

グルーピングの概要

(独)製品評価技術基盤機構
化学物質管理センター
安全審査課

当機構のQSAR業務

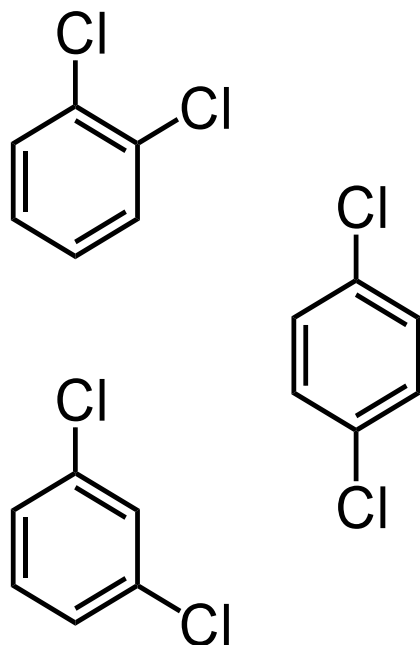
- 化学物質審査規制法の運用における分解性・蓄積性評価への対応
- 有害性評価支援システム統合プラットフォームの運用
- OECD QSAR関連活動の参画(事務局へ職員を派遣)
- 上記内容に関する事業者の支援

グルーピング

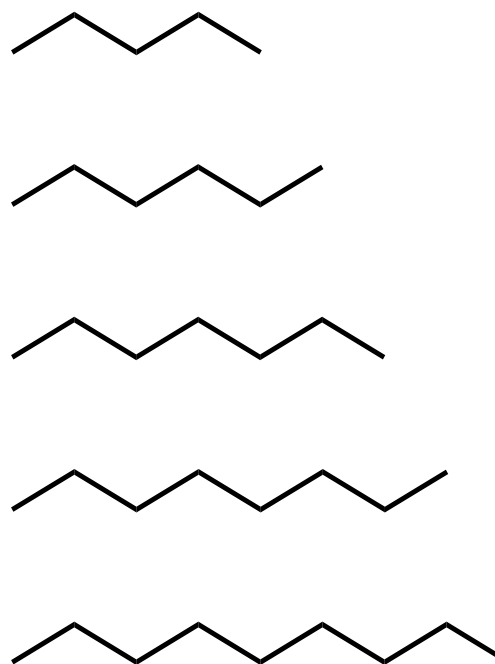
- 化学構造が類似する物質をグループとして評価(有害性等)すること
- エキスパートによるケース・バイ・ケースの評価
- 評価作業の効率化、データギャップ補完、戦略的な試験実施計画、個々のデータの信頼の確保が可能になる
- データギャップ補完の有力な方法として化学品規制での利用が国際的に推進されている
- カテゴリーアプローチ、リードアクロス、類推などと称される

グルーピングの例①

位置異性体

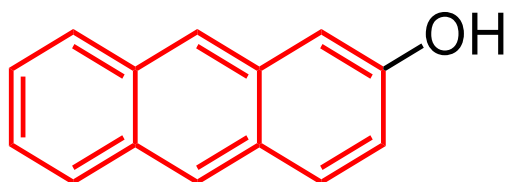
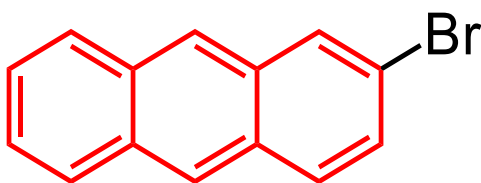
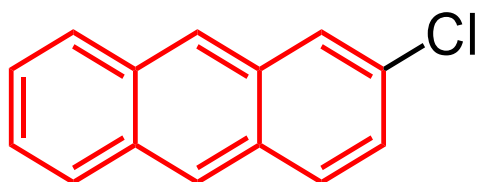


