

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

## ユーザーマニュアル

## スタートガイド

翻訳の品質及び原文との整合性は、NITE が単独で責任を負うものとします。原文と本翻訳に相違がある場合は、原文を優先してください。

本翻訳物は、OECD より出された QSAR Toolbox User Manual Getting Started, October 2012, ([http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/TB3%20GettingStarted\\_rev2.pdf](http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/TB3%20GettingStarted_rev2.pdf)) を NITE が仮訳したものです。

本翻訳は NITE の仮訳であり、正確には原文をあたってください。

日本語訳

© 2016 National Institute of Technology and Evaluation (NITE)

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### ドキュメント履歴

バージョン	注釈
Version 1.0	2010 年 10 月 : QSAR Toolbox v2.0 に基づいたマニュアル
Version 2.0	2012 年 10 月 : QSAR Toolbox v3.0 に基づいたマニュアル

発行日（原著）：2012 年 10 月

このドキュメントに関するご質問やご意見がある場合は、[ehscont@oecd.org](mailto:ehscont@oecd.org) にお送りいただくか、[https://community.oecd.org/community/toolbox\\_forum](https://community.oecd.org/community/toolbox_forum) の QSAR Toolbox ディスカッションフォーラムにアクセスしてください。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 目次

まえがき	4
はじめに	5
1 入力	6
1.1 Input（入力）モジュールの目的	6
1.2 例	6
2 プロファイリング	8
2.1 Profiling（プロファイリング）モジュールの目的	8
2.2 例	10
3 エンドポイント	12
3.1 Endpoint（エンドポイント）モジュールの目的	12
3.2 例	16
4 カテゴリー定義	20
4.1 Category definition（カテゴリー定義）モジュールの目的	20
4.2 例	26
5 データギャップ補完	29
5.1 Filling data gap（データギャップ補完）モジュールの目的	29
5.2 例	30
6 レポート	36
6.1 Report（レポート）モジュールの目的	36
6.2 例	36

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### まえがき

このドキュメントは化学物質をカテゴリーにグループ化することを OECD QSAR Toolbox（以下、QSAR Toolbox）のユーザーに紹介するのが目的です。QSAR Toolbox の主な目的は、ユーザーが(Q)SAR 手法を用いて化学物質をカテゴリーにグループ化し、リードアクロス（Read-across：類推）、トレンドアナリシス（Trend analysis）および(Q)SAR によってデータギャップ補完ができるようにすることです。化学物質カテゴリーの概念に関する詳細な背景情報については、OECD Environment, Health and Safety Publications の Series on Testing and Assessment で公表されている化学物質のグループ化に関するガイダンス文書[OECD (2007)]を参照してください。この「スタートガイド」では、例を用いて、QSAR Toolbox の基本機能をステップバイステップでご案内します。その他のガイダンス文書およびトレーニング資料は、QSAR Toolbox 専用のインターネットサイト（<http://www.qsartoolbox.org>）、OECD (Q)SAR Project のインターネットサイト（<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testingofchemicals/oecdquantitativestructure-activityrelationshipsprojectqsars.htm>）、および QSAR Toolbox 開発者 Laboratory of Mathematical Chemistry のインターネットサイト（<http://toolbox.oasis-lmc.org/>）でご覧いただけます。これらのインターネットサイトも参照してください。(Q)SAR Toolbox は European Chemical Agency との協力で開発されたものです。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### はじめに

QSAR Toolbox は多数の機能を備えており、ユーザーは以下のような様々な操作を行うことができます。

- 化学物質の類似物質を特定し、これらの類似物質の入手可能な実験結果を取得して、リードアクロスまたはトレンドアナリシスによってデータギャップ補完をする。
- 作用メカニズム又は作用機序に従って、化学物質の大規模なインベントリーを分類する。
- QSAR モデルのライブラリーを利用して、あらゆる化学物質におけるデータギャップ補完をする。
- リードアクロスの潜在的な類似物質に関する頑健性を評価する。
- 特定の対象化学物質に関するデータギャップ補完への(Q)SAR モデルの妥当性を評価する。
- QSAR モデルを構築する。

このスタートガイドでは最初の操作として、化学物質の類似物質を特定し、これらの類似物質の入手可能な実験結果を取得し、リードアクロスまたはトレンドアナリシスによるデータギャップ補完に重点を置いています。例を示しながらステップバイステップで、QSAR Toolbox の機能について説明します。選択した例では、4-nitrobenzoyl chloride (CAS 番号 122-04-3) の皮膚感作性についてデータギャップ補完をします。

高度な機能については、他のガイダンス文書を参照してください。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 1 入力

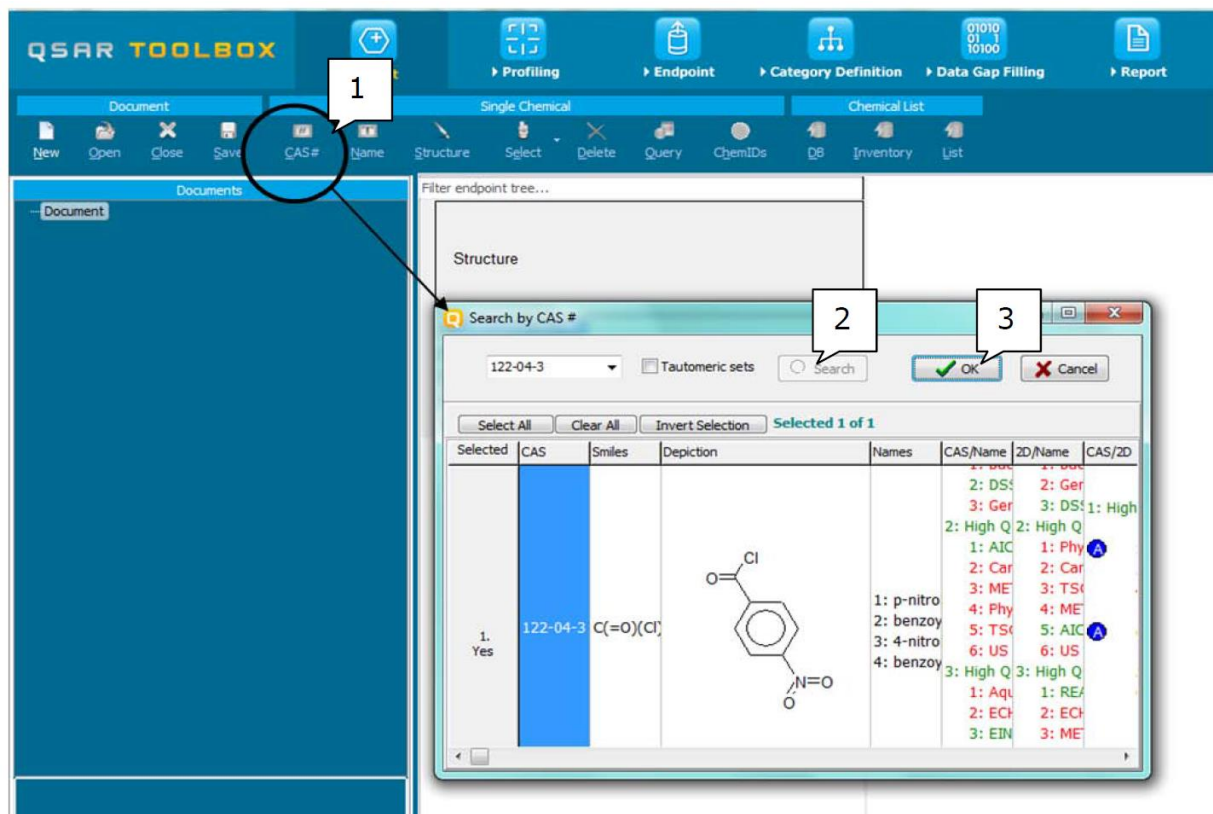


#### 1.1 Input (入力) モジュールの目的

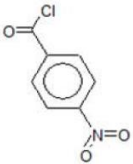
「Input (入力)」モジュールでは、QSAR Toolbox の機能を適用する対象化学物質を設定します。対象化学物質は、名前、CAS 番号、化学構造の描画、SMILES、化学物質リスト・データベース・インベントリーまたはファイルから選択のいずれかの方法によって入力できます。

#### 1.2 例

ここで選択した例では、下のスクリーンショットに示すように、**CAS #** ボタン (1) を押し、4-nitrobenzoyl chloride の CAS 番号 (CAS 番号 122-04-3) をハイフンなしで入力し、**Search** (検索) ボタン (2) を押します。正しい構造が表示されたら、**OK** (3) を押します。



The screenshot shows the QSAR Toolbox interface with a 'Search by CAS #' dialog box open. The 'CAS#' button in the main toolbar is circled and labeled '1'. The 'Search' button in the dialog box is labeled '2' and the 'OK' button is labeled '3'. The dialog box shows the input '122-04-3' and a list of search results for '122-04-3'.

Selected	CAS	Smiles	Depiction	Names	CAS/Name	ZD/Name	CAS/ZD
1. Yes	122-04-3	C(=O)(Cl)c1ccc([N+](=O)[O-])cc1		1: p-nitro 2: benzoyl 3: 4-nitro 4: benzoyl	2: DS 3: Ger 2: High Q 1: AIC 2: Car 3: ME 4: Phy 5: TS 6: US 3: High Q	2: Ger 3: DS 2: High Q 1: Phy 2: Car 3: TS 4: ME 5: AIC 6: US 3: High Q	1: High 1: RE 2: ECH 3: ME

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



1つの構造に複数のCAS番号が付いている、または1つの構造が複数の物質に関連している場合（混合物の場合など）は、CAS番号と構造の組合せが複数表示される可能性があります。このような場合は、その後のワークフローで対象にする組合せを決めることができます。

その結果、選択した物質がデータマトリックスに追加され、次のモジュールに進むことができます（下のスクリーンショットを参照）。



カラーコードは化学物質識別子の信頼性を示します。

**緑色**： 識別子と構造間に高い信頼性があります。品質保証された複数のデータベースで識別子が同じである場合は、この色になります。

**黄色**： 識別子と構造間に中程度の信頼性があります。品質保証が確立されていない可能性のある複数のデータベースで識別子が同じである場合は、この色になります。

**赤色**： 識別子と構造間の信頼性が十分ではありません。さまざまなデータベースで識別子が異なる構造に割り当てられる場合は、この色になります。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

