OECD QSAR TOOLBOXの最新情報とIATAへの活用

堀江将士
OECD Environment Directorate Environment, Health and Safety Division
令和元年11月28日
令和元年度 化学物質の安全管理に関するシンポジウム
「化学物質の評価・管理に関する手法やツール等の活用状況」

BETTER POLICIES FOR BETTER LIVES

QSAR TOOLBOX

OECD QSAR Toolboxとは?

QSAR TOOLBOX

The OECD QSAR Toolbox for Grouping Chemicals into Categories

- テゴリーアプローチにより、有害性評価のためのデータギャップ補完をサポートするための無料ソフトウェア
- データベース及び構造特性（プロファイラー）、リードアクロス及び傾向分析、(Q)SARモデルによる未試験化学物質の値を予測するツールを搭載
- OECDとECHAの共有。OECD加盟国により管理されており、年1-2回の更新
- 各国の政府機関及び研究機関、産業界など幅広い使用（約 14,500ユーザー）

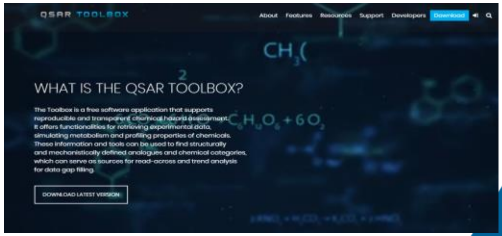
OECD QSARプロジェクトの沿革

- 2003年**(Q)SARプロジェクト**開始
  - 目的： 行政における（Q）SARの使用促進
  - 原動力: 実験動物の不必要な使用を回避
  - QSAR Toolbox: 目的達成のための成果物
- 2004年(Q)SARモデルの行政目的のための**OECD バリデーション原則**合意
  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
- 2008年3月**OECD QSAR Toolbox v1.0**公開

QSAR TB version 4.3

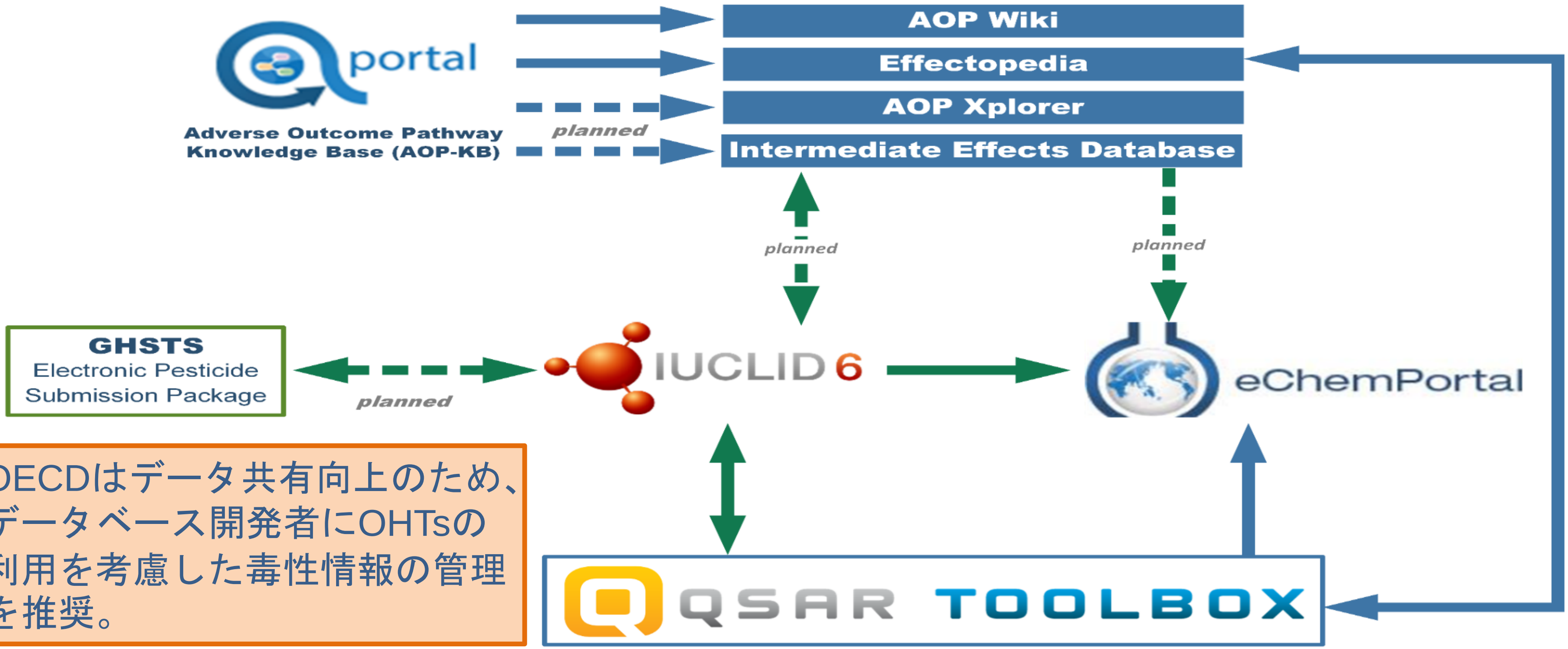
- **57データベース**（**84,291**物質、**2,500,000**測定値）
- **73プロファイラー**及び**5 代謝データベース**、**11代謝シミュレーター**
- 様々な特性を予測する**902(Q)SARモデル**
- **Toolboxアプリケーションプログラミングインタフェース(API)**の公開:
  - 追加的なパラメーター計算器及びプロファイラー、(Q)SARモデル、代謝趣味レーターによるToolboxツールの拡充
  - **(Q)SAR Editor**の使用-数式の利用又は外部のオンラインQSARコンピュータープラットホームとのリンクによる(Q)SARモデルの作成
  - EffectopediaウィザードをCSSしたいった**Effectopedia**との連携
- 皮膚感作性及び生体毒性のための**Automated/Standardized workflows**
- 新しいQSAR TBウェブサイトの公開