主鎖長が規則的に変化

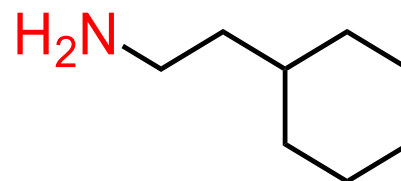
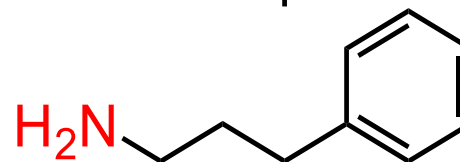
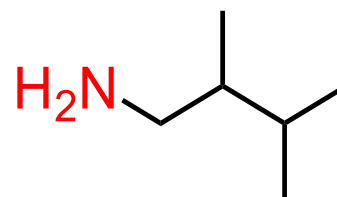
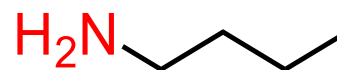


グルーピングの例②

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: 複数の化学物質を同時に検討するアプローチ。
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: 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、評価対象物質(**ターゲットケミカル**)の特性を予測すること。

*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、

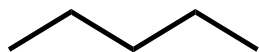


未試験化学物質の有害性試験データを類似物質の
試験データから予測することが可能。

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」

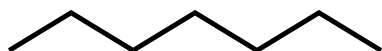
BOD分解度



100% (実測)



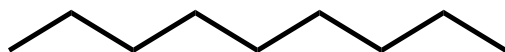
100% (実測)



100% (予測: リードアクロス)



100% (実測)

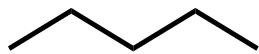


100% (実測)