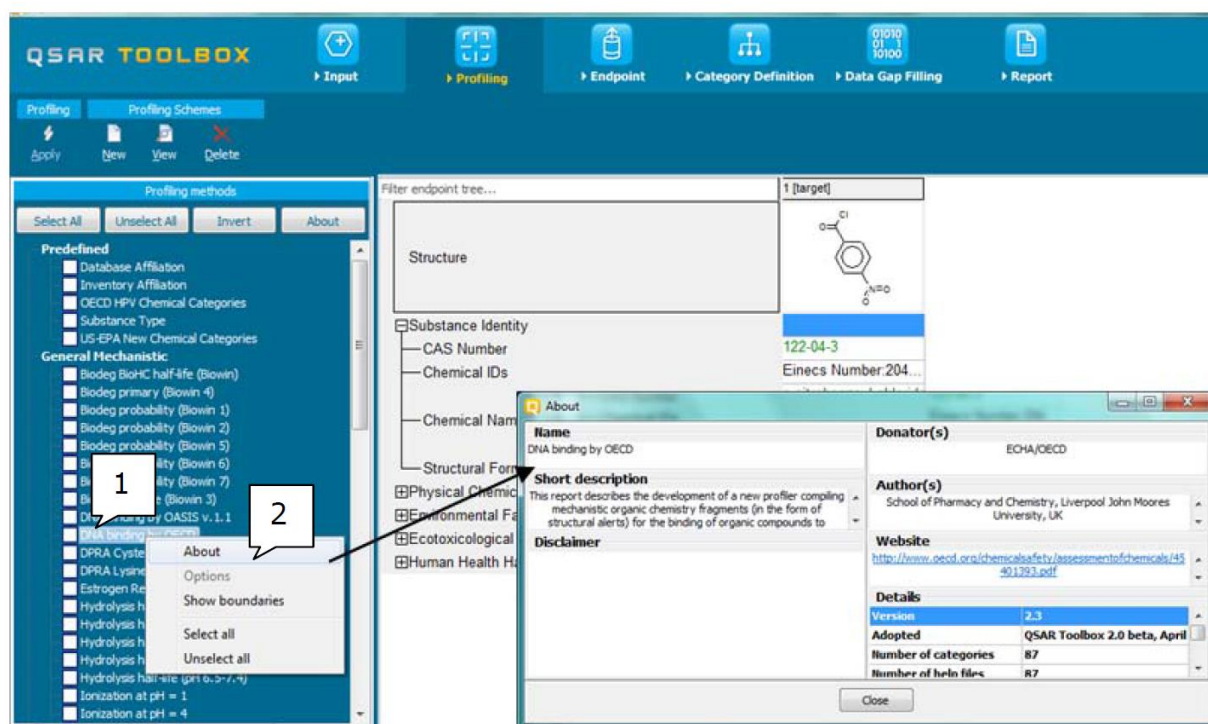
## スタートガイド

### 2 プロファイリング



#### 2.1 Profiling (プロファイリング) モジュールの目的

「Profiling (プロファイリング)」モジュールを使用すると、物質の構造又は物性情報等に基づいて情報を取得できます。QSAR Toolbox には現在、これまでに定義されたカテゴリー（米国環境保護庁で新規化学物質を評価するために定義されたカテゴリー（US-EPA New chemical categories）、OECD HPV プログラムで評価されたカテゴリーなど）への帰属、作用メカニズム又は作用機序、および実測又はシミュレーションから得られた代謝物を確認する「profilers (プロファイラー)」の広範なリストが含まれています。要約情報にアクセスするには、プロファイラーの名前 (1) を選択し、プロファイラーの名前を右クリックしてから **About** (2) を選択します。

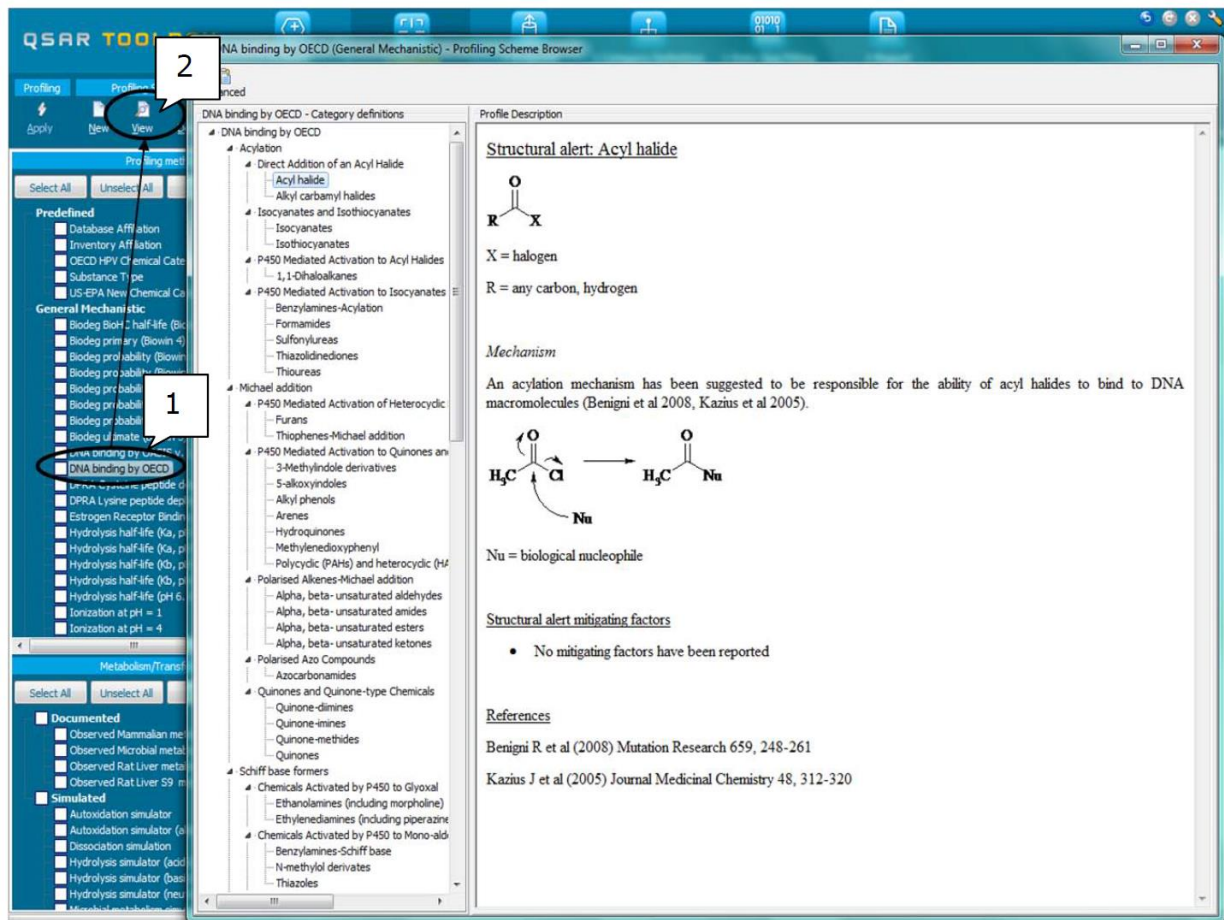


ほとんどのプロファイラーについては、プロファイラーの1つをハイライト表示させて (1)、**View** (表示) ボタンを押すと (2)、詳細な背景情報を取得できます。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



また、プロファイリングの結果によって、類似物質を検索する最適な方法も決まります（第4章を参照）。実際には、すべてのプロファイラーが規制当局による評価項目を網羅しているわけではありません。タンパク質結合性のようないくつかの一般的な機械論的なプロファイラーは、多くのエンドポイント（皮膚感作性、急性毒性、水生毒性）に適していますが、一部のプロファイラーは特定のエンドポイントに対するカテゴリ形成に限られています。第4章の表4-1に、規制に適したさまざまなエンドポイントに関するプロファイラーの選択とそれらの関連性を示します。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 2.2 例

4-nitrobenzoyl chloride (CAS 番号 122-04-3) の例を引き続き使用します。すべてのプロファイラー (1) をチェックした後で、**Apply** (適用) (2) ボタンを押すと、次のスクリーンショットに示すように、プロファイラーの結果がデータマトリックスに挿入されます。

The screenshot displays the QSAR Toolbox interface. The top navigation bar includes 'Input', 'Profiling', 'Endpoint', 'Category Definition', and 'Data Gap Filling'. The 'Profiling Schemes' panel is active, showing a list of methods under 'Predefined' and 'General Mechanistic' categories. A red circle labeled '1' highlights the 'Apply' button, and another red circle labeled '2' highlights the 'Apply' button in the top toolbar. The 'Structure' panel shows the chemical structure of 4-nitrobenzoyl chloride. The 'Filter endpoint tree...' panel shows a tree view of endpoints. The '1 [target]' panel displays the resulting data matrix for the target compound.

Endpoint	Value
Aquatic US-EPA ECOTOX	
Bacterial mutagenicity ISS...	
Genotoxicity OASIS	
Phys-chem EPISUITE	
AICS	
Canada DSL	
DSSTOX	
ECHA PR	
EINECS	
METI Japan	
REACH ECB	
TSCA	
US HPV Challenge Program	
Not categorized	
Discrete chemical	
Acid Chlorides	
Not calculated	
days - weeks	
Does NOT Biodegrade Fast	
Does NOT Biodegrade Fast	
Does NOT Biodegrade Fast	
Does NOT Biodegrade Fast	
Does NOT Biodegrade Fast	
Does NOT Biodegrade Fast	
weeks - months	
Radical	
Radical >> Radical mechan...	
Radical >> Radical mechan...	
SN1	
SN1 >> Nitrenium ion forma...	
SN1 >> Nitrenium ion forma...	
SN2	
SN2 >> Direct acylation inv...	
SN2 >> Direct acylation inv...	