  https://qsartoolbox.org/

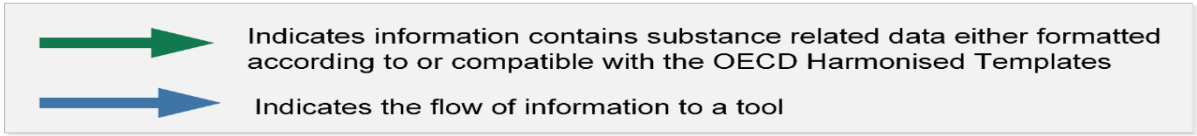


OECDの開発ツール同士の連携

OECDは法規制における化学物質管理をサポートするために開発された、**QSAR Toolbox**を含めた、ツール同士の連携を促進

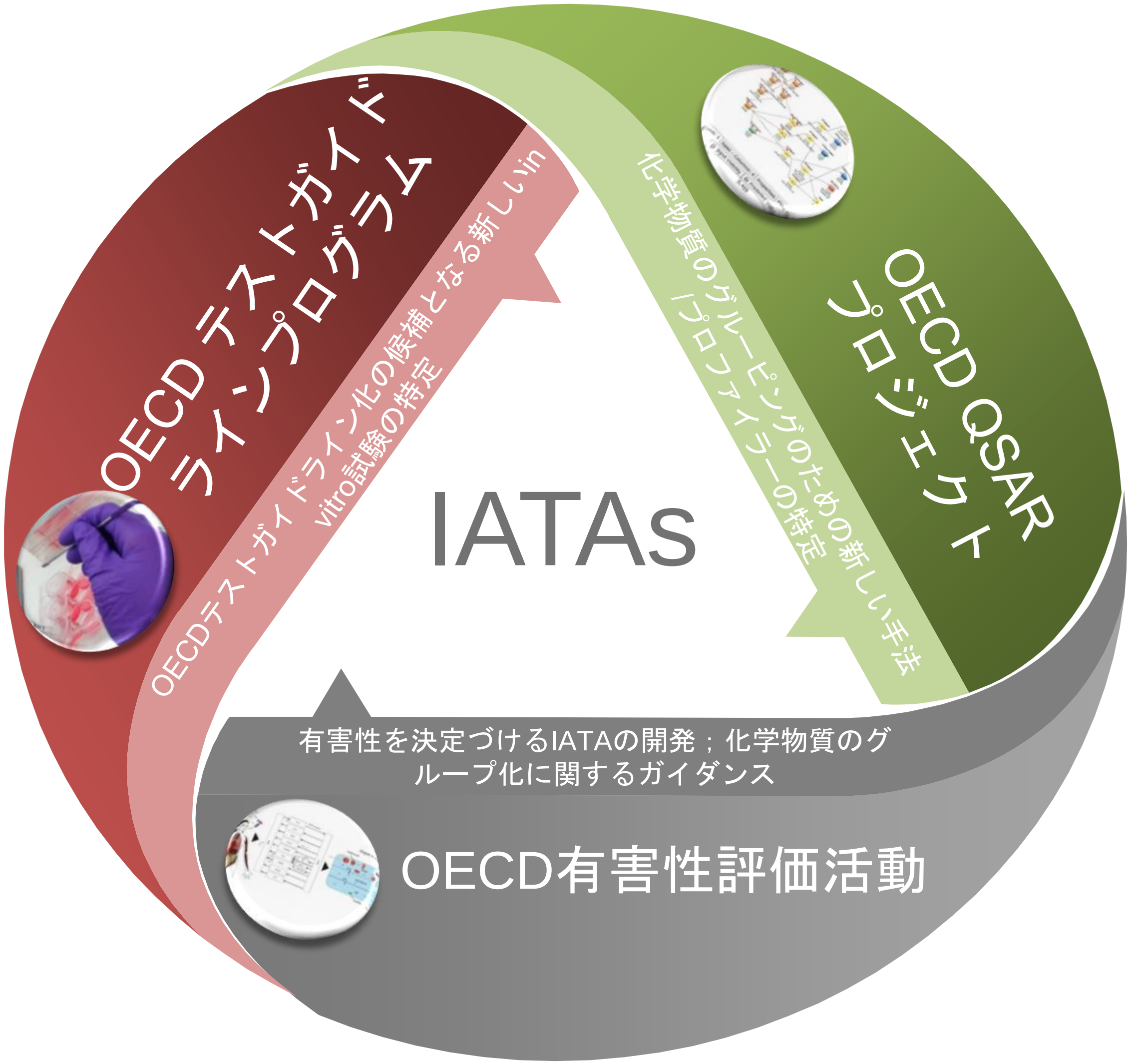


OECDはデータ共有向上のため、データベース開発者にOHTsの利用を考慮した毒性情報の管理を推奨。

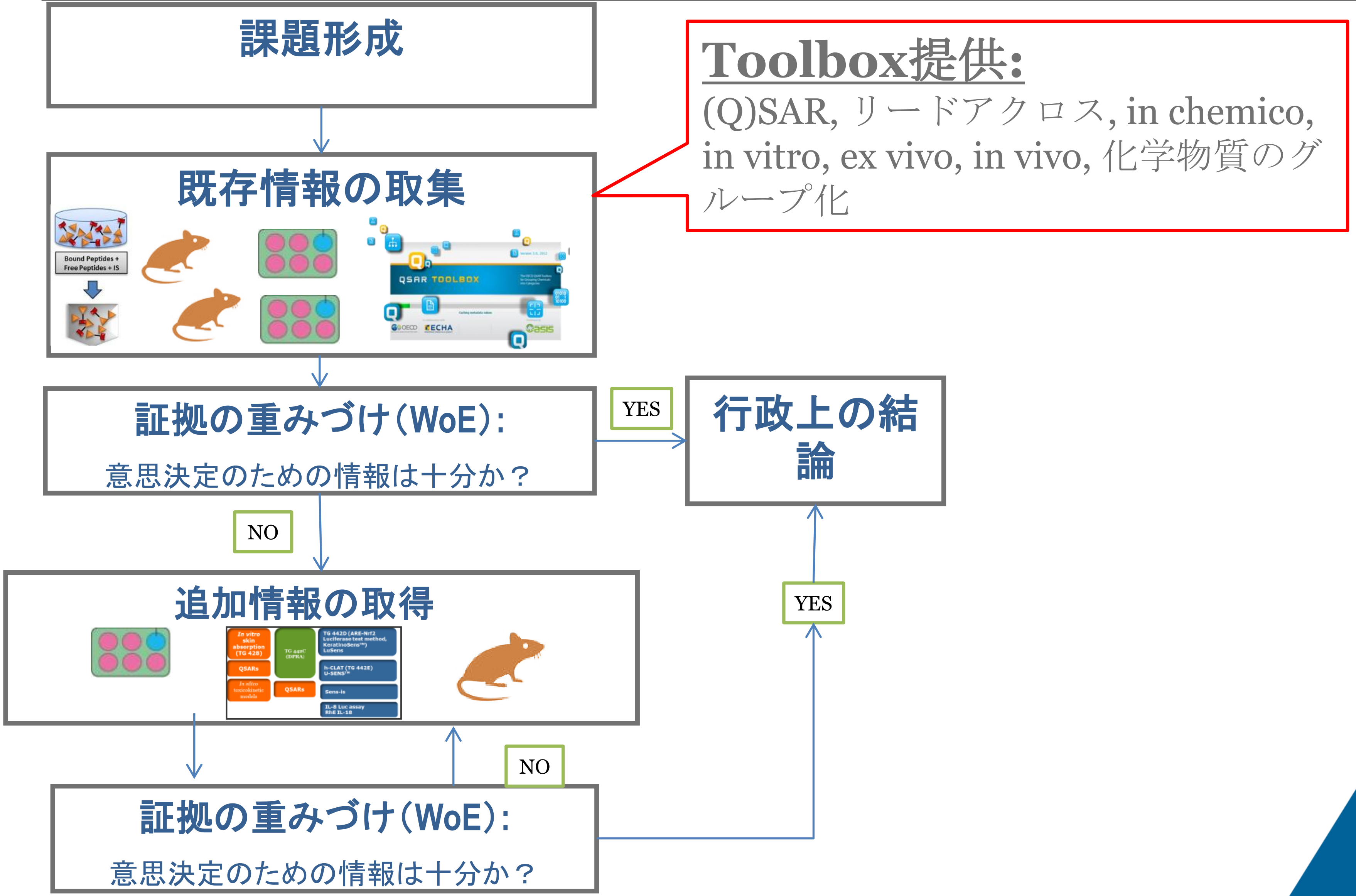


IATAにおけるQSAR TOOLBOXの利用例

OECDの毒性予測に関する活動



IATAフレームワーク



IATAケーススタディープロジェクト

目的:

– 法目的に適合した予測事例を含むケーススタディーを作成することにより、試験・評価のための統合的手法（Integrated Approaches for Testing and Assessment: IATA）の活用経験を蓄積

– 斬新な手法の利用の共通理解とケーススタディーに付随する考察・ガイダンスの作成

成果物:

– ケーススタディーとそれに関連した手法に関するガイダンス

http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm

IATAケーススタディープロジェクト – Toolboxの利用

Year-No. (Lead)	タイトル	IATA topics			
		AOP[1]	UR[2]	NAM[3]	L/N[4]
2018-1 (JP)	エチレングリコールメチルエステル(EGME)関連物質の精巣毒性	X	X		
2018-2 (US)	エストロゲン受容体活性物質の同定	X	X	X	
2017-1 (CAN/US)	フェノール置換体類のエストロゲン様活性	X	X	X	X
