



QSAR/リードアクロスの基礎と用語説明

(独) 製品評価技術基盤機構 (NITE) 化学物質管理センター

堀田 麻子

構造活性相関

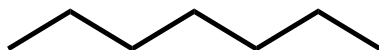
化学物質の化学構造上の特徴又は物理化学定数と、生物学的な活性（例えば、分解性、蓄積性、各種毒性エンドポイントなど）の相関関係を指す。

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

参考 : EPI Suite™

(<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suite™-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

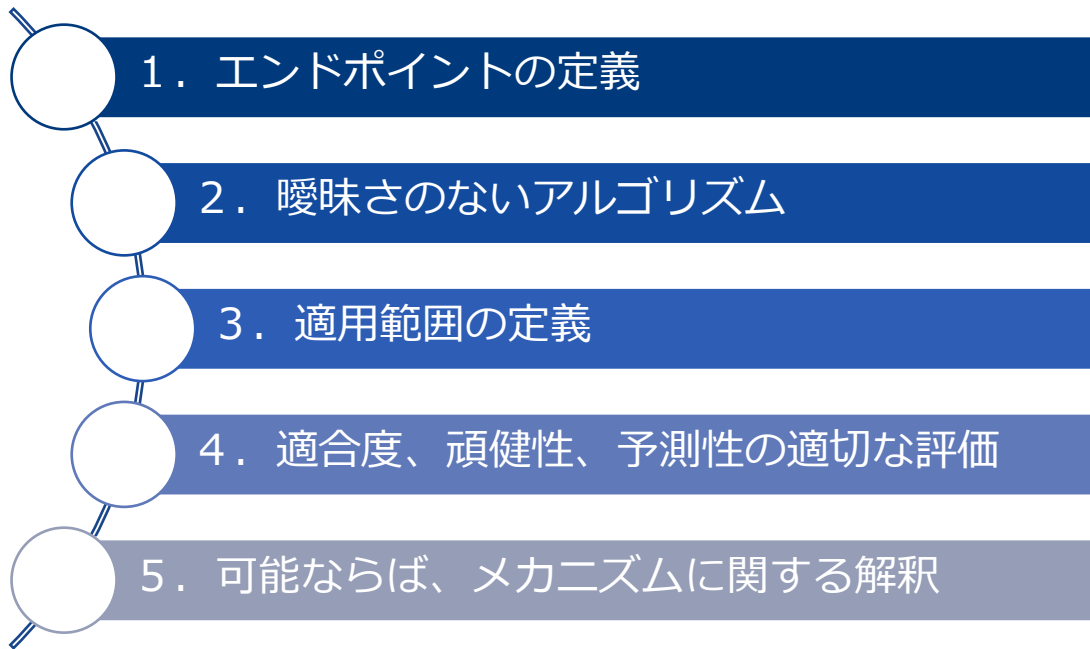
in chemico：生体物質と化学物質の反応性による評価方法

in vitro：細胞を用いた評価方法

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 Principles for (Q)SAR validation

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

QSARとリードアクロス(類推)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

ある化学物質(ソースとなる化学物質)のデータを用いて、その類似性に基づいて別の化学物質(ターゲットとなる化学物質)の特性や影響を予測。

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により予測を行う。

→ 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

構造的、機能的、または毒性学的な類似性に基づいて物質を分類すること。

特徴： エキスパートによるケース・バイ・ケースの評価

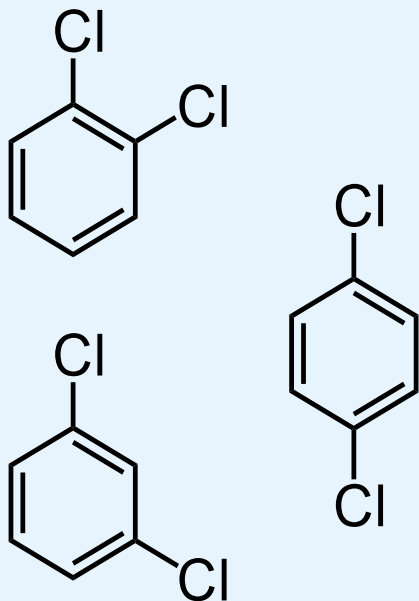
利点： 評価作業の効率化、データギャップ補完、戦略的な試験実施計画、個々の試験データの信頼の確認、が可能になる等。

