

OECD QSAR Toolbox v.4.4.1

analogue approach (アナログアプローチ) に基づいたread-across (リードアクロス)
による化学物質の皮膚感作性予測方法に関する操作手順例

本翻訳物は、OECD より公開された: OECD QSAR Toolbox v.4.4.1, Step-by-step example on how to predict the skin sensitisation potential of a chemical by read-across based on an analogue approach © OECD 2020 (https://qsartoolbox.org/wp-content/uploads/2020/04/Tutorial_1_Predicting-SS-by-making-use-of-read-across.pdf) です。

本翻訳は、OECDにより作成されたものではなく、OECDの公式な翻訳ではありません。翻訳の品質及び原著との整合性についてはNITEが単独で責任を負うものです。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。

© 2021 National Institute of Technology and Evaluation (NITE) for this translation

概要

- **背景**
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- 操作手順
- 予測結果の保存

背景

- 本書は、analogue approach（アナログアプローチ）に基づいたread-across（リードアクロス）によるデータ補完の演習を通じて、操作方法を段階的に説明した、Toolbox初心者向けの資料です。

概要

- 背景
- **Read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)**
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- 操作手順
- 予測結果の保存

リードアクロス (Read-across) とアナログアプローチ (Analogue Approach)

概要

- analogue approach (アナログアプローチ) を使用して、一定数の化学物質の欠落データを推定するために、read-across (リードアクロス) (RA) を用いることができます。この手法は、結果が数値として表せない“定性的”エンドポイント (例：陽性、陰性、判定困難) に関して特に適しています。
- analogue approach (アナログアプローチ) では、単一または少数の試験済み化学物質のエンドポイントに関する情報を使用して、“similar (類似)” と見なされる未試験化学物質の同じエンドポイントの値を予測します。
- 多くの場合、同一のカテゴリに分類された各類似化学物質の毒性作用は、共通の挙動を示す、という仮説に基づいて、類似化学物質群が選び出されます。

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- **キーワード**
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- 操作手順
- 予測結果の保存

キーワード

TARGET CHEMICAL (対象化学物質) – 関心のある化学物質。

MODULE (モジュール) – Toolboxモジュールは、特定の動作とオプションに特化したセクションです。

WORKFLOW (操作手順) – 各モジュールを組み合わせて使用。(例：予測操作手順：入力からレポート作成)

PROFILER (プロファイラー) – 化学物質の特徴を識別するためのアルゴリズム (一連の規則)。構造プロファイラー (例：Organic functional groups (有機官能基))、機序プロファイラー (例：Protein binding by OECD (OECDのタンパク質結合))、エンドポイント特異的プロファイラー (例：in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS (ISSのin vitro変異原性 (Ames試験) アラート)) など、いくつかのタイプのプロファイラーが利用可能です。

ALERT (アラート) – プロファイラーは、一連の規則またはアラートから構成されています。各規則は、一連のデータ検索で構成されています。このデータ検索は、以下の項目に関連づけられています：化学構造、物理化学的性状、実験データ、対象物質または物質リストとの比較、および他の定義済みプロファイラーからの外部データ検索 (参照クエリ)。

CATEGORY (カテゴリー) – 同じ特性を共有する物質の「グループ」(例：同じ官能基または作用機構)。基本的なToolboxの操作手順では、選択されたプロファイラーに従って対象物質と収集された類似物質とで構成されます。

ENDPOINT TREE (エンドポイントツリー) – 上位の階層 (物理化学的性状、環境動態、生態毒性、ヒト健康影響) からより詳細な階層 (例：ヒト健康影響-皮膚感作におけるLLNA試験のEC3) までの分岐した一覧表として、エンドポイントは体系的に構築されています。

DATA MATRIX (データマトリックス) – 化学物質とデータ (実験結果、プロファイラーの結果、予測結果) を報告する表。各化学物質は個別の列に、各データは個別の行に表示されています。

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- キーワード
- **目的**
- 具体的なねらい
- 演習
- 操作手順
- 予測結果の保存

目 的

本説明書は、下記の複数のToolbox機能を実演します。：

- 対象化学物質の類似物質を特定します。
- Toolboxに収載されている類似物質の実験結果を抽出します。
- read-across（リードアクロス）によりデータギャップを補完します。

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- キーワード
- 目的
- **具体的なねらい**
- 演習
- 操作手順
- 予測結果の保存

具体的なねらい

- 初心者にはToolboxの操作手順を説明します。
- 初心者にはToolboxの6つのモジュールについて説明します。
- 初心者には各モジュール内の基本機能について説明します。
- 初心者には本演習の各手順の背後にある根拠を説明します。

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- **演習**
- 操作手順
- 予測結果の保存

演習

- 本演習では、“target（対象）”の化学物質となる未試験化合物（4-ニトロベンゾイルクロリド）[CAS # 122-04-3]の皮膚感作性（EC3 LLNA）を予測します。
- 本予測は、対象分子と同じカテゴリーに属すると考えられる化学物質の試験データを収集することにより遂行されます。
- カテゴリー内の全ての化学物質に共通するタンパク質結合機序によりカテゴリーを定義します。
- 予測は “read-across（リードアクロス）”によって行われます。

演習

皮膚感作に関する理論的考察

- 皮膚感作に起因するアレルギー性接触皮膚炎は、健康上の重大な懸念事項です。
- 皮膚感作は、複雑で概念上困難な毒性学的エンドポイントです。
- 多くの有機化学物質は、皮膚タンパク質への共有結合後に皮膚感作を誘発するということが示されています¹。
- したがって、有機化学物質がタンパク質との結合する機序は、皮膚感作物質となり得る化学物質をグループ化することに関して適切であるといえます。

¹ OECD (2014)、タンパク質への共有結合によって開始される皮膚感作に関する有害性発現経路 (AOP)、OECDテスト・評価シリーズ、No.168、OECD発行、パリ(The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins, OECD Series on Testing and Assessment, No. 168, OECD Publishing, Paris)

<https://doi.org/10.1787/9789264221444-en>

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- キーワード
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
- 予測結果の保存

操作手順

- **Toolbox** には6つのモジュールがあり、一連の操作手順で使用します:
- 化学物質の入力
- プロファイリング
- データ
- カテゴリー定義
- データギャップ補完
- 報告書作成

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - **化学物質の入力**

化学物質の入力 概要

- 本モジュールは、関心のある化学物質または対象化学物質を入力するための複数の方法を利用者に提示します。
- 入力モジュールの後に続くすべての機能は化学構造に基づいて行われるため、本モジュールでの目的は、対象化学物質に割り当てられる分子構造が正しいことを確認することです。

化学物質の入力

化学物質の入力方法

化学物質IDの選択肢：

A. 単一の対象化学物質

- 化学物質名称
- CAS (Chemical Abstract Services) 番号 (#)
- SMILES(simplified molecular information line entry system) 表記/ InChi
- 化学構造の描画
- 利用者のリスト/化学物質名簿/データベースからの選択
- EC番号、カスタムIDsなどの化学物質IDs
- SMARTsを使用した部分構造検索

