 食品関連物質に対するAmes変異原性QSARの精度評価
- 変異原性評価へのQSAR活用を促進する提案

2020

2021

「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して
変異原性を評価する場合の手引き」

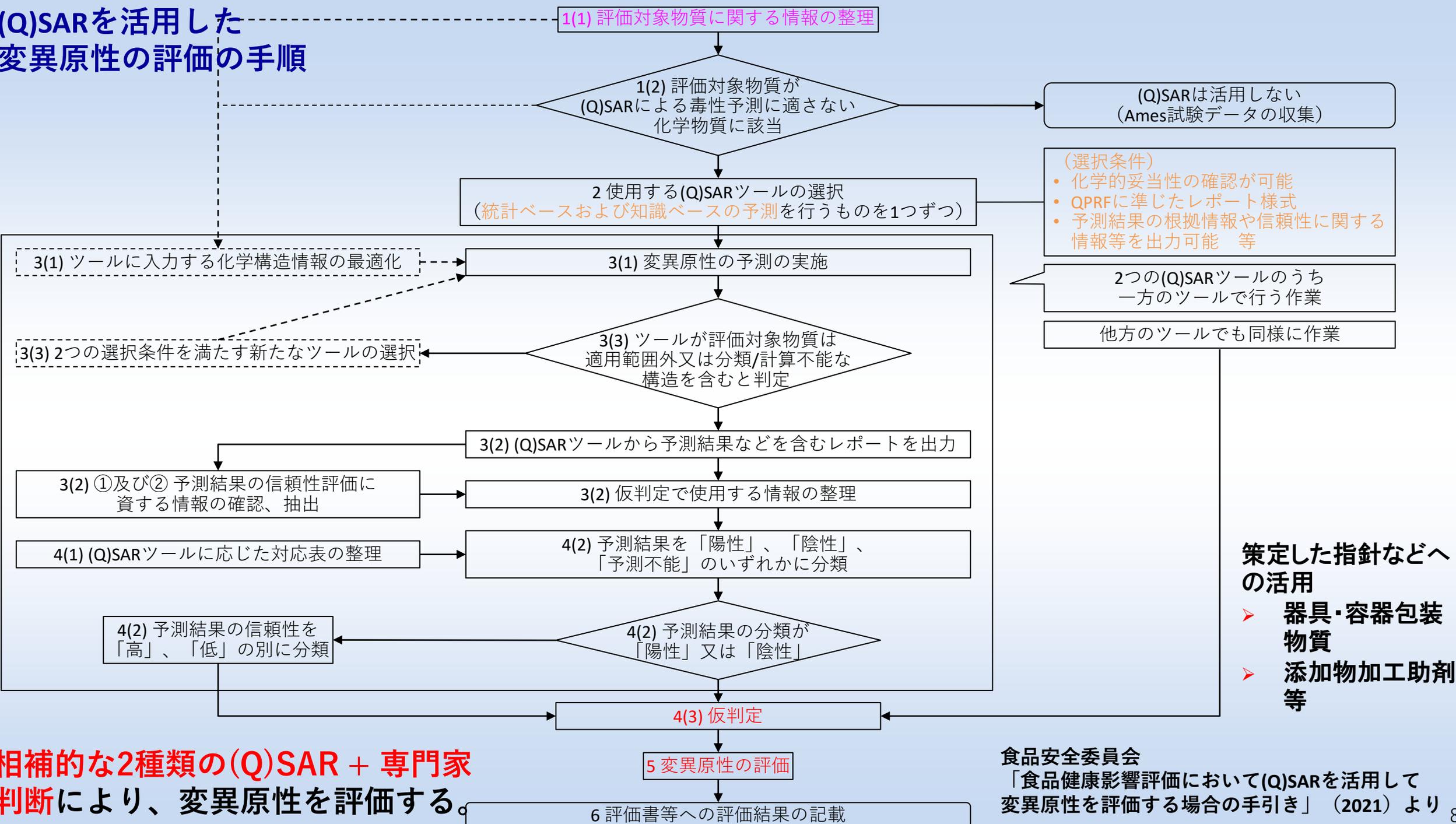
新たな時代に対応した
評価技術の検討

～化学物質の毒性評価のための(Q)SAR 及び
Read across の利用～

2017年7月

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(Q)SARを活用した 変異原性の評価の手順



■ Ames/(Q)SAR予測率の向上

- 新規物質に対する感度（陽性物質を陽性と判定できる能力）は50%以下との報告（2011年現在）^[1]

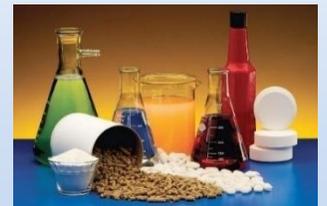
■ (Q)SARのレギュラトリー活用促進に必要な事項

- 精度向上と適用範囲拡大のため、モデル構築用の学習データ（変異原性Ames試験情報）の蓄積
- 学習データ以外の物質を用いた外部検証による公平な評価

[1] A. Hillebrecht et al., *Chem. Res. Toxicol.* 24 (2011) 843.

- Ames/(Q)SARの予測精度向上を目指し、新規の化学物質とそのAmes試験データを用いて、(Q)SARモデルの検証と学習による改良を行った
- ✓ データセット：安衛法*下で実施された、12,000以上の化学物質のAmes試験データ
- ✓ Ames試験結果に基づき、**毒性強度を3段階で分類**
 - クラスA：強陽性、1,000コロニー/mg以上
 - クラスB：陽性、陰性対照の2倍以上、クラスAには該当しない
 - クラスC：陰性、クラスAにもクラスBにも該当しない

*我が国では新規化学物質の安全性は化学物質審査規制法や安衛法（労働安全衛生法）においてAmes試験などを実施して評価している。国立衛研では厚生労働省・安全衛生部・化学物質対策課化学物質評価室の許可を得て、(Q)SAR精度向上の目的でプロジェクト参加者にデータを提供（11のベンダー、19のモデルが対象）