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

さまざまなプロファイラーにより、当該化学物質がどのインベントリーに存在し、どのカテゴリに適合するかという具体的な結果がいくつか明らかになります。例えば、US-EPA New chemical categories カテゴリによると特定の化学カテゴリ（酸ハロゲン化物）には当該化学物質が該当しています。特定のプロファイリング結果（1）をダブルクリックすると、対象化学物質が特定の作用メカニズムに分類された根拠、および関連する化学反応に関する背景情報にアクセスできます。

The screenshot displays the QSAR Toolbox interface. On the left, the 'Profiling methods' sidebar is visible, with 'Predefined' and 'General Mechanistic' sections. The 'Predefined' section includes 'Database Affiliation', 'Inventory Affiliation', 'OECD HPV Chemical Categories', 'Substance Type', and 'US-EPA New Chemical Categories'. The 'General Mechanistic' section includes various biodegradation and toxicity parameters. The main window shows the 'Acid Chlorides' profile. The 'Metabolism' simulator is set to 'Do not apply metabolism'. The 'Profile Description' section contains the following text:

**Category: Acid Chlorides Environmental Toxicity**

**Definition:** This category includes carbonyl chlorides (R-C(=O)Cl) and sulfochlorides (R-S(=O)Cl) where R may be either aliphatic or aromatic. Toxicity is limited by the fact that this class of compounds hydrolyzes and also, probably, if the octanol/water partition coefficient (K<sub>ow</sub>) is above a log K<sub>ow</sub> value of 8. It has been assumed that these compounds need to be absorbed to be toxic, therefore, compounds with MW's > 1000 will probably be excluded in the future once this assumption is confirmed with toxicology information. However, toxicology information is needed to confirm this.

The 'Profile Comments' section lists several categories: 'Not all of the US-EPA New chemical categories have been coded. Below are listed these ones that currently are not:', 'Category: Acid Dyes and Anaphotonic Dyes', 'Category: Carbonic Dyes', 'Category: Polyanionic Polymer (& Monomers)', 'Category: Polycationic Polymers', and 'Category: Resorbable, Poorly soluble Particulates'. A callout box labeled '1' points to the 'Acid Chlorides' category in the 'Profile Comments' section.

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 3 エンドポイント



#### 3.1 Endpoint (エンドポイント) モジュールの目的

「Endpoint (エンドポイント)」モジュールでは、データベースから実験結果を取得できます。QSAR Toolbox Version 3.0 には、表 3-1 に概説する多数のデータベースが含まれています。

表 3-1: はじめからインストールされているデータベースと内容の説明

データベース	内容: 実験結果
Aquatic ECETOC	水生毒性
Aquatic Japan MoE	水生毒性
Aquatic OASIS	水生毒性
Aquatic US-EPA ECOTOX	水生毒性と生物濃縮
Bacterial mutagenicity ISSSTY	遺伝子突然変異、染色体異常
Bioaccumulation CANADA	水生生物の生物蓄積
Bioaccumulation fish CEFIC LRI	魚類の生物蓄積
Bioconcentration NITE	生物濃縮係数
Biodegradation in soil OASIS	土壌中の易生分解性
Biodegradation NITE	易生分解性
Biota-Sediment Accumulation Factor	生物相低湿蓄積係数 (BSAF)
Carcinogenic Potency Database (CPDB)	長期動物癌試験
Carcinogenicity & mutagenicity ISSCAN	齧歯動物に関する長期発癌性バイオアッセイ
Chemical Reactivity COLIPA	ペプチド反応性アッセイに基づいたシステインおよびリジンの減少に関するデータ



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

Dendritic cells COLIPA	2つのアッセイに関連するデータ： ヒト細胞株活性化試験 (h-CLAT) と Myeloid U937 皮膚感作性試験 (MUSST)
ECHA CHEM	ECHA CHEM データベースには、欧州で製造または輸入された化学物質に関する情報が含まれています。この情報は、REACH 規則の枠組みのもとで企業から欧州化学品庁 (ECHA) に提出された登録関係書類に由来しています。各化学物質に関して利用できる情報の量は、REACH で規定されている情報要件によって異なります。例えば、物質の生産量が多いほど、企業は多くの情報を提供する必要があります。
Estrogen Receptor Binding Affinity OASIS	エストロゲン受容体結合親和性。エストラジオール親和性と比較して、相対的な結合親和性として表されます。
Experimental pKa	pKa 値
Eye irritation ECETOC	ウサギの眼刺激性
GSH Experimental RC50	マイケル付加反応による非生物学的チオール反応性求電子剤への反応
Developmental toxicity ILSI	さまざまな範囲の胎児生存のエンドポイントにおける治療関連効果に関する用量反応データ
Repeated Dose Toxicity HESS	反復投与毒性
Hydrolysis rate constant OASIS	中性条件下での加水分解に関する実験データ
Cell Transformation Assay ISSCTA	4つの体外細胞形質転換アッセイに関するデータ： SHE (pH 6.7 と pH 7 以上)、BALB/c 3T3、C3H/10HT1/2、および Bhas 42 アッセイ
Keratinocyte gene expression Givaudan	EC1.5、EC2、および EC3 (ルシフェラーゼ誘導を 1.5 倍、2 倍、3 倍に増加させる濃度)
kM database Environment Canada	水生生物の体内代謝に関する生体内変換速度定数
Micronucleus ISSMIC	齧歯動物の体内小核突然変異誘発性試験
Micronucleus OASIS	齧歯動物の体内小核突然変異誘発性試験
MUNRO non-cancer EFSA	NOEL、LOEL データ
Genotoxicity OASIS	遺伝毒性の実験結果
Phys-chem EPISUITE	物理化学的性質

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

Rep Dose Tox Fraunhofer ITEM	反復投与毒性
Rodent Inhalation Toxicity Database	ラット吸入実験のデータ
Skin irritation	皮膚刺激性試験による一次皮膚刺激指数
Skin sensitization	皮膚および呼吸器感受性
Skin sensitization ECETOC	皮膚感受性
Terrestrial US-EPA ECOTOX	陸生毒性、哺乳動物毒性、および生物濃縮
Toxicity Japan MHLW	単回投与毒性試験と変異原性試験
ToxRefDB US-EPA	慢性毒性、発生毒性および生殖毒性試験
Yeast estrogen assay database University of Tennessee-Knoxville (USA)	17 $\beta$ -エストラジオールの相対的遺伝子発現

さまざまなタイプの実験データに基づいて、新しいデータベースの構成の QSAR Toolbox Version 3.0 が開発されました。このデータベースの構成は、あらかじめ定義されているエンドポイントツリーのノードの構成に沿っています。

データベースは、以下の 4 つの基本セクションに分類されます。

- 物理化学的性質
- 環境中運命および移送
- 生態毒性情報
- ヒト健康影響

QSAR Toolbox Version3.0 に実装されたすべてのデータベースのパッケージを図 1 に示します。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

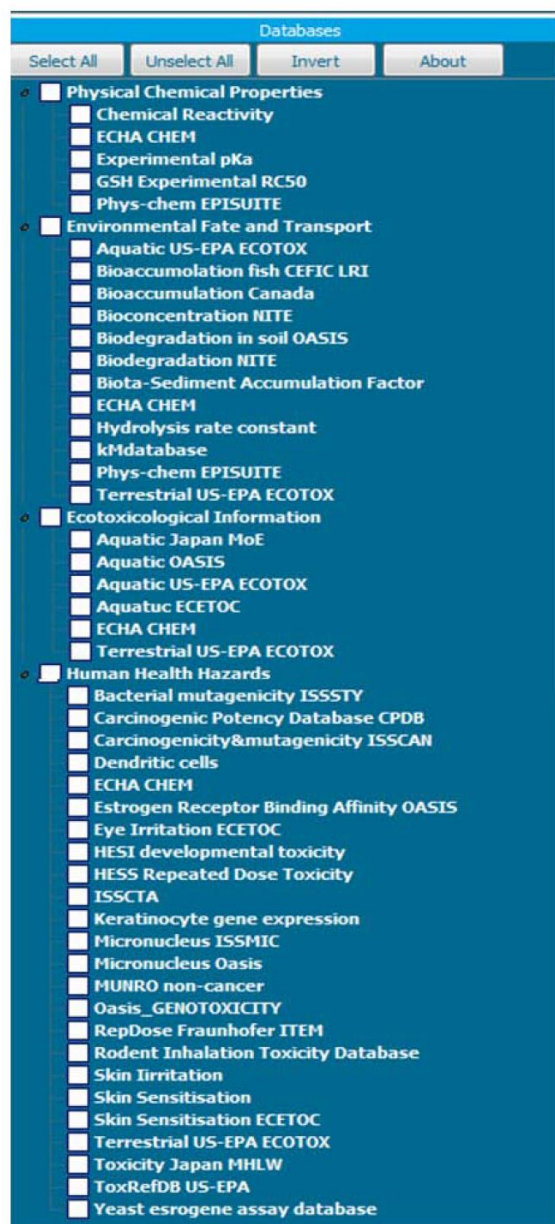
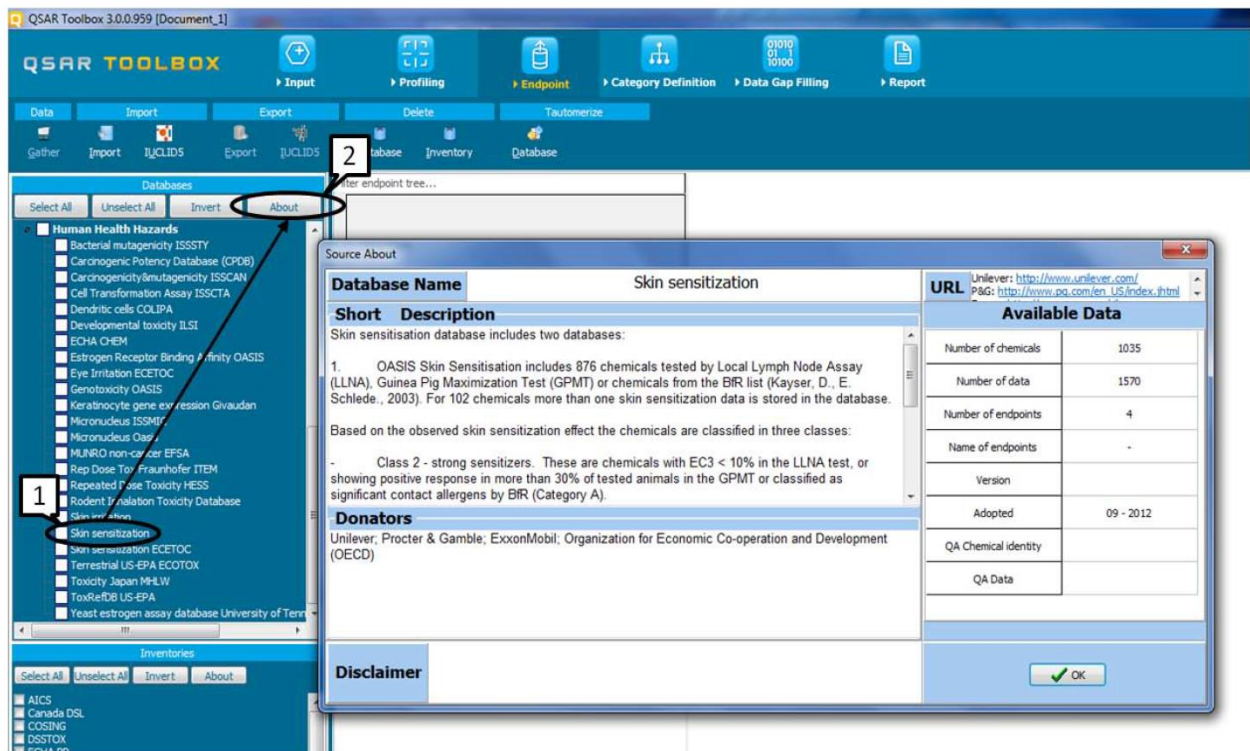