B. 複数の化学物質

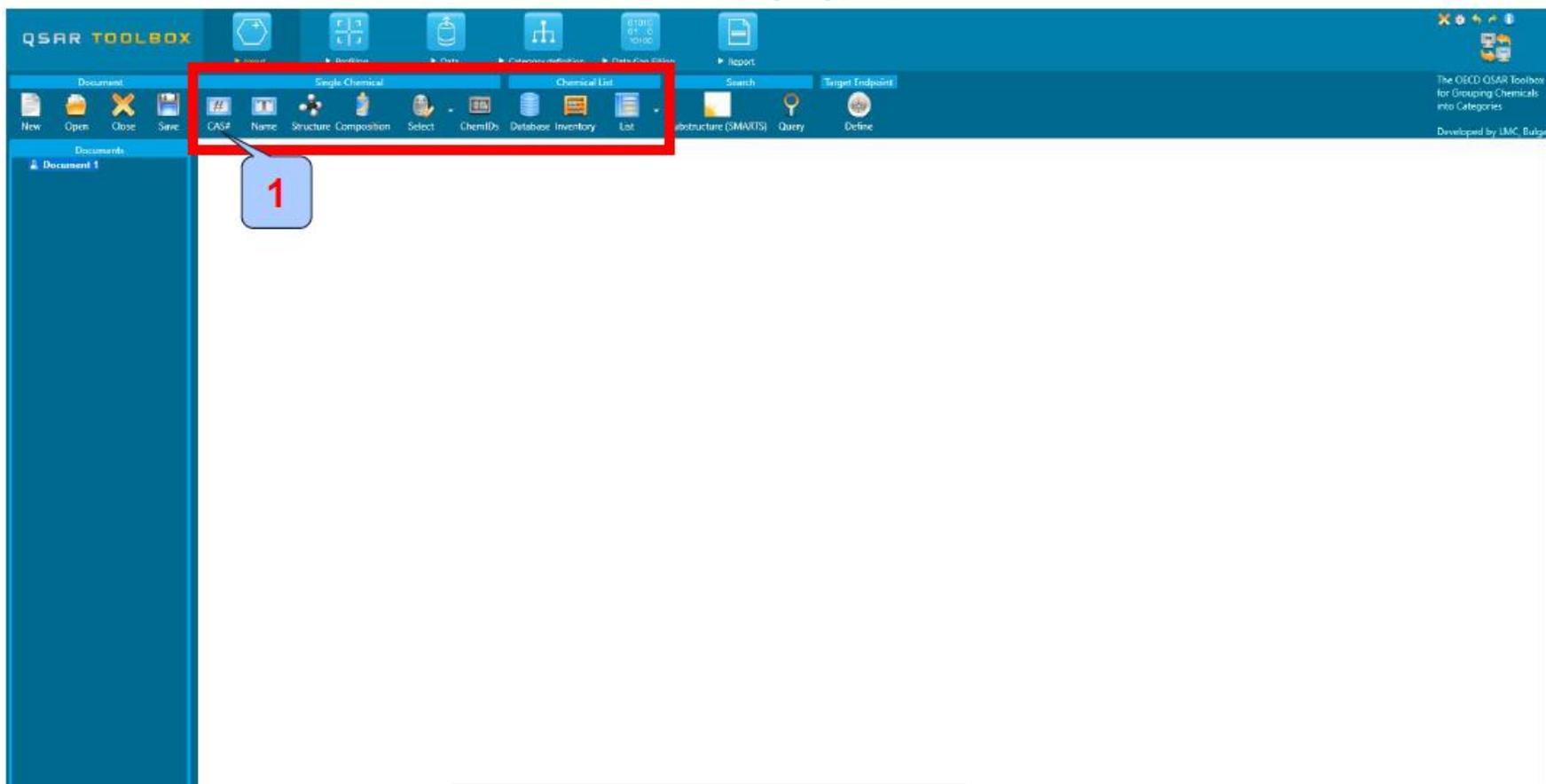
- 利用者のリスト/化学物質名簿
- 専門のデータベース

操作の開始

- TOOLBOXを開始します。
- 操作に関する6つのモジュールは、“QSAR TOOLBOX”の横にリスト化されています。
- “Input（入力）”を**クリック**します（次のスライドのスクリーンショットを参照）

化学物質の入力画面

入力画面



1. CAS #をクリックします。

化学物質の入力画面

塩化4-ニトロベンゾイルのCAS番号の入力

Search by CAS #

122043 Search OK Cancel

Select All Select All Invert Selection Selected 1 of 1

1	CAS	122-04-3
	SMILES	[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)C(Cl)=O
	CS Relation	High
	Substance	Mono constituent
<input checked="" type="checkbox"/>	Composition	
	Name	4-Nitrobenzoyl chloride;Benzoyl c
	Sources	NICNAS Canada DSI

[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)C(Cl)=O

1. 枠の中に**CAS番号**を入力します;
2. **Search**ボタンをクリックします。;
3. **OK**を押します。

化学物質の入力

対象化学物質の同定

- “substance info（物質情報）”の階層を開いて、対象化学物質の化学物質同定情報を表示します。
- “CAS-SMILES関係性”は、化学物質の同定情報を表示します。これは、対象化学物質についてCASと化学構造の関係性に関する信頼性を示しています（次の2枚のスライドを参照）。
- 以上、最初のモジュールに関する操作手順が完了し、利用者は次のモジュールに進むことができます。*

*入力モジュールの詳細については、F1機能を押してください。

化学物質の入力 対象物質の同定

対象化学物質について、CAS-SMILESの関係性は“**High**(高い)”関係性を示しています。

化学物質の入力 対象化学物質の同定

この情報は、化学物質の同定情報の信頼性を示しています。

- **High（高）**：この信頼性は、CAS-SMILESの関係性に関して高い信頼性を示しています。化学物質が少なくとも1つの高品質のデータソース（データベースまたは化学物質名簿）に属する場合に、この識別が割り当てられます。
- **Moderate（中）**：この信頼性は、CAS-SMILESの関係性に関して中程度の信頼性を示しています。化学物質が品質の不明な3つ以上のソース（“QA区分（Distribute to QA）”と表示）に属する場合、中程度の識別が割り当てられます。
- **Low（低）**：この信頼性は、CAS-SMILESの関係性に関して低い信頼性を示しています。化学物質が1～2つの品質の不明なソース（“QA区分（Distribute to QA）”）に属する場合に、この識別が割り当てられます。

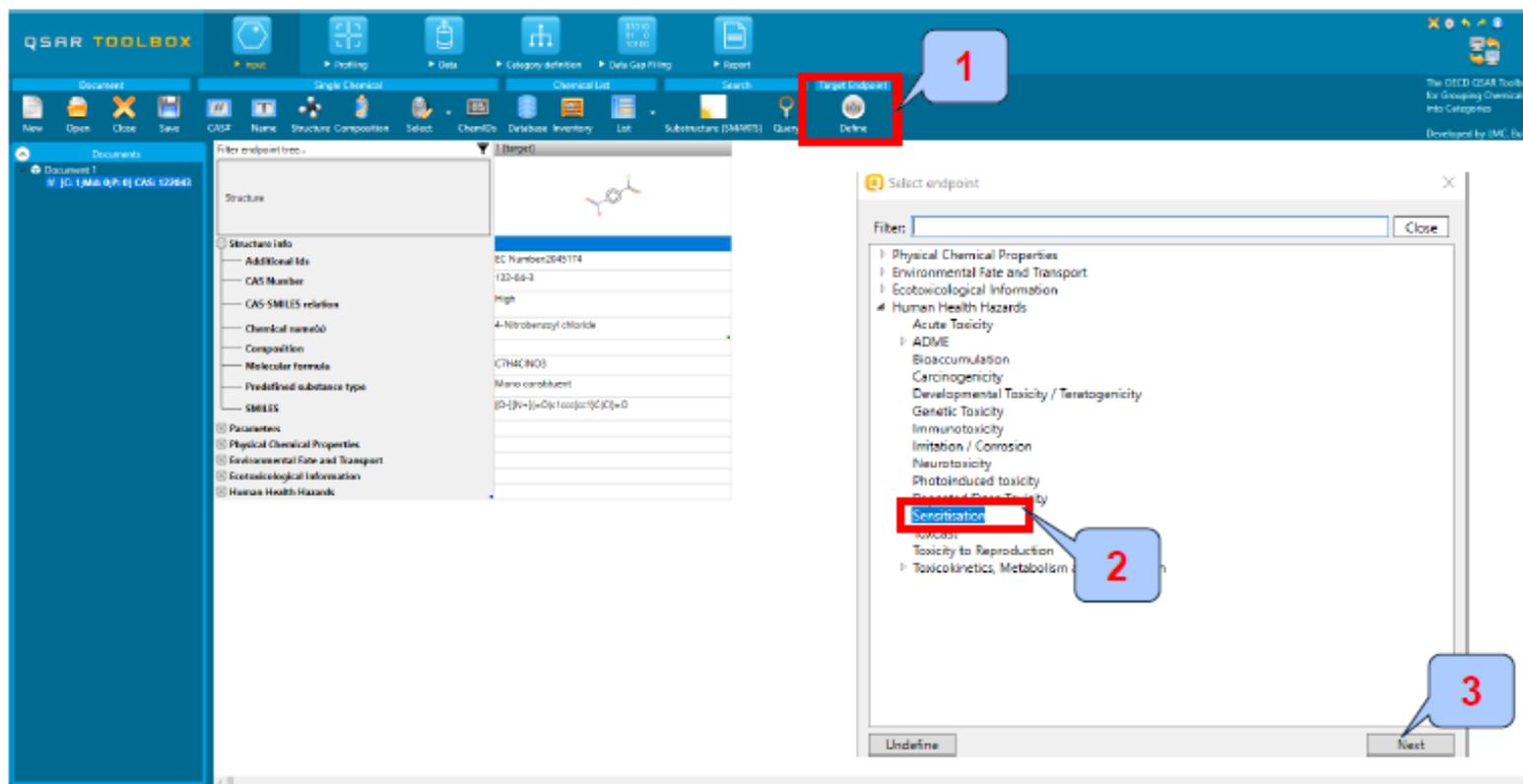
化学物質の入力

対象エンドポイントの定義

エンドポイントの定義により、特定のメタデータ情報とともに例えばEC3、LC50、遺伝子変異など関心のあるエンドポイントを入力することができます。定義されたメタデータに基づいて、関連のあるプロファイルは様々な強調表示で示されます。