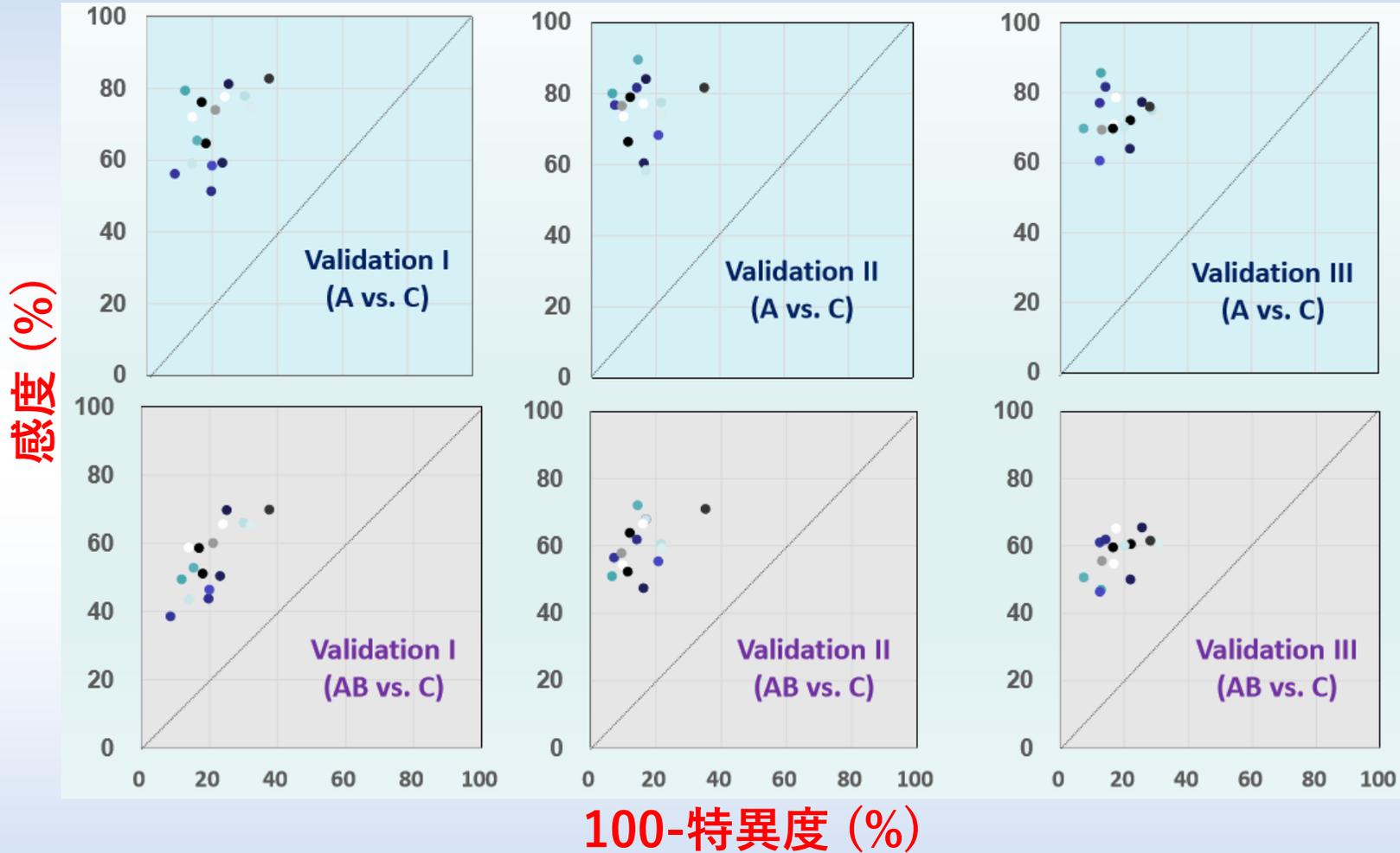
プロジェクトに供された化学物質と試験データ

- 12,000の化学物質を3群に分け、各4,000物質を用いての検証と改良を、フェーズI-IIIの3サイクル実施した



カテゴリー	フェーズI (2014-2015)	フェーズII (2015-2016)	フェーズIII (2016-2017)	計 (2014-2017)
クラスA	183 (4.7%)	253 (6.6%)	236 (5.4%)	672 (5.5%)
クラスB	383 (9.8%)	309 (8.1%)	393 (8.9%)	1,085 (8.9%)
クラスC	3,336 (85.5%)	3,267 (85.3%)	3,780 (85.7%)	10,383 (85.6%)
計	3,902	3,829	4,409	12,140

(Q)SARモデルの検証結果を示すROCグラフ



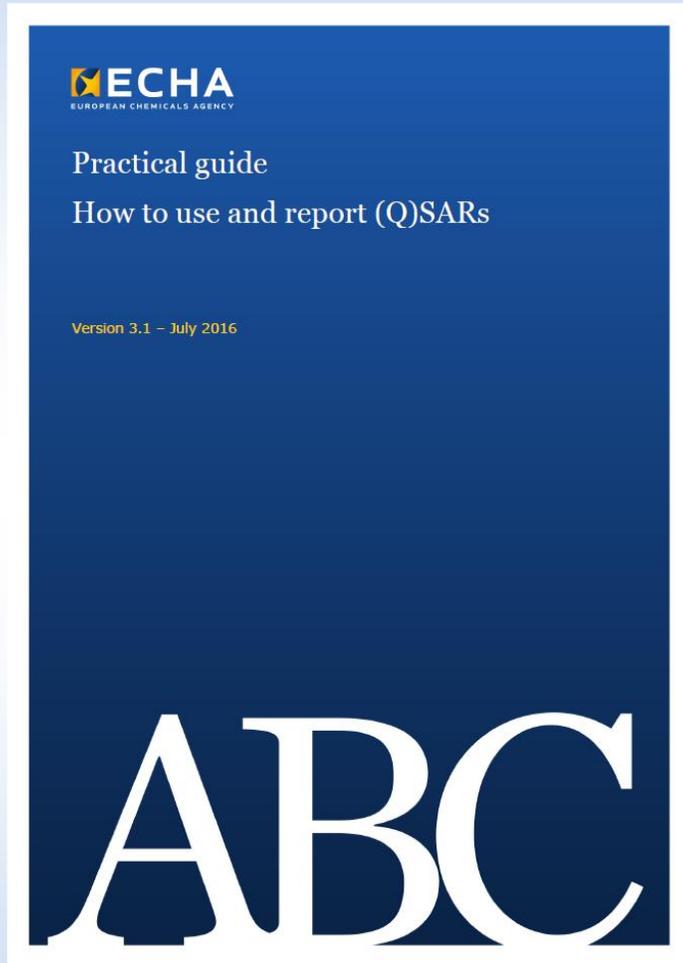
ROC (Receiver Operating Characteristic) curve