2017-2 (CAN)	IATAに基づく生態リスク格付けを活用した化学物質の優先度付け	X	X	X	
2017-3 (JRC)	ナノTiO2のナノマテリアル遺伝毒性のためのグルーピングとリードアクロス		X	X	
2017-4 (ICAPO)	単鎖アリルアルコールアルキルカルボン酸エステルの亜慢性反復投与毒性		X	X	X
2016-1 (JP)	フェノールベンゾトリアゾールの反復投与毒性		X	X	
2016-2 (US)	農薬累積リスク評価とライフステージ感受性の評価	X		X	
2016-3 (ICAPO)	n-アルカノール類の90日間ラット経口投与反復投与毒性		X	X	X
2016-4 (ICAPO)	2-アルキル-1-アルカノール類の90日間ラット経口投与反復投与毒性		X	X	X
2016-5 (JRC/BIAC)	暴露評価の考慮と動物不使用手法に基づく化学物質安全性評価ワークフロー	X		X	
2015-1 (CAN/US)	3,3'-ジメトキシベンジジン系 (DMOB)ダイレクト染料のin Vitro変異原性	X	X		
2015-2 (CAN)	ジフェニルアミン置換体類の反復投与毒性 (SDPA)		X	X	
2015-3 (JP)	アリルエステル類の肝毒性	X	X		
2015-4 (Japan)	4,4'-ビス (クロロメチル)-1,1'-ビフェニルの分解生成物の生物蓄積性		X		X

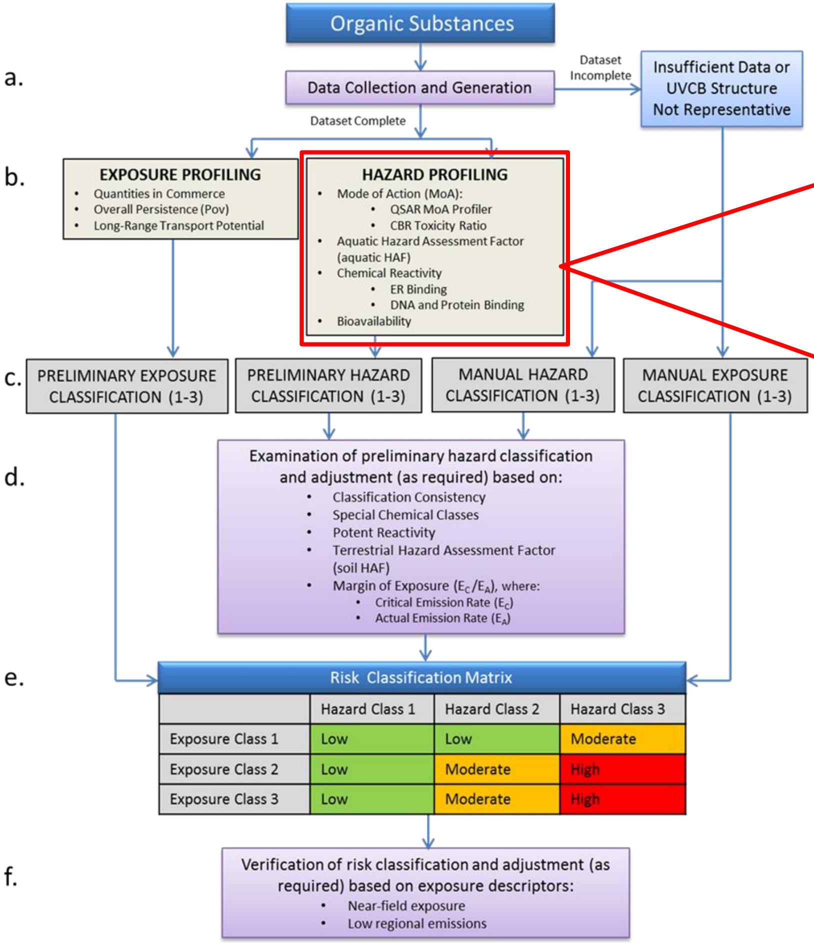
*1: AOP: Use of mode of action/adverse outcome pathways
*2: UR: Uncertainty reporting
*3: NAM: Use of new approach methodologies
*4: L/N: Low/no toxicity prediction