化学物質の入力 対象エンドポイントの定義



Define（定義）（1）をクリックすると、対象エンドポイントを選択することができます。*Human health hazards*（ヒト健康影響）カテゴリーの**Sensitization**（感作）（2）を選択し、**Next**（次へ）（3）をクリックします。

化学物質の入力 対象エンドポイントの定義

Select endpoint

Human Health Hazards
Sensitisation

Organ: Skin

Type of method: in Vivo

Assay: LLNA

Endpoint: EC3

Selection of additional metadata fields:

Buttons: Add, Up, Down, Clear, Remove

Buttons: Undefined, Back, Finish

- 1.最初に**Endpoint**（エンドポイント）をクリックし、ドロップダウンメニューからEC3を選択し、続いて次の通りメタデータを選択します：
2. **Assay**（試験法）は—LLNAを選択します。
- 3.次に**Type of method**（試験様式）は“In Vivo”；
4. **organ**（器官）は“Skin（皮膚）”を選択します。
- 5.最後に**Finish**（完了）をクリックします。

化学物質の入力 対象エンドポイントの定義

The screenshot displays the QSAR Toolbox software interface. The top menu bar includes options like Document, Single Chemical, Chemical List, Search, and Target Endpoint. Below the menu, there are icons for various functions such as New, Open, Close, Save, CAS#, Name, Structure, Composition, Select, ChemIDs, Database, Inventory, List, Substructure (SMARTS), Query, and Define. The main window shows a 'Documents' panel on the left with 'Document 1' selected, displaying its CAS number: # [C: 1; M: 0; P: 0] CAS: 122043. The central area is titled 'Filter endpoint tree...' and shows a hierarchical tree of endpoints. A chemical structure is visible in the top right corner. The tree includes categories like Structure info, Parameters, Physical Chemical Properties, Environmental Fate and Transport, Ecotoxicological Information, Human Health Hazards, Acute Toxicity, ADME, Bioaccumulation, Carcinogenicity, Developmental Toxicity / Teratogenicity, Genetic Toxicity, Immunotoxicity, Irritation / Corrosion, Neurotoxicity, Photoinduced toxicity, repeated dose toxicity, Sensitisation, Skin, in Vivo, LLNA, EC3, ToxCast, and Toxicity to Reproduction. The 'Sensitisation' and 'Skin' nodes are highlighted in blue, and the 'in Vivo' and 'LLNA' nodes are highlighted in yellow. A red box highlights the 'in Vivo' and 'LLNA' nodes.

エンドポイントツリーは、定義されたエンドポイントの階層まで自動的に展開され、行は黄色で強調表示されます。

化学物質の入力

入力結果

- 1) 入力モジュールでは、対象化学物質を入力しました。この対象物質のCAS-SMILES間に高い関係性があります。つまり、この物質の構造は適切であると考えられます。
- 2) 対象エンドポイント (EC3) は、“Define target endpoint (対象エンドポイントの定義)”機能を使用して定義されます。
- 3) 定義された対象エンドポイントに基づいて、関連するプロファイルとデータベースが色付けで強調表示されます (次項以降のスライドを参照)。

概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - 化学物質の入力
 - **プロファイリング**

プロファイリング 概要

- “Profiling（プロファイリング）”とは、Toolboxデータベースに保存されている、環境動態、生態毒性、および毒性データ以外の対象化合物の関連情報を取得する電子プロセスを指します。
- “Profiling（プロファイリング）” モジュールには、プロファイリングスキーム（プロファイラー）にてコード化された、システムに保持されているあらゆる知見が含まれています。
- “Profilers（プロファイラー）”は、化学物質の構造特性を分析するために使用される、（専門家によって得られた）実験に基づいた機序に関する知見を集積したものです。
- “Profilers（プロファイラー）”は、対象化学物質の、定義済みのカテゴリー（官能基/アラート）への所属先を特定します。
- “Profiling（プロファイリング）” モジュールには、プロファイリングスキームと組み合わせて使用される、実験に基づいた代謝作用/化学転換や模擬実験による代謝作用/化学転換も含まれます。
- “Profiling（プロファイリング）” の結果により、類似物質を検索するために最も適切な方法が決まるだけでなく、物質の予備的なスクリーニングや優先順位付けにも役立ちます。
- “profilers（プロファイラー）”は（Q）SARsではありません。つまり、プロファイラー自体は予測モデルではありません。
- （定義された対象エンドポイントによって決定された）“プロファイラーとの関連性”に基づいて、最も適正なプロファイラーは色付け*で強調表示されます。

*プロファイラーとの関連性の詳細については、パワーポイントファイルppt：アラートパフォーマンスを考慮した皮膚感作予測例（Example for predicting skin sensitization taking into account alert performance）を参照してください。

プロファイリング プロファイラーの予備情報

さまざまなプロファイラーの概要情報は、“About（概要）”で示されます。

The screenshot displays the QSAR Toolbox software interface. The main window is titled 'QSAR TOOLBOX' and shows the 'Profiling' module selected in the top menu. A callout box labeled '1' points to the 'Profiling' button in the top menu. The 'Profiling methods' panel on the left shows a list of profilers, with 'Protein binding alerts for skin sensitization according to DHS' selected. A callout box labeled '2' points to this profiler name. The 'About' dialog box is open, showing the 'Name' and 'Short Description' for the selected profiler. A callout box labeled '3' points to the 'About' button in the 'Profiling methods' panel. A callout box labeled '4' points to the 'Close' button (X) in the 'About' dialog box. The 'About' dialog box contains the following text:

Name
Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS

Short Description

The protein binding alerts have been developed by industry consortia involving ExxonMobil, Procter&Gamble, Unilever, Research Institute for Fragrance Materials (RIFM), Dow and Danish National Food Institute with the Laboratory of Mathematical Chemistry Bourges and the partnership of Dr D.Roberts, as a part of the TIMES model to predict skin sensitisation. The scope of this profiler is to investigate the presence of alerts within the target molecules responsible for interaction with proteins and especially with skin proteins. This profiler accounts for inceptibility of some chemicals having an alert to interact with skin due to electronic and steric factors. This is explicitly defined by inhibition masks associated with some alerts. The list of 110 structural alerts has been separated into 11 mechanistic domains. Each of the mechanistic domains has been separated into more than 2 mechanistic alerts. The profiling result outcome assigns a target to the corresponding structural alert, mechanistic alerts and domain.

Disclaimer

The structural boundaries used to define the chemical classes (e.g. "Alcohol" – chemical class from "Organic functional group" profiler) or alerting groups responsible for the binding with biological macromolecules (e.g. "Aldehydes" – structural alert for protein binding), represent structural functionalities in the molecule which could be used for building chemical categories for subsequent data gap filling. They are not recommended to be used directly for prediction purposes (as SARs).

1. Profiling（プロファイリング）モジュールに移動します。
2. プロファイラーの名前を選択します。
3. About（概要）を選択します。
4. 操作を続行するために閉じます。

プロファイリング

プロファイラーの予備情報

- ほとんどのプロファイラーに関して、プロファイラーの1つを選択し、“View（表示）” をクリックすることで、予備情報を閲覧できます。（例：Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS（OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート））（次のスライドのスクリーンショットを参照）

プロファイリング プロファイラーの予備情報

1. プロファイラーを選択します
2. "View (表示)" をクリックします。

プロファイリング

プロファイラーの予備情報

- プロファイリングの結果により、類似物質を検索する最も適切な方法を決定することができます。
- 利用者が最も適切なプロファイリング方法を選択できるように、プロファイラーは異なる色で強調表示されます。：
 - **緑色**-対象エンドポイントのプロファイラーとして**最適**。これらは、対象エンドポイントに紐付く機序に関連したデータ/知見を使用して開発されたプロファイラーです（例：Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS（OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート））
 - **オレンジ色**-**妥当なプロファイラー**を示しています。これらは、プロファイラーを構築するために使用されたデータ/知見が何らかの形で対象エンドポイントに関連していることがわかっている、つまり、対象エンドポイントに直接関連していないが、それでも使用されるプロファイラーです。（例、Organic functional groups（有機官能基））。
 - **未分類**-これらは、プロファイラーを構築するために使用されたデータ/知見と対象エンドポイントとの関係に根拠がないプロファイラーです。
- 構造官能基を識別するプロファイラーは妥当なものとしてマークされる一方で、機序的な知見に基づくプロファイラーは緑色で強調表示されます（次項以降の数枚のスライドを参照）。