グルーピングによるデータギャップ補完は、

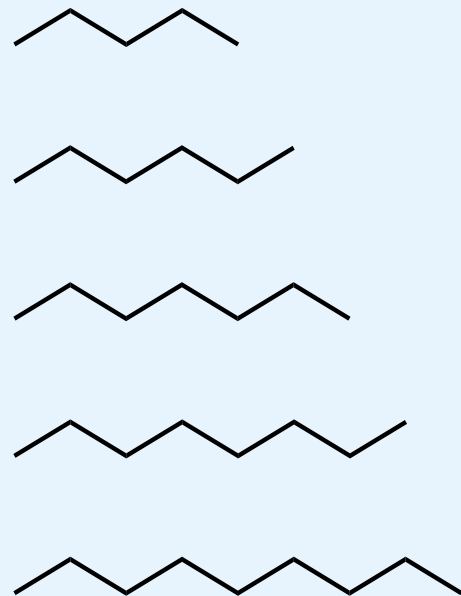
- 動物実験代替法の有力な方法として化学品規制での利用が国際的に推進されている
- カテゴリーアプローチ、リードアクロス、類推などと総称されることがある

グルーピングの例 ①

位置異性体

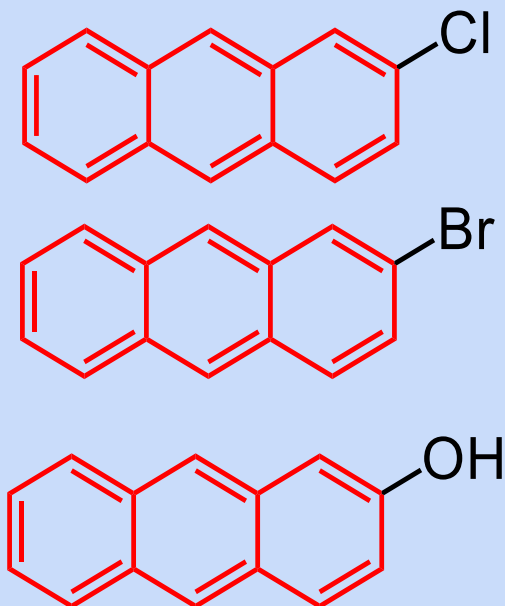


主鎖長が規則的に変化

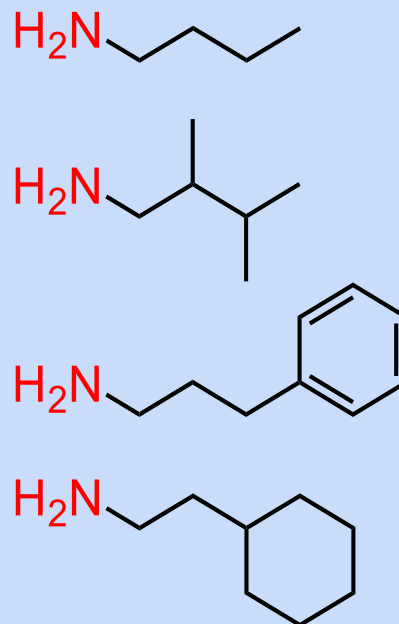


グルーピングの例 ②

骨格構造が共通



官能基が共通



グルーピング手法を用いたデータギャップ補完

グルーピングを用いた化学物質の評価手法は、
カテゴリーアプローチとアナログアプローチに大別される。



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

化学的類似物質(構造的に類似した物質)のデータを用いて、評価対象物質(ターゲットケミカル)の特性や影響を予測すること。

カテゴリーアプローチによるデータギャップ補完

例①：有害性試験データが「類似する」

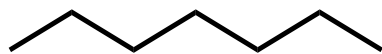
BOD分解度



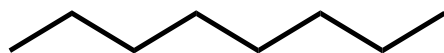
100% (実測)