感度：
陽性を陽性と予測できる割合

特異度：
陰性を陰性と予測できる割合

Honma et al., Mutagenesis,
34, 3-16, 2019

- さらに発展させるべく、詳細データを利用する第2期プロジェクトを実施し、第3期プロジェクトも始動している。



ECHAによるREACH規制のエンドポイントに対応している(Q)SARツール

In vitro gene mutation in bacteria (Ames test)	Danish QSAR Database (DTU)	Models for Ames test	Free
	OECD QSAR Toolbox	Several profilers (alerts) associated with this endpoint	Free
	T.E.S.T. (US EPA)	Mutagenicity	Free
	ToxTree (JRC)	In vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS	Free
	VEGA (IRFMN)	CAESAR, SarPy/IRFMN, ISS and KNN/Read-Across models	Free
	ACD/Percepta (ACD/Labs)	Genotoxicity Module	Commercial
	CASE Ultra (MultiCASE)	Bacterial mutagenicity model bundle	Commercial
	Derek and Sarah (Lhasa)	Mutagenicity in vitro	Commercial
	Discovery Studio (Accelrys)	Ames Mutagenicity	Commercial
	Leadscope	Genetox Expert Alerts Suite and Non-human Genetic Toxicity Suite	Commercial
Mutagenicity (other endpoints than in vitro gene mutation in bacteria)	TIMES (LMC)	Ames mutagenicity	Commercial
	Danish QSAR Database (DTU)	Models for genotoxicity endpoints	Free
	OECD QSAR Toolbox	Several profilers (alerts) associated with mutagenicity	Free
	ToxTree (JRC)	Several decision trees associated with mutagenicity	Free
	CASE Ultra (MultiCASE)	EcoTox model bundle	Commercial
	Derek (Lhasa)	Chromosome damage in vitro	Commercial
	Leadscope	Non-human Genetic Toxicity Suite	Commercial
	TIMES (LMC)	Several models associated with mutagenicity	Commercial

“(Q)SARs and their assessment under dossier evaluation”

3 June 2021 11:00 - 12:30 EET, GMT +2*



規制の枠組みによって考え方は異なり、例えば、ECHAでは(Q)SARに対しても、OECDの試験ガイドラインNo.471に準拠した5菌株分のデータを求めている。

* [https://echa.europa.eu/-/\(Q\)SARs-and-their-assessment-under-dossier-evaluation](https://echa.europa.eu/-/(Q)SARs-and-their-assessment-under-dossier-evaluation) より動画の視聴が可能

OECD QSAR Assessment Framework (QAF)



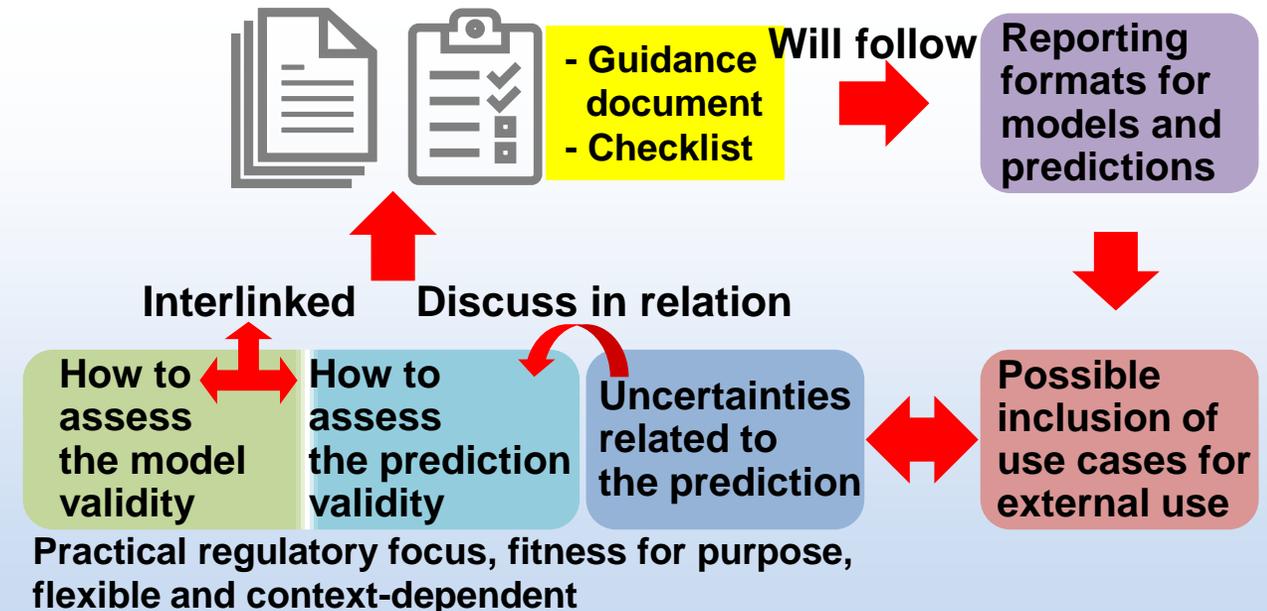
OECD Working Group launched in 2021 to deal with the problem that **not all predictions produced by a valid model are acceptable for all regulatory purposes**. Experts in relevant fields joined and discussed the assessment framework for regulatory use of QSAR.

有効なモデルによって生成された予測が、規制目的に受け入れられるとは限らない。この問題に対処するため、OECDでは、QSARを規制当局が利用するための評価の枠組みについて議論した。(2021~)

[Purpose]

- Develop a **systematic and harmonized framework for the regulatory assessment of (Q)SAR models and predictions**.

モデルの評価、予測結果の評価、予測に関連する不確実性について留意点をリストアップして、それらを体系的に、そして全体として調和の取れたかたちで、基本原則をまとめた **ガイダンス** そして How to をまとめた **チェックリスト** を開発した。