データギャップ補完の例①

有害性試験データが「規則的なパターン」を示す

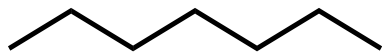
濃縮倍率



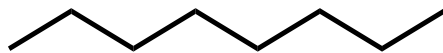
10倍（実測）



12倍（実測）



14%（予測：トレンドアナリシス）

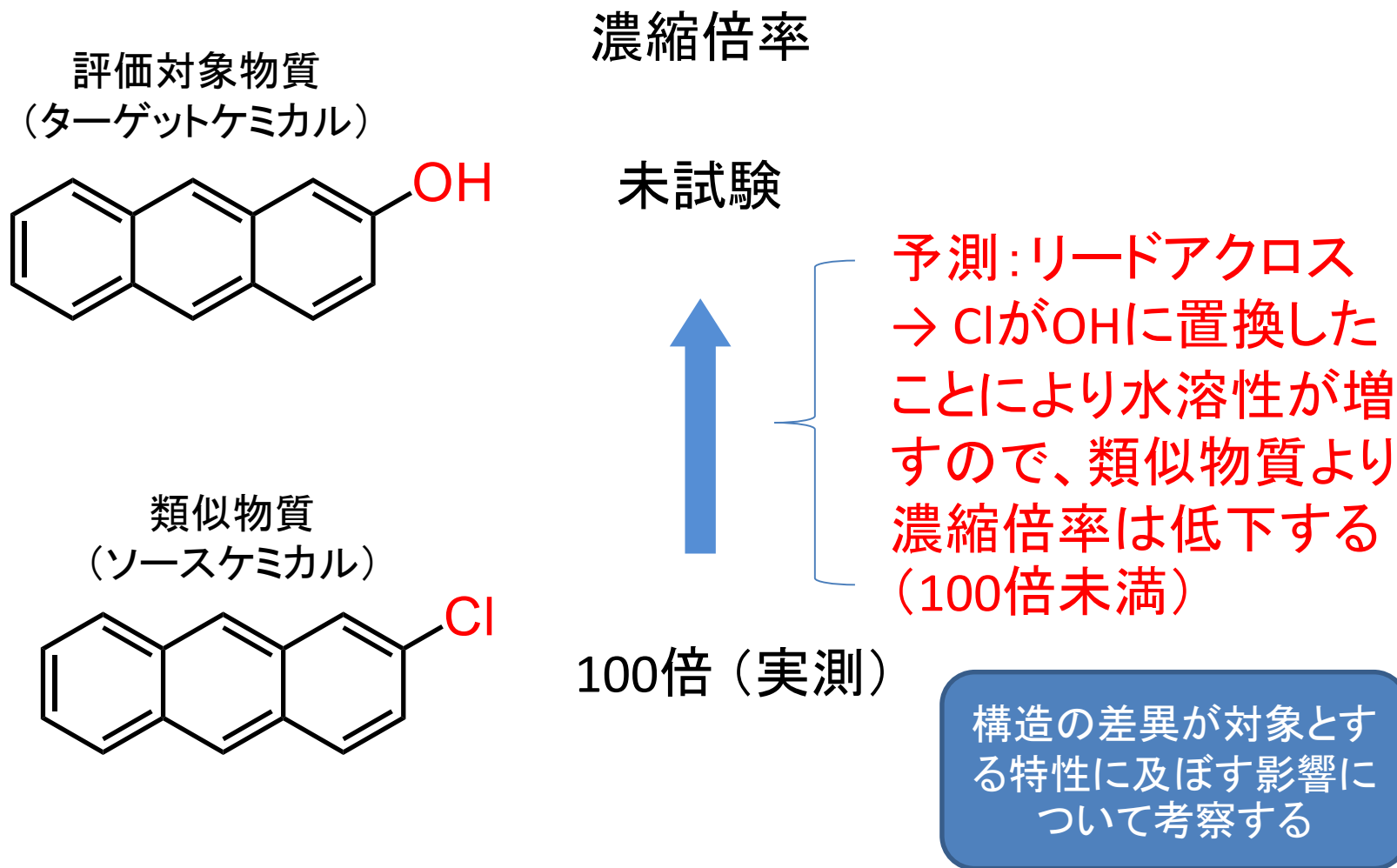


16倍（実測）



18倍（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



QSARとグルーピングとの違い

QSAR: 通常、QSAR予測ソフトウェアに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。

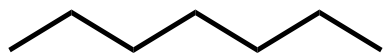
→ 労力をかけずに短期間で結果が得たい場合に適する(スクリーニング等)。

グルーピング: 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)。

QSAR予測の例(BIOWIN6)

評価対象物質



TYPE	NUM	Biowin6 FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	Methyl [-CH3]	0.0194	0.0389
Frag	5	-CH2- [linear]	0.4295	2.1475
MolWt	*	Molecular Weight Parameter		-2.8928
RESULT	Biowin6 (MITI Non-Linear Biodeg Probability)			0.8605

0.5以上なので良分解性

A Probability Greater Than or Equal to 0.5 indicates --> Readily Degradable
A Probability Less Than 0.5 indicates --> NOT Readily Degradable