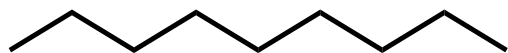
100% (実測)



100% (予測：リードアクロス、内挿)



100% (実測)

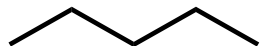


100% (実測)

カテゴリーアプローチによるデータギャップ補完

例② : 有害性試験データが「規則的なパターン」を示す

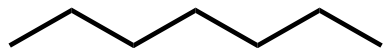
濃縮倍率



10 L/kg (実測)



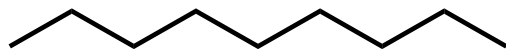
12 L/kg (実測)



14 L/kg (予測 : トレンドアナリシス、内挿)



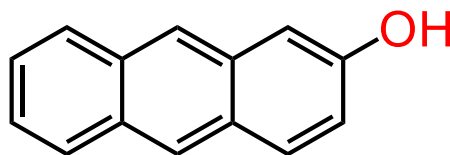
16 L/kg (実測)



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

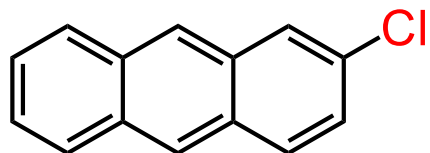
評価対象物質
(ターゲットケミカル)



濃縮倍率

未試験

類似物質
(ソースケミカル)



100 L/kg (実測)

予測：リードアクロス

→ ClがOHに変わることにより、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)

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

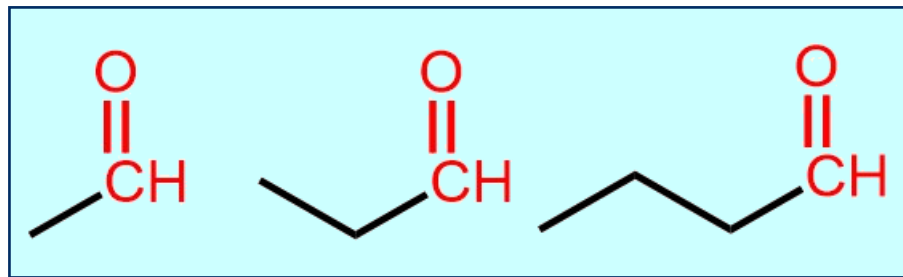
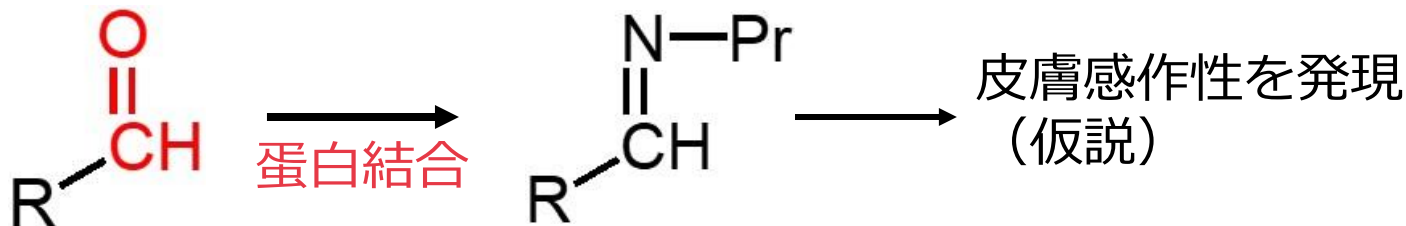
信頼性の高い予測を行うために、有害性発現のメカニズムに基づいたグルーピングが推奨されている