プロファイリング プロファイラーの予備情報

- 以下のプロファイリングスキームは、皮膚感作エンドポイントに関連しています。
 - **適正なプロファイラー**
 - OASISのタンパク質結合 (Protein binding by OASIS)
 - OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート (Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS)
 - GHSに基づく皮膚感作のタンパク質結合アラート (Protein binding alerts for skin sensitization according to GHS)
 - **妥当なプロファイラー**
 - ECOSAR*の水生生物毒性の分類 (Aquatic toxicity classification by ECOSAR)
 - OECDのタンパク質結合 (Protein binding by OECD)
 - タンパク質結合力 (Protein Binding Potency)
 - OECD HPV化学物質カテゴリー (OECD HPV Chemical Categories)
 - 有機官能基 (Organic functional group)
 - 有機官能基 (入れ子) (Organic functional group (nested))
 -

* ECOSARは規則に基づくプロファイラーであり、対象分子内に存在する官能基を非常に詳細に説明しております（化学物質の分類を識別する方法）。したがって、この方法は、機序によるグループ化方法の中で最も堅牢な方法の1つであり、多くの場合、さまざまなハザードエンドポイント（例：急性水生生物毒性や皮膚感作など）に適した方法です。

プロファイリング

対象化学物質のプロファイリング

- 対象エンドポイントに関連したプロファイリング方法を選択し、ボックスに**チェック**を入れます。
- プロファイラーの選択（**緑色**のチェックマークの表示）または選択解除（**緑色**のチェックマークの非表示）をします。
- この例では、すべての適正なプロファイラーとシミュレーターに**チェック**マークを付け、Apply（適用）を**クリック**します。（次のスライドのスクリーンショットを参照）。

プロファイリング

対象化学物質のプロファイリング

1. Suitable (適正) (緑色) 強調表示されたプロファイラーと代謝シミュレーターにチェックマークを付けます。

2. Apply (適用) をクリックします。

プロファイリング

対象化学物質のプロファイリング

- 選択したプロファイラーの数とタイプによっては、実際のプロファイリングに数秒かかります。
- プロファイリングの結果は、対象化学物質のドロップダウンボックスとして自動的に表示されます（次のスライドのスクリーンショットを参照）。
- エンドポイント特有のタンパク質結合プロファイラー – OASISの皮膚感作に関するタンパク質結合アラート（PBA）に注意してください。
- この結果は、演習の次のステップである適正な類似物質を検索するために使われます。

プロファイリング

プロファイリングの結果

1. End-point treeからプロファイルの階層を開く

2. タンパク質結合アラート (PBA) プロファイラーに基づいて対象化学物質にはアラートが表示されます。

3. (非) 生物活性化に基づく代謝物は生成されません。

4. アラートのあるセルをダブルクリックして、プロファイリング結果を確認します。

5. カテゴリー“(Thio)Acyl and (thio)carbamoyl halides and cyanides ((チオ) アクリルおよび (チオ) カルバモイルハロゲン化物およびシアン化物)”を選択します

6. “**Details** (詳細)”をクリックします。

7. 文献情報を含む新しいウィンドウが表示されます。

プロファイリング

プロファイリングの結果

- 1) 親化合物である対象物質の構造内にタンパク質結合アラートを確認することができます；
- 2) (非) 生物活性化の結果による代謝物は生成されません。
- 3) 親分子である対象化学物質に関して、皮膚感作作用が予期されます。

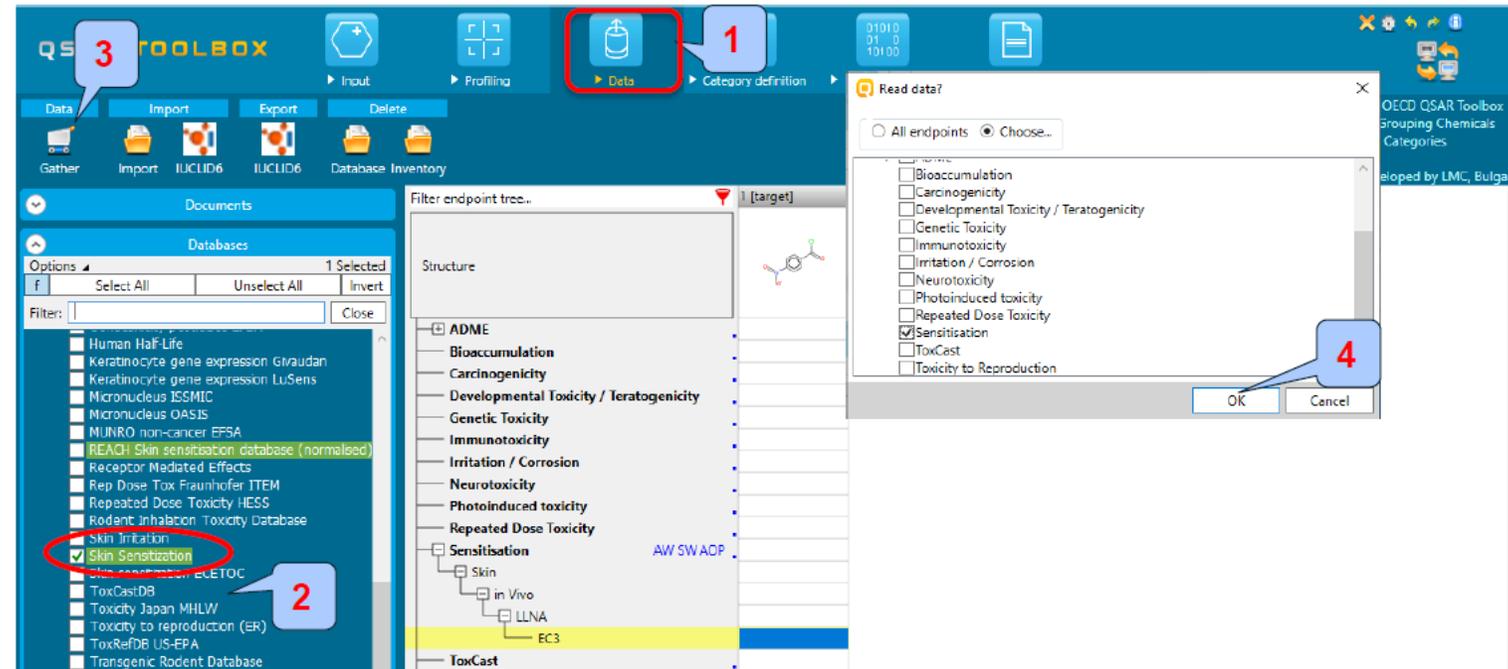
概要

- 背景
- read-across (リードアクロス) とanalogue approach (アナログアプローチ)
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - 化学物質の入力
 - 対象エンドポイントの定義
 - プロファイリング
 - **データ**

データ 概要

- “Data（データ）”とは、Toolboxに保存されている環境動態、生態毒性、および毒性に関するデータを検索する電子プロセスのことを指します。
- データ収集は、包括的な方法（つまり、全てのエンドポイントに関する全てのデータを収集する）あるいは、より限定した方法（たとえば、一定の数のエンドポイントに関するデータの収集）にて実行することができます。
- 定義された対象エンドポイントに基づいて、データベースの「関連性」が、決定されます（次のスライドを参照）。

データ 対象化学物質のデータ収集



1. データモジュールに移動します。
2. 緑色で強調表示されたデータベースが3つあります（定義されたエンドポイントに関連するデータを収載するデータベースです）。今回の場合、**Skin sensitization**（皮膚感作）データベースのみを選択します。
3. **Gather**（収集）をクリックします。
4. 表示されたウィンドウから“Sensitisation（感作）”のみを選択し、[OK]をクリックします。

データ

データ収集—予備情報

- 対象化学物質の毒性情報は、選択したデータセットから電子的に収集されます。
- データと類似物質の検索は 選択したデータベース、この例では、Skin sensitization（皮膚感作）、に収載された化学物質からのみ行われることに注意してください。
- この例では、対象化学物質の“データが見つかりません”ということを示す挿入ウィンドウが表示されます（次のスライドのスクリーンショットを参照）。

データ

対象化学物質のデータ収集

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox software interface. The main window shows a 'Filter endpoint tree...' on the left with a hierarchical list of categories including 'Human Health Hazards', 'ADME', 'Bioaccumulation', 'Carcinogenicity', 'Developmental Toxicity / Teratogenicity', 'Genetic Toxicity', 'Immunotoxicity', 'Irritation / Corrosion', 'Neurotoxicity', 'Photoinduced toxicity', 'Repeated Dose Toxicity', 'Sensitisation', and 'ToxCast'. The 'Sensitisation' category is expanded, showing 'Skin' and 'in Vivo' sub-categories, with 'LLNA' and 'EC3' listed under 'in Vivo'. A chemical structure is visible in the top right corner. A dialog box is overlaid on the main window, containing the text 'No experimental data are available on the chemicals of interest.' and an 'OK' button. An arrow points to the 'OK' button. Below the dialog box, there is a Japanese instruction: 「OK」をクリックして、挿入されたウィンドウを閉じます。

