



# QSAR/リードアクロスの基礎

独立行政法人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

財津 由梨

# 本日の内容

1. QSARとは

2. リードアクロスとは

3. QSARとリードアクロ  
スの違い

4. OECD QSAR Toolbox



# 1. QSARとは

# QSAR（構造活性相関）とは

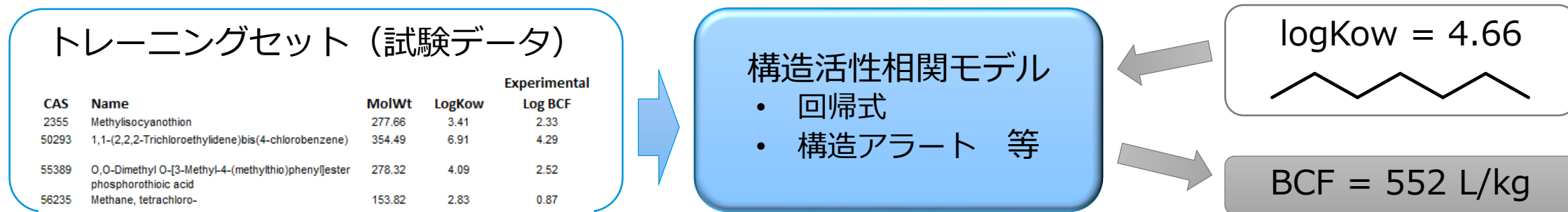
- 化学物質の化学構造（又は物理化学的性質）と生理学的活性（分解性、蓄積性、各種毒性など）との間の相関関係



- 定量的構造活性相関  
Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)
- 構造活性相関  
Structure-Activity Relationship (SAR)
- QSARとSARを合わせて「(Q)SAR」「QSAR」と表記する場合がある  
（表記方法は統一されていない）  
→この講習ではQSARとSARを合わせて「QSAR」と表現します

# QSAR（構造活性相関）とは

- 既に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）
- 構造活性相関モデルを使用することで、試験データのない化学物質の特性を予測することができる



- 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、評価対象物質に類似する物質がトレーニングセットに多いほど、評価対象物質に対する推計精度が高くなる

# QSAR予測の例 (KOWWIN\*による水-オクタノール分配係数予測)

**Kowwin Results**

Print Save Results Copy Remove Window Help

Log Kow(version 1.68 estimate): 1.57

Experimental Database Structure Match:  
 Name : 2-PHENYLETHANOL  
 CAS Num : 000060-12-8  
 Exp Log P: 1.36  
 Exp Ref : HANSCH,C ET AL. (1995)

SMILES : OCCc1ccccc1  
 CHEM :  
 MOL FOR: C8 H10 O1  
 MOL WT : 122.17

部分構造から  
分配係数を予測

TYPE	NUM	LOGKOW FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2	-CH2- [aliphatic carbon]	0.4911	0.9822
Frag	1	-OH [hydroxy, aliphatic attach]	-1.4086	-1.4086
Frag	6	Aromatic Carbon	0.2940	1.7640
Const		Equation Constant		0.2290

Log Kow = 1.5666

**Structure**

File Edit Structure Help

Log Kow (estimated): 1.57

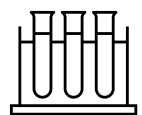
\* EPI Suite™

<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411>

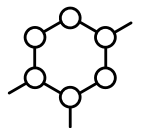
# QSAR関連用語



- *in vivo* : 生体内で  
生体に直接被験物質を投与し、生体内及び細胞内での反応を検出する試験



- *in vitro* : 試験管内で  
試験管や培養器のような人工環境下での反応を検出する試験



- *in chemico* : 化学で  
生体や細胞を使わず、化学反応を利用して物質の反応性を評価する試験  
(例：ペプチド反応性試験)



- *in silico* : コンピュータ内で  
コンピュータを用いたデータ分析、シミュレーションなどの様々な評価方法  
(**QSAR**を含む)