- 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

参考 : [QSAR Toolbox](https://qsartoolbox.org/) (<https://qsartoolbox.org/>)
[Assessment of chemicals | OECD](https://www.oecd.org/en/topics/assessment-of-chemicals.html)
(<https://www.oecd.org/en/topics/assessment-of-chemicals.html>)

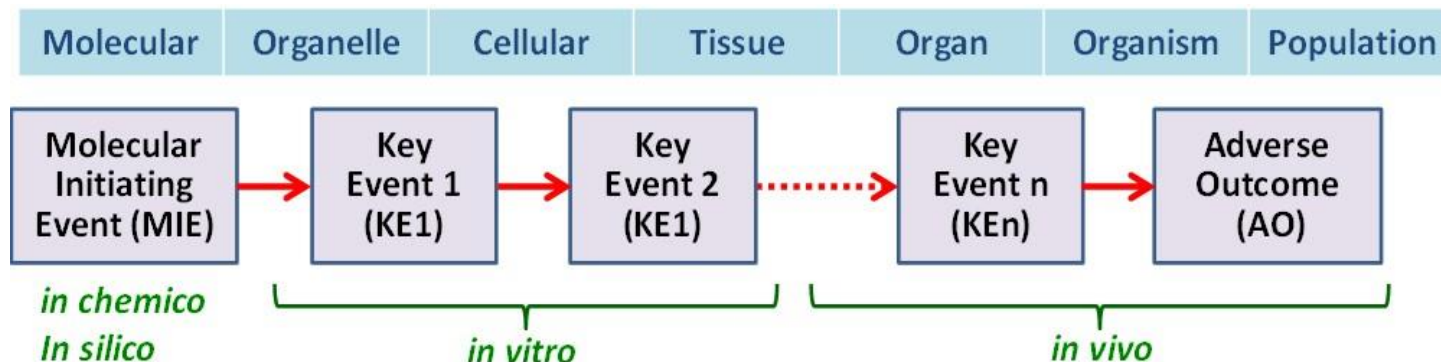
詳細は午後の講義で紹介

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。



参考 : [Guidance Document for the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment \(IATA\) | OECD](https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-for-the-use-of-adverse-outcome-pathways-in-developing-integrated-approaches-to-testing-and-assessment-iata_44bb06c1-en.html) (https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-for-the-use-of-adverse-outcome-pathways-in-developing-integrated-approaches-to-testing-and-assessment-iata_44bb06c1-en.html)

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

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

詳細は午後の講義で紹介

欧米の化学品規制における 代替法利用推進の戦略とその進捗状況

米国(US EPA)①

Frank R. Lautenberg Chemical Safety for the 21st Century Act(改正TSCA)はEPA に以下を命じている

- 化学物質試験における脊椎動物の使用を、実行可能かつ科学的に正当化できる範囲で削減し代替すること。
- 新たな脊椎動物試験を必要としない代替試験方法または戦略の策定と適時の導入を促進すること。

2018 年に代替試験方法の策定と実施を促進するための戦略計画を公表 (2021/12 に更新)

(<https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/alternative-test-methods-and-strategies-reduce>)

- TSCA決定のためのNAMの特定、開発、統合
- NAMsの科学的信頼とTSCA決定に適切という確信の構築
- TSCA決定に信頼でき、適切なNAMの実施

2020年にEPA New Approach Methods Work Planを更新し公開 (2021/12 に更新)

(<https://www.epa.gov/chemical-research/epa-new-approach-methods-work-plan-reducing-use-vertebrate-animals-chemical>)

- NAMsに対応するための規制の柔軟性の評価
- 進捗を評価するためのベースラインと評価基準の策定
- NAMの科学的信頼性を確立し、規制決定への適用を実証
- 科学的課題に対処し、重要な情報ギャップを埋めるためのNAMs開発
- 利害関係者の関与とコミュニケーション