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

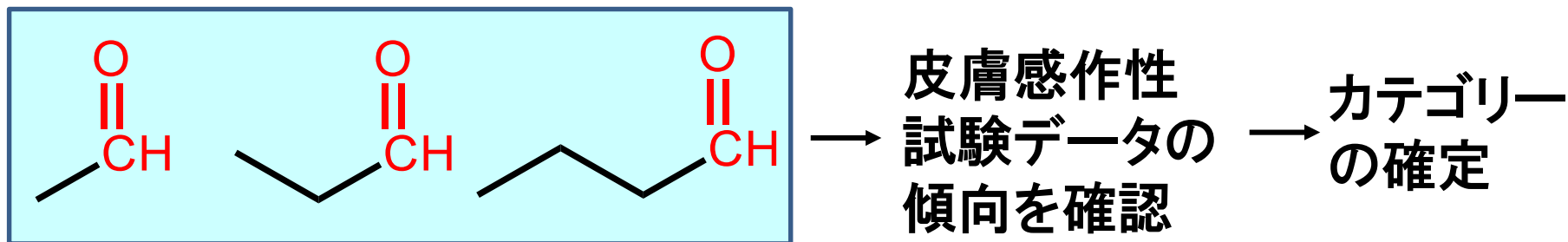
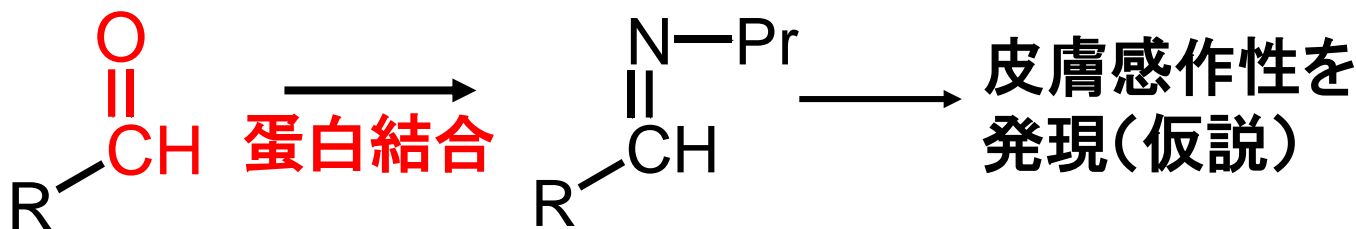
信頼性の高いグルーピングを行うアプローチとして、有害性発現のメカニズムに基づいたカテゴリーが推奨されている

- 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



OECD QSAR Toolbox

グルーピングによるデータギャップ補完の実施には、
相当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

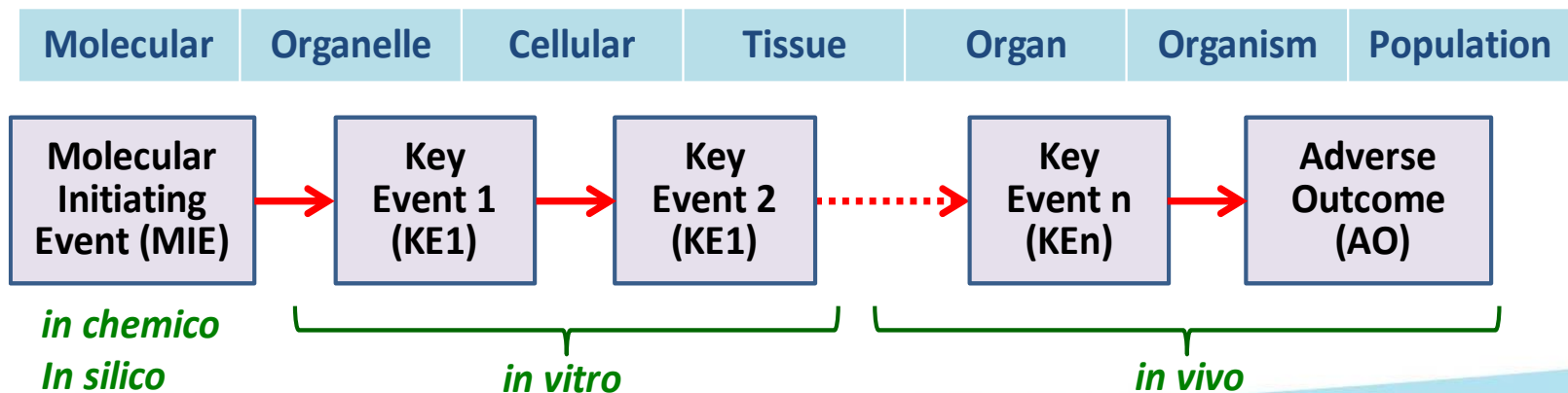
→グルーピングに必要な情報を共有化し、効率よく取
得できる

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。



HESSについて

カテゴリーアプローチ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