# QSAR（構造活性相関）の特徴

- 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
- 使用目的に応じて、構造活性相関モデルや予測結果を評価する必要がある

EPI Suite - Welcome Screen

File Edit Functions Batch Mode Show Structure Output Fugacity STP Help

PhysProp Previous Get User Save User Search CAS Calculate Clear Input Fields

Draw

Input CAS #

Input Smiles:

Input Chem Name:

Name Lookup

Henry LC: atm-m<sup>3</sup>/mole Water Solubility: mg/L

Melting Point: Celsius Vapor Pressure: mm Hg

Boiling Point: Celsius Log Kow:

River Lake

Water Depth: 1 1 meters

Wind Velocity: 5 0.5 meters/sec

Current Velocity: 1 0.05 meters/sec

Output  
☐ Full  
☒ Summary

logKow = 4.66

BCF = 552 L/kg

The Estimation Programs Interface (EPI) Suite™ was developed by the US Environmental Protection Agency's Office of Pollution Prevention and Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC). It is a screening-level tool, intended for use in applications such as to quickly screen



# OECD QSARバリデーション原則

- バリデーションとは、構造活性相関モデルを検証し、その信頼性を立証するプロセスのこと
- OECDでは、構造活性相関モデルの行政利用を目的とし、バリデーションを行うための5項目から成るOECD (Q)SARバリデーション原則を定めている
  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

\* 化学物質の有害性評価の指標とする項目。例えば、生分解性、生物蓄積性、変異原性、魚類急性毒性など

[https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-the-validation-of-quantitative-structure-activity-relationship-q-sar-models\\_9789264085442-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/guidance-document-on-the-validation-of-quantitative-structure-activity-relationship-q-sar-models_9789264085442-en.html)

# OECD QSAR Assessment Framework

- QSAR予測結果が規制のために使用できるかを評価する枠組み
- 以下のチェックリストを組み合わせる
  - QSARモデルチェックリスト - バリデーション原則に則っているか
  - 予測チェックリスト
    - ❑ モデルへの正しく入力されているか
    - ❑ モデルの適用範囲内の物質か
    - ❑ 予測の信頼性（再現性、全体的な性能、トレーニングセットの範囲か、類似物質に対する性能、メカニズムの考察、情報の一貫性）
    - ❑ 規制目的に適合しているか
  - 結果チェックリスト（複数モデルの予測を組み合わせる場合）
    - ❑ 個々の予測から最終結果を正しく決定できたか
- 予測結果の使用目的に合わせて各評価要素の重み付けをする
- チェックリストの個々の項目が満たされているかをチェックし、集計する
- 結論を「目的に対して許容できる」「目的に対して許容できない」から選択する
- 評価要素ごとに不確実性（低、中、高）を割り当て、全体としての不確実性を評価する

[https://www.oecd.org/en/publications/q-sar-assessment-framework-guidance-for-the-regulatory-assessment-of-quantitative-structure-activity-relationship-models-and-predictions-second-edition\\_bbdac345-en.html](https://www.oecd.org/en/publications/q-sar-assessment-framework-guidance-for-the-regulatory-assessment-of-quantitative-structure-activity-relationship-models-and-predictions-second-edition_bbdac345-en.html)



## 2. リードアクロスとは

# リードアクロスとは

- 構造的、機能的、または毒性学的に類似した他の物質の試験データから、評価対象物質の特性を予測すること
  - アナログアプローチ  
1つ以上の類似物質（ソースケミカル 又は アナログケミカル）の試験データを利用し、評価対象物質（ターゲットケミカル）の特性を予測する方法
  - カテゴリーアプローチ  
物理化学的、毒性学的特徴が類似しているか規則的なパターンに従う物質のグループ（カテゴリー）を作り、カテゴリー内の試験済み物質のデータを利用して未試験物質の特性を予測する手法
- 特徴： エキスパートによるケース・バイ・ケースの評価
- 利点： 信頼性のある推定値が得られる
- 動物実験代替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
- 別名：類推