IATAにおけるToolboxの利用例: 類似物質の同定

Year-No. (Lead	類似物質の同定におけるToolboxの利用方法
2015-1 (Canada)	代謝シミュレーターによるカテゴリーメンバーの微生物分解予測
2015-2 (Canada)	特定のエンドポイントデータを持った、構造条件を満たしたSDPAの検索
2015-4 (Japan)	目的のエンドポイントデータを持った別の類似物質を抽出
2016-1 (Japan)	構造類似性の比較と代謝シミュレーターによるカテゴリーメンバーの代謝産物の予測
2016-3,4 (ICAPO)	カテゴリーメンバーの可能性のある代謝産物の比較のため、代謝シミュレーターによる代謝産物の予測、及び、プロファイラーに基づくカテゴリーメンバーの毒性の構造アラートの比較
2017-4 (ICAPO)	肝臓代謝シミュレーターに基づくin silico毒性動態と、作用機序とエンドポイントプロファイラーに基づくin silicoトキシコダイナミックスに関する類似性の確認

REPORT ON CONSIDERATIONS FROM CASE STUDIES ON INTEGRATED APPROACHES FOR TESTING AND ASSESSMENT (IATA) Third Review Cycle (2017) Series on Testing and Assessment No. 289
http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2018)25&docLanguage=En

IATAにおけるToolboxの利用例: 優先順位付け [2017-2 (Canada)]



Toolboxのプロファイラーを、下記の有害性を持つ可能性のある化学物質を特定 するために Toolboxのプロファイラーを利用:

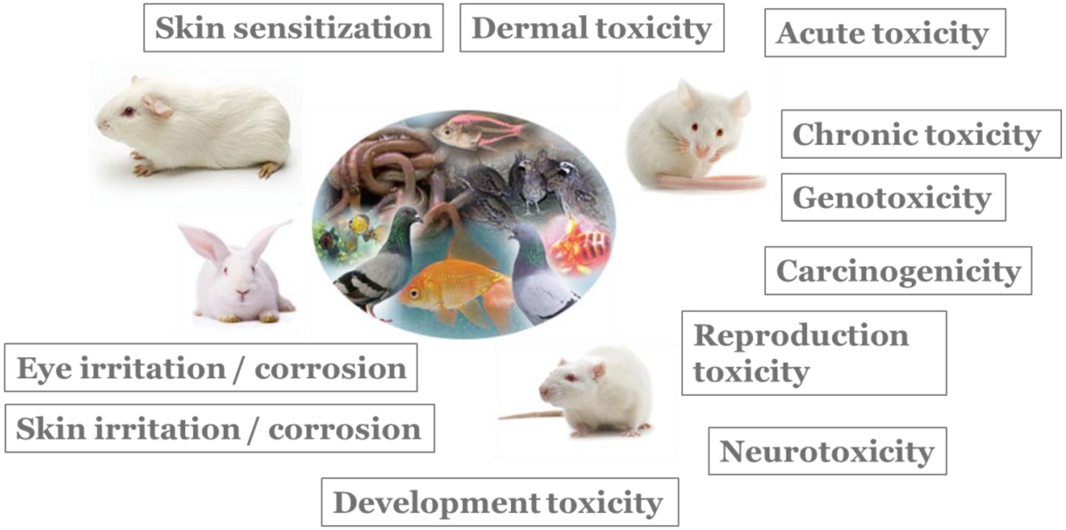
- エストロゲン様活性
- 作用機序 (急性水生生態毒性)
- タンパク質及びDNA結合

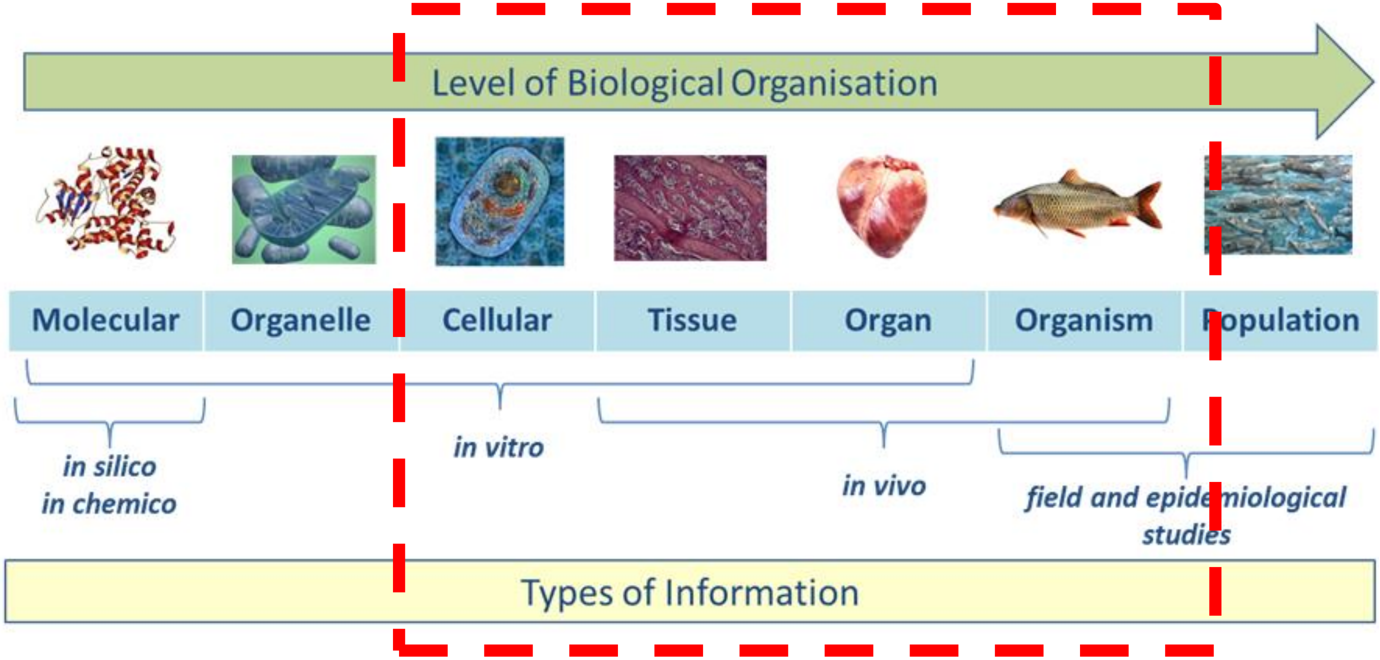
PRIORITISATION OF CHEMICALS USING THE INTEGRATED APPROACHES FOR TESTING AND ASSESSMENT (IATA)-BASED ECOLOGICAL RISK CLASSIFICATION Series on Testing and Assessment No. 291
http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2018)27&docLanguage=En