図 1

各データベースの背景情報を取得するには、データベースの名前を選択してから (1)、**About** ボタンをクリックします (2)。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



ユーザーは、データベースの名前の横にあるボックスをチェックすることによって、データを取得するデータベースを選択することができます。

対象化学物質に関して取得されたデータは、対象化学物質のデータマトリックスに挿入されます（下の例を参照）。ユーザーが対象化学物質の類似物質を検索した場合は、第4章で概説するように、選択したデータベースの結果が自動的に取得され、データマトリックスに追加されます。

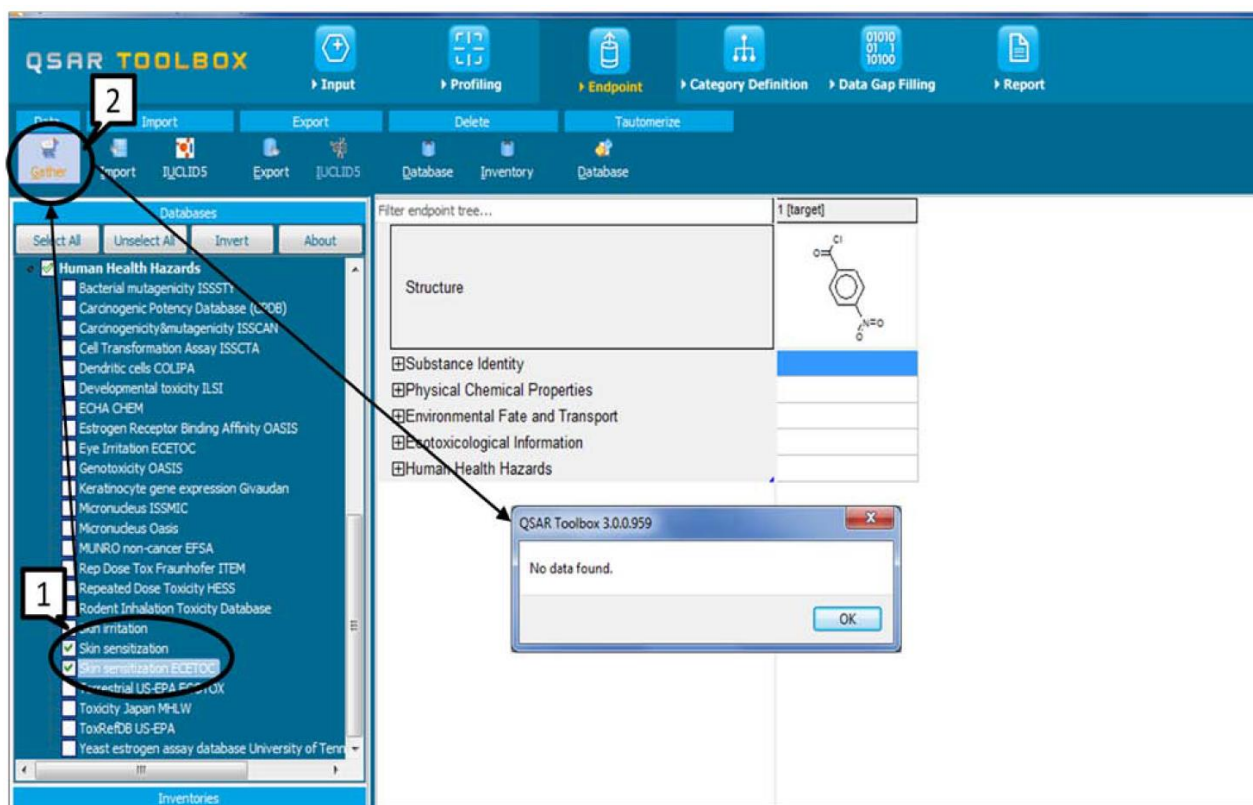
### 3.2 例

4-nitrobenzoyl chloride (CAS 番号 122-04-3) の例を引き続き使用します。ユーザーは、検索対象を感作性に関する実験結果に制限することが可能です。現在、2つのデータベース（Skin sensitisation ECETOC と Skin sensitisation）に感作性に関する実験結果が含まれています。そのため、これらのデータベース（1）のみを選択し、**Gather**（収集）ボタン（2）を押して検索を開始します。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

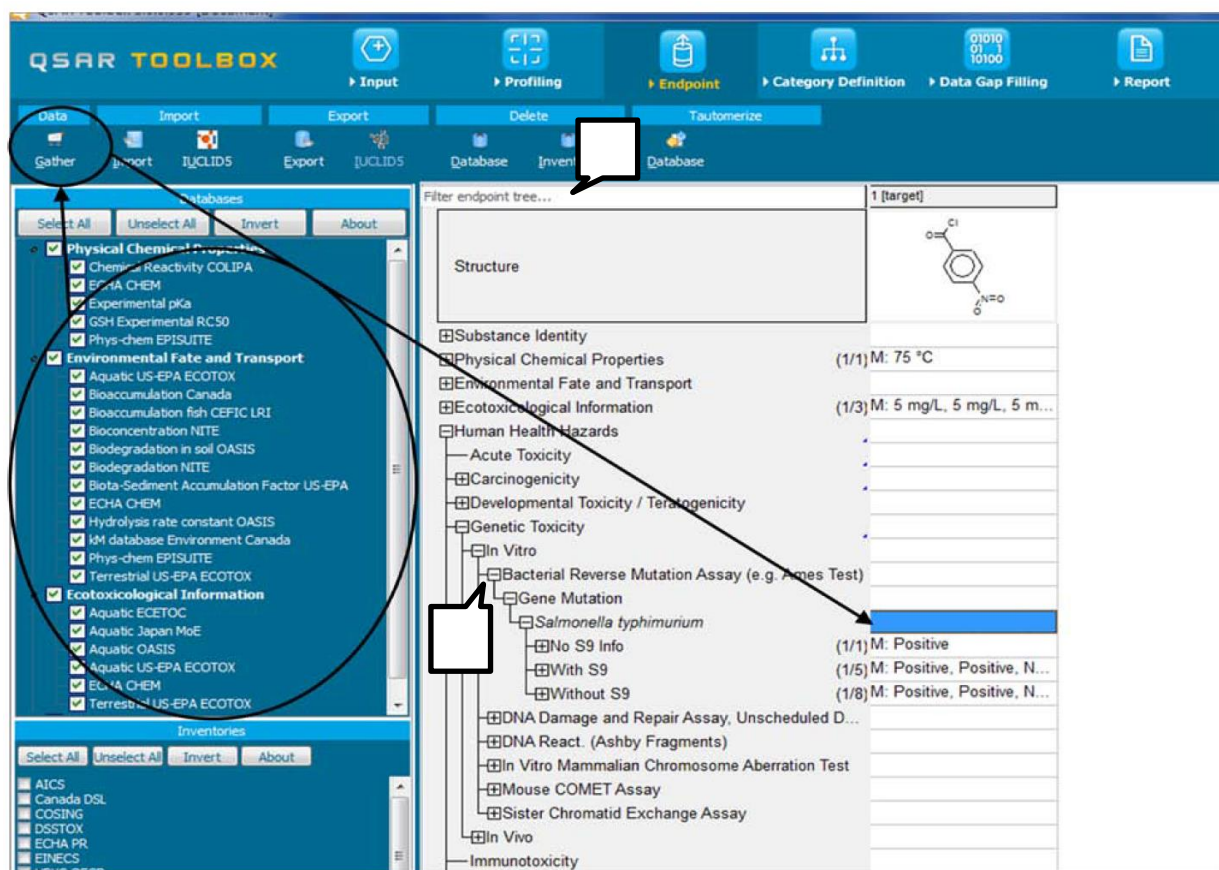


対象化学物質については、感作性に関する実験データが存在しないため、データは取得されません。

他のエンドポイントに関して実験データを入手できるか確認する場合は、実験結果が含まれている他のデータベースを選択して、検索を再開します。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



データツリーを移動するには、ツリーのノード（、(1)）をクリックして開閉します。この例では、Ames 変異原性試験の結果が入手されます。

左上隅にある「Filter endpoint tree（エンドポイントツリーのフィルタ）」オプション（2）を使用すれば、興味がある情報をすぐに検索できます。例えば、生物種の名前、期間、エンドポイントなどを入力し、選択されたデータを表示します。

データマトリックスのセルをダブルクリックすると、試験結果に関する追加情報を入手できます。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

The screenshot shows the QSAR Toolbox software interface. The top menu bar includes 'Input', 'Profiling', 'Endpoint', 'Category Definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. Below this is a toolbar with 'Data', 'Import', 'Export', 'Delete', and 'Tautomerize' buttons. The main window is divided into several panes. On the left, there is a 'Databases' pane with a tree view of various databases. In the center, there is a 'Structure' pane showing a chemical structure of a target molecule. On the right, there is a 'Data points' window with a table of data points. The table has columns for 'Endpoint', 'Value', 'Original value', 'Strain', 'Test organisms (species)', 'Reference source', 'Test type', 'Year', 'Type of method', 'Type of genotoxicity', and 'QA (CAS-2D)'. The first two rows of the table are highlighted in blue. An arrow points from the 'Data points' window to the 'Databases' pane, indicating a connection between the data and the source database.