# グルーピングとは\*

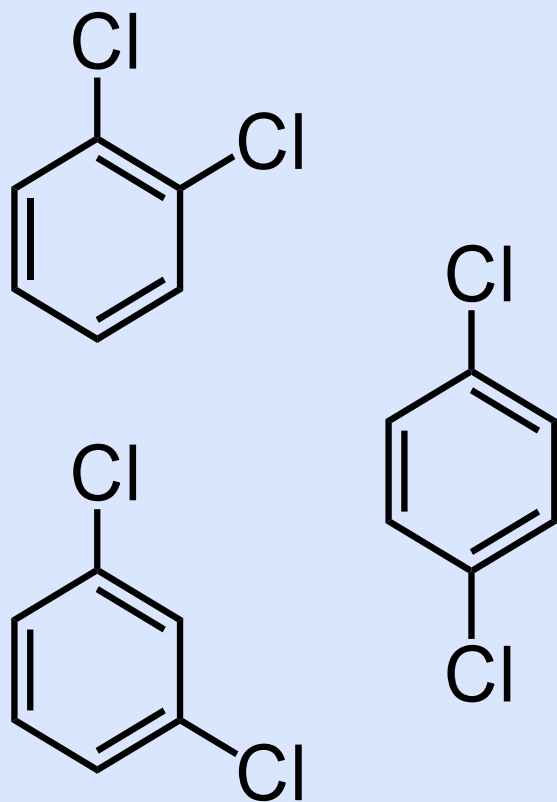
- 類似する化学物質のカテゴリを作成したり、類似物質を選択したりする際に使用する手法
- 類似性の判断ポイントの例
  - 化学構造（例：共通の官能基、鎖長変化）
  - 物理化学的特性
  - 化学的反応性（例：特定のタンパク質との結合性）
  - 生物活性
  - 毒性
  - 吸収・分布・代謝・排泄（ADME）／毒性動態（TK）（例：共通の代謝物）

\* ここではOECD Guidance on Grouping of Chemicals 第3版での定義を紹介

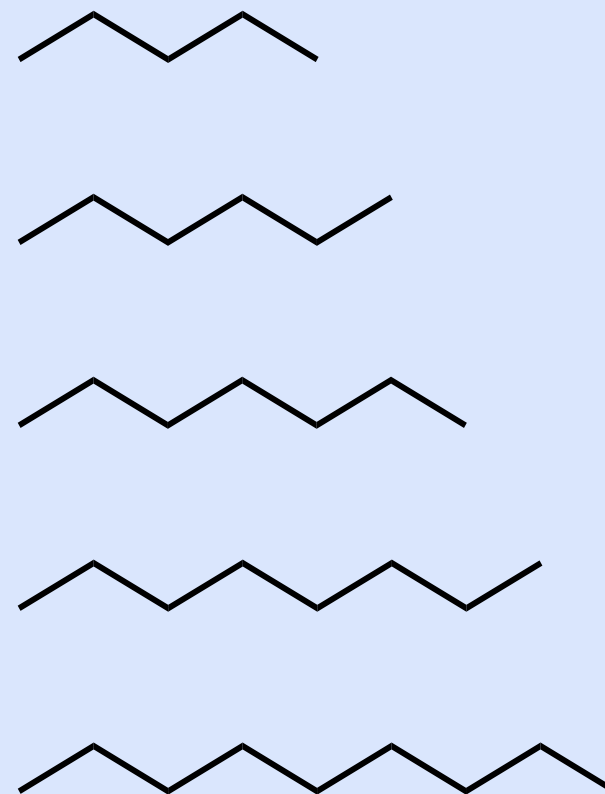
[https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2025/12/guidance-on-grouping-of-chemicals-third-edition\\_af5f6397/b254a158-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2025/12/guidance-on-grouping-of-chemicals-third-edition_af5f6397/b254a158-en.pdf)