QAF Working Group

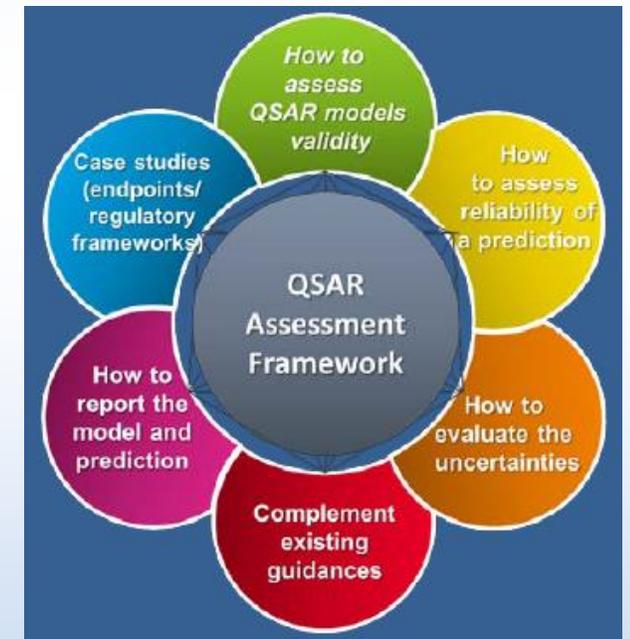
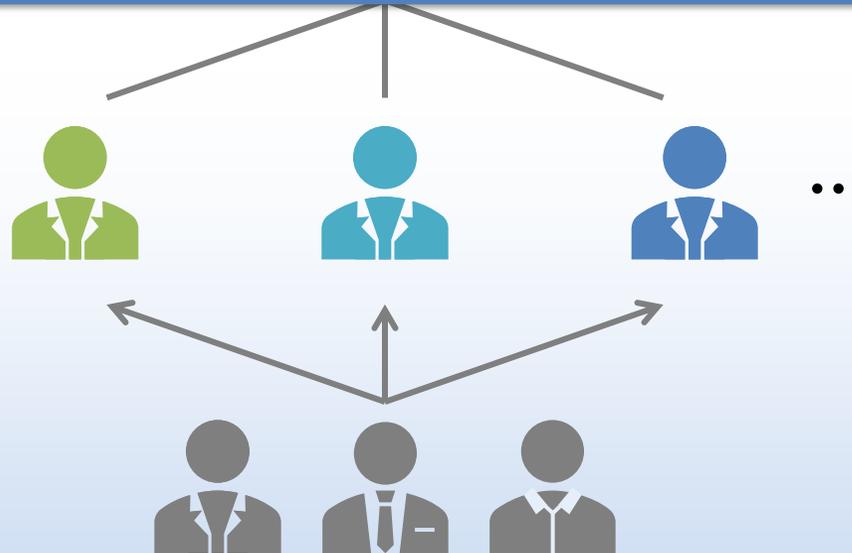


Lead by **Italian National Institute of Health (ISS)**

QSAR Assessment Framework Working Group

Persons in charge of each task
Discuss the idea, draft

Experts from around the world
Review, comments on the draft



NIHS, NITE



JaCVAM Editorial Committee: *In Silico* Toxicology

“(Q)SARモデル、予測、および複数の予測に基づく結果の規制評価のためのガイダンス”

各章の構成：

1. Assessment of (Q)SAR Models
 - 1.1. Defined endpoint
 - 1.2. Unambiguous algorithm
 - 1.3. A defined domain of applicability
 - 1.4. Appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity
 - 1.5. Mechanistic interpretation
 - 1.6. Outcome of the assessment of the model
 - 1.7. Conclusions on the assessment of the model
2. Assessment of (Q)SAR Predictions
 - 2.1. Correct input(s) to the model
 - 2.2. Substance within the applicability domain
 - 2.3. Reliability of the prediction(s)
 - 2.4. Outcome fit for the regulatory purpose
 - 2.5. Conclusion of the assessment of an individual prediction
3. Assessment of a (Q)SAR Result derived from multiple predictions
 - 3.1. When to use the Result Checklist
 - 3.2. Uncertainty and outcome of the (Q)SAR Result
4. Final considerations

1. (Q)SAR モデルの評価
 - 1.1. エンドポイントの定義
 - 1.2. 曖昧さのないアルゴリズム
 - 1.3. 適用範囲の定義
 - 1.4. 適合度、頑健性、予測性の適切な評価
 - 1.5. 作用機序に関する解釈
 - 1.6. モデルの評価の最終結果
 - 1.7. モデルの評価の結論

Model validation
5 principles

2. (Q)SAR 予測の評価
 - 2.1. モデルへの正しい入力
 - 2.2. 適用範囲内の物質
 - 2.3. 予測の信頼性
 - 2.4. 規制用途に適合した結果
 - 2.5. 個々の予測の評価の結論

QSAR prediction
4 principles

3. 複数の(Q)SAR予測から得られた結果の評価
 - 3.1. チェックリストを使用する場面
 - 3.2. (Q)SAR予測結果の不確実性と最終的な結果
4. 最終的な考察

2. (Q)SAR予測の評価

2.3. 予測の信頼性 信頼性を検証するためのチェックポイント

- **再現性**： 同じ入力とモデルの使用により同じ結果が得られるかどうかを検証する
- **モデルの全体的なパフォーマンス**： 標準誤差、精度、特異性、感度など。
- **トレーニングセットの物理化学的、構造的、応答的空間に適合する**

- **類似物質に関するモデルの性能 (局所性能)**

ウェイト： **High** Medium Low

→ Checklist: 3.4

- **メカニズムおよび/または代謝に関する考慮事項**
- **他の予測および/または信頼できる情報 (入手可能な場合) との情報との整合性**

個々の予測の信頼性評価は、全体的なパフォーマンスの評価よりも重要

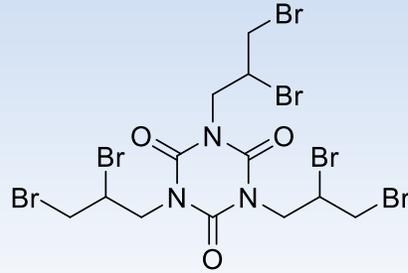
（モデルの予測精度は局所的に変化する。類似物質の実測結果をモデルが正しく予測できるかを確認することにより、評価対象物質の予測結果の信頼性を評価できる。）

国衛研が提供したケーススタディ

CAS RN: 52434-90-9

MW: 728.7

logP: 4.48



- (Q)SARによって予測された化学物質のAmes変異原性を仮想的な規制の下で評価

- 補完的な2つのモデル, CASE Ultra (MultiCASE Inc.)およびTIMES (LMC)

- 2つの結果 (予測と不確実性) を統合する方法を議論

- チェックリストとガイダンス文書の修正に反映

- OECD HPからまもなく公開

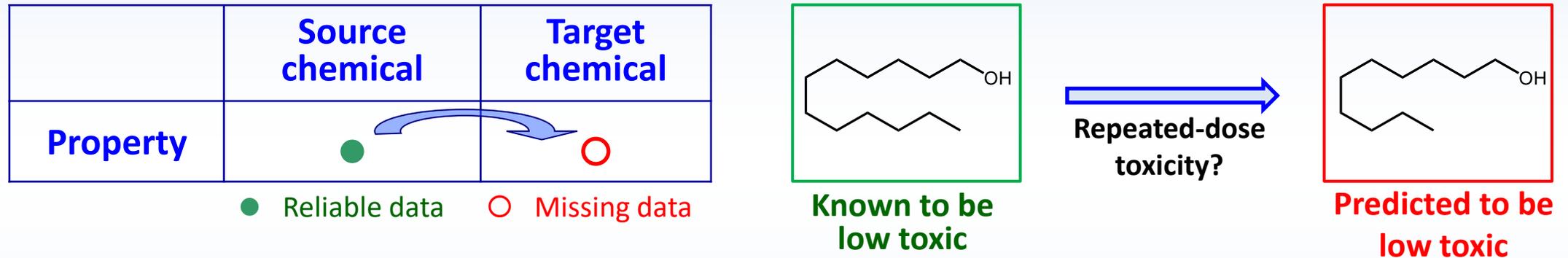
(JaCVAMで解説文を作成予定)