AOPにおけるQSAR TOOLBOXの利用

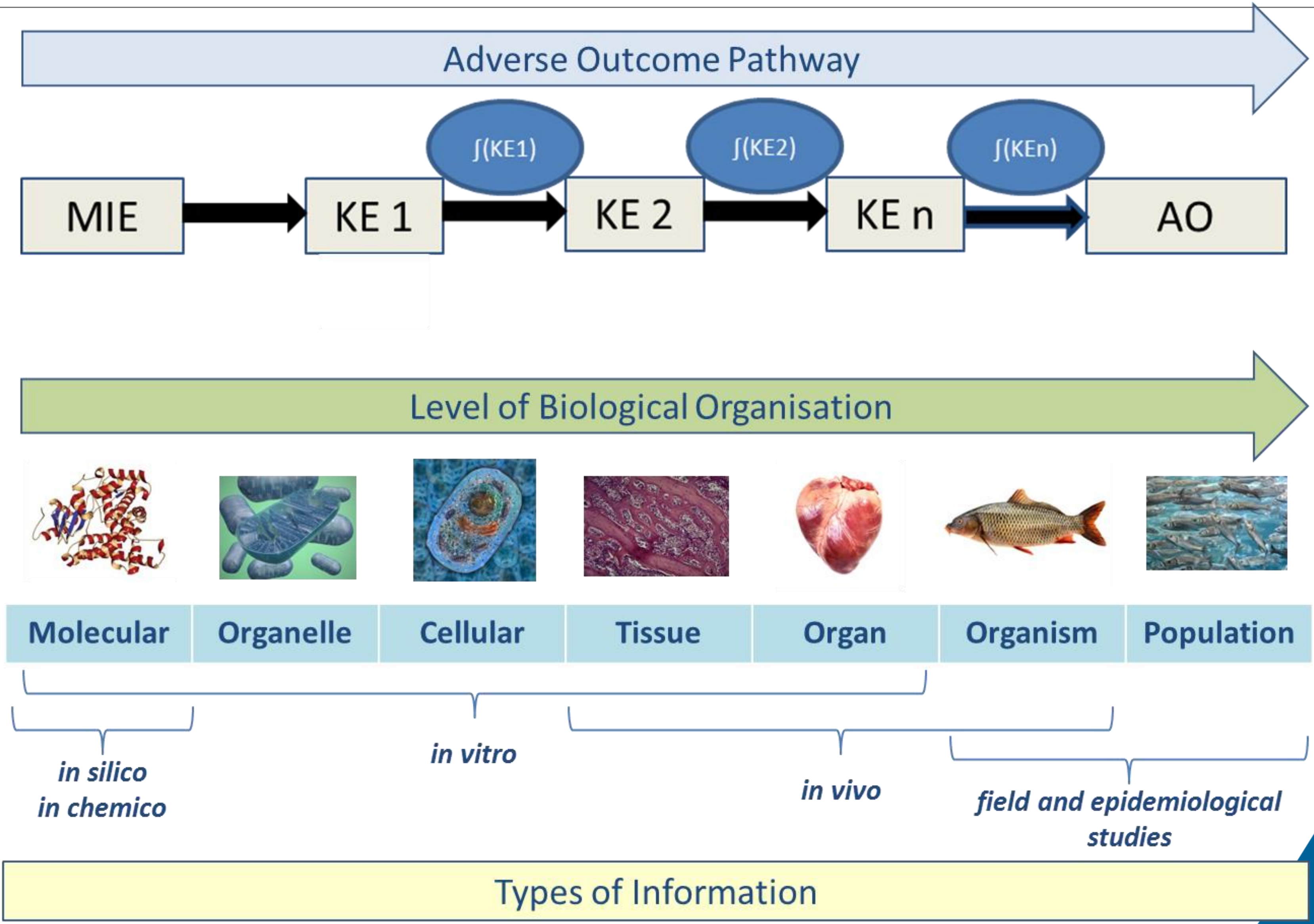
現在の規制上の毒性試験

OECDテストガイドラインのような標準化されたテストガイドラインまたはプロトコールに従った、in vivo試験

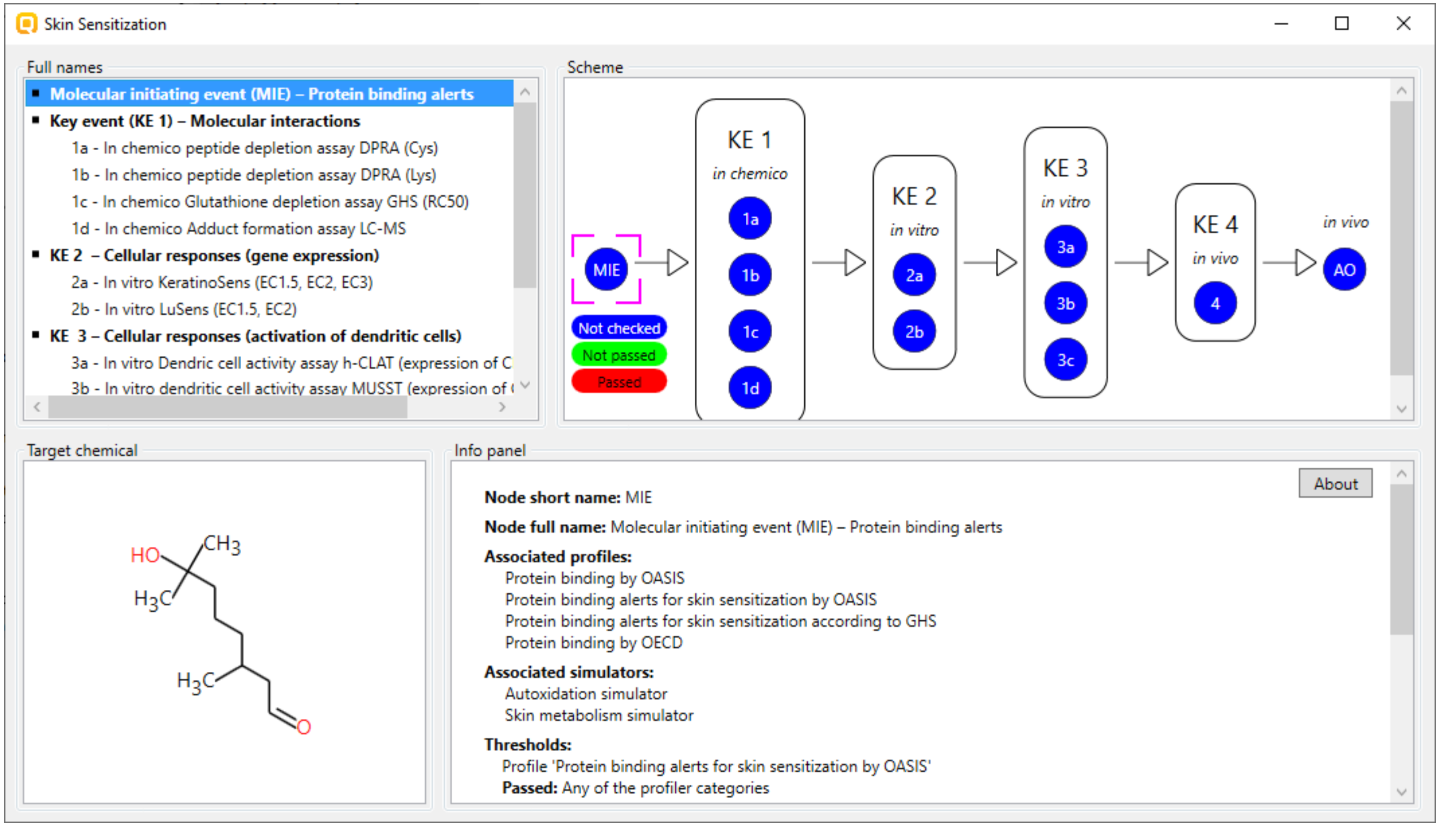


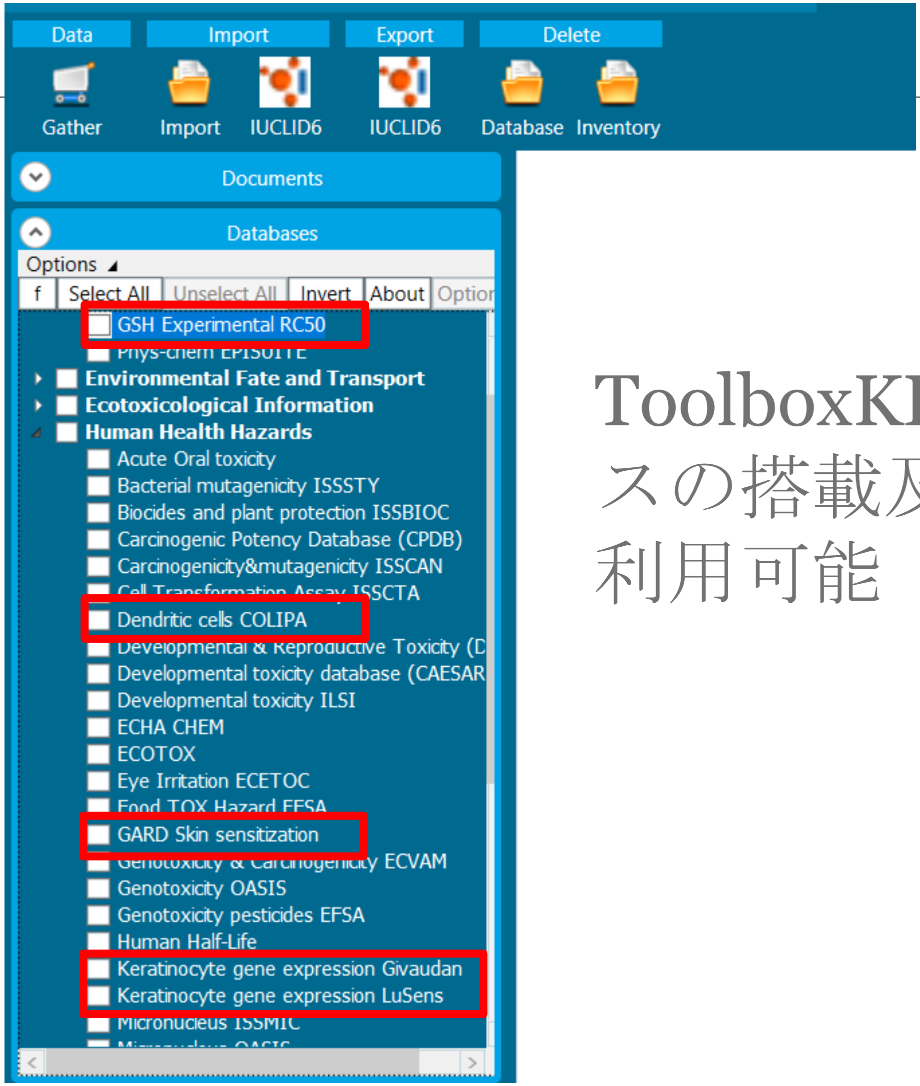


作用機序フレームワークとしてのAdverse Outcome Pathways



ToolboxにおけるAOPの実装





ToolboxKEに関するデータベースの搭載及びToxCastデータが利用可能

IATAの開発におけるAOPの活用例

すでにある要素はToolboxに搭載

- (Q)SARsの開発 √
- カテゴリーにおける化学物質のグループ化 √
- 試験戦略の開発
- 非標準試験方法の理解と統合 √
- テストガイドラインの作成/改善のための手法の選別