# グルーピングの例 ①

## 位置異性体

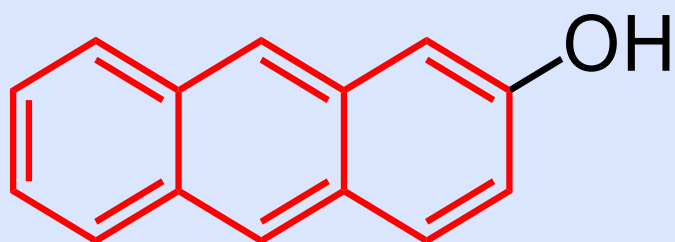
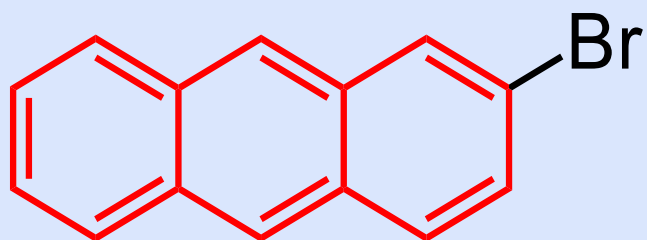
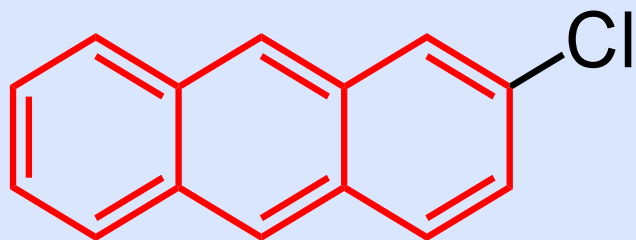


## 主鎖長が規則的に変化

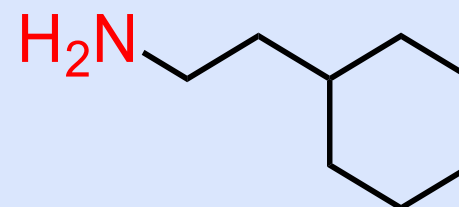
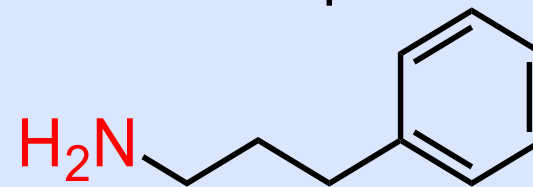
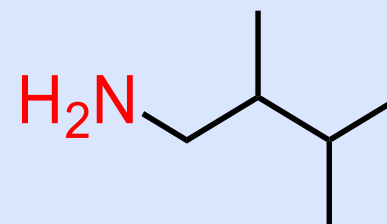
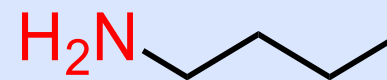