Result Checklist

Principle	Assessment Element (AE)	CaseUltra		TIMES		Both	
		Outcome	Uncertainty	Outcome	Uncertainty	Outcome	Uncertainty
Correct input(s) to the model							
1.1	Clear and complete description of the input and model settings	○	L	○	L		
1.2*	Input representative of the substance	○	L	○	L	○	L
1.3	Reliable input (parameters)	Not applicable	-	Not applicable	-		
Substance within the applicability domain							
2.1	Substance within the applicability domain	○	M	○	L		
2.2	Any other limitation is considered	Not applicable	-	○	L		
Reliability of the prediction(s)							
3.1	Reproducibility	○	L	○	L		
3.2	Overall performance of the model	○	L	○	L		
3.3	Fit within the physicochemical, structural and response spaces of the training set	Not documented	-	○	L		
3.4	Performance of the model for similar substances	○	M	○	M		
3.5*	Mechanistic and/or metabolic considerations	Not applicable	-	○	L	○	L
3.6*	Consistency of information	○	L	○	L	○	L
Outcome fit for the regulatory purpose							
4.1*	Compliance with additional requirements	×	-	×	-	○	L
4.2*	Correspondence between predicted and property	○	L	○	L	○	L
4.3*	Decidability within the specific framework	○	L	○	L	○	L
Conclusion on the individual prediction							
5.1	Correct determination of the final result from individual predictions		M		M	○	M
Conclusion on the final result							
						○	M

Read-across (リードアクロス)

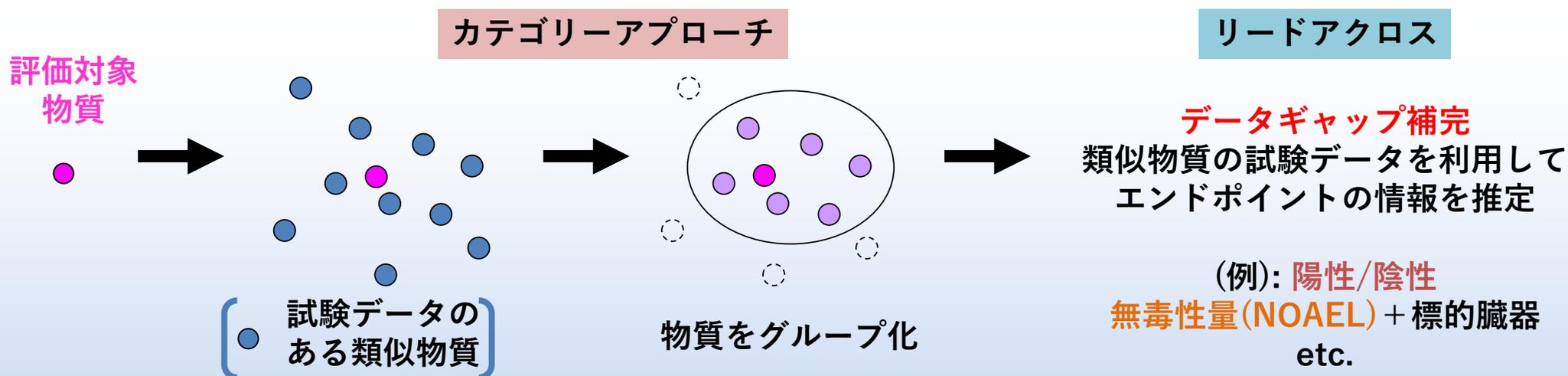
- リードアクロス：毒性データが不足する評価対象物質に対して、類似の化学物質の既存のデータに基づいてデータギャップの補完を行う方法



- **Target Chemical** : データギャップを持つ評価対象の化学物質
- **Source Chemical** : 評価対象化学物質との類似性や関連データの有無に基づき、リードアクロスに使用するのに適切な化学物質。参照物質ともいう。

■ 化学物質をグループ化する手法

- アナログアプローチ：ごく少数の物質を基にグループ化する（例：評価対象物質 + 参照物質1-2種など）
- カテゴリーアプローチ：より広範な類似物質群を基にグループ化し、特性に明らかな傾向がある場合に使用



- リスク評価の対象となる化学物質の数が増加
- 毒性に関する情報が限られている、あるいは全くない化学物質が数多く存在（代謝物、分解物、不純物等）
- 従来毒性データを入手するための必要なリソースと実行可能性（時間、コスト）
- 動物を使わない評価方法への移行を求める社会的要求
- OECDによるGuidanceが公開されており、特に欧州REACH Guidanceで推奨されている
- 複雑な毒性エンドポイントで、既存の毒性データが多くない場合に、(Q)SARより有効（例：反復投与毒性、生殖発生毒性等）

リードアクロスの活用事例

■ 高生産量物質（HPV）を対象としたプログラム（1990年代より実施）

➤ 米国EPA HPVチャレンジプログラム

➤ 国際化学工業協会 HPVケミカルイニシアティブ（OECDと共同）



多数の物質をカテゴリー化しリードアクロスを実施

Category	Program	Number of Chemicals	Number of Robust Study Summaries
Aliphatic acids	OECD	78	1125
Alkyl sulfates, alkane sulfonates and olefins	OECD	61	>1300
Aluminum alkoxides	US EPA	2	1195
Amine oxides	OECD	15	180
Fatty acid methyl esters	US EPA	30	>500
Glycerides	OECD	28	748
Hydrotropes	OECD	8	125
Linear and branched alkylbenzene sulfonates (LAS/ABS)	US EPA	9	192
Long chain alcohols (C6-C22 primary aliphatic alcohols)	OECD	30	~1400