総括

- 最初のモジュールでは、正しい構造を取得するために、対象化学物質のCAS RNを入力しました。
- 2番目のモジュールでは、対象化学物質のプロファイルを作成しました。
- 3番目のモジュールでは、この構造に関して、現時点でToolbox内に利用できる実験データはないことがわかりました。
- 言い換えますと、補完を行いたいデータギャップを特定しました。
- “Category Definition (カテゴリー定義)”を**クリック**して、次のモジュールに移動します。

概要

- 背景
- read-across（リードアクロス）とanalogue approach（アナログアプローチ）
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - 化学物質の入力
 - 対象エンドポイントの定義
 - プロファイリング
 - データ
 - **カテゴリー定義**

カテゴリー定義 概要

- このモジュールは、対象分子を含む化学物質群を毒物学的に有意のあるカテゴリーとしてグループ化する手法を利用者に提示します。
- このモジュールはこの一連の操作において重要なステップとなります。
- Toolboxにはいくつかの選択肢が用意されており、利用者がカテゴリー定義を精緻化する手助けを行います。

カテゴリー定義 グループ化の方法

- カテゴリー内のデータギャップをリードアクロスにより補完するため、さまざまなグループ化方法により、利用者は多様な「類似性」の尺度に従って化学物質を化学物質カテゴリーにグループ化することができます。
- 例えば、特定のタンパク質結合機序を持つことがわかっている対象化学物質を手がかりとして、同じ機序によってタンパク質に結合することができ、さらに実験結果が利用できる類似物質を見つけることができます。

カテゴリー定義

OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート（Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS）のグループ化手法

- この方法は、Toolboxにおける最良のグループ化方法の1つです。このプロファイラーは従来の有機化学反応に基づいて構築されており、その特徴として定性的な分類となっています。
- この方法は、呼吸器感作、皮膚感作および急性水生生物毒性だけでなく、染色体異常と急性吸入毒性にも非常に適切と言えます。

カテゴリー定義

OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート

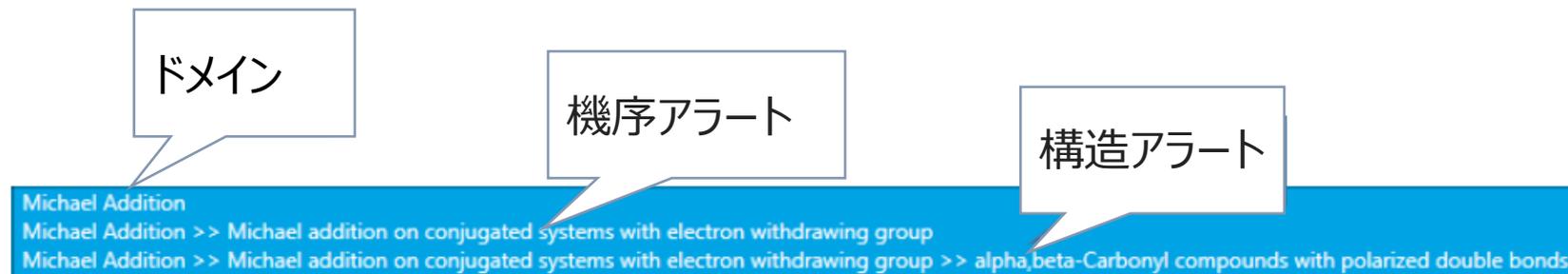
(Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS) の背景

•このスキームには、次の3つのレベルの情報で編成された110のカテゴリーが含まれています。

☑レベルI : 機序ドメイン (11のカテゴリー)

☑レベルII : 各機序ドメインに関連付けられた機序アラートは、数多くの置換基によって活性化された共通の反応中心に基づいて作成されています。(50のカテゴリー)

☑レベルIII : 共通の反応中心に関する置換基を指定する数多くの構造アラートは、各機序アラートに対して構築されています。(112のカテゴリー)



カテゴリー定義

OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート

(Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS) の背景

- レベルIIIの各カテゴリーは、タンパク質結合の結果生じる皮膚感作のような、毒性作用の誘発原因となる2次元構造アラートにより示されています。
- 関連する化学反応の知見は、さまざまな構造官能基の求電子相互作用機序に関する既存の知見に基づいています。

カテゴリー定義

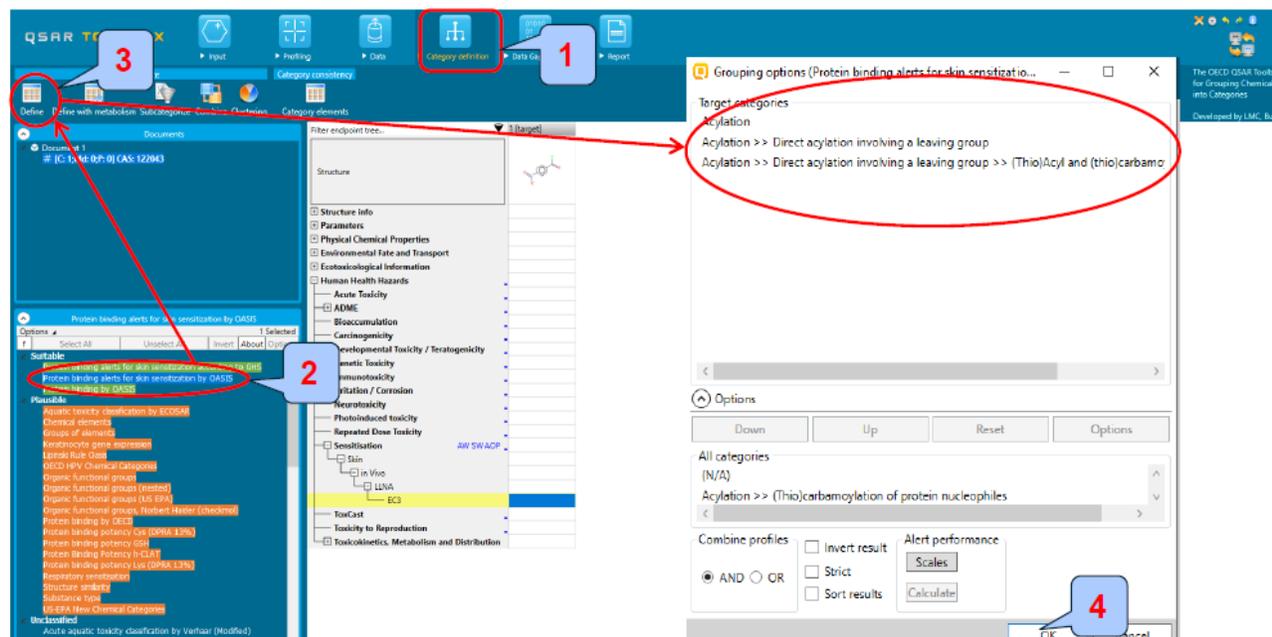
OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート (Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS) の背景

- 多くの有機化学物質は皮膚タンパク質への共有結合後に皮膚感作を誘発するという共通認識があります¹。
- それ故、有機化学物質がタンパク質と結合する化学反応は、皮膚感作物質となり得る化学物質のグループ化と関連性があります。したがって、同様のタンパク質結合機序に基づいてカテゴリーを定義することは、機序的に妥当性があるといえます。

¹ OECD (2014)、タンパク質への共有結合によって開始される皮膚感作の有害性発現経路 (AOP)、OECD試験評価シリーズ、No.168、OECD発行、パリ、(The Adverse Outcome Pathway for Skin sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins, OECD Series on Testing and Assessment, No. 168, OECD Publishing, Paris) <https://doi.org/10.1787/9789264221444-en>.