## グルーピングの例 ②

骨格構造が共通

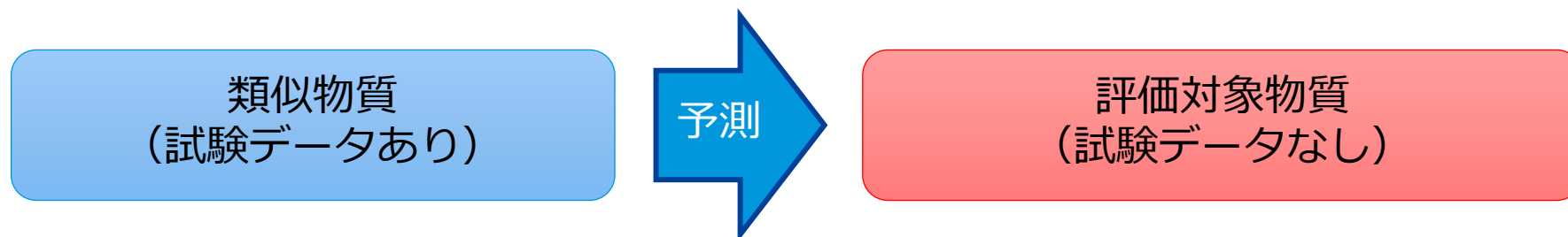


官能基が共通



# アナログアプローチ

- 1つ以上の類似物質（ソースケミカル 又は アナログケミカル）の試験データを利用し、評価対象物質（ターゲットケミカル）の特性を予測する方法

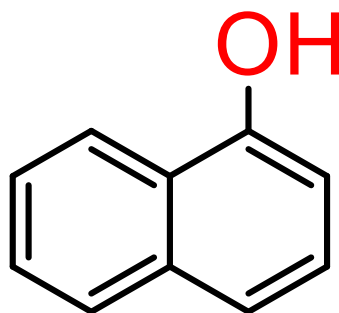




# アナログアプローチの例

濃縮倍率

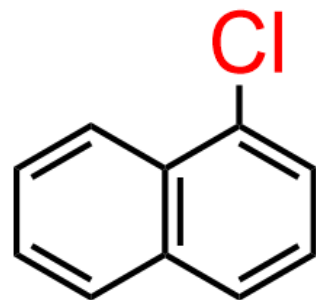
評価対象物質  
(ターゲットケミカル)



未試験

ClがOHに変わることにより、  
水溶性が増す  
→ 評価対象物質の濃縮倍率は、  
類似物質より低い（264 L/kg  
未満）と予測できる

類似物質  
(ソースケミカル)



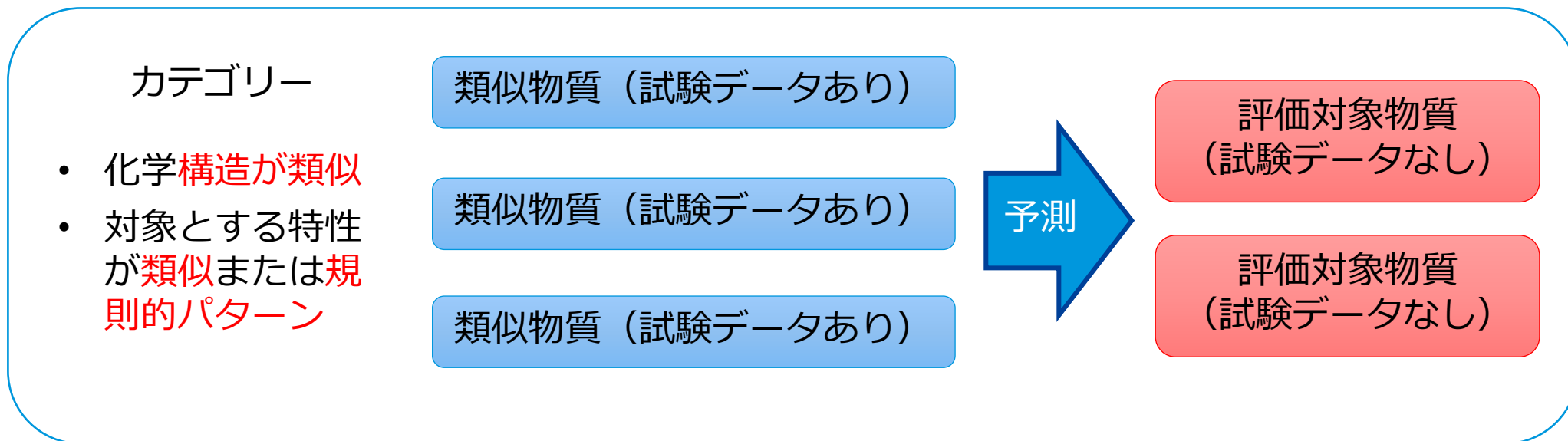
264 L/kg (実測)

- 骨格構造が共通
- 分子サイズが同程度
- 生体内での反応性が高くない














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

# カテゴリーアプローチ

- 化学構造が類似し、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」物質でグループ（カテゴリー）を作る
- カテゴリー内の試験データのある全ての物質のデータをもとに、カテゴリー内の試験データのない物質のデータを予測する。