コスト削減を実現

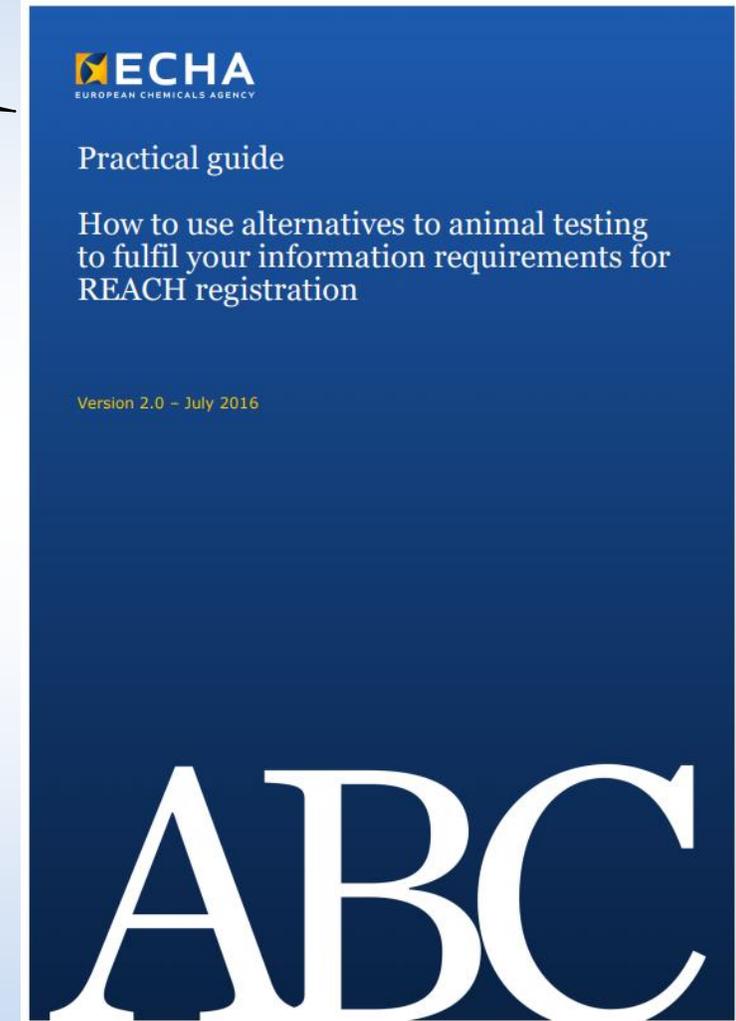
Endpoint	OECD Guideline	Tests Avoided	Cost per test (USD)	Cost Total Saved (USD)	Animals: number per test	Animals: number replaced
Acute oral toxicity (rodent)	423	174	2,292	398,866	12	2,088
Repeated dose 28-day oral toxicity (rat)	407	248	76,810	19,048,949	40	9,920
Prenatal developmental toxicity (rat)		230	84,912	19,529,460	560	128,800
Two-generation reproductive toxicity (rat)	421, 422	259	143,076	32,907,582	412	94,760
Mouse Erythrocyte micronucleus assay (mouse)	474	13	17,524	227,809	100	1,300
Acute aquatic toxicity (various fish species)	203	177	6,521	1,154,193	42	7,434
Total benefits of reduced vertebrate animal testing				40,359,277-53,737,399		115,502-149,542

REACH: “情報レベルは標準的な試験で得られるものと同等であるべき”

- 現実:リード・アクロスの受け入れはしばしば失敗している。

リードアクロス却下の科学的理由

- Source chemicalとtarget chemicalの曖昧な特徴づけ
- サポート情報の欠如
 - 類似性の仮説が立証されていない
- 科学的妥当性
 - 仮説と矛盾するデータの存在
 - 類似性の主張と矛盾する毒性プロファイル
- 参照物質に関する信頼性の低いエンドポイントデータ



リードアクロスの科学的信頼性を高める鍵は ロジックと裏付け情報である



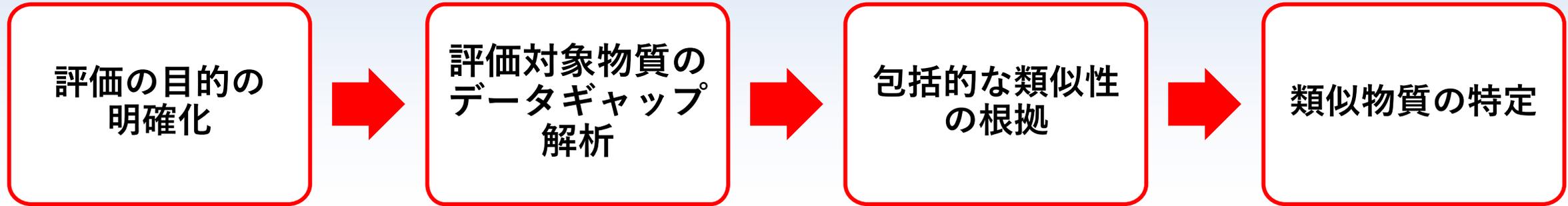
- **類似性の仮説を正当化する。**
 - 構造的な違いがあるにもかかわらず、毒性が類似していると考えられるのはなぜか？
 - 構造の違いによる影響を考慮する。

- **仮説に合わせた情報を提供する。**
 - 代謝／トキシコキネティクス (TK)
 - トキシコダイナミクス (TD) の観点から特性を比較できるブリッジング試験
 - QSARの結果と*in vitro*試験データを適用できる。

- **必要な関連情報は毒性エンドポイントに依存する。**
 - シンプルなエンドポイント (構造活性相関)
 - 複雑なエンドポイント (TK/TD、おそらく評価対象の化学物質の性質にも依存)