QSAR TOOLBOXの開発

近年のToolbox開発

近年, Toolboxの開発の焦点:

1. 他のITツールとの連携向上
2. 利用のし易さ
3. 規制利用との関連付け

他のITツールとの連携向上

Toolbox WebAPI の公開

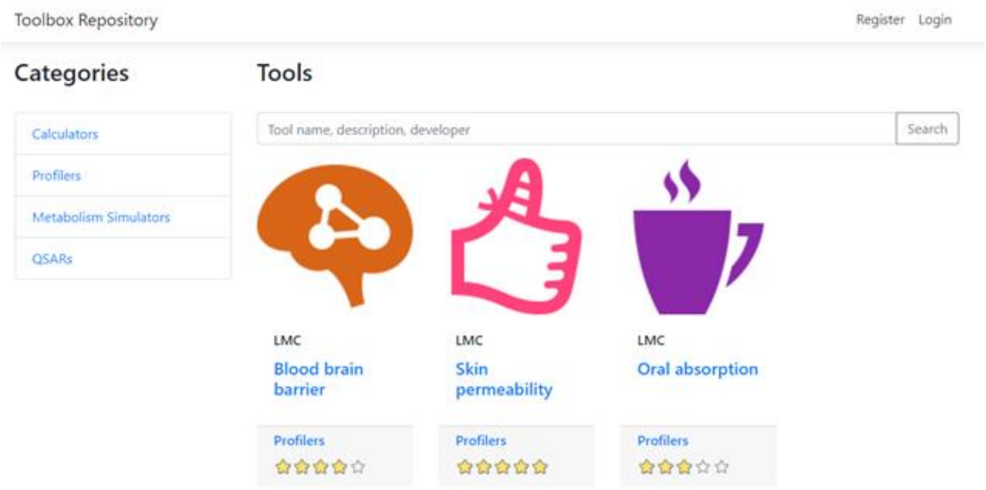
現在、第三者は下記のことが可能:

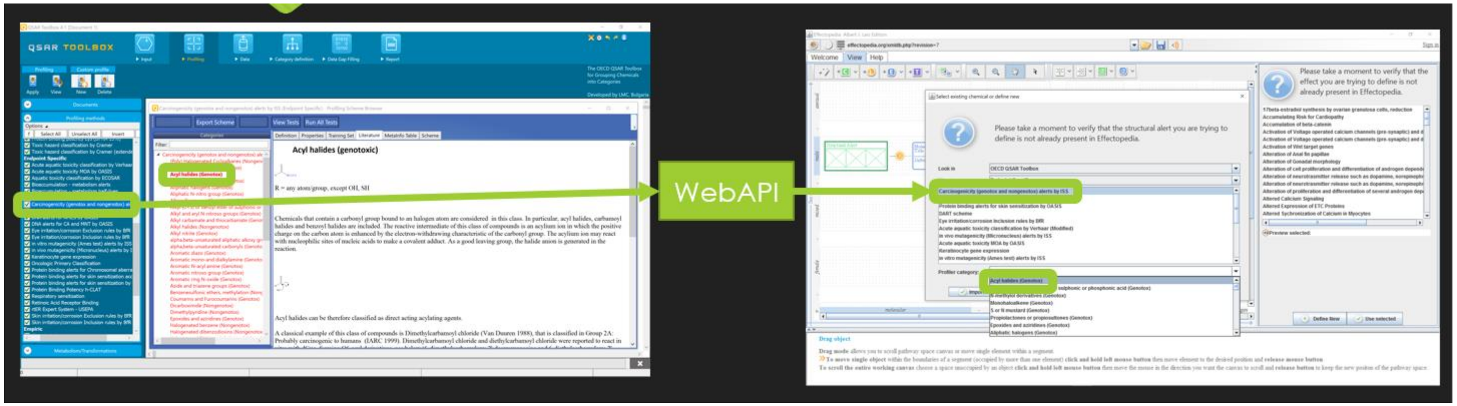
1. **他者のツール内でToolboxの機能が利用可能**
e.g. Effectopedia内でToolboxプロファイラーとデータベースを利用; ECHAのスクリーニングプログラム内でToolboxのプロファイラーを使って類似物質を特定