# カテゴリーアプローチの例

直鎖アルカン（炭素鎖長7～20） カテゴリー	
	良分解性（実測）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（実測）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（実測）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（実測）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（リードアクロス）
	良分解性（実測）

- 鎖長が規則的に変化する
- 同一経路（ $\beta$ 酸化）によって分解される

# 予測の信頼性の確保

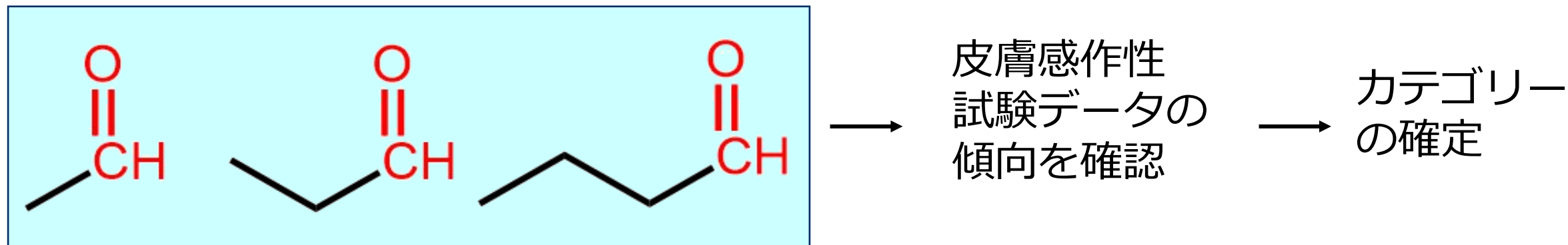
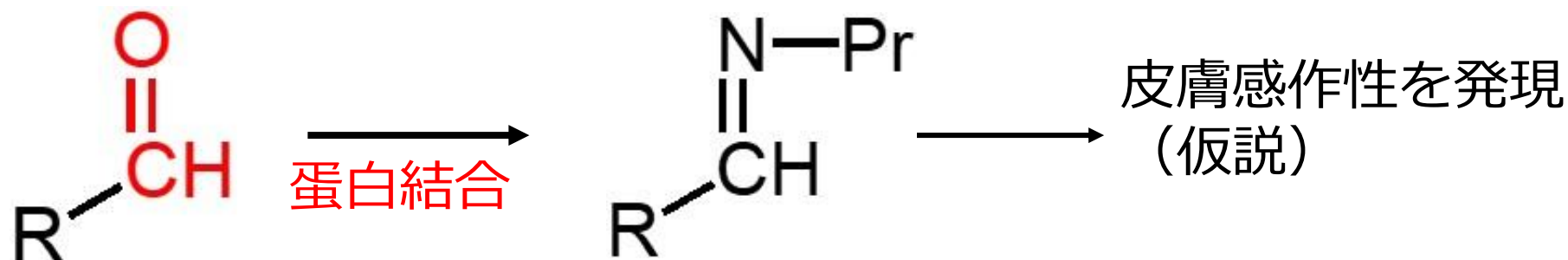
- 評価の目的によって求められる予測の信頼性が異なる
- 構造類似性のみを根拠としたグルーピングでは、信頼性が不十分とみなされる場合もある
- 信頼性の高い予測を行うために、有害性発現のメカニズムに基づいたグルーピングが推奨されている