- **対象物質は適用可能な領域内でなければならない。**

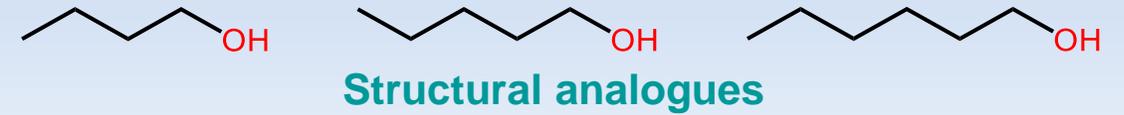
リードアクロスのワークフロー



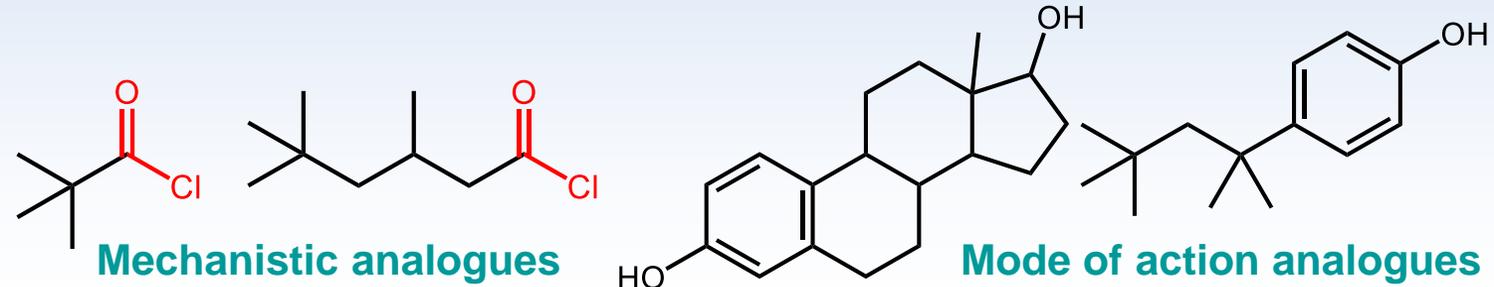
支援ツールが利用可能

類似物質の考え方

■ 全体構造による類似物質

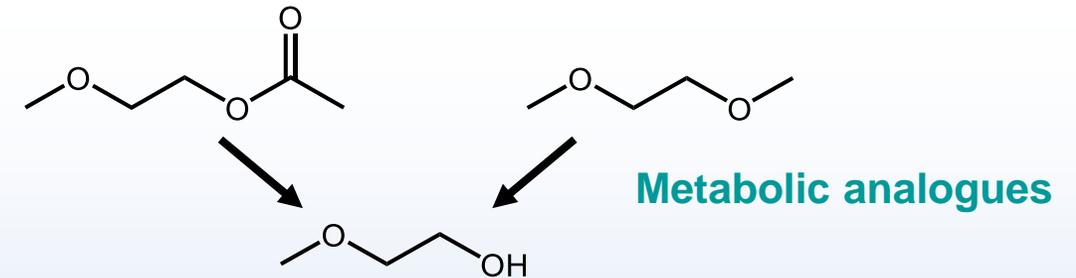


■ 反応性部分構造による類似物質



■ 作用機序による類似物質

■ 代謝により共通の分子に変換される物質



■ 速やかに分解され共通の分子になる物質

➤ カテゴリー/アナログアプローチの根拠は、これらの1つ以上の根拠に基づいている

リードアクロスのためのデータマトリックスの例



		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
ADME		A/M/E						D/E						
Transcriptome		CAR PXR PPAR Nrf2			CAR PXR PPAR Nrf2			PPAR		Nrf2		CAR PPAR		
Experimental results	Test Condition	Species: rats Dosing: 0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/kg bw/day (male), 0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day (female) 52 weeks by gavage	Species: rats Dosing: 0, 100, 200, 400, 800, 1600 ppm 90-day feeding	Species: rats Dosing: 0, 2.5, 25, 250 mg/kg bw/day, 56-57 days for male, 55-69 days for female by gavage	Species: rats Dosing: 0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/days 42 days (male), 41-55 days (female) by gavage	Species: rats Dosing: 0, 50, 300, 2000, 10000 ppm 90 days by feeding	Species: rats Dosing: 0, 30, 100, 300 mg/kg bw/day 42 days (male), 42-53 days (female) by gavage	Species: rats Dosing: 0, 12500, 25000, 50000 ppm 30 days of feeding	Species: rats Dosing: 0, 62.5, 250, 1000 mg/kg bw/day 42 days for male, 44-56 days for female by gavage	Species: rats Dosing: 0, 50, 200, 1000 mg/kg bw/day 28 days by gavage				
	NO(A)EL (mg/kg bw/day)	0.1 (0.0003 mmol/kg bw/day)	100 ppm ca. 20 (0.057 mmol/kg bw/day)	2.5 (0.007 mmol/kg bw/day)	2.5 (0.008 mmol/kg bw/day)	50 ppm ca. 2.5 (0.0056 mmol/kg bw/day)	< 30 (< 0.133 mmol/kg bw/day)	5658 (17.49 mmol/kg bw/day)	1000 (3.167 mmol/kg bw/day)	< 50 (< 0.141 mmol/kg bw/day)				
	Liver effects	weight increase, hypertrophy of hepatocytes (0.5 mg/kg bw/day in male, 12.5 mg/kg bw/day in female), altered hepatocellular foci (0.5 mg/kg bw/day in male)	focal necrosis, bile duct proliferation, parenchymal cells enlarged (200 ppm in male and female)	weight increase (25 mg/kg bw/day in male) non-adverse	weight increase (12.5 mg/kg bw/day)	weight increase, hypertrophy, and/or cytoplasmic vacuolation of hepatocytes (2000 ppm in male, 300 ppm in female)	weight increase (30 mg/kg bw/day in male, 100 mg/kg bw/day in female), hypertrophy of hepatocytes (300 mg/kg bw/day in male, 100 mg/kg bw/day in female)	No effects	No effects	No effects	weight increase, necrosis, hypertrophy of hepatocytes (50 mg/kg bw/day in male), diffuse hypertrophy of hepatocytes (50 mg/kg bw/day in female)			
	Other Organs effects	No effects	Kidney effect: tubular necrosis (200 ppm in male), Hematological effects (200 ppm in male),	No effects	Kidney effect: weight increase (12.5 mg/kg bw/day)	No effects	Kidney effects: degeneration and regeneration in proximal tubules (100 mg/kg bw/day in female),	No effects	No effects	No effects	No effects			
	GLP?	GLP	Non-GLP	GLP	GLP	GLP	GLP	Non-GLP	GLP	GLP				
Read-across	NO(A)EL (mg/kg bw/day)										< 64 (< 0.141 mmol/kg bw/day)	2.5 (0.0056 mmol/kg bw/day)	< 35 (< 0.133 mmol/kg bw/day)	
	Liver effects										Hepatotoxic effects	Hepatotoxic effects	Hepatotoxic effects	
D-value (mg/kg bw/day)		0.001	0.010	0.004	0.004	0.0125	0.005	9.43	5	0.008	0.011	0.004	0.006	

(不確実性要素の例)

- Similarity hypothesis used for the read-across (リードアクロスに用いた類似性の仮説)
 - Structural similarity (構造類似性)
 - Similarity of physico-chemical properties (物理化学的特性の類似性)
 - Similarity of toxicokinetics data (トキシコキネティクスデータの類似性)
 - Mode of action (作用機序)
 - Number of analogs used for the read-across (類似物質の数)
 - Quality of the endpoint data used for the read-across (エンドポイントデータの質)
 - Similarity of the endpoint data (among source chemicals) (エンドポイントデータの類似性)
 - Concordance and weight of evidence of all data used for justifying the hypothesis (仮説を正当化するために使用したすべてのデータの一貫性と証拠の重み付け)
 - Overall uncertainty of the read-across (リードアクロスの全体的な不確実性)
-
- ✓ 分類：Low / Medium / High
 - ✓ ”高い不確実性”は、予測結果の受入の障害になる可能性