2. **Toolbox内に他者のツールを組み込む拡張機能の開発**
e.g. Danish QSAR database; KATE

第三者により開発された新しい拡張機能は今後Toolboxインストールパッケージに含まれないが、Toolboxレポジトリから利用可能

ToolboxリポジトリとEffectopediaとのリンク

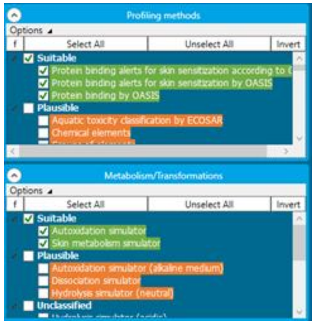




利便性の向上ー現在

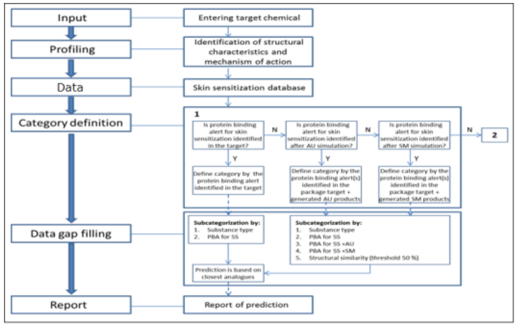
プロファイラーとデータベースのカラーコーディング

目的のエンドポイントに関連したデータベースとプロファイラーを色分け



Automated/Standardized Workflow

自動的及び支援モードにおいて、リードアクロス及び傾向分析により皮膚感作性及び生体毒性の予測



利便性の向上ー今後の予定

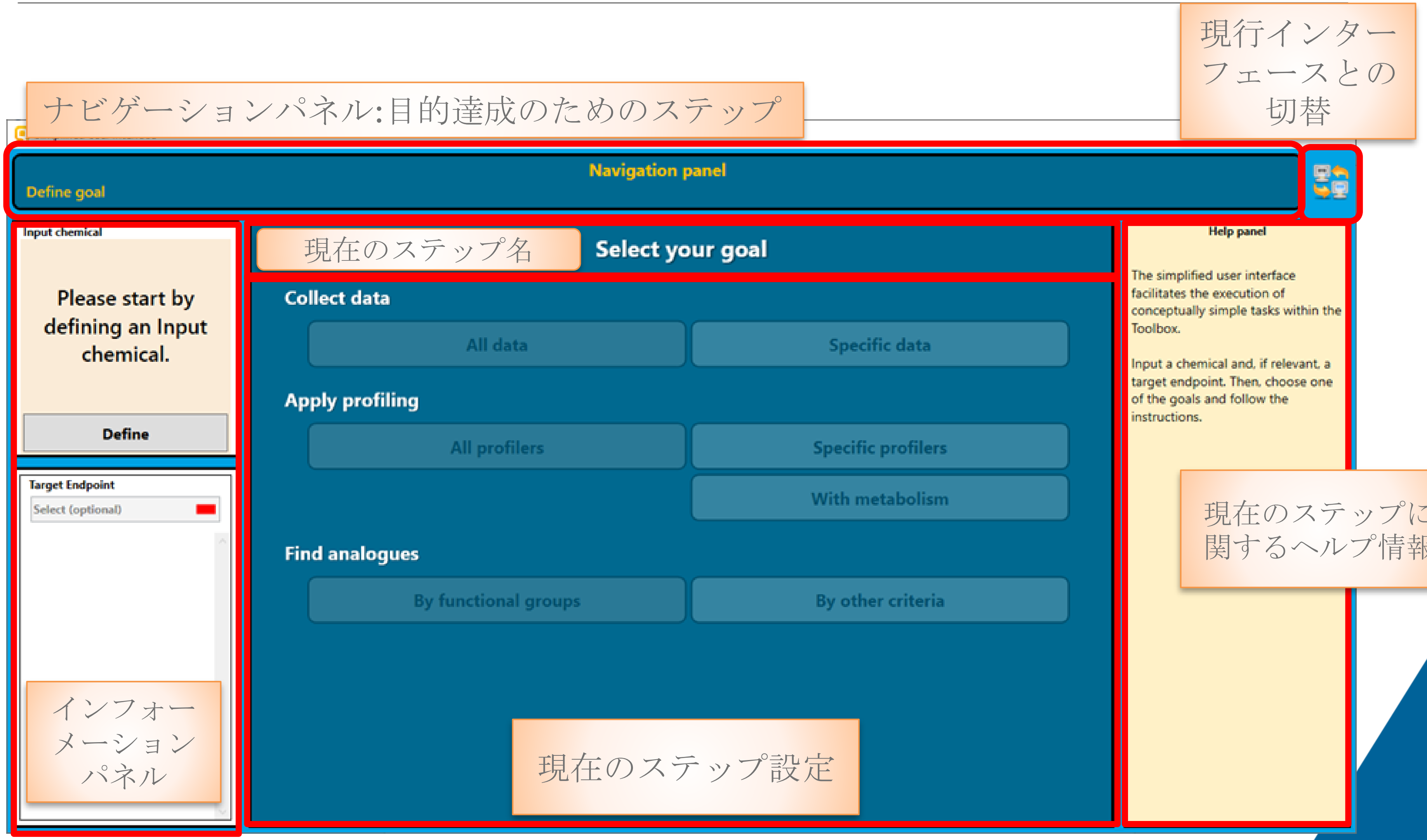
簡易版ユーザーインターフェース(SUI)

単一のタスクの実行を単純化するための新しいインターフェースを開発:

実験データの抽出
プロファイリング
類似物質の検索
代謝のシミュレーション
などなど。。。

上記の操作は新しくデザインされた直感的なインターフェースで"1-クリック"で実行。
SUIは今後より多くの機能が追加予定。
より複雑なタスクは現在のインターフェースで依然利用可能。

簡易版ユーザーインターフェース



規制への活用ー現在

カテゴリー整合性報告書

作用機序的及び構造的、代謝的類似性と実験データの整合性を考慮したカテゴリー（整合性）報告書を作成

報告書におけるRAAFの要素

報告書にECHAリードアクロス評価フレームワーク(ECHA's read-across assessment framework: RAAF)の要素を追加

データマトリックスのエクスポート

化学構造及びカテゴリーに関連する要素を含むToolboxデータマトリックスをエクセル形式でエクスポート

規制への活用ー今後

皮膚感作性のためのDefined ApproachをAutomated Workflow化

現在、バリデーション中の皮膚感作性に関するDefined Approachの一部にToolboxの利用を提案

一貫したアプリケーションのため、皮膚感作性を予測するためのautomated workflowがToolboxで利用可能.

このアプローチが容認されれば、ToolboxがOECDテストガイドラインの最初のin silicoツールになる可能性があり

今後のQSAR Toolbox

- 有害性評価及び規制上決定のための**規制における中心的なツール**
  - 簡素化 (automated workflows, Web API)
  - より多くの QSARs/ADMEデータ/プロファイラー
  - 分子経路/AOPsとのリンク
- カテゴリーアプローチ及び QSARs、毒性データための **オープンの, 拡張可能なプラットフォーム**
  - ウェブサービスを介しての機能提供 (プロファイラー, 計算機能/QSAR, シミュレーター, データアクセス)
  - ウェーブサービスを介しての外部QSARsとの連携
  - Toolbox APIの公開 (外部モジュールとの連携及びToolboxイクステンションとの連携)
  - 外部モジュールの接続のための簡易で透明性のある 手続き
- (Q)SAR及び知見の抽出、ツールの統合により、動物実験データと作用機序データを組みわせた**知見プラットホーム**
  - より多くのデータベース
  - AOP KBポータル (Effectopedia, AOP Wiki, ...)とのリンク
  - 毒性影響と毒性学的経路とのリンク
  - “omics” データを扱う新しい拡張機能New extensions for handling ‘omics data

ご清聴ありがとうございました

Masashi.HORIE@oecd.org

OECD QSAR Toolbox ウェブサイト:
https://qsartoolbox.org/
https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm
ダウンロード
- チュートリアル
- ヘルプデスク
- Public Discussion Forum

  etc.