カテゴリー定義

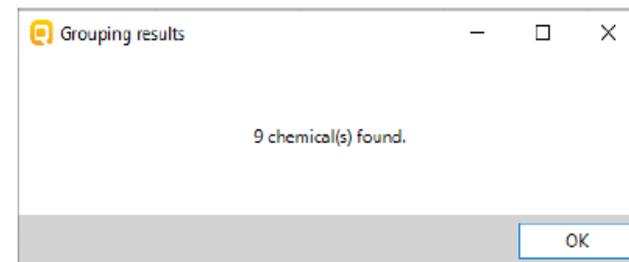
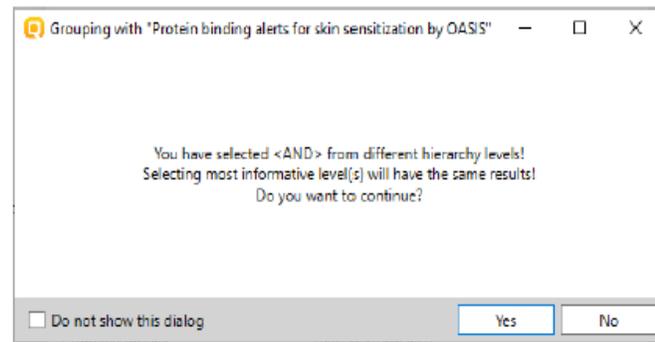
OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート（Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS）の定義



1. **Category definition**（カテゴリー定義）モジュールに移動します。
2. **“Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS**（OASISの皮膚感作のタンパク質結合アラート）”を選択します。
3. **“Define**（定義）”をクリックします。
4. **“OK”**をクリックして、対象化学物質に定義されたカテゴリーを確認します。

カテゴリー定義 類似物質

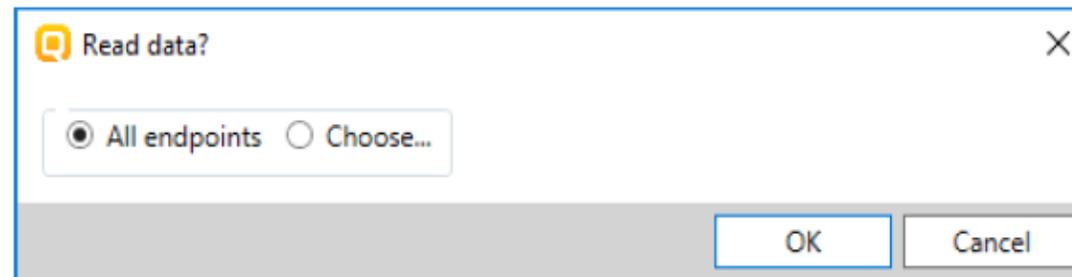
- データは自動的に収集されます。
- 定義されたカテゴリー（アシル化<AND>アシル化>>脱離基を含む直接アシル<AND>アシル化>>脱離基を含む直接アシル化>>（チオ）アシルおよび（チオ）カルバモイルハライドおよびシアン化物）に基づいて9つの類似物質が同定されました。
- 言い換えると、これらの9つの化合物は、対象化学物質とともにカテゴリーを形成し（以下を参照）、データ補完に使用することができます（次項以降のスライドを参照）。



カテゴリー定義

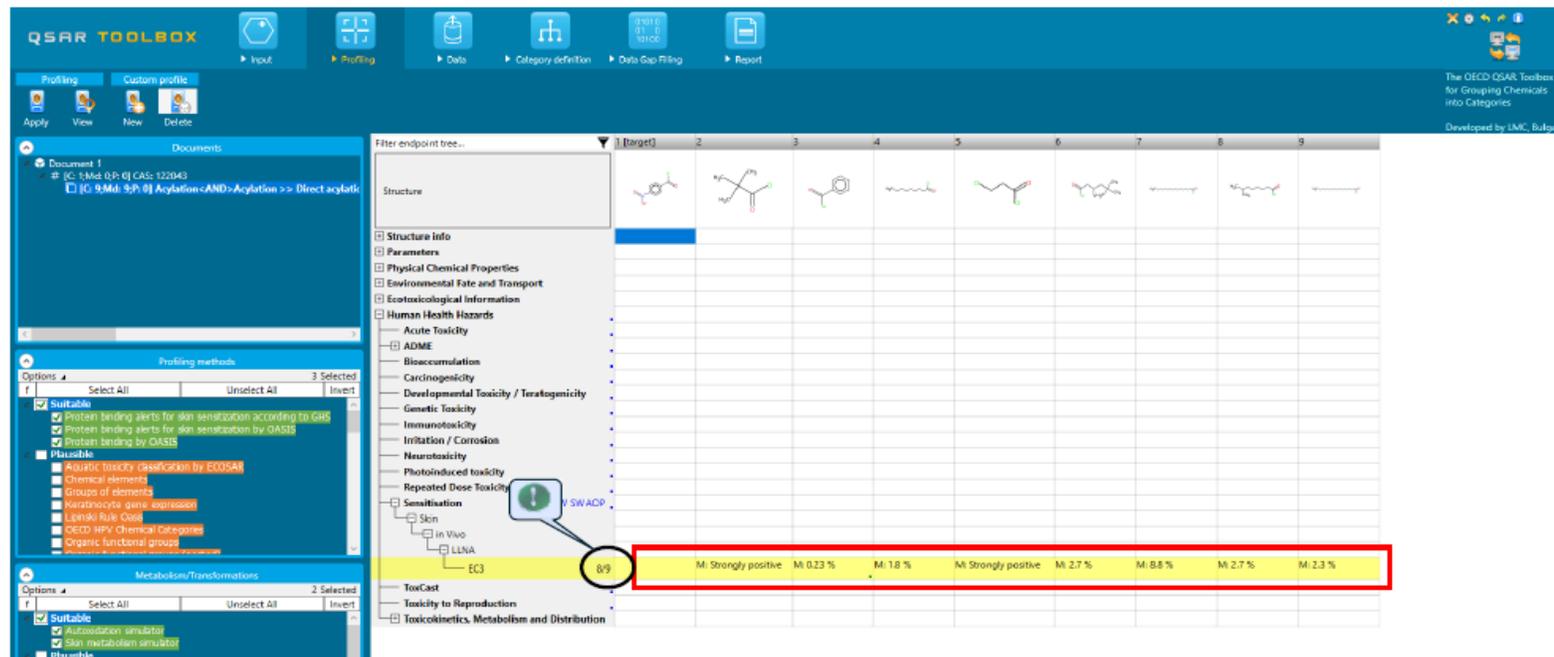
類似物質のデータの読み取り

- Toolboxは、取得すべきエンドポイントのデータを選択するよう利用者に自動的に要求します。
- 利用者は、特定のエンドポイントを選択するか、デフォルトですべてのエンドポイントのデータを取得するか、のどちらかを選択することができます（以下の図を参照）。
- この例では、皮膚感作エンドポイントの情報しか含まないデータベースのみが選択されているため、どちらの選択肢でも同じ結果が得られます。



カテゴリー定義 類似物質の要約情報

- 類似物質の実験結果はマトリックスに挿入されます。



化学物質に関する統計情報は化学物質とその利用できる実験データの数を示します。この事例では、カテゴリーを形成する9つの類似物質のうち8物質に関して9つのデータ数があることを示しており、いくつかの化学物質には複数のデータポイントがあることを意味しています。

カテゴリー定義 実験データのサイドバー

The screenshot shows the QSAR Toolbox interface. The 'Data points' table is open, displaying the following data:

Datapoints	#	Value	Original value	Assay	Assigned SMILES	Author	Comments	Database
Human Health Hazards/Sensitisation/Skin in Vivo/LLNA/EC3	1	M: Strongly positive (Skin sensitisation I (Oasis))	Strongly positive (Skin sensitisation I (Oasis))	LLNA	False	Patlewicz G, Dimitrov SD, Low LK, Kern PS, Dimitrova GD, Combar ML, Aptula AD, Phillips RD, Niemele J, Madsen C, Wedebye EB, Roberts DW, Bailey PT, Mekeryan DG	Strongly sensitizer = Category A (significant contact allergens); Weak sensitizer = Category B (solid-based indication for contact allergenic effects); Non sensitizer = Category C (insignificant/questionable contact allergenic effects)	Skin Sensitization

The 'Databases' list on the left includes:

- EUCLID
- Eye Irritation ECEC
- Food Tox Hazard EFSA
- GARD Skin sensitization
- Genotoxicity & Carcinogenicity ECVAM
- Genotoxicity OASIS
- Genotoxicity pesticides EFSA
- Human Half-Life
- Keratinocyte gene expression Gkudan
- Keratinocyte gene expression LuSens
- Micronucleus ISSMHC
- Micronucleus OASIS
- MUNRO non-cancer EFSA
- REACH Skin sensitization database (normalized)
- Receptor Mediated Effects
- Rep Dose Tox Fraunhofer ITEM
- Repeated Dose Toxicity HESS
- Rodent Inhalation Toxicity Database
- Skin Irritation

1. 測定データ (Mでマークされている) のあるセルをダブルクリックして、詳細情報を表示します。
2. Xをクリックして、表示されたウィンドウを閉じます。

カテゴリー定義

エンドポイントツリー内の移動

- 利用者は、エンドポイントツリーの節点を閉じたり開いたりすることで、エンドポイントツリー内を移動できます。
- エンドポイントの横にあるプラス記号を次の順とおりに**クリック**して下さい。Human Health Hazards（ヒト健康ハザード）の Sensitization（感作）、続いてSkin（皮膚）、In Vivo、LLNA、最後にEC3です。
- 局所リンパ節試験法は、化学物質の相対的な皮膚感作性を試験するための in vivo手法です。この結果はEC3値として表されます。
- この例では、ハロゲン化アシルの求核置換を介して反応する化学物質の皮膚感作試験の結果を利用することができます（次のスライドのスクリーンショットを参照）。

カテゴリー定義 エンドポイントツリー内の移動

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox interface. On the left, there is a sidebar with 'Documents' and 'Databases' sections. The 'Databases' section shows a list of endpoints, with 'EC3' highlighted in red. The main area features a 'Filter endpoint tree...' panel on the left and a data table on the right. The table has columns for 'Structure', 'MI', and various performance metrics. The 'EC3' endpoint is highlighted in yellow in the table, with a callout bubble containing the number '1' pointing to it.