支援ツール(1) : OECD QSAR Toolbox



- リードアクロスによりデータの欠落を補完するツール（無料で利用可能）
(<https://qsartoolbox.org/>)
- 類似物質の検索機能とヒト健康影響に関連する種々の規制エンドポイントの試験データ（データベース）を備えている

1 [target]	2	3	4	5	6
EC Number:2106802	EC Number:2023564	EC Number:2086514		EC Number:2023564	EC Number:2058555
621-33-0	94-70-2	536-90-3	5862-77-1	94-70-2	156-43-4
High	Not applicable	High	Low	High	High
3-Ethoxy-phenylamine	2-Ethoxyaniline	3-Anisidine	2,4-Diaminoethoxybe...	2-Ethoxy-phenylamine	4-ethoxy-aniline
Sources:9	Sources:1	Sources:19	Sources:4	Sources:11	Sources:27
C8H11NO	C8H11NO	C7H9NO	C8H12N2O	C8H11NO	C8H11NO
Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent	Mono constituent
CCOc1cccc(N)c1	CCOc1cccc(N)c1	COc1cccc(N)c1	CCOc1ccc(N)cc1N	CCOc1cccc1N	CCOc1ccc(N)cc1

支援ツール(2): 有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS)

- エンドポイント：反復投与毒性
- 信頼性が高い試験データ
- 試験の用量反応データを参照可能



Endpoint	Study 1 (Target)	Study 2	Study 3	Study 4
Substance Identity				
Repeated Dose Toxicity				
-LOEL	(3/52)	M: 12 mg/kg/day ...	M: 50 mg/kg/day ...	M: 62 mg/kg/day ...
-NOEL				
Blood Chemical Examination	(1/26)	M: 12 mg/kg/day ...		
General Signs	(3/195)	M: 25 mg/kg/day ...	M: 400 mg/kg/day ...	M: 31 mg/kg/day ...
Hematological Examination	(1/57)	M: 12 mg/kg/day ...		
Histopathological Findings	(3/1089)	M: 12 mg/kg/day ...	M: 25 mg/kg/day ...	M: 31 mg/kg/day ...
Necropsy	(3/261)	M: 100 mg/kg/day ...	M: 400 mg/kg/day ...	M: 250 mg/kg/day ...
NOEL/LOEL	(3/6)	M: <6 mg/kg/day ...	M: 25 mg/kg/day ...	M: 31 mg/kg/day ...
Organ Weights	(1/56)	M: 25 mg/kg/day ...		
Profile				
- Study No. (Link to SSRDT)	318	356	349	
- Chemical No. (Link to HESS DB)	304	334	329	
- RDT Report No.	304	336	329	
- Rat Liver Metabolism Database	N/A	Root of map No. 255	Root of map No. 454	Root of map No. 449
- Repeated dose (HESS)		Allyl esters (Hepat...	Allyl esters (Hepat...	Allyl esters (Hepat...

代謝

Reference: Kaye, C., Biochem. J., 134(4), (1973). (in vivo), pp. 1093 - 1101

用量反応を含む毒性試験データ

Test Item	DOSE	mean	SD	S...	F1	F3
BUN	mg/dL	16.2	0.6		14.3	0.4 *
CRN	mg/dL	0.77	0.02		0.70	0.00 **
TP	q/dL	6.5	0.1		6.4	0.1
BA	μmol/L	18.0	1.0		21.8	2.0
ALB	g/dL	4.8	0.1		4.6	0.0
Protein %						
- α1-glo						
- α2-glo						
- α3-glo						
- β-glo						
- γ-glo						
AST(GPT)	IU/L	88	3		83	3
ALT(GPT)	IU/L	626	16		588	9
ALP	IU/L				597	7
LDH						
CPH4						

作用機序/有害性発現経路

Figure 1. Hepatotoxic pathway induced by allyl acetate.

支援ツール(3): Generalized Read-Across (GenRA)



- 米国環境保護庁が開発したWebアプリケーション
- 化学構造や生物活性などの観点から、自動的に類似物質を検索して表示



再現性のあるリードアクロスの毒性予測を行うためのアルゴリズムによる自動化されたアプローチ

<https://www.epa.gov/chemical-research/generalized-read-across-genra>

The screenshot displays the GenRA web application interface. It features a central chemical structure of Aspartame surrounded by its analogs. A 'Summary Data Gap Analysis' table provides a quantitative overview of the data gaps for various analogs across different biological targets. Below this, a similarity matrix shows the relationship between the target and its analogs across various biological targets.

	Bio_A21	Bio_A22	Chm_C1	Tox_A21
Aspartame	5	187	21	0
Butylbenzene	12	714	11	82
Benzyl acetate	10	187	9	168
tert-Butyl perbenzoate	10	714	6	148
(2E)-3-Phenylprop-2-enal	7	187	14	168
2-Chloroacetophenone	20	674	13	168
(+/-)-alpha-Methylbenzyl...	21	271	8	168
Chlorophene	11	821	13	326
Monobenzyl phthalate	13	714	9	95
Benzophenone	2	714	9	345
Naphthalene	8	714	2	176

Similarity matrix (rows are biological targets, columns are chemical analogs):

	Aspartame	Butylbenzene	Benzyl acetate	tert-Butyl perbenzoate	(2E)-3-Phenylprop-2-enal	2-Chloroacetophenone	(+/-)-alpha-Methylbenzyl...	Chlorophene	Monobenzyl phthalate	Benzophenone	Naphthalene
CHR:Abdominal Cavity	1.00	0.27	0.26	0.24	0.23	0.22	0.21	0.20	0.20	0.20	0.19
CHR:Adrenal Gland											
CHR:Artery (General)											
CHR:Auditory Stairle Re...											
CHR:Bile duct											
CHR:Blood											
CHR:Blood vessel											
CHR:Body Weight											
CHR:Bone											
CHR:Bone Marrow											
CHR:Brain											
CHR:Bronchus											

■ 目的の明確化、適切な *in silico* 手法の選択

- 評価対象物質（化学物質、医薬品不純物、農薬代謝物…）
- 毒性エンドポイント（変異原性、反復投与毒性、生殖発生毒性…）
- 優先順位付け、スクリーニング評価、リスク評価…

■ 予測結果の信頼性の向上

- 個々のツールの特徴や限界があるので複数のツールを活用する
- (Q)SAR：類似物質を用いてローカルパフォーマンスを検証する
- リードアクロス：構造に加えて代謝/キネティクス、作用機序に基づく類似性を考慮する

■ データベース/ツールの使いやすさの向上

- データベースへのアクセス、連携、統合
- ツールの改良、ツール間の連携

ご清聴ありがとうございました