#	Endpoint	Value	Original value	Strain	Test organisms (species)	Reference source	Test type	Year	Type of method	Type of genotoxicity	QA (CAS-2D)
1	Gene mutation	Positive (Gene mutation I)	Positive (Gene mutation I)	TA 100	Salmonella typhimurium	CCRIS database, Toxnet databases	Bacterial reverse mutation assay (e.g. Ames test)	02.5.2011	In Vitro	Gene mutation	High Quality
2	Gene mutation	Positive (Gene mutation I)	Positive (Gene mutation I)	TA 100	Salmonella typhimurium		Bacterial reverse mutation assay (e.g. Ames test)		In Vitro	Gene mutation	High Quality

The screenshot shows the 'Databases' pane in the QSAR Toolbox software. The 'Human Health Hazards' category is expanded, and the 'Skin sensitization ECETOC' database is selected, indicated by a checkmark and a red circle. Other databases listed include 'Bacterial mutagenicity ISSSTY', 'Carcinogenic Potency Database (CPDB)', 'Carcinogenicity&mutagenicity ISSCAN', 'Cell Transformation Assay ISSCTA', 'Dendritic cells COLIPA', 'Developmental toxicity ILSI', 'ECHA CHEM', 'Estrogen Receptor Binding Affinity OASIS', 'Eye Irritation ECETOC', 'Genotoxicity OASIS', 'Keratinocyte gene expression Givaudan', 'Micronucleus ISSMIC', 'Micronucleus Oasis', 'MUNRO non-cancer EFSA', 'Rep Dose Tox Fraunhofer ITEM', 'Repeated Dose Toxicity HESS', 'Rodent Inhalation Toxicity Database', 'Skin Irritation', 'Terrestrial US-EPA ECOTOX', 'Toxicity Japan MHLW', 'ToxRefDB US-EPA', and 'Yeast estrogen assay database University of Tenn'.

次のモジュールに進む前に、次の章で概説する結果を再現するために、データベースの選択を感作性試験結果の含まれているデータベースにリセットすることをお勧めします。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 4 カテゴリ一定義



#### 4.1 Category definition (カテゴリ一定義) モジュールの目的

「Category definition (カテゴリ一定義)」モジュールでは、さまざまな「類似性」(特異的な作用メカニズム又は作用機構、若しくは構造類似性など)の基準に従って化学物質をグループに分類できます。そのため、グループ内ではデータギャップをリードアクロスやトレンドアナリシスで補完できます。例えば、大きなインベントリー内では、水生毒性の作用機序に従って化学物質を分類できます。あるいは、特異的なタンパク質結合メカニズムが同定された対象化学物質から、同じ作用メカニズムを持ち、実験結果が入手できる類似物質を見つけられます。一部の分類法に関する概要情報は表 4-1 を参照してください。

表 4-1 : 分類法に関する概要情報

分類法	背景情報の概要
<b>一般的な機械論的分類法</b>	
DNA Binding by OECD	この分類法には、DNA 結合に関するカテゴリーマたは化学的手法が含まれています。この方法は特に遺伝毒性のエンドポイントに適しています。
DNA Binding by OASIS V.1.1	この分類法には、DNA 結合に関するカテゴリーマたは化学的手法が含まれています。
DPRA Cysteine peptide depletion	このプロファイルは、皮膚感作性の有害性発現経路 (adverse outcome pathway : AOP) の実装と関連して作成されています。ペプチド結合性試験 (DPRA) から得られたデータに基づいて開発されたものです。DPRA はタンパク質と反応する化学物質の性能を評価する反応性アッセイです。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

DPPRA Lysine peptide depletion	このプロファイルは、皮膚感作性の有害性発現経路（AOP）の実装と関連して作成されています。ペプチド結合性試験（DPPRA）から得られたデータに基づいて開発されたものです。DPPRA はタンパク質と反応する化学物質の性能を評価する反応性アッセイです。
Estrogen Receptor Binding	この分類法には、エストロゲン受容体（ER）結合の基本的なカテゴリーが含まれています。この方法は、魚類および哺乳動物の生殖毒性エンドポイントに適しています。
Protein binding by OASIS v.1.1	この分類法には、タンパク質結合に関するカテゴリーまたは化学反応機構が含まれています。
Superfragment	この分類法では、電子結合された最大の原子団を同定します。この方法は溶媒和挙動の異なる化学物質を同定するのに適しているため、バイオアベイラビリティの異常値を確認するのに使用できます。
Biodeg probability from 1 to 7(Biowin)	これらは化学物質の生物分解性に関する EPISUIT プログラムから抽出されたモデルです。
Hydrolysis half life (Ka) at pH7 and pH8	これらは HYDROWIN に基づいたプロファイラーで、全酸触媒加水分解速度定数を使用して加水分解の半減期を評価します。酸触媒加水分解速度定数による半減期は pH 7 と pH 8 で計算します。
Hydrolysis half life (Kb) at pH7 and pH8	これらは HYDROWIN に基づいたプロファイラーで、全酸触媒加水分解速度定数を使用して加水分解の半減期を評価します。酸触媒加水分解速度定数による半減期は pH 7 と pH 8 で計算します。
Ionization at pH 1, 4, 7.4, 9	これらのプロファイラーでは、異なる pH=1、4、7.4、および 9 でイオン化された分子種の分画濃度（イオン化、%）を計算します。
<b>エンドポイント固有の分類法</b>	
Acute Aquatic Toxicity MOA by OASIS	この分類法では、1997 年より前にファットヘッドミノールで試験された化学物質に基づいて、急性水生毒性（挙動）作用メカニズムによって化学物質を分類します。 この方法は特に急性水生毒性エンドポイントに適しています。 この方法ではファットヘッドミノールからの作用メカニズムのみが記述されるため、急性水生毒性に関連する他の分類法と組み合わせての使用が最適です。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

Aquatic Toxicity Classification by ECOSAR	ECOSAR は化学物質クラスを同定するための分類法です。特に水性毒性エンドポイントに適しています。この方法は最も強力な機械論的分類法であるため、多くの場合選択される方法です。
Acute Aquatic toxicity Classification by Verhaar	この方法は、1992 年までの急性魚類毒性に関する経験に基づく反応性による歴史的な分類法です。この方法は特に急性水生毒性エンドポイントに適しています。この方法は広範な反応性クラス（不活性な、活性のある、反応性の高い、特異的に作用する化学物質）のみを記述しているため、急性水生毒性に関連する他の分類法と組み合わせての使用が最適です。
Bioaccumulation – metabolism alerts	これら 2 つの分類法は、米国環境保護庁向けに開発された生体内蓄積に関する BCFBAF モデルで使用される構造アラートに基づいています。
Bioaccumulation – metabolism half life	
Biodegradation Fragments (BIOWIN MITI)	この分類法は、易生分解性に関する構造アラートに基づいています。
Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS	これは 55 の構造アラート (SA) のリストに基づいて、発癌性を評価するフローチャートとして機能します。そのうち、35 は Toxtree モジュールから派生したもので、20 は新たに導出されたものです。新しい SA のほとんどは非遺伝毒性発癌性に関するものですが、初期リストの SA は主に遺伝毒性発癌性がコード化されたものです。発癌性に関する SA は、化学物質の発癌活性に関連することが知られている分子官能基または部分構造です。分子構造に組み込まれている SA が 1 つ以上認識されると、化学物質に潜在的な発癌性のフラグが設定されます。
DNA alerts for AMES, MN and CA by OASIS v.1.1	この分類法には、DNA 結合のカテゴリーまたは化学的手法が含まれています。この方法は特に遺伝毒性エンドポイントに適しています。
Eye irritation/corrosion exclusion rules by BfR	この分類法は、眼刺激性および浸食に適した物理化学的排除基準に基づいています。
Eye irritation/corrosion inclusion rules by BfR	この分類法は、眼刺激性または浸食に関する構造アラートに基づいています。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

<p>in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS</p>	<p>このプロファイラーは、Toxtree ソフトウェアの Mutagenicity/Carcinogenicity (変異誘発性/発癌性) モジュールに基づいています。これは 30 の構造アラート (SA) のリストに基づいて、<i>in vitro</i> (Ames 試験) 変異原性を評価する決定木として機能します。変異原性に関する SA は、化学物質の変異原性活性に関連することが知られている分子官能基または部分構造です。分子構造に組み込まれている SA が 1 つ以上認識されると、化学物質に潜在的な変異誘発性のフラグが設定されます。</p>
<p>in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS</p>	<p>このプロファイラーは、Toxtree ソフトウェアの ToxMic ルールベースに基づいています。このルールベースは、潜在的な生体内変異誘発物質の予備スクリーニングに関する 35 の構造アラート (SA) のリストを提供します。</p>
<p>Keratinocyte gene expression</p>	<p>このプロファイラーは皮膚感作性の有害性発現経路 (AOP) の実装と関連して作成されています。これは KeratinoSens アッセイから得られたデータに基づいて開発されたものであり、このアッセイは不死化ヒトケラチン細胞に安定的に導入されたヒト AKR1C2 遺伝子の ARE の単一のコピーに制御されるルシフェラーゼレポーター遺伝子が化学物質によって発現する可能性を検査します。</p>
<p>Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS v1.1</p>	<p>この分類法には、タンパク質結合のカテゴリまたは化学反応機構が含まれています。この方法は特に皮膚および呼吸器感作と急性水生毒性に適していますが、染色体毒性にも適しています。</p>
<p>Oncologic Primary Classification</p>	<p>この分類法は、潜在性発癌物質に関する化学的分類の構造基準に基づいています。</p>
<p>Skin irritation/corrosion exclusion rules by BfR</p>	<p>この分類法は、皮膚刺激性および浸食に適した物理化学的排除基準に基づいています。</p>
<p>Skin irritation/corrosion inclusion rules by BfR</p>	<p>この分類法は、皮膚刺激性または浸食に関する構造アラートに基づいています。</p>
<p>経験的分類法</p>	
<p>Chemical elements</p>	<p>このプロファイラーには、18 グループに編成された周期表の化学元素がすべて含まれています。</p>
<p>Organic functional groups</p>	<p>有機官能基 (OFG) システムは、大規模データベースから有機化合物のさまざまな機能および特性構造フラグメントの一部の分類および体系化を導入し、構造的に類似した化学物質を同定するために設計されています。</p>

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

Organic functional groups (nested)	OFG と同じ官能基が含まれている OFG (入れ子)。その違いは、OFG (一般) では対象化学物質に含まれる官能基がすべて表示されますが、OFG (入れ子) では大きい官能基の一部でしかない官能基は表示されません。そのため、OFG (入れ子) システムの「重複」基が実際には新しい官能基を形成します。
Tautomers unstable	Unstable tautomer (不安定な互変異性体) プロファイラーは、水相および気相の互変異性体構造に関する有効データおよび理論計算に基づいて開発されています。不安定な互変異性体構造は、個別カテゴリーとして表示されます。