Structure	MI	MI 0.23 %	MI 1.8 %	MI Strongly positive	MI 2.7 %	MI 8.8 %	MI 2.7 %	MI 2.3 %
EC3	8/9			MI Strongly positive				

1.これが対象エンドポイントです。

カテゴリー定義

総括

- 対象化学物質（4-ニトロベンゾイルクロリド）に関して機序カテゴリー（アシル化<AND>アシル化>>脱離基を含む直接アシル化<AND>アシル化>>脱離基を含む直接アシル化>>（チオ）アシルおよび（チオ）カルバモイルハロゲン化物およびシアン化物）を特定しました;
- これで、“Skin sensitization（皮膚感作）”データベースで見つかった、対象化合物と同じタンパク質結合機序を持つ8つの類似化学物質の皮膚感作（EC3）値に関する実験結果を取得しました;
- 利用者は次のモジュールに進むことができます。“Data Gap Filling（データギャップの補完）”をクリックします。

概要

- 背景
- read-across（リードアクロス）とanalogue approach（アナログアプローチ）
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - 化学物質の入力
 - 対象エンドポイントの定義
 - プロファイリング
 - データ
 - カテゴリー定義
 - **データギャップ補完**

データギャップ補完 概要

- “Data Gap Filling (DGF) (データギャップ補完)”モジュールでは、5つの異なるデータギャップ補完ツールを提示します。
 - Read-across (リードアクロス)
 - Trend analysis (傾向分析)
 - (Q) SARモデル
 - Standardized workflow (標準操作手順)
 - Automated workflow (自動操作手順)
- 以下の検討事項を考慮して、状況に応じて最も適切なデータギャップ補完手法を選択する必要があります；
 - Read-across (リードアクロス) は、結果が一定数に限られた（例：陽性、陰性、判定困難）皮膚感作や変異原性などの “qualitative (定性的)” エンドポイントに適したデータギャップ補完方法です。さらに、実験結果のある、ほんの少数の類似物質が同定された場合には、“quantitative endpoints (定量的エンドポイント)”（例：魚の96h-LC50）に関してもリードアクロスが推奨されます。
 - 実験結果のある類似物質が多数特定された場合には、傾向分析は、「定量的エンドポイント」（例：魚の96h-LC50）に適したデータギャップ補完方法です。
 - 対象化学物質の適切な類似物質が見つからない場合には、データギャップを補完するために“(Q) SARモデル”を使用することができます。

この例では、リードアクロスアプローチ (read-across approach) を使用します。

データギャップ補完 リードアクロス (read-across) の利用

The screenshot shows the OECD QSAR Toolbox interface. The top menu bar has 'Data Gap Filling' highlighted. The left sidebar has 'Read-across' selected. The central area shows a data table with columns for 'EC3' and 'M'. A dialog box titled 'Possible data inconsistency' is open, showing 'Native scale/unit' and 'Gap filling scale/unit' options. Red callouts 1, 2, 3, and 4 point to the 'Data Gap Filling' button, a cell in the table, the 'Read-across' option, and the dialog box respectively.

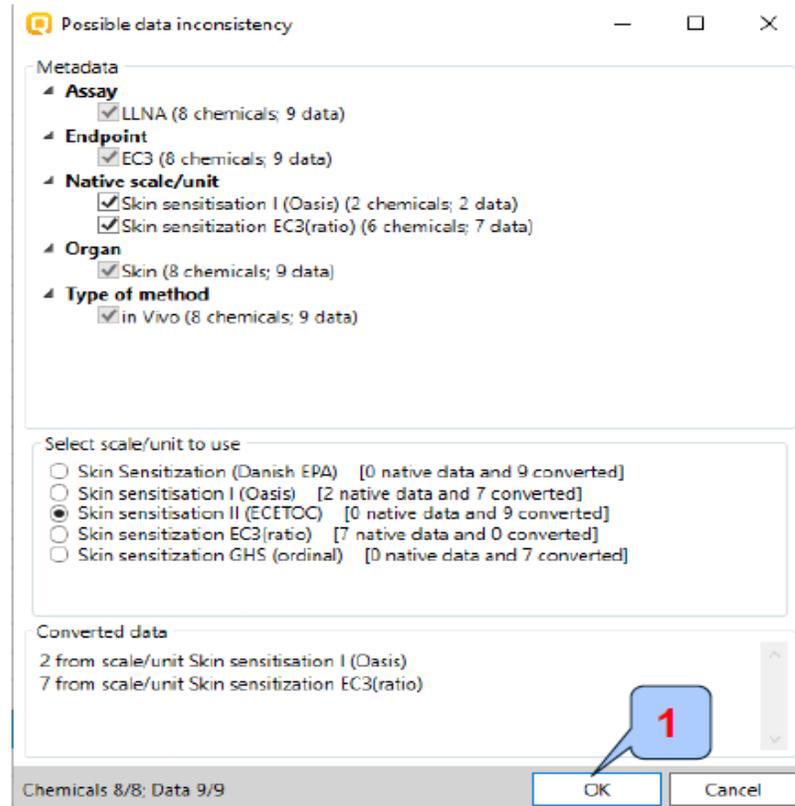
1. **Data Gap Filling** (データギャップ補完) モジュールに移動します。
2. 対象化学物質の「EC3」に該当するセルをクリックします。
3. **Read-across** (リードアクロス) を選択します。
4. 新しいウィンドウが表示され、データの不一致、データ尺度におけるより具体的な不一致を利用者に警告します。次項以降の数枚のスライドを参照してください。

データギャップ補完

尺度の定義-背景

- 皮膚感作は「定性的な」エンドポイントであり、その結果はカテゴリーデータで示されます。
(例：陽性、陰性、弱い感作物質、強い感作物質)
- 化学物質の皮膚感作性に関するデータは、さまざまな著者から提供されたものであり、さまざまな名前前でコード化されています（たとえば、リバプールジョンムーア大学由来のデータは、強感作、中感作などです。欧州化学物質生態毒性および毒性センター由来のデータは、陽性、陰性、判定困難です）。
- 尺度の主な目的は、特定のエンドポイントに関してToolboxデータベースにおける利用可能な全てのデータを統一することです。
- 皮膚感作に関する初期設定の尺度は「皮膚感作ECETOC」です。すべての皮膚感作データを陽性と陰性に変換します（次のスライドを参照）。

データギャップ補完 尺度の定義



1. OKをクリックします。

今回の場合、皮膚感作の尺度は“皮膚感作II（ECETOC）がデータギャップを補完する為に使用されます”。

データギャップ補完 リードアクロス (Read-across)

- 初期設定の記述子であるlog Kow (X軸) に従ってすべての類似物質の実験結果 (Y軸) が図示されます (次のスライドのスクリーンショットを参照) 。
- **赤い点**は、対象化学物質の予測結果を表しています。
- **茶色の点**は、リードアクロスに使用されている類似物質の実験結果を表しています。
- **青い点**は、類似物質の実験結果を表していますが、リードアクロスには使用されていません。

データギャップ補完 リードアクロス (Read-across)

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox software interface. The top menu bar includes 'Gap Filling' and 'Workflow' tabs. The left sidebar shows 'Data Gap Filling Settings' with a checked option 'Only endpoint relevant'. The main workspace features a 'Filter endpoint tree' and a 'Cross prediction for EC3, based on 6 values' plot. The plot shows log Kow values for various substances, with a red box highlighting the target substance and a blue box highlighting the remaining similar substances used in the RA process.

対象物質の予測結果

対象物質に最も近い5つの類似物質の測定値

RAで使用されていない残りの類似物質の測定値

データギャップ補完

Read-across (リードアクロス) の解釈

- この例では、類似物質のすべての結果に一貫性があります ; すべての類似物質は皮膚感作物質です。
- すべての類似物質には、皮膚感作 (SS) に関するタンパク質結合アラートプロファイラーに基づくタンパク質結合アラートが表示されています。
- したがって、対象化学物質についても同じく感作性陽性が予測されます。
- “Accept prediction (予測結果の承認)” を **クリック** して予測結果を承認します (次のスライドのスクリーンショットを参照) 。

データギャップ補完 予測結果の承認

The screenshot displays the OECD QSAR Toolbox interface. The top navigation bar includes 'Input', 'Profiling', 'Data', 'Category definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. The 'Data Gap Filling' workflow is active, showing a 'Filter endpoint tree...' with 'EC3' selected. A 'Confirm' dialog box is open, asking 'Are you sure you want to accept this prediction?' with 'Yes' and 'No' buttons. A 'Read-across prediction for EC3, based on 6 values' plot shows a predicted positive result. A 'Miscellaneous' menu is open, with 'Accept prediction' highlighted. Red callout boxes with numbers 1 and 2 point to the 'Accept prediction' button and the 'Yes' button, respectively.