New Approach Methodologies (NAMs)

in vitro法(オミックス,細胞ベース組,織ベースなど), in silico((Q)SAR,エキスパートシステムなど)モデル、その他のバイオテクノロジーや計算機によるアプローチなど、従来の動物実験に頼らずに化学物質の安全性評価のための情報を提供するその他の革新的なアプローチのこと。

米国(US EPA)②

[EPA NAMs Conference | US EPA](https://www.epa.gov/chemical-research/epa-nams-conference) (<https://www.epa.gov/chemical-research/epa-nams-conference>)

- EPA、他の連邦機関、産業界、大学、国際機関の代表者が集まり、NAMs科学的状況について意見交換。
- 第4回 NAMs 会議(ハイブリッド会議)が11月5～6日に開催。

[Computational Toxicology and Exposure Online Resources | US EPA](https://www.epa.gov/comptox-tools) (<https://www.epa.gov/comptox-tools>)

- 一般的に使用されているツールやデータへのリンクを一元化したウェブサイト。

[NAMs Training: Getting Started | US EPA](https://www.epa.gov/chemical-research/nams-training-getting-started) (<https://www.epa.gov/chemical-research/nams-training-getting-started>)

- これらのツールに関する過去の研修資料を検索・ダウンロードできるポータルサイト↓を開発。

[New Approach Methods \(NAMs\) Training | US EPA](https://www.epa.gov/chemical-research/new-approach-methods-nams-training)

(<https://www.epa.gov/chemical-research/new-approach-methods-nams-training>)

[GenRA Resource Hub | US EPA](https://www.epa.gov/comptox-tools/genra-resource-hub)

- 通常リード・アクロスは専門家主導で構造的類似性に基づいて行われ、必ずしも再現性が高いとは言えない。GenRAは、in vivo毒性とin vitro生理活性の客観的で再現性のあるリードアクロスポイント予測を可能にするアルゴリズムアプローチ。現在はウェブアプリケーションツールで利用可能
(<https://www.epa.gov/comptox-tools/genra-resource-hub>)

[Toxicity Estimation Software
Tool \(TEST\) | US EPA](https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test)

- 化学物質の構造の物理的特性から毒性の尺度を予測するための定量的構造活性相関（QSAR）モデル。
(<https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>)

EU REACH①

REACH規則ではリスク評価の実施主体は事業者

事業者はリスク評価に用いる指定された評価項目の情報提出が義務。

既存化学物質は新規化学物質と同等の扱い。

不要な動物実験削減のため有害性情報は動物実験代替法利用を推奨。

代替法は、標準的な試験法と等価であることが原則。

企業は動物実験を最小化するためにデータ共有が奨励されている。

ECHAは3年毎に、動物実験代替法の実装と使用に関する進捗の報告書をECに提出。

ECはREACH規則第117条3項に基づいて公表。

欧州委員会はREACH規則第117条3項に基づいて公表。

- 最新版は、[230530_117_3_alternatives_test_animals_2023_en.pdf \(europa.eu\)](https://echa.europa.eu/documents/10162/23919267/230530_117_3_alternatives_test_animals_2023_en.pdf)
(https://echa.europa.eu/documents/10162/23919267/230530_117_3_alternatives_test_animals_2023_en.pdf/9cfc291e-9baf-ffa2-466c-2bc2c6f06b8e?t=1685428213290)
- 2018年のREACH最終登録期限後の2019年から2022年までの期間を対象。