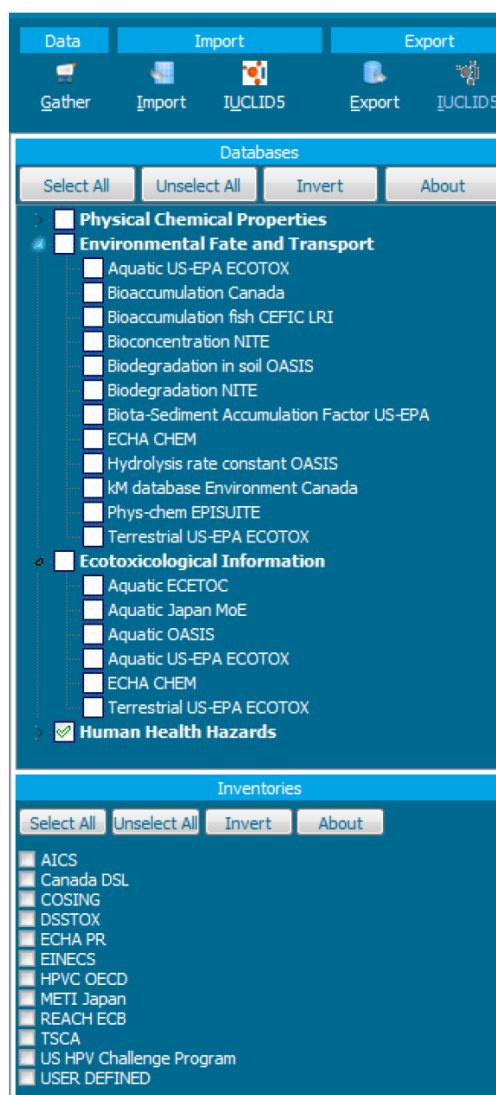
対象化学物質の類似物質を検索する場合は、プロファイリングの結果 (第 2 章を参照) によって最適な方法が決定されます。以下のことをお勧めします。

- 対象化学物質に関する特定の作用メカニズム又は作用機序が同定され、調査対象のエンドポイントに適している場合は、同じ作用メカニズム又は作用機序の化学物質を検索することをお勧めします。検索結果を絞り込むには、構造的に最も異なる化学物質を除外します。
- 対象化学物質に関する特定の作用メカニズム又は作用機序が同定されておらず、調査対象のエンドポイントに適していない場合は、対象化学物質に構造的に類似した化学物質を検索することをお勧めします。検索結果を絞り込むには、特定の作用メカニズム又は作用機序の化学物質を除外します。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



類似物質の検索は、選択した **Databases**（データベース）に表示されている化学物質または **Inventories**（インベントリー）に表示されているインベントリーで実行されます。例えば、「Skin sensitisation ECETOC」および「Skin sensitisation」データベースのみを選択すると、これらのデータベースで皮膚感作性に関する実験データが利用できる化学物質のみに対して類似物質検索が実行されます。

同様に、検索を化学物質インベントリーに拡大することもできます。例えば、「Carcinogenicity & mutagenicity ISSCAN」および「Genotoxicity OASIS」データベースと「Canada DSL」インベントリーを選択すると、QSAR Toolbox はこれらの2つのデータベースとこのインベントリーで類似物質を検索します。



カテゴリ定義を適用するデータベースおよび/またはインベントリーを選択する場合は、以下のことをお勧めします。

- 特定のエンドポイントの実験データをもつ類似物質だけを見たい場合は、それらのエンドポイントに関する結果が含まれているデータベースのみを選択してください。インベントリーは選択しないでください。
- 実験結果なしの類似物質も見たい場合は、対象化学物質の場合と同様にデータギャップ補完ができるため、適切なインベントリーも選択してください。



インベントリーには 5,000~100,000 の物質が含まれています。インベントリーを1つ検索範囲に追加すると、演算時間が長くなります。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 4.2 例

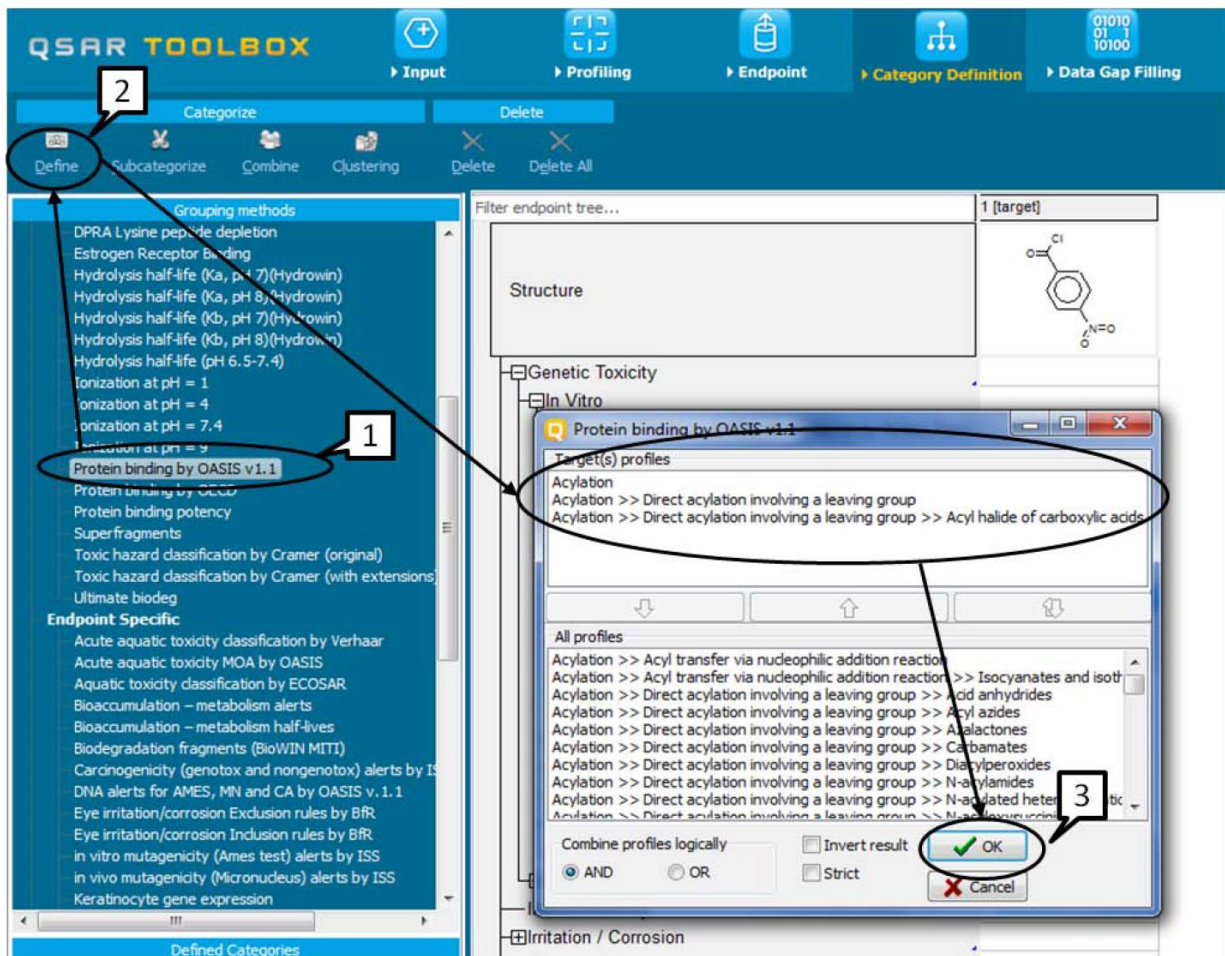
4-nitrobenzoyl chloride (CAS 番号 122-04-3) の例を引き続き使用します。目的は、リードアクリルでデータギャップ補完をするために、感作性に関する実験結果がある類似物質を見つけることです。

前述のとおり、プロファイリング結果によって類似物質を検索する最適な方法が決まります。皮膚感作性にとって最も有益なプロファイラーは「protein binding (タンパク質結合)」です。プロファイリング結果 (第 2 章を参照) から、対象化学物質は特定の作用メカニズム (カルボン酸のハロゲン化アシルへの求核置換) によってタンパク質に結合できることが明らかになりました。そのため、次のステップとして、同じ作用メカニズムでタンパク質に結合でき、感作性に関する実験結果が利用できる化学物質を検索することが最適です。3.2 節に示すように、適切なデータベースである「Skin sensitisation ECETOC」と「Skin sensitisation」を選択します。

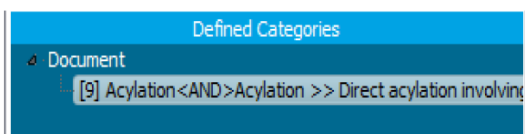
続いて、次のページで概説するように、適切な分類法「Protein binding by OASIS」(1) を選択し、**Define** (定義) ボタン (2) を押します。ポップアップウィンドウで検索するカテゴリーを選択するよう要求されるので、**OK** (3) を押します。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



次に QSAR Toolbox で、対象化合物と同じタンパク質結合メカニズムがあり、以前選択したデータベースでデータを手取りできる化学物質を取得します。この例では、9つの構造（対象化学物質を含む）が取得されます。



「Defined Categories（定義済みカテゴリー）」ウィンドウに、カテゴリーの名前が表示され、カテゴリーに属する物質の数も表示されます。

QSAR Toolbox から、取得するエンドポイントを選択するよう自動的に要求されます。特定のエンドポイント（この場合は皮膚感作性）を選択できますし、デフォルトではすべてのエンドポイントのデータを取得することが選択されています（下記を参照）。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

この例では、1つのエンドポイントのみに関する情報が含まれているデータベースだけが選択されているため、どちらのオプションでも同じ結果が得られます。

類似物質に関する実験結果がデータマトリックスに挿入されます。結果の背景情報を取得するには、データマトリックスで対応するセルをダブルクリックします。

#	Endpoint	Value	Original value	Organ	Reference source	Institution and country	Year
1	EC3	Positive (Skin sensitisation II (ECETOC))	Strongly positive (Skin sensitisation I (Oasis))	Skin	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 48: 225-239	LMC,BUL	2007

次に、「Filling data gap（データギャップ補完）」モジュールに進むことができます。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 5 データギャップ補完



#### 5.1 Filling data gap（データギャップ補完）モジュールの目的

「Filling Data Gap（データギャップ補完）」モジュールの目的は、3種類のデータギャップ補完ツールにアクセスすることです。

- Read-across（リードアクロス）
- Trend analysis（トレンドアナリシス）
- (Q)SAR models（(Q)SAR モデル）

リードアクロスとトレンドアナリシスでは、データマトリックスで入手可能な結果を使用してデータギャップを補完します。「(Q)SAR models（(Q)SAR モデル）」では、QSAR Toolbox に統合された外部(Q)SAR モデルのライブラリーにアクセスします。状況に応じ、以下の考慮事項を検討して、最適なデータギャップメカニズムを選択してください。