例：

- 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）

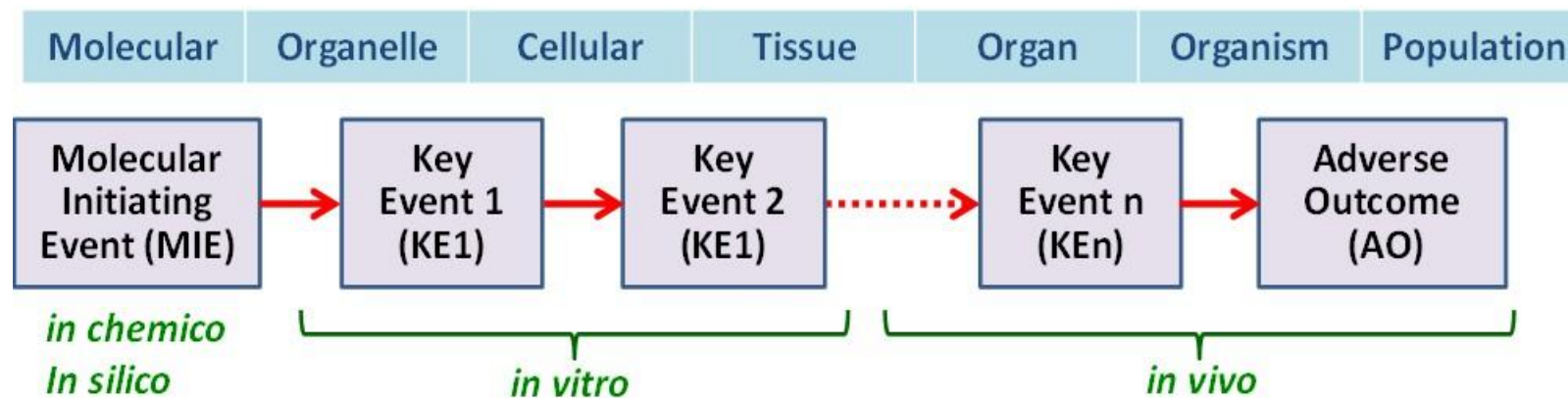
# メカニズムに基づいたカテゴリーの例

- 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




# Adverse Outcome Pathway

- 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)



# 3. QSARとリードアクト スの違い

# QSARとリードアクロスの違い

## 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



- 労力をかけない
- 短期間で結果を得たい
- スクリーニング等

## リードアクロス

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



- 一定の労力をかける
- 様々な観点から慎重に評価したい
- 行政判断等





## 4. OECD QSAR Toolbox

# OECD QSAR Toolbox とは

- OECDがECHA（欧州化学品庁）と共同で開発を行っているカテゴリーアプローチを支援するためのソフトウェア
- 物理化学的性状、分解性、蓄積性、生態毒性、反復投与毒性などの様々なエンドポイントに関するデータベースと化学物質をグループ分けするために必要な機能などが備わっている
- 2008年3月にver.1.0が公開され、現行の最新版であるver.4.8 が2025年7月に公開
- フリーソフトウェア（ユーザー登録が必要）
- 公開サイト：<https://qsartoolbox.org/>
- QSAR Toolboxの概要と操作説明の動画をNITEで公開しています  
<https://www.nite.go.jp/chem/qsar/ReadAcrossTraining.html>

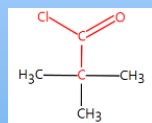
# QSAR Toolbox 開発の経緯

- 2005年頃の開発当初は、各種QSARモデルを集めたライブラリの構築を計画
- 開発メンバー間における議論において、QSARモデルの予測結果のみでは行政利用における判断根拠としては不十分であるとの認識が高まる
- 最終的には、カテゴリー作成を支援する機能及びカテゴリーアプローチによるデータギャップ補完を支援する機能と共に、カテゴリー化の根拠を第三者に明確に示す機能が主体のシステムとして公開

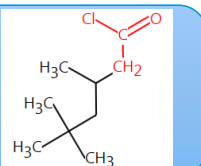
# QSAR Toolbox の機能概要

- グルーピングを行うための、毒性発現の原因となる部分構造を認識する機能（プロファイラー）
  - 毒性発現の原因となる共通の部分構造を有するカテゴリーの候補物質群を効率よく探すことができる
- 各国から提供された各種エンドポイントの実測試験データベース
  - 類似物質の実測試験データを収集できる
- 類似物質の実測試験データを基に毒性発現の傾向を解析することにより、カテゴリーを構築し、未試験物質のデータを予測（データギャップ補完）することができる

類似物質  
(毒性試験データ)



類似物質  
(毒性試験データ)



予測

評価対象物質  
(毒性予測値)