EU REACH①

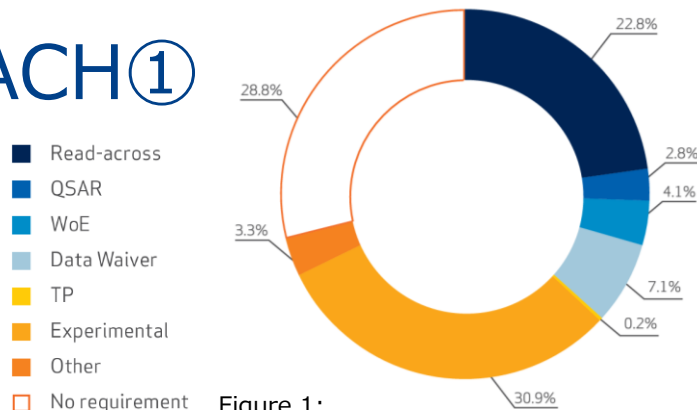


Figure 1:
Options used to fulfill information requirements

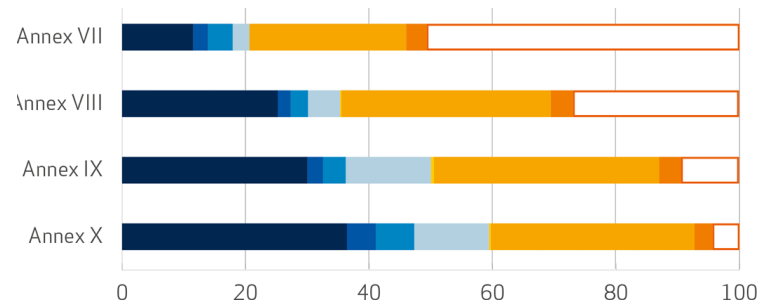


Figure 2: Options used to fulfill information requirements
(Breakdown per REACH Annex of options)

データ利用の傾向

- 登録者は主に動物試験よりも代替法(リードアクロス, 証拠の重み付け, QSAR)を利用。
- REACH DBにある多くの動物試験データは、REACH施行以前のデータ。
- 特に皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性についてはin vitro試験法の使用が増加。最近の試験の約90%はin vitro試験。

実験データ

- トン数の少ない物質の低次試験には動物試験がより一般的に使用され、トン数の多い物質の高次試験には代替法が好まれる。
- 代替法が使えない場合、コンプライアンスチェックのため追加試験を必要となり、長期的影響に関する動物試験データが増加する。

新規登録物質

- 2019年から2022年に登録された物質を分析すると、特にトン数の少ない物質でin vitro法が大幅に使用されている。
- 新規登録物質の約70%が最低トン数帯 (REACH Annex VII) に該当する。

リード・アクロス

- リードアクロスはREACHの情報要求事項を満たすために、最も頻繁に使用される代替法。
- リードアクロスアセスメントフレームワークの開発と規制当局による承認は、リードアクロス使用を支援する上で極めて重要。
- リードアクロスの科学的妥当性と規制当局の受容性の向上のため、継続的な努力を行う。

NAMsの開発の今後の方向性

- NAMsの開発と規制の枠組みへの統合に焦点を当てる。
- 公的システムやEU共通データプラットフォームを通じてデータの普及と再利用を促進。
- QSARツールボックスへの継続的投資と、動物実験代替法を推進するための様々な利害関係者との協力。

EU③

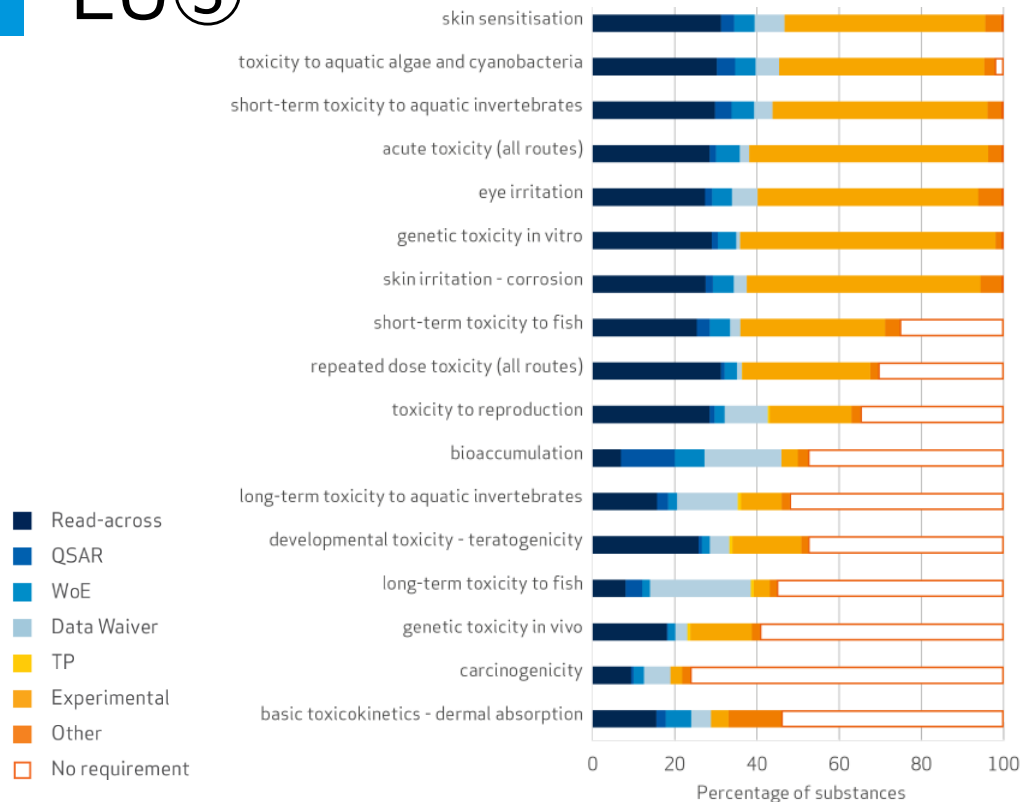


Figure 3: Frequency of the different options to fulfill information requirements for the 12439 substances within the scope of this report (aggregated at IUCLID section level)

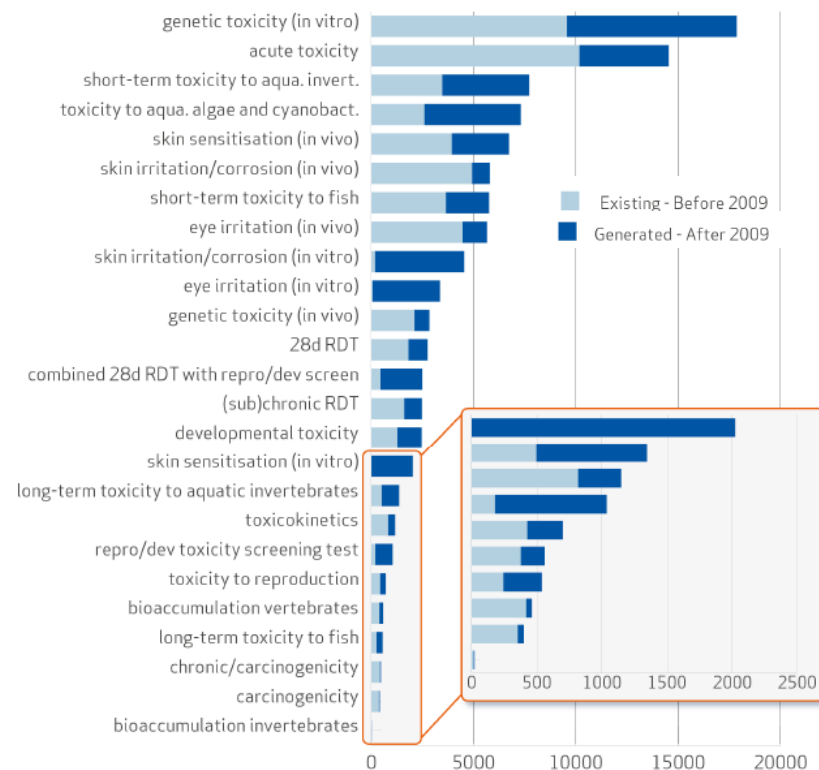


Figure 4: Number of unique experimental studies per information requirements partitioned according to the study period (before/after 2009)