1. **Accept prediction (予測結果の承認)** をクリックします。
2. **Yes (はい)** ボタンをクリックして承認します。

データギャップ補完 予測結果の承認

The screenshot displays the QSAR Toolbox software interface. The top navigation bar includes 'Input', 'Profiling', 'Data', 'Category definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. Below this, the 'Workflow' section shows 'Gap Filling' and 'Standardized Automated'. The main area features a 'Filter endpoint tree...' on the left and a grid of chemical structures and their predicted results. A red circle highlights the 'R: Positive' result for the EC3 endpoint, with a blue callout box containing the number '1' pointing to it.

1. 予測結果は、対象エンドポイント（EC3）の横の対象化学物質がある列に表示されます。

総括

- リードアクロスは、皮膚感作などの“定性的な”エンドポイントに適したデータギャップ補完方法です。カテゴリーに属する全ての試験済み化学物質が陽性であったため、対象化学物質の陽性となる予測結果を容易に承認することができました。
- 最後のモジュールを完了し、レポートをダウンロードする準備が整いました。

概要

- 背景
- read-across（リードアクロス）とanalogue approach（アナログアプローチ）
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - 化学物質の入力
 - 対象エンドポイントの定義
 - プロファイリング
 - データ
 - カテゴリー定義
 - データギャップ補完
 - **報告書**

報告書 概要

- 報告書モジュールは、Toolboxで実行された予測結果に関して報告書を作成することができます。
- 報告書モジュールには、利用者がカスタマイズできるように予め設定された報告書のテンプレートが内蔵されています。
- 報告書を開いた後、PDF形式で保存することができます。

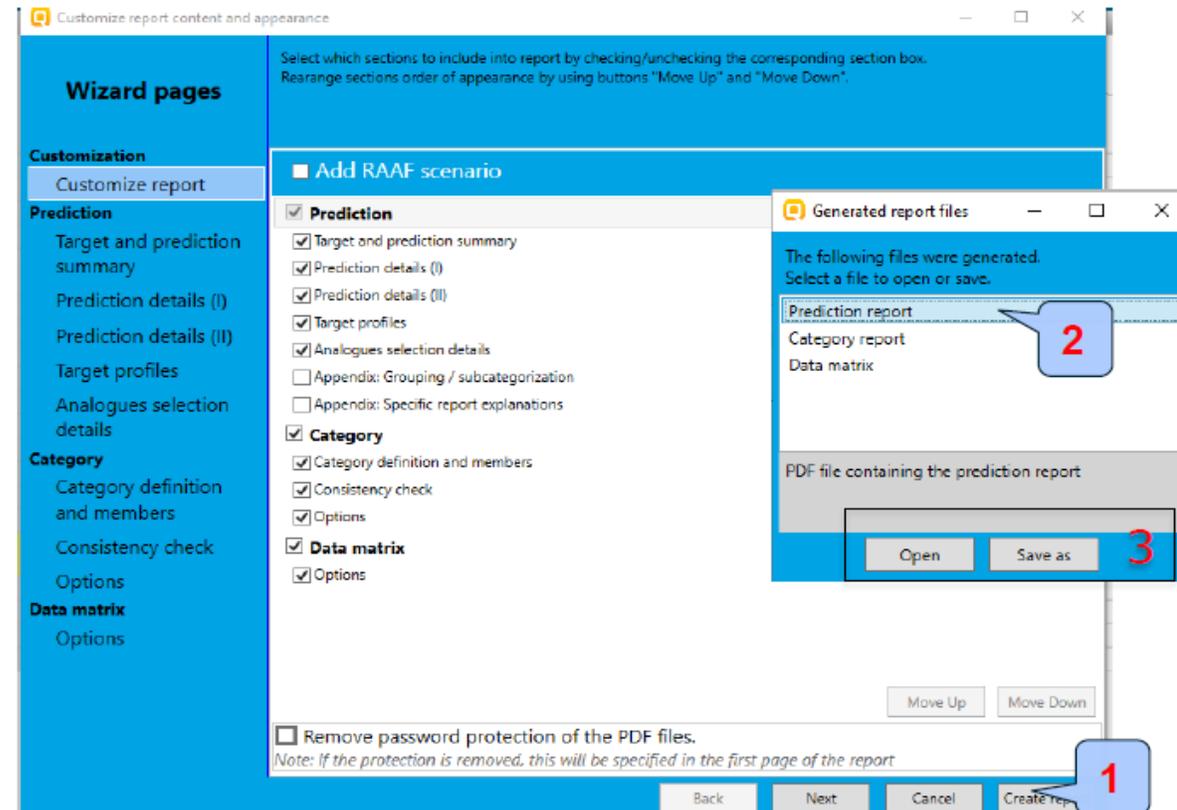
報告書 報告書作成

The screenshot displays the QSAR Toolbox software interface. The top menu bar includes 'Input', 'Profiling', 'Data', 'Category definition', 'Data Gap Filling', and 'Report'. The 'Report' button is highlighted with a red box and a callout '1'. The left sidebar shows a tree view of prediction endpoints, with 'Prediction Data Matrix' highlighted and circled in red, with a callout '2'. The main window shows a table of results for a chemical structure, with the 'ECS' row highlighted in yellow.

Filter endpoint tree...	1 [Target]	2	3	4	5	6	7	8	9	
Structure	<chem>CC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>									
Structure info										
Parameters										
Physical Chemical Properties										
Environmental Fate and Transport										
Ecotoxicological Information										
Human Health Hazards										
Acute Toxicity										
ADME										
Bioaccumulation										
Carcinogenicity										
Developmental Toxicity / Teratogenicity										
Genetic Toxicity										
Immunotoxicity										
Irritation / Corrosion										
Neurotoxicity										
Photoinduced toxicity										
Repeated Dose Toxicity										
Sensitisation										
Skin										
In Vivo										
LLNA										
ECS	9/10	It: Positive	M: Strongly positive	M: 0.23 %	M: 1.8 %	M: Strongly positive	M: 2.7 %	M: 8.0 %	M: 2.7 %	M: 2.3 %
ToxCast										
Toxicity to Reproduction										
Toxicokinetics, Metabolism and Distrib...										

1. Report (報告書) モジュールに移動します。2. Prediction (予測) をクリックします。

報告書 報告書作成



利用者は適切な項を選択して報告書を作成することができます。準備ができましたら、**Create report（報告書作成）（1）**をクリックします。報告書を構成する3つのファイルを示す新しいウィンドウが表示されます（2）。報告書ファイルの1つを選択し、報告書のOpen（表示）またはSave as（保存）のどちらかをクリックします（3）。

概要

- 背景
- read-across（リードアクロス）とanalogue approach（アナログアプローチ）
- 目的
- 具体的なねらい
- 演習
- **操作手順**
 - 化学物質の入力
 - 対象エンドポイントの定義
 - プロファイリング
 - データ
 - カテゴリー定義
 - データギャップ補完
 - 報告書
 - **TB操作手順の保存**

操作手順の保存

- この機能により、読み込まれた化学物質、実験データ、プロフィール、予測結果などを収載した現在の状態のToolbox文書を同じコンピューターに保存/復元することができます。Toolbox文書の現在の状態に導く一連の操作を保存し、その後、同じ結果を得るための同一の操作手順を実行するために、この機能が搭載されています。
- Toolbox予測結果のファイルの保存/読み込みは、次のスライドのスクリーンショットに示してあります。

予測結果の保存

1. Input (入力) モジュールに移動します。

2. Save (保存) ボタンをクリックします。

3. Yes (はい) をクリックします。

4. “*.tb4ファイル”の名前を付けてSave (保存) をクリックします。

1. **Input (入力)** モジュールに移動します。
2. **Save (保存)** ボタンをクリックします。
3. **Yes (はい)** をクリックします。
4. “*.tb4ファイル”の名前を付けて**Save (保存)** をクリックします。
5. 後で、**Open (表示)** ボタンをクリックしてファイルを開くことができます。

おめでとうございます！

- 以上、Toolboxの操作手順の説明が行われ、アナログアプローチ（analogue approach）に基づくリードアクロスによるデータギャップ補完の解説が終了しました。
- Toolboxの6つのモジュール、各モジュール内の基本機能、および各モジュールの背後にある根拠を説明しました。
- 上達するには練習が必要ということに注意して下さい！