- リードアクロスは、結果の種類が限定されている（陽性、陰性、判定不能など）、皮膚感作性や変異原性などの「定性的な」エンドポイントに適したデータギャップ補完法です。また、実験結果を有する類似物質が少数しか確認されない場合は、「定量的エンドポイント」（魚類の 96h-LC50 など）のリードアクロスをお勧めします。
- 実験結果を持つ多数の類似物質が確認される場合は、トレンドアナリシスが「定量的エンドポイント」（魚類の 96h-LC50 など）に適したデータギャップ補完法になります。
- 対象化学物質の適切な類似物質が見つからない場合は、「(Q)SAR モデル」を使用して、データギャップ補完を行うことができます。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 5.2 例

特定の作用メカニズム又は作用機序に従って類似物質の検索を実行した場合は、対象および類似化学物質は同一の関連する作用メカニズムおよび作用機構を持ちます。4-nitrobenzoyl chloride (CAS 番号 122-04-3) を例にワークフローの説明を以下に続けます。

前に示したように、QSAR Toolbox によって、対象化学物質と同じタンパク質結合メカニズムがあり、実験結果を利用できる 8 つの化学物質がさらに確認されました。感作は「定性的な」エンドポイントであるため、データギャップをリードアクロスで補完できます。

補完するデータギャップに対応するデータマトリックスのセルをハイライト表示させ、データギャップ補完方法 (1) を選択し、**Apply** (適用) (2) をクリックします。

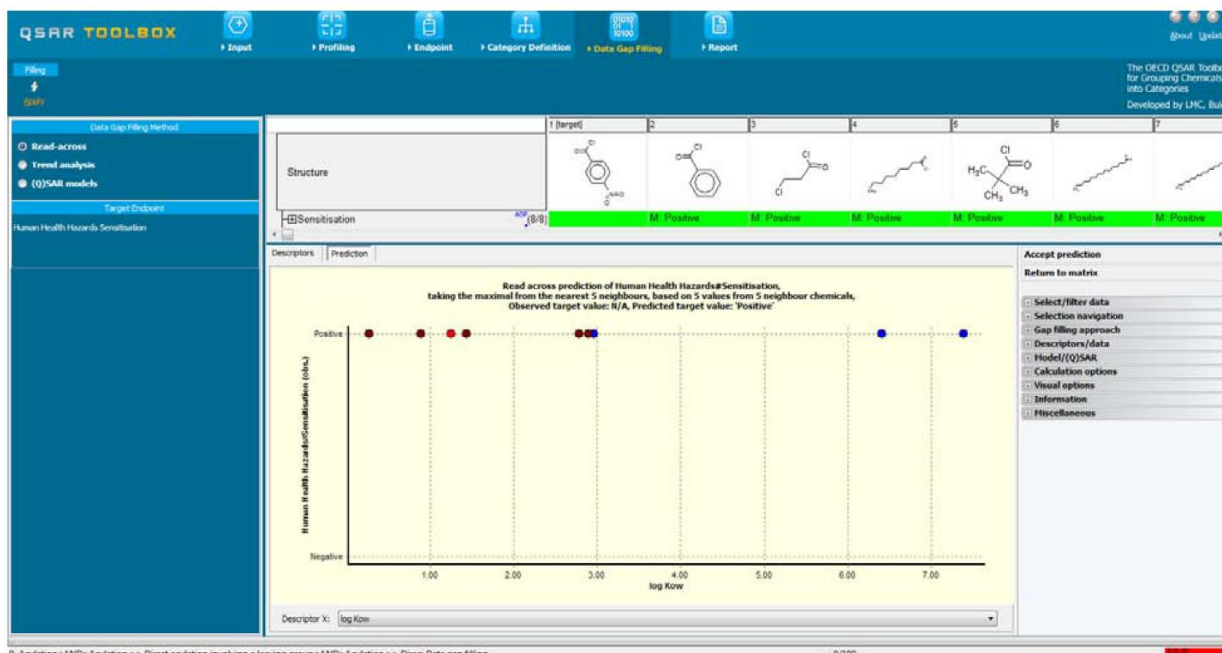
「Possible data inconsistency (考えられるデータ不整合)」ウィンドウが表示され、使用可能なスケールがすべて表示されます。情報の少ないスケールの場合は、**Skin sensitisation II (ECETOC)** (皮膚感作性 II (ECETOC)) を使用してリードアクロスを実行することをお勧めします。OK ボタンをクリックして (3)、**Skin sensitisation ECETOC** スケールを確定します。

1 [target]	2	3	4
122-04-3	98-88-4	625-36-5	764-85-2
Einecs Number:204...	Einecs Number:202...	Einecs Number:210...	Einecs Number:212...
	benzoyl chloride	propanoyl chloride, ... 3-chloropropionyl c...	nonanoyl chloride
	<i>ting gap filling ...</i>	propionyl chloride, ... 3-chloropropanoyl c...	
	O=C(Cl)c1ccccc1	O=C(Cl)CCCl	CCCCCCCC(=O)Cl

その結果、グラフが描画されたデータギャップ補完ウィンドウが表示されます。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



❗ データギャップ補完手法のいずれかを適用する前に、関心のあるエンドポイントと対象物質を参照するデータマトリックスのセルを選択します。

結果のグラフには、記述子（X 軸）に従ってすべての類似物質に関する既存の実験結果（Y 軸）がプロットされます。デフォルトの記述子は log Kow（分配係数）です。グラフの濃い赤のドットは類似物質の使用可能な実験結果を示し、リードアクロスで利用されます。グラフの青のドットは類似物質の使用可能な実験結果を示し、リードアクロスでは利用されません。これらは X 軸記述子の上で、対象化学物質から離れているためです。赤のドットは、類似物質からのリードアクロスに基づいた対象化学物質の推定結果を示します。

この例では、類似物質に関する結果はすべて陽性です。そのため、対象化学物質の感作性も同様に予測されます。デフォルトでは、QSAR Toolbox によって 5 つの「直近」類似物質（X 軸記述子で定義）の結果の平均から、対象化学物質の結果が推定されます。

つぎに、アナログアプローチの機械論的頑健性を確認することができます。前述のとおり、特定の作用メカニズム又は作用機序に従って類似物質の確認を実行した場合は、対象化学物質と類似物質は同一の関連する作用機構および作用メカニズムを持ちます。それにもかかわらず、類似物質は分子の他の官能基による他の作用機構および作用メカニズムを持つこともあります。

これを確認するには、**Select / Filter Data**（データの選択/フィルタ）メニューを開き、

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

**Subcategorize** (下位分類) (1) をクリックして、**Protein Binding by OASIS v.1.1** (2) を選択し、確認済み類似物質を再プロファイリングします。次に、類似物質の特性を対象化学物質の特性 (3) と比較します。下図に示すように、対象と異なるタンパク質結合メカニズムを持つ類似物質が1つあります (4)。

類似でない化学物質を除外するには、**Remove** (削除) ボタン (5) をクリックします。

The screenshot displays the 'Subcategorization' window in QSAR Toolbox. On the left, a list of grouping methods is shown, with 'Protein binding by OASIS v.1.1' highlighted by callout 2. The central panel shows the 'Target' section with 'Acylation >> Direct acylation inv' selected by callout 3, and the 'Analogues' section listing several similar substances, with one having a different mechanism highlighted by callout 4. On the right, the 'Accept prediction' panel has 'Subcategorize' selected by callout 1. At the bottom, the 'Remove' button is highlighted by callout 5.

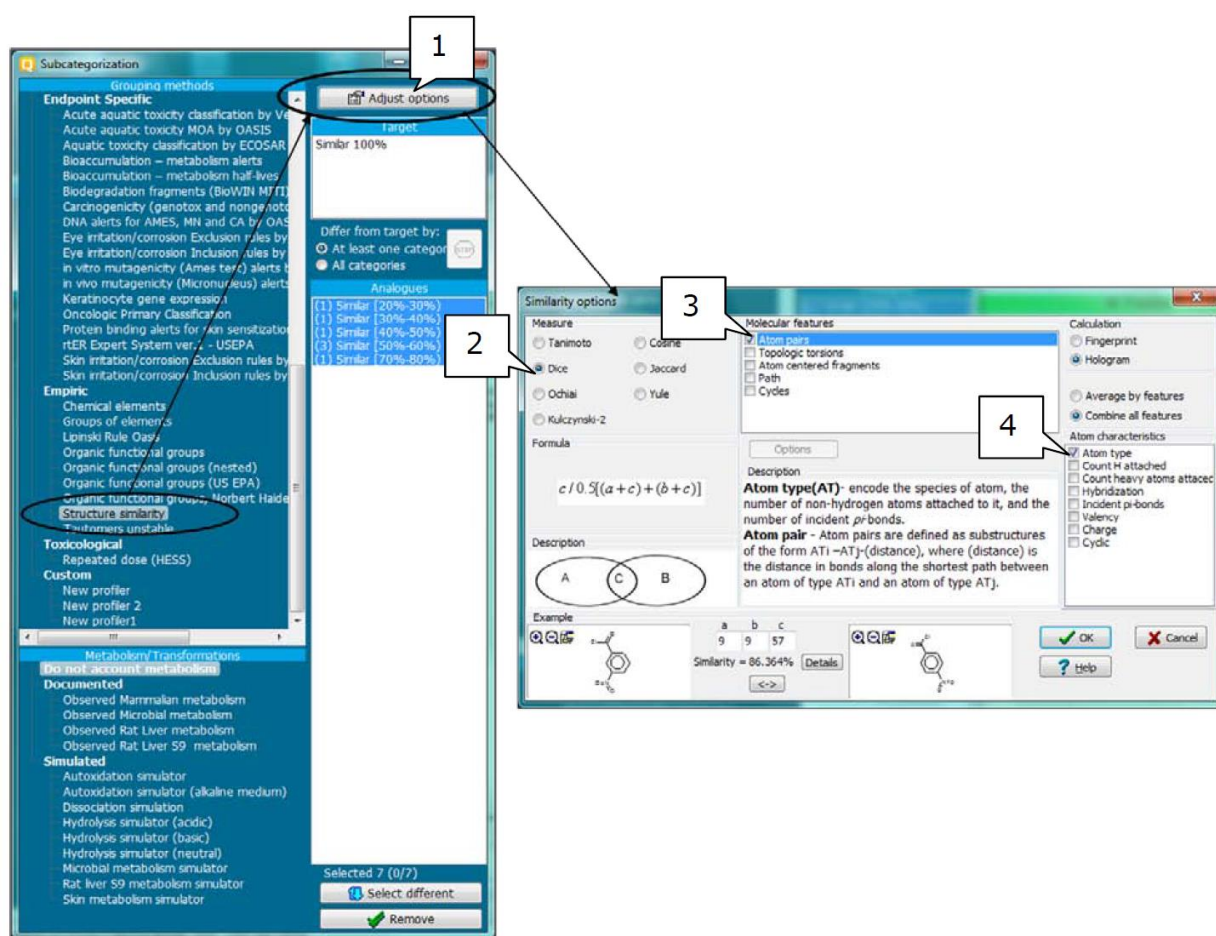
また、類似物質のリストで対象化学物質との構造類似性が最も低い化学物質を特定し、該当する場合は類似物質のリストから削除できます。