Integrated Approaches to Testing and Assessment

Integrated Approaches to Testing and Assessment : IATA

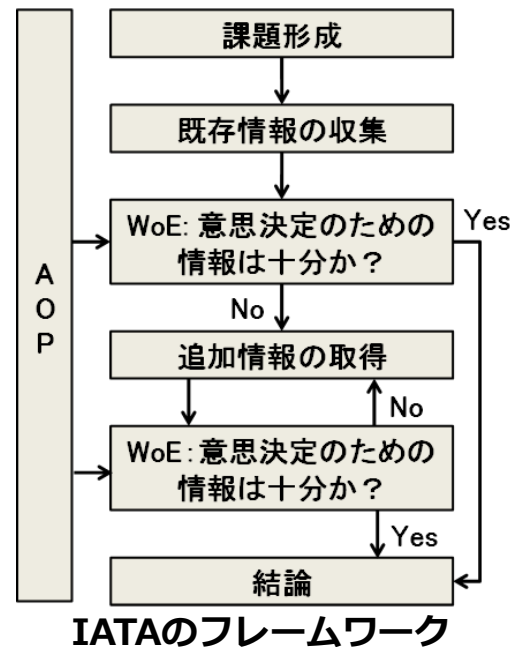
(<https://www.oecd.org/en/topics/sub-issues/assessment-of-chemicals/integrated-approaches-to-testing-and-assessment.html>)

- 効果的な化学物質安全性評価を確保しつつ、動物実験を最小限に抑えるためのOECDの広範な取り組みの一つ。NAMsを用いた試験、評価手法をIATAケーススタディとして紹介している。

既存の種々なタイプの情報 (*in vivo*, *in vitro*, *in silico* 等) をWeight of Evidence (WoE) により統合的に解析し、目的に応じた結論を導出する。

AOPは、種々なタイプの情報の因果関係を明確化することで、結論の導出に必要な情報を把握する。

既存の情報が不十分な場合は、効率的な試験戦略を立てて、新規のデータを取得する (極力 *in vivo* 試験の実施を回避する等) 。



参考 : [Guidance Document for the Use of Adverse Outcome Pathways in Developing Integrated Approaches to Testing and Assessment \(IATA\) | OECD](https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-for-the-use-of-adverse-outcome-pathways-in-developing-integrated-approaches-to-testing-and-assessment-iata_44bb06c1-en.html) (https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-for-the-use-of-adverse-outcome-pathways-in-developing-integrated-approaches-to-testing-and-assessment-iata_44bb06c1-en.html)

OECD IATA Case Studies Project

規制等における化学物質の評価に適した予測方法のケーススタディーを開発。ケーススタディーにより、IATAの利用経験を積むことで、各種ガイダンスに記述されている評価手法の具体例を示す。

ケーススタディーと共にConsiderations Documentを毎年公開。レビューアの見解、不確実性の所在、自国の規制における利用可能性など、ケーススタディーから学んだ教訓を蓄積しつつ考察を深める。

[Integrated Approaches to Testing and Assessment | OECD](#)には、エンドポイント、評価タイプ、IATAトピック別のケーススタディの総数、ケーススタディの全リストとリンク がまとめられている。

Case Study on the Use of Integrated Approaches for Testing and Assessment for skin sensitisation of Diethanolamine: Application of a Next Generation Risk Assessment Framework Series on Testing and Assessment No. 374 [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2023\)5/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2023)5/en/pdf)

化学物質ジエタノールアミン（DEA）に対するIATAの適用に焦点を当て、リード・アクロスを他のIATAツールと組み合わせることで、化学物質の安全性を効果的に評価できることを示している。