ユーザーは、Similarity Option (類似性オプション) を調整 (1) で、**Dice** (ダイス) 法 (2)、Molecular features (分子構造) から **Atom pairs** (原子対) (3)、Atom characteristics (原子特性) から **Atom type** (原子タイプ) (4) を指定できます。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

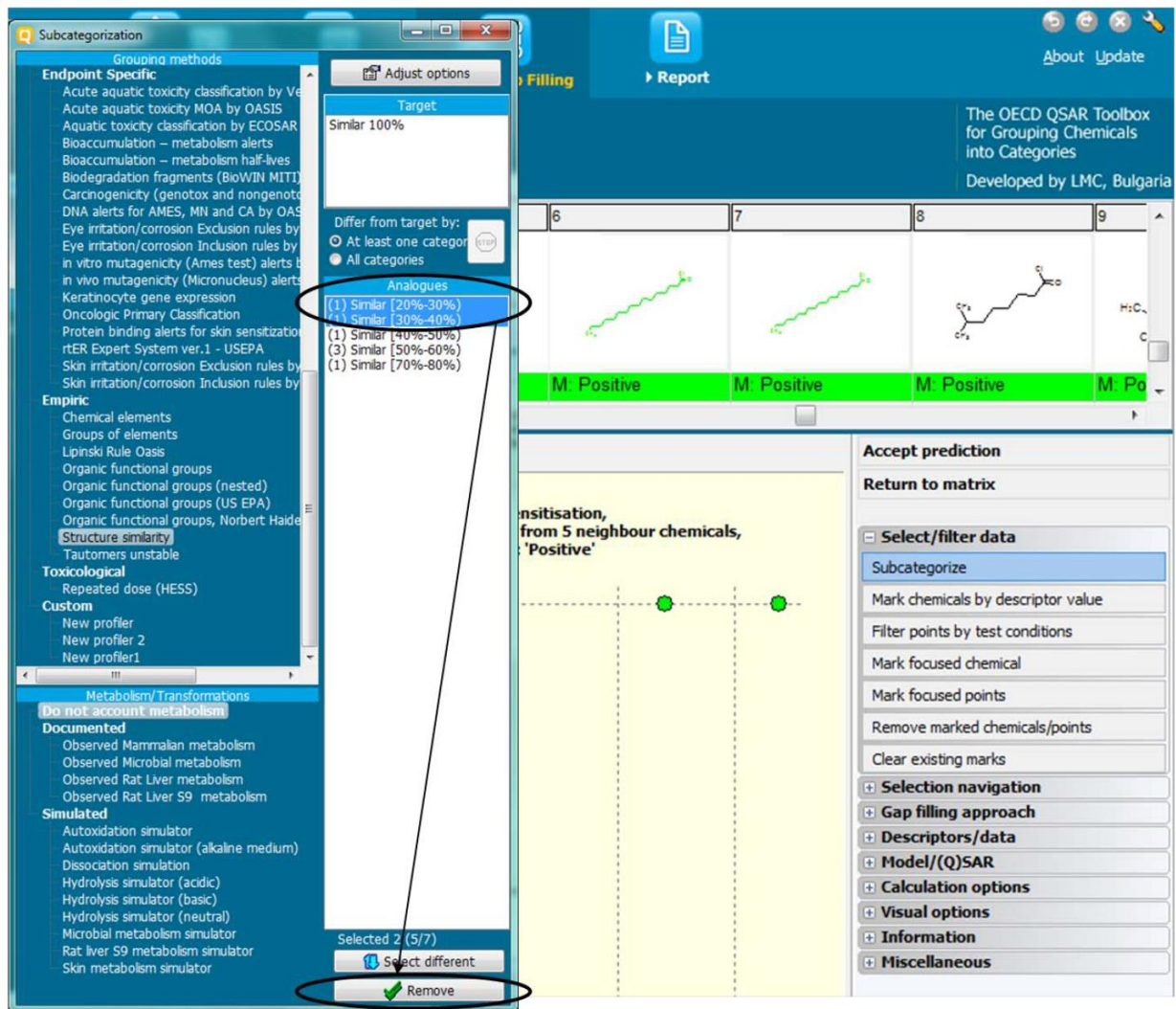
## スタートガイド



この例では、対象化合物との構造類似性が非常に高い化学物質が1つだけあります。ユーザーは、リードアクロスにこの類似物質のみを利用するかどうか、または他の類似物質も利用するかを選択できます。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド



アナログアプローチが、作用メカニズム又は作用機序および構造的類似性の観点から十分な頑健性があると判断した場合は、**Accept prediction**（予測の承認）をクリックし **OK** をクリックして予測を承認できます。これによって、結果がデータマトリックスに挿入されます。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

The screenshot shows the QSAR Toolbox software interface. The top menu bar includes 'Input', 'Profiling', 'Endpoint', 'Category Definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. The left sidebar shows 'Data Gap Filling Method' with options for 'Read-across', 'Trend analysis', and '(Q)SAR models'. The main window displays a data matrix with columns for chemical structures and predicted values. A tooltip 'Information' is shown over the matrix, stating 'The current prediction was accepted'. A right-hand sidebar contains various tool options like 'Select/filter data', 'Subcategorize', and 'Mark chemicals by descriptor value'.

！ データマトリックスに表示された結果値の計算方法は、最初の大文字で示されます。「M」は「measured (測定)」、「R」は「read-across (リードアクロス)」、「T」は「trend analysis (トレンドアナリシス)」、「Q」は「QSAR model (QSAR モデル)」を意味します。

**Return to Matrix** (データマトリックスに戻る) をクリックすると、リードアクロスを終了して、ワークフローを進めることができます。

！ 予測を IUCLID 5 にエクスポートするには、マウスを対象化学物質の列に合わせて右ボタンをクリックします。出てきたウィザードは、さまざまな段階を踏んで案内してくれます。これには、「エクスポートする予測値の選択」、「物質、カテゴリー、予測および妥当性に関する情報などのレポート情報の編集」、「OECD 統一テンプレートの選択」、「信頼性のようなエンドポイントの試験記録情報の記入」、「結果の解釈」などの段階があり、最後に xml (\*.i5z) ファイルでエクスポートするか、WebServices を使って直接エクスポートするかを選択します。

# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### 6 レポート

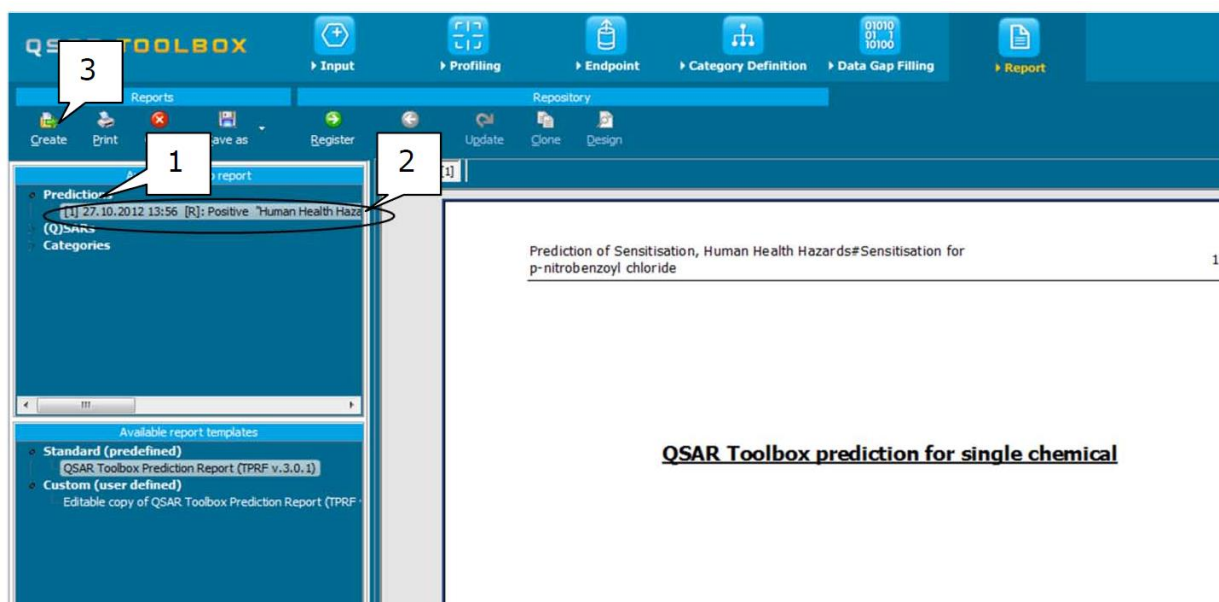


#### 6.1 Report (レポート) モジュールの目的

「Report (レポート)」モジュールを使用すると、QSAR Toolbox で実行した予測に関するレポートを作成できます。QSAR Toolbox には既定のレポートテンプレートと、独自のユーザー定義テンプレートを定義できるテンプレートエディターが含まれています。

#### 6.2 例

4-nitrobenzoyl chloride の皮膚感作に関する予測レポートを生成するには、**Available data to report** (レポートに使用可能なデータ) ウィンドウで **Predictions** (予測) (1) をダブルクリックして開き、特定の予測 (2) を選択してから、**Create** (作成) ボタン (3) をクリックします。



# QSAR Toolbox ユーザーマニュアル

## スタートガイド

### OECD

2, rue André Pascal  
75775 Paris Cedex 16  
France

電話 : +33 1 45 24 82 00

FAX : +33 1 45 24 85 00

[ehscont@oecd.org](mailto:ehscont@oecd.org)

<http://echa.europa